

Neurologia

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

Edição XII

CAPÍTULO 10

NARCOLEPSIA: CONCEITOS CLINICOPATOLÓGICOS E ATUALIZAÇÕES

DIOGO SCHEFFER DELLA BONA¹
JOÃO PAULO ANDRADE TUMELERO¹
MARIA LAURA FRIGHETTO FLAMIA¹
VICENTE VARAL ZANCHIN¹
MARINA KLEIN DREHER¹
DIANE GABRIELI TONIN²
TOMÁS RODRIGUES BIGOLIN¹

CARLOS EDUARDO MARISCO CERETTA¹
JOSÉ INÁCIO GELAIN SILVEIRA PIRES²
CHRYSTIAN DE CARVALHO DIAS¹
KARINA RIBEIRO TREIN¹
AMANDA HEDEL KOERICH¹
ALICE ESTIVALETE PENNO¹
EDUARDO BALDO MESA CASA³

¹Discente - Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo (UPF).

²Discente - Faculdade de Medicina da ATITUS.

³Discente - Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS).

Palavras-chave: Narcolepsia; Atualizações; Sonolência.

DOI: 10.59290/1629513440

P EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A narcolepsia é um transtorno raro do sono que afeta cerca de 0,5% da população mundial e reduz significativamente a qualidade de vida.

A latência entre os primeiros sintomas e o diagnóstico é de 8 a 15 anos em média, muito provavelmente por conta de seu quadro clínico amplo e inespecífico, somado ao desconhecimento da doença e aos métodos diagnósticos caros e pouco acurados.

A narcolepsia é subdividida em tipo 1 (NT1) e tipo 2 (NT2). Fisiopatologicamente, a NT1 aparenta ser desencadeada por um mecanismo autoimune, com consequente destruição dos neurônios orexinérgicos.

Por outro lado, o que desencadeia a NT2 ainda é incerto, mas aparenta não culminar com destruição neuronal.

Clinicamente, a narcolepsia apresenta sintomas relacionados à falta do estímulo tônico da vigília e alterações no sono noturno decorrentes da desregulação do sono REM.

Assim, os principais sintomas da NT1 formam a “pêntade narcoléptica”, composta por sonolência diurna excessiva (SDE), alucinações hipnagógicas/hipnopômpicas, fragmentação do sono noturno, paralisia do sono e cataplexia - a NT2 possui a mesma apresentação, exceto pela ausência de cataplexia.

Para definição diagnóstica da NT2 é importante considerar antes outros distúrbios do sono mais prevalentes, como a privação de sono e a apneia obstrutiva do sono.

Descartadas hipóteses compatíveis mais comuns, o principal diagnóstico diferencial é a hipersonia idiopática, sendo a diferenciação clínica entre ambas bastante complexa.

Portanto, exames objetivos podem ser solicitados, como a polissonografia, o teste de latências múltiplas, testes genéticos e a mensuração da orexina no líquido.

Após a definição diagnóstica, o tratamento baseia-se no controle da SDE e das alterações relacionadas ao sono REM.

Para o controle do SDE, algumas das opções são a modafinila/armodafinila, psicoestimulantes - como metilfenidato e lisdexanfetamina - e o pitolisant, um antagonista dos receptores H_3 .

Para a regulação do sono REM, podem ser usados psicofármacos com efeito anticolinérgico e/ou serotoninérgico, como os antidepressivos, associados ou não a fármacos que organizam o padrão do sono, como o oxibato de sódio (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP, 2024).

NEUROANATOMIA E FISIOLÓGIA DO CICLO SONO-VIGÍLIA

O sono é um processo neurobiológico que alterna com os períodos de vigília. Modulado por hormônios, é responsável por modificar o corpo, restaurar a saúde cerebral e promover o crescimento, aprendizado e memória.

Essa alternância, chamada de ciclo sono-vigília, é autoregulada por um relógio biológico, que, em resposta à diferentes intensidades luminosas, dita o ritmo e a duração de cada processo.

Como o nome já diz, a duração de um ciclo completo dessa alternância é de cerca (“circa”) de um dia (“dies/diano”), ou seja, um ciclo que dura cerca de 24 horas, chamado de ciclo circadiano.

Respostas fisiológicas à diferentes estímulos atuam na regulação e homeostase desse ciclo. A melatonina, a exemplo disso, atua na indução do sono e tem sua produção estimulada pelas células ganglionares intrinsecamente fotossensíveis da retina.

Essas células contêm um pigmento chamado de melanopsina, que atua como um terceiro fotorreceptor e, na ausência de luz, envia sinais ao núcleo supraquiasmático, através do trato re-

tino-hipotalâmico, que deixa de inibir o núcleo paraventricular hipotalâmico (NPV).

Desinibido, o NPV, através do fascículo longitudinal dorsal, estimula neurônios simpáticos pré-ganglionares localizados na coluna intermediolateral da medula, que fazem sinapse com o gânglio cervical superior e enviam suas fibras através do plexo simpático da artéria carótida interna.

No espaço intracraniano, o nervo conário emerge do plexo e percorre a borda do tentório até alcançar e inervar a glândula pineal, estimulando a produção de melatonina.

No núcleo supraquiasmático, a melatonina liga-se aos receptores MT1, redutores da latência do sono, e MT2, sincronizadores do ciclo circadiano, estimulando o núcleo pré-óptico ventrolateral (VLPO), que aumenta os sonógenos adenosinas, prostaglandinas e citocinas e as projeções gabaérgicas do prosencéfalo basal.

O pico sérico de melatonina associa-se à diminuição do nível de alerta, desempenho mental, temperatura corporal e outras funções metabólicas (DEBOER, 2018).

A regulação do ciclo sono-vigília e de seus respectivos estágios é feita através da integração de funções de diferentes neurônios.

Um conjunto disperso de núcleos e fibras nervosas distribuem-se ao longo do tronco encefálico formando uma espécie de rede, que ascende do bulbo ao tálamo e participa intensamente da ativação cortical, o chamado Sistema Reticular Ativador Ascendente (SRAA).

Cranialmente ao tronco encefálico, o SARA segue até as regiões corticais por dois ramos, um ventral e outro dorsal.

O ramo ventral ascende em direção ao hipotálamo posterior - mais especificamente ao núcleo tuberomamilar -, segue em direção ao prosencéfalo basal e, a partir daí, dirige-se às regiões corticais.

O ramo dorsal ascende em direção aos núcleos intralaminares e núcleo reticular do tálamo. O SRAA, somado ao prosencéfalo basal, núcleo tuberomamilar e ao hipotálamo lateral - região que será detalhada adiante - compõem o Sistema Ativador Ascendente (SAA) (SAPER, SCAMMELL & LU, 2005).

Para a manutenção e adequado funcionamento da vigília, os núcleos do SAA utilizam diferentes neurotransmissores e atuam em equilíbrio, aumentando e diminuindo suas funções de acordo com a necessidade do indivíduo.

Os principais núcleos/regiões desse sistema e seus respectivos neurotransmissores são: a área tegmentar ventral (dopamina), o locus coeruleus (noradrenalina), os núcleos da rafe (serotonina), os núcleos colinérgicos reticulares pedunculopontino e pontino dorsolateral (acetilcolina), o prosencéfalo basal (acetilcolina), o núcleo tuberomamilar (histamina) e o hipotálamo lateral (orexina).

Este último desempenha um papel crucial na homeostase de todo o sistema regulador do ciclo sono-vigília, estimulando tonicamente grande parte das regiões supracitadas durante a vigília.

O hipotálamo lateral, através da orexina, atua analogamente a um maestro, coordenando o ritmo e a intensidade do restante do SAA, mantendo fluidez na transição da resposta do corpo aos diferentes estímulos e momentos do dia.

Dessa forma, uma lesão ou destruição neuronal ao longo desse sistema pode determinar rebaixamento do nível de consciência e coma (SAPER, SCAMMELL & LU, 2005).

O modo como o cérebro funciona ao longo dos diferentes estágios deste ciclo é variável. Ao analisar essa atividade através do eletroencefalograma (EEG), nota-se, simplificada-mente, que em estado de vigília o cérebro emite ondas alfa e beta, enquanto ao longo do sono emite ondas delta e theta.

CICLO DO SONO

Define-se como sono o período fisiológico de redução no estado de consciência, responsividade e metabolismo, tendo por objetivo maior a consolidação de novas memórias, manutenção das funções cognitivas e conservação energética.

O sono ocorre em cinco estágios: acordado ou alerta, N1, N2, N3 e REM (*rapid eye movement*, movimento rápido dos olhos).

Os estágios N1 a N3 fazem parte do sono não-REM ou NREM (*non-rapid eye movement*). Aproximadamente 75% do sono se passa nos estágios não-REM, majoritariamente no estágio N2.

Cada fase e estágio representa a profundidade relativa do sono, fornecendo padrões de ondas cerebrais, tônus muscular e movimentação ocular (SIEGEL *et al.*, 2001).

Um ciclo do sono completo dura cerca de 90 a 110 minutos e, uma noite típica de sono consiste em 4 a 5 ciclos. Em adição, os estágios do ciclo do sono seguem a ordem: N1, N2, N3, N2, REM.

O sono NREM representa de 75% a 80% do sono total, e o sono REM contabiliza os remanescentes 20% a 25% (SIEGEL *et al.*, 2001).

O primeiro estágio é o estágio acordado ou estágio W (wakeful), que depende se os olhos estão abertos ou fechados. Durante a vigília com olhos abertos, predominam ondas beta.

Ondas alfa se tornam o padrão predominante à medida que indivíduos se tornam sonolentos e fecham seus olhos. Dessa forma, o estágio em alerta é registrado no EEG como ondas beta (alta frequência e baixa amplitude) e ondas alfa são vistas durante a vigília em repouso (VARGA *et al.*, 2018).

O estágio 1 (N1) é o período mais leve do sono, no qual o indivíduo desperta facilmente (SIEGEL *et al.*, 2001). O N1 começa quando

mais de 50% das ondas alfa são substituídas por atividades de baixa amplitude e frequência mista.

O tônus muscular é preservado no músculo esquelético e a respiração ocorre regularmente. Este estágio dura de 1 a 7 minutos e contabiliza 5% do tempo de sono total. No EEG, podem-se visualizar ondas theta de baixa voltagem, além de ondas alfa rítmicas a uma frequência de 8 a 13 ciclos por segundo (SIEGEL *et al.*, 2001; ANTONY *et al.*, 2019).

O estágio 2 (N2) representa o sono profundo, com diminuição da frequência cardíaca e temperatura corporal. Embora represente um estágio de sono mais profundo que N1, o indivíduo ainda é despertado com forte estimulação.

O N2 dura de 10 a 25 minutos no primeiro ciclo de sono e se prolonga com cada ciclo seguinte, contabilizando 45% a 50% do tempo de sono total. Ainda, é nesta etapa em que o bruxismo ocorre.

No EEG, visualizam-se spindles e complexos K. Spindles de baixa voltagem, disparos neuronais breves e potentes localizados no giro temporal superior, cíngulo anterior, córtex insular e tálamo, que induzem o influxo de cálcio nas células piramidais.

Estudos sugerem que a função dos spindles está relacionada à plasticidade neuronal, consolidação das memórias de trabalho e declarativa (SIEGEL *et al.*, 2001; ANTONY *et al.*, 2019).

Já os complexos K são vistos em forma de ondas delta longas que duram aproximadamente um segundo. Estes têm a função de manter o sono e a consolidação da memória.

O estágio 3 (N3), também conhecido como sono de ondas lentas, é considerado o estágio mais profundo do sono e, portanto, o mais difícil de se acordar.

O N3 contabiliza cerca de 25% do tempo de sono total. Conforme o processo natural de envelhecimento, o tempo de sono no estágio N3 reduz e o tempo de sono em N2 aumenta.

Embora possua o maior limiar de estimulação, quando despertado, o indivíduo apresenta um período transitório de nebulosidade mental (mental fogginess), conhecido como inércia do sono.

É nesta etapa em que o corpo regenera e renova tecidos, estimula a formação de ossos e músculos e fortalece o sistema imune. Também é neste estágio em que ocorrem o sonambulismo, terrores noturnos e enurese noturna.

No EEG, é caracterizado por sinais de baixa frequência e altas amplitudes, conhecidos como ondas delta.

O sono REM contabiliza cerca de 25% do tempo de sono total e está associado com os sonhos. Contudo, não é considerado um estágio de sono reparador. Esta etapa geralmente começa 90 minutos após o estado de sono e aumenta a cada ciclo subsequente.

O primeiro ciclo dura cerca de 10 minutos e o final pode chegar em até 1 hora. É no sono REM em que acontecem os sonhos, pesadelos e tumescência peniana/clitoriana.

Embora os achados no EEG sejam semelhantes a de um indivíduo acordado, nesta fase há atonia e paralisia muscular voluntária total, com exceção dos músculos oculares extrínsecos e diafragmáticos.

Acredita-se que a paralisia sirva de mecanismo para prevenir que estímulos neurais provenientes de sonhos se manifestem em impulsos musculares durante o sono. Nesta etapa se observa movimentação muscular e respiração irregulares e erráticas, assim como movimentos rápidos dos olhos.

Além disso, há maior liberação de acetilcolina, aumento do pulso e pressão sanguínea. Por fim, há aumento do metabolismo cerebral em

até 20%, gerando maior consumo de O₂ cerebral.

O EEG pode ser caracterizado por ondas beta, em dente de serra (*Sawtooth waveforms*), theta e ondas alfa lentas em padrão assíncrono.

Pacientes com distúrbios relacionados a pesadelos exibem aumento relativo de alta atividade alfa e elevação da potência delta alta em regiões frontocentrais durante o sono REM (SIEGEL *et al.*, 2001).

CLASSIFICAÇÃO

A narcolepsia é subdividida em tipo 1 (NT1) e tipo 2 (NT2), e essa diferenciação é feita por dois critérios, um clínico, a presença de cataplexia, e outro laboratorial, níveis baixos de orexina no LCR.

A cataplexia, que é a principal distinção clínica entre NT1 e NT2, é um estado transitório e benigno de imobilidade física, caracterizado por rigidez muscular, diminuição da sensibilidade corporal, lentificação da respiração e incapacidade de realizar movimentos voluntários.

Durante o episódio, a pessoa permanece consciente e lúcida, mas se encontra impossibilitada de se comunicar ou reagir ao ambiente (ANDRADE, 2017).

Essa manifestação pode não estar presente no início do quadro. Em muitos casos, esse sintoma aparece de forma tardia, podendo se manifestar até anos após o início da sonolência diurna excessiva.

É estimado que cerca de 30% dos pacientes com NT1 desenvolvam catalepsia apenas após vários anos das primeiras manifestações clínicas, o que dificulta o diagnóstico precoce (DODD & OVERLAND, 2019).

Isso explica a ocorrência relativamente comum da “migração diagnóstica”, em que pacientes que eram inicialmente classificados como NT2 passam a ser reclassificados como NT1

com o surgimento da cataplexia. Estudos longitudinais sugerem que essa reclassificação ocorre em aproximadamente 10-20% dos casos inicialmente diagnosticados como NT2.

A diferença entre a NT1 e a NT2 pode ser feita pela avaliação clínica e pela dosagem de orexina no líquido.

Apesar de representar um marcador fisiopatológico importante, esse exame apresenta baixa acessibilidade na prática clínica e não possui sensibilidade absoluta, uma vez que parte dos pacientes com NT1 pode apresentar níveis normais de orexina no momento da coleta.

Aproximadamente 85–95% dos indivíduos com NT1 apresentam concentração reduzida de orexina no LCR, enquanto uma pequena parcela mantém níveis dentro da normalidade (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014).

Dessa forma, embora a dosagem de orexina no LCR e a avaliação clínica sejam ferramentas fundamentais no diagnóstico, é necessário considerar a evolução temporal dos sintomas, tendo em vista que manifestações cardinais como a cataplexia podem surgir tardiamente, impactando na acurácia diagnóstica e na classificação final da doença.

FISIOPATOLOGIA

A narcolepsia é um distúrbio do sono caracterizado pela disfunção dos mecanismos de manutenção da vigília e alterações no padrão do sono.

As orexinas/hipocretinas - sinônimos; descritas por cientistas diferentes na mesma época - A e B, produtos do gene precursor do neuropeptídeo hipocretina (HCRT), são produzidas por neurônios localizados no hipotálamo lateral e exercem papel modulador sobre diversos neurotransmissores do SNC, como dopamina, acetilcolina, noradrenalina, serotonina, histamina e GABA.

Esses sistemas estão envolvidos não apenas no ciclo sono-vigília, mas também na motivação, comportamento alimentar, tônus autonômico, medo e ansiedade.

Assim, os neurônios orexinérgicos atuam como integradores neuronais, projetando-se amplamente desde a medula espinhal até o córtex (SZABO *et al.*, 2019).

Na narcolepsia tipo 1 (NT1), ocorre destruição seletiva desses neurônios, provavelmente mediada por mecanismos autoimunes em indivíduos geneticamente predispostos.

Estudos indicam possível associação entre alguma infecção, como a faringite estreptocócica, e a narcolepsia do tipo 1, visto que no primeiro ano de doença os títulos de antiestreptolisina O (ASLO) e anti-DNAse B encontram-se comparativamente elevados (ARAN *et al.*, 2009, *apud* WILLIAMS, 2025).

A orexina atua na manutenção da vigília e previne a transição abrupta para o sono. Assim, sua redução gera um desbalanço no ciclo sono-vigília, provocando sintomas relacionados à antecipação do sono REM no início do sono (alucinações hipnopômicas), intrusão do sono REM durante a vigília (cataplexia) e desregulação na transição sono-vigília (paralisia do sono e alucinações hipnagógicas).

Observou-se que a presença do alelo HLA-DQB1*06:02 é um fator de risco fortemente associado à doença, estando presente em 82–99% dos pacientes com NT1 e cataplexia, em contraste com apenas 12–38% da população sem o distúrbio (SZABO *et al.*, 2019).

A narcolepsia tipo 2 (NT2), por sua vez, caracteriza-se pela ausência de cataplexia e níveis normais de orexina no líquido. Sua fisiopatologia não está totalmente esclarecida, mas acredita-se que envolva desregulação dos mesmos circuitos sono-vigília, sem a perda neuronal significativa observada na NT1 (MAHONEY *et*

al., 2019) ou a sinalização prejudicada do receptor de orexina (COLLEN & YOW, 2025).

QUADRO CLÍNICO

A narcolepsia é um distúrbio do sono com um amplo espectro de apresentações clínicas. As manifestações clínicas mais comuns são: sonolência excessiva diurna, paralisia do sono, alucinações hipnagógicas ou hipnopômpicas, fragmentação do sono e cataplexia.

Esses sintomas incorporam a chamada pên-tade da narcolepsia. Além desses, há diversos outros sintomas associados, diminuindo ainda mais a qualidade de vida dos pacientes.

A sonolência excessiva diurna é o sintoma mais frequente da narcolepsia, caracterizado por ataques de sono súbitos não intencionais durante o dia, havendo ligeiros cochilos inicialmente restauradores, mas seguidos de recorrência da sonolência em poucas horas.

Os episódios podem ocorrer em momentos não usuais, como ao dirigir, ao caminhar ou mesmo durante uma refeição (ANDERSON, 2021).

A paralisia do sono é um episódio temporário em que uma pessoa é incapaz de realizar movimentos voluntários ao despertar ou ao adormecer, ainda que consciente do ambiente.

Os episódios de paralisia são frequentemente vivenciados de maneira assustadora e angustiante, especialmente quando acompanhados de alucinações.

Esse fenômeno refere-se à manutenção disfuncional das vias que induzem a atonia típica durante o sono REM, mecanismo relacionado principalmente com o núcleo sublaterodorsal (SLD) (MAHONEY *et al.*, 2019).

As alucinações hipnopômpicas e hipnagógicas são experiências vívidas, semelhantes a sonhos, que ocorrem na transição sono-vigília.

As hipnagógicas surgem ao adormecer, enquanto as hipnopômpicas ocorrem ao despertar.

Muitas vezes são realistas e de difícil distinção da realidade imediata, podendo gerar confusão e ansiedade (MAHONEY *et al.*, 2019).

Pacientes que sofrem de narcolepsia apresentam despertares noturnos frequentes e um sono pouco reparador durante a noite.

Ainda que haja sonolência diurna, a instabilidade do ciclo sono-vigília e aparecimento precoce do sono REM impede que o paciente realmente descanse, pulando as etapas de um sono de qualidade (GOLDEN & LIPFORD, 2018).

A cataplexia é caracterizada como um episódio de perda súbita do tônus muscular com manutenção da consciência, desencadeada a partir de emoções fortes, como gargalhadas, susto ou medo.

Comumente a atonia da cataplexia ocorre na região da face e do pescoço, podendo acometer outras áreas do corpo. Nesse contexto, o núcleo SLD, responsável pela atonia durante o sono REM, é modulado por interações com os neurônios hipocretinérgicos, além do locus ceruleus, dos núcleos da base e da amígdala.

Em condições normais, a orexina ativa neurônios gabaérgicos que irão inibir o SLD durante a vigília, assim impedindo a atonia muscular enquanto o indivíduo está acordado. Durante o sono, a baixa concentração de orexina permite a ativação do núcleo SLD e, consequentemente, a atonia.

No entanto, em pacientes com NT1, uma vez que haja depleção de neurônios hipocretinérgicos, a ausência de orexina associada à ativação da amígdala por eventos emocionais intensos, acaba por ativar o núcleo SLD e posteriormente a atonia durante a vigília, constituindo a crise de cataplexia (MAHONEY *et al.*, 2019; ANDERSON, 2021).

Embora os sintomas que incorporam a pên-tade clássica da narcolepsia sejam os mais bem

caracterizados e diretamente associados ao distúrbio, há outros achados que, frequentemente, acompanham os pacientes com narcolepsia.

Indivíduos com narcolepsia possuem maior prevalência em outros distúrbios do sono, dentre os quais destacam-se a apneia obstrutiva do sono, os movimentos periódicos dos membros, a síndrome das pernas inquietas, o distúrbio comportamental do sono REM, sonambulismo, terror noturno e outras parassonias.

Isso foi ilustrado por um estudo clínico e polissonográfico que incluiu 100 pacientes com narcolepsia, em que os principais distúrbios do sono em comum entre os indivíduos eram insônia (28%), transtorno comportamental do sono REM (24%), síndrome das pernas inquietas (24%), apneia obstrutiva do sono (21%) e parassonias do sono não-REM (10%) (FRAUSCHER *et al.*, 2013).

A deficiência de orexina afeta não apenas a regulação do sono, como também influencia a desregulação do sistema neuroendócrino, anormalidades no balanço energético, alterações no metabolismo da glicose do paciente, no comportamento e na saciedade.

Especialmente durante a infância, ganho de peso e obesidade são características associadas à narcolepsia, ocorrendo logo após o início dos primeiros sintomas.

Contudo, ainda que a obesidade possua esclarecida relação com a narcolepsia, sobretudo a do tipo 1, não há certeza se as alterações no metabolismo e no sistema endócrino são secundárias a própria obesidade ou a depleção dos neurônios orexinérgicos (ARVIS *et al.*, 2022).

Além disso, a puberdade precoce é outro fator que ocorre com maior frequência em pacientes com narcolepsia (17%) contra crianças da mesma idade (2%), também com obesidade (POLI *et al.*, 2013).

A maior suscetibilidade de indivíduos com narcolepsia a possuírem sintomas de depressão,

ansiedade, além de desatenção e hiperatividade similares aos observados no TDAH, reforça a ideia de que possa haver correlação entre os mecanismos precursores das duas manifestações.

A SDE e a dificuldade de estabelecer um sono restaurador são, naturalmente, fatores que exacerbam esses problemas, dado o papel fundamental do sono adequado e do descanso na capacidade de reter informações, na atenção e memória.

Uma hipótese interessante realça a influência dos neurotransmissores, sobretudo a dopamina, noradrenalina e acetilcolina, no contexto do TDAH e sono REM, na qual acredita-se que ambas estejam associadas à desregulação dos níveis desses neurotransmissores.

Nesse sentido, estudos evidenciam queda na precisão atencional, memória e aprendizagem naqueles indivíduos que tiveram comprometimento das vias colinérgicas, seja pela administração de antagonistas nicotínicos ou mesmo lesões em neurônios colinérgicos, bem como a falta de dopamina na fenda sináptica resulta em alterações do sono e da concentração.

Além disso, disfuncionalidade nos níveis de noradrenalina leva a alterações no sono REM, semelhantes às vistas na narcolepsia, fortalecendo a relação neurobiológica entre a narcolepsia e sintomas similares aos do TDAH (WAJSZILBER *et al.*, 2018).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da narcolepsia tipo 2 (NT2) constitui um desafio clínico substancial no âmbito da medicina do sono, sobretudo pela ausência de cataplexia, marcador clínico patognomônico da narcolepsia tipo 1 (NT1), e pela expressiva sobreposição fenotípica com outras hiperfonias centrais, notadamente a hipersonia idiopática (HI).

Estudos epidemiológicos de larga escala têm demonstrado que o intervalo médio entre a

instalação dos primeiros sintomas — usualmente a sonolência excessiva diurna (SED) — e o estabelecimento de um diagnóstico definitivo pode variar de 8 a 15 anos, sendo descritos casos em que esse hiato se prolonga por várias décadas (FRAUSCHER, 2013; THORPY, 2017).

Esse atraso diagnóstico prolongado implica repercussões clínicas significativas, incluindo declínio do desempenho cognitivo, dificuldades acadêmicas, prejuízo nas relações interpessoais, absenteísmo laboral e risco aumentado de comorbidades psiquiátricas, como depressão e ansiedade, frequentemente secundárias à cronicidade dos sintomas não tratados.

A etiologia desse atraso é multifatorial. Por um lado, decorre da inespecificidade dos sintomas iniciais, que, com frequência, mimetizam quadros de fadiga crônica, transtornos psiquiátricos ou distúrbios comportamentais do sono.

Por outro, reflete a baixa familiaridade dos médicos com o espectro clínico das hipersonias centrais. Soma-se a isso a inexistência de biomarcadores e exames que definam NT2, diferentemente da NT1, na qual a dosagem de orexina (hipocretina-1) no líquido é determinante.

Nessa lacuna e subjetividade dos sintomas, os instrumentos de rastreio clínico assumem papel auxiliar relevante ao fornecer parâmetros mais objetivos para a sistematização da avaliação.

A Escala de Sonolência de Epworth (ESE), amplamente validada, constitui o método de escolha para quantificação da gravidade da SDE, exibindo elevada acurácia para diferenciar sonolência patológica de fadiga subjetiva.

O SNAP-IV, desenvolvido originalmente para rastreamento de sintomas de desatenção e hiperatividade em populações pediátricas com TDAH, tem se mostrado útil para avaliar aspectos cognitivos, como lapsos atencionais, impulsividade e hiperatividade subjetiva, frequentemente relatados em pacientes com NT2.

A realização de um diário de sintomas é outro instrumento interessante, pois permite estabelecer correlações longitudinais entre queixas subjetivas e rotina de sono-vigília, fornecendo dados contextuais fundamentais para diferenciar queixas transitórias de padrões persistentes de hipersonia.

Dessa forma, vale ressaltar que, apesar de muito úteis, esses instrumentos diagnósticos são de caráter complementar, e a observação clínica prolongada e especializada permanece o eixo central do processo diagnóstico.

A sobreposição entre NT2 e HI é tão marcada que, em muitos casos, a classificação diagnóstica inicial é probabilística, exigindo reavaliações periódicas para possível reclassificação conforme à evolução clínica, resultados dos exames do sono - polissonografia e TLMS - e à resposta terapêutica (TROTTI, 2017).

Essa instabilidade diagnóstica evidencia a carência de marcadores diagnósticos claros e a complexidade da expressão clínica das hipersonias centrais.

Dessa forma, a instabilidade clínica e a continuidade da doença deve ser compreendida, evitando o enrijecimento e compartimentalização dos sintomas na tentativa de elucidar o diagnóstico.

Tendo em vista essa complexidade diagnóstica, os testes de sono constituem ferramentas essenciais na investigação da narcolepsia.

A polissonografia (PSG), exame realizado em laboratórios especializados de sono, é o padrão ouro para a avaliação desses distúrbios.

O exame consiste em avaliar uma noite completa de sono, analisando parâmetros como a latência do sono, a distribuição dos estágios e suas anormalidades, a presença de despertares noturnos, roncos, atividade motora, entre outros.

Ademais, recomenda-se que após a realização do PSG, usada para confirmação de um descanso adequado - 6 horas mínimas de sono -, seja realizado o TLMS, com o objetivo de aferir a latência do sono, ou seja, o tempo que o paciente demora para adormecer, e a presença de sono REM precoce.

No teste em questão, o paciente é exposto a um ambiente indutor de sono e é instruído a tentar adormecer. Então, 5 sessões de cochilo são estabelecidas com intervalos de 2 horas entre elas.

Visando maior acurácia do teste, recomenda-se que o paciente cesse o uso de medicamentos que interfiram no sono alguns dias antes do exame.

Segundo a terceira edição da Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono (ICSD-3), instituída pela Academia Americana de Medicina do Sono, o diagnóstico de narcolepsia do tipo 1 é feito na presença dos critérios A + B.

Critério A: períodos diários de necessidade irrepreensível de dormir ou lapsos diurnos de sono que ocorrem há, ao menos, 3 meses.

Critério B: cataplexia + TLMS positivo OU exame do LCR positivo.

O TLMS positivo é definido por uma latência média do sono ≤ 8 minutos e pelo menos dois episódios de intrusão do sono REM nos primeiros 15 minutos do sono, descrita em inglês como “*sleep-onset REM periods*” (SOREMP).

Um SOREMP na PSG da noite anterior substitui UM dos SOREMPs do TLMS. Já o exame de LCR positivo é definido por uma concentração de orexina-A no LCR ≤ 110 picogramas/mL ou $< \frac{1}{3}$ média dos valores obtidos em sujeitos normais no ensaio-padrão.

Já na narcolepsia tipo 2, o diagnóstico é feito na presença de todos 5 critérios: A, B, C, D e E.

Critério A: períodos diários de necessidade irrepreensível de dormir ou lapsos diurnos de sono que ocorrem há, ao menos, 3 meses.

Critério B: TLMS positivo

Crítérios C e D: Ausência de cataplexia e LCR negativo, respectivamente.

Critério E: A hipersonolência ou o TMLS não podem ser mais bem explicados por outras causas como privação de sono, apneia obstrutiva do sono, atraso de fase do sono ou por efeito de medicação ou substância, bem como de sua retirada.

Ao analisar o TLMS é crucial ter em mente que o teste não é 100% acurado e definidor. Diversas situações podem provocar um resultado falso-positivo, incluindo situações não patológicas, como privação de sono e trabalhadores de turno inverso.

Da mesma forma, falsos-negativos também acontecem e, por isso, deve ser repetido quando alta suspeição clínica.

Dessa forma, a abordagem diagnóstica mais robusta atualmente disponível envolve a integração de uma anamnese detalhada, a aplicação criteriosa de instrumentos psicométricos, documentação longitudinal dos sintomas e monitoramento em centros de referência em medicina do sono (BASSETTI, 2019).

A conjugação desses elementos, ainda que imperfeita, constitui a estratégia mais eficaz para reduzir o hiato diagnóstico, melhorar a acurácia clínica e permitir o início precoce de intervenções farmacológicas e comportamentais direcionadas.

Essa antecipação terapêutica possui potencial direto de mitigar o impacto funcional, prevenir comorbidades secundárias e promover melhora substancial na qualidade de vida dos pacientes, aproximando a prática clínica dos avanços almejados pela medicina translacional em distúrbios do sono.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

As diversas condições que mimetizam a narcolepsia, somado aos sintomas geralmente pouco específicos, tornam o diagnóstico desafiador.

Para aprimorar a acurácia diagnóstica, alguns exames podem ser solicitados, mas, com exceção dos baixos níveis de orexina no LCR, nenhum é definidor da doença.

Assim, a anamnese completa e um grande detalhamento dos sintomas é essencial. Isso é ainda mais válido na ausência de cataplexia ou quando há dúvida quanto a ela, visto que diversas patologias mais prevalentes podem cursar com sonolência diurna excessiva (SDE), cansaço, alterações no sono, memória, dentre outros.

Assim, de modo geral, o diagnóstico diferencial é guiado principalmente por dois quesitos: a presença ou não de cataplexia – comumente confundida com crises epiléticas quando relatada (não observada), e definindo a causa das alterações do sono, visto que os outros sintomas, como SDE, são subjetivos e podem ser secundários ao sono irregular.

A hipersonia idiopática (HI) é um distúrbio central definido por, no mínimo, três meses de períodos diários de sonolência prolongada, mesmo após episódios de sono noturno aparentemente reparadores, geralmente com duração

total superior a 11 horas (ANDERSON *et al.*, 2007).

A HI é o principal diagnóstico diferencial da NT2 ou de uma NT1 com cataplexia de difícil definição. Devido a grande interseção de sintomas entre essas doenças, não é incomum que o diagnóstico migre de uma para outra, conforme diferentes sintomas vão aparecendo com o tempo e os resultados dos testes mudem.

As principais diferenças entre as duas são: cochilos diurnos reparadores e alterações mais proeminentes decorrentes do sono REM exacerbado na narcolepsia.

Na HI, as noites de sono não são reparadoras, nem mesmo na primeira hora após acordar. Já na narcolepsia, o paciente frequentemente acorda pela manhã cansado e com lentidão mental, o chamado “brain fog”, mas normalmente apresenta melhora, ao menos parcial, após cerca de 30 a 60 minutos.

Essa diferenciação nem sempre está presente ou clara, pois, com frequência, a sonolência volta tão rapidamente em narcolépticos, que o período de melhora é inexistente ou imperceptível. No TLMS, a HH, assim como a NT2, apresenta uma latência diminuída, porém não apresenta SOREMPs, conforme descrito na **Tabela 10.1**.

Tabela 10.1 Descrição dos principais parâmetros

Parâmetros	Hipersonia idiopática	Narcolepsia tipo 2
Cochilos diurnos	Prolongados e não reparadores	Mesmo quando curtos são mais reparadores
Histórico familiar	Frequente	Raro
Padrão de sono	Aumento do sono de ondas lentas	Aumento do sono REM
TLMS	Baixa latência	Baixa latência + SOREMPs
Remissão espontânea	Aproximadamente 11%	Quase inexistente

A privação de sono é uma das causas mais comuns de sonolência excessiva diurna e pode

simular fenômenos isolados relacionados à narcolepsia, como alucinações hipnagógicas/hipnopômpicas e paralisia do sono.

Em pacientes com rotinas exaustivas, é extremamente relevante considerá-la como um diagnóstico diferencial em questão, afinal, 45% da população brasileira convive com a privação de sono (SHIGAKI *et al.*, 2024).

Contudo, a rápida melhora observada após a suspensão da privação de sono distingue esse quadro da narcolepsia, na qual não se verifica recuperação significativa mesmo após repouso adequado (ANDERSON *et al.*, 2007).

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é um importante diagnóstico diferencial de narcolepsia. Caracteriza-se por episódios recorrentes de obstrução da via aérea superior durante o sono, resultando em despertares frequentes e fragmentação do sono.

Como consequência, os pacientes apresentam SDE, cansaço e problemas de memória e atenção. Para a diferenciação em relação à narcolepsia, é importante também observar a epidemiologia das doenças.

A AOS é mais frequente em obesos, idosos e pessoas com maior circunferência cervical, já a narcolepsia tem um início mais precoce. Por outro lado, uma atenção maior deve ser dada em alguns fatores confundidores.

A obesidade, por exemplo, está presente em ambas as doenças, porém, na narcolepsia, surge após o início da doença, ao contrário da AOS, na qual ela é o fator causal ou agravante dos sintomas.

Clinicamente, a AOS se diferencia pela ausência de cataplexia e pela maior frequência de eventos respiratórios anormais durante o sono, como roncos, apneias e consequente diminuição na saturação da hemoglobina.

Para a verificação e mensuração dos sintomas noturnos e respiratórios, pode-se utilizar a polissonografia (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014; SUTER & SCHLATTER, 2018).

Os distúrbios do ritmo circadiano, como trabalho em turnos, síndrome da fase atrasada e da fase avançada do sono, causam desalinhamento entre o ritmo biológico e as demandas sociais.

O paciente apresenta sonolência em horários inapropriados, que melhora ao restabelecer a regularidade do sono. Diferenciam-se da narcolepsia pela falta de sintomas relacionados ao sono REM, como cataplexia e alucinações, e por melhora ao organizar o padrão do sono.

Apesar disso, podem gerar falsos-positivos no TLMS se realizados em horários inadequados (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014; WITTENBRINK *et al.*, 2018).

As alucinações hipnagógicas e/ou hipnômpicas e a paralisia do sono isoladas podem ocorrer em indivíduos saudáveis, principalmente em situações de privação de sono, ansiedade ou suspensão abrupta de substâncias supressoras do sono REM.

Apesar de semelhantes às manifestações da narcolepsia, ocorrem de forma esporádica e não recorrente, diferindo pela ausência de sonolência excessiva persistente e de cataplexia (CHEYNE, 2003; SHAPIRO, SHEN & OHAYON, 2020).

A síndrome de Kleine-Levin é uma encefalopatia rara caracterizada por episódios imprevisíveis e recorrentes de hipersonia de dias a semanas, associados a alterações comportamentais como hiperfagia, hipersexualidade e irritabilidade.

É, também, uma entidade de difícil diagnóstico devido à sobreposição clínica, neurológica e psiquiátrica, à falta de um exame específico ou sintoma patognomônico, e ao desconhecimento de sua etiopatogenia.

Diferencia-se da narcolepsia principalmente pela apresentação clínica, temporal - em surtos - com períodos de normalidade entre eles, e

sintomas intensos de hipersexualidade e hiperfagia (ARNULF *et al.*, 2015).

A apneia central do sono ocorre por falha no comando central da respiração, sem esforço torácico, sendo frequente em pacientes com insuficiência cardíaca, uso de opioides ou lesões neurológicas.

O quadro envolve sono fragmentado e despertares noturnos, mas difere da narcolepsia pela ausência de manifestações ligadas ao sono REM e pela detecção de apneias centrais na polissonografia (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014).

Tanto a síndrome das pernas inquietas, quanto os movimentos periódicos de membros, cursam com despertares frequentes, fadiga e sonolência diurna.

Os sintomas motores característicos, como desconforto noturno e necessidade irrepreensível de movimentar os membros, são fundamentais para o diagnóstico diferencial, assim como a resposta terapêutica à agentes dopaminérgicos, inexistente na narcolepsia.

As crises de ausência, pertencentes ao espectro das epilepsias generalizadas, cursam com episódios breves de perda de consciência e olhar fixo, geralmente sem queda postural.

Podem ser confundidas com episódios de cataplexia, porém, achados característicos no EEG, como complexos ponta-onda generalizados a 3 Hz permitem a diferenciação, assim como a polissonografia e o TLMS normais (PANAYIOTOPOULOS, 2010).

A síndrome conversiva pode gerar quadros de pseudocataplexia, clinicamente semelhantes à cataplexia verdadeira.

Entretanto, diferenciam-se por meio de achados clínicos que são típicos apenas da cataplexia verdadeira, como a ausência de hipotonia facial, de perda transitória dos reflexos tendinosos profundos e da falha na sustentação dos músculos cervicais (ANDERSON *et al.*, 2007).

Os transtornos do humor, como depressão e bipolaridade, podem causar SDE, paralisia do sono, alucinações hipnagógicas/hipnopômicas e, eventualmente, cataplexia autorrelatada, aumentando o risco de erros diagnósticos.

Um estudo realizado em Wisconsin demonstrou que pacientes classificados como depressivos pela escala de Zung apresentaram maior frequência desses sintomas em comparação à população geral, reforçando a necessidade de investigação clínica detalhada (SZKLO-COXE *et al.*, 2007).

Podem ser diferenciados da narcolepsia pela ausência de cataplexia ou alterações no sono REM avaliadas em exames objetivos do sono, como o TLMS e a polissonografia (APA, 2014; SADDOCK, SADDOCK & RUIZ, 2017).

TRATAMENTO

O tratamento da narcolepsia consiste em abordar dois eixos principais: a deficiência na manutenção da vigília e as alterações decorrentes do sono desorganizado.

Para cada um desses domínios existem múltiplas opções terapêuticas, incluindo medidas não farmacológicas, fármacos promotores de vigília, agentes que controlam a cataplexia e medicamentos que melhoram a consolidação do sono noturno.

A escolha desses métodos deve ser individualizada e guiada pelas queixas predominantes de cada paciente, objetivando que o fármaco beneficie mais de um sintoma.

Reforça-se, cada vez mais, a importância das medidas não farmacológicas, como mudanças no estilo de vida (MEV), especialmente em distúrbios neuropsiquiátricos.

Uma revisão recente mostrou que cochilos estratégicos reduzem de forma consistente a SDE, sendo a intervenção comportamental com maior evidência científica para o distúrbio (VARALLO *et al.*, 2025).

Além disso, a higiene do sono, embora simples, possui impacto significativo na estabilização do ritmo circadiano e na redução da fragmentação do sono noturno.

Embora as MEV não corrijam isoladamente os sintomas da narcolepsia, pacientes que as incorporam ao seu cotidiano apresentam melhor resposta ao tratamento farmacológico (MASKI *et al.*, 2021; SCAMMELL, 2025).

A sonolência diurna excessiva (SDE) é o sintoma central da narcolepsia e, portanto, o principal alvo terapêutico. As diretrizes da *American Academy of Sleep Medicine* recomendam fortemente o uso de fármacos promotores de vigília (MASKI *et al.*, 2021), entre eles modafinil e armodafinil, cuja prática está bem consolidada em sínteses clínicas (SCAMMELL, 2025).

Nos últimos anos, novas opções foram incorporadas. O solriamfetol, um inibidor da recaptação de dopamina e noradrenalina, demonstrou em estudos de longo prazo melhora sustentada nos escores de sonolência e na capacidade de manutenção da vigília, com efeitos adversos geralmente leves (MALHOTRA *et al.*, 2020; KRYSTAL *et al.*, 2022).

Outra alternativa é o pitolisant, um antagonista inverso dos receptores H3, que mostrou eficácia na diminuição da SDE e dos ataques de cataplexia (DAUVILLIERS *et al.*, 2023).

Estimulantes clássicos, como metilfenidato e anfetaminas, continuam sendo amplamente utilizados, especialmente em quando há associação de desatenção e hiperatividade (SCAMMELL, 2025).

O fármaco mais eficaz para o tratamento da cataplexia é o oxibato de sódio (SXB) e suas formulações mais recentes como oxibato de baixo teor de sódio (LXB). Além de reduzir a frequência dos ataques de cataplexia, os oxibatos promovem a consolidação do sono, reduzindo a fragmentação característica da narcolepsia.

Apesar de eficácia robusta no controle da cataplexia, nenhuma formulação de oxibato ou pitolisant estão atualmente disponíveis no mercado brasileiro.

Uma alternativa são os antidepressivos com ação serotoninérgica/noradrenérgica, como a venlafaxina e a clomipramina, que reduzem cataplexia ao suprimir o sono REM.

Embora de forma *off-label*, são amplamente utilizados no Brasil, com eficácia clínica bem documentada (SCAMMELL, 2025).

As inovações terapêuticas mais relevantes em narcolepsia convergem para duas linhas: intervenções que reconstituem o sinal orexinérgico e inovações que simplificam esquemas já eficazes.

No primeiro grupo, destacam-se os agonistas orais seletivos de orexina-2 (OX2R), concebidos para atuar concomitantemente sobre sonolência e cataplexia; no segundo, a otimização posológica visa reduzir despertares e facilitar a adesão, como nas formulações de dose única noturna de oxibato.

Este capítulo sintetiza o estado atual de evidências dessas frentes e delimita o que já é clinicamente promissor em contraste com abordagens ainda experimentais, como a orexina intranasal (SCAMMELL, 2025).

Entre as estratégias promissoras, destacam-se os agonistas seletivos do receptor de OX2R, concebidos para restaurar o tônus orexinérgico pró-vigília perdido na NT1 e, com isso, atuar simultaneamente sobre SDE e cataplexia.

Em ensaio fase 2 de 8 semanas, o oveporexton/TAK-861 (oral) melhorou desfechos de vigília e reduziu cataplexia sem sinal hepatotóxico relevante no curto prazo; já o TAK-994 (oral) exibiu potência clínica marcada, mas teve o desenvolvimento interrompido por hepatotoxicidade, fornecendo um alerta de segurança para a classe (DAUVILLIERS *et al.*, 2025).

Como “prova de alvo”, o danavorexona/TAK-925 (intravenoso) promove vigília de forma robusta em estudos translacionais e em humanos, reforçando a validade terapêutica do OX2R, embora a via IV limite o uso crônico (EVANS *et al.*, 2022).

Por outro lado, a reposição peptídica com orexina-A por via intranasal é um método investigacional que visa restaurar diretamente o sinal orexinérgico no SNC, contornando a barreira hematoencefálica.

Uma revisão sistemática de 2024 resumiu estudos pequenos em NT1 mostrando redução das transições de vigília para REM e do tempo total em REM, porém sem aumento consistente do tempo de vigília diurna (THOMAZ *et al.*, 2024).

Em humanos, achados fisiológicos adicionais indicam efeitos centrais mensuráveis após a administração nasal, como modulação do tônus simpático, mas não substituem ensaios clínicos randomizados voltados para sonolência e cataplexia.

Revisões de base e sumários clínicos destacam, ainda, lacunas de dose, biodisponibilidade cerebral, segurança de longo prazo e padronização de desfechos, de modo que a orexina intranasal permanece translacional/experimental, com nível de evidência inferior ao dos agonistas orais seletivos de OX2R (SCAMMELL, 2025).

Outro tratamento promissor é a formulação de oxibato de sódio de dose única noturna (ON-SXB/FT218), de liberação estendida, a qual foi desenvolvida para eliminar a segunda tomada durante a madrugada, mantendo a eficácia clássica dos oxibatos.

Em ensaio fase 3 (REST-ON), o ON-SXB mostrou melhora significativa em desfechos co-primários de vigília (*Maintenance of Wakefulness Test*), impressão clínica global (CGI-I) e redução de episódios de cataplexia, além de atenuar a fragmentação do sono noturno em comparação ao placebo.

Do ponto de vista farmacocinético, estudos em voluntários saudáveis demonstram o perfil de liberação do FT218 e diferenças relevantes em relação ao esquema de duas doses, oferecendo maior conveniência potencial e menor interrupção do sono (BOGAN *et al.*, 2022).

Portanto, o ON-SXB representa uma otimização posológica com impacto clínico importante na vigília, na cataplexia e no sono noturno (SCAMMELL, 2025).

Em síntese, os avanços recentes apontam para uma virada consistente: agonistas orais seletivos de OX2R tendem a unificar, em um único agente, o controle da SDE e da cataplexia, enquanto a posologia de dose única noturna dos oxibatos promete maior adesão e menor fragmentação do sono; já a orexina intranasal permanece translacional, com evidência clínica insuficiente.

Para que esse potencial chegue ao consultório, ainda faltam respostas sobre segurança de longo prazo, comparações diretas com o padrão atual e critérios de seleção de pacientes.

Até lá, é racional conduzir o seguimento por metas explícitas de cada eixo (sonolência, cataplexia, consolidação do sono), adotar o menor regime efetivo, reforçar sistematicamente a higiene do sono e monitorar objetivamente os desfechos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDERSON, D. Narcolepsy: A clinical review. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, v. 34, n. 6, p. 20-25, jun. 2021. DOI: 10.1097/01.JAA.0000750944.46705.36.
- ANTONY, J. W.; SCHÖNAUER, M.; STARESINA, B. P. *et al.* Sleep Spindles and Memory Reprocessing. *Trends in Neurosciences*, v. 42, n. 1, p. 1-3, 2019. doi:10.1016/j.tins.2018.09.012.
- ARAN, A. *et al.* Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep*, v. 32, n. 8, p. 979-983, ago. 2009. DOI: 10.1093/sleep/32.8.979
- ARNULF, I.; LECENDREUX, M.; FRANCO, P. *et al.* Kleine-Levin syndrome: state of the art. *Revue Neurologique*, v. 164, n. 8-9, p. 658-668, 2008.
- DAUVILLIERS, Y. *et al.* Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of pitolisant in children with narcolepsy with or without cataplexy. *Lancet Neurology*, v. 22, n. 12, p. 1123-35, 2023. doi:10.1016/S1474-4422(23)00259-5.
- DEBOER, T. Sleep homeostasis and the circadian clock: do the circadian pacemaker and the sleep homeostat influence each other's functioning? *Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms*, v. 5, p. 68-77, 2018. DOI: 10.1016/j.nbscr.2018.02.003.
- DELLA MONICA, C. *et al.* Rapid Eye Movement Sleep, Sleep Continuity and Slow Wave Sleep as Predictors of Cognition, Mood, and Subjective Sleep Quality in Healthy Men and Women, Aged 20-84 Years. *Front Psychiatry*, v. 9, p. 255, 2018.
- DODD, S.; OVERLAND, J. Narcolepsy: A clinical review. *Australian Family Physician*, v. 48, n. 6, p. 394-398, 2019.
- EVANS, M.L. *et al.* A dual orexin receptor agonist promotes wakefulness in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)*, v. 119, n. 9, p. e2118153119, 2022. doi:10.1073/pnas.2118153119.
- FRAUSCHER, B.; EHRMANN, L.; MITTERLING, T. *et al.* Delayed diagnosis, range of severity, and multiple sleep comorbidities: a clinical and polysomnographic analysis of 100 patients of the Innsbruck narcolepsy cohort. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, v. 9, n. 8, p. 805-812, 2013. DOI: 10.5664/jcsm.2926.
- GOLDEN, E.C.; LIPFORD, M.C. Narcolepsy: Diagnosis and management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, v. 85, n. 12, p. 959-969, dez. 2018. DOI: 10.3949/ccjm.85a.17086.
- GREGORY, K. *et al.* Innervation of pineal gland by the nervus conarii: a review of this almost forgotten structure. *Anatomy and Cell Biology*, v. 56, n. 3, p. 304-307, 2023. doi: 10.5115/acb.23.037.
- KRYSTAL, A.D. *et al.* Solriamfetol treatment of excessive daytime sleepiness in participants with narcolepsy or obstructive sleep apnea with and without a history of depression. *Journal of Psychiatric Research*, v. 156, p. 466-74, 2022. doi:10.1016/j.jpsychires.2022.10.023.
- MAHONEY, C. E. *et al.* The neurobiological basis of narcolepsy. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 20, n. 2, p. 83-93, 2019. DOI: 10.1038/s41583-018-0097-x.
- MASKI, K. *et al.* Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, v. 17, n. 9, p. 1881-93, 2021. doi:10.5664/jcsm.9328.
- POLI, F.; PIZZA, F.; MIGNOT, E. *et al.* High prevalence of precocious puberty and obesity in childhood narcolepsy with cataplexy. *Sleep*, v. 36, n. 2, p. 175-181, 2013. DOI: 10.5665/sleep.2366.
- PROKOFIEVA, K. *et al.* Structure and Function of Neuronal Circuits Linking Ventrolateral Preoptic Nucleus and Lateral Hypothalamic Area. *The Journal of Neuroscience*, v. 43, n. 22, p. 4075-4092, 2023. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1913-22.2023>.

ROTH, T. *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*, v. 36, n. 4, p. 397-412, 2022. doi:10.1007/s40263-022-00904-6.

SADDOCK, B. J.; SADDOCK, V. A.; RUIZ, P. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. 11. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017.

SAPER, C.B.; SCAMMELL, T.E.; LU, J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, v. 437, n. 7063, p. 1257-63, 2005. doi: 10.1038/nature04284.

SHAPIRO, C.M.; SHEN, J.; OHAYON, M.M. Prevalence, incidence, evolution and associated factors of sleep paralysis in a longitudinal study of the US general population. *Sleep Medicine*, v. 75, p. 1-8, 2020.

SIEGEL, J.M.; MOORE, R.; THANNICKAL, T. *et al.* A brief history of hypocretin/orexin and narcolepsy. *Neuropsychopharmacology*, v. 25, n. 5, p. S14-20, 2001.

THOMAZ, T.G. *et al.* Intranasal orexin-A for narcolepsy: a systematic review. *Cureus*, v. 16, n. 6, p. e62715, 2024. doi:10.7759/cureus.62715.

THORPY, M.J.; HILLER, G. The medical and economic burden of narcolepsy: implications for managed care. *American Health & Drug Benefits*, v. 10, n. 5, p. 233-241, 2017.

VARALLO, G. *et al.* Narcolepsy beyond medication: a scoping review of psychological and behavioral interventions for patients with narcolepsy. *Journal of Clinical Medicine*, v. 14, n. 8, p. 2608, 2025. doi:10.3390/jcm14082608.

WAJSZILBER, D.; SANTISTEBAN, J. A.; GRUBER, R. Sleep disorders in patients with ADHD: impact and management challenges. *Nature and Science of Sleep*, v. 10, p. 453–480, dez. 2018. DOI: 10.2147/NSS.S163074.

WITTENBRINK, C.M. *et al.* Recent insights into sleep paralysis: mechanisms and management. *Cureus*, v. 10, n. 6, e26498, 2018.

YOON, S.H.; LEE, Y.J. Exploring the intersection of narcolepsy and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Sleep Medicine Research*, v. 15, n. 2, p. 63-74, 2024. doi:10.17241/smr.2024.01876.

ZHAN, S. *et al.* Comparative efficacy and safety of multiple wake-promoting agents for excessive daytime sleepiness in narcolepsy: a systematic review and network meta-analysis. *Nature and Science of Sleep*, v. 15, 2023. doi:10.2147/NSS.S412793.