

«Narcolepsia à luz dos conhecimentos atuais e perspectivas futuras na gestão desta patologia»

Ana Patrícia Pereira Calvo

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco José Alvarez Pérez

janeiro de 2024

«Narcolepsia à luz dos conhecimentos atuais e perspectivas futuras na gestão desta patologia»

Declaração de Integridade

Eu, Ana Patrícia Pereira Calvo, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41103 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 01 / 02 / 24



(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)

«Narcolepsia à luz dos conhecimentos atuais e perspectivas futuras na gestão desta patologia»

Dedicatória

Esta dissertação é dedicada, a todos aqueles que, de uma forma ou de outra, contribuíram positivamente para a elaboração deste projeto, assim como para o meu percurso académico.

«Narcolepsia à luz dos conhecimentos atuais e perspectivas futuras na gestão desta patologia»

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço ao meu orientador, Prof. Doutor Francisco Alvarez, pela disponibilidade, colaboração exemplar e apoio incondicional durante a elaboração desta dissertação.

Agradeço ainda à minha família, por serem um porto seguro, e uma fonte inesgotável de apoio e compreensão.

E finalmente, mas não menos importante, expresso a minha profunda gratidão às minhas amigas pelo companheirismo e pela partilha de experiências durante esta desafiadora jornada.

«Narcolepsia à luz dos conhecimentos atuais e perspectivas futuras na gestão desta patologia»

Resumo

A narcolepsia é um distúrbio neurológico, que se caracteriza por uma hipersonolência diurna, associada a um conjunto de outros sintomas. Esta patologia pode cursar com episódios de perda de força muscular súbita sem perda de consciência (cataplexia), alucinações hipnagógicas e/ou hipnopômpicas, e paralisia do sono.

Esta doença, apesar de relativamente rara, traz um impacto significativo na qualidade de vida, seja a nível individual, como social e profissional. Esta dissertação tem como intuito a disseminação de conhecimentos, assim como a consciencialização dos profissionais de saúde, para a existência desta patologia, de forma a promover um diagnóstico mais precoce e um tratamento mais atempado.

A metodologia baseou-se na pesquisa e análise de artigos científicos utilizando para tal, bases de dados informáticas, como a *Pubmed*, a *ScienceDirect*, a *SciELO - Scientific Electronic Library Online* e o *GoogleScholar*, assim como o recurso a livros e *guidelines*.

Este trabalho apresenta de uma forma sintetizada os mais recentes avanços científicos na gestão desta patologia assim como as possíveis abordagens futuras. Atualmente a terapêutica gira em torno da utilização de fármacos que diminuem a intensidade da sintomatologia. O oxibato de sódio, o modafinil, o pitolisant, o solriamfetol, a venlafaxina, a clomipramina, o metilfenidato e os derivados das anfetaminas são opções terapêuticas válidas e que devem ser consideradas tendo em conta o indivíduo e os seus sintomas predominantes. Neste momento, estão em estudo novas substâncias que podem vir a impactar significativamente o panorama terapêutico. As perspectivas futuras apontam para a possibilidade do aparecimento de novas classes farmacológicas capazes de atuar na base fisiopatológica da doença, alterando a sua progressão natural.

Palavras-chave

Narcolepsia; narcolepsia tipo 1; narcolepsia tipo 2; distúrbios do sono; sonolência diurna excessiva; cataplexia; hipocretina; orexina; diagnóstico de narcolepsia; etiologia da

«Narcolepsia à luz dos conhecimentos atuais e perspectivas futuras na gestão desta patologia»

narcolepsia; fisiopatologia da narcolepsia; comorbidades da narcolepsia; tratamento da narcolepsia.

Abstract

Narcolepsy is a neurological disorder characterized by daytime hypersomnolence associated with a set of other symptoms. This pathology may present with episodes of sudden loss of muscle strength without loss of consciousness (cataplexy), hypnagogic and/or hypnopompic hallucinations, and sleep paralysis. This disease, although relatively rare, has a significant impact on quality of life, both individually, socially and professionally.

This dissertation aims to disseminate knowledge, as well as raise awareness among health professionals about the existence of this pathology, in order to promote an earlier diagnosis and more timely treatment.

The methodology was based on the search and analysis of scientific articles using computer databases, such as Pubmed, ScienceDirect, SciELO - Scientific Electronic Library Online and GoogleScholar, as well as the use of books and guidelines.

This work succinctly presents the latest scientific advancements in the management of this pathology, along with potential future approaches. Presently, the therapeutic strategy revolves around the utilization of medications aimed at mitigating symptom intensity. Sodium oxybate, modafinil, pitolisant, solriamfetol, venlafaxine, clomipramine, methylphenidate, and amphetamine derivatives stand as viable therapeutic options, with due consideration to individual variations and predominant symptoms. Currently, novel substances are under investigation, holding promise for a substantial impact on the therapeutic landscape. Prospective developments suggest the potential emergence of new pharmacological classes capable of intervening in the pathophysiological foundation of the disease, thereby altering its natural progression.

Keywords

Narcolepsy; narcolepsy type 1; narcolepsy type 2; sleep disorder; excessive daytime sleepiness; cataplexy; hypocretin; orexin; narcolepsy diagnosis; narcolepsy etiology;

«Narcolepsia à luz dos conhecimentos atuais e perspectivas futuras na gestão desta patologia»

narcolepsy physiopathology; narcolepsy comorbidities; narcolepsy therapy.

Índice

1	Introdução.....	1
2	Metodologia.....	3
3	Sono e vigília	5
3.1	Fisiologia do Sono e vigília	5
3.2	Distúrbios do Sono e vigília	8
4	Narcolepsia.....	11
4.1	Epidemiologia	11
4.2	Etiofisiopatologia.....	12
4.3	Sinais/Manifestações Clínicas	14
4.4	Diagnóstico	16
4.4.1	Critérios Diagnósticos	16
4.4.2	Diagnósticos Diferenciais.....	17
4.4.3	Alterações na Arquitetura do Sono e achados polissonográficos	18
4.4.4	Teste de Latências Múltiplas do Sono.....	19
4.5	Comorbilidades.....	20
4.6	Abordagem Terapêutica.....	22
4.6.1	Terapêutica Farmacológica	22
4.6.2	Terapêutica Não-Farmacológica	26
4.6.3	Populações Especiais.....	27
4.7	Conclusões e Perspetivas futuras.....	29
5	Bibliografia.....	31

«Narcolepsia à luz dos conhecimentos atuais e perspectivas futuras na gestão desta patologia»

Lista de Figuras

Figura 1 – Fisiologia do Sono

Figura 2 – Fácies de Cataplexia

«Narcolepsia à luz dos conhecimentos atuais e perspectivas futuras na gestão desta patologia»

Lista de Acrónimos

ICD-11	International Classification of Diseases 11 th Revision
NT1	Narcolepsia do tipo I
NT2	Narcolepsia do tipo II
NREM	Sono sem movimentos rápidos dos olhos
REM	Sono com movimentos rápidos dos olhos
EEG	Eletroencefalografia
EOG	Eletro-oculografia
EMG	Eletromiografia
AVC	Acidente vascular cerebral
LCR	Líquido cefalorraquidiano
HCRT1	Recetor da hipocretina 1
HCRT2	Recetor da hipocretina 2
ICSD-3	International Classification of Sleep Disorders - 3 rd Edition
UNS	Ullanlinna Narcolepsy Scale
SNS	Swiss Narcolepsy Scale
ESS	Epworth Sleepiness Scale
EUA	Estados Unidos da América
EMA	Agência Europeia do Medicamento
USFDA	United States-Food and Drug Administration

«Narcolepsia à luz dos conhecimentos atuais e perspectivas futuras na gestão desta patologia»

1 Introdução

Os distúrbios do sono e vigília são um conjunto de patologias que alteram os padrões de sono ditos normais. Podem ser considerados como uma das queixas mais frequentes entre os utentes, em especial, devido ao modo como estas desordens conduzem a alterações significativas no quotidiano.(1,2)

A *International Classification of Diseases 11th Revision* (ICD-11) classifica estes distúrbios em diferentes categorias, sendo elas: os distúrbios associados a insónia, os distúrbios respiratórios relacionados com o sono, os distúrbios do ritmo circadiano, os distúrbios do movimento relacionados com o sono, os distúrbios associados a parassónias, e finalmente, os distúrbios associados a hipersonolência, sendo que a narcolepsia se enquadra neste último.(3)

Assim, a narcolepsia é uma disfunção neurológica, que se caracteriza por uma hipersonolência diurna, associada a um conjunto de outros sintomas. Esta patologia pode cursar com episódios de perda de força muscular súbita sem perda de consciência (cataplexia), alucinações hipnagógicas e/ou hipnopômnicas, e paralisia do sono.(2,4) A literatura distingue 2 tipos de narcolepsia, tendo em conta a etiologia e as manifestações clínicas, a do tipo I (NT1) quando associada a cataplexia, e a do tipo II (NT2) quando não associada.(2,5)

Em termos de gestão desta patologia, são comumente relatados tanto o subdiagnóstico, como o atraso significativo na deteção. Além disto, este distúrbio traz um impacto significativo na qualidade de vida, seja a nível individual, como social e profissional. Assim, é imperativo aumentar a consciencialização e promoção de conhecimentos sobre esta doença, de forma a proporcionar um diagnóstico e tratamento cada vez mais atempado e efetivo.(4,6)

Através desta dissertação pretende-se realizar uma revisão dos conhecimentos atuais sobre vários tópicos dentro da Narcolepsia. Para tal, esta dissertação abordará a patologia de forma holística, incidindo sobre uma variedade de conteúdos, incluindo, a epidemiologia, a etiofisiopatologia, as manifestações clínicas, o diagnóstico, as comorbilidades, e finalmente, a abordagem terapêutica. Em forma de conclusão serão discutidas as perspectivas futuras na gestão dos pacientes que sofrem de Narcolepsia.

«Narcolepsia à luz dos conhecimentos atuais e perspectivas futuras na gestão desta patologia»

2 Metodologia

A metodologia utilizada baseou-se na pesquisa e análise de artigos científicos utilizando para tal, bases de dados informáticas, como a *Pubmed*, a *ScienceDirect*, a *SciELO - Scientific Electronic Library Online* e o *GoogleScholar*, assim como o recurso a livros e *guidelines*.

Desta forma, seleccionaram-se as seguintes palavras-chaves que nortearam a pesquisa, sendo elas: *narcolepsy; sleep disorder; excessive daytime sleepiness; cataplexy, hypocretin, orexin, REM sleep; narcolepsy and incidence; narcolepsy AND diagnosis; polysomnography AND narcolepsy; narcolepsy AND etiology; narcolepsy AND H1N1 narcolepsy AND physiopathology; narcolepsy AND therapy; narcolepsy AND pregnancy; narcolepsy AND guidelines; sodium oxybate; pitolisant; solriamfetol; modafinil; pediatric narcolepsy; narcolepsy AND comorbidities; narcolepsy AND diabetes; narcolepsy AND depression; idiopathic hypersomnia.*

Os critérios para inclusão de artigos compreendem artigos em língua inglesa e publicados entre os anos de 2016 e 2023. Foi ainda, privilegiado o uso de artigos cuja tipologia se incluía, em *Clinical Trial, Meta-Analysis, Systematic Review, e Randomized Controlled Trial*. Para terminar, foi realizada uma seleção tendo em conta a relevância, adequação e fator de impacto dos mesmos.

A pesquisa foi realizada entre 16 de abril de 2023 e 12 de dezembro de 2023

«Narcolepsia à luz dos conhecimentos atuais e perspectivas futuras na gestão desta patologia»

3 Sono e vigília

3.1 Fisiologia do Sono e vigília

O ciclo do sono-vigília é um processo composto por 3 fases fundamentais: a vigília, o sono NREM e o sono REM. Cada uma destas etapas apresenta características particulares, que serão abordadas detalhadamente adiante. O ciclo de sono-vigília varia de indivíduo para indivíduo, e apresenta ainda, um padrão mutável ao longo da vida, isto é, estima-se que a duração dos períodos de sono venha a diminuir tendencialmente com o envelhecimento.(2,7)

O sono pode ser definido através de uma combinação entre critérios comportamentais e fisiológicos (baseados maioritariamente no uso de eletroencefalografia [EEG], eletro-oculografia [EOG] e eletromiografia [EMG]). Tendo em conta a sua estrutura, podemos dividir o sono em duas fases principais o sono REM e o sono NREM, sendo que este último pode ser subdividido em N1, N2 e N3. Ao longo do período de sono vão havendo vários ciclos NREM-REM, que diferem entre si na duração de cada uma das fases do sono.(7)

Antes de mais uma breve explicação sobre os tipos de ondas que é possível encontrar no EEG de um indivíduo adulto. Cada uma destas ondas é identificável em momentos específicos dos diferentes estados de vigília e fases do sono:(7)

- Ondas *Alpha*: têm um ritmo entre os 8-13 Hz, e são ondas características do estado de vigília;
- Ondas *Beta*: apresentam uma frequência superior a 13 Hz;
- Ondas *Theta*: têm uma frequência que varia entre 4-8 Hz;
- Ondas Delta: apresentam um ritmo entre 0.5-4 Hz. Uma variante deste grupo são as ondas lentas, cuja frequência se encontra especificamente entre os 0.5-2 Hz e amplitude é superior a 75 μ V;
- *Vertex sharp waves*: ondas agudas bem contornadas, cuja fase inverte no ápice.
- *Sleep spindle*: São ondas de frequência entre os 12-18 Hz, e cuja duração varia entre os 0.5-1.5 segundos.
- Complexos K: Corresponde uma área, com duração superior a 0.5 segundos, que se destaca no traçado de EEG. Apresenta uma componente bifásica, isto é, uma onda negativa imediatamente seguida de uma componente positiva. Estes complexos são frequentemente seguidos por *sleep spindle's*.
- Ondas em dentes de serra: ondas com morfologia triangular.

O sono NREM caracteriza-se por uma atividade e tónus muscular moderadamente diminuídos, pela imobilidade corporal, mas ainda assim com capacidade para realizar mudanças posturais, e por movimentos oculares lentos. Ao nível eletroencefalográfico, a fase N1 caracteriza-se pela presença de menos de 50% de ondas *alpha*, e pela combinação entre ondas *theta* e ondas *beta*. Numa fase final de N1 é possível ainda identificar *vertex sharp waves*. Na fase N2 predomina a presença de ondas *theta*, associado à existência de uma percentagem inferior a 20% de ondas lentas. São ainda características desta fase a presença de *sleep spindles*, complexos K e *vertex sharp waves*. Finalmente, a fase N3 define-se pela presença de mais de 20% de ondas lentas. Esta fase, é tendencialmente mais longa durante os primeiros ciclos NREM-REM, sendo conhecida como a fase do sono mais reparadora.(7)

Os ciclos de sono-vigília, tendem a começar normalmente pela fase N1 do sono NREM, contudo isso pode não se aplicar em situações de privação de sono ou em patologias como a narcolepsia, onde existe uma passagem abrupta do estado de vigília para fases de sono mais profundas, como a N2 ou mesmo para o sono REM.(2,7)

A ausência de atividade, o tónus muscular muito diminuído/atonia total, e os movimentos oculares rápidos são características definidoras do sono REM. Durante esta etapa, é possível identificar como dominantes, os ritmos rápidos e a atividade de ondas *theta*, conjuntamente podem ser encontradas ondas dente de serra. Em situações fisiológicas, num adulto, o sono REM corresponde a aproximadamente 25% do período total de sono, começando em média 60-90 minutos depois do início do sono.(7)

No domínio da neurofisiologia, o sono e a vigília são regulados pela interação entre circuitos neuronais colinérgicos, noradrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos e histaminérgicos.(7)

Durante o período de vigília, existe uma elevada ativação dos neurónios excitatórios noradrenérgicos do *locus coeruleus*, dos circuitos histaminérgicos hipotalâmicos posteriores, das projeções neuronais serotoninérgicas no núcleo dorsal rafe e finalmente, dos neurónios colinérgicos localizados na junção mesopontina. Os neurónios produtores de hipocretina, através das suas projeções neuronais excitatórias sobre as estruturas acima mencionadas, surgem aqui como importante fator na regulação do sono e vigília.(7)

A redução da atividade da hipocretina é responsável pela indução do estado de sono. De forma geral, o sono é iniciado e mantido, através das projeções inibitória dos núcleos

REM. Nesta fase o padrão cíclico NREM-REM ainda não se encontra estabelecido, sendo comum a passagem imediata do estado de vigília, para o sono REM. As necessidades de sono tendem a diminuir, alcançando em média de 10 h/dia entre os 3-5 anos.(7)

Durante a infância, para além do impacto já reconhecido ao nível do desenvolvimento cognitivo e da memória (7), os padrões de sono inadequados parecem estar relacionados com o desenvolvimento de sintomas de ansiedade e impulsividade em crianças, bem como a níveis mais elevados de hiperatividade e problemas de conduta.(9)

No decorrer da vida adulta, as necessidades de sono tendem a ser muito variáveis entre indivíduos, podendo ser influenciadas por fatores biológicos, sociais, culturais e mesmo ambientais. Apesar disto, estima-se que em média um indivíduo adulto necessita de 7,5 a 8 horas de sono diário.(2,7)

Com o envelhecimento, existe tendencialmente um aumento do período de vigília, uma diminuição das ondas lentas, bem como um aumento da fase N1 do sono NREM.(7) Na população geriátrica, a dificuldade em dormir surge como uma queixa extremamente comum. O sono muito fragmentado, com inúmeros despertares noturnos, tem sido relacionado de forma consistente, com consequências negativas na cognição, com o aumento do risco de demência, bem como do risco cardiovascular, nesta população.(10)

3.2 Distúrbios do Sono e vigília

A ICD-11 classifica os distúrbios de sono e vigília em diversas categorias, que serão mais detalhadamente abordadas adiante.

A primeira destas categorias, inclui os distúrbios associados a insónia, entidades muito frequentes, e que podem ser subdivididos, consoante a sua extensão temporal, em agudos (<3 meses) ou crónicos (≥3 meses).(3) Caracterizam-se pela incapacidade de iniciar ou manter o sono e/ou por despertares prematuros, mesmo perante condições propícias ao sono. Como resultado desta dificuldade, surgem relatos de má qualidade do sono, e sintomas de comprometimento da atividade diurna.(7) O tratamento deve ser individualizado, e pode basear-se em intervenções tanto farmacológicas, como cognitivo-comportamentais.(11,12)

Os distúrbios respiratórios relacionados com o sono são outra destas categorias, e enquadra grupos de patologias como as apneias centrais do sono, os distúrbios de sono relacionados com hipoxemia ou hipoventilação, e a apneia obstrutiva do sono. Esta última é considerada como um dos distúrbios de sono-vigília mais frequente, estimando-se que a prevalência varie entre os 9-38% na população adulta.(13) A apneia obstrutiva do sono é caracterizada pela ocorrência de episódios de apneia/hipopneia durante o sono, como resultado de uma obstrução das vias aéreas superiores. Frequentemente, tais episódios induzem hipoxemia, e culminam em breves despertares. A sonolência excessiva surge como um dos seus sintomas mais habitualmente relatado.(3) O diagnóstico realiza-se maioritariamente com recurso a uma história clínica detalhada bem como através de polissonografia.(14)

No caso dos distúrbios do ritmo circadiano, estes resultam de uma assincronia entre o ritmo circadiano interno e tempo externo.(7) Incluem uma diversidade de patologias como os transtornos da fase do sono (avançado, atrasado ou de não 24H), e os distúrbios do tipo *jet lag* e do tipo trabalho por turnos.(3)

Os distúrbios do movimento relacionados com o sono são perturbações motoras, nas quais existem movimentos simples, ou até mesmo estereotipados, que impactam negativamente o ciclo de sono. Estes episódios podem manifestar-se já durante o sono, ou no momento de adormecer. Alguns exemplos destes distúrbios são: o distúrbio periódico do movimento dos membros; o bruxismo relacionado com sono; os transtornos do comportamento do sono REM; e a síndrome das pernas inquietas. Apesar deste último ocorrer ainda durante o período de vigília, existem manifestações durante o sono, motivo pelo qual se enquadra neste grupo.(3) Pacientes que sofrem desta patologia, têm uma maior propensão para apresentar um sono mais leve e fragmentado, assim como movimentos dos membros inferiores durante o sono.(15)

Os distúrbios associados a parassónias correspondem a um cluster de alterações comportamentais que ocorrem durante o sono, ou durante as transições sono-vigília ou vice-versa. Englobam movimentos complexos, comportamentos anormais ou bizarros, emoções, perceções, sonhos e alterações autonómicas.(3)

Para além da narcolepsia, o tema central desta dissertação, os distúrbios associados a hipersonolência, reúnem ainda mais algumas patologias, tais como, a hipersónia idiopática, o Síndrome de *Kleine-Levin*, a síndrome do sono insuficiente, e as hipersónias associadas a condições médicas, transtornos mentais ou medicamentos.(3,7)

«Narcolepsia à luz dos conhecimentos atuais e perspectivas futuras na gestão desta patologia»

4 Narcolepsia

4.1 Epidemiologia

Em termos epidemiológicos, estima-se que a prevalência da narcolepsia, a nível mundial, se encontre entre os 25-50 casos por cada 100 000 indivíduos.(16)

Na Europa, calcula-se que a prevalência desta patologia seja de 47 pacientes por cada 100 000 indivíduos, enquanto a incidência anual varia entre os 0,64-1,37/100 000 habitantes. Mais especificamente na Alemanha, um estudo populacional, aponta para que em 2018, a prevalência fosse de aproximadamente 17,88/100 000 habitantes, enquanto a incidência seria de 0,79/100 000 indivíduos/ano.(17)

Adicionalmente, nos Estados Unidos da América (EUA), em 2016, foi relatada uma prevalência de 44,3 pacientes por cada 100 000 indivíduos.(18) Israel e a Arábia Saudita surgem como os países onde a prevalência é mais baixa, sendo esta inferior a 10 pacientes por cada 100 000 indivíduos.(16)

Assim, demonstra-se a existência de uma elevada heterogeneidade na prevalência/incidência de narcolepsia a nível global, hipotetizando-se como causa, as disparidades em termos de critérios diagnósticos, bem como possíveis variantes étnicas e/ou raciais.(16)

Em relação ao do início dos sintomas, observa-se a existência de dois picos, o primeiro durante a adolescência (\approx 15 anos), e o segundo, mais tarde, por volta dos 35 anos. No que concerne à distribuição entre géneros, não se observam diferenças significativas de incidência entre o sexo masculino e feminino.(19)

4.2 Etiofisiopatologia

A narcolepsia pode ser dividida em dois grupos, tendo em conta, tanto a sua etiofisiopatologia, como as suas manifestações clínicas. O primeiro deles a NT1, também conhecida como narcolepsia associada a cataplexia, é caracterizada pela destruição dos neurónios produtores de hipocretina/orexina na zona lateral do hipotálamo, culminando na diminuição deste neurotransmissor no líquido cefalorraquidiano (LCR). No que diz respeito à NT2, não estão presentes nem diminuições dos níveis de hipocretina no LCR, nem cataplexia.(20–22) Importa destacar, que esta última, tem ainda uma etiologia bastante desconhecida, sendo mesmo considerada por alguns autores como uma forma prodrómica ou uma apresentação incompleta da NT1.(19)

O sistema das orexinas, também denominado hipocretinas, é constituído por 2 neuropéptidos produzidos, quase de forma exclusiva no hipotálamo, são eles, a orexina A/hipocretina 1, e a orexina B/hipocretina 2. Estes neurotransmissores, atuam em recetores acoplados a proteínas G, nomeadamente, no recetor da hipocretina 1 (HCRT1) que apresenta uma grande afinidade para a orexina A, e no recetor da hipocretina 2 (HCRT2), não seletivo, e cuja afinidade é semelhante para ambos os neuropéptidos. Estes recetores encontram-se amplamente distribuídos por todo o sistema nervoso. Adicionalmente, já foram detetados, ainda que em muito menor proporção, no sangue, sistema gastrointestinal, pâncreas, glândulas suprarrenais, tecido adiposo, sistema reprodutor, entre outros.(22–24)

De aqui em diante, exclusivamente para os propósitos desta dissertação, e com o intuito de simplificar a sua interpretação, o termo «orexina» será empregue como uma representação do grupo das orexinas.

Existem uma infinidade de funções adstritas a este neurotransmissor, contudo uma das mais estudadas diz respeito à regulação do ritmo circadiano.(22,23) Neste âmbito, a orexina, mais especificamente a orexina A, estimula a atividade de neurónios monoaminérgicos que induzem o estado de vigília, e inibem o sono.(19) Como já referido anteriormente, a perda de neurónios produtores de orexina, encontra-se na base da NT1, surgindo a hipersonolência, como um dos sintomas mais característicos, desta diminuição de orexina. Assim, e com base nestes conhecimentos, para além da sua aplicabilidade dentro do campo da narcolepsia, atualmente os antagonistas dos recetores da orexina são utilizados no tratamento da insónia, em virtude do seu efeito de promoção do sono.(25) Outras funções deste neuropéptido, são por exemplo, a

regulação do apetite e da ingestão calórica, da cognição e motivação e de algumas funções autonómicas.(23)

Apesar de ainda se tratar de uma área de bastantes incertezas, a hipótese mais aceite é que a narcolepsia, surge de uma reação autoimune determinada pela interação entre fatores de risco genéticos e ambientais. De um ponto de vista genético, atualmente, considera-se que a positividade para o alelo HLA DQB1*06:02 está presente numa grande maioria dos portadores de NT1, sendo que a presença do mesmo contribui para um aumento de cerca de 5 vezes do risco de desenvolvimento de NT1, e em menor escala, mas ainda assim significativo, de NT2.(26)

Não obstante, ao aumento da predisposição demonstrada por vários estudos, é fundamental ressaltar que, apenas a presença deste alelo não é uma condição suficiente, nem necessária, para o desenvolvimento de narcolepsia, uma vez que, alguns estudos apontam que o mesmo pode estar presente em até 20 % da população saudável.(19,26) Para além do alelo HLA DQB1*06:02 são descritos na literatura, mais alguns alelos, que em menor escala, podem predispor ao aparecimento desta patologia, são eles: HLA-A*11:01, HLA C*04:01 e HLA B*35:01.(26)

Conforme citado, a suscetibilidade genética, não é uma condição suficiente para a ocorrência de doença, é a interação entre vários fatores que determina a ocorrência de uma resposta autoimune, que termine com a destruição dos neurónios produtores de orexina ao nível do hipotálamo. Existem uma variedade de fatores ambientais capazes de agir como precipitantes, são exemplos a vacinação, ou as infeções. A associação entre a vacinação/infeção por H1N1 e o aumento significativo de narcolepsia, que se seguiu, é um dos exemplos mais paradigmático. Podemos ainda mencionar as infeções por *Streptococcus* ou *Helicobacter pylori* como outros dos desencadeantes mais investigados.(19,21,26)

Para terminar este capítulo dedicado à etiofisiopatologia, reitera-se a importância da compreensão dos mecanismos subjacentes às manifestações clínicas e a sua relevância para a prevenção, diagnóstico e tratamento adequados. Apesar disto, é importante destacar que a pesquisa nesta área está em constante evolução, existindo ainda um longo caminho para percorrer para que seja possível decifrar todas as nuances por detrás desta patologia.

4.3 Sinais/Manifestações Clínicas

Ao longo deste capítulo serão abordados em maior pormenor as manifestações clínicas da narcolepsia.

A hipersonolência diurna caracteriza-se pela necessidade incontrolável de dormir durante os períodos de vigília, até mesmo em situações ou momentos inapropriados.(7) Surge como o sintoma inaugural mais habitualmente relatado, contudo, e em especial ao lidar com crianças e adolescentes, pode torna-se desafiante a distinção entre um quadro de hipersonolência, e a necessidade normal de sesta.(27)

Adicionalmente, é comum o aparecimento de alguns sintomas, com características semelhantes aos fenómenos que decorrem durante o sono REM.(2)

O primeiro deles, a cataplexia, um sintoma bastante característico desta patologia, que corresponde a episódios de perda súbita de força muscular sem perda de consciência, despoletados por emoções fortes. Por vezes, o hiato temporal entre o aparecimento da hipersonolência e a cataplexia é bastante longo.(2,27) Apesar disto, é importante ressaltar que a cataplexia não é um sintoma obrigatório nos quadros de narcolepsia, já que, como mencionado anteriormente, é precisamente esta manifestação um dos diferenciadores entre a NT1 e a NT2.(20)

Nas crianças, a apresentação clínica pode diferir daquela que é comumente encontradas nos adultos. A «fácies de cataplexia» (Fig.2) é uma manifestação que pode ser identificada em crianças com NT1, e que diferentemente da cataplexia acima citada, não é despoletada por um gatilho. Corresponde a uma expressão facial característica, marcada por fraqueza facial, ptose palpebral, abertura da boca e protrusão da língua.
(7)



Figura 2 – Fácies de cataplexia. Expressão facial característica, marcada por fraqueza facial, ptose palpebral, abertura da boca e protrusão da língua. Figura adaptada do livro *Neurology in Clinical Practice*. (From: Jankovic J, Mazziotta JC, L.Pomeroy S. BRADLEY and DAROFF'S NEUROLOGY In Clinical Practice. 8th Edition. J.Newman N, editor. 2021)

A paralisia sono é um fenómeno relativamente comum, que ocorre normalmente na transição sono vigília, ou vice-versa, e é caracterizado pela incapacidade de movimento durante períodos que podem variar de segundos a minutos. Comummente manifesta-se conjuntamente com sentimentos de ansiedade e alucinações.(28) São várias as circunstâncias que parecem estar relacionadas com o aumento da prevalência deste fenómeno, sendo sem dúvida a associação com a narcolepsia, uma das mais evidentes.(29) Um estudo recente, que inclui 89 pacientes com narcolepsia, demonstra que 59,1% dos integrantes deste grupo reportaram que sofrem deste sintoma.(30)

As alucinações hipnagógicas e hipnopômnicas são outro dos sintomas frequentemente relatados. Segundo o artigo supracitado, fazem parte das manifestações clínicas de 82% dos indivíduos estudados.(30) Tratam-se de alucinações visuais e/ou auditivas, que ocorrem, no caso das hipnagógicas ao adormecer, e no caso das hipnopômnicas ao acordar.(31)

Estima-se que o intervalo temporal entre o aparecimento dos primeiros dos sintomas e o diagnóstico de narcolepsia varie entre os 10 e os 15 anos. Assim, é crucial, promover um aumento dos conhecimentos sobre as várias apresentações clínicas desta patologia, de forma a encurtar esta lacuna temporal, e minimizar os impactos na qualidade de vida dos indivíduos.(27)

4.4 Diagnóstico

4.4.1 Critérios Diagnósticos

De forma geral, os critérios de diagnóstico da narcolepsia baseiam-se na combinação entre manifestações clínicas, e exames complementares de diagnóstico como a polissonografia noturna e o teste de múltiplas latências do sono, que serão abordados em subcapítulos adiante.(5)

A *International Classification of Sleep Disorders - 3rd Edition (ICSD-3)* apresenta um conjunto de critérios diagnósticos para esta patologia. Para a NT1 é necessário que o critério A se encontre presente, e pelo menos 1 dos subcritérios de B.

- A. Existência diária de períodos de hipersonolência diurna, com duração de pelo menos 3 meses.
- B. 1 ou mais dos seguintes:
 1. Cataplexia (mais de um episódio breve [$<2\text{min}$] de perda súbita de tônus muscular, geralmente simétrico e bilateral, sem perda de consciência) associado a achados específicos no teste de latências múltiplas do sono (latência média do sono ≤ 8 minutos e 2 ou mais períodos de sono REM no início do sono).
 2. Concentrações de hipocretina $1 \leq 110$ pg/mL no LCR.(32)

Caso no ponto B1 não seja alcançado o valor mínimo de 2 períodos de sono REM no início do sono, no teste de latências múltiplas do sono, um destes episódios pode ser substituído perante a ocorrência de 1 episódio de sono REM, que se inicie menos de 15 min depois do adormecer, numa polissonografia.(32) Alguns dados sugerem que uma latência do sono REM ≤ 15 min na polissonografia têm um elevado valor preditivo para o diagnóstico de NT1.(5)

Para a NT2 os critérios diagnósticos são semelhantes aos apresentados anteriormente para a NT1, apenas com a exceção, de que a existência de cataplexia e/ou diminuição da concentração de hipocretina 1 no LCR excluem por completo o diagnóstico. Deve ainda ser esclarecido se as alterações no teste de latências múltiplas do sono e a hipersonolência diurna não são resultado de outras circunstâncias ou quadros clínicos.(32)

Para além dos critérios diagnósticos da ICSD-3, existem ainda algumas escalas para triagem da narcolepsia, tais como a *Ullanlinna Narcolepsy Scale (UNS)*, *Swiss Narcolepsy Scale (SNS)* e a *Epworth Sleepiness Scale (ESS)*. Sarkanen et al., 2019

observaram que a UNS apresenta uma sensibilidade e a especificidade estimada de 83,5% e 84,1%, respetivamente, para a distinção entre a NT1 e outros distúrbios do sono. Concluindo assim, que valores abaixo de 9, na referida escala, sugerem uma baixa probabilidade de NT1.(33) Por outro lado, segundo Rosenberg et al., 2022, o questionário ESS, que avalia a hipersonolência diurna, surge como um elemento confiável para a avaliação da resposta terapêutica.(34)

4.4.2 Diagnósticos Diferenciais

Existem uma infinidade de patologias que podem mimetizar um quadro de narcolepsia, assim, torna-se essencial a realização de uma história clínica completa, avaliação dos hábitos de sono, e a exclusão de várias outras patologias que se possam assemelhar a este distúrbio.(35)

Em termos da hipersonolência diurna associada a narcolepsia, esta pode ser confundida com quadros de hipersonolência associadas a síndrome da apneia obstrutiva do sono, a privação do sono, a hipersonolência relacionada com álcool, tabaco ou drogas, a síndrome de *Kleine-Levin*, a hipersónia idiopática, a hipersonolência associada a distúrbios psiquiátricos, ou a desordens do ritmo circadiano.(7)

Por vezes a hipersonolência tem características distintas entre as diferentes patologias, é comum, os doentes com síndrome da apneia obstrutiva do sono, apresentarem uma hipersonolência experienciada logo após o acordar, ao contrário daqueles com narcolepsia.(2)

Phiri et al., 2023 relatam taxas de prevalência de hipersonolência, entre adolescentes, de até 31% para os consumidores de álcool e de 46% para os consumidores de tabaco. Estes dados, conjuntamente com os factos já amplamente evidenciados na literatura sobre o impacto significativo do uso de substâncias no sono de adolescentes, demonstram a importância do despiste do uso destas entidades como causa subjacente de hipersonolência diurna, em especial nesta faixa etária.(36)

A hipersonolência idiopática, difere da narcolepsia, pela ausência de 2 ou mais períodos de sono REM no início do sono no teste de latências múltiplas do sono.(32,35) Sowa, 2016 demonstra que a maioria dos pacientes com hipersónia idiopática, não apresenta paralisia do sono e alucinações hipnagógicas.(35)

As doenças psiquiátricas são outra causa frequente de hipersonolência diurna. Grigolon et al., 2019, relatam que 29,85% dos indivíduos com doença bipolar sofrem de hipersonolência.(37) Para além da patologia em si, também os fármacos utilizados para tratamento destas entidades podem ter efeitos semelhantes. Segundo o estudo realizado por Citrome, 2017, antipsicóticos como a olanzapina, a quetiapina ou a ziprasidona, são capazes de causar quadros de hipersonolência diurna, evidenciando assim a necessidade da avaliação cuidadosa da lista de fármacos.(38)

Os quadros de cataplexia típicos da narcolepsia, podem também ser erroneamente identificados como crises epiléticas, distúrbios neuromusculares, ataxias musculares, coreias, encefalites, perturbações da conversão, depressões, psicoses, e em especial nas crianças, transtornos de déficite de atenção e hiperatividade.(7)

4.4.3 Alterações na Arquitetura do Sono e achados polissonográficos

A polissonografia noturna faz parte de uma das abordagens diagnóstica da narcolepsia, dando informações sobre a arquitetura do sono.

Zhang et al., 2022 demonstraram que, comparativamente com a hipersónia idiopática, a NT1 apresenta um aumento do tempo que o indivíduo fica acordado após um episódio de sono inicial, do número de despertares noturnos/por hora, dos movimentos periódicos dos membros, assim como da percentagem de tempo que o indivíduo permanece em fase N1 do sono. Evidenciaram-se ainda reduções significativas, da eficiência do sono, da latência do sono (em especial do sono REM), assim como da quantidade de tempo que o utente permanece na fase N2.(5) Zhang et al., 2021, identificaram um aumento da fragmentação do sono noturno nos indivíduos com NT1, quando comparados com a população saudável. Esta mesma análise revelou ainda uma associação estatisticamente relevante entre a positividade para o alelo HLA DQB1*06:02 e a diminuição da fase de sono N2, quando comparados doentes com narcolepsia com a população saudáveis. Por outro lado, dentro do grupo de doentes, a positividade para o referido alelo, foi também associada ao aumento da percentagem de fase N1 do sono.(39)

Os achados polissonográficos apresentados por Zhang et al., 2022, indicam a existência de grandes semelhanças entre a NT2 e a hipersónia idiopática, com exceção do aumento da percentagem de sono REM e diminuição da latência do mesmo, associado à NT2.(5) Comparando os parâmetros polissonográficos entre a NT1 e a NT2, Zhang et

al., 2021 mostraram a existência de défices superiores na quantidade e arquitetura do sono na NT1.(39)

4.4.4 Teste de Latências Múltiplas do Sono

Tal como mencionado anteriormente, o teste de latências múltiplas do sono é um exame complementar de diagnóstico utilizado no diagnóstico de várias patologias do sono, entre as quais a narcolepsia. Este exame é realizado durante o dia, após a realização de uma polissonografia noturna. Consiste na promoção de episódios de sesta com duração média de 20 minutos, intercalado com intervalos de 2 horas de vigília. É calculada a latência média destes episódios de sono.(40) Assim, como já indicado, segundo a ICSD-3, é critério de diagnóstico de narcolepsia, uma latência média, neste teste, ≤ 8 minutos, assim como 2 ou mais períodos de sono REM no início do sono.(32,40)

4.5 Comorbilidades

O conhecimento sobre as comorbilidades apresenta um papel fundamental na abordagem integrada dos utentes que sofrem de narcolepsia, tendo impacto no diagnóstico, nas opções terapêuticas, no seguimento e no prognóstico.

Apesar da heterogeneidade entre os estudos apresentados por Li et al., 2021, estes concluíram que a prevalência de depressão ou de sintomas depressivos, em doentes com narcolepsia, foi de aproximadamente 32%, com 95% IC (28-36%). A análise comparativa dos estudos que incluíam um grupo de controlo saudável, concluíram ainda que existe um risco aumentado de depressão ou sintomas depressivos, nos doentes com narcolepsia.(41)

Tal como supramencionado, a orexina apresenta também um papel importante na regulação do apetite e da ingestão calórica, assim como da cognição.(23) As alterações do peso e a diabetes mellitus são portanto, outra das comorbilidades associadas a este distúrbio. Zhang et al., 2021 sugerem que os indivíduos adultos que sofrem de narcolepsia têm um IMC 15% acima da média da população. Demonstram ainda, uma associação entre o aumento deste parâmetro e uma diminuição significativamente relevante da eficiência do sono, quando comparados com a população saudável.(39) Um estudo realizado por Van Holst et al., 2016 mostra que os indivíduos com narcolepsia, mesmo depois de saciados, ingeriram 4 vezes mais calorias que os indivíduos do grupo de controlo, tendo sido sugerido que este poderia ser um dos mecanismos por detrás do aumento do IMC.(42) Mohammad et al.,2021 avaliaram o perfil metabólico dos doentes com narcolepsia, concluindo que existe um aumento da prevalência de obesidade (log OR = 0,93 [0,73–1,13], $P < 0,001$), de diabetes mellitus (log OR = 0,64 [0,34, 0,94], $P < 0,001$), de hipertensão arterial (log OR = 0,33 [0,11, 0,55], $P < 0,001$) e de dislipidemia (log OR = 1,19 [0,60, 1,77], $P < 0,001$) quando comparados com os grupos de controlo saudáveis.(43)

As disfunções cognitivas são outra das comorbilidades associáveis à narcolepsia. Filardi et al.,2021 mostraram que pacientes com NT1 apresentam um desempenho reduzido na maioria das funções relacionadas com a atenção. Dentro deste assunto, evidenciaram tempos de reação mais lentos, e uma diminuição acentuada do desempenho numa determinada tarefa ao longo do tempo. A atenção sustentada e vigilância surgem como as funções mais deficitárias, nesta população. Como consequência, são evidenciados baixos desempenhos na condução de veículos, com aumento das colisões e dos episódios de condução fora da estrada, em simulações. De forma geral, nas funções

executivas não foram encontradas alterações significativas. Os estudos analisados sobre a NT2 foram muito mais escassos, quando comparados com a NT1, apesar disto foi evidenciado que na NT2, a área da atenção foi aquela que demonstrou mais anomalias.(44) Em termos sensoriais, foram ainda descritos na literatura, impactos negativos na função olfativa, nestes indivíduos.(2)

Knechel et al.,2022, estudaram a associação entre a hipersonolência diurna e o risco de quedas. Desta avaliação foram obtidos resultados muito dispares, havendo até mesmo estudos que não evidenciavam qualquer correlação. Apesar disto, algumas das pesquisas demonstraram a existência de um aumento de até 2 vezes do número de quedas autorrelatadas, em idosos com níveis mais altos de hipersonolência diurna. Foi ainda referido que um dos estudos mais consistente, revelou uma correlação positiva, tendo sido levantada a possibilidade de este poder ser um parâmetro a ser tido em conta durante a avaliação de determinadas populações.(45)

Assim, para concluir, ficou demonstrado que a narcolepsia tem numerosas comorbilidades que devem ser tidas em conta, aquando do diagnóstico e durante o seguimento dos utentes que padecem desta patologia. O despiste da depressão e a triagem atempada das alterações metabólicas nestes doentes são exemplos de fatores importantíssimos na redução das taxas de morbimortalidade nesta população.(41,43)

4.6 Abordagem Terapêutica

4.6.1 Terapêutica Farmacológica

Relativamente às terapêuticas farmacológicas, as *guidelines* europeias mais recentes remontam ao ano de 2021. Segundo as mesmas, não são recomendados quaisquer fármacos capazes de modificar o curso da doença, tornando as abordagens terapêuticas apenas uma estratégia para controlo sintomático. Nos adultos, para a redução da hipersonolência diurna são apresentados, o modafinil, o pitolisant, o oxibato de sódio e o solriamfetol, como alternativas terapêuticas com elevada robustez. Por outro lado, o metilfenidato e os derivados das anfetaminas surgem com opções com recomendação mais fraca. No caso dos episódios de cataplexia são fortemente recomendados, o oxibato de sódio, a venlafaxina e a clomipramina. O pitolisant apresenta aqui uma recomendação com robustez mais baixa. Nas crianças, o panorama é um pouco diferente, o oxibato de sódio é o único fortemente recomendado, nesta faixa etária, tanto para a diminuição da hipersonolência, como dos episódios de cataplexia.(46) As *guidelines* desenvolvidas pela *American Academy of Sleep Medicine* indicam propostas terapêuticas, para adultos, semelhantes às anteriormente relatadas.(47)

Lehert et al.,2018 realizaram uma meta-análise que comparava a eficácia de 3 dos fármacos, utilizados atualmente no tratamento da narcolepsia. Quando comparados com o grupo de placebo, foi demonstrada uma redução significativa da hipersonolência diurna. O primeiro deles o pitolisant até 40 mg/d (0.54) (95% CI = 0.14% a 0.95%) (p < 0.001), seguido do modafinil (200-400 mg/d) (0.36) (95% CI = 0.18% a 0.55%) (p < 0.001) e finalmente o oxibato de sódio 9 g/d (0.35) (95% CI = 0.02% to 0.68%) (p = 0.048). Ainda tendo em conta a mesma variante, quando comparados entre si, nenhum deles apresentou diferenças significativas.(48) Fabara et al.,2021, avaliaram vários ensaios clínicos que incluíam pitolisant e modafinil, apresentando dados que corroboram a afirmação anterior.(49) Lehert et al.,2018 avaliaram ainda os efeitos na diminuição dos episódios de cataplexia, obtendo resultados significativamente relevantes apenas para oxibato de sódio 9 g/d (SMD = -0.41) (95% CI = -0.79% to 0.032%) (p = 0.023) (DWRC = -5.2) e para o pitolisant até 40 mg/d (SMD = -0.52) (95% CI = -0.90% to -0.13%) (p < 0.001) (DWRC = -5.9).(48)

Solriamfetol, um inibidor seletivo da recaptção de dopamina e noradrenalina, foi um fármaco aprovado recentemente em Portugal para o tratamento da narcolepsia, devido aos seus efeitos promotores da vigília. Thorpy et al., 2019 analisaram a eficácia do uso deste fármaco nas dosagens de 300 mg e de 150 mg, e compararam com um grupo placebo. Foi demonstrado um aumento estatisticamente significativo (p < 0.0001) do

tempo de latência do sono no teste de manutenção da vigília, assim como uma diminuição do score de ESS ($p < 0.0001$).⁽⁵⁰⁾ Em termos de efeitos sobre os episódios de cataplexia, não foi encontrada qualquer correlação.⁽⁵¹⁾ Os efeitos adversos mais frequentemente associados ao uso deste fármaco são as cefaleias, náuseas, diminuição do apetite e a xerostomia.^(50,52) Emsellem et al., 2020 comprovaram ainda uma melhoria do estado funcional, da qualidade de vida e da produtividade laboral associada às doses anteriormente referidas.⁽⁵³⁾

Tal como supracitado, o pitolisant apresenta efeitos tanto na diminuição da hipersonolência diurna, como dos episódios de cataplexia.^(48,54) Dauvilliers et al., 2023 avaliaram a eficácia do pitolisant em crianças com mais de 6 anos, demonstrando uma diminuição da pontuação na escala de UNS (diferença média entre o grupo de placebo e o grupo medicado com pitolisant de -3.7 ; 95% IC -6.4 a -1.0 , $p=0.007$). As doses aplicadas foram crescentes ao longo do ensaio, tendo em conta a tolerabilidade do indivíduo, de mencionar que a dose de 40 mg foi restringida a indivíduos com mais de 40 kg.⁽⁵⁵⁾ Setnik et al., 2020 avaliaram o seu potencial de abuso, demonstrando que este é semelhante ao apresentado pelo grupo de controlo medicado com placebo, e significativamente menor quando comparado com a fentermina. Assim, concluiu-se que existe um baixo risco de abuso associado ao uso de pitolisant.⁽⁵⁶⁾ Ainda em termos de escolha terapêutica é necessário ter em conta as possíveis interações medicamentosas, de referir os inibidores do CYP2D6, tais como a fluoxetina ou a paroxetina, que devem ser utilizados com precaução. São também apresentadas possíveis reduções de eficácia dos contraceptivos orais, aspeto que deve ser tido em consideração durante a abordagem terapêutica de mulheres em idade reprodutiva.⁽⁵⁴⁾

Assim como o pitolisant, existem outros fármacos, com um mecanismo de ação semelhante, isto é, que atuam igualmente, como antagonista/ agonista inverso dos recetores de histamina 3. O enerisant é um destes casos, e foi recentemente estudado de forma a avaliar qual o seu impacto no tratamento da narcolepsia. Os resultados desta investigação não foram muito esclarecedores, demonstrando apenas que as doses mais altas desta substância eram mal toleradas pelos utentes, enquanto as mais baixas não demonstravam uma eficácia significativa na redução da hipersonolência diurna.⁽⁵⁷⁾

O oxibato de sódio surge como uma das substâncias mais amplamente estudadas, demonstrando efeitos significativos, tanto em adultos como em crianças, na diminuição da hipersonolência e no número de episódios de cataplexia.^(48,58,59) Em adultos, foi ainda descrito por Dauvilliers et al., 2017, o seu efeito no aumento da qualidade do

sono noturno quando usado em monoterapia ou em associação com o modafinil.(60) Para a mesma associação, Black et al., 2016 evidenciaram um aumento significativamente superior da latência média do sono no teste de latências múltiplas do sono, quando comparado com o uso isolado de modafinil ($p < 0,05$). (61) O perfil de segurança do oxibato de sódio é bastante consistente para todas as faixas etárias a partir dos 7 anos. Os efeitos adversos mais relatados são as cefaleias e a nasofaringite nos adultos, e a enurese, as náuseas e os vômitos nas crianças.(58,62)

Encontram-se atualmente em estudo, novas substâncias, semelhantes ao oxibato de sódio, que podem vir a ter uma contribuição promissora no tratamento da narcolepsia.

O oxibato de sódio com baixo nível de sódio é um fármaco aprovado para o tratamento da narcolepsia nos EUA, contudo, até ao momento não foi encontrada qualquer aprovação pela Agência Europeia do Medicamento (EMA). Tal como o próprio nome indica, este fármaco apresenta um teor reduzido de sódio, para a mesma proporção ativa de oxibato, quando comparado com o oxibato de sódio comum. Dauvilliers et al., 2022 avaliaram a eficácia do uso em monoterapia do oxibato de sódio com baixo nível de sódio, concluindo que este teve um efeito estatisticamente significativo no aumento dos dias livres de cataplexia, quando comparado com o grupo medicado com o placebo. Em forma de conclusão, é ainda sugerido por este grupo de investigadores, que em estudos subsequentes sejam monitorizados de forma rigorosa alguns parâmetros vitais, como a pressão arterial, de forma a perceber se existe uma diminuição das comorbilidades cardiometabólicas e do risco cardiovascular, associado ao uso de oxibato de sódio com baixo nível de sódio em detrimento do oxibato de sódio comum.(63) Em relação ao perfil de segurança do oxibato de sódio com baixo nível de sódio, Bogan et al., 2023 concluíram que este era coincidente com o oxibato de sódio. Os efeitos adversos mais comumente relatados foram as cefaleias, as tonturas e a nasofaringite.(64)

Como já mencionado acima, o oxibato de sódio tem um papel extremamente importante no tratamento dos distúrbios do sono noturno associado à narcolepsia.(60) Contudo, o seu padrão de administração surge como um fator limitante à sua utilização, já que requer uma segunda toma aproximadamente 2,5/4 h após a primeira (1ª toma ao deitar). Assim, foi recentemente aprovada pela *United States-Food and Drug Administration* (USFDA) uma versão de libertação prolongada, com o intuito de combater este problema. Até ao momento não foi encontrada uma aprovação pela EMA. Segundo o ensaio clínico (III fase) realizado por Roth et al., 2022 foram demonstradas melhorias estatisticamente significativas ($p < 0,001$) na qualidade do

sono noturno, quando comparado com o placebo. De destacar, a redução do tempo despendido em sono REM, com $p < 0,001$ para todas as dosagens, assim como da fase N1, com $p < 0,05$ para a dosagem 6 g, e um $p < 0,001$ para as dosagens de 7,5 g e 9 g. Identificável ainda um aumento do tempo despendido em N3, com $p < 0,001$ para todas as dosagens, e um aumento da latência do sono REM, com $p < 0,05$ para a dosagem de 7,5 g. Todos os parâmetros anteriores, quando comparados com o grupo placebo. Em termos de perfil de segurança, este foi coincidente com o do oxibato de sódio comum, sendo que os efeitos adversos incluíram vômitos, tonturas e enurese.(65) Dauvilliers et al., 2023 avaliaram a eficácia deste fármaco nos dois tipos de narcolepsia, concluindo que existem melhorias significativas na latência do sono nos doentes com NT1, para todas as doses analisadas, assim como para os utentes que sofrem de NT2 para as doses de 6 e 9 g.(66)

Foi recentemente analisado através de um ensaio clínico, o uso de um agonista dos recetores de orexina (TAK-994) para o tratamento de NT1. Contudo, este ensaio foi encerrado precocemente por efeitos adversos hepáticos graves. Apesar disto, até ao momento do encerramento, os dados recolhidos pareciam promissores. Foi demonstrado um aumento da latência média do sono no teste de manutenção da vigília, com $p < 0,001$ em relação ao grupo placebo, uma diminuição na pontuação da ESS, e uma diminuição das incidências semanais de cataplexia.(67)

Ainda dentro deste grupo de fármacos, um agonista seletivo dos recetores de orexina 2/danavorexton (TAK-925) está atualmente em estudo. Evans et al., 2023 demonstraram resultados positivos em primatas e seres humanos saudáveis. A administração subcutânea de danavorexton aumentou significativamente a vigília em *Callithrix jacchus* ($p < 0,05$ para 0,1 mg/kg e com $p < 0,001$ para 1 mg/kg e 10 mg/kg) e *Macaca fascicularis* ($p \leq 0,05$ para 1 mg/kg e 3 mg/kg). No casos dos seres humanos houve uma diferença significativa no valor médio de latência do sono, quando comparado com o placebo, assim como uma diminuição das pontuações na escala de sonolência.(68)

Ulotaront é um fármaco em desenvolvimento para o tratamento da esquizofrenia. Szabo et al., 2023 avaliaram a utilidade deste fármaco no tratamento da narcolepsia, no seguimento de estudos anteriores que demonstravam uma supressão do sono REM em roedores e em indivíduos saudáveis. Com este ensaio clínico concluíram que apesar da aparente diminuição dos episódios de cataplexia, estes resultados não foram estaticamente significativos, quando comparados com o grupo placebo ($p = 0,76$ para

as 25 mg e com $p = 0,82$ para as 50 mg). Não foram ainda evidenciados efeitos na diminuição da hipersonolência.(69)

Gool et al., 2023 realizaram uma revisão sistemática e a aplicação de um questionário, com o intuito de analisar o impacto do uso de opioides na NT1. De ressaltar que os utentes avaliados, numa grande maioria estava sob terapêutica com opioides, por motivos alheios ao quadro de narcolepsia. A oxicodeona e a codeína foram associadas a melhorias autorrelatadas no sono noturno e na sonolência diurna. Levantando assim a possibilidade de estudos adicionais.(70)

Em forma de conclusão, a *guideline* europeia indica como plano terapêutico:(46)

- Hipersonolência diurna (única ou sintoma predominante)
 - 1^a linha: monoterapia com modafinil, pitolisant ou solriamfetol.
 - 2^a linha: terapia combinada com pitolisant em associação com modafinil ou solriamfetol; terapia combinada com oxibato de sódio em associação com modafinil ou solriamfetol ou pitolisant ou metilfenidato ou derivados das anfetaminas; monoterapia com oxibato de sódio, metilfenidato ou derivados das anfetaminas.
- Hipersonolência diurna associada a episódios de cataplexia
 - 1^a linha: monoterapia com oxibato de sódio ou pitolisant; terapia combinada com oxibato de sódio associado a derivados das anfetaminas; terapia combinada com derivados das anfetaminas associado com venlafaxina ou clomipramina.
 - 2^a linha: terapia combinada com oxibato de sódio em associação com derivados das anfetaminas e venlafaxina ou clomipramina; monoterapia com venlafaxina, clomipramina ou antidepressivo.
- Hipersonolência diurna, episódios de cataplexia e sono noturno perturbado
 - 1^a linha: monoterapia com oxibato de sódio; ou as terapias combinadas anteriormente mencionadas.

4.6.2 Terapêutica Não-Farmacológica

Em termos de abordagem não farmacológica, as *guidelines* europeias e americanas, são congruentes nas suas recomendações sobre o assunto. Indicam a realização de sesta programadas, ao longo do dia para colmatar, em parte, a sonolência diurna, tanto em indivíduos já medicados farmacologicamente, quanto naqueles que não o são.(46,47)

Adicionalmente propõe a promoção de um estilo de vida saudável, com uma alimentação variada, realização de exercício físico regular, controlo do peso e uma boa higiene do sono, de forma a tentar reduzir o impacto dos sintomas, assim como as comorbilidades associadas a esta patologia.(46)

As modificações comportamentais, e a prevenção de episódios e/ou ambientes potencialmente perigosos são outros pontos a ter em consideração neste âmbito, tanto a nível individual, como populacional.(46,47)

Outras intervenções não farmacológicas, como a participação em grupos de doentes têm ainda importância na otimização da terapêutica farmacológica, assim como na criação de insight, aumento da literacia, e capacitação dos utentes que sofrem desta doença.(46,47)

4.6.3 Populações Especiais

A associação entre a narcolepsia e a saúde reprodutiva é ainda um assunto pouco explicado, e onde as informações sobre o tema são bastante escassas. Wilson et al. 2022, revelaram a possibilidade de uma associação positiva entre a narcolepsia e o aumento de fatores de risco relacionados com a gravidez, tais como obesidade materna, anemia e hipertensão arterial gestacional.(71)

Em termos de gestão terapêutica, as informações são bastante heterogêneas, em especial pela falta de estudos em seres humanos. As diretrizes disponibilizadas pelo Infarmed sobre os fármacos utilizados para o tratamento da narcolepsia, apontam para a descontinuação do pitolisant, do modafinil e do oxibato de sódio tanto durante a gravidez como na amamentação, pelos riscos teratogénicos demonstrados em modelos animais. Por outro lado, para o solriamfetol, a venlafaxina, a clomipramina e o metilfenidato, é sugerida uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios da manutenção destes fármacos durante a gravidez e amamentação.(72–78)

A *guideline* europeia, aconselha fortemente a descontinuação de todos os fármacos, ainda no período pré-concepcional. Caso isto não seja possível, pela dificuldade de controlo sintomático, é indicado o uso preferencial de monoterapia, com as doses mais baixas possíveis. Neste grupo onde a abordagem farmacológica pode ser inapropriada, as terapêuticas não farmacológicas ganham um papel de destaque.(46)

A L-carnitina é um suplemento vitamínico, que pode ter um impacto positivo no tratamento da narcolepsia. Salles et al., 2022, através de uma revisão sistemática, evidenciaram uma boa eficácia na diminuição do número de sestas durante o dia, assim como uma boa tolerabilidade. Foi ainda demonstrado que este suplemento pode ser usado durante a gravidez, sem que dele advenham quaisquer efeitos nefastos para o feto. Abrindo assim a possibilidade de uma nova abordagem terapêutica futura.(79)

Para terminar, Pascoe et al., 2019 relataram, através de um estudo, que a maioria das mulheres que sofriam de narcolepsia, estavam insatisfeitas com o tipo e com a qualidade do aconselhamento terapêutico recebido tanto durante a fase pré-concepcional, como durante a gravidez. Desta forma conclui-se que existe a necessidade da realização de estudos mais aprofundados, assim como da criação diretrizes mais pormenorizadas para que os próprios profissionais sejam capazes de informar adequadamente os seus utentes.(80)

Pensando ainda na saúde reprodutiva, é importante salientar a possibilidade de interações medicamentosas, entre os contraceptivos orais, e alguns fármacos, como o modafinil e o pitolisant.(46,54)

Outro grupo especial, que deve ser alvo de uma atenção ainda mais cuidada, são as crianças e adolescentes. Nesta população, existem poucas terapêuticas farmacológicas seguras e aprovadas. O oxibato de sódio está aprovado em Portugal, para tratamento de crianças com mais de 7 anos, e é aquele com maior nível de recomendação pela *guideline* europeia.(46,74) Apesar das evidências serem mais reduzidas, esta mesma *guideline* menciona ainda a possibilidade da utilização de outras classes, tais como antidepressivos, ou pitolisant (aprovado pelo Infarmed para utilização em crianças com mais de 6 anos). Novamente, as terapêuticas não farmacológicas, demonstram uma importância notável nesta população.(46,72)

4.7 Conclusões e Perspetivas futuras

A presente dissertação teve como objetivo a realização de uma abordagem transversal acerca dos conhecimentos mais recentes sobre a narcolepsia. Focando temas fulcrais como a epidemiologia, a etiofisiopatologia, as manifestações clínicas, o diagnóstico, as comorbilidades e as opções terapêuticas.

Apesar de se tratar de uma doença rara, a narcolepsia, causa impactos muito significativos na qualidade de vida, no desempenho académico e laboral, e em especial na segurança. Por vezes o gap temporal entre o aparecimento das manifestações clínicas e o diagnóstico é bastante longo, levando aos períodos prolongados de sintomas descontrolados e de sono desadequado. Particularmente, em faixas etárias mais jovens, o sono inadequado pode acarretar alterações no desenvolvimento cognitivo e na memória, trazendo repercussões no futuro destes indivíduos. Conjuntamente com a sintomatologia que advém da própria doença, também as comorbilidades a ela associadas influenciam negativamente o bem-estar dos utentes. Assim, e tendo em consideração todos os pontos mencionados, torna-se fundamental a sensibilização dos profissionais de saúde para a existência desta patologia, bem como para a sua apresentação clínica mais comum, de forma a promover um diagnóstico mais atempado e uma minimização das repercussões na vida quotidiana dos doentes.

A abordagem terapêutica é uma das áreas mais exploradas no âmbito da narcolepsia. Tal como citado previamente, são inúmeros os fármacos em estudo, assim como aqueles recentemente aprovados, para o tratamento desta patologia tão incapacitante. Os esquemas terapêuticos podem variar entre a monoterapia e a terapia combinada, de acordo com os principais sintomas e as características do próprio indivíduo. Considerando os estudos avaliados nesta dissertação, atualmente, o oxibato de sódio parece ser o fármaco, capaz de atuar num maior número de sintomas em simultâneo, assim como um dos mais indicados na abordagem farmacológicas das crianças.

Tal como qualquer outra terapêutica farmacológica, nenhum dos fármacos referidos é completamente inócuo. Os efeitos adversos demonstrados nas publicações científicas incluídas nesta dissertação, são, de forma geral, semelhantes entre si, tanto na sua tipologia, como na sua frequência. De salientar, ainda, a importância da consciencialização dos profissionais de saúde para as possíveis interações medicamentosas que advêm do uso destes fármacos, assim como o impacto que estes podem ter, se utilizados durante a gravidez.

Apesar da abordagem terapêutica, neste momento, passar apenas por uma diminuição da sintomatologia, as perspectivas futuras apontam para a possibilidade do aparecimento de novas substâncias capazes de atuar na base fisiopatológica da doença. A criação de anticorpos monoclonais específicos que atuem na prevenção ou desaceleração da perda neuronal associada à NT1, pode ser um dos caminhos futuros na gestão desta patologia. Os agonistas dos recetores da orexina são também uma classe farmacológica, que pode vir a ter um papel promissor, já que em teoria, estes fármacos serão capazes de colmatar a diminuição de orexina, associada ao desenvolvimento de NT1.

No campo da NT2 o panorama é ligeiramente diferente, já que, como previamente referido a base fisiopatológica da NT2 é ainda pouco conhecida. A disparidade fisiopatológica entre a NT1 e a NT2, marcada pela ausência da diminuição dos níveis de orexina no LCR na NT2, surge como uma limitação das futuras opções terapêuticas. Em termos de alterações polissonográficas foram também demonstradas grandes semelhança entre a NT2 e a hipersónia idiopática. Assim, alguns autores sugerem que uma reclassificação da NT2 pode ser benéfica na gestão deste subtipo da doença.

5 Bibliografia

1. Karna B, Sankari A, Tatikonda G. Sleep Disorder. In Treasure Island (FL); 2023.
2. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th edition. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. Copyright © 2018 by McGraw-Hill Education. All rights reserved. Except as permitted under the United States Copyright Act of 1976; 2018.
3. WHO. International Classification of Diseases. 11th Revis. 2019.
4. Slowik JM, Collen JF, Yow AG. Narcolepsy. In Treasure Island (FL); 2023.
5. Zhang Y, Ren R, Yang L, Zhang H, Shi Y, Vitiello M V., et al. Comparative polysomnography parameters between narcolepsy type 1/type 2 and idiopathic hypersomnia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2022 Jun 1;63:101610.
6. Tadrous R, O'Rourke D, Mockler D, Broderick J. Health-related quality of life in narcolepsy: A systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res.* 2021 Dec;30(6):e13383.
7. Jankovic J, Mazziotta JC, L.Pomeroy S. BRADLEY and DAROFF'S NEUROLOGY In Clinical Practice. 8th Editio. J.Newman N, editor. 2021.
8. Brady EM, Bodicoat DH, Hall AP, Khunti K, Yates T, Edwardson C, et al. Sleep duration, obesity and insulin resistance in a multi-ethnic UK population at high risk of diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 May;139:195–202.
9. Lollies F, Schnatschmidt M, Bihlmeier I, Genuneit J, In-Albnon T, Holtmann M, et al. Associations of sleep and emotion regulation processes in childhood and adolescence - a systematic review, report of methodological challenges and future directions. *Sleep Sci (Sao Paulo, Brazil).* 2022;15(4):490–514.
10. Qin S, Leong RLF, Ong JL, Chee MWL. Associations between objectively measured sleep parameters and cognition in healthy older adults: A meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2023 Feb;67:101734.
11. Van Straten, Annemieke Van der Zweerde T, Kleiboer A, Cuijpers P, Morin CM, Lancee J. Cognitive and behavioral therapies in the treatment of insomnia: A

- meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2018 Apr;38:3–16.
12. De Crescenzo F, D'Alò GL, Ostinelli EG, Ciabattini M, Di Franco V, Watanabe N, et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet (London, England).* 2022 Jul;400(10347):170–84.
 13. Senaratna C V, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017 Aug;34:70–81.
 14. Stöberl AS, Schwarz EI, Haile SR, Turnbull CD, Rossi VA, Stradling JR, et al. Night-to-night variability of obstructive sleep apnea. *J Sleep Res.* 2017 Dec;26(6):782–8.
 15. Zhang H, Zhang Y, Ren R, Yang L, Shi Y, Vitiello M V, et al. Polysomnographic features of idiopathic restless legs syndrome: a systematic review and meta-analysis of 13 sleep parameters and 23 leg movement parameters. *J Clin sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2022 Nov;18(11):2561–75.
 16. Wang Y, Chen Y, Tong Y, Li C, Li J, Wang X. Heterogeneity in Estimates of Incidence and Prevalence of Narcolepsy: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Neuroepidemiology.* 2022;56(5):319–32.
 17. Kallweit U, Nilius G, Trümper D, Vogelmann T, Schubert T. Prevalence, incidence, and health care utilization of patients with narcolepsy: a population-representative study. *J Clin sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2022 Jun;18(6):1531–7.
 18. Acquavella J, Mehra R, Bron M, Suomi JMH, Hess GP. Prevalence of narcolepsy and other sleep disorders and frequency of diagnostic tests from 2013-2016 in insured patients actively seeking care. *J Clin Sleep Med.* 2020;16(8):1255–63.
 19. Hanin C, Arnulf I, Maranci J-B, Lecendreux M, Levinson DF, Cohen D, et al. Narcolepsy and psychosis: A systematic review. *Acta Psychiatr Scand.* 2021 Jul;144(1):28–41.
 20. Mohammadi S, Mayeli M, Saghazadeh A, Rezaei N. Cytokines in narcolepsy: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine.* 2020 Jul;131:155103.

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.* 2018 Apr;38:177–86.
22. Meusel M, Voß J, Krapalis A, Machleidt F, Vonthein R, Hallschmid M, et al. Intranasal orexin A modulates sympathetic vascular tone: a pilot study in healthy male humans. *J Neurophysiol.* 2022 Feb;127(2):548–58.
23. Zarifkar M, Noshad S, Shahriari M, Afarideh M, Khajeh E, Karimi Z, et al. Inverse Association of Peripheral Orexin-A with Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Clinical Trial. *Rev Diabet Stud.* 2017;14(2–3):301–10.
24. Dunietz GL, Vanini G, Shannon C, O'Brien LM, Chervin RD. Associations of plasma hypocretin-1 with metabolic and reproductive health: Two systematic reviews of clinical studies. *Sleep Med Rev.* 2020 Aug;52:101307.
25. Kram DE, Krasnow SM, Levasseur PR, Zhu X, Stork LC, Marks DL. Dexamethasone Chemotherapy Does Not Disrupt Orexin Signaling. *PLoS One.* 2016;11(12):e0168731.
26. Capittini C, De Silvestri A, Terzaghi M, Scotti V, Rebuffi C, Pasi A, 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.* 2018 Dec;52:150–7.
27. Blackwell JE, Alammar HA, Weighall AR, Kellar I, Nash HM. A systematic review of cognitive function and psychosocial well-being in school-age children with narcolepsy. *Sleep Med Rev.* 2017 Aug;34:82–93.
28. Waters F, Moretto U, Dang-Vu TT. Psychiatric Illness and Parasomnias: a Systematic Review. *Curr Psychiatry Rep.* 2017 Jul;19(7):37.
29. Denis D, French CC, Gregory AM. A systematic review of variables associated with sleep paralysis. *Sleep Med Rev.* 2018 Apr;38:141–57.
30. Kuts A, Poluektov M, Zakharov A, Govzman V, Ponomareva I, Yakupov E, et al. Clinical and neurophysiological characteristics of 89 patients with narcolepsy and cataplexy from the Russian Narcolepsy Network. *J Clin sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2023 Feb;19(2):355–9.

31. Azis M, Ristanovic I, Mittal VA. Hypnagogic and hypnopompic hallucinations: Considerations for clinical high-risk assessment and targets for future research. Vol. 222, Schizophrenia research. Netherlands; 2020. p. 514–5.
32. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL; 2014.
33. Sarkanen T, Alakuijala A, Partinen M. Ullanlinna Narcolepsy Scale in diagnosis of narcolepsy. *Sleep*. 2019 Mar;42(3).
34. Rosenberg R, Babson K, Menno D, Morris S, Baladi M, Hyman D, et al. Test-retest reliability of the Epworth Sleepiness Scale in clinical trial settings. *J Sleep Res*. 2022 Apr;31(2):e13476.
35. Sowa NA. Idiopathic Hypersomnia and Hypersomnolence Disorder: A Systematic Review of the Literature. *Psychosomatics*. 2016;57(2):152–64.
36. Phiri D, Amelia VL, Muslih M, Dlamini LP, Chung M-H, Chang P-C. Prevalence of sleep disturbance among adolescents with substance use: a systematic review and meta-analysis. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2023 Aug;17(1):100.
37. Grigolon RB, Trevizol AP, Cerqueira RO, Lee Y, Mansur RB, McIntyre RS, et al. Hypersomnia and Bipolar Disorder: A systematic review and meta-analysis of proportion. *J Affect Disord*. 2019 Mar;246:659–66.
38. Citrome L. Activating and Sedating Adverse Effects of Second-Generation Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia and Major Depressive Disorder: Absolute Risk Increase and Number Needed to Harm. *J Clin Psychopharmacol*. 2017 Apr;37(2):138–47.
39. Zhang Y, Ren R, Yang L, Zhang H, Shi Y, Sanford LD, et al. Polysomnographic nighttime features of narcolepsy: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2021 Aug;58:101488.
40. Iskander A, Jairam T, Wang C, Murray BJ, Boulos MI. Normal multiple sleep latency test values in adults: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2023 Sep;109:143–8.
41. Li X, Sanford LD, Zong Q, Zhang Y, Tan L, Li T, et al. Prevalence of Depression or Depressive Symptoms in Patients with Narcolepsy: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*. 2021 Mar;31(1):89–102.

42. van Holst RJ, van der Crujisen L, van Mierlo P, Lammers GJ, Cools R, Overeem S, et al. Aberrant Food Choices after Satiation in Human Orexin-Deficient Narcolepsy Type 1. *Sleep*. 2016 Nov;39(11):1951–9.
43. Mohammadi S, Moosaie F, Saghazadeh A, Mahmoudi M, Rezaei N. Metabolic profile in patients with narcolepsy: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2021 May;81:268–84.
44. Filardi M, D'Anselmo A, Agnoli S, Rubaltelli E, Mastria S, Mangiaruga A, et al. Cognitive dysfunction in central disorders of hypersomnolence: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2021 Oct;59:101510.
45. Knechel NA, Chang P-S. The relationships between sleep disturbance and falls: A systematic review. *J Sleep Res*. 2022 Oct;31(5):e13580.
46. Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L, Plazzi G, Lecendreux M, Baldin E, et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *Eur J Neurol*. 2021 Sep;28(9):2815–30.
47. Maski K, Trotti LM, Kotagal S, Robert Auger R, Rowley JA, Hashmi SD, et al. Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2021 Sep;17(9):1881–93.
48. Lehert P, Falissard B. Multiple treatment comparison in narcolepsy: a network meta-analysis. *Sleep*. 2018 Dec;41(12).
49. Fabara SP, Ortiz JF, Anas Sohail A, Hidalgo J, Altamimi A, Tama B, et al. Efficacy of Pitolisant on the Treatment of Narcolepsy: A Systematic Review. *Cureus*. 2021 Jul;13(7):e16095.
50. Thorpy MJ, Shapiro C, Mayer G, Corser BC, Emsellem H, Plazzi G, et al. A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy. *Ann Neurol*. 2019 Mar;85(3):359–70.
51. Dauvilliers Y, Shapiro C, Mayer G, Lammers GJ, Emsellem H, Plazzi G, et al. Solriamfetol for the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness in Participants with Narcolepsy with and without Cataplexy: Subgroup Analysis of Efficacy and Safety Data by Cataplexy Status in a Randomized Controlled Trial. *CNS Drugs*. 2020 Jul;34(7):773–84.

52. Rosenberg R, Thorpy MJ, Dauvilliers Y, Schweitzer PK, Zammit G, Gotfried M, et al. Incidence and duration of common early-onset adverse events in randomized controlled trials of solriamfetol for treatment of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea and narcolepsy. *J Clin sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2022 Jan;18(1):235–44.
53. Emsellem HA, Thorpy MJ, Lammers GJ, Shapiro CM, Mayer G, Plazzi G, et al. Measures of functional outcomes, work productivity, and quality of life from a randomized, phase 3 study of solriamfetol in participants with narcolepsy. *Sleep Med.* 2020 Mar;67:128–36.
54. de Biase S, Pellitteri G, Gigli GL, Valente M. Evaluating pitolisant as a narcolepsy treatment option. *Expert Opin Pharmacother.* 2021 Feb;22(2):155–62.
55. Dauvilliers Y, Lecendreux M, Lammers GJ, Franco P, Poluektov M, Caussé C, et al. Safety and efficacy of pitolisant in children aged 6 years or older with narcolepsy with or without cataplexy: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2023 Apr;22(4):303–11.
56. Setnik B, McDonnell M, Mills C, Scart-Grès C, Robert P, Dayno JM, et al. Evaluation of the abuse potential of pitolisant, a selective H₃-receptor antagonist/inverse agonist, for the treatment of adult patients with narcolepsy with or without cataplexy. *Sleep.* 2020 Apr;43(4).
57. Inoue Y, Uchiyama M, Umeuchi H, Onishi K, Ogo H, Kitajima I, et al. Optimal dose determination of enerisant (TS-091) for patients with narcolepsy: two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *BMC Psychiatry.* 2022 Feb;22(1):141.
58. Lecendreux M, Plazzi G, Dauvilliers Y, Rosen CL, Ruoff C, Black J, et al. Long-term safety and maintenance of efficacy of sodium oxybate in the treatment of narcolepsy with cataplexy in pediatric patients. *J Clin sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2022 Sep;18(9):2217–27.
59. Plazzi G, Ruoff C, Lecendreux M, Dauvilliers Y, Rosen CL, Black J, et al. Treatment of paediatric narcolepsy with sodium oxybate: a double-blind, placebo-controlled, randomised-withdrawal multicentre study and open-label investigation. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2018 Jul;2(7):483–94.
60. 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 Dec;40:53–7.

61. Black J, Swick T, Bogan R, Lai C, Carter LP. Impact of sodium oxybate, modafinil, and combination treatment on excessive daytime sleepiness in patients who have narcolepsy with or without cataplexy. *Sleep Med.* 2016 Aug;24:57–62.
62. Mayer G, Plazzi G, Iranzo Á, Ortega-Albás J, Quinnell T, Pesch H, et al. Long-term compliance, safety, and tolerability of sodium oxybate treatment in patients with narcolepsy type 1: a postauthorization, noninterventional surveillance study. *Sleep.* 2018 Sep;41(9).
63. Dauvilliers Y, Šonka K, Bogan RK, Partinen M, Del Rio Villegas R, Foldvary-Schaefer N, et al. Changes in Cataplexy Frequency in a Clinical Trial of Lower-Sodium Oxybate with Taper and Discontinuation of Other Anticatataplectic Medications. *CNS Drugs.* 2022 Jun;36(6):633–47.
64. Bogan RK, Foldvary-Schaefer N, Skowronski R, Chen A, Thorpy MJ. Long-Term Safety and Tolerability During a Clinical Trial and Open-Label Extension of Low-Sodium Oxybate in Participants with Narcolepsy with Cataplexy. *CNS Drugs.* 2023 Apr;37(4):323–35.
65. Roth T, Dauvilliers Y, Thorpy MJ, Kushida C, Corser BC, Bogan R, et al. Effect of FT218, a Once-Nightly Sodium Oxybate Formulation, on Disrupted Nighttime Sleep in Patients with Narcolepsy: Results from the Randomized Phase III REST-ON Trial. *CNS Drugs.* 2022 Apr;36(4):377–87.
66. Dauvilliers Y, Roth T, Bogan R, Thorpy MJ, Morse AM, Roy A, et al. Efficacy of once-nightly sodium oxybate (FT218) in narcolepsy type 1 and type 2: post hoc analysis from the Phase 3 REST-ON Trial. *Sleep.* 2023 Nov;46(11).
67. Dauvilliers Y, Mignot E, Del Río Villegas R, Du Y, Hanson E, Inoue Y, et al. Oral Orexin Receptor 2 Agonist in Narcolepsy Type 1. *N Engl J Med.* 2023 Jul;389(4):309–21.
68. Evans R, Kimura H, Nakashima M, Ishikawa T, Yukiitake H, Suzuki M, et al. Orexin 2 receptor-selective agonist danavorexton (TAK-925) promotes wakefulness in non-human primates and healthy individuals. *J Sleep Res.* 2023 Oct;32(5):e13878.

69. Szabo ST, Hopkins SC, Lew R, Loebel A, Roth T, Koblan KS. A multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized, Phase 1b crossover trial comparing two doses of ulotaront with placebo in the treatment of narcolepsy-cataplexy. *Sleep Med.* 2023 Jul;107:202–11.
70. Gool JK, van Heese EM, Schinkelshoek MS, Remmerswaal A, Lammers GJ, van Dijk KD, et al. The therapeutic potential of opioids in narcolepsy type 1: A systematic literature review and questionnaire study. *Sleep Med.* 2023 Sep;109:118–27.
71. Wilson A, Dongarwar D, Carter K, Marroquin M, Salihu HM. The association between narcolepsy during pregnancy and maternal-fetal risk factors/outcomes. *Sleep Sci (Sao Paulo, Brazil).* 2022;15(3):297–304.
72. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO-Wakix, INN-Pitolisant [Internet]. [cited 2023 Dec 12]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/wakix-epar-product-information_pt.pdf
73. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO-Modiodal, INN-modafinil [Internet]. [cited 2023 Dec 12]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
74. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO-Xyrem, INN-sodium oxybate [Internet]. [cited 2023 Dec 12]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/xyrem-epar-product-information_pt.pdf
75. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO-Sunosi, INN-solriamfetol hydrochloride [Internet]. [cited 2023 Dec 12]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/sunosi-epar-product-information_pt.pdf
76. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO- Efexor XR, INN-cloridrato de venlafaxina [Internet]. [cited 2023 Dec 12]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
77. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO- Anafranil, INN-cloridrato de clomipramina [Internet]. [cited 2023 Dec 12]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

78. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO -Concerta, INN-cloridrato de metilfenidato [Internet]. [cited 2023 Dec 12]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
79. Salles C, Freitas MC, Cruz MME. Impact of L-carnitine in narcolepsy treatment: a systematic review on the effectiveness and safety. *Sleep Sci (Sao Paulo, Brazil)*. 2022;15(Spec 1):278–84.
80. 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 JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2019 Oct;15(10):1421–6.