



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2011/2012

Tiago Rafael Lima Pinto Gomes Rodrigues
**Narcolepsia: do diagnóstico ao
tratamento**

setembro, 2012

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Tiago Rafael Lima Pinto Gomes Rodrigues
Narcolepsia: do diagnóstico ao
tratamento

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Neurologia

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Doutor Pedro Miguel Paredes Abreu**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Arquivos de Medicina**

setembro, 2012

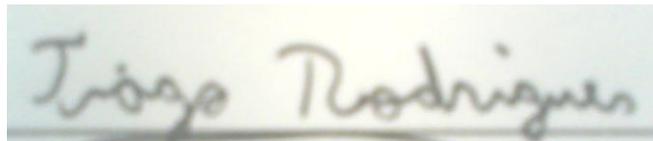
FMUP

Eu, Tiago Rafael Lima Pinto Gomes Rodrigues, abaixo assinado, nº mecanográfico 060801149, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 14/09/2012

Assinatura:

A rectangular box containing a handwritten signature in black ink. The signature is written in a cursive style and reads "Tiago Rodrigues".

Nome: Tiago Rafael Lima Pinto Gomes Rodrigues

Endereço eletrónico: med06149@med.up.pt **Telefone ou Telemóvel:** 961796179

Número do Bilhete de Identidade: 13383224

Título da Monografia: Narcolesia: do diagnóstico ao tratamento

Orientador: Dr. Pedro Miguel Paredes Abreu

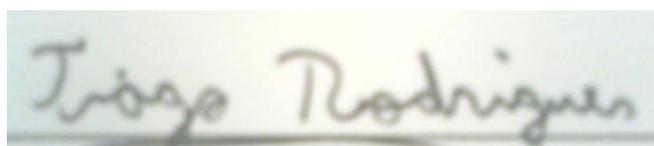
Ano de conclusão: 2012

Designação da área do projeto: Neurologia

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projetos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 14/09/2012

Assinatura:

A rectangular box containing a handwritten signature in cursive script that reads "Tiago Rodrigues". The signature is written in dark ink on a light-colored background.

ÍNDICE

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	2
RESUMO	4
Palavras-chave	4
ABSTRACT	5
Key-words	5
INTRODUÇÃO	6
OBJETIVOS	7
METODOLOGIA	7
NARCOLEPSIA	7
Epidemiologia	7
Sono normal e Narcolepsia	8
Patofisiologia	9
Apresentação clínica da Narcolepsia	11
Diagnóstico	12
Terapêutica utilizada para o tratamento da Narcolepsia	17
Alterações no estilo de vida	17
Terapêutica para a sonolência excessiva diurna	17
Terapêutica para cataplexia e sintomas associados ao REM	19
Terapêutica para a ineficiência do sono	20
Terapias emergentes	20
CONCLUSÃO	21
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22
ANEXOS	25
ARQUIVOS DE MEDICINA - Instruções aos Autores	26

Lista de Siglas e Abreviaturas

EFNS - European Federation of Neurological Societies

ICDS-2- International Classification of Sleep Disorders, 2ª Ed. (American Academy of Sleep Medicine)

LCR - Líquido Cefalorraquidiano

HLA - (Human Leukocyte Antigen) Antígeno Leucocitário Humano

MSLT- (Multiple-Sleep Latency Test) Teste de latência múltipla de sono

NC - Narcolepsia com Cataplexia

NsC - Narcolepsia sem Cataplexia

PSGN - Polissonografia Noturna

REM - Rapid-Eye Movement

SDE - Sonolência Diurna Excessiva

TCE - Traumatismo crânio-encefálico

Narcolepsia: do diagnóstico ao tratamento

Narcolepsia: do diagnóstico ao tratamento

Autor

Tiago Rodrigues, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Para correspondência contactar:

Telefone: 961796179

Endereço de correio eletrónico: med06149@med.up.pt

Endereço: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Departamento de Neurologia.

Alameda Professor Hernâni Monteiro. 4200-319 Porto

Agradecimentos

Ao Dr. Pedro Abreu pela colaboração fundamental na redação do texto, revisão crítica do seu conteúdo intelectual e aprovação da versão final e por todo o tempo e disponibilidade despendidos.

Contagem de palavras

Resumo: 244 palavras

Abstract: 226 palavras

Texto principal: 4446 palavras

Resumo

A Narcolepsia é um síndrome cujos principais sintomas são sonolência diurna excessiva (SDE), cataplexia, sono noturno fragmentado e sintomatologia relacionada com o sono REM, tal como paralisia do sono e alucinações hipnagógicas e hipnopômicas. Afeta entre 25 e 50/100.000 pessoas.

O presente artigo tem por objetivo rever as características gerais da Narcolepsia, nomeadamente patofisiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e abordagens terapêuticas atuais.

As alterações neurobiológicas que estão por base na patofisiologia da doença estão relacionadas com um neuropeptídeo chamado hipocretina (ou orexina), mas o mecanismo exato que condiciona os sintomas ainda não está completamente esclarecido.

O diagnóstico compreende uma história clínica completa e recurso a exames complementares de diagnóstico como a polissonografia noturna (PSGN) e o teste de latência múltipla de sono (MSLT). Podem ser ainda usados a pesquisa dos níveis de hipocretina no líquido cefalorraquidiano (LRC) e genotipagem do alelo HLA-DQB1*0602.

A terapêutica da doença é feita numa abordagem sintomática, usando principalmente modafinil, oxibato de sódio ou metilfenidato no controlo da SDE e oxibato de sódio ou antidepressivos tricíclicos no controlo da cataplexia e sintomas associados ao sono REM.

Uma maior consciencialização para a doença e um recurso a equipas multidisciplinares especializadas e a meios adequados, que permitam o diagnóstico precoce são fundamentais para reduzir os seus custos sociais e individuais. Os profissionais envolvidos no acompanhamento da doença devem permanecer atentos a tratamentos emergentes cuja investigação recente pode trazer resultados prolíficos no futuro próximo.

Palavras-chave

Narcolepsia; sonolência excessiva diurna; cataplexia; apresentação clínica; diagnóstico; tratamento.

Abstract

Narcolepsy is a syndrome which features excessive diurnal somnolence, cataplexy, fragmented nocturnal sleep and REM-related symptoms, such as sleep paralysis and hypnagogic and hypnopompic hallucinations, as its main symptoms. It affects between 25 and 50/100.000 people.

This article's goal is to review the general characteristics of Narcolepsy, namely its pathophysiology, clinical manifestations, diagnostic and current therapeutical approaches

The neurobiological changes in the basis of this disease are related no neuropeptid called hypocretin (or orexin), but the exact mechanism which regulates the symptoms is yet to be fully explained.

Its diagnostic comprises a complete clinical history and usage of complementary exams such as the nocturnal polisomnography (PSGN) and the multiple sleep latency test (MSLT). Other tests that may be used are the analysis of hypocretin levels on the cerebrospinal fluid and HLA-DQB1*0602 genotyping.

The therapeutic approach is symptomatically based, using modafinil, sodium oxibate or methylphenidate for excessive diurnal somnolence control and soidum oxibate or tricyclic antidepressants for cataplexy and REM-related symptoms control.

A greater awareness for the disease and availability of specialized multidisciplinary teams and adequate resources, which allow for early diagnostic are fundamental for reducing its social and individual costs. Health care professionals who deal with narcolepsy should remain aware of emergent treatments in recent development which may bring useful results on the near future.

Key-words

Narcolepsy; excessive diurnal somnolence; cataplexy; clinical manifestations; diagnostic; treatment.

Introdução

A Narcolepsia é um distúrbio do sono crónico incapacitante que altera a geração e estrutura do sono. Foi descrita pela primeira vez por Westphal e Gélinau [1, 2], em 1877 e 1880, respetivamente. É caracterizada por sonolência diurna excessiva (SDE) e que tipicamente se associa a cataplexia, sono noturno fragmentado e sintomas relacionados com o sono REM, como paralisia do sono e alucinações hipnagógicas e hipnopômicas [3]. É a mais comum das hipersónias primárias. Esta patologia condiciona um decréscimo significativo na qualidade de vida, acarretando problemas a nível de relações interpessoais e sociais, dificuldades de concentração e desempenho laboral, académico e social estando, ainda, associado a um risco aumentado para acidentes de viação ou de trabalho [4, 5]. Dada a interferência nas atividades da vida diária, os doentes com narcolepsia perdem auto-estima sendo percebidas socialmente como descuidadas ou propensas a acidentes. [6-10]. A doença acarreta ainda consequências socioeconómicas, quer para o individuo, quer para os sistemas de saúde, não só devido aos custos dos cuidados de saúde em geral, como também pelo facto de haver maior desemprego entre narcolépticos e sendo o salário médio, naqueles que têm um emprego, inferior, relativamente à população geral [11, 12].

Acresce a tudo isto que o diagnóstico geralmente estabelece-se com vários anos de atraso em relação ao aparecimento dos primeiros sintomas, especialmente quando a cataplexia está ausente do quadro clínico inaugural [13].

Apesar de recentemente terem sido realizadas as primeiras descobertas sobre as alterações bioquímicas que se encontram presentes nesta doença ainda não está esclarecido, por completo, qual a sua causa etiológica, pelo que se trata de uma doença para qual ainda não existe um tratamento “curativo”, suscitando deste modo forte investigação por parte dos vários centros que se dedicam ao estudo desta patologia.

Objetivos

Os objetivos da presente monografia são rever as características gerais da Narcolepsia, nomeadamente patofisiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e abordagens terapêuticas atuais.

Metodologia

Na pesquisa realizada para este trabalho foram incluídos artigos de revisão, publicados entre janeiro de 2007 e agosto de 2012, escritos em inglês, português ou espanhol, pesquisados na base de dados PUBMED utilizando a seguinte *query*:

```
"Narcolepsy/diagnosis"[Mesh] OR "Narcolepsy/diet therapy"[Mesh] OR "Narcolepsy/drug therapy"[Mesh] OR "Narcolepsy/epidemiology"[Mesh] OR "Narcolepsy/physiopathology"[Mesh] OR "Narcolepsy/therapy"[Mesh] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang] OR Portuguese[lang])) AND "2007/01/01"[PDat] : "2012/08/31"[PDat]
```

Os artigos obtidos foram pré-selecionados pela leitura do título, procedendo-se de seguida a uma leitura integral para seleção, de acordo com a relevância apresentada.

Esta pesquisa foi ainda completada por artigos considerados relevantes e referenciados em alguns dos artigos que servem de base à elaboração desta revisão.

No final incluíram-se como referências bibliográficas 60 artigos.

Narcolepsia

Epidemiologia

A Narcolepsia com Cataplexia (NC) afeta de igual forma ambos sexos e tem uma prevalência de cerca 25-50/100.000 pessoas na população geral [14], apesar de existir alguma variação geográfica: foram observados valores que oscilam entre 1/250.000 em Israel [15] e 1/600 no

Japão [16]. Em Portugal, a prevalência desta doença rara estará próxima dos 47/100.000, segundo o estudo conduzido por Ohayon *et al* [17].

Sono normal e narcolepsia

O sono normal é dividido em sono NREM (non-rapid eye movement ou “movimento não rápido dos olhos”) e em sono REM (rapid eye movement ou “movimento rápido dos olhos”). Cada um destes tipos tem características fisiológicas distintas. A American Academy of Sleep Medicine subdivide o sono NREM, por sua vez, em 3 estádios: N1, N2 e N3. Nos adultos, considera-se que o estágio N1 corresponde a um estágio transicional entre a vigília e o sono, que ocorre ao adormecer e durante breves períodos, sendo caracterizado por, algumas vezes, ocorrer contração dos músculos das mãos e pés e por ocorrerem movimentos oculares lentos associados a contração e dilatação pupilares. Esta fase corresponde a cerca de 2-5% do tempo total de sono. O estágio N2 caracteriza-se por ser um estágio de sono mais profundo que o anterior, em que o despertar por estimulação externa é mais difícil, mas não tanto como no estágio N3. Corresponde a 45 a 55% do tempo total de sono. O estágio N3, que também chamado de sono de ondas delta ou ondas lentas, corresponde ao sono profundo. Corresponde a 5 a 15% do tempo total de sono.

O sono REM é caracterizado por atonia muscular generalizada, exceto musculatura ocular que produz movimentos involuntários rápidos. É também nesta fase que a atividade onírica é mais intensa. É estimulado por secreção de acetilcolina e inibido pela serotonina. O período de sono REM e a densidade de movimentos oculares aumenta ao longo do sono.

O sono ocorre em ciclos de sono REM e NREM alternados que normalmente começam no estágio N1 e vão progredindo para N2, N3, N2 e REM sucessivamente.

O primeiro ciclo tem uma duração de 90 minutos, e os seguintes são progressivamente mais longos, durando de 100 a 120, até um total de quatro a cinco ciclos durante um período normal de 8 horas de sono. O sono N3 é o mais abundante durante o primeiro terço da noite, enquanto o sono REM predomina no último terço da noite[18].

No entanto, em doentes com Narcolepsia são achados comuns: uma entrada mais rápida em sono REM, geralmente em menos de 20 minutos após adormecer; sono REM fragmentado, perda de tónus muscular; e períodos mais longos de sono N1 [19]. Estas alterações estão na origem de que o sono noturno seja menos reparador e, por conseguinte, produzam a maior sonolência e cansaço diurnos sentidos na doença.

Patofisiologia

Apesar de se tratar de uma doença conhecida há mais de 130 anos, apenas nos últimos 15 anos se fizeram descobertas relevantes quanto à sua neurobiologia. Hoje, sabe-se que a patofisiologia desta doença está relacionada com a perda de função da hipocretina (também denominada de orexina), tendo-se identificado dois tipos deste neuropéptido: hipocretina-1 e hipocretina-2 [20].

A primeira pista para a patofisiologia desta doença esteve nas descobertas feitas em cães, nos quais haviam sido descrito sintomas semelhantes a cataplexia, que ocorreriam aquando lhes era apresentada comida. Nos cães, esta doença é autossómica recessiva [21], o que levou a que mais tarde Lin *et al* [22] descobrissem uma mutação no gene que codifica o recetor tipo 2 da hipocretina nesses animais.

A relação entre a hipocretina e a doença em humanos foi confirmada apenas em 2000, quando dois grupos de investigadores descobriram que os doentes com NC apresentavam uma perda seletiva de 90% ou mais dos neurónios produtores de hipocretina [20, 23].

As hipocretinas são produzidas exclusivamente em neurónios localizados na região látero-posterior do hipotálamo, região anatómica intimamente relacionada com a regulação de processos comportamentais e homeostáticos [24]. Os neurónios hipocretinérgicos ligam-se de forma profusa por todo sistema nervoso e inervam vias noradrenérgicas, serotoninérgicas, dopaminérgicas, histaminérgicas e colinérgicas. Algumas destas vias projetam-se sobre o tronco cerebral, em particular para os núcleos tegmental laterodorsal e tegmental pedunculopôntico, e para a formação reticular pôntica, as quais se pensa serem importantes para a regulação do sono REM. As outras projeções sobre o córtex cerebral estão implicadas na manutenção do estado de

vigília [25]. A hipocretina-1 promove a vigília e reduz a quantidade de sono REM por ação sobre vias monoaminérgicas, especialmente dopaminérgicas da formação reticular ascendente [26-28]. Por conseguinte, especula-se que os desequilíbrios nestas vias devido à falta de hipocretina estejam na base dos sintomas da Narcolepsia [19].

A cataplexia deve-se provavelmente à ativação transitória durante a vigília de vias localizadas no tegmento pântico, as quais promovem atonia no sono REM, mas a forma como esta é provocada por fortes estímulos emocionais permanece desconhecida.

Na maioria dos casos, a etiologia desta perda neuronal é desconhecida, especula-se porém, que esta perda pode estar associada a um processo autoimune devido à associação desta doença com o antígeno DQ1B1-602 e ao facto de desenvolver a doença ser 20 a 40 vezes superior em familiares em primeiro grau [29]. O alelo deste antígeno pode ser encontrado em 88-98% dos casos de NC não familiar [29], apesar de a sua prevalência também estar aumentada na hipersónia idiopática, a comprovação da sua existência nestes doentes pode contribuir para o diagnóstico diferencial com outros distúrbios do sono [30]. Contudo, 25 a 40% da população em geral também apresenta o alelo, tornando a sua positividade pouco específica [29].

Apenas existe à data um caso em que a doença foi atribuída a uma mutação afetando diretamente a hipocretina. Trata-se de uma mutação espontânea no gene Hcrt (que se localiza no braço longo do cromossoma 17) causando um processamento e transporte ineficazes da hipocretina. Este doente, diagnosticado com apenas 6 meses de idade, sofre de uma forma mais grave da doença com ataques de cataplexia mais frequentes (chegando aos 5-20 ataques diários sem tratamento), SDE, paralisia do sono e alucinações hipnagógicas [20].

Em 7% dos doentes que sofreram traumatismo crânio-encefálico (TCE), foi diagnosticada Narcolepsia. Este facto poderia apontar para que o TCE desempenhasse um papel fisiopatológico importante nesta doença [31, 32], mas existe a possibilidade de que os doentes destes estudos tivessem uma hipersónia não diagnosticada previamente ao traumatismo, a qual pode inclusive ser a causa do acidente que provocou o TCE.

Apresentação clínica da Narcolepsia

A Narcolepsia é uma patologia neurológica crônica que se caracteriza pelos doentes apresentarem tipicamente entre a 2ª década ou início da 3ª: SDE, cataplexia, paralisia do sono, alucinações hipnagógicas e hipnopômpicas e sono noturno alterado. A Narcolepsia deve, no entanto, ser considerada no diagnóstico diferencial para SDE ou perda transitória de tônus muscular em qualquer grupo etário [33].

A SDE é um sintoma que está presente em todos os indivíduos com esta doença e que permanece durante toda a sua vida se não forem tomadas medidas para o efeito. A SDE caracteriza-se por ataques irresistíveis de sono, especialmente quando o doente está a realizar atividades monótonas ou sedentárias. Por vezes, pode-se manifestar em contextos poucos usuais, como a caminhar ou a meio de uma conversa. Uma característica a destacar é a natureza reparadora destes ataques de sono, apesar de a sonolência voltar ao fim de algum tempo [34]. Para ter significado clínico, este sintoma deve manifestar-se durante 3 meses [3]

A cataplexia é um sintoma único e característico da Narcolepsia, embora a sua ausência não exclua o diagnóstico desta doença (Narcolepsia sem Cataplexia (NsC)). A cataplexia é um sintoma que se pode apresentar com uma grande variedade fenotípica mas que na generalidade corresponde a fraqueza muscular, tipicamente bilateral, desencadeada por um estímulo emocional. Certas emoções como riso, surpresa ou raiva são desencadeadores deste sintoma que ocorre com maior frequência quanto maior a intensidade do estímulo precipitante. Os episódios são geralmente de curta duração, entre alguns segundos até poucos minutos, raramente prolongando-se para além dos 5 minutos. Pode ser total, correspondendo a uma perda de tônus muscular generalizada, ou parcial, restringindo-se a certos grupos musculares. Os grupos musculares mais frequentemente afetados correspondem aos da mandíbula e face (69%), seguindo-se os do joelho e membro inferior (67%), do pescoço e cabeça (57%), da mão (46%), da fala (43%), braço (35%) e ombro (17%). A unilateralidade do sintoma ocorre apenas em

cerca de 16,5% dos indivíduos, sendo que cerca de 57% dos indivíduos experencia algum tipo de pródrómo antes de um episódio de Narcolepsia [10].

Mesmo aqueles doentes com diagnóstico de NsC na infância e adolescência podem vir mais tarde a desenvolver cataplexia [35].

A paralisia de sono ou as alucinações hipnagógicas embora comuns não são sintomas sensíveis ou específicos de Narcolepsia [33]. A paralisia de sono é relativamente comum na população geral [36] e as alucinações hipnagógicas e hipnopômicas podem surgir em indivíduos com privação grave de sono.

A paralisia de sono corresponde a uma incapacidade de se mover ou falar devido a atonia motora generalizada, exceto musculatura ocular e respiratória, que ocorre durante o início do sono ou ao acordar, com preservação do estado de consciência. A duração deste sintoma oscila entre os 20 a 30 segundos, cedendo espontaneamente [34].

As alucinações hipnagógicas e hipnopômicas ocorrem, respetivamente, ao adormecer e ao acordar e correspondem a fenómenos visuais, auditivos ou cinestésicos, de natureza semelhante à de um sonho [34, 37]. Estes fenómenos alucinatórios devem ser clarificados, pois podem ser confundidos com sintomas de esquizofrenia [38, 39].

Para além destes sintomas mais característicos (que se encontram todos presentes em apenas 10 a 15% dos indivíduos [40]), são achados adicionais na narcolepsia: queixas álgicas crónicas (33% dos doentes) [41], hipovitaminose D [42], obesidade, dificuldades de memória ou concentração e depressão [43].

Diagnóstico

Um diagnóstico adequado deve ser efetuado antes de se estabelecer qualquer plano terapêutico para o doente[43]. Para tal, devem ser identificadas outras causas ou patologias de SDE que possam ser confundidas ou coexistir com a Narcolepsia, tais como síndrome obstrutivo de apneia do sono, movimentos periódicos das pernas, transtornos do ritmo circadiano, sono

noturno insuficiente, patologia psiquiátrica ou iatrogenia (medicação ou outros psicoestimulantes). Os critérios de diagnóstico mais usados atualmente são os do ICDS-2 (tabela 2).

O primeiro passo para obter o diagnóstico correto será a recolha de uma história clínica completa, que permita orientar o estudo do doente [43]. É, nesta história clínica, muito importante apurar os hábitos de sono e eventuais causas no estilo de vida do doente que o possa influenciar de forma negativa [19]. Para tal, pode ser útil pedir ao doente que produza um diário com os seus hábitos de sono ao longo de várias semanas, possibilitando a identificação de alterações do ritmo circadiano. A entrevista de pessoas com quem o doente vive pode adicionar detalhes importantes.

Dada a variabilidade na forma como a sonolência pode ter impacto nas tarefas de vida diária do doente, a sua avaliação objetiva torna-se difícil. Para a realização desta tarefa de forma sistemática, é comum recorrer-se a questionários sobre a SDE, sendo o mais usado a Escala de Sonolência de Epworth (tabela 1) [19]. Contudo, apesar do uso quase ubíquo desta escala em centros especializados, os seus resultados tem pouca relação com dados obtidos em testes objetivos e não têm em conta o contexto cultural do doente [44, 45], pelo que se deve usar com algumas reservas o seu resultado.

No exame físico normalmente não são encontradas alterações. Apesar de a cataplexia ter características particulares, como arreflexia ou espasmo facial, a ansiedade em ambiente clínico faz com que raramente sejam observados episódios de cataplexia durante a examinação [37].

O ICDS-2 recomenda que sempre que a cataplexia esteja ausente do quadro clínico, se recorra a um estudo do sono por exames complementares de diagnóstico. A polissonografia noturna (PSGN) deve ser o primeiro teste a realizar e consiste num estudo em que são medidos parâmetros eletroencefalográficos, eletrooculográficos, eletromiográficos e o ritmo cardíaco durante o sono noturno. Para tal, o doente deve dirigir-se para um centro especializado no estudo do sono algumas horas antes do estudo, para se acostumar ao equipamento e ser ligado

aos vários sistemas de monitorização antes de se preparar para o período noturno de sono. Todo o processo deverá ocorrer sob a supervisão de um técnico, que é responsável pela colocação dos elétrodos e monitorização do teste. Geralmente, o doente pode ter alta na manhã seguinte a menos que haja indicação para realizar o teste múltiplo de latência de sono.

Tabela 1 - Escala de Sonolência de Epworth

Com que frequência sente sono ou adormece nas seguintes situações, em vez de apenas sentir cansaço? Responda relativamente a eventos recentes. Se não experienciou algum dos eventos perguntados recentemente, responda de acordo com o modo como o teria afetado.

Usando a seguinte escala, escolha o número mais apropriado para cada situação:

0 = sem possibilidade de adormecer

1 = ligeira possibilidade de adormecer

2 = moderada possibilidade de adormecer

3 = alta possibilidade de adormecer

- Ler sentado em ambiente calmo

- Ver televisão

- Estar sentado de forma inativa num lugar público (p. ex. num cinema)

- Realizar uma viagem de carro durante uma hora sem interrupção

- Enquanto faz um descanso a meio da tarde, quando as circunstâncias o permitem

- Sentado, enquanto fala com alguém

- Sentado em ambiente calmo após almoço em que não tenha consumido álcool

- No carro, enquanto parado por alguns minutos no trânsito

Pontuação: 0-24. Valor positivo se ≥ 10 .

A PSGN é um teste útil no diagnóstico diferencial de distúrbios do sono, permitindo identificar várias causas de SDE, como síndrome de apneia do sono e movimento periódico das pernas [19, 34]. Para além disso, é recomendada a sua realização previamente ao teste de latência múltipla de sono (MSLT), pois os resultados deste apenas são válidos se se assegurar que é realizado após uma noite de sono adequado.

São detetáveis na Narcolepsia os seguintes achados aquando da PSGN: latência de sono em menos de 10 minutos, latência de sono REM em menos de 20 minutos, fragmentação do sono REM, perda de tónus muscular e aumento do sono de estágio N1 [19].

Apesar de não ser usualmente recomendado, certos autores sugerem que a pesquisa prévia de drogas de abuso na urina é útil, devido à influência que estas podem ter nos resultados (falsos positivos) [19].

Após à PSGN deve realizar-se o MSLT que consiste num conjunto de 4 ou 5 sessões em que são realizadas medições poligráficas, por meio de eletroencefalograma, eletrooculograma, eletromiograma mentoniano e eletrocardiograma, durante 20 minutos, com intervalo de 2 horas entre sessões. As sessões devem começar 2 horas após os doentes se terem levantado, sendo que não devem realizar no dia anterior atividades que incorram em grande esforço físico. Qualquer medicamento que estimule ou reprima o sono REM deve ser suspenso até às duas semanas prévias à realização deste exame. O resultado é considerado como patológico se a latência de sono for menor ou igual a 8 minutos ou forem detetados 2 ou mais episódios de entrada em sono REM (*sleep onset rapid eye movement period* ou SOREMP)[46].

Num estudo [47], foi determinado que, na presença de dois ou mais SOREMP concomitantemente a uma latência de sono inferior a 5 minutos, a sensibilidade do teste foi apenas de 70% e a especificidade de 97%, contudo a variabilidade nos meios disponíveis nos vários centros tornam a interpretação e comparação de dados difícil apesar da existência de guias para o seu diagnóstico [19].

Por último, pode-se recorrer à pesquisa de hipocretina no LCR. O achado de níveis baixos ou nulos (< 30% do valor médio normal) de hipocretina-1 no LCR é uma ferramenta com alguma validade na pesquisa de NC mas não de NsC [48, 49]. Contudo, esta análise não deve preceder a genotipagem do alelo HLA-DQB1*0602 [49]. Este método de diagnóstico ainda não está incluído nos critérios do ICSD.

Critérios para o diagnóstico de Narcolepsia segundo ICDS-2:

A) o doente apresenta-se com queixas de sonolência excessiva ou de fraqueza muscular transitória;

B) sestras diurnas recorrentes ou lapsos de sono com frequência quase diária, por um período de pelo menos três meses;

C) perda súbita e bilateral de tônus postural que ocorre associada a uma emoção intensa (cataplexia);

D) sintomas associados, tais como:

1. paralisia do sono;

2. alucinações hipnagógicas;

3. comportamentos automáticos;

4. interrupção do principal período de sono diário;

E) um ou mais dos seguintes achados durante PSGN:

1. sono de instalação em menos de 10 minutos;

2. sono REM de instalação em menos de 20 minutos;

3. MSLT em que o doente adormece, em média, em menos de 5 minutos;

4. 2 ou mais períodos de sono REM;

F) Positividade para HLA-DQB1*0602 ou DR2;

G) A hipersónia não é atribuída a outro distúrbio do sono ou de natureza médica, neurológica, mental ou medicamentosa, tendo em atenção que a coexistência destes é comum

Critérios mínimos de diagnóstico: B com C, ou A com D, E e G

Terapêutica utilizada para o tratamento da Narcolepsia

O tratamento atual da Narcolepsia é abordado com o objetivo de uma melhoria sintomática. Uns dos problemas que se põem no tratamento desta patologia surge pelo fato de alguns dos fármacos usados para combater a SDE não melhorarem a cataplexia e restante sintomatologia associada ao REM. Por outro lado, a maioria dos antidepressivos e anticatapléticos não tem efeito sobre a SDE. Daí advém que muitas vezes seja necessária a combinação de fármacos para atingir os objetivos terapêuticos nos doentes com narcolepsia[50]. Contudo, não existe evidência que suporte o uso de combinações específicas [43]. As recomendações atuais apontam ainda para um aconselhamento relativo a fatores comportamentais que minimizem a sonolência experienciada, associada à terapêutica farmacológica.

Alterações no estilo de vida

Como em qualquer distúrbio de sono, a manutenção de horários de sono regulares de forma rigorosa é essencial. O doente deve procurar ajustar tanto quanto possível as suas rotinas diárias de modo a ter sono noturno suficiente e reparador, num ambiente propício ao descanso. Para além disso, a inclusão de breves sextas programadas de aproximadamente 15 minutos a meio do dia é normalmente útil na prevenção dos sintomas [37].

Terapêutica para a sonolência excessiva diurna

O tratamento de primeira linha autorizado para a SDE pelas linhas de orientação terapêuticas da EFNS é o modafinil numa dose de 100-400mg/dia, com um máximo de 600mg em 2 tomas. Os mecanismos de ação prováveis são a estimulação adrenérgica alfa-1, interações nos sistemas dopaminérgicos ou participação em mecanismos serotoninérgicos/GABAérgicos. A sua semi-vida de eliminação é de 10-12 horas. Os principais efeitos adversos compreendem cefaleias, náuseas e, ocasionalmente, rinites. Em 2011, foi publicada uma revisão sistemática de 9 estudos envolvendo 1054 doentes (629 dos quais medicados com modafinil), que determinou que o modafinil é eficaz na redução de SED, ataques de sono e sextas durante o dia em doentes com Narcolepsia relativamente a placebo, mas não é eficaz na redução de episódios de cataplexia. Refere-se ainda uma melhoria na qualidade de vida, determinada por meio de questionários

específicos [51]. O modafinil induz e inibe várias enzimas do citocromo P450 pelo qual pode potencialmente interagir com outros fármacos, recomendando-se doses reduzidas em doentes idosos ou com insuficiência hepática [52]. Nas mulheres em idade fértil a utilização deste fármaco deve ter em atenção que aumenta o metabolismo de contraceptivos orais [53].

O armodafinil, o R-enantiómero do modafinil, apresenta uma semi-vida ligeiramente superior (13- 16,5 horas)[54, 55]. Apesar de ter uma concentração máxima semelhante, as concentrações plasmáticas obtidas são mais elevadas ao final do dia, quando comparadas com as obtidas com modafinil, podendo levar a um efeito mais prolongado ao longo do dia com uma toma única [56]. Os estudos publicados sobre o fármaco demonstram eficácia e segurança comparáveis ao modafinil para tratamento de SDE, quando usado em doses únicas de 150 a 250 mg/dia. Os efeitos adversos observados são também sobreponíveis [55, 57-60]. Atualmente, tem indicação para uso em SDE em síndrome obstrutivo de apneia do sono, transtornos do ritmo circadiano e Narcolepsia nos EUA[55].

Como terapêutica de segunda linha deve utilizar-se o metilfenidato numa dose de 10-60mg/dia. O seu mecanismo de ação passa pela indução da libertação de dopamina, mas em contraste com a ação da anfetamina não provoca depleção deste neurotransmissor. Apesar de se augurar que o seu efeito clínico fosse sobreponível ao das anfetaminas, a experiência clínica demonstra que as últimas apresentam uma ligeira superioridade. Comparativamente, a sua semi-vida é inferior (2- 7 horas) e sua dose diária pode ser dividida em 2 a 3 partes. Os seus efeitos adversos sobrepõem-se mais uma vez aos das anfetaminas, compreendendo irritabilidade, hiperatividade, alterações emotivas, cefaleias, palpitações, hipersudorese, tremores, anorexia e insónias. Durante o seu uso poder-se-á desenvolver tolerância. Contudo, existe pouca evidência do seu abuso em narcolépticos. O seu uso está contraindicado na gravidez [43].

Anfetaminas e estimulantes relacionados do SNC (anfetamina, metanfetamina e dextroanfetamina) também podem ser utilizadas para o tratamento do SDE. Em baixas doses, o seu principal efeito é a libertação de dopamina e, em maior escala, noradrenalina e serotonina.

Em altas doses, pode-se dar a depleção e inibição de reuptake monoaminérgico. O d-isómero da anfetamina é mais específico para transmissão dopaminérgica e um melhor estimulante. A metanfetamina é mais lipofílica que a D-anfetamina e por conseguinte tem efeitos mais potentes a nível central e menos a nível periférico. A semi-vida de eliminação destas drogas é de 10 a 30 horas[43]. A D-anfetamina e metanfetamina são tratamentos eficazes para SDE quando usados a curto prazo, sem exceder as 4 semanas, em doses de 15-20 mg, aumentando progressivamente para 60 mg por dia. Contudo, a longo prazo o seu efeito sobre SDE é reduzido. Os seus principais efeitos adversos são irritabilidade, hiperatividade, mudanças do humor, cefaleias, palpitações, hipersudorese, tremores, anorexia e insónia. Um terço dos doentes pode vir a desenvolver tolerância as anfetaminas. Contudo, existe pouca evidência do seu abuso em narcolépticos. O seu uso está contraindicado pela FDA durante a conceção e gravidez [43].

As linhas de orientação terapêuticas americanas apenas divergem das europeias na inclusão de Oxibato de Sódio (ou Gama-Hidroxitirato) como terapêutica de primeira linha no tratamento de SDE, em alternativa ao modafinil, com nível A de evidência. Atualmente, o Oxibato de Sódio (nível B) aguarda autorização na Europa para uso em todas as manifestações sintomáticas da narcolepsia.

Terapêutica para cataplexia e sintomas associados ao sono REM

As guias europeias (EFNS) recomendam o oxibato de sódio como fármaco de primeira linha para o tratamento da cataplexia e sintomas associados ao sono REM, numa dose inicial de 4,5g/noite dividida em duas tomas iguais de 2,25g, que pode ser ajustada até 9 g/noite realizando aumentos progressivos de 1,5g de cada vez. O oxibato de sódio é também conhecido como gama-hidroxitirato é um neurotransmissor e neuromodulador natural que atua em recetores próprios e via estimulação de recetores GABA-B. O seu principal efeito é o silenciamento de neurónios dopaminérgicos. A sua semi-vida de eliminação é de 90-120 minutos. Os seus efeitos adversos compreendem náusea que desaparece ao fim de alguns dias, enurese noturna, cefaleias e sonambulismo. Despertar enquanto o fármaco se encontra centralmente ativo pode resultar em tonturas e dificuldade na marcha. Não existe evidência da

possibilidade de vir a desenvolver dependência em doses terapêuticas, contudo esta não pode ser excluída. Os estudos animais negaram evidência de teratogenicidade, mas como o risco potencial em humanos permanece desconhecido, contraindica-se o seu uso durante a gravidez.

Como segunda linha estão indicados o uso de antidepressivos tricíclicos ou inibidores da recaptção da noradrenalina e/ou serotonina, em particular a clomipramina, numa dose de 10-75 mg/dia. O primeiro antidepressivo tricíclico usado para tratamento de cataplexia foi a imiprimina. A este seguiram-se a desmetilimipramina, clomipramina e a protriptilina. A clomipramina é principalmente um inibidor da recaptção serotoninérgica. A metabolização rapidamente transforma-a em desmetilclomipramina, seu metabolito ativo, cuja ação principal é a inibição da recaptção adrenérgica. A sua semi-vida é de 35 horas. Os efeitos adversos consistem em efeitos anticolinérgicos incluindo xerostomia, hipersudorese, obstipação, taquicardia, aumento de peso, hipotensão, retenção urinária e impotência. Pode ocorrer desenvolvimento de tolerância aos efeitos dos tricíclicos. Encontra-se recomendada a suspensão do fármaco como anticataplético antes da concepção nos casos em que a cataplexia é ligeira. Quando a cataplexia é grave, o risco de lesão do feto e da mãe durante a gravidez pode ser maior que os riscos causados no feto pela droga [43]. Outros antidepressivos de segunda linha, como a venlafaxina e a reboxetina, carecem de evidência sobre a sua eficácia.

Terapêutica para a ineficiência do sono

O oxibato de sódio, as benzodiazepinas ou outros hipnóticos podem ser eficazes na consolidação do sono noturno [43].

Terapias emergentes

Como foi visto acima, a abordagem terapêutica atual é feita de forma sintomatológica. Contudo, graças aos avanços recentes na base neurobiológica da doença, esperam-se novas abordagens no tratamento que possam controlar a longo prazo a sintomatologia. Atualmente, destacam-se três estratégias terapêuticas emergentes [43]:

- tratamentos sintomáticos de modulação endócrina ou transmissor:

- agonistas seletivos histaminérgicos (antagonistas H3);
- antagonistas da hormona libertadora da hormona do crescimento;
- agonistas do gama-hidroxibutirato;
- agonistas do ácido gama-aminobutírico do tipo B;
- tratamentos baseados na hipocretina, quer por meio de agonistas da hipocretina, quer por meio a transplantes celulares, que possam repor a sua função ou prevenir a perda de neurónios que o produzam;
- tratamentos de base imunológica, incluindo corticoides, imunoglobulinas endovenosas e plasmaferese.

Conclusões

A Narcolepsia é uma patologia que começa a ganhar a atenção, tanto do público como dos profissionais de saúde, apesar de ainda se encontrar subdiagnosticada. Uma vez que afeta profundamente a qualidade de vida de quem a padece, torna-se imperativo que os profissionais de saúde estejam atentos à possibilidade da sua presença em doentes que se apresentam com sintomas compatíveis, tendo em especial atenção queixas de SDE.

O recurso a unidades especializadas com uma abordagem multidisciplinar sobre a patologia do sono que permitam diagnósticos precisos e precoces e melhor controlo terapêutico e vigilância são fulcrais na diminuição dos prejuízos sociais e individuais que a Narcolepsia acarreta, especialmente no que diz respeito aos custos indiretos da doença.

A investigação que recentemente se tem feito em novos tratamentos obriga a que os profissionais envolvidos no acompanhamento dos doentes permaneçam conscientes da sua existência e possível viabilidade num futuro próximo, de forma a prestar os melhores cuidados possíveis.

Referências bibliográficas

1. C., W., *Eigentümliche mit Einschlafen verbundene Anafälle*. Arch Psvchiatr Nervenkr, 1877(7): p. 631-35.
2. Gélineau, *De la narcolepsie*. Gazette des Hôpitaux, 1880. **53**: p. 626–628.
3. American Academy of Sleep Medicine., *The international classification of sleep disorders : diagnostic and coding manual*. 2nd ed. 2005, Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine. xviii, 297 p.
4. Turpen, K.B. and M.H. Wagner, *Dangerous driver*. J Clin Sleep Med, 2011. **7**(4): p. 408-10.
5. Philip, P., et al., *Sleep disorders and accidental risk in a large group of regular registered highway drivers*. Sleep medicine, 2010. **11**(10): p. 973-9.
6. Campbell, A.J., et al., *Narcolepsy in New Zealand: pathway to diagnosis and effect on quality of life*. The New Zealand medical journal, 2011. **124**(1336): p. 51-61.
7. Dodel, R., et al., *Health-related quality of life in patients with narcolepsy*. Sleep medicine, 2007. **8**(7-8): p. 733-41.
8. Ozaki, A., et al., *Health-related quality of life among drug-naive patients with narcolepsy with cataplexy, narcolepsy without cataplexy, and idiopathic hypersomnia without long sleep time*. J Clin Sleep Med, 2008. **4**(6): p. 572-8.
9. David, A., et al., *Health-related quality of life in Portuguese patients with narcolepsy*. Sleep medicine, 2012. **13**(3): p. 273-7.
10. Overeem, S., et al., *The clinical features of cataplexy: a questionnaire study in narcolepsy patients with and without hypocretin-1 deficiency*. Sleep medicine, 2011. **12**(1): p. 12-8.
11. Jennum, P., S. Knudsen, and J. Kjellberg, *The economic consequences of narcolepsy*. J Clin Sleep Med, 2009. **5**(3): p. 240-5.
12. Jennum, P., et al., *Health, social, and economic consequences of narcolepsy: A controlled national study evaluating the societal effect on patients and their partners*. Sleep medicine, 2012. **13**(8): p. 1086-93.
13. Morrish, E., et al., *Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy*. Sleep medicine, 2004. **5**(1): p. 37-41.
14. Longstreth, W.T., Jr., et al., *The epidemiology of narcolepsy*. Sleep, 2007. **30**(1): p. 13-26.
15. Lavie, P. and R. Peled, *Narcolepsy is a rare disease in Israel*. Sleep, 1987. **10**(6): p. 608-9.
16. Honda, Y., *Census of narcolepsy, cataplexy and sleep life among teenagers in Fujisawa city*. Sleep Res, 1979(8): p. 191.
17. Ohayon, M.M., et al., *Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population*. Neurology, 2002. **58**(12): p. 1826-33.
18. C. Iber, S.A.-I., A.L. Chesson, S.F. Quan, *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specifications*. (1st ed.) American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL, 2007.
19. Morrison, I. and R.L. Riha, *Excessive daytime sleepiness and narcolepsy--an approach to investigation and management*. Eur J Intern Med, 2012. **23**(2): p. 110-7.
20. Peyron, C., et al., *A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains*. Nat Med, 2000. **6**(9): p. 991-7.
21. Mignot, E., et al., *Genetic linkage of autosomal recessive canine narcolepsy with a mu immunoglobulin heavy-chain switch-like segment*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1991. **88**(8): p. 3475-8.

22. Lin, L., et al., *The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene*. Cell, 1999. **98**(3): p. 365-76.
23. Thannickal, T.C., et al., *Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy*. Neuron, 2000. **27**(3): p. 469-74.
24. Cao, M. and C. Guilleminault, *Hypocretin and its emerging role as a target for treatment of sleep disorders*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2011. **11**(2): p. 227-34.
25. Tsujino, N. and T. Sakurai, *Orexin/hypocretin: a neuropeptide at the interface of sleep, energy homeostasis, and reward system*. Pharmacol Rev, 2009. **61**(2): p. 162-76.
26. Kilduff, T.S. and C. Peyron, *The hypocretin/orexin ligand-receptor system: implications for sleep and sleep disorders*. Trends Neurosci, 2000. **23**(8): p. 359-65.
27. Bourgin, P., et al., *Hypocretin-1 modulates rapid eye movement sleep through activation of locus coeruleus neurons*. J Neurosci, 2000. **20**(20): p. 7760-5.
28. Ivanov, A. and G. Aston-Jones, *Hypocretin/orexin depolarizes and decreases potassium conductance in locus coeruleus neurons*. Neuroreport, 2000. **11**(8): p. 1755-8.
29. Mignot, E., *Genetic and familial aspects of narcolepsy*. Neurology, 1998. **50**(2 Suppl 1): p. S16-22.
30. Coelho, F.M., et al., *Prevalence of the HLA-DQB1*0602 allele in narcolepsy and idiopathic hypersomnia patients seen at a sleep disorders outpatient unit in Sao Paulo*. Rev Bras Psiquiatr, 2009. **31**(1): p. 10-4.
31. Castriotta, R.J., et al., *Prevalence and consequences of sleep disorders in traumatic brain injury*. J Clin Sleep Med, 2007. **3**(4): p. 349-56.
32. Mokhlesi, B. and M. Khan, *Nail-gun narcolepsy*. Lancet, 2009. **374**(9685): p. 238.
33. Chakravorty, S.S. and D.B. Rye, *Narcolepsy in the older adult: epidemiology, diagnosis and management*. Drugs Aging, 2003. **20**(5): p. 361-76.
34. Pabon Meneses, R.M., et al., *[Narcolepsy: update on etiology, clinical features and treatment]*. An Sist Sanit Navar, 2010. **33**(2): p. 191-201.
35. Nevsimalova, S., et al., *Clinical features of childhood narcolepsy. Can cataplexy be foretold?* Eur J Paediatr Neurol, 2011. **15**(4): p. 320-5.
36. Ohayon, M.M., et al., *Prevalence and pathologic associations of sleep paralysis in the general population*. Neurology, 1999. **52**(6): p. 1194-200.
37. Quinnell, T.G. and I.E. Smith, *Narcolepsy, idiopathic hypersomnolence and related conditions*. Clin Med, 2011. **11**(3): p. 282-6.
38. Douglass, A.B., et al., *Florid refractory schizophrenias that turn out to be treatable variants of HLA-associated narcolepsy*. J Nerv Ment Dis, 1991. **179**(1): p. 12-7; discussion 18.
39. Hoque, R., C. Liendo, and A.L. Chesson, Jr., *A girl who sees dead people*. J Clin Sleep Med, 2009. **5**(3): p. 277-9.
40. Overeem, S., et al., *Narcolepsy: clinical features, new pathophysiologic insights, and future perspectives*. J Clin Neurophysiol, 2001. **18**(2): p. 78-105.
41. Dauvilliers, Y., et al., *High pain frequency in narcolepsy with cataplexy*. Sleep medicine, 2011. **12**(6): p. 572-7.
42. Carlander, B., et al., *Low vitamin D in narcolepsy with cataplexy*. PLoS One, 2011. **6**(5): p. e20433.
43. Billiard, M., et al., *EFNS guidelines on management of narcolepsy*. Eur J Neurol, 2006. **13**(10): p. 1035-48.
44. Tachibana, N. and M. Taniguchi, *Why do we continue to use Epworth sleepiness scale?* Sleep medicine, 2007. **8**(5): p. 541-2.
45. Sangal, R.B., M.M. Mitler, and J.M. Sangal, *Subjective sleepiness ratings (Epworth sleepiness scale) do not reflect the same parameter of sleepiness as objective sleepiness (maintenance of wakefulness test) in patients with narcolepsy*. Clin Neurophysiol, 1999. **110**(12): p. 2131-5.

46. Littner, M.R., et al., *Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test*. Sleep, 2005. **28**(1): p. 113-21.
47. Aldrich, M.S., R.D. Chervin, and B.A. Malow, *Value of the multiple sleep latency test (MSLT) for the diagnosis of narcolepsy*. Sleep, 1997. **20**(8): p. 620-9.
48. Deisenhammer, F., et al., *EFNS guidelines on disease-specific CSF investigations*. Eur J Neurol, 2009. **16**(6): p. 760-70.
49. Knudsen, S., et al., *Validation of the ICSD-2 criteria for CSF hypocretin-1 measurements in the diagnosis of narcolepsy in the Danish population*. Sleep, 2010. **33**(2): p. 169-76.
50. Morgenthaler, T.I., et al., *Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin*. Sleep, 2007. **30**(12): p. 1705-11.
51. Golicki, D., et al., *Modafinil for narcolepsy: systematic review and meta-analysis*. Med Sci Monit, 2010. **16**(8): p. RA177-86.
52. Kumar, R., *Approved and investigational uses of modafinil : an evidence-based review*. Drugs, 2008. **68**(13): p. 1803-39.
53. Palovaara, S., et al., *Effect of an oral contraceptive preparation containing ethinylestradiol and gestodene on CYP3A4 activity as measured by midazolam 1'-hydroxylation*. Br J Clin Pharmacol, 2000. **50**(4): p. 333-7.
54. Darwish, M., et al., *Pharmacokinetics of armodafinil and modafinil after single and multiple doses in patients with excessive sleepiness associated with treated obstructive sleep apnea: a randomized, open-label, crossover study*. Clin Ther, 2010. **32**(12): p. 2074-87.
55. Garnock-Jones, K.P., S. Dhillon, and L.J. Scott, *Armodafinil*. CNS Drugs, 2009. **23**(9): p. 793-803.
56. Darwish, M., et al., *Armodafinil and modafinil have substantially different pharmacokinetic profiles despite having the same terminal half-lives: analysis of data from three randomized, single-dose, pharmacokinetic studies*. Clin Drug Investig, 2009. **29**(9): p. 613-23.
57. Nishino, S. and M. Okuro, *Armodafinil for excessive daytime sleepiness*. Drugs Today (Barc), 2008. **44**(6): p. 395-414.
58. Lankford, D.A., *Armodafinil: a new treatment for excessive sleepiness*. Expert Opin Investig Drugs, 2008. **17**(4): p. 565-73.
59. Black, J.E., et al., *The long-term tolerability and efficacy of armodafinil in patients with excessive sleepiness associated with treated obstructive sleep apnea, shift work disorder, or narcolepsy: an open-label extension study*. J Clin Sleep Med, 2010. **6**(5): p. 458-66.
60. Schwartz, J.R., et al., *Tolerability and efficacy of armodafinil in naive patients with excessive sleepiness associated with obstructive sleep apnea, shift work disorder, or narcolepsy: a 12-month, open-label, flexible-dose study with an extension period*. J Clin Sleep Med, 2010. **6**(5): p. 450-7.

Anexos

ARQUIVOS DE MEDICINA - Instruções aos Autores

Estas instruções seguem os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals " (disponível em URL: www.icmje.org).

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam investigação original nas diferentes áreas da medicina, favorecendo investigação de qualidade, particularmente a que descreva a realidade nacional.

Os manuscritos são avaliados inicialmente por membros do corpo editorial e a publicação daqueles que forem considerados adequados fica dependente do parecer técnico de pelo menos dois revisores externos. A revisão e feita anonimamente, podendo os revisores propor, por escrito, alterações de conteúdo ou de forma ao(s) autor(es), condicionando a publicação do artigo a sua efetivação.

Todos os artigos solicitados serão submetidos a avaliação externa e seguirão o mesmo processo editorial dos artigos de investigação original.

Apesar dos editores e dos revisores desenvolverem os esforços necessários para assegurar a qualidade técnica e científica dos manuscritos publicados, a responsabilidade final do conteúdo das publicações e dos autores.

Todos os artigos publicados passam a ser propriedade dos ARQUIVOS DE MEDICINA. Uma vez aceites, os manuscritos não podem ser publicados numa forma semelhante noutros locais, em nenhuma língua, sem o consentimento dos ARQUIVOS DE MEDICINA. Apenas serão avaliados manuscritos contendo material original que não estejam ainda publicados, na íntegra ou em parte (incluindo tabelas e figuras), e que não estejam a ser submetidos para publicação noutros locais. Esta restrição não se aplica a notas de imprensa ou a resumos publicados no âmbito de reuniões científicas. Quando existem publicações semelhantes a que e submetida ou quando existirem dúvidas relativamente ao cumprimento dos critérios acima mencionados estas devem ser anexadas ao manuscrito em submissão.

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores tem que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

De acordo com uma avaliação efetuada sobre o material apresentado a revista os editores dos ARQUIVOS DE MEDICINA prevêm publicar aproximadamente 30% dos manuscritos submetidos, sendo que cerca de 25% serão provavelmente rejeitados pelos editores no primeiro mês após a receção sem avaliação externa.

TIPOLOGIA DOS ARTIGOS PUBLICADOS NOS ARQUIVOS DE MEDICINA

Artigos de investigação original

Resultados de investigação original, qualitativa ou quantitativa.

O texto deve ser limitado a 2000 palavras, excluindo referencias e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 4 tabelas e/ou figuras (total) e ate 15 referências.

Todos os artigos de investigação original devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Publicações breves

Resultados preliminares ou achados novos podem ser objeto de publicações breves.

O texto deve ser limitado a 1000 palavras, excluindo referencias e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e ate 10 referências.

As publicações breves devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Artigos de revisão

Artigos de revisão sobre temas das diferentes áreas da medicina e dirigidos aos profissionais de saúde, particularmente com impacto na sua prática.

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam essencialmente artigos de revisão solicitados pelos editores. Contudo, também serão avaliados artigos de revisão submetidos sem solicitação prévia, preferencialmente revisões quantitativas (Meta-analise).

O texto deve ser limitado a 5000 palavras, excluindo referencias e tabelas, e apresentar um máximo de 5 tabelas e/ou figuras (total). As revisões quantitativas devem ser organizadas em introdução, métodos, resultados e discussão.

As revisões devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada, devendo ser estruturados no caso das revisões quantitativas.

Comentários

Comentários, ensaios, análises críticas ou declarações de posição acerca de tópicos de interesse na área da saúde, designadamente políticas de saúde e educação médica.

O texto deve ser limitado a 900 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

Os comentários não devem apresentar resumos.

Casos clínicos

Os ARQUIVOS DE MEDICINA transcrevem casos publicamente apresentados trimestralmente pelos médicos do Hospital de S. João numa seleção acordada com o corpo editorial da revista. No entanto é bem-vinda a descrição de casos clínicos verdadeiramente exemplares, profundamente estudados e discutidos. O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

Os casos clínicos devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 120 palavras cada.

Séries de casos

Descrições de séries de casos, tanto numa perspectiva de tratamento estatístico como de reflexão sobre uma experiência particular de diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As séries de casos devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Cartas ao editor

Comentários sucintos a artigos publicados nos ARQUIVOS DE MEDICINA ou relatando de forma muito objetiva os resultados de observação clínica ou investigação original que não justifiquem um tratamento mais elaborado.

O texto deve ser limitado a 400 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

As cartas ao editor não devem apresentar resumos.

Revisões de livros ou software

Revisões críticas de livros, software ou sítios da internet.

O texto deve ser limitado a 600 palavras, sem tabelas nem figuras, com um máximo de 3 referências, incluindo a do objeto da revisão.

As revisões de livros ou software não devem apresentar resumos.

FORMATAÇÃO DOS MANUSCRITOS

A formatação dos artigos submetidos para publicação nos ARQUIVOS DE MEDICINA deve seguir os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".

Todo o manuscrito, incluindo referências, tabelas e legendas de figuras, deve ser redigido a dois espaços, com letra a 11 pontos, e justificado a esquerda.

Aconselha-se a utilização das letras Times, Times New Roman, Courier, Helvetica, Arial, e Symbol para caracteres especiais.

Devem ser numeradas todas as páginas, incluindo a página do título.

Devem ser apresentadas margens com 2,5 cm em todo o manuscrito.

Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção.

Não devem ser inseridos cabeçalhos nem rodapés.

Deve ser evitada a utilização não técnica de termos estatísticos como aleatório, normal, significativo, correlação e amostra.

Apenas será efetuada a reprodução de citações, tabelas ou ilustrações de fontes sujeitas a direitos de autor com citação completa da fonte e com autorizações do detentor dos direitos de autor.

Unidades de medida

Devem ser utilizadas as unidades de medida do Sistema Internacional (SI), mas os editores podem solicitar a apresentação de outras unidades não pertencentes ao SI.

Abreviaturas

Devem ser evitados acrónimos e abreviaturas, especialmente no título e nos resumos. Quando for necessária a sua utilização devem ser definidos na primeira vez que são mencionados no texto e também nos resumos e em cada tabela e figura, exceto no caso das unidades de medida.

Nomes de medicamentos

Deve ser utilizada a Designação Comum Internacional (DCI) de fármacos em vez de nomes comerciais de medicamentos. Quando forem utilizadas marcas registadas na investigação, pode ser mencionado o nome do medicamento e o nome do laboratório entre parêntesis.

Página do título

Na primeira página do manuscrito deve constar:

- 1) o título (conciso e descritivo);
- 2) um título abreviado (com um máximo de 40 caracteres, incluindo espaços);
- 3) os nomes dos autores, incluindo o primeiro nome (não incluir graus académicos ou títulos honoríficos);
- 4) a filiação institucional de cada autor no momento em que o trabalho foi realizado;
- 5) o nome e contactos do autor que deverá receber a correspondência, incluindo endereço, telefone, fax e e-mail;
- 6) os agradecimentos, incluindo fontes de financiamento, bolsas de estudo e colaboradores que não cumpram critérios para autoria;
- 7) contagens de palavras separadamente para cada um dos resumos e para o texto principal (não incluindo referências, tabelas ou figuras).

Autoria

Como referido nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals", a autoria requer uma contribuição substancial para:

- 1) conceção e desenho do estudo, ou obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados;
- 2) redação do manuscrito ou revisão crítica do seu conteúdo intelectual;
- 3) aprovação final da versão submetida para publicação.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam autoria.

É necessário especificar na carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho. Esta informação será publicada.

Exemplo: José Silva concebeu o estudo e supervisionou todos os aspetos da sua implementação. António Silva colaborou na conceção do estudo e efetuou a análise dos dados. Manuel Silva efetuou a recolha de dados e colaborou na sua análise. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos resultados e revisão dos rascunhos do manuscrito.

Nos manuscritos assinados por mais de 6 autores (3 autores no caso das cartas ao editor), tem que ser explicitada a razão de uma autoria tao alargada.

É necessária a aprovação de todos os autores, por escrito, de quaisquer modificações da autoria do artigo após a sua submissão.

Agradecimentos

Devem ser mencionados na secção de agradecimentos os colaboradores que contribuíram substancialmente para o trabalho mas que não cumpram os critérios para autoria, especificando o seu contributo, bem como as fontes de financiamento, incluindo bolsas de estudo.

Resumos

Os resumos de artigos de investigação original, publicações breves, revisões quantitativas e series de casos devem ser estruturados (introdução, métodos, resultados e conclusões) e apresentar conteúdo semelhante ao do manuscrito.

Os resumos de manuscritos não estruturados (revisões não quantitativas e casos clínicos) também não devem ser estruturados.

Nos resumos não devem ser utilizadas referências e as abreviaturas devem ser limitadas ao mínimo.

Palavras-chave

Devem ser indicadas ate seis palavras-chave, em português e em inglês, nas páginas dos resumos, preferencialmente em concordância com o Medical Subject Headings (MeSH) utilizado no Index Medicus. Nos manuscritos que não apresentam resumos as palavras-chave devem ser apresentadas no final do manuscrito.

Introdução

Deve mencionar os objetivos do trabalho e a justificação para a sua realização.

Nesta secção apenas devem ser efetuadas as referências indispensáveis para justificar os objetivos do estudo.

Métodos

Nesta secção devem descrever-se:

- 1) a amostra em estudo;
- 2) a localização do estudo no tempo e no espaço;
- 3) os métodos de recolha de dados;
- 4) analise dos dados.

As considerações éticas devem ser efetuadas no final desta secção.

Análise dos dados

Os métodos estatísticos devem ser descritos com o detalhe suficiente para que possa ser possível reproduzir os resultados apresentados.

Sempre que possível deve ser quantificada a imprecisão das estimativas apresentadas, designadamente através da apresentação de intervalos de confiança. Deve evitar-se uma utilização excessiva de testes de hipóteses,

com o uso de valores de p, que não fornecem informação quantitativa importante. Deve ser mencionado o software utilizado na análise dos dados.

Considerações éticas e consentimento informado

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições em que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial (www.wma.net).

Na secção de métodos do manuscrito deve ser mencionada esta aprovação e a obtenção de consentimento informado, quando aplicável.

Resultados

Os resultados devem ser apresentados, no texto, tabelas e figuras, seguindo uma sequência lógica.

Não deve ser fornecida informação em duplicado no texto e nas tabelas ou figuras, bastando descrever as principais observações referidas nas tabelas ou figuras.

Independentemente da limitação do número de figuras propostos para cada tipo de artigo, só devem ser apresentados gráficos quando da sua utilização resultarem claros benefícios para a compreensão dos resultados.

Apresentação de dados numéricos

A precisão numérica utilizada na apresentação dos resultados não deve ser superior a permitida pelos instrumentos de avaliação.

Para variáveis quantitativas as medidas apresentadas não deverão ter mais do que uma casa decimal do que os dados brutos.

As proporções devem ser apresentadas com apenas uma casa decimal e no caso de amostras pequenas não devem ser apresentadas casas decimais.

Os valores de estatísticas teste, como t ou f₀₂, e os coeficientes de correlação devem ser apresentados com um máximo de duas casas decimais.

Os valores de p devem ser apresentados com um ou dois algarismos significativos e nunca na forma de p=NS, p<0,05 ou p>0,05, na medida em a informação contida no valor de P pode ser importante. Nos casos em que o valor de p é muito pequeno (inferior a 0,0001), pode apresentar-se como p<0,0001.

Tabelas e figuras

As tabelas devem surgir após as referências. As figuras devem surgir após as tabelas.

Devem ser mencionadas no texto todas as tabelas e figuras, numeradas (numeração árabe separadamente para tabelas e figuras) de acordo com a ordem em que são discutidas no texto.

Cada tabela ou figura deve ser acompanhada de um título e notas explicativas (ex. definições de abreviaturas) de modo a serem compreendidas e interpretadas sem recurso ao texto do manuscrito.

Para as notas explicativas das tabelas ou figuras devem ser utilizados os seguintes símbolos, nesta mesma sequência:

*, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Cada tabela ou figura deve ser apresentada em páginas separadas, juntamente com o título e as notas explicativas.

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

As figuras, incluindo gráficos, mapas, ilustrações, fotografias ou outros materiais devem ser criadas em computador ou produzidas profissionalmente.

As figuras devem incluir legendas.

Os símbolos, setas ou letras devem contrastar com o fundo de fotografias ou ilustrações.

A dimensão das figuras é habitualmente reduzida a largura de uma coluna, pelo que as figuras e o texto que as acompanha devem ser facilmente legíveis após redução.

Na primeira submissão do manuscrito não devem ser enviados originais de fotografias, ilustrações ou outros materiais como películas de raios-X. As figuras, criadas em computador ou convertidas em formato eletrónico após digitalização devem ser inseridas no ficheiro do manuscrito.

Uma vez que a impressão final será a preto e branco ou em tons de cinzento, os gráficos não deverão ter cores. Gráficos a três dimensões apenas serão aceites em situações excecionais.

A resolução de imagens a preto e branco deve ser de pelo menos 1200 dpi e a de imagens com tons de cinzento ou a cores deve ser de pelo menos 300 dpi.

As legendas, símbolos, setas ou letras devem ser inseridas no ficheiro da imagem das fotografias ou ilustrações.

Os custos da publicação das figuras a cores serão suportados pelos autores.

Em caso de aceitação do manuscrito, serão solicitadas as figuras nos formatos mais adequados para a produção da revista.

Discussão

Na discussão não deve ser repetida detalhadamente a informação fornecida na secção dos resultados, mas devem ser

discutidas as limitações do estudo, a relação dos resultados obtidos com o observado noutras investigações e devem ser evidenciados os aspetos inovadores do estudo e as conclusões que deles resultam.

É importante que as conclusões estejam de acordo com os objetivos do estudo, mas devem ser evitadas afirmações e conclusões que não sejam completamente apoiadas pelos resultados da investigação em causa.

Referências

As referências devem ser listadas após o texto principal, numeradas consecutivamente de acordo com a ordem da sua citação. Os números das referências devem ser apresentados entre parêntesis. Não deve ser utilizado software para numeração automática das referências.

Pode ser encontrada nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" uma descrição pormenorizada do formato dos diferentes tipos de referências, de que se acrescentam alguns exemplos:

1. Artigo

. Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increase risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

2. Artigo com Organização como Autor

. The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing, safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 64:282-4.

3. Artigo publicado em Volume com Suplemento

. Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82.

4. Artigo publicado em Número com Suplemento

payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23 (1 Suppl 2):89-97.

5. Livro

Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers;1996.

6. Livro (Editor(s) como Autor(es))

Norman IJ, Redfern SJ, editores. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone;1996.

7. Livro (Organização como Autor e Editor)
Institute of Medicine (US). *Looking at the future of the Medicaid program*. Washington: The Institute;1992.

8. Capítulo de Livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. New York: Raven Press;1995. p. 465-78.

9. Artigo em Formato Eletrónico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1 (1): [24 screens]. Disponível em: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Devem ser utilizados os nomes abreviados das publicações, de acordo com o adotado pelo Index Medicus. Uma lista de publicações pode ser obtida em <http://www.nlm.nih.gov>. Deve ser evitada a citação de resumos e comunicações pessoais.

Os autores devem verificar se todas as referências estão de acordo com os documentos originais.

Anexos

Material muito extenso para a publicação com o manuscrito, designadamente tabelas muito extensas ou instrumentos de recolha de dados, poderá ser solicitado aos autores para que seja fornecido a pedido dos interessados.

Conflitos de interesse

Os autores de qualquer manuscrito submetido devem revelar no momento da submissão a existência de conflitos de interesse ou declarar a sua inexistência.

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos avaliadores externos e não influenciará a decisão editorial mas será publicada se o artigo for aceite.

Autorizações

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores devem ter em sua posse os seguintes documentos que poderão ser solicitados pelo corpo editorial:

- consentimento informado de cada participante;
- consentimento informado de cada indivíduo presente em fotografias, mesmo quando forem efetuadas tentativas de ocultar a respetiva identidade;

- transferência de direitos de autor de imagens ou ilustrações;
- autorizações para utilização de material previamente publicado;

- autorizações dos colaboradores mencionados na secção de agradecimentos.