

Revisão da Literatura

Narcolepsia

Narcolepsy

FERNANDO MORGADINHO SANTOS COELHO¹, ROSILENE MOTTA ELIAS², MÁRCIA PRADELLA-HALLINAN³,
LIA RITA AZEREDO BITTENCOURT⁴, SÉRGIO TUFIK⁵

¹ Neurologista especialista em Medicina do Sono, mestre pela Escola Paulista de Medicina (EPM) da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e médico do Setor de Urgências do Hospital Israelita Albert Einstein.

² Nefrologista, doutora pelo Hospital da Clínicas (HC) da Universidade de São Paulo e médica-assistente do Serviço de Hemodiálise do HC.

³ Neurologista, especialista em Medicina do Sono, doutora pela EPM-Unifesp e médica-assistente do Instituto do Sono.

⁴ Pneumologista, especialista em Medicina do Sono, doutora pela EPM-Unifesp e docente da Disciplina de Medicina e Biologia do Sono do Departamento de Psicobiologia da EPM-Unifesp.

⁵ Especialista em Medicina do Sono, doutor pela EPM-Unifesp, chefe e docente da Disciplina de Medicina e Biologia do Sono do Departamento de Psicobiologia da EPM-Unifesp.

Recebido: 09/06/2006 – Aceito: 17/11/2006

Resumo

Contexto: Narcolepsia é uma síndrome neurológica crônica com prevalência entre 0,018% e 0,040% da população, sem diferenciações étnicas importantes. Caracteriza-se por sonolência e cataplexia. A fisiopatologia da doença não é totalmente conhecida, embora possua marcador genético (alelo HLA DQB1 *0602) e anormalidades na neurotransmissão de hipocretina descritos recentemente. **Objetivos:** Resumir as recentes descobertas na narcolepsia e expor possibilidades diagnósticas e terapêuticas. **Metodologia:** Revisão bibliográfica. **Resultados e discussão:** O diagnóstico deve seguir os critérios da Classificação Internacional de Sono. A dosagem de hipocretina é o melhor exame para confirmar narcolepsia em pacientes com cataplexia típica. O tratamento deve ser realizado com medidas comportamentais e drogas sintomáticas que promovem a vigília e controlam a cataplexia. Diagnósticos diferenciais como esquizofrenia, epilepsia, depressão e doenças do sono devem ser descartados.

Coelho, F.M.S. et al. / Rev. Psiq. Clín. 34 (3); 133-138, 2007

Palavras-chave: Narcolepsia, genética, imunologia, diagnóstico e tratamento.

Abstract

Background: Narcolepsy is a chronic neurological syndrome with prevalence between 0.018% and 0.040% without important ethnic differences. Narcolepsy is characterized by excessive daytime sleepiness and cataplexy. The pathophysiology of the illness is not known; even so it possesses genetic marker (allele HLA DQB1 *0602) and with abnormalities in the neurotransmission of hypocretin has been described in patients with narcolepsy. **Objectives:** Resume news discoveries in narcolepsy and show diagnoses and treatment options. **Methods:** Bibliographic review. **Results and discussion:** The diagnoses of narcolepsy must be done with The International Classification of Sleep Disorders criteria. The hypocretin dosage is the best exam to confirm diagnose in narcoleptic patients with typical cataplexy. The treatment is carried through with behavior actions and symptomatic drugs that promote the vigil and control the cataplexy. Differential diagnoses as schizophrenia, epilepsy, depression and others sleep disorders need to be eliminated.

Coelho, F.M.S. et al. / Rev. Psiq. Clín. 34 (3); 133-138, 2007

Key-words: Narcolepsy, genetics, immunology, diagnosis and treatment.

Introdução e epidemiologia

Narcolepsia significa ataque de sono (*narco* significa estupor e *lepsia*, ataques). Atualmente é definida por sonolência excessiva diurna e cataplexia, podendo associar-se a paralisia do sono, alucinações hipnagógicas e fragmentação do sono (ICSD-2, 2005).

Descrita inicialmente por Gelineau, em 1881, como doença com ataques de sono irresistíveis (Zarcone, 1973) e, em 1916, foi relatada por Hennemberg como a associação de fraqueza muscular a ataques de sono denominados de ataques de cataplexia.

Associações de episódios de paralisia do sono, descritas por Kinner Wilson em 1928, e de alucinações hipnagógicas, descritas por Lhermitte Taunay em 1927, são freqüentes (Zarcone, 1973; Reimão, 1952).

Na década de 1960, com o melhor conhecimento sobre as fases do sono, observou-se a relação dos sintomas dos pacientes narcolépticos com os fenômenos do sono REM (Rapid Eyes Moviments) (Guilleminault et al., 1975).

A narcolepsia não é uma doença rara, sendo descrita com prevalência de cerca de 0,5% na população. A sonolência diurna ocorre em todos os pacientes, com diferentes graus de severidade, a cataplexia ocorre em aproximadamente 70% dos narcolépticos e a paralisia do sono e as alucinações hipnagógicas são observadas ao redor de 25% (Dement et al., 1972).

A narcolepsia apresenta um padrão bimodal no que corresponde à idade do início da sintomatologia. Possui incidência aumentada no final da adolescência e na segunda década de vida e um segundo pico na quinta década de vida, principalmente em mulheres após a menopausa (Zarcone, 1973; Reimão, 1952).

Genética

Em 1984, descreveu-se a associação, em pacientes narcolépticos japoneses, da presença do alelo HLA DR2 (Strohmar et al., 1988).

Posterior estudo demonstrou um aumento na população de caucasianos norte-americanos com narcolepsia do alelo HLA DQB1*0602, variante do gene HLA DQB1 localizado no braço curto do cromossomo 6 (Mignot et al., 2001).

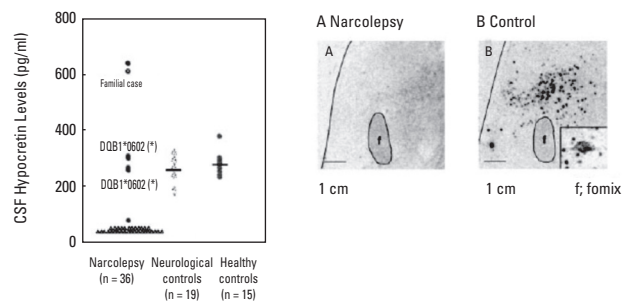
Em 1998, descobriu-se um neuropeptídeo (hipocretina ou orexina) produzido no hipotálamo lateral com função reguladora do sono, vigília e apetite. A hipocretina é um peptídeo de ação global no sistema nervoso central com dois receptores reconhecidos denominados de 1 e 2, com função de modulação do controle da vigília-sono (Nishino et al., 2000; Mignot et al., 2002).

O estudo de cães narcolépticos foi fundamental para o melhor esclarecimento da fisiopatologia da doença. Em 1999, caracterizou-se a ausência de receptores de hipocretina 2 em cães afetados clinicamente (das raças dobermann e labrador). Nesses animais, observou-se

um padrão genético mendeliano do tipo autossômico recessivo para a doença (Lin et al., 1999). A narcolepsia humana difere da narcolepsia canina, já que não há essa característica genética em humanos e, ao que parece, a narcolepsia encontrada em nossos pacientes se deve a uma diminuição de hipocretina por perda de células hipocretinérgicas no hipotálamo e não alteração dos receptores (Mignot et al., 2002; Peyron et al., 2000; Black, 2005).

Teoria imunológica

Em 2000, descreveu-se que em pacientes narcolépticos humanos com cataplexia havia menor concentração e até ausência de hipocretina no líquido cefalorraquidiano (Mignot et al., 2002; Peyron et al., 2000). Estudos histocitológicos posteriores confirmaram a diminuição da população de células hipocretinérgicas no hipotálamo lateral em necropsia de pacientes narcolépticos com conseqüente diminuição de hipocretina no líquor (Peyron et al., 2000; Black, 2005) (Figura 1).

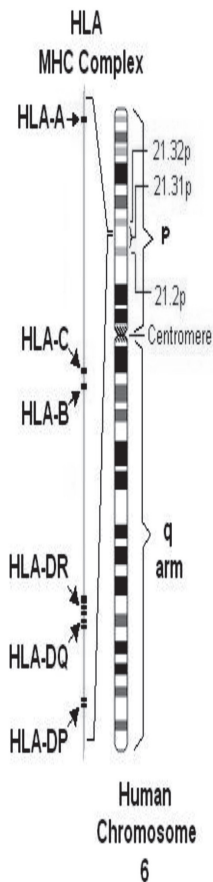


Adaptado de Arch Neurol 59:1553-1562, 2002.

Figura 1. Nível de hipocretina em líquido cefalorraquidiano em pacientes narcolépticos e controles. Corte histológico de hipotálamo lateral com clara diminuição de população celular em pacientes com narcolepsia.

A associação de narcolepsia com o aumento da incidência do alelo HLA DQB1*0602 e diminuição da população de células hipocretinérgicas no hipotálamo lateral levou a uma teoria imunológica que ganhou força em meio à comunidade científica (Black, 2005).

Reconhecidas alterações do padrão genético da região II de histocompatibilidade, como os alelos HLA-DQB1*0602 e HLA DR2 (Figura 2), estão associadas a respostas imunológicas do tipo auto-agressão como no caso de esclerose múltipla e febre reumática, entre outras (Peakman e Vergani, 1999; Wagner et al., 2002; Corcione et al., 2004). Outras possibilidades associadas a mudanças do perfil do funcionamento imunológico podem ocorrer, seja por descontrole do mecanismo de homeostase por excessiva reatividade dos linfócitos, seja por perda da tolerância natural aos antígenos ou por apresentação de antígenos levemente modificados como após infecção viral ou bacteriana.



Adaptado de Sci-Tech Dictionary – Mc Graw Hill Professional.

Figura 2. Cromossomo 6 com divisões da representação do complexo de histocompatibilidade em seu braço curto.

Alterações em subpopulações de linfócitos T e B foram descritas em doenças auto-imunes, como na esclerose múltipla, artrite reumatóide e síndrome de Sharp (Vgontzas *et al.*, 1982). O entendimento da relação de linfócitos T (CD4 e CD8), linfócitos B e das células *natural killer* com moléculas de apresentação de antígeno do tipo HLA é de primordial importância para o reconhecimento e tratamento dessas doenças (Okun *et al.*, 2004; Carra *et al.*, 2006).

Nenhum trabalho demonstrou categoricamente correlação de alguma alteração do sistema imunológico em pacientes narcolépticos. O assunto continua em foco de estudo dos pesquisadores da área.

Diagnóstico

Clínico

Segundo a classificação internacional de 2005, a narcolepsia caracteriza-se pelas seguintes características clínicas: SE, cataplexia, paralisia do sono, alucinações hipnagógicas e fragmentação do sono (ICSD-2, 2005).

A SE é o primeiro sintoma e está presente na totalidade dos pacientes, sendo a cataplexia o sinal mais característico.

A cataplexia consiste no enfraquecimento súbito e incontrolável de parte ou de todo o corpo após situações de emoção. Normalmente não ocorre perda da consciência, embora em raros relatos se observe associação com sono profundo. A cataplexia é patognomônica da narcolepsia e, embora diferenciais importantes existam, a sua presença com SE direciona para o diagnóstico. A narcolepsia se divide em duas apresentações clínicas: com cataplexia (70%) e sem cataplexia (30%). A ausência de cataplexia dificulta o diagnóstico clínico com necessidade de valorização dos outros sintomas associados (American Psychiatric Association, 2000).

A paralisia do sono consiste na situação em que o paciente acorda e não consegue movimentar-se. Pode-se verificar em pessoas normais de maneira esporádica e muito freqüente em pacientes com narcolepsia.

As alucinações hipnagógicas caracterizam-se por possíveis sonhos vívidos na transição do sono com a vigília em pacientes com narcolepsia. Possuem importância clínica importante, já que os pacientes interagem com tais sonhos que os levam a situações inadequadas em público ou em casa. É um sintoma relevante e que estará presente em diagnósticos diferenciais mais adiante.

A fragmentação do sono caracteriza-se clinicamente por despertares noturnos freqüentes relatados pelos pacientes com sensação de baixa quantidade e qualidade do sono.

Escala de Epworth

A sonolência excessiva diurna pode ser avaliada objetivamente, entre vários instrumentos de medição, sendo a Escala de Sonolência de Epworth (ESE) a mais conhecida. A ESE é um questionário de oito situações rotineiras em que o paciente gradua de 0 até 3 a possibilidade de adormecer (0: nenhuma chance de adormecer; 3: chance total de adormecer). A sonolência é considerada excessiva quando a pontuação for maior que 9 pontos na ESE (Johns, 1991).

Estudos eletrofisiológicos

Os estudos eletrofisiológicos com polissonografia (PSG) e teste de múltiplas latências para o sono (TMLS) são fundamentais para o diagnóstico da narcolepsia. Estão indicados a todos os pacientes com SE que não possuam evidência de outros sintomas durante o sono, como ronco e sufocação, movimentos de pernas, automatismos noturnos, entre outros.

São exames que se complementam realizados em duas etapas. Primeiro, o paciente chega ao laboratório do sono no início da noite para realizar a PSG. O paciente não deve ingerir álcool e deve fazer uso normalmente de suas medicações de rotina antes do exame. Embora controverso, é sensato manter todas as medicações

rotineiramente em uso, já que é importante o registro nas situações habituais do paciente. Um exemplo clássico é o do paciente com apnéia do sono que melhora seu índice na noite que não usou seu benzodiazepínico, o que não reflete a sua realidade do dia-a-dia.

O paciente preenche um questionário sobre a qualidade do seu sono, bem como um pequeno diário com as suas rotinas e ambiente de sono. Realiza-se a monitorização do paciente e inicia-se o registro de noite inteira. Na PSG de pacientes com narcolepsia, observamos maior fragmentação do sono, além de uma possível diminuição da latência do sono e do sono REM (Rechtschaffen e Kales, 1968). Qualquer outro achado que justifique a SE torna a narcolepsia menos provável, direcionando para outro diagnóstico como a síndrome da apnéia do sono, por exemplo.

Após o registro da PSG, depois de o paciente acordar e tomar café da manhã, inicia-se o TMLS, que consiste em cinco registros polissonográficos de 20 minutos diurnos com intervalos de 2 horas. Nos intervalos, o paciente deve ficar acordado até que seja deitado e orientado a tentar dormir e iniciado o registro por 20 minutos.

Dois variáveis são importantes no TMLS. A primeira é a média das latências do sono que pode ser assim interpretada: média abaixo de 10 minutos sugere sonolência diurna e abaixo de 5 minutos, sonolência excessiva diurna com forte indicação de patologias como narcolepsia ou hipersonolência idiopática. A segunda variável consiste na presença de sono REM nos registros. Sabendo-se que a latência do sono REM varia de 60 a 120 minutos em uma pessoa normal, a sua presença em 20 minutos de cochilo é considerada sugestiva de narcolepsia. O achado de dois ou mais episódios de sono REM (SOREM), durante os cinco cochilos com a PSG sem patologias evidenciadas de patologias do sono, é critério diagnóstico para narcolepsia (Carskadon *et al.*, 1986).

Genética

O alelo HLA DQB1*0602 é encontrado em 25% da população normal, 95% dos narcolépticos caucasianos com cataplexia típica e em cerca de 40% dos pacientes com narcolepsia atípica ou sem cataplexia (Mignot *et al.*, 2001). O uso clínico do alelo HLA DQB1*0602 é limitado na rotina clínica, já que possui baixas sensibilidade e especificidade em pacientes sem cataplexia. Possui importância no possível direcionamento fisiopatológico em pesquisas clínicas e básicas.

Líquido cefalorraquidiano (LCR)

O estudo de hipocretina no LCR em pacientes com narcolepsia não é realizado de rotina.

A diminuição dos níveis de hipocretina (abaixo de 110 pg/ml) só é encontrada em narcolepsia. Na presença do alelo HLA DQ B1*0602 em narcolépticos com cataplexia, a especificidade chega a 99% e a sensibilidade, a 87% dos casos. Porém, em pacientes sem cataplexia ou

presença do alelo HLA DQ B1*0602, a sensibilidade cai para menos que 30%.

A dosagem de hipocretina deve ficar reservada para casos de dúvidas diagnósticas como em pacientes com comorbidades associadas, como a síndrome da apnéia do sono, ou em casos de pacientes em uso de medicamentos que interferem no sono (Sutcliffe e Lecea, 2002; Culebras, 2005).

Diagnósticos diferenciais e comorbidades

O diagnóstico de narcolepsia nem sempre é fácil. A associação com alterações do humor, como ansiedade e depressão, pode chegar a 30% dos pacientes. Muitas vezes tais pacientes são medicados para esses achados com medicações que mascaram os sintomas e os exames complementares. Somam-se também movimentos periódicos de membros inferiores, maior incidência de parassonias e ganho de peso (Reimão, 1952).

Diagnósticos diferenciais importantes como esquizofrenia, epilepsia, síndrome de Kline Levin, hipersonolência idiopática e aumento de resistência das vias aéreas devem ser lembrados (Dauvilliers, 2006).

A esquizofrenia é um importante diagnóstico diferencial, visto que pacientes com narcolepsia podem mudar seu comportamento pela sonolência com períodos de agressividade e apatia, além de alucinações hipnagógicas (Costa e Silva, 2006).

Os ataques de cataplexia podem ser confundidos com *drop attacks* e a SE pode ser um diferencial para uma crise parcial complexa do lobo temporal (Deflandre *et al.*, 2002).

A síndrome de Kline Levin prevalente em adolescentes é caracterizada por surtos de SE associada a hiperfagia, copropraxia, coprolalia e hipersexualidade. Deve ser aventada em pacientes adolescentes que nos intervalos dos episódios não possuem queixa de SE (Mapari *et al.*, 2005).

Hipersonolência idiopática se caracteriza por SE sem cataplexia ou paralisia do sono ou alucinações hipnagógicas. É uma entidade clínica mais prevalente em familiares de pacientes com narcolepsia e apresenta como característica eletrofisiológica a presença de sono dos tipos 3 e 4 no TMLS (Oosterloo *et al.*, 2006).

O aumento da resistência das vias aéreas se caracteriza pela fragmentação do sono e conseqüente SE por aumento do esforço respiratório durante a noite. Possui diagnóstico pela PSG com medida da pressão esofágica e deve ser aventada em exames com muitos microdespertares sem motivos aparentes (Laffont *et al.*, 2002).

Tratamento

Medidas comportamentais

A maior dificuldade do tratamento dos pacientes com narcolepsia é estabelecer a integração social e familiar deles.

A média de evolução dos sintomas até o diagnóstico é de cerca de 10 anos. O paciente na maior parte das vezes é visto pelos familiares e amigos como preguiçoso, com conseqüente dificuldade na sua carreira profissional e em atividades sociais. O apoio psicológico por instituições especializadas é importante e modifica o prognóstico social e pessoal desses pacientes (Billiard *et al.*, 2006).

Horários regulares para as atividades do dia-a-dia e o sono são fundamentais. Os pacientes devem evitar situações de privação de sono noturna e, sempre que possível, devem realizar cochilos programados por 15 a 20 minutos, duas a três vezes durante o dia, para facilitar o controle da sonolência diurna. O paciente deve ser orientado a não ingerir bebidas alcoólicas, não usar sedativos e tomar cuidado com drogas que possam promover o sono, como anti-histamínicos e neurolépticos, por exemplo.

Por fim os familiares, os companheiros de trabalho e de estudo devem ser informados sobre a doença para participarem ativamente da integração desses pacientes na comunidade (Malcolm, 2005).

Tratamento farmacológico

Controle da hipersonolência diurna

Metilfenidato – É uma droga estimulante do sistema nervoso central, com características semelhantes às das anfetaminas. No mercado brasileiro, encontramos formulação com comprimidos de 10 mg, com meia-vida ao redor de 4 horas, sendo usados de 2 a 3 vezes ao dia e versões de liberação lenta de 20 e 30 mg. A dose habitual varia entre 10 e 60 mg/dia (Mahowald e Bornemann, 2005). A terapêutica deve ser iniciada com 5 mg, duas vezes ao dia, no início do período de maior necessidade/atividade do paciente (manhã, tarde ou noite). É importante orientar o paciente a não usar a medicação nos fins de semana ou escolher dois dias na semana para ficar sem usá-la, para evitar a habituação.

Modafenil (Pró-vigil) – Droga de escolha mundial que é um estimulante do sistema nervoso central considerado não típico e a dose recomendada varia de 100 até 400 mg/dia, sendo usado normalmente de duas a três tomadas de 100 mg. Possui menos efeitos colaterais e menor incidência de tolerância. Não está disponível no mercado brasileiro (Mahowald e Bornemann, 2005).

Controle de ataques de cataplexia

Os antidepressivos tricíclicos são as drogas de escolha para o tratamento das crises de cataplexia (Vignatelli *et al.*, 2005):

- Amitriptilina: dose de 25 a 75 mg ao deitar-se diariamente.
- Imipramina: dose de 50 a 125 mg ao deitar-se diariamente.

- Clorimipramina: dose de 25 a 150 mg ao deitar-se diariamente.

Outras opções são:

- Fluoxetina: 20 a 40 mg ao dia pela manhã (Frey e Darbonne, 1994).
- Venlafaxina: 150 a 300 mg ao dia ao deitar-se (Houghton *et al.*, 2004).
- Citalopram: 20 a 40 mg ao dia pela manhã (Sonka *et al.*, 2006).
- Gama-hidroxibutirato: 4,5 mg dose inicial diária. Não está disponível no mercado brasileiro (Lemon *et al.*, 2006).
- Selegilina: droga antagonista da monoaminoxidase B, utilizada na dose de 5 a 15 mg ao dia em duas tomadas (Mahowald e Bornemann, 2005).

Referências

- American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.
- ATS ACCP AASM Taskforce Steering Committee. Executive Summary review and practice parameters monitoring in the investigation in the investigation of suspected sleep apnea in adults. *Am J Respir Crit Care Med* (10):1160-1163, 2004.
- Billiard, M. et al. EFNS Task Force. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur J Neurol* 13(10):1035-1048, 2006.
- Black, J.L. 3rd. Narcolepsy: a review of evidence for autoimmune diathesis. *Int Rev Psychiatry* 17(6):461-469, 2005. Review.
- Carra, A. et al. The treatment of multiple sclerosis in Latin America: current practice and optimal standards. *Rev Neurol* 2006.
- Carskadon, M.A. et al. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep*. 519-524, 1986.
- Corcione, A. et al. Recapitulation of B cell differentiation in the central nervous system of patients with multiple sclerosis. *Immunology* 101(30):11604-11609, 2004.
- Costa e Silva, J.A. Sleep disorders in psychiatry. *Metabolism* 55(10 Suppl 2):S40-4, 2006.
- Culebras, A. Update on idiopathic narcolepsy and the symptomatic narcolepsies. *Rev Neurol Dis* 2(4):203-10, 2005.
- Dauvilliers, Y. Differential diagnosis in hypersomnia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 6(2):156-162, 2006.
- Deflandre, E. et al. Narcolepsy-cataplexy. *Rev Med Liege* 57(8):519-527, 2002.
- Dement, W.C. et al. The prevalence of narcolepsy. *Sleep Res* 1:148, 1972.
- Frey, J.; Darbonne, C. Fluoxetine suppresses human cataplexy: a pilot study. *Neurology* 1994.
- Guilleminault, C.; Dement, W.C.; Passouant, P. Narcolepsy. New York: Spectrum Pub., 1975.
- Houghton, W.C.; Scammell, T.E.; Thorpy, M. Pharmacotherapy for cataplexy. *Sleep Med Rev* 8(5):355-366, 2004.
- ICSD-2. International Classification of sleep disorders. 2nd ed. *Diagnostic and coding manual*. American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- Johns, M.W. New method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 14:540-545, 1991.
- Laffont, F. et al. Study of a patient population investigated for excessive daytime sleepiness (EDS). *Neurophysiol Clin* 32(6):343-351, 2002.
- Lemon, M.D.; Strain, J.D.; Farver, D.K. Sodium oxybate for cataplexy. *Ann Pharmacother* 40(3):433-440, 2006.
- Lin, L. et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 98:365-376, 1999.
- Mahowald, M.W.; Bornemann, M.A. Stimulants and narcolepsy. *Sleep* 28(6):663, 2005.
- Malcolm, A. The nurse role in managing and treating sleep disorders. *Nurs Times* 101(23):34-37, 2005.

- Mapari, U.U. et al. Kleine-Levin syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak* 15(1):46-47, 2005.
- Mignot, E. et al. Complex HLA DR and DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. *Am J Genet* 68:686-699, 2001.
- Mignot, E. et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 59:1553-1562, 2002.
- Nishino, S. et al. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy [letter]. *Lancet* 355:39-40, 2000.
- Okun, M.L. et al. Exploring the cytokine and endocrine involvement in narcolepsy. *Brain Behav Immun* 18(4):326-332, 2004.
- Oosterloo, M. et al. Possible confusion between primary hypersomnia and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 143(2-3):293-297, 2006.
- Peakman, M.; Vergani, D. *Basic and clinical immunology*. 1. ed. London: Churchill Livingstone, 1999.
- 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* 6:991-997, 2000.
- Rechtschaffen, A.; Kales, A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles, UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute, 1968. 57p.
- Reimão, R. *Sono: estudo abrangente*. 2ª. ed. São Paulo: Abreu, 1952.
- Silverman, D.H. et al. HLA class II-restricted binding of muramyl peptides to B lymphocytes of normal and narcoleptic subjects. *Hum Immunol* 27(3):145-154, 1990.
- Sonka, K.; Kemlink, D.; Pretl, M. Cataplexy treated with escitalopram – Clinical experience. *Ann Pharmacother* 40(3):433-440, 2006.
- Strohmer, P.; Muller-Eckhardt, G.; Meier-Ewert, K. Cellular approach for detection narcolepsy-specific alteration DR2 halotypes. *Hum Immunol* 22(4):221-225, 1988.
- Sutcliffe, J.G.; de Lecea, L. The hypocretina setting the arousal threshold. *Nat Rev Neurosci* 3(5):339-349, 2002.
- Vignatelli, L.; D'Alessandro, R.; Candelise, L. Antidepressant drugs for narcolepsy. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD003724, 2005.
- Vgontzas, A.N. et al. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1313-1316, 1982.
- Wagner, U. et al. B lymphocytopenia in rheumatoid arthritis is associated with the DRB1 shared epitope and increased acute phase response. *Arthritis Res* 4(4):R1, 2002.
- Zarcone, V. Narcolepsy. *N Eng J Med* 288:1156-1166, 1973.