

Avanços na qualidade de vida em portadores de narcolepsia*

*Heloísa D. Rovere¹; Sueli Rossini²
Carmen Proença³; Nancy J. Inocente²
Jolene C. Oliveira⁴; Eduardina Tenenbojm⁵
Priscila Junqueira⁴; Adriana P. Lima⁴
Lídia K. Fung⁶ e Rubens Reimão⁷*

Resumo

A narcolepsia é uma doença neurológica crônica que se caracteriza por levar à sonolência diurna excessiva e por crises de cataplexia, comprometendo as atividades diárias. A presente publicação realiza uma atualização dos principais avanços focalizando principalmente a etiologia e o comprometimento da Qualidade de Vida. Os avanços na etiologia evidenciam que a narcolepsia se deve a *déficit* de secreção de orexina – um neurotransmissor estimulante descrito recentemente – pelos neurônios situados no hipotálamo lateral. A narcolepsia leva ao comprometimento da Qualidade de Vida, com comprometimento de funções físicas e emocionais, reduzindo a vida social. O impacto da narcolepsia leva ao *déficit* nas atividades domésticas, sociais, do trabalho e escolares. Acompanha-se de taxas elevadas de acidentes, tanto automotivos, como no trabalho e no lar. A sonolência diurna excessiva é o sintoma da narcolepsia que mais prejudica a Qualidade de Vida.

Descritores: narcolepsia; qualidade de vida; sono; distúrbios do sono.

Avancées dans la Qualité de Vie en porteurs de narcolepsie

Résumé

La narcolepsie est une maladie neurologique chronique qui se caractérise par une somnolence diurne excessive et par des crises de cataplexie, en compromettant les activités quotidiennes. Cette publication actualise les avancées principales, focalisant principalement l'étiologie et ce qui compromet la Qualité de Vie. Les avancées en étiologie mettent en évidence que la narcolepsie est due à un déficit dans la sécrétion d'orexine - un neurotransmetteur stimulant décrit récemment – par les neurones situés dans l'hypothalamus latéral. La narcolepsie compromet la Qualité de Vie, avec compromission de fonctions physiques et émotionnelles, en réduisant la vie sociale. L'impact de la narcolepsie mène à un déficit dans les activités domestiques, sociales, du travail et scolaire. Elle s'accompagne de taux élevés d'accidents, tant d'automobiles, comme au travail et au foyer. La somnolence diurne excessive est le symptôme de la narcolepsie qui le plus nuit à la Qualité de Vie.

Mots-clés: narcolepsie; Qualité de Vie; sommeil; maladies du sommeil.

* Grupo de Pesquisa Avançada em Medicina do Sono do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

¹ Assistente Social, Mestranda.

² Psicóloga, Doutorado.

³ Psicóloga, Mestrado.

⁴ Psicóloga, Mestranda.

⁵ Pediatra, Doutoranda.

⁶ Acadêmica de Medicina.

⁷ Professor Livre-Docente da Divisão de Clínica Neurológica. Correspondência sobre este artigo deve ser endereçado para: Dr. Rubens Reimão.

E-mail: reimaorubensneuro@yahoo.com

Advances in quality of life in narcolepsy

Abstract

Narcolepsy is a chronic neurologic disease characterized by excessive daytime sleepiness and cataplexy, with daily activities impairment. The present report describes the main update data of narcolepsy etiology and Quality of Life. The recent advances show that narcolepsy is due to low orexin secretion by lateral hypothalamic neurons. Narcolepsy is accompanied by decrease in Quality of Life, with the impairment of physical and emotional functions, reducing social life. The impact of narcolepsy include the burden of social, domestic, work and educational deficits. Narcolepsy is also accompanied by high levels of traffic, work environment, and home accidents. The excessive daytime sleepiness is the main factor that impairs Quality of Life in narcoleptics.

Index-terms: narcolepsy; quality of life; sleep; sleep disorders.

Avances en la calidad de vida de portadores de narcolepsia Resumen

La narcolepsia es una enfermedad neurológica crónica que se caracteriza por llevar a la somnolencia diurna excesiva y por crisis de cataplejía, comprometiendo las actividades diarias. La presente publicación realiza una actualización de los principales avances enfocando principalmente la etiología y el comprometimiento de la calidad de vida. Los avances en la etiología evidencian que la narcolepsia se debe al déficit de secreción del orexina, un neurotransmisor estimulante descrito recientemente por las neuronas situadas en el hipotálamo lateral. La narcolepsia lleva al comprometimiento de la calidad de vida, con comprometimiento de funciones físicas y emocionales, reduciendo la vida social. El impacto de la narcolepsia lleva al déficit en las actividades domésticas, sociales, del trabajo y la vida escolar. Es caracterizada por tasas elevadas de accidentes, tanto automovilísticos, como en el trabajo y en el hogar. La somnolencia diurna excesiva es el síntoma de la narcolepsia que más perjudica la calidad de vida.

Descriptores: narcolepsia; calidad de vida; sueño; disturbios del sueño.

Introdução

Narcolepsia é uma doença neurológica crônica caracterizada por levar à sonolência intensa comprometendo o desempenho das atividades diárias. Na presente publicação, faz-se uma atualização dos principais avanços nesta doença focalizando principalmente sua etiologia e o comprometimento da Qualidade de Vida (QV). A prevalência da narcolepsia é de 1:2000 a 1:40000 indivíduos (Adda, Lefèvre & Reimão, 1997; Mignot, 2004; Naumann & Daunn, 2003; Proença, 2003; Reimão & Lemmi, 1991). O início é geralmente na segunda ou terceira décadas de vida, e 6% dos narcolépticos iniciam antes dos dez anos de idade.

Além da sonolência diurna excessiva, os portadores de narcolepsia têm cataplexia, que se constitui de crises de perda de tônus muscular abruptas, deflagradas por emoções. Estes sintomas – sonolência excessiva e cataplexia – são transições anormais entre a vigília e o sono REM (*Rapid Eye Movement*) (Krahn, Lymp, Slocumb & Silver, 2005; Mignot, 2004).

Etiologia da narcolepsia

Nos últimos cinco anos, verificou-se um incremento rápido e fundamental nos conhecimentos da causa da

narcolepsia, graças à descoberta recente de um neurotransmisor estimulante denominado orexina – também chamado hipocretina – (Bauman & Bassett, 2005; Komada, Inoue, Mukai, Shirakawa, Takahashi & Honda, 2005; Mignot, 2004; Naumann & Daun, 2003). Hoje sabemos que a narcolepsia se deve a um *déficit* de secreção de orexina pelos neurônios situados no hipotálamo lateral. A falta de orexina – um estimulante – leva à sonolência excessiva.

A pesquisa da falta de produção de orexina se tornou possível em pacientes narcolépticos por meio da dosagem de orexina no líquido cefalorraquidiano (LCR) uma vez que a orexina não é dosável no sangue. Verificou-se, ao medir a orexina no LCR, a sua correlação com a evolução da doença. Em 2004, Sturzenegger e Bassetti, pesquisadores do Departamento de Neurologia da Universidade de Berna, Suíça, avaliaram prospectivamente 57 pacientes portadores de narcolepsia com cataplexia (narcolepsia-cataplexia) para identificar as principais características clínicas e de exames complementares e a utilização da dosagem de orexina no LCR, comparando estes pacientes narcolépticos com 56 pacientes com hipersônia não narcolépticos e 40 controles normais (Sturzenegger & Bassetti, 2004). Utilizaram a Escala de Narcolepsia de

Ullanlinna (*Ullanlinna Narcolepsy Score*), polissonografia e dosagem de orexina. Como resultado, os níveis baixos ou indetectáveis de orexina mostraram correlação estatisticamente significativa com narcolepsia-cataplexia e não se correlacionavam com as outras doenças estudadas ou com os controles normais (Sturzenegger & Bassetti, 2004).

Estudos recentes (Bruck, 2001; Lodi, Tonon, Vignatelli, Iotti, Montagna & Barbiroli, 2004) sugerem que na infância os pacientes com narcolepsia apresentam no hipotálamo neurônios produtores de orexina, mas na adolescência ou terceira década de vida há morte dos neurônios com redução da produção de orexina e surgimento da sonolência diurna excessiva.

Qualidade de vida e narcolepsia

Outro aspecto de interesse em pesquisas recentes é a relação entre os distúrbios do sono e a percepção de QV, um termo que vem sendo amplamente utilizado para avaliar a percepção da satisfação dos indivíduos em relação às suas condições objetivas e subjetivas de vida.

A princípio, o termo QV era utilizado para medir a correlação existente entre os aspectos do indivíduo e o seu meio ambiente, que pudessem determinar a deterioração das condições de vida e se restringia a uma avaliação mais objetiva dessas condições. Só a partir da década de 1960 é que houve a preocupação com a avaliação subjetiva da QV, a partir da percepção do indivíduo, considerando-se os significados que ele atribui à sua experiência de vida.

No campo da saúde, os elementos principais para avaliar a QV, a ausência de sintomas, a diminuição da mortalidade e o aumento da expectativa de vida. Embora, ainda hoje, não haja um consenso geral sobre o conceito, a Organização Mundial de Saúde, define QV como a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, padrões e preocupações (Berlim, Pavanello, Caldieraro & Fleck, 2005).

O impacto na QV de pacientes com narcolepsia ocorre por tratar-se de uma doença com profundo comprometimento das atividades domésticas, sociais, do trabalho, e no desempenho escolar (Bruck, 2001; Mahmood & Black, 2005; Reimão, 1996; Reimão, Rovere, Rossini, Vasconcellos, Proença & Oliveira, 2005; Reimão, Proença, Rovere, Oliveira, Rossini, Lorenzini, Coelho, Vasconcellos, 2005; Reimer, 2003; Trunter, 2005; Weaver, 2005). Além disto, a narcolepsia acompanha-se de índice elevado de acidente automotivo, sendo seis vezes maior que na população geral (Philip, 2005). Os acidentes estão também pre-

sentes no trabalho e no ambiente doméstico. O peso social desta doença aumenta pela demora no diagnóstico, pela ausência de diagnóstico correto e pela falta do início do tratamento adequado da sonolência excessiva e de seu sintoma associado, a cataplexia.

O tratamento da narcolepsia é feito com medicações estimulantes que visam reduzir a sonolência diurna excessiva e com medicamentos tricíclicos para a cataplexia (Mahmood & Black, 2005; Weaver, 2001). A compreensão recente de a narcolepsia ser causada por um *déficit* de orexina fez com que hoje vários laboratórios testem medicamentos – possíveis substitutos da orexina –, e além disto, pesquisem o uso da própria orexina sintética. Espera-se que estes medicamentos – ainda em testes – venham a equilibrar o *déficit* de orexina em um futuro próximo (Baumann & Bassett, 2005).

Daniels, King, Smith e Shneerson pesquisadores da Universidade de Cambridge, avaliaram a QV associada à saúde em pacientes com narcolepsia no Reino Unido e publicaram o resultado desta pesquisa em 2001. A metodologia empregada foi por meio de cartas enviadas pelo correio a 500 membros da associação de portadores de narcolepsia do Reino Unido. Incluiu, entre outros, o Questionário Breve Adaptado ao Reino Unido (*UK Short Form 36, SF-36*); o inventário de Depressão de Beck e a Escala de Narcolepsia de Ullanlinna.

Um total de 305 questionários constou da análise final, tratando-se da maior casuística em pesquisas do Reino Unido. Os autores (Daniels, King, Smith & Shneerson, 2001) reconhecem a limitação do estudo realizado com base em lista de sociedade de pacientes. Como resultados, os pacientes narcolépticos tiveram índices significativamente mais baixos em todos os oito domínios do SF-36. O Inventário de Depressão de Beck revelou algum grau de depressão em 56,9% dos avaliados. Houve pouca diferença entre os indivíduos com relação aos diversos medicamentos empregados. Os resultados ressaltaram o comprometimento acentuado da QV associada à saúde nos portadores de narcolepsia (Daniels, King, Smith & Shneerson, 2001). Em relação ao trabalho, 36,7% referiram ter perdido o trabalho pela narcolepsia; 28,2% referiram serem incapazes de utilizar sua capacidade adquirida no trabalho pela narcolepsia. Quanto ao comprometimento escolar devido à narcolepsia, 57,7% referiram dificuldade de concentração; 55,4%, dificuldades no aprendizado. As atividades domésticas mais comprometidas pela narcolepsia foram: cozinhar, em 38,% dos pacientes e cuidar dos filhos, em 31,5% dos pacientes. As atividades sociais mais comprometidas pela

narcolepsia foram: assistir cinema / teatro, em 76,7%; e praticar esporte, em 39,7% (Daniels, King, Smith & Shneerson, 2001).

Pesquisa realizada por Vignatelli, Dalessandro, Mosconi, Ferri-Strambi, Guidolin, Davicentis e Plazzi (2004), da Universidade de Bologna, Itália, evidenciou o comprometimento da QV associada à saúde em pacientes com narcolepsia que apresentavam sonolência diurna excessiva como principal sintoma. Esta pesquisa empregou a escala em sua versão breve com 36 itens (SF-36) e comparou com valores normais estabelecidos para a população italiana, com o objetivo de buscar fatores de predição de QV associados à saúde. Para tal, compararam 108 adultos com narcolepsia, 115 pacientes com síndrome de apnéia do sono tipo obstrutivo, e 42 com hipersônia idiopática, participantes de um estudo multicêntrico em corte transversal e utilizaram o questionário auto-administrado SF-36. As características verificadas no SF-36 foram correlacionadas às características clínicas por análise de regressão linear múltipla. Como resultado, esses autores (Vignatelli, Dalessandro, Mosconi, Ferri-Strambi, Guidolin, Davicentis & Plazzi, 2004) verificaram que o SF-36 mostrou-se adequado para a padronização requerida. Os pacientes com narcolepsia evidenciaram o comprometimento de todos os domínios exceto “Dor Corpórea” com resultados menores que os da norma italiana. A variabilidade dos índices “Função Física”, “Saúde Geral”, “Vitalidade”, “Funcionamento Social” e “Funcionamento Papel-Emocional” podem ser explicados pela correlação inversa com a sonolência diurna excessiva e pela correlação direta com a duração da doença. O SF-36 mostrou-se confiável para a avaliação da narcolepsia e das outras doenças com sonolência diurna excessiva avaliada nesta pesquisa. Como conclusão, a narcolepsia conduz ao comprometimento da QV, com comprometimento de funções físicas e emocionais, restringindo a vida social. A sonolência diurna excessiva foi o sintoma da narcolepsia que mais levou ao prejuízo da QV (Vignatelli, Dalessandro, Mosconi, Ferri-Strambi & Plazzi, 2004).

Além da sonolência excessiva, a narcolepsia se apresenta acompanhada com frequência de fadiga, humor depressivo e redução da QV (Adda, Lefèvre & Reimão, 1997; Bruck, 2001; Naumann & Daun, 2003; Proença, 2003; Weaver, 2001). Becker, Schwartz, Feldman & Hughes (2004) avaliaram pacientes narcolépticos para determinar se o tratamento com modafinil administrado para a sonolência diurna excessiva levaria à melhora da

fadiga, do humor e da QV relacionada à saúde. Estudaram 103 pacientes com narcolepsia, em atendimento ambulatorial, submetidos à retirada das medicações psicoestimulantes (*washout*); e a seguir iniciaram um estudo multicêntrico aberto (*open label*) de seis semanas. Os pacientes receberam modafinil com doses iniciando com 200 mg uma vez ao dia na primeira semana; seguido de 200 ou 400 mg por dia, da segunda à sexta semanas. A eficácia foi avaliada pelo Questionário Breve de 36 itens (*Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey*, SF-36) e pelo Perfil de Estados de Humor (*Profile of Mood States*, POMS). Como resultado (Becker, Schwartz, Feldman & Hughes, 2004), a maior parte dos pacientes (70%) recebeu 400 mg de modafinil por dia. Modafinil melhorou de forma acentuada a QV relacionada à saúde com base no SF-36, bem como foi observada melhora nos subitens “Papel-Físico”, “Funcionamento Social” e “Vitalidade” (cada $p < 0,001$). O tratamento com modafinil se acompanhou de redução significativa da “Fadiga” e melhora do “Vigor”, assim como melhora da QV associada à saúde nos pacientes narcolépticos (Becker, Schwartz, Feldman & Hughes, 2004).

Qualidade de vida e custos da narcolepsia

Em 2004, Dodel, Peter, Walbert, Spottle, Noelker, Berber, Siebert, Gertel, Kesper, Becker e Meyer, pesquisadores da Universidade de Bonn, Alemanha, estudaram o peso socioeconômico da narcolepsia. Em estudo de corte transversal, avaliaram 75 pacientes portadores de narcolepsia que haviam sido diagnosticados e faziam seguimento na Hapata Klinik. Utilizaram os critérios diagnósticos da Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono. Foram realizadas entrevistas padronizadas por telefone focalizando a avaliação da narcolepsia e de seu peso socioeconômico. Além disto, foram aplicadas escalas de QV (SF-36 e EQ-5D) remetidas pelo correio para os pacientes. Os dados completos foram obtidos de todos os 75 pacientes. Custos diretos e indiretos foram calculados com a perspectiva social. Como resultado, verificou-se que o custo anual por paciente foi de 15.400 US Dólares (Dodel et al., 2004). Os custos diretos consistiam de custos hospitalares, custo das medicações, dos cuidados ambulatoriais e de exames ambulatoriais de diagnóstico. Mais de 50% dos custos com medicamentos foi devido às novas drogas estimulantes que promovem o despertar. O total de custos indiretos somou 11.800 US Dólares por paciente e atribuído principalmente à aposentadoria precoce devido à doença. Narcolepsia foi relatada como a causa principal de apo-

sentadoria por doença em 32 dos 75 pacientes. Esses autores (Dodel et al., 2004) concluem que a narcolepsia se acompanha de um peso socioeconômico acentuado, comparável às outras doenças neurológicas crônicas e incapacitantes. O tratamento adequado é necessário a fim de incrementar a QV e auxiliar estes pacientes a continuarem sua atividade no trabalho.

Desconhecemos estudos semelhantes na população brasileira, embora os prejuízos emocionais e sociais des-

critos na literatura tenham um grande impacto na vida dos pacientes com narcolepsia, apresentando como principais características a sonolência excessiva, alteração do humor, irritabilidade, indisposição, baixo rendimento e riscos de acidentes pessoais e no trabalho (Krahn, Lymp, Moore, Slocumb & Silber, 2005; Philip, 2005). Neste sentido, podemos prever um peso econômico acentuado somando-se às dificuldades socioeconômicas próprias de nosso meio.

Referências

- Adda, C., Lefèvre, B., & Reimão, R. (1997). Narcolepsy and depression. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 55 (3-A), 423-426.
- Bauman, C. R., & Bassett, C. L. (2005). Hypocretin (orexin) and sleep-wake disorders. *Lancet (Neurology)*, 4 (1), 673-682.
- Becker, P. M., Schwartz, J., Feldman, N. T., & Hughes, T. J. (2004). Effect of modafinil: on fatigue, mood and health-related quality of life in patients with narcolepsy. *Psychopharmacology (Berlin)*, 7 (2), 133-139.
- Berlim, M. T., Pavanello, D. P., Caldieraro, M. A., & Fleck, M. P. (2005). Reliability and validity of the WHOQOL BREF in a sample of Brazilian outpatients with major depression. *Quality of Life Research*, 14 (2), 561-564.
- Bruck, D. (2001). The impact of narcolepsy on psychological health and role behaviours: negative effects and comparisons with other illness groups. *Sleep Medicine*, 2 (5), 437-446.
- Daniels, E., King, M. A., Smith, I. E., & Shneerson, I. M. (2001). Health-related quality of life in narcolepsy. *Journal of Sleep Research*, 10 (1), 73-81.
- Dodel, R., Peter, H., Walbert, T., Spottle, A., Noelker, C., Berber, K., et al. (2004). The socioeconomic impact of narcolepsy. *Sleep*, 27 (6), 1123-1128.
- Komada, Y., Inoue, Y., Mukai, J., Shirakawa, S., Takahashi, K., & Honda, Y. (2005). Difference in the characteristics of subjective and objective sleepiness between narcolepsy and essential hypersomnia. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 59 (2), 194-199.
- Krahn, L. E., Lymp, J. F., Moore, W. R., Slocumb, N., & Silber, M. H. (2005). Characterizing the emotions that trigger cataplexy. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 17 (1), 45-50.
- Lodi, R., Tonon, C., Vignatelli, L., Iotti, S., Montagna, P., Barbiroli, B., et al. (2004). In vivo evidence of neuronal loss in the hypothalamus of narcoleptic patients. *Neurology*, 63 (2), 1513-1515.
- Mahmood, M., & Black, J. (2005). Narcolepsy-cataplexy: how does recent understanding help in evaluation and treatment. *Current Treatment Options in Neurology*, 7 (5), 363-371.
- Mignot, E. (2004). Sleep, sleep disorders and hypocretin (orexin). *Sleep Medicine*, 5 (Suppl 1), 52-58.
- Naumann, A., & Daun, I. (2003). Narcolepsy pathophysiology and neuropsychological changes. *Behavioral Neurology*, 141 (3-4), 89-98.
- Philip, P. (2005). Sleepiness of occupational drivers. *Industrial Health*, 43 (1), 30-33.
- Proença, C. (2003). *Narcolepsia: muito além do sono, eficácia adaptativa do ego, equívoco psíquico e destinações inconscientes...* Dissertação de Mestrado (não publicada). Faculdade de Medicina da USP, São Paulo.
- Reimão, R. (1996). *Sono: estudo abrangente* (2ª ed.). São Paulo: Atheneu.
- Reimão, R., & Lemmi, H. (1991). Narcolepsy in childhood and adolescence. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 49 (3), 260-264.
- Reimão, R., Proença, C., Rovere, H. D., Oliveira, J. C., Rossini, S., Lorenzini, L. M., et al. (2005). Atualização em narcolepsia. In A. A. Barreira, R. Gagliardi & R. Reimão (Eds.), *Avanços em Neurologia* (pp. 187-189). São Paulo: Associação Paulista de Medicina.
- Reimão, R., Rovere, H. D., Rossini, S., Vasconcellos, A. L., Proença, C., Oliveira, J. C., et al. (2005). Narcolepsia e qualidade de vida. In A. A. Barreira, R. Gagliardi & R. Reimão (Eds.), *Avanços em Neurologia* (pp. 184-186). São Paulo: Associação Paulista de Medicina.
- Reimer, M. A., & Flemmons, W. W. (2003). Quality of life in sleep disorders. *Sleep Medicine Review*, 7 (4), 334-349.
- Sturzenegger, C., & Bassetti, C. L. (2004). The clinical spectrum of narcolepsy with cataplexy: a reappraisal. *Journal of Sleep Research*, 13 (4), 395-406.
- Trunter, I. (2005). Methylphenidate prescribing patients in a South African primary care patient population. *Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 30 (1), 59-63.
- Vignatelli, L., Dalessandro, R., Mosconi, P., Ferri-Strambi, L., Guidolin, L., Davicentis, A., et al. (2004). Health-related quality of life in Italian patients with narcolepsy: the SF-36 health survey. *Sleep Medicine*, 5 (5), 467-475.
- Weaver, T. E. (2001). Outcome measurements in sleep medicine practice and research. Part I. Assessment of symptoms, subjective and objective daytime sleepiness, health-related quality of life and functional status. *Sleep Medicine Review*, 5 (2), 103-128.