

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa**



**DESCRIÇÃO DE UMA POPULAÇÃO NARCOLÉPTICA  
PORTUGUESA**

Ana Isabel Loureiro Viegas

Dissertação orientada pela Professora Doutora Teresa Paiva

**Mestrado em Ciências do Sono**

Dissertação

**2015**

**Todas as afirmações efetuadas no presente documento são da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à Faculdade de Medicina de Lisboa pelos conteúdos nele apresentados.**

**A impressão desta dissertação foi aprovada pela Comissão Coordenadora do Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 23 de Junho de 2015.**

## ÍNDICE GERAL

---

ÍNDICE GERAL .....	III
ÍNDICE DE TABELAS.....	VI
ÍNDICE DE GRÁFICOS .....	XI
ÍNDICE DE FIGURAS.....	XII
LISTA DE SIGLAS .....	XIII
AGRADECIMENTOS.....	XV
RESUMO.....	XVII
ABSTRACT .....	XXI
2. Preâmbulo.....	1
3. Revisão da literatura .....	3
3.1. Síntese histórica.....	3
3.2. Definição e caracterização de Narcolepsia.....	10
3.2.1. SDE.....	11
3.2.2. Cataplexia .....	12
3.2.3. Paralisia do sono.....	12
3.2.4. Alucinações.....	13
3.2.5. Outros sintomas .....	14
3.3. Aspectos epidemiológicos da Narcolepsia.....	15
3.4. Progressão/evolução da patologia no doente .....	18
3.5. Transmissão familiar e aspetos genéticos da Narcolepsia.....	21
3.6. Fatores predisponentes e precipitantes.....	23
3.7. Etiologia e hipóteses fisiopatológicas.....	24
3.7.1. Papel do sistema hipocretina/orexina na Narcolepsia.....	25
3.7.2. Interações da hipocretina com a histamina na Narcolepsia .....	27
3.7.3. O sistema HLA e a Narcolepsia .....	28
3.8. Narcolepsia na idade pediátrica .....	31
3.9. Neurofisiologia da Narcolepsia.....	34
3.10. Avaliação do doente narcoléptico.....	36
3.11. Tratamento da Narcolepsia .....	39
4. Objetivos .....	44

5. Metodologia .....	45
5.1. Desenho do estudo.....	45
5.2. Características da população.....	45
5.2.1. População .....	45
5.2.2. Critérios de inclusão .....	46
5.2.3. Critérios de exclusão.....	46
5.3. Recolha e análise de dados .....	46
5.3.1. Protocolo de recolha de dados.....	46
5.3.2. Procedimentos.....	47
5.4. Análise de dados laboratoriais e estatísticos .....	51
5.4.1 Análise de dados laboratoriais .....	51
5.4.2. Análise dos dados estatísticos .....	52
5.5. Caracterização temporal do estudo .....	54
5.6. Implicações éticas.....	55
6. Apresentação dos resultados.....	56
6.1. Descrição geral da população.....	56
6.2. Análise univariada - caracterização da população com diagnóstico e dos casos de suspeita.....	56
6.2.1. Características bio-sócio-demográficas.....	56
6.2.2. Instrução, profissão e tipo de profissão .....	58
6.2.3. Descrição da caracterização clínica .....	60
6.2.3.1. Sintomatologia .....	60
6.2.3.2. Dados do laboratório do sono (PSG e TLMS) .....	62
6.2.3.3. Tipagem do HLA.....	65
6.2.4. Diagnóstico .....	66
6.2.5. Tratamento .....	68
6.2.6. N.º de consultas e evolução da doença .....	69
6.3. Análise de associação bivariada .....	70
6.3.1. Medidas de correlação .....	70
6.3.2. Comparação das variáveis entre grupos .....	74
6.3.2.1. Variáveis quantitativas entre grupos .....	75
6.3.2.1.1. Variáveis quantitativas e os grupos de diagnóstico (NC e NSC).....	75
6.3.2.1.2. Variáveis quantitativas e os grupos de crianças e adultos.....	77

6.3.2.1.3. Variáveis quantitativas e os grupos com HLA DQB1*0602 positivo ou negativo .....	79
6.3.2.2. Variáveis qualitativas entre grupos .....	80
6.3.2.2.1. Variáveis qualitativas e os grupos de diagnóstico (NC e NSC) .....	81
6.3.2.2.2. Variáveis qualitativas e os grupos de crianças e adultos (conforme a idade de início dos sintomas e/ou a idade de diagnóstico) .....	97
6.3.2.2.3. Variáveis qualitativas e os grupos com HLA DQB1*0602 positivo e negativo .....	115
7. Discussão dos resultados .....	130
7.1. Características bio-sócio-demográficas.....	130
7.2. Instrução, profissão e tipo de profissão .....	131
7.3. Sintomatologia e início dos sintomas.....	132
7.4. Dados do laboratório do sono .....	133
7.5. Dados da Tipagem de HLA.....	135
7.6. Diagnóstico .....	136
7.7. Tratamento.....	137
7.8. N.º de consultas e evolução da doença.....	138
7.9. Apreciações finais .....	138
8. Conclusão .....	140
9. Referências bibliográficas .....	141
10. Anexos.....	153
Anexo I – Escala de Epworth .....	154
Anexo II – Inventário do Sono na Narcolepsia .....	155
Anexo III – Folheto e consentimento informado .....	158

## ÍNDICE DE TABELAS

---

Tabela 1 – Critérios de diagnóstico da Narcolepsia segundo a ICSD-1 .....	6
Tabela 2 – Critérios de diagnóstico da NC segundo a ICSD-2.....	7
Tabela 3 – Critérios de diagnóstico da NSC segundo a ICSD-2.....	7
Tabela 4 – Principais descobertas relativas à Narcolepsia (retirado de Mignot E., 2001) .....	8
Tabela 5 – Critérios de diagnóstico da Narcolepsia do tipo 1 segundo a ICSD-3.....	9
Tabela 6 – Critérios de diagnóstico da Narcolepsia do tipo 2 segundo a ICSD-3.....	9
Tabela 7 – Prevalência dos sintomas nos narcolépticos .....	10
Tabela 8 – Frequência de amostragem e filtros passa-alto e passa baixo de cada variável em estudo .....	48
Tabela 9 – Critérios de seleção de casos de SN.....	49
Tabela 10 – Testes selecionados para as variáveis quantitativas conforme a normalidade da amostra .....	53
Tabela 11 – Cronograma do projeto-trabalho .....	55
Tabela 12 – Género dos pacientes com diagnóstico de Narcolepsia e dos casos de suspeita.....	57
Tabela 13 – Idade dos pacientes com diagnóstico de Narcolepsia e dos casos de suspeita, no momento da recolha dos dados .....	57
Tabela 14 – Prevalência das crianças e adultos, conforme a idade no momento da recolha de dados, na população com diagnóstico de Narcolepsia e nos casos de suspeita.....	58
Tabela 15 – Habilitações literárias da população com diagnóstico de Narcolepsia e dos casos de suspeita.....	58
Tabela 16 – Prevalências dos tipos de profissão na população com diagnóstico de Narcolepsia e nos casos de suspeita .....	59
Tabela 17 – Sintomatologia na população com diagnóstico de Narcolepsia e nos casos de suspeita.....	60
Tabela 18 – Idade de início dos sintomas na população com diagnóstico de Narcolepsia e nos casos de suspeita .....	61

Tabela 19 – Prevalência das crianças ou adultos, conforme a idade de início dos sintomas, na população com diagnóstico de Narcolepsia e nos casos de suspeita .....	62
Tabela 20 – Latência média do sono e latência média do REM na PSG, na população com diagnóstico de Narcolepsia e nos casos de suspeita .....	63
Tabela 21 – Resultados do TLMS na população com diagnóstico de Narcolepsia e nos casos de suspeita (latência inferior, ou não, a 8 minutos e presença, ou não, $\geq 2$ SOREM's) .....	64
Tabela 22 – N.º de SOREM's (no TLMS) na população com diagnóstico de Narcolepsia e nos casos de suspeita .....	64
Tabela 23 – Latência média do sono, latência média do REM e n.º de SOREM's, no TLMS, na população com diagnóstico de Narcolepsia e nos casos de suspeita .....	65
Tabela 24 – Haplótipos na população com diagnóstico de Narcolepsia e nos casos de suspeita.....	66
Tabela 25 – Frequências de cada grupo de diagnóstico na população com diagnóstico de Narcolepsia .....	66
Tabela 26 – Idade do diagnóstico na população com diagnóstico de Narcolepsia e nos casos de suspeita .....	67
Tabela 27 – Tempo de diagnóstico na população com diagnóstico de Narcolepsia e nos casos de suspeita .....	68
Tabela 28 – Medicamentos usados na população com diagnóstico de Narcolepsia e nos casos de suspeita .....	69
Tabela 29 – Dose de Modafinil na população com diagnóstico de Narcolepsia e nos casos de suspeita .....	69
Tabela 30 – N.º de consultas na população com diagnóstico de Narcolepsia e nos casos de suspeita.....	69
Tabela 31 – Evolução da doença na população com diagnóstico de Narcolepsia e nos casos de suspeita .....	70
Tabela 32 – Correlação bivariada das variáveis quantitativas (continua na página 72)	71
Tabela 33 – Variáveis quantitativas nos grupos de diagnóstico (NC e NSC) .....	76
Tabela 34 – Variáveis quantitativas nas crianças ou adultos, conforme a idade de início dos sintomas.....	78

Tabela 35 – Variáveis quantitativas significativas nas crianças ou adultos, conforme a idade de diagnóstico.....	79
Tabela 36 - Variáveis quantitativas nos grupos com HLA DQB1*0602 positivo e negativo .....	80
Tabela 37 – Género nos grupos de diagnóstico .....	81
Tabela 38 – Variável > de 20 anos nos grupos de diagnóstico.....	82
Tabela 39 – Prevalência das crianças e adultos (mediante a idade de início dos sintomas) nos grupos de diagnóstico .....	83
Tabela 40 – Tipos de instrução nos grupos de diagnóstico.....	84
Tabela 41 – Sonhos nos grupos de diagnóstico .....	85
Tabela 42 – Pesadelos nos grupos de diagnóstico .....	86
Tabela 43 – Paralisia do sono nos grupos de diagnóstico.....	87
Tabela 44 – Alucinações nos grupos de diagnóstico .....	88
Tabela 45 – Cataplexia nos grupos de diagnóstico.....	89
Tabela 46 – Variável $\leq$ 8 minutos de latência média, no TLMS, nos grupos de diagnóstico.....	90
Tabela 47 – HLA DQB1*0602 nos grupos de diagnóstico .....	91
Tabela 48 – HLA DQA1*0102 nos grupos de diagnóstico .....	92
Tabela 49 – HLA DRB1*1501 nos grupos de diagnóstico .....	92
Tabela 50 – Outros haplótipos nos grupos de diagnóstico .....	93
Tabela 51 – Modafinil nos grupos de diagnóstico.....	94
Tabela 52 – Metilfenidato nos grupos de diagnóstico .....	94
Tabela 53 – Outros medicamentos nos grupos de diagnóstico .....	95
Tabela 54 – Antidepressivos nos grupos de diagnóstico.....	96
Tabela 55 – Evolução da doença entre os grupos de diagnóstico .....	97
Tabela 56 – Associação entre a instrução dos pacientes e a sua classificação enquanto pacientes em idade pediátrica ou adulta, conforme a idade de início dos sintomas....	98
Tabela 57 – Tipos de profissão nos grupos de adultos ou crianças, conforme a idade de início dos sintomas .....	99
Tabela 58 – Género nas criança ou adultos, conforme a idade de início de sintomas	101
Tabela 59 – Sonhos nas crianças ou adultos, conforme a idade de início de sintomas .....	101



Tabela 60 – Pesadelos nas crianças ou adultos, conforme a idade de início de sintomas .....	102
Tabela 61 – Pesadelos nas criança ou adultos, conforme a idade de diagnóstico .....	103
Tabela 62 – Paralisia do sono nas crianças ou adultos, conforme a idade de início de sintomas .....	104
Tabela 63 – Alucinações nas crianças ou adultos, conforme a idade de início de sintomas .....	104
Tabela 64 – Cataplexia nas crianças ou adultos, conforme a idade de início de sintomas .....	105
Tabela 65 – Prevalência da variável $\leq 8$ minutos de latência média do sono no TLMS nas criança ou adultos, conforme a idade de início de sintomas .....	106
Tabela 66 – HLA DQB1*0602 nas crianças ou adultos, conforme a idade de início de sintomas .....	106
Tabela 67 – HLA DRB1*1501 nas crianças ou adultos, conforme a idade de início de sintomas .....	107
Tabela 68 – HLA DRB1*1501 nas crianças ou adultos, conforme a idade de diagnóstico .....	108
Tabela 69 – HLA DQA1*0102 nas crianças ou adultos, conforme a idade de início de sintomas .....	109
Tabela 70 – HLA DQA1*0102 nas crianças ou adultos, conforme a idade de diagnóstico .....	110
Tabela 71 – Outros haplótipos nas crianças ou adultos, conforme a idade de início de sintomas .....	111
Tabela 72 – Modafinil nas crianças ou adultos, conforme a idade de início de sintomas .....	111
Tabela 73 – Metilfenidato nas crianças ou adultos, conforme a idade de início de sintomas .....	112
Tabela 74 – Antidepressivos nas crianças ou adultos, conforme a idade de início de sintomas .....	113
Tabela 75 – Antidepressivos nas crianças ou adultos, conforme a idade de início de sintomas .....	113

Tabela 76 – Diagnóstico dos pacientes nos grupos de crianças ou adultos, conforme a idade de início de sintomas .....	114
Tabela 77 – Evolução da doença nas crianças ou adultos, conforme a idade de início de sintomas .....	115
Tabela 78 – Género nos grupos com HLA DQB1*0602 negativo ou positivo .....	116
Tabela 79 – Variável > 20 anos nos grupos com HLA DQB1*0602 negativo ou positivo .....	117
Tabela 80 – Prevalência das crianças ou adultos (conforme a idade de início dos sintomas) nos grupos com HLA DQB1*0602 negativo ou positivo .....	118
Tabela 81 – Tipos de instrução nos grupos com HLA DQB1*0602 negativo ou positivo .....	119
Tabela 82 – Sonhos nos grupos com HLA DQB1*0602 negativo ou positivo.....	120
Tabela 83 – Pesadelos nos grupos com HLA DQB1*0602 negativo ou positivo .....	121
Tabela 84 – Paralisia do sono nos grupos com HLA DQB1*0602 negativo ou positivo	122
Tabela 85 – Alucinações nos grupos com HLA DQB1*0602 negativo ou positivo .....	123
Tabela 86 – Cataplexia nos grupos com HLA DQB1*0602 negativo ou positivo .....	124
Tabela 87 – Variável ≤ 8 minutos de latência média, no TLMS, nos grupos com HLA DQB1*0602 negativo ou positivo .....	125
Tabela 88 – Modafinil nos grupos com HLA DQB1*0602 negativo ou positivo.....	126
Tabela 89 – Outros medicamentos nos grupos com HLA DQB1*0602 negativo ou positivo .....	127
Tabela 90 – Antidepressivos nos grupos com HLA DQB1*0602 negativo ou positivo.	128
Tabela 91 – Tipo de diagnóstico nos grupos com HLA DQB1*0602 negativo ou positivo .....	128
Tabela 92 – Evolução da doença nos grupos com HLA DQB1*0602 negativo ou positivo .....	129

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

---

Gráfico 1 – Prevalência da idade de início dos sintomas na Narcolepsia .....	20
Gráfico 2 – Tétrada clássica de sintomas na população com diagnóstico de Narcolepsia .....	61
Gráfico 3 – Representação dos grupos de diagnóstico na população com diagnóstico de Narcolepsia .....	67
Gráfico 4 – N.º de SOREM's nos grupos de diagnóstico.....	77
Gráfico 5 – Tipos de instrução de cada grupo de diagnóstico .....	84
Gráfico 6 – Frequência dos sonhos nos grupos de diagnóstico .....	85
Gráfico 7 – Frequência da paralisia do sono nos grupos de diagnóstico .....	87
Gráfico 8 – A prevalência das alucinações nos grupos de diagnóstico .....	88
Gráfico 9 – Prevalência da cataplexia nos grupos de diagnóstico .....	89
Gráfico 10 – HLA DQB1*0602 nos grupos de diagnóstico .....	91
Gráfico 11 – Frequência da toma de Antidepressivos nos dois grupos de diagnóstico.	96
Gráfico 12 – Tipos de profissão dos indivíduos classificados como crianças ou adultos conforme a idade de início de sintomas .....	100
Gráfico 13 – Pesadelos nas crianças ou adultos conforme a idade de diagnóstico.....	103
Gráfico 14 –HLA DRB1*1501 nas crianças ou adultos, conforme a idade de diagnóstico .....	108
Gráfico 15 –HLA DQA1*0102 nas crianças ou adultos conforme a idade de diagnóstico .....	110
Gráfico 16 – Prevalência de pacientes com > de 20 anos nos grupos com .....	117
Gráfico 17 – Tipos de instrução nos grupos com HLA DQB1*0602 negativo ou positivo .....	119

## ÍNDICE DE FIGURAS

---

Figura 1 – Estrutura genética do CMH humano, no braço curto do cromossoma 6 (Donadi E., 2000) .....	29
Figura 2 – Hipnograma relativamente normal (retirado do CENC) .....	35
Figura 3 – Hipnograma de um paciente narcoléptico (retirado do CENC) .....	36
Figura 4 – Esquema representativo dos grupos em que a população, selecionada para este trabalho, se divide; .....	45
Figura 5 – Esquema representativo dos passos a realizar, em cada paciente, para a recolha de dados .....	51
Figura 6 – Histogramas da distribuição da idade, no momento da recolha dos dados, nos pacientes da PN (histograma à esquerda) e da PSN (histograma à direita) .....	57
Figura 7 – Gráficos representativos dos tipos de profissão na PN (gráfico à esquerda) e na PSN (gráfico à direita) .....	59
Figura 8 – Histogramas da distribuição da idade de início dos sintomas nos pacientes da PN (histograma à esquerda) e da PSN (histograma à direita) .....	62
Figura 9 – Histogramas da distribuição da idade de diagnóstico nos pacientes da PN (histograma à esquerda) e da PSN (histograma à direita) .....	67
Figura 10 – Esquema representativo das correlações positivas e negativas mais relevantes para este trabalho .....	74

## LISTA DE SIGLAS

---

AASM – *American Academy of Sleep Medicine*

CENC – Centro de Eletroencefalografia e Neurofisiologia Clínica, Lda.

CHC – Centro Hospitalar de Coimbra

ECG – Eletrocardiograma

EEG – Eletroencefalograma

EMG - Eletromiograma

EOG – Electroculograma

ESE – Escala de Sonolência de Epworth

HLA – *Human Leukocyte Antigen*

IC – Intervalo de confiança

MSLT – *Multiple Sleep Latency Test*

NC – Narcolepsia com cataplexia/*Narcolepsy with cataplexy*

NREM – *Non rapid eye movement*

NSC – Narcolepsia sem cataplexia

NWC – *Narcolepsy without cataplexy*

OR – *Odds ratio*

PN – População com diagnóstico definitivo de Narcolepsia/*Population with definite diagnosis of Narcolepsy*

PSG – Polissonografia do sono

PSN – População sem diagnóstico ou com suspeita de Narcolepsia/*Suspected Narcolepsy*

PWN – *Population without Narcolepsy*

REM – *Rapid eye movement*

SDE – Sonolência diurna excessiva

SEM – *Slow eye movement*

SN – Suspeita de Narcolepsia

SOREM'S – *Sleep onset of REM* ou período de adormecimento em sono REM

TDT – Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica (Neurofisiologia e Cardiopneumologia)

TLMS – Teste de Latências Múltiplas do Sono

## AGRADECIMENTOS

---

Ao longo dos três anos que me dediquei a este trabalho, senti altos e baixos, vivi momentos de aprendizagem imperdíveis e rodeei-me de pessoas incríveis às quais tenho muito a agradecer, em especial, por todos os conhecimentos aduzidos por elas.

Este projeto era impensável sem a Prof. Doutora Teresa Paiva. Além de ser a minha mentora, é uma inspiração e a responsável pelo meu percurso profissional e académico. Desde a primeira aula até hoje que retenho com muito carinho todas as palavras de ensinamento e guardo na memória todos os momentos em que me incutiu a motivação para ser cada vez melhor.

Quando me senti perdida e precisei de um ‘empurrão’ a Prof. Doutora Fátima Figueiredo deu-me uns ‘click’s’ preciosos, como refere a própria! Nos últimos meses foi uma ajuda muito importante, agradeço-lhe todas as horas que dispensou da sua vida para me orientar e ensinar e a paciência que teve em responder a todos os meus emails e em atender os inúmeros telefonemas que lhe fiz.

Queria salientar a disponibilidade e simpatia com que a Dra. Cátia Reis sempre me amparou: nos momentos angustiantes de análise estatística pude contar ela, obrigada!

A todos os meus colegas de trabalho estou grata pelo reforço positivo e o encorajamento! Em especial: à Isabel Barradas e à Ana Coutinho que estavam sempre prontas para me ajudar a encontrar algum processo clínico ou relatório mais antigo perdido, e por sempre me tratarem com tanto carinho; e à Joana Pires e à Sofia Rebocho, pelas dúvidas todas que me esclareceram e pela amizade.

As pessoas a quem mais devo tudo são os meus pais e o meu irmão. A minha postura a nível pessoal, académico e profissional deve-se à educação que me deram, ao apoio e amor incondicional deles e ao exemplo de muita dedicação e êxito no trabalho que são. À minha mãe tenho a agradecer a paciência que teve em ouvir-me horas infinitas ao telefone, o encorajamento que me foi dando quando tudo parecia tão difícil, e os conselhos valiosos.

Quero aplaudir o Hugo, o meu namorado, por acreditar tanto em mim e por ter sido o ombro amigo que precisei ao longo deste trabalho. Nas ausências, nas situações

mais stressantes deste projeto e nos momentos em que tive menos vontade de continuar a trabalhar foi incansável.

Queria ainda manifestar o meu agradecimento ao laboratório Joaquim Chaves pela disponibilidade em realizar os doseamentos de hipocretina, em muitos dos pacientes, e pela atenção prestada.

A todos, muito obrigada!



## **Descrição de uma população narcoléptica portuguesa**

Viegas A. & Paiva T. (2015)

### **Introdução**

A Narcolepsia é uma perturbação do sono crónica caracterizada por sonolência diurna excessiva e manifestações do sono REM na vigília, nomeadamente, a cataplexia, a paralisia do sono e as alucinações hipnagógicas e hipnopômicas (Kadotani H., Faraco J. & Mignot E., 1998). O seu diagnóstico envolve a realização de exames laboratoriais de Medicina do Sono, nomeadamente, a Polissonografia do Sono (PSG) e o Teste de Latências Múltiplas do Sono (TLMS), e/ou de técnicas como a Tipagem do HLA e o doseamento da hipocretina.

O interesse nesta perturbação do sono é antigo e a sua história tem sido composta por marcos importantes e suscitado o interesse de diversas áreas de estudo, desde a Epidemiologia à Genética, Farmacologia, entre outras.

Contudo, ao fim de décadas, as discrepâncias nos resultados continuam a existir, tal como a carência de dados epidemiológicos mais claros. Sendo assim, continua a ser emergente o estudo da população narcoléptica, justificando-se, por isso, a realização deste projeto de investigação.

### **Objetivos**

Este trabalho trata-se de um estudo epidemiológico do tipo descritivo-correlacional que tem como objetivo principal descrever as particularidades da Narcolepsia numa população específica portuguesa, nomeadamente, no que diz respeito às diferenças entre:

- ✓ A população com diagnóstico definitivo de Narcolepsia (PN) e a dos casos de suspeita de Narcolepsia (PSN);
- ✓ A Narcolepsia com cataplexia (NC) e sem cataplexia (NSC);

- ✓ A população pediátrica ( $\leq 20$  anos) e a adulta, conforme a idade de início de sintomas;
- ✓ A população com HLA DQB1\*0602 positivo ou negativo.

### **Metodologia**

Foi selecionado um coorte de 231 indivíduos portugueses, de ambos os sexos e todas as idades, que tiveram o diagnóstico, entre 1 de janeiro de 1993 e 28 de fevereiro de 2015 no Centro de Eletroencefalografia e Neurofisiologia Clínica (CENC) e no Centro Hospitalar de Coimbra (CHC). Desses 231 pacientes, 177 representam a PN e 54 a PSN.

A seleção foi realizada de acordo com os critérios de diagnóstico da ICSD-2, através da realização de uma entrevista clínica com a aplicação do Inventário do Sono na Narcolepsia (Anic-Labat S. et al., 1999) e da Escala de Epworth, da realização de uma PSG do tipo I seguida do TLMS e da Tipagem de HLA.

Recolheram-se dados relativos à caracterização bio-sócio-demográfica dos pacientes, ao seu nível de instrução e tipo de profissão, à sintomatologia experienciada por cada um e aos resultados dos exames de diagnóstico e tratamento adotado.

Após a recolha dos dados procedeu-se ao seu tratamento estatístico.

### **Resultados**

Os pacientes da nossa amostra têm habilitações literárias elevadas (54,5% na PN e 67,9% na PSN) e uma percentagem muito reduzida de desempregados (0,6% na PN e 1,9% na PSN). As habilitações literárias são superiores nos pacientes com HLA DQB1\*0602 negativo (61,7% nos casos com o haplótipo negativo e 42,3% nos casos com o HLA positivo).

A principal diferença entre a PN e a PSN está na média de nº. de SOREM's (2,0 na PN e 0,4 na PSN). Os resultados da Tipagem de HLA nestas populações não são concordantes com a literatura, uma vez que, a prevalência do HLA DQB1\*0602 está reduzida (52,5% na PN e 33,3% na PSN). Além disso, os sonhos e os pesadelos são uma queixa mais frequente entre os casos de suspeita (51,9% diz sonhar e 14,8% refere ter pesadelos) e poderão espelhar a sintomatologia depressiva característica da doença.

A NC (67,8%) é mais prevalente que a NSC (32,2%). Na NC, a média de nº. de SOREM's é superior (3,1 contra 2,4 na NSC), enquanto que a latência média do REM no TLMS é inferior (3,9 minutos na NC e 6,4 na NSC). A paralisia do sono (40,8% na NC e 21,1% na NSC) e as alucinações (47,5% na NC e 26,3% na NSC) são frequentes na NC, enquanto que sonhar é uma queixa mais comum na NSC (28,3% na NC e 52,6% na NSC). O HLA DQB1\*0602 é predominante na NC (57,7% na NC e 37,1% na NSC).

As crianças diferem dos adultos no tempo de diagnóstico (15,6 anos nas crianças e 6,9 nos adultos), na média de nº. de SOREM's (3,4 nas crianças e 2,6 nos adultos) e na prevalência dos pesadelos (33,3% nas crianças e 13,6% nos adultos).

A positividade do HLA DQB1\*0602 está associada a uma latência média do REM no TLMS inferior (3,8 minutos nos casos com HLA positivo e 7 nos de HLA negativo) e média de nº. de SOREM's superior (2,9 nos sujeitos com HLA positivo e 2,4 nos de HLA negativo).

### **Conclusão**

A suspeita/diagnóstico da Narcolepsia levanta questões interessantes e complexas.

No presente trabalho, apesar das diferenças encontradas, pode salientar-se que existe consistência nos resultados, quando comparados com a bibliografia internacional, e que as discrepâncias descobertas dizem respeito a um problema de classificação.

A Depressão parece ganhar um papel ainda mais relevante e a prevalência de HLA DQB1\*0602 é inferior à que, geralmente, é mencionada na literatura. Além disso, verifica-se um atraso do diagnóstico nas crianças, também já observado por outros, o que dificulta o diagnóstico nessa faixa etária.

Esperamos que os dados deste trabalho possam contribuir para a delimitação das características da população narcoléptica portuguesa e, quiçá, para a identificação, no futuro, de uma eventual especificidade no que diz respeito à baixa prevalência do HLA DQB1\*0602.

**Palavras-chave:** Narcolepsia, Sonolência, Cataplexia, HLA DQB1\*0602.

## **Description of a portuguese narcoleptic population**

Viegas A. & Paiva T. (2015)

### **Introduction**

Narcolepsy is a chronic sleep disorder characterized by excessive daytime sleepiness and manifestations of REM sleep in awake time, such as, cataplexy, sleep paralysis and hypnagogic and hypnopompic hallucinations (Kadotani H., Faraco J. & E. Mignot, 1998). The diagnosis involves conducting laboratory tests of Sleep Medicine: a Polysomnography and the Multiple Sleep Latency Test; and other techniques like HLA typing and hypocretin measurement.

The interest in this sleep disorder is antique and the history of the disease has been made up of milestones and has raised the interest of several types of areas of study: Genetic, Epidemiology, Pharmacology, among others.

However, after decades of study, the discrepancies in the results still exist, such as the lack of clear epidemiological data. Therefore, the study of the narcoleptic population is still emergent, justifying the accomplishing of this research project.

### **Objetives**

This is an epidemiological study (of descriptive-correlational type) that aims to describe specific characteristics of a portuguese narcoleptic population, particularly in what concerns the differences between:

- ✓ Population with definite diagnosis of Narcolepsy (PN) and cases of suspected Narcolepsy (PWN);
- ✓ Narcolepsy with (NC) and without cataplexy (NWC);
- ✓ Children and adults according to the age of disease onset;
- ✓ Population with and without HLA DQB1\*0602.

## **Methodology**

A cohort of portuguese individuals, of both sexes and all ages, with diagnose of Narcolepsy between January 1<sup>st</sup> of 1993 and February 30<sup>nd</sup> of 2015, in CENC and CHC, was selected. Of those 231 patients, 177 represent the PN and 54 the PWN.

The selection was performed according to the diagnostic criteria of ICSD-2 and by conducting a clinical interview with the application of the Narcoleptic Sleep Inventory (Anic-Labat S. et al., 1999) and Epworth Sleepiness Scale, and performing a type I PSG followed by MSLT and HLA typing.

The data collected was the following: bio-socio-demographic characteristics of the patients, their level of education and type of profession, the symptoms experienced by each one, the results of the diagnostic tests and the type of treatment implemented.

After this, statistical tests were applied.

## **Results**

The patients of our sample have high academic qualifications (54.5% of the PN and 67.9% of the PWN) and a very small percentage are unemployed (0.6% of the PN and 1.9% of the PWN). Patients with negative HLA DQB1\*0602 presented higher graduation (61.7% in negative HLA cases and 42.3% in positive cases).

The main distinction between PN and PWN is the average number of SOREM's (2.0 in PN and 0.2 in PWN). The positivity of HLA DQB1\*0602 is low in both groups (52.5% in PN and 33.3% in PWN) and doesn't relate to the data described in the literature. Nightmares and dreams are frequent complaints in PWN (51.9% dream and 14.8% have nightmares).

NC (67.8%) is more prevalent than NWC (32.2%). The average number of SOREM's is higher in NC (3.1 in NC and 2.4 in NWC) whereas the mean REM latency in MSLT is lower (3.9 minutes in NC and 6.4 in NWC). Sleep paralysis (40.8% in NC and 21.1% in NWC) and hallucinations (47.5% in NC and 26.3% in NWC) are more common among NC while dreaming is more frequent in NWC (28.3% in NC and 52.6% in NWC). HLA DQB1.0602 is prevalent in NC (57.7% in NC and 37.1% in NWC).

Children and adult narcoleptic differ in the delay in diagnosis (15.6 years in children and 6.9 in adults), average number of SOREM's (3.4 in children and 2.6 in adults) and prevalence of nightmares (33.3% in children and 13.6% in adults).

HLA positivity was associated with lower mean REM latency in MSLT (3.8 minutes in the population with HLA positive and 7 in those with HLA negative) and higher average number of SOREM's (2.9 in cases of HLA positivity and 2.4 when the HLA is negative).

### **Conclusion**

The suspicion/diagnosis of Narcolepsy raises interesting and complex issues.

In the present study, despite the differences, there's consistency in our results when comparing with the international bibliography and those discrepancies relate to a classification problem.

Our results show that Depression seems to gain an even greater role in Narcolepsy and the prevalence of HLA DQB1\*0602 is lower than what is usually mentioned in the literature. Furthermore, there's a longer diagnostic delay in children (also observed by others) that enhances the diagnostic difficulties in this age group.

We expect that the data from this study can contribute to the delineation of the characteristics of the portuguese narcoleptic population and, perhaps, in the future to the identification of any specificity with regard to the low prevalence of HLA DQB1\*0602.

**Keywords:** Narcolepsy, Sleepiness, Cataplexy, HLA DQB1\*0602.





## 2. Preâmbulo

---

Desvendar os mistérios do sono tem sido a inquietação de muitos investigadores desde a antiguidade: Porque dormimos? Porque não conseguimos dormir? Porque sonhamos? – muitas questões e enigmas.

Apesar de ainda não compreendermos perfeitamente alguns assuntos referentes ao sono, nas últimas décadas o progresso na clarificação dos mecanismos em torno deste tem sido relevante.

Um exemplo de avanço é o do esclarecimento crescente acerca da Narcolepsia, uma doença que tem sido incompreendida pelos leigos, mas também por especialistas nesta área e que, atualmente, é objeto de estudo em todo o mundo devido às suas repercussões negativas na vida dos pacientes e aos mistérios relativos à sua fisiopatologia e genética.

Até há muito pouco tempo, a etiologia da Narcolepsia era desconhecida e uma das muitas incertezas das ciências do sono, por esclarecer. Recentes avanços neurobiológicos, tais como a descoberta da deficiência em hipocretina, e de natureza genética, como a associação da Narcolepsia com o HLA (*Human Leukocyte Antigen*), contribuíram em muito para a renovação das ideias que já existiam sobre a doença, em especial, quanto à sua origem autoimune e genética.

Hoje em dia, sabe-se que a Narcolepsia é uma perturbação do sistema nervoso central crónica e debilitante. A sonolência diurna excessiva (SDE), a cataplexia, as alucinações hipnagógicas e a paralisia do sono compõem a téttrade de sintomas que a caracteriza. Esta sintomatologia é, em grande parte, responsável pelo impacto negativo na vida psicossocial e profissional dos narcolépticos e, conseqüentemente, na sua qualidade de vida. A prevalência do alelo HLA DQB1\*0602 na população narcoléptica é um dos temas de interesse na atualidade e com um valor inesperado no decorrer deste trabalho, tendo em conta os resultados estatísticos.

A história da Narcolepsia tem sido, por isso, composta por marcos importantes. E as descrições de populações narcolépticas surgem um pouco por todo lado, mas com diferenças nos protocolos clínicos, nas amostras, etc., e, conseqüentemente, nos resultados. Ao fim de décadas de estudo, continua a ser emergente o estudo da

população narcoléptica, justificando-se, por isso, a realização deste projeto de investigação.

Posto isto, a autora do presente trabalho propõe-se estudar, retrospectivamente, uma população específica de pacientes portugueses com Narcolepsia. Os principais objetivos envolvem a descrição clínica, neurofisiológica e laboratorial dessa população, a determinação do tempo de diagnóstico e da prevalência de eventuais haplótipos, nomeadamente do HLA DQB1\*0602. Propõe-se, ainda, a identificação de eventuais diferenças entre as crianças e os adultos dessa população e a comparação dos resultados com estudos nacionais e internacionais.

O trabalho é composto por um capítulo introdutório que contextualiza o estudo, uma revisão bibliográfica sobre os principais estudos relacionados com a Narcolepsia, outro capítulo sobre a metodologia adotada para a recolha e análise dos dados e, de seguida, a apresentação e discussão dos dados. É, ainda, apresentado um capítulo de conclusões e recomendações onde são sublinhados aspetos que podem ajudar a realização de outros estudos.

### 3. Revisão da literatura

---

#### 3.1. Síntese histórica

*‘...uma doença que em apenas 50 anos progrediu de uma condição quasi-psiquiátrica a um verdadeiro distúrbio neurológico’.*

Culebras A.

O interesse na compreensão da Narcolepsia já é antigo.

Em 2013, Plazzi G. publica um trabalho que faz acreditar que já no século XIII, as narrações de Dante sobre sono, sonhos e alucinações/visões na *Divina Comédia* seriam pistas de que o autor teria Narcolepsia. Todavia, as primeiras descrições científicas da patologia só foram feitas, em 1877, pelo alemão Westphal C. e, em 1878, por Fisher F. (Mignot E., 2001). O francês Gélinau J. (1880) foi o primeiro a avançar com o termo Narcolepsia (do grego *narkê*: adormecimento ou sonolência, e *lêptikos*: crise) num jornal científico de Paris (*La Gazette des Hôpitaux*) que noticiou o relato do caso de um fabricante de tonéis de vinho que dormia dentro deles e apresentava quedas abruptas (Rêgo A., 2005). Segundo este médico, a patologia correspondia a uma combinação de ‘ataques de sono’ e ‘quedas abruptas’ às quais chamava de astasias (David A., 2008).

Em 1902, para melhor definir os episódios de fraqueza muscular, provocados pelas emoções, observados nos narcolépticos, Loewenfeld L. sugeriu o termo cataplexia (do grego *kata*: para baixo, e *plêxis*: crise ou ataque) (Mignot E., 2001). Kinnier Wilson terá introduzido a ideia e mencionado casos de paralisia do sono e Weir Mitchell, em 1876, tê-los-á descrito como ‘night palsy’ (noite + paralisia) (Wilson, 1928 in Culebras A., 2011). Entretanto, Adie terá sido o primeiro a associar a paralisia do sono à Narcolepsia.

Anos depois (1917-1927), após a I Guerra Mundial, Von Economo descreveu casos de uma doença epidémica que denominou como Encefalite Letárgica. Os principais sintomas eram: a paralisia dos nervos oculomotores, a sonolência excessiva ou a Insónia em graus variados. Os estudos posteriores, demonstraram que quando a

inflamação (causada pela encefalite) lesava o mesencéfalo rostral e o diencefalo caudal, os pacientes apresentavam sonolência e, quando a lesão era no hipotálamo anterior os pacientes ficavam em vigília (Von Economo, 1930 in Rêgo A., 2005). Estes trabalhos permitiram perceber que o hipotálamo posterior seria uma região associada à promoção da vigília, que o hipotálamo anterior seria responsável pela promoção do sono e que, provavelmente, a Narcolepsia teria como causa primária uma disfunção do hipotálamo posterior.

Mais tarde, os trabalhos de Daniels L.E. (1934) e Yoss R.E. & Daly D.D. (1957) levaram à descrição da tetrada clássica de sintomas da doença: a cataplexia, a paralisia do sono e a sonolência diurna excessiva (SDE), já mencionadas anteriormente, juntamente com as alucinações. Os mesmos autores introduziram a terapia com o Metilfenidato.

Em 1928, Wilson S.A.K., mencionou algumas causas para a patologia: traumática, psicopatológica, endócrina, epilética, tóxico-infeciosa, devido a doenças ou não (Wilson, 1928 in Opazo C., 2011). Três anos mais tarde (1931), Hoff & Stengel reforçaram a teoria de transmissão familiar já referida por Westphal C. em 1877 (Opazo C., 2011).

Alguns anos depois, na década de sessenta, Vogel G.W. fez a descoberta da existência dos períodos de sono com início em *Rapid Eye Movement* (REM) ou Movimentos Oculares Rápidos, ou seja, a descoberta dos SOREM's (*sleep onset of REM*) nos narcolépticos. Sensivelmente na mesma altura, Rechtschaffen A. & Dement W. (1967) correlacionaram o sono REM com os fenómenos experienciados por narcolépticos (Coelho F. & Pradella-Hallinan M., 2013, in Paiva T., Andersen M. & Tufik S., 2013).

Estas e outras descobertas levaram, em 1977, ao estabelecimento do Teste de Latências Múltiplas do Sono (TLMS), inventado por Carskadon M.A. & Dement W.C., como um método standard de diagnóstico da doença. (Richardson G.S., Carskadon M.A., Flagg W., Van den H.J., Dement W.C. & Mitler M.M. (1978); Carskadon M.A., Dement W.C., Mitler M.M., Roth T., Westbrook P.R. & Keenan S., 1986 in Mignot E., 2001; Opazo C., 2011). O TLMS é crucial para o diagnóstico da Narcolepsia, e foi padronizado pela primeira vez pela AASM em 1986 (Paiva T. & Penzel T., 2011).

Ainda na década de setenta, o estudo da transmissão monoaminérgica e colinérgica no controlo do ciclo sono-vigília emergia. Os trabalhos de Jouvet M., Hobson J.A., McCarley R.W. e outros investigadores levaram à criação de modelos que explicavam a Narcolepsia com base em desequilíbrios neuroquímicos. Entretanto, em 1973, Knetch & Mitler M.M. (Mignot, 2001) reportam o primeiro caso de Narcolepsia num cão - trata-se de um marco histórico importante visto que com o estudo do sono nos animais surgiram desenvolvimentos nas teorias fisiopatológicas. De todos os trabalhos salientamos, por exemplo, a criação de uma colónia de cães com Narcolepsia, em 1975, na Universidade de Stanford (Baker H. et al., 1982) em que se estabeleceu que o gene autossómico recessivo encontrado nesses animais se denominaria de 'canarc-1' (Foutz A.S. et al., 1979). Em ratos, gatos e coelhos, Karczmar A.G. et al. (1979) mimetizaram o sono REM com reserpina. Usando fisostigmina induziram a dessincronização do EEG, ondas teta hipocâmpicas, movimentos oculares rápidos e atonia dos músculos e, assim, surgiu o modelo farmacológico do sono REM. Este modelo demonstrou a importância da neurotransmissão monoaminérgica e colinérgica na geração de sono REM. Os modelos em animais culminaram, ainda, em outras descobertas como as de Boehme et al. (1984) que descreveram casos de Dobermann's narcolépticos com aumento na densidade dos recetores muscarínicos dos neurónios colinérgicos do troco cerebral.

Em 1975, realiza-se o primeiro Simpósio Internacional de Narcolepsia, em França, onde os participantes delinearam uma definição para a patologia. A doença seria o resultado da combinação de SDE, sono noturno fragmentado e manifestações do sono REM. Um ano depois, Guilleminault C. propôs que a SDE e a cataplexia fossem consideradas os sintomas cardinais da doença.

As investigações prosseguem e, em 1980, Roth B. sugere que a doença seja classificada de acordo com a etiologia, características clínicas e patofisiologia. Segundo o autor, existiriam formas idiopáticas e sintomáticas da patologia (Opazo C., 2011).

Os desenvolvimentos históricos continuam e, entre eles, destaca-se o trabalho de Honda Y., que em 1983, associa os antigénios HLA DR2 e DQ1 à patologia, e Mignot E. & Yanagisawa M. (1999), que reportam casos de ratos e cães narcolépticos com deficiência de hipocretina.

A descoberta de Honda Y. reforçou a definição da doença: além dos ataques de sono, da cataplexia e o registo de SOREM's, a Tipagem de HLA passou a ser considerada no diagnóstico (Honda et al., 1986 in Opazo C., 2011).

A combinação de todas estas investigações culminou na criação de critérios de diagnóstico para a Narcolepsia, em 1990, na primeira edição da Classificação Internacional de Distúrbios do Sono (ICSD-1) organizada pela Associação Americana de Distúrbios do Sono (AASM) (Opazo C., 2011). A tabela abaixo apresenta os critérios estabelecidos.

**Tabela 1 – Critérios de diagnóstico da Narcolepsia segundo a ICSD-1**

Critérios de diagnóstico da ICSD-1
✓ Uma queixa de SDE ou fraqueza súbita muscular (A);
✓ Sestas diurnas recorrentes ou ataques de sono inesperados que ocorrem quase diariamente durante, pelo menos, três meses (B);
✓ Cataplexia: perda bilateral súbita do tónus muscular em associação com uma emoção intensa (C);
✓ Sintomas acessórios: paralisia do sono, alucinações hipnagógicas, comportamentos automáticos e sono noturno fragmentado (D);
✓ Polissonografia do Sono (PSG) com uma ou mais das seguintes características: latência do sono < 10 minutos, latência do sono REM < 20 minutos, um TLMS com latência média < 5 minutos ou o registo de $\geq 2$ SOREM's (E);
✓ Tipagem de HLA com DR2 ou DQB1*0602 positivos (F);
✓ Ausência de qualquer patologia médica ou psiquiátrica que possa explicar os sintomas (G);
✓ Outra Perturbação do Sono, como a Apneia Obstrutiva do Sono, pode existir, mas não pode ser a causa primária dos sintomas (H).

Para o diagnóstico os critérios mínimos implicariam a coexistência de: B + C, A + D + E + G. Os procedimentos laboratoriais são, deste modo, muito semelhantes aos que, atualmente, estão em vigor, mas com menos especificidades.

Mais tarde, surge a necessidade de separar a Narcolepsia em dois grupos: um com cataplexia (NC) e outro sem cataplexia (NSC) e, assim, é delineada a ICSD-2, pela AASM em 2005. Na ICSD-2 são apresentados critérios melhor definidos ou mais orientados para o diagnóstico da doença, nomeadamente uma reclassificação desta em subtipos, como indicam as tabelas seguintes.

**Tabela 2 – Critérios de diagnóstico da NC segundo a ICSD-2**

Narcolepsia com cataplexia
<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Queixa de SDE que ocorre diariamente desde há, pelo menos, 3 meses;</li><li>✓ História definitiva de cataplexia, definida como episódios súbitos e transitórios de perda de tônus muscular desencadeada pelas emoções;</li><li>✓ O diagnóstico deve, sempre que possível, ser confirmado por PSG noturna seguida de TLMS (latência <math>\leq</math> 8 minutos e <math>\geq</math> 2 SOREM's) e os níveis de hipocretina são inferiores a 110pg/ml;</li><li>✓ A hipersônia não é explicada por outra doença do sono, outra doença médica neurológica ou mental, ou pelo uso ou abuso de medicação.</li></ul>

**Tabela 3 – Critérios de diagnóstico da NSC segundo a ICSD-2**

Narcolepsia sem cataplexia
<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Queixa de SDE que ocorre diariamente desde há, pelo menos, 3 meses;</li><li>✓ Cataplexia típica está ausente, embora possam ser descritos episódios duvidosos de cataplexia;</li><li>✓ O diagnóstico <b>tem</b> de ser confirmado TLMS (latência <math>\leq</math> 8 minutos e <math>\geq</math> 2 SOREM's) precedido de PSG noturna (mínimo de 6 horas) e níveis de hipocretina inferiores a 110pg/ml;</li><li>✓ A hipersônia não é explicada por outra doença do sono, outra doença médica neurológica ou mental, ou pelo uso ou abuso de medicação.</li></ul>

Entretanto, no início dos anos 2000, com base na associação do haplótipo DR2 e DQ1 à Narcolepsia, Silber M.H. propõe uma nova forma de classificar a doença: Narcolepsia definitiva, Narcolepsia provável com confirmação laboratorial e Narcolepsia provável com confirmação clínica (Silber M.H., Krahn L.E. & Olson E.J., 2002).

Na mesma altura, em 1998, dois grupos de pesquisa consideram a deficiência em hipocretina como a causa para a Narcolepsia (Peyron C. et al., 1998; De Lecea L. et al., 1998). Em 2000, identificou-se a deficiência em hipocretina no Homem (Mignot et al., 2002). Como consequência, passou-se a considerar a medição de hipocretina no líquido cefalorraquidiano (LCR) como um método de diagnóstico da doença.

Com estes avanços, iniciou-se uma era de novas investigações relativamente à anatomo-fisiopatologia e genética da doença.

A tabela abaixo apresentada por Mignot E. (2001) resume os principais marcos históricos relativos às descobertas sobre a Narcolepsia.

**Tabela 4 – Principais descobertas relativas à Narcolepsia (retirado de Mignot E., 2001)**

Data	
1877	Primeira descrição médica na literatura
1880	Gélineau propõe o termo Narcolepsia
1902	Loewenfeld criou o termo cataplexia
1935	Início do uso de anfetaminas no tratamento da Narcolepsia
1960	Descrição do SOREM
1970	Primeiras referências do TLMS
1973	Primeira narração de um caso de um cão narcoléptico
1983	Associação da patologia com o HLA DR2
1985	Surge a hipótese de desequilíbrio monoaminérgico e colinérgico na doença
1992	Associação com o HLA DQB1*0602
1998	Identificação da hipocretina e os seus recetores
1999	Descoberta da mutação na hipocretina responsável pela Narcolepsia em cães e ratos
2000	Narcolepsia humana é associada à deficiência de hipocretina no hipotálamo lateral

A classificação da Narcolepsia foi recentemente revista e atualizada, culminando na publicação da nova classificação de doenças do sono, pela AASM, em 2014 (ICSD-3). A principal diferença, no que diz respeito à Narcolepsia, é a mudança na terminologia da doença: a NC passou a ser designada como Narcolepsia do tipo 1 (com deficiência em hipocretina) e a NSC por Narcolepsia do tipo 2 (sem deficiência em hipocretina). Esta mudança deveu-se ao facto de, cada vez mais, se pensar que a deficiência em hipocretina é a causa para esta doença. Outra alteração significativa é a consideração de um SOREM noturno no número de SOREM's para o diagnóstico da doença (Sateia M.J. in Appold K., 2014).

Ainda sobre a ICSD-3, segundo Mignot E. (in Appold K., 2014), uma das alterações positivas que se verificou foi a clarificação da cataplexia na infância – cada vez mais as manifestações da cataplexia ocorrem próximas do início da sintomatologia e, nestes casos, as suas descrições eram muitas vezes atípicas (sem gatilhos emocionais e com alterações musculares da face).

Na verdade, apesar da mudança na terminologia, os critérios fundamentais para o diagnóstico mantêm-se os mesmos, com a exceção do registo obrigatório de SOREM's na ausência de deficiência em hipocretina (Sateia M.J. in Appold K., 2014). Desta forma, com a exigência de um TLMS positivo ou da presença de deficiência em



hipocretina para o diagnóstico, evitam-se diagnósticos incorretos e a exposição desnecessária a medicamentos estimulantes (Mignot E. in Appold K., 2014).

As tabelas seguintes apresentam os critérios de diagnóstico propostos, na ICSD-3, para a classificação da Narcolepsia.

**Tabela 5 – Critérios de diagnóstico da Narcolepsia do tipo 1 segundo a ICSD-3**

Narcolepsia do tipo 1
<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Queixa de SDE que ocorre diariamente desde há, pelo menos, 3 meses;</li><li>✓ Presença de um ou ambos dos seguintes critérios:<ul style="list-style-type: none"><li>✓ História definitiva de cataplexia e latência média do sono das sestas do TLMS <math>\leq 8</math> minutos com registo de <math>\geq 2</math> SOREM's. Um SOREM nos primeiros 15 minutos de sono na PSG noturna pode substituir um dos SOREM's no TLMS;</li><li>✓ Níveis de hipocretina inferiores a 110pg/ml ou correspondentes a 1/3 dos valores estandardizados para uma população normal.</li></ul></li></ul>

**Tabela 6 – Critérios de diagnóstico da Narcolepsia do tipo 2 segundo a ICSD-3**

Narcolepsia do tipo 2
<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Queixa de SDE que ocorre diariamente desde há, pelo menos, 3 meses;</li><li>✓ Latência média do sono das sestas do TLMS <math>\leq 8</math> minutos com registo de <math>\geq 2</math> SOREM's. Um SOREM nos primeiros 15 minutos de sono na PSG noturna pode substituir um dos SOREM's no TLMS;</li><li>✓ Cataplexia típica está ausente;</li><li>✓ Sem dosagem dos níveis de hipocretina ou com resultados superiores a 110pg/ml ou superiores a 1/3 do previsto segundo valores estandardizados para uma população normal.</li><li>✓ A sonolência excessiva e os achados do TLMS não são explicados por outras causa, tais como, sono insuficiente, Apneia Obstrutiva do Sono, Atraso de Fase ou por uso e/ou desmame de medicação ou outras substâncias.</li></ul>

A síntese histórica parece apresentar um encadeamento de ideias responsáveis pela evolução da definição e caracterização da Narcolepsia. Inicialmente, as teorias estavam associadas à eletrofisiologia. Depois, na década de 70, fizeram-se descobertas no domínio da neuroquímica e, mais recentemente, as hipóteses autoimunes e relativas à fisiopatologia ganharam terreno.

Hoje em dia, a Narcolepsia é considerada uma patologia independente (Bessa C., 2001) e um distúrbio primário do sistema nervoso central com diferentes teorias que

procuram explicar a sua fisiopatologia de entre as quais se destaca a teoria imunológica - prevalência do HLA DQB1\*0602 e deficiência em hipocretina (Coelho F. & Pradella-Hallinan, 2013 in Paiva T., Andersen M. & Tufik S., 2013).

Nos últimos anos, em Portugal, têm-se realizado alguns estudos relativos à Tipagem de HLA nos narcolépticos portugueses (capítulo 3.7.3.).

### 3.2. Definição e caracterização de Narcolepsia

Segundo a AASM (2005), a Narcolepsia é considerada uma doença crónica e neurológica caracterizada por sonolência diurna excessiva (SDE) e manifestações do sono REM na vigília, nomeadamente, a cataplexia, a paralisia do sono e as alucinações hipnagógicas e hipnopômicas (Kadotani H., Faraco J. & Mignot E., 1998). Esta téttrade de sintomas surge em 10 a 15% dos narcolépticos (Overeem S. et al., 2001).

Em 2008, Lee-Chiong T. apresenta uma revisão da Narcolepsia na qual são apresentadas as prevalências dos principais sintomas, mas com grandes variações das percentagens e sem diferenciação entre os dois subtipos de Narcolepsia, segundo a ICSD-2 (tabela 7).

**Tabela 7 – Prevalência dos sintomas nos narcolépticos**

Sintoma	Prevalência
SDE	≈ 100%
Cataplexia	≈ 70 a 80%
Alucinações	≈ 8 a 70%
Paralisia do sono	≈ 5 a 65%

Para um melhor conhecimento da sintomatologia, nos subcapítulos seguintes apontaremos valores de referência mais precisos, indicados por outros autores.

Além destes, podem surgir outros sintomas acessórios nomeadamente: comportamentos automáticos, défices de memória, uma curta latência ao sono, REM precoce, fragmentação do sono noturno, Depressão, Insónia, baixa qualidade de vida (David A., 2008), aumento de peso e Alergias. Os sonhos e pesadelos também são queixas frequentes (Lee-Chiong T., 2008).

Como será descrito mais à frente, na Narcolepsia, a ordem de aparecimento dos sintomas é variável, contudo, na maioria o primeiro é a SDE acompanhada ou não por cataplexia (Tillet D. & Billiard M., 2001 in Bessa C., 2001).

Por outro lado, há um tipo de pacientes que não se encaixa nas definições de Narcolepsia. Podem ter paralisia do sono, alucinações ou comportamentos automáticos sem um diagnóstico laboratorial positivo e, tratarem-se por isso, quer de casos em evolução, quer de casos de suspeita da doença (SN).

De seguida, estão descritos os principais sintomas de forma mais minuciosa.

### **3.2.1. SDE**

A SDE é o sintoma mais incapacitante e, em geral, o primeiro a surgir (AASM, 2005). Corresponde à incapacidade de manter a vigília ou o estado de alerta, durante o dia ou em situações em que é suposto estar-se acordado. Pode tratar-se apenas de uma sensação subjetiva de sonolência e/ou favorecer a ocorrência de ataques irresistíveis de sono ou de sestas durante o dia. Por norma, o sono surge em situações monótonas e pode ser, temporariamente, evitado com estimulação mental ou atividade física. Habitualmente as sestas são curtas, refrescantes e suficientes para evitar o aparecimento de sono nas duas a três horas seguintes.

Os pacientes com SDE descrevem, frequentemente, episódios de amnésia associada a comportamentos automáticos, durante os quais realizam atividades sem sentido como, por exemplo, misturar comidas não apropriadas, escrever palavras sem sentido ou conduzir para o destino errado. Consequentemente, ocorrem erros graves no manuseamento de equipamentos no trabalho ou acidentes de carro – duas das principais razões que levam os pacientes a consultar um especialista em Medicina do Sono (Culebras A., 2011).

A SDE pode ser avaliada através de vários instrumentos de medição e os mais utilizados são a Escala de Sonolência de Epworth (ESE) e o TLMS.

### 3.2.2. Cataplexia

*‘Estava tão entusiasmado por conseguir pescar um peixe... que os meus músculos ficaram moles e caí’.*

Descrição de paciente do CENC

A cataplexia corresponde à perda súbita do tônus muscular (AASM, 2005) que, por sua vez, é gerada por emoções fortes repentinas (por exemplo: riso ou tristeza). Estes episódios variam, podendo ocorrer perda muscular parcial (por exemplo: a queda da cabeça ou fraqueza nos joelhos) ou completa (com flexão acentuada dos joelhos e queda), sendo que os músculos respiratórios e oculares não são afetados (AASM, 2005) e a consciência e a memória são preservadas. A duração dos episódios é rápida (alguns segundos e, raramente, mais de um minuto) e a sua frequência varia muito de indivíduo para indivíduo (várias vezes por dia ou alguns episódios durante toda a vida) (Guilleminault C. & Gelb M., 1995). Em certos pacientes pode ocorrer continuamente, uma condição que é denominada como *‘status cataplecticus’*, enquanto que outros aprendem a evitar situações que podem provocar a cataplexia.

Como indica Culebras A. (2011), este sintoma raramente precede a SDE, mas pode surgir em simultâneo ou com um atraso de 1 a 30 anos (capítulo 3.4.).

Os dados estatísticos indicam que a cataplexia ocorre em cerca de 70 a 80% dos narcolépticos (Avidan A.Y., 2008; Lee-Chiong T., 2008), enquanto que a prevalência exata de pacientes sem cataplexia não é conhecida, mas pensa-se que representa 15 a 25% dos narcolépticos (AASM, 2014).

### 3.2.3. Paralisia do sono

*‘Acordei e queria virar-me na cama para voltar a dormir... mas não me consegui mexer ou falar... fiquei terrivelmente assustado... só me voltei a mexer quando a minha mulher me deu um abanão nas costas. No dia seguinte fui ao bruxo’.*

Descrição de paciente do CENC

A paralisia do sono define-se como a incapacidade transitória de mover o corpo e falar (paralisação) ao acordar ou adormecer. O cérebro está consciente e, muitas vezes, o indivíduo experiencia alucinações (Billiard M. & Tillet D., 2001, in Bessa C., 2001).

Quanto à prevalência deste sintoma, a bibliografia até agora difere nos números: segundo Lee-Chiong T. (2008) ocorre em 5 a 65%, para Bassetti C. (2007, in Culebras A., 2007) em 50 a 75% dos narcolépticos, enquanto que para Avidan A. Y. (2008) surge em 25 a 50%. Na nova classificação de doenças do sono (ICSD-3) é referenciado que 33 a 80% dos sujeitos com NC pode ter paralisia e/ou alucinações hipnagógicas (AASM, 2014).

#### **3.2.4. Alucinações**

*'Quando estava a adormecer, vi aranhas, insetos... a andarem sobre a cama, pelas paredes, em mim... senti-me arrepiada'.*

Descrição de paciente do CENC

As alucinações são experiências sensoriais com a alteração da perceção da realidade. Geralmente, ocorrem no adormecimento. É habitual estarem associadas a medo ou pavor, podem ser visuais, auditivas, olfativas, gustativas, vestibulares ou somestésicas (Aldrich M.S., 1998) e apresentam duração inferior a 10 minutos (David A., 2008). Alguns pacientes referem sentir a presença de alguém.

Em 2002, Ohayon M.M. et al. apresentaram dados estatísticos que indicam que a prevalência de alucinações na população portuguesa era a mais baixa da Europa (10,4%). Segundo Bassetti C. (2007, in Culebras A., 2007), são reportadas por 50 a 75% dos narcolépticos e 10 a 40% da população normal. Para Avidan A.Y. (2008) ocorre apenas em 20 a 40% dos pacientes com Narcolepsia e para Lee-Chiong T. (2008) em 8 a 70%. Leu-Semenescu et al. (2011) reporta que são mais frequentes e apresentam maior atividade motora nos indivíduos com Narcolepsia com cataplexia (NC) (59%) do que nos com Narcolepsia sem cataplexia (NSC) (28%).

Alguns pacientes reportam episódios de alucinações durante a paralisia do sono ou em associação à cataplexia (Bassetti C., 2007, in Culebras A., 2007).

### 3.2.5. Outros sintomas

*‘Estava a conduzir.. quando reparei estava num sítio que não conhecia’.*

Descrição de paciente do CENC

Os sonhos lúcidos, vívidos ou de terror (pesadelos) são muitas vezes referidos pelos doentes. Geralmente, ocorrem durante os ataques de sono (Bassetti C., 2007, in Culebras A., 2007) ou como um elemento interruptor do sono noturno. Apesar da primeira associação entre o sonho e a Narcolepsia ter sido descrita por Redlich, em 1915 (Inocente C.O. & Paiva T., 2009), atualmente alguns investigadores questionam-se se os pesadelos e/ou sonhos não serão sintomas mal estudados ou sub-diagnosticados, quando associados à Narcolepsia, sobretudo se já é conhecido que, em comparação com a população em geral, são mais prevalentes nos narcolépticos (Pisko J., Pastorek L., Buskova J., Sonka K. & Nevsimalova S., 2014). Num trabalho recente, analisaram-se os sonhos de 118 pacientes: 1/3 dessa população referia ter pesadelos e os sonhos de carga mais positiva eram descritos pelos pacientes com NC (Pisko J., Pastorek L., Buskova J., Sonka K. & Nevsimalova S., 2014).

O sono noturno perturbado é uma das principais queixas dos narcolépticos (70 a 80%), no entanto, não é não a causa principal de SDE (Avidan A.Y., 2008).

Outra queixa menos proeminente são os comportamentos automáticos. Estes podem dever-se à sonolência crónica e tratam-se de episódios de comportamentos repetitivos e estereotipados realizados sem consciência, que ocorrem em cerca de 8% dos pacientes. Não são exclusivos da Narcolepsia, mas são úteis para o diagnóstico (Morandin M. & Bruck D., 2013). Um exemplo clássico é o de conduzir para um local sem lembrança nenhuma de o fazer (Avidan A.Y., 2008).

Por vezes, também se verifica a coexistência com perturbações da personalidade, psicoses, esquizofrenia e outros. A esquizofrenia na Narcolepsia é rara: 0,5 a 9 casos em um milhão de pessoas (Kishi Y., Konishi S., Koizumi S., Kudo Y., Kurosawa H. & Kathol R.G., 2004).

Como refere Inocente C.O. (2015) o aumento de peso está altamente associado, sobretudo, à Narcolepsia na infância (capítulo 3.8.).

Há ainda relatos de narcolépticos com queixas de lapsos de memória, diplopia, visão turva e ptose – causas prováveis da sonolência crónica.

Curiosamente, os pacientes portadores de Narcolepsia poderão apresentar, também, um odor distinto. Em 2013, Dominguez-Ortega et al. (in Culebras A., s.d.) realizou um teste no qual recolheu amostras do suor de doentes narcolépticos de controlos saudáveis que foram testadas por dois cães treinados - os seus resultados são semelhantes aos dos com o método *gold standard* de diagnóstico da Narcolepsia: 11 em 12 narcolépticos foram detetados pelos cães, enquanto que, nos controlos, apenas 3 em 22 o foram.

Resumindo, o sintoma cardinal é a SDE (não podendo ser, no entanto, o único critério de diagnóstico a ter em conta) e a cataplexia permite classificar com mais clareza o narcoléptico.

*‘... a ausência da cataplexia deveria desencadear uma melhor investigação... e não recair apenas na presença de SOREM’s no TLMS’.*

Guilleminault C., Lee J.H. & Arias V.

### **3.3. Aspetos epidemiológicos da Narcolepsia**

*‘A Narcolepsia não é uma doença assim tão rara’.*

Lenfant C.

Até 1990 foram publicados poucos trabalhos epidemiológicos e, ainda hoje, a prevalência da Narcolepsia nas várias populações permanece incerta. Existem alguns estudos relativos à Epidemiologia na Narcolepsia, contudo a metodologia varia e os resultados diferem nos diversos países e etnias.

A Narcolepsia é tida como uma doença rara, todavia, como é referido por Ohayon M.M., Priest R.G., Zulley J., Smirne S. & Paiva T. (2002) a maior parte dos trabalhos utilizam amostras reduzidas ou resultantes de estudos clínicos já a decorrer, e os resultados parecem diferir um pouco de trabalho para trabalho. Essas

discrepâncias podem dever-se à evolução da definição da doença ao longo dos tempos e ao uso de amostras com diferentes faixas etárias (Peacock J. & Benca R., 2010).

Uma das primeiras estimativas da prevalência da doença na população caucasiana é de 0,026%, num estudo finlandês (Hublin et al., 1994 in Culebras A., s.d). Dentro dos estudos do predomínio, o da NC é o mais comum: de acordo com a ICSD-3, a NC abrange cerca de 0,02 a 0,18% da população dos Estados Unidos e da Europa Ocidental, enquanto que em Israel existem menos casos e no Japão a prevalência ronda os 0,16 a 0,18% da população (AASM, 2014).

A determinação da prevalência da NSC é mais difícil, uma vez que, na ausência da cataplexia, o diagnóstico é negligenciado. No entanto, como já referimos, este subtipo deverá representar, segundo a AASM (2014), 10 a 15% e segundo Wise M.S., Arand D.L., Auger R.R., Brooks S.N. & Watson N.F. (2007) 10 a 50% dos casos. Um outro estudo, indicado na ICSD-3, sugere uma percentagem de 36% de pacientes com NSC com uma incidência de 20,5 em 100 000 pessoas. Numa revisão bibliográfica de 2007 é referido que a NC deverá atingir entre 25 a 50 pessoas por 100.000 habitantes (Longstreth W.T., Koepsell M.D., Ton T.G., Hendrickson A. & Belle G., 2007).

A prevalência da patologia na população portuguesa parece ser de 47 por cada 100.000 habitantes (Ohayon M.M. et al., 2002). No entanto, existem muitos casos de narcolépticos portugueses não diagnosticados, dado que o atraso no diagnóstico é significativo apresentando uma média de atraso de 10 a 20 anos (Morrish E., King M.A., Smith I.E. & Schneerson J.M., 2004; David A., 2008; Babiker M.O.E. & Prasad M., 2015). Este facto reforça a ideia recente de que, afinal, poderá não se tratar de um distúrbio do sono assim tão raro.

Relativamente à incidência da doença, pode acrescentar-se que, apesar de já ser antigo, no trabalho mais reconhecido nesta área, o projeto de Epidemiologia que decorreu em Olmsted County, Minnesota, entre 1960 e 1989, os autores apuraram que a NC e a NSC deverão atingir 1,37 em cada 100 000 habitantes, com um pico de incidência na segunda década de vida (Silber M., Krahn L., Olson E. & Pankratz V., 2002).

Ainda que muitos estudos apontem para uma maior incidência no sexo masculino (Koch H., Craig I., Dahlitz M., Denney R. & Parkes D., 1999), a patologia



atinge ambos os sexos e manifesta-se em todas as etnias, embora com prevalências diferentes (AASM, 2014; Siegel J.M., 1999; Smith H.R., Comella C.L. & Hogj B., 2008).

Em 40% dos pacientes, a doença é responsável pelo fim de uma carreira profissional ou pela interrupção dos estudos (Dodel R. et al., 2004). Em geral, os narcolépticos apresentam níveis educacionais mais baixos e maior desemprego: 2 em 3 narcolépticos não têm emprego (Dodel R. et al., 2004 in Jennum P., 2008). Estes dados não estão diretamente associados ao grau de inteligência dos pacientes, não existindo evidências de que as funções cognitivas se encontrem lesadas, exceto no caso da atenção e das funções executivas que podem ser prejudicadas pela SDE. Nos trabalhos de Dodel R. (2004) 59% dos narcolépticos estavam desempregados e 43% culpavam a doença pela falta de emprego. Mais tarde, em 2007, foram apresentados dados relativos às habilitações literárias numa amostra de 75 pacientes alemães com Narcolepsia: 30 tinham abandonado os estudos (sem diploma) e 45 teriam terminado o secundário com diferentes níveis de exigência (25 com um grau fácil a intermédio e 20 com um nível avançado). Dos que detinham a habilitação literária correspondente ao secundário, 7 frequentaram escolas técnicas e apenas 16 continuaram a estudar em Universidades. No estudo português de David A. (2008), concluiu-se que as habilitações literárias dos narcolépticos portugueses são elevadas: 25,5% tinham licenciatura e 25,5% tinham o secundário. Para David A. (2008) está, por isso, subjacente a ideia de que as pessoas com mais habilitações literárias têm maior acesso à informação que os encaminhou na procura por cuidados de saúde. No mesmo trabalho, concluiu-se que as profissões de colarinho branco (54,5%) ou azul (36,4%) predominavam e a percentagem de reformados era de 13,7%.

Ainda acerca dos aspetos epidemiológicos na Narcolepsia, sublinha-se que, na Noruega, os dados colhidos durante três anos após a vacinação contra a gripe com a *Pandemrix* (vacina contra a gripe H1N1) demonstraram o aumento significativo do risco de desenvolver NC e a diminuição dos níveis de hipocretina em crianças dos 4 aos 19 anos, durante o ano seguinte à vacinação. No primeiro ano, a seguir à vacinação, a incidência era de 10 em cada 100 000 indivíduos, e no segundo ano era de 1.1 em 100 000 pessoas. Ou seja, no segundo ano os valores de incidência aproximaram-se daqueles que as crianças não vacinadas apresentam (0,5 a 1 em cada 100 000 sujeitos, por ano).

Pearson I., Granath F., Askling J., Ludvigsson J.F., Olsson T. & Feltelius N. (2014) referem que o risco de desenvolver a patologia, após a vacinação, é maior em sujeitos com < 20 anos e adultos jovens até aos 30 anos. Esse risco diminui gradualmente com a idade de vacinação e, além disso, não se verifica o seu aumento após os 40 anos.

Na França, a vacinação contra o H1N1 foi associada à NC com um *odds ratio* de 6,5 nas crianças com < 18 anos, e de 4,7 nos adultos com ≥ 18 anos (Dauvilliers Y. et al., 2013). No entanto, estudos finlandeses e suecos não identificaram uma relação direta entre a vacina e o aumento da incidência de narcolepsia (Melen K. et al., 2013; Pearson I., 2014).

Em Portugal registou-se pelo menos um caso de desenvolvimento da Narcolepsia após a vacinação com a *Pandemrix* (Poli F. et al., 2013).

### **3.4. Progressão/evolução da patologia no doente**

A literatura não é muito clara relativamente à evolução dos sintomas da Narcolepsia (Ohayon M.M., 2005), o que dificulta a sistematização do progresso da doença. Acima de tudo, os aspetos da incapacidade da doença podem variar de doente para doente, tal como a ordem de aparecimentos dos sintomas.

A evolução dos sintomas depende da capacidade de memória dos pacientes, uma vez que na maior parte dos estudos esta informação é recolhida de forma retrospectiva. Por isso, é difícil determinar como os sintomas realmente se desenvolvem ao longo dos anos. A recolha deste tipo de dados é necessária e o seguimento dos doentes, sob a forma de protocolos clínicos, também.

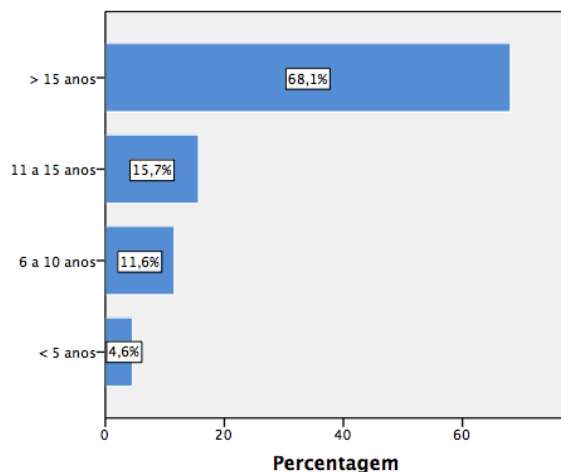
Enquanto alguns estudos afirmam que os mais velhos têm sintomas mais atenuados, o que dificulta o diagnóstico (Rye D.B., Dihenia B., Weissman J.D., Epstein C.M. & Bliwise D.L., 1998), outros não reportam diferenças entre pacientes jovens e pacientes mais velhos (Furuta H., Thorpy M.J. & Pemple H.M., 2001). Dauvilliers Y., Gosselin A., Paquet J., Touchon J., Billiard M. & Montplaisir J. (2004) referenciam que os doentes mais novos apresentam SDE mais acentuada, enquanto que Ohayon M.M., Ferini-Strambi L., Plazzi G., Smirne S. & Castronovo V. (2005) não encontraram diferenças significativas no grau de sonolência entre os pacientes mais novos e os mais

velhos. Deve-se no entanto ressaltar que no trabalho de Ohayon M.M (2005), referido acima, os pacientes tinham  $\geq 15$  anos e no de Dauvilliers Y. e os seus colegas (2004) eram contempladas crianças pequenas.

Trata-se de uma doença que pode surgir em qualquer idade, no entanto, na maioria das pessoas, surge, geralmente, na 2ª década. Em 70 a 80% dos pacientes os sintomas podem começar entre os 10 e os 25 anos, podendo, no entanto, em cerca de 10 a 15% dos casos, iniciar-se antes dos dez anos de idade (Ohayon M.M., Ferini-Strambi L., Plazzi G., Smirne S. & Castronovo V., 2005; Guilleminault C. & Pelayo R., 1998; Bassetti C., 2007, in Culebras A., 2007).

Apesar de ser frequente que a sintomatologia se manifeste desde a infância, um grande número de estudos identifica apenas 5% dos casos de doença como pré-pubertais (Guilleminault C. & Pelayo R., 1998 in Nevsimalova S., 2009), o que poderá estar relacionado com o facto de a Narcolepsia, na infância, ser sub-diagnosticada, devido às suas especificidades e características atípicas, quando comparadas com as dos adultos. Nevsimalova S. et al. e (2007, in Bassetti C., Billiard M. & Mignot E., 2007) até afirmam que, no futuro, a Narcolepsia na infância será a chave para a compreensão da patogénese da doença.

Ainda assim, independentemente de se tratar de um distúrbio frequentemente diagnosticado na idade adulta, num estudo epidemiológico com 1219 casos de Narcolepsia, demonstrou-se que 40% dos pacientes apresentavam sintomas antes dos 15 anos e 2,1% antes dos 5 anos (Morrish E., King M.A., Smith I.E. & Shneerson J.M., 2004). Noutra meta-análise, realizada por Challamel M.J. et al. (1994), a idade de início dos sintomas também era inferior a 15 anos em 34%, como indica o gráfico seguinte.



**Gráfico 1 – Prevalência da idade de início dos sintomas na Narcolepsia**

Muita literatura especializada menciona que o início da doença após os 40 anos de idade é raro e ocorre em menos de 10% dos pacientes (Rye D.B., Dihenia B., Weissman J.D., Epstein C.M. & Bliwise D.L., 1998).

Contudo, na ICSD-3 (AASM, 2014) são mencionados dois picos de início dos sintomas: um aos 15 anos e outros aos 35 anos. Para corroborar estes dados, temos o estudo de Furuta H., Thorpy M.J. & Pemple H.M. (2001) que afirma, que em 50% dos casos, a patologia é diagnosticada depois dos 40 anos. Além disso, os mesmos autores também afirmam que as características clínicas e laboratoriais não variam conforme idade. Dauvilliers Y., Gosselin A., Paquet J., Touchon J., Billiard M. & Montplaisir J. (2004), ao contrário dos investigadores anteriores, encontram um aumento da latência média do TLMS e do número de SOREM's à medida que a idade dos pacientes diminui.

Habitualmente, entende-se que após os setenta anos há uma tendência para o paciente melhorar devido à reforma e conseqüente diminuição de obrigações sociais e pessoais (Tillet D. & Billiard M., 2001 in Bessa C., 2001). Tillet D. & Billiard (2001) explicam que a sonolência mantém-se toda a vida, parecendo tornar-se mais suportável, enquanto que a cataplexia pode ser controlada se os pacientes aprenderem a conter as suas emoções e forem medicados; o sono noturno de má qualidade mantém-se e a paralisia do sono e alucinações são transitórias; na maioria dos doentes, a doença permanece estável durante muitos anos, noutros melhora e noutros piora.

Relativamente à ordem de aparecimento dos sintomas, como já foi referido, a SDE é, usualmente, o primeiro sintoma a surgir e a cataplexia ocorre 1 a 4 anos depois. Em casos raros, a cataplexia pode surgir quase 40 a 60 anos depois (Bassetti C., 2007, in Culebras A., 2007) ou, pelo contrário, pode ser o primeiro sintoma em cerca 5 a 10% dos pacientes. Ohayon M.M. (2005) reportou casos de narcolépticos com mais de sessenta anos em que a cataplexia tinha uma maior probabilidade de ser o primeiro sintoma a surgir.

Em suma, geralmente, com o diagnóstico e tratamento adequados, a evolução parece ser positiva em muitos doentes, havendo, contudo, casos muito graves de Narcolepsia.

Até à data, não se conhecem métodos preventivos para evitar a progressão da doença.

### **3.5. Transmissão familiar e aspetos genéticos da Narcolepsia**

Ao revermos a literatura constatamos que, ao longo dos tempos, foram reportadas diferentes opiniões, muitas vezes pelos mesmos autores, quanto à possibilidade da Narcolepsia se tratar de uma patologia de base genética.

A tendência para a transmissão familiar já é reconhecida desde o século XIX (Roth, 1980 in Kadotani H., Faraco J. & Mignot E., 2013; Mignot E. & Faraco J., 2011). Para Coelho F. & Pradella-Hallinan (2013 in Paiva T., Andersen M. & Tufik S., 2013) trata-se de uma doença com tendência para a transmissão familiar e a maioria dos casos são de origem materna (Billiard M. et al., 1994 in Bessa C., 2001). De facto, o risco de um parente de primeiro grau desenvolver Narcolepsia é 10 a 40 vezes maior que o da população geral (Mignot E. et al., 2001) e a taxa de concordância entre gémeos varia entre 25 e 31% (Mignot E., 1998). Todavia, nos casos de concordância entre gémeos alguns resultados não reforçam a hipótese de transmissão familiar: os trabalhos de Chabas D., Taheri S., Renier C. & Mignot E. (2003) reportam que apenas 2 em 5 gémeos apresentam HLA DQB1\*0602 negativo – esta diminuta taxa de concordância entre gémeos sugere o envolvimento de fatores ambientais no desenvolvimento da patologia (Kadotani H., Faraco J. & Mignot E., 2013).

Genericamente, cerca de 8 a 10% dos pacientes reportam um caso de Narcolepsia na família (Mignot E. & Faraco J., 2011). No entanto, apesar de existirem casos familiares, os esporádicos são muito mais frequentes não se justificando, por isso, a classificação de perturbação genética (Faraco J. et al., 1990). Além disso, o risco de transmissão familiar é de apenas 0,9 a 2,3% e muitos casos familiares seriam mal-diagnosticados devido à confusão da sintomatologia da Narcolepsia com a da Apneia do Sono ou outras doenças (Mignot E. & Faraco J., 2011).

Em estudos realizados em cães, verificou-se que o padrão genético de transmissão da doença é autossômico recessivo e se caracteriza pela ausência de recetores de hipocretina-2. No entanto, nos humanos, não ocorre esse padrão de transmissão Genética Mendeliana e a Narcolepsia surge devido aos reduzidos níveis de hipocretina-1 no Hipotálamo Lateral (Coelho F. & Pradella-Hallinan, 2013 in Paiva T., Anderser M. & Tufik S., 2013).

As mutações em haplótipos foram das maiores descobertas genéticas. Como já foi mencionado, na literatura é referido que o alelo HLA DQB1\*0602 e o alelo DRB1\*1501 (anteriormente designados de DR2 ou DR15) são mais prevalentes em indivíduos com NC do que em sujeitos normais (Coelho F. & Pradella-Hallinan, 2013 in Paiva T., Andersen M. & Tufik S., 2013). Porém, há autores que consideram que a presença de haplótipo não pode ser um fator de elevada suscetibilidade: parentes com os mesmo alelos HLA quase nunca desenvolvem Narcolepsia; 12 a 38% da população em geral, de diferentes etnias, podem ter os mesmos haplótipos suscetíveis de causar a doença (por exemplo: o HLA DQB1\*0602) e, no entanto, apenas uma pequena percentagem é portadora da doença (Chabas D., Taheri S., Renier C. & Mignot E., 2003).

Além disso, em 2001, Mignot E. et al. publicaram um trabalho em que reportavam que 30% das famílias narcolépticas não apresentavam associação com o HLA DQB1\*0602, fortalecendo, assim, a teoria da influência dos fatores ambientais (Chabas D., Taheri S., Renier C. & Mignot E., 2003).

Na verdade, o HLA DQB1\*0602 é um marcador genético forte na maioria das populações, sobretudo nos caucasianos, sendo, por isso, a Tipagem de HLA, um teste genético muito importante nalgumas populações.

Em suma, os vários estudos realizados permitem concluir que a predisposição genética tem influência, mas os fatores ambientais deverão funcionar como um 'gatilho' para o início da doença (Mignot E. & Faraco J., 2011).

### **3.6. Fatores predisponentes e precipitantes**

*'Esclarecer a ligação entre a associação do HLA e a deficiência da hipocretina deve ser uma prioridade, tal como a necessidade de explorar... a influência dos estímulos ou 'triggers' ambientais'.*

Mignot E., 2010

Apesar de a teoria imunológica estar a ganhar terreno na explicação no entendimento dos mecanismos fisiopatológicos da Narcolepsia e, atualmente, tratar-se da explicação mais popular e aceiteada como credível, acredita-se que existam outros fatores precipitantes e predisponentes da etiologia da doença como, por exemplo, os fatores ambientais. Todavia, a pesquisa nesta área ainda é limitada.

A análise dos fatores ambientais, no início da vida, e dos padrões relacionados com a data de nascimento parece ter importância. Dahmen N. & Tonn P. (2003) levaram a cabo investigações que sugerem que há um maior número de casos de pessoas nascidas em março com Narcolepsia e um menor número de indivíduos portadores da doença nascidos em setembro. Dauvilliers Y. et al. (2003) confirmam esta hipótese: a data de nascimento deverá interferir no desenvolvimento da Narcolepsia através da presença de fatores ambientais que agem em combinação com fatores genéticos, durante o período fetal ou perinatal, por um processo autoimune, que tem como alvo o sistema de hipocretinas. Numa análise retrospectiva da Narcolepsia em Beijing, entre 1998 e 2010, descobriu-se que o início da doença foi sazonal e influenciado pelo mês e ano civil (Han et al., 2011): o início dos sintomas foi menos frequente em novembro e ocorreu mais em abril, ou seja, após as infeções de inverno.

O Traumatismo Crânio-Encefálico, as mudanças no ciclo sono-vigília ou certas infeções também serão alguns dos fatores desencadeantes (Mignot E., Tafti M.,

Dement W.C. & Grumet F.C., 1995; Lankford et al., 1994 & Honda, 2003 in David A., 2008). A partir dos trabalhos de Picchioni D., Hope C.R. & Harsh J.R. (2007) concluiu-se que das várias patologias infecciosas, as gripes e doenças com febres inexplicáveis envolvem um maior risco de desenvolvimento de Narcolepsia, tal como a exposição a esses fatores de risco antes da puberdade.

Em adolescentes, a patologia é precedida, muitas vezes, por um período de stress emocional (Kotagal et al., 1990). Mercer P.W. et al. (1997, in David A., 2008) e Orellana C. et al. (1994, in David A., 2008) referem que os narcolépticos tendem a viver momentos marcantes no ano precedente ao início dos sintomas da doença.

Outro fator predisponente de grande importância é a mutação do HLA DQB1\*0602 (anteriormente designado de DQ1 ou DQ6): a população narcoléptica tem maior probabilidade de ser portadora deste antígeno relativamente à população em geral (Mignot E., 1998; AASM, 2005).

Presentemente, a Narcolepsia é considerada um distúrbio complexo no qual os fatores ambientais e a predisposição genética terão, em conjunto, um papel relevante para o seu desenvolvimento.

### **3.7. Etiologia e hipóteses fisiopatológicas**

Ao longo dos tempos, várias teorias foram propostas para explicar a etiologia e o mecanismo fisiopatológico da Narcolepsia. É exaustivo entender e acompanhar as hipóteses colocadas até ao momento, tal é extensiva a bibliografia. E, mesmo assim as dúvidas persistem. Um exemplo disso, como foi exposto no capítulo anterior, é o esclarecimento exato de um padrão de herança genética.

Apesar de não se conhecer ao certo a patogénese e a fisiologia da doença, parece, cada vez mais, que estão relacionadas com os sistemas colinérgico e monoaminérgico, uma vez que estes estão associados à origem e regulação do sono REM (Culebras A., 2011).

De seguida são apresentadas algumas das teorias propostas para a explicação da fisiopatologia da Narcolepsia.



A teoria degenerativa propõe que a patologia se deve à morte celular prematura das células produtoras de hipocretina (Coelho F. & Pradella-Hallinan, 2013 in Paiva T., Andersen M.L. & Tufik S., 2013).

Por sua vez, a teoria ambiental sugere que se deve à combinação de fatores ambientais (um microrganismo, agente físico ou químico) com as células afetadas.

Como é exposto no capítulo 3.5., os aspetos genéticos compõem outra teoria (genética) que sugere que há maior probabilidade de desenvolvimento da patologia entre familiares de pacientes já infetados. Além disso, assim sendo, os sintomas da doença deverão surgirão mais precocemente nas gerações seguintes.

A teoria imunológica é a mais forte e resulta da descoberta da maior prevalência do HLA DQB1\*0602 e diminuição da hipocretina no Hipotálamo Lateral nos narcolépticos. Na última década, os conhecimentos quanto à etiologia/fisiopatologia da Narcolepsia multiplicaram-se devido a estas descobertas (Rovere H. et al., 2006). Supõe-se que a perda de células hipocretinérgicas provoca alterações na manutenção da vigília e propicia o ataque cataplético, enquanto que a mutação de HLA aumenta a suscetibilidade dos neurónios com hipocretina para sofrerem ataques imunes. Estas duas premissas compõem a teoria autoimune que afirma que a Narcolepsia resulta de um processo autoimune que destrói os neurónios de hipocretina em resposta a fatores ambientais.

A hipótese autoimune ganhou mais importância após a descoberta de uma ligação entre a Narcolepsia e as infeções sazonais, nomeadamente a *Streptococcus pyogenes*, a *Influenza A* (H1N1 e aviária) e os casos pós-vacinais de H1N1, em especial, com a *Pandemrix*.

Em seguida, é explicado mais pormenorizadamente a descoberta do papel da hipocretina, da histamina e do sistema HLA na teoria imunológica.

### **3.7.1. Papel do sistema hipocretina/orexina na Narcolepsia**

Na década de 90, foi descoberta a hipocretina ou orexina: um neuropéptido produzido no Hipotálamo Lateral com efeitos excitatórios e com um papel

fundamental na regulação do ciclo sono-vigília e do apetite. Este neurotransmissor dispõe de dois recetores no código genético denominados de 1 e 2. Este achado foi fundamental para os estudos de Mignot E. et al. (2002) e Peyron C. et al. (2000) realizados em cães e ratos. De acordo com os investigadores, os ratos sem orexina apresentam um comportamento narcoléptico e os cães com cataplexia têm uma mutação no código genético para o recetor 2 da hipocretina. Apesar da Narcolepsia humana não envolver a mutação nos genes ou recetores de hipocretina, mas sim a perda destas células, estes trabalhos incentivaram a pesquisa de células hipocretinérgicas no Hipotálamo Lateral dos humanos e permitiram descobrir que, de facto, os narcolépticos com cataplexia apresentavam concentrações reduzidas (abaixo dos 110 pg/ml) ou nulas, de hipocretina no LCR.

A ser assim, o funcionamento deficiente do sistema hipocretina/orexina pode estar envolvido no desenvolvimento da Narcolepsia (Kilduff T.S. & Peyron C., 2000; Siegel JM, Moore R, Thannickal T & Nienhuis B.S., 2001).

Presentemente, investigam-se quais serão os principais gatilhos para este ataque autoimune. Sabe-se, que logo após o início da Narcolepsia os pacientes tendem a ter níveis elevados de anticorpos contra a *Streptococcus* - bactéria que causa infeções na garganta. Para corroborar, a Narcolepsia, por norma, começa no final da primavera ou no início do verão, sugerindo que o ataque autoimune possa ter sido desencadeado por uma infeção no inverno (Aran et al., 2009). Todavia, o resultado da vacinação com a *Pandemrix* contra a *Influenza* no inverno de 2010-2011, na Europa, é um exemplo de como um processo autoimune pode matar células de hipocretina. Apesar da vacinação contra a gripe ter sido responsável pelo aumento da taxa de novos casos em crianças de 8 para 12 vezes mais (Dauvilliers Y. et al., 2013) e de os estudos franceses corroborarem com esta teoria, os dos finlandeses e suecos não identificaram uma relação direta entre a vacina e o aumento da incidência de narcolepsia (Melen K. et al., 2013; Pearson I., 2014).

### **3.7.2. Interações da hipocretina com a histamina na Narcolepsia**

Recentemente, surgiram indícios de que a histamina também poderá ter um papel na fisiopatologia da Narcolepsia.

A síntese da histamina ocorre no núcleo Tuberomamilar do Hipotálamo e os neurónios presentes nesta região estão envolvidos em várias funções entre as quais na regulação do ciclo sono-vigília. Além destes neurónios, existem outros no núcleo Tuberomamilar implicados na excitação central, nomeadamente, os neurónios de hipocretina no Hipotálamo Lateral, os colinérgicos do Prosencéfalo Basal e Tegmento Mesopontino, os noradrenérgicos no Locus Coeruleus e os serotonérgicos no Núcleo Dorsal da Rafe. Várias experiências sugerem que a neurotransmissão da histamina desempenha um papel fundamental no controlo de vigília através da sua interação com o sistema de hipocretina. Como refere Kanbayashi T. et al. (2011), essa relação verifica-se quando a hipocretina ativa a função excitatória da histamina através do recetor hipocretina-2 (um dos recetores envolvidos na regulação do sono e da Narcolepsia). Estas descobertas permitiram concluir que o sistema histaminérgico ajuda a hipocretina na promoção da vigília, por isso se a sua neurotransmissão estiver prejudicada, a vigília diminui, o que reforça o seu papel na patofisiologia da Narcolepsia (Baumann C.R., Bassetti C.L. & Scammell T.E., 2011).

Estudos conduzidos em humanos narcolépticos revelaram níveis baixos de histamina no LCR associados a deficiência da hipocretina e níveis intermédios de histamina em outros tipos de Narcolepsia, confirmando, assim, uma neurotransmissão histaminérgica prejudicada na Narcolepsia em humanos, mas que não parece estar totalmente dependente do sistema hipocretina (Nishino S. et al., 2009). Um outro estudo com pacientes, com diferentes patologias do sono, revelou que a diminuição de histamina também se verificou em casos de NC, com e sem deficiência em hipocretina, em pacientes com Hipersónia, mas não em pacientes com Apneia do Sono. Estes resultados confirmam as afirmações do primeiro estudo e ainda sugerem que uma lesão na neurotransmissão da histamina promove a sonolência não só nos narcolépticos. Além disso, a deficiência em histamina foi mais evidente nos pacientes não medicados, o que indica que o nível de histamina seja um marcador da gravidade

de SDE (Kanbayashi T., Kodama T., Kondo H., Satoh S., Inoue Y., Chiba S., Shimizu T. & Nishino S., 2009).

Anaclet C. et al. (2009) sugerem que, apesar de os neurónios histaminérgicos e hipocretinérgicos estarem envolvidos na manutenção da vigília, apresentam papéis diferentes: a hipocretina contribui para a vigília promovendo a locomoção e a histamina parece estar envolvida nos aspetos mais cognitivos da vigília. Deste modo, os autores propõem papéis complementares para a histamina e a orexina no controlo do estado de vigília e sugerem que a SDE não resulta apenas da falta de orexina, mas sim, da deficiência de orexina devido à diminuição da transmissão histaminérgica.

Em resumo, estes trabalhos são o começo da compreensão da relação entre os baixos níveis de histamina e a sonolência, mas mais estudos são necessários para elucidar o papel da histamina e a relação histamina-hipocretina na Narcolepsia.

### **3.7.3. O sistema HLA e a Narcolepsia**

Este tópico pode ser bastante complexo para um não-especialista devido ao elevado grau de polimorfismo das moléculas e dos genes do Complexo Major de Histocompatibilidade (CMH) e às mudanças constantes nos métodos de tipificação desses marcadores. Por isso, de seguida, será feita uma revisão simplificada e básica dos conceitos.

A implicação do CMH na patogénese das doenças autoimunes é bem conhecida e a suposição de que um marcador imunogenético pode ajudar no diagnóstico de doenças surgiu na sequência da associação entre a Espondilite Anquilosante e o antígeno HLA-B27 (Donadi E., 2000).

O CMH trata-se de um conjunto de genes situado no braço curto cromossoma 6 e é composto por classes: a classe I (HLA A, HLA B e HLA C), a classe II (HLA DP, HLA DQ e HLA DR) e a classe III (genes do sistema complemento e TNF) (Abbas A.K., Lichtman A.H., Pober S. (1997). HLA ou *Human Leukocyte Antigen* é a denominação dos genes do CMH na espécie humana. O sistema HLA destaca-se pela sua capacidade em conferir suscetibilidade ou proteção a diferentes doenças.

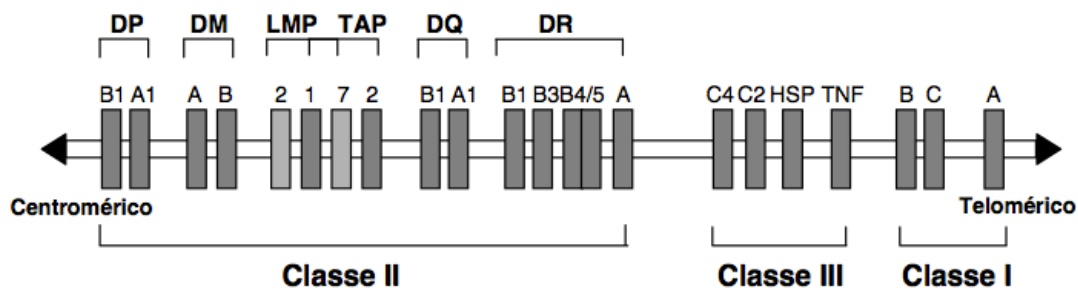


Figura 1 – Estrutura genética do CMH humano, no braço curto do cromossoma 6 (Donadi E., 2000)

A função deste complexo é codificar moléculas que estão implicadas na apresentação de péptidos e linfócitos T.

Em 1983, Honda Y. e Juji T. identificaram uma forte associação entre os antígenos HLA DR2, DQ1 e a Narcolepsia. Estudos mais recentes demonstram uma maior prevalência do alelo HLA DQB1\*0602 no braço curto do cromossoma 6 em sujeitos caucasianos norte-americanos e narcolépticos (Mignot E. et al., 2001). Mignot E. et al. (2001) apresentam dados que comprovam a presença do alelo em 25% da população normal, 95% dos narcolépticos caucasianos com cataplexia e 40% dos pacientes com Narcolepsia atípica ou sem cataplexia. Na ICSD-3 é referido que 45% dos pacientes com NSC podem ter o alelo positivo.

Presentemente, os alelos HLA DQB1\*0602 e o HLA DQA1\*0102 são considerados marcadores genéticos associados a um maior risco de desenvolvimento de Narcolepsia, sobretudo em indivíduos caucasianos (Mignot E., Tafti M., Dement W.C. & Grument F.C., 1995).

Existe uma forte propensão para que os sujeitos com diminuição de hipocretina-1 no LCR tenham cataplexia e o HLA DQB1\*0602 positivo (Mignot E. et al., 1997). Se este haplótipo for negativo, não há necessidade de se proceder ao doseamento da hipocretina.

O uso clínico deste alelo ainda é limitado, uma vez que possui baixa sensibilidade e especificidade em pacientes sem cataplexia, no entanto, permite o direcionamento fisiopatológico em pesquisas clínicas e básicas (Coelho F.M.S. et al., 2007) e proporciona alguma orientação no diagnóstico. Desta forma, a utilidade da Tipagem de HLA na prática clínica, é limitada: primeiro, porque a associação da Narcolepsia com o

HLA é apenas elevada (>90%) em doentes com cataplexia não duvidosa; em segundo, porque um certo número de controlos apresenta o HLA DQB1\*0602 positivo; por último, porque um pequeno número de pacientes com cataplexia não tem o HLA DQB1\*0602 positivo (Mignot E., 2010 in Goswami M., Pandi-Perumal S.R. & Thorpy M.J., 2010). Apesar destas limitações, a Tipagem de HLA é muito útil em casos de dúvida/atípicos e/ou em casos sem cataplexia esclarecedora.

A presença do DQB1\*0602, por si só, é insuficiente para precipitar a doença. Tal conclui-se, através da análise do caso dos gémeos monozigóticos que têm o haplótipo positivo, mas desenvolveram a patologia em duas alturas diferentes da vida: um deles aos 12 anos e outro apenas aos 45 anos após um período de stress emocional e privação de sono (Honda M., Honsa Y., Uchida S., Miyazaki S. & Tokunaga K. (2001). Tendo em conta este caso, pode considerar-se que a combinação de fatores genéticos e ambientais parece ser a responsável pela etiologia da Narcolepsia, o que explica o aumento da popularidade da teoria imunológica entre os especialistas (Babiker M.O.E. & Prasad M., 2015). Acredita-se que as vacinas e infeções virais ou bacteriais funcionem como um *'trigger'* para despoletar o processo de perda de células hipocretinérgicas (Costa F., Barreto M.I., Clemente V., Vasconcelos M., Estêvão M.H. & Madureira N., 2014).

Resumindo, a combinação da descoberta de deficiência de hipocretina, da associação do HLA com a Narcolepsia e da possibilidade de existir transmissão familiar compõe a teoria imunológica (Alaez C. et al., 2008).

Em Portugal, estudos realizados entre 1999 e 2001, identificaram uma forte associação da NC com os haplótipos HLA DRB1\*1501(DR2), HLA DQA1\*0102 e HLA DQB1\*0602 (Lopes J., Ramalheira J., Carvalho C. et al., 1999; Martins da Silva B., Lopes J., Pinto D. et al., 2000, in Bessa C., 2001). Ao contrário do que Mignot et al. (1999) refere, os trabalhos portugueses também confirmam a ausência do antigénio HLA DQB1\*0301 na NC.

Em 2012, foram selecionados pacientes do Centro de Eletroencefalografia e Neurofisiologia Clínica (CENC) e do Centro Hospitalar de Coimbra (CHC) com NC, NSC ou SN: 48 tinham NC e uma prevalência de 61,4% do DQB1\*0602 (Viegas A. & Paiva T., 2012). A percentagem encontrada situa-se muito abaixo do que é descrito na

literatura, podendo tratar-se duma característica específica da população portuguesa, apesar dos trabalhos portugueses até à data não o referirem. Em 2013, Silva M., Lopes J., Carvalho C., Cunha D., Pinho Costa P. & Martins-da-Silva A., publicaram resultados concordantes com os de Viegas A. & Paiva T. (2012): num coorte de 53 indivíduos, o HLA DQB1\*0602 estava presente em 69% dos pacientes com NC e 43% dos com NSC.

Num estudo nacional sobre a prevalência do HLA, da autoria de Spínola et al. (2005), foram encontradas diferenças entre a região norte, centro e sul de Portugal. Os autores acreditam que o código genético dos portugueses tenha sido influenciado pelos norte-africanos e pelos europeus, o que pode dever-se às várias imigrações históricas: desde a posse do nosso território, durante 700 anos, pelos árabes, à passagem e presença dos Romanos (100 anos A.C.), Gregos, Fenícios e Celtas (Arnaiz-Villena A. et al., 1997). Neste trabalho, são narrados episódios históricos que podem explicar a diferença nas frequências do HLA em Portugal.

O resultado da prevalência do HLA DQB1\*0602, em 2012 (Viegas A. & Paiva T., 2012), foi o principal motivo para o início deste projeto-trabalho.

### **3.8. Narcolepsia na idade pediátrica**

*‘O diagnóstico na infância pode ser complicado devido às suas especificidades e características atípicas, quando comparadas com as dos adultos’.*

Nevsimalova S. (in Bassetti C., Billiard M. & Mignot E., 2007).

Um estudo recente estima que a taxa de incidência da Narcolepsia nas crianças entre os 5 e os 19 anos seja de 0,83 em 100.000 pessoas (Wijnans L. et al., 2013).

No que diz respeito à Narcolepsia na infância ou adolescência, existe o problema de os pacientes não providenciarem informação precisa ou não se saberem queixar. Como consequência, é um dos distúrbios mais sub-diagnosticados nesta idade. Além disso, é pouco reconhecido, levando a que as crianças com SDE sejam erradamente ‘rotuladas’ como preguiçosas e alvo de comentários negativos (Kotagal S., 2014 in Sheldon S., Ferber R., Kryger M.H. & Gozal D., 2014).

Outro dos desafios no diagnóstico, reside no facto da téttrade clássica de sintomas da doença poder mimetizar outras perturbações do sono ou outras doenças neurológicas ou psiquiátricas. É, por isso, fundamental que o clínico faça uma entrevista rigorosa e exclua eventuais causas secundárias para a doença (Costa F. , Barreto M.I., Clemente V., Vasconcelos M., Estêvão M.H. & Madureira N., 2014).

Relativamente à sintomatologia pode dizer-se que é similar à dos adultos, embora a sua expressão seja diferente devido a fatores de maturação cerebral (Wise M.S., 1998).

A manifestação da SDE pode ser inespecífica e confundida com Hiperatividade, Depressão, etc. É difícil de detetar, antes dos 5 anos, uma vez que as crianças, habitualmente fazem sesta (Kotagal S., 2014 in Sheldon S., Ferber R., Kryger M.H. & Gozal D., 2014). Depois dessa idade, também não é reconhecida, uma vez que, em muitos casos, se manifesta por irritabilidade, mudanças de humor, apatia e falta de atenção, conduzindo os clínicos para linhas de pensamento diferentes no que se refere ao diagnóstico.

Em relação à cataplexia, nestas idades, é fundamental recorrer à gravação por vídeo dos episódios, visto que as crianças têm dificuldades em descrevê-la ou os pais não a sabem reconhecer. Os episódios breves podem ser confundidos com quedas normais ou crises epiléticas atónicas. Também, não é comum existirem queixas de cataplexia na consulta tendo em conta que, por norma, não surge nos primeiros anos da doença. Atinge cerca de 50 a 80% das crianças narcolépticas (Kotagal S., 1996) e pode manifestar-se de forma um pouco atípica, causando, por exemplo, hipotonia dos músculos da face, fecho das pálpebras ou protusão da língua (Nevsimalova S., 2014; Nevsimalova S., 2009), por vezes, sem *triggers* emocionais.

As alucinações e a paralisia podem ser assustadoras e criar resistência, por parte das crianças, em ir dormir, levando-as a serem interpretadas como pesadelos ou terrores noturnos (Costa F. , Barreto M.I., Clemente V., Vasconcelos M., Estêvão M.H. & Madureira N., 2014). Algumas crianças têm medo de as referenciar porque as consideram bizarras (Nevsimalova S., 2009). Cerca de 39% das crianças narcolépticas têm alucinações e 29% têm paralisia do sono (Challamel M.J., Mazzola M.E., Nevsimalova S., Cannard C., Louis J. & Revol M., 1994), contudo, para Wise M.S. (1998) estes sintomas existem em mais de 50% dos pacientes (in Nevsimalova S., 2009).



Outros sintomas associados são o sono noturno fragmentado que é confundido com Insónia, a Obesidade acompanhada, ou não, de Apneia Obstrutiva do Sono, a puberdade precoce (Nevsimalova S., Jara C., Prihodova I., Kemlink D., Sonka K. & Skibova J., 2011), os comportamentos automáticos que podem ser diagnosticados como Epilepsia, os sonhos vívidos e/ou pesadelos que parecem fazer parte de uma Parassónia, entre outros (Nevsimalova S., 2009).

A Obesidade é um problema grave que, geralmente, existe na Narcolepsia na infância. A tendência para engordar tende a surgir precocemente no curso da doença e a correlação entre a hipocretina e a leptina poderá ser a explicação para a patogénese deste problema (Nishino S et al., 2001 in Nevsimalova S., 2009). Todavia, a bibliografia publicada até agora não reconhece que a leptina seja a responsável. É afirmado que os narcolépticos têm um metabolismo menos acelerado que a população em geral e, por isso, têm maior tendência para engordar (Chabas D. et al., 2007 in Nevsimalova S., 2009). Na meta-análise realizada por Inocente C.O. (2015), 60% das crianças são obesas.

No que diz respeito à Narcolepsia na infância, foi proposto, recentemente, que a presença de alergias poderá atenuar a severidade do fenótipo da Narcolepsia nas crianças, ou mesmo, reduzir a prevalência da cataplexia nestes doentes (Inocente C.O., 2015).

A téttrade clássica de sintomas está presente excepcionalmente nas crianças (Nevsimalova S., 2009).

Os resultados do estudo de Inocente C.O. (2015) demonstram que as diferenças entre as crianças e adultos narcolépticos residem na existência de diferentes fenótipos na infância/adolescência, como por exemplo, o aumento rápido de peso, a obesidade, a Perturbação da Hiperatividade e Défice de Atenção, a Depressão e as Alergias. Além disso, a doença parece ser mais severa na idade pediátrica, especialmente, no que diz respeito à Obesidade e à Perturbação da Hiperatividade e Défice de Atenção que, por sua vez, têm um impacto negativo na qualidade de sono das crianças, prejudicando, assim, o seu amadurecimento e desempenho escolar.

O tratamento e o diagnóstico laboratorial são semelhantes aos dos adultos.

Relativamente ao diagnóstico, não existem *guidelines* standardizadas para a realização do TLMS nas crianças com menos de 8 anos, porém, estudos recentes

afirmam que pode ser realizado em idades inferiores a 5 anos em caso de suspeita forte de Narcolepsia (Aurora R.N. et al., 2012). Por vezes, é complicado conseguir a colaboração das crianças durante o teste. Nestes casos, a Tipagem do HLA ou a medição da hipocretina são uma hipótese.

A Narcolepsia exige um tratamento longo que deve iniciar-se o mais cedo possível de forma a evitar problemas na escola (Nevsimalova S., 2009) e na vida familiar e social do paciente. Os critérios de tratamento não estão tão bem delineados como os dos adultos, conquanto, a maioria dos clínicos, recorre, de igual modo, ao uso de estimulantes e Antidepressivos (Nevsimalova S., 2009). Por norma, o Modafinil é o medicamento de eleição e, em seguida, o Metilfenidato (Inocente C.O., 2015). Recentemente, Inocente C.O. (2015) reportou bons resultados no uso do Pitolisant nas crianças.

Nestes casos, o tratamento comportamental é ainda mais importante: aconselha-se uma cooperação próxima entre os pais e os professores, que devem ajudar no planeamento das sestas, no despiste e prevenção de problemas emocionais e/ou Depressão, no desencorajamento do consumo de álcool e drogas, entre outras.

O modelo imunológico explicado acima (destruição das células hipocretinérgicas e a associação da doença com o sistema HLA), aponta para a importância de fazer o diagnóstico o mais cedo possível, ou seja, na infância.

Como tal, tem sido considerado que a chave para a compreensão da patofisiologia desta doença é a Narcolepsia na infância.

### **3.9. Neurofisiologia da Narcolepsia**

Antes de abordarmos as metodologias utilizadas na avaliação do doente com Narcolepsia, é importante esclarecer os conteúdos e/ou achados neurofisiológicos definidos ao longo dos tempos e essenciais para a identificação da doença.

O que é o sono NREM, o sono REM, quando é que devem surgir, quanto tempo duram?

O sono noturno consiste numa sequência de fases que, por sua vez, se distribuem por dois grupos: o sono NREM (fases N1, N2 e N3) e o sono REM.

No sono lento ou NREM o tónus muscular diminui em relação à vigília e predomina a atividade parassimpática: a temperatura corporal diminui, a frequência cardíaca diminui, etc. A fase N1 caracteriza-se pela transição da vigília para o sono. Neste período, ocorre a substituição do ritmo alfa por ondas teta, os movimentos oculares tornam-se lentos (SEM) e podem surgir pontas do vértice ou surtos de teta hipnagógicos. Na fase N2 os ritmos cerebrais são da banda teta e surgem Complexos K (com máximo no vértice) e fusos. A fase N3 ou o sono lento profundo apresenta mais de 20% de ondas delta, na região frontal, com amplitudes superiores a 75  $\mu\text{v}$ . (Paiva T. & Penzel T., 2011; Paiva T., Andersen M.L. & Tufik S., 2014).

No sono paradoxal ou REM o EEG diminui de amplitude e apresenta um aspeto dessincronizado, sem um ritmo cerebral dominante. Os movimentos oculares são rápidos e o tónus muscular diminui bastante (atonía). Podem aparecer ondas em ‘dente de serra’, por surtos e, geralmente, associados aos REM’s (Paiva T. & Penzel T., 2011; Paiva T., Andersen M.L. & Tufik S., 2014).

Uma noite de sono normal apresenta vários ciclos de sono com a duração de cerca de 90 minutos. A ordem de aparecimento das fases de sono deverá ser: em primeiro as fases N1, N2, N3 e, por ultimo (cerca de 90 minutos depois), a fase REM. Na primeira metade da noite o sono NREM predomina, enquanto na segunda metade da noite o REM é dominante, ou seja, a progressão do REM é maior com o decorrer da noite, ao contrário do que acontece com o sono lento profundo. Durante a noite, também surgem breves épocas de vigília (Paiva T. & Penzel T., 2011).

As figuras abaixo (2 e 3) representam exemplos do hipnograma de um paciente normal e de um paciente narcoléptico.

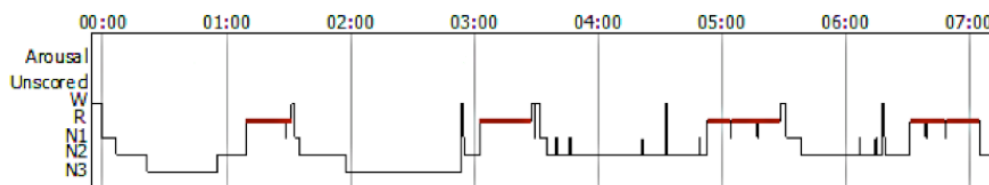
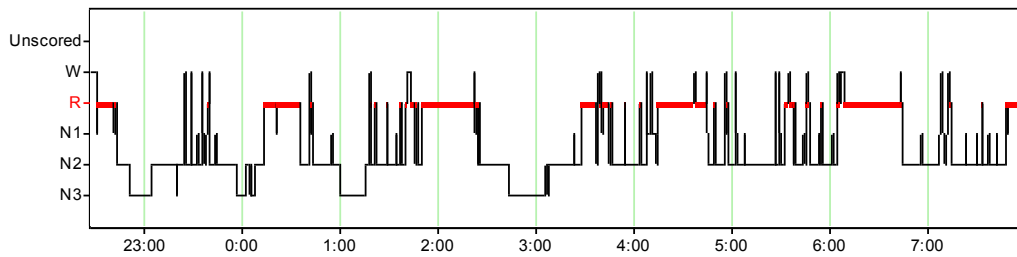


Figura 2 – Hipnograma relativamente normal (retirado do CENC)



**Figura 3 – Hipnograma de um paciente narcoléptico (retirado do CENC)**

Todas estas variáveis são medidas na PSG noturna e úteis no diagnóstico da Narcolepsia. O que se procura no estudo do sono da noite de um narcoléptico é uma latência do sono diminuída (menos de 10 minutos), a latência do REM curta ou mesmo um SOREM noturno, baixa eficiência do sono, fragmentação do sono e aumento da fase N1 (Overeem S. et al., 2001).

O TLMS é composto por 4 a 5 sestas (protocolo do exame no capítulo 3.10.). Em adultos jovens, a latência média do sono no TLMS é  $> 10$  minutos e em indivíduos com Narcolepsia é  $\leq 8$  minutos. Nos narcolépticos ocorre a diminuição da latência do REM, ou seja, o sono paradoxal surge até 10 a 15 minutos depois do início do sono nas sestas. Se este facto se verificar pode afirmar-se que ocorreu um SOREM – para o diagnóstico da NSC é obrigatório o registo de 2 SOREM's (Paiva T. & Penzel T., 2011).

Sendo assim, as características neurofisiológicas mais importantes na Narcolepsia, em especial na NSC, são, claramente, o SOREM e a latência ao sono reduzida. Logo de seguida pode apontar-se a presença excessiva de sono em 24 horas e os estados dissociados – situações em que a vigília, o sono NREM e REM misturam-se, confundem-se e levam ao registo de fenómenos como a cataplexia, a paralisia do sono ou o Distúrbio de Comportamento do Sono Rem (Bassetti C., 2007 in Culebras A., 2007).

### **3.10. Avaliação do doente narcoléptico**

Segundo a ICSD-2, a Narcolepsia divide-se em vários subtipos podendo surgir associada ou não à cataplexia, ocorrer devido a doenças médicas ou ser classificada

como não específica (AASM, 2005). Deste modo, os critérios de diagnóstico podem diferir.

No diagnóstico do doente narcoléptico dever-se-á recorrer a meios subjetivos, sendo de relevar a entrevista clínica, o diário do sono e a aplicação de questionários como a ESE, bem como a provas objetivas, designadamente, a PSG seguida do TLMS (AASM, 2005).

Para o diagnóstico da NC é imperativa a presença de cataplexia e a realização do TLMS é uma opção clínica (quando este é realizado, geralmente, é positivo). Ou seja, a NC pode ser diagnosticada com bases puramente clínicas (AASM, 2005). Na NSC, o paciente não tem cataplexia ou as suas descrições são duvidosas e, por isso, o TLMS deve ser, obrigatoriamente, realizado e positivo para o diagnóstico.

A realização de uma PSG noturna, antes do TLMS, permite a exclusão de outras patologias causadoras de SDE, como a Apneia do Sono ou os Movimentos Periódicos do Sono, e assegurar que o paciente apresentou um sono noturno minimamente normal. O sono noturno também providencia alguns dados que ajudam no diagnóstico da Narcolepsia: em cerca de 40 a 50% dos narcolépticos a latência do sono está diminuída (menos de 10 minutos), a latência do REM é curta (inferior a 20 ou 15 minutos) ou regista-se mesmo um SOREM noturno, a eficiência do sono está reduzida, existe fragmentação do sono e aumento da fase N1 (Overeem S. et al., 2001; Bassetti C., 2007, in Culebras A., 2007). A ocorrência de um SOREM em menos de 15 minutos de sono noturno, surge em 40% dos narcolépticos (Meeta Goswami, Pandi-Perumal S.R. &Thorpy M. J., 2010).

Após a realização da PSG, dever-se-á executar o TLMS. Este exame consiste na realização de quatro a cinco sestas de vinte minutos intervaladas por duas horas, durante o dia (Peacock J. & Benca R. M., 2010). No intervalo entre cada ensaio do teste, a luz permanece acesa e a pessoa em estudo não pode adormecer. O teste é considerado positivo se a latência média do sono for  $\leq 8$  minutos e ocorrerem  $\geq 2$  SOREM's.

Aldrich M.S. Chervin R.D. & Malow B.A. (1997) referem que em 87% dos pacientes a latência média do sono é inferior a 5 minutos e em 91% registam-se 2 ou mais SOREM's. As latências médias nos doentes com Narcolepsia são de  $3,1 \pm 2,9$

minutos (AASM, 2014) e o n.º de SOREM's é, em média,  $\geq$  2 (Arand D. et al., 2005). Apesar disso, aproximadamente 15% dos pacientes com NC, em especial os que têm mais de 36 anos, podem apresentar latências superiores a 8 minutos e só 1 SOREM (AASM, 2005) – nesta situação considera-se como um caso de suspeita. A presença dos SOREM's não parece estar correlacionada com a cataplexia (Arand et al., 2005).

Como referimos no capítulo 3.8, o TLMS não é indicado para realizar em crianças pequenas, contudo, é mencionado em trabalhos recentes que, no caso de forte suspeita de Narcolepsia, pode realizar-se atendendo a que os valores de referência serão diferentes. Challamel M.J. (2003 in Billiard M., 2003) refere que, para os pré-adolescentes, pode considerar-se como patológica uma média de latência ao sono inferior a 10 minutos.

Além destes exames laboratoriais, com a melhor compreensão da fisiopatologia e etiologia da Narcolepsia, passou a ser possível recorrer a testes genéticos (Tipagem do HLA) e ao estudo da hipocretina no Líquido Cefalorraquidiano (LCR).

O HLA DQB1\*0602 (DR2 ou DRB1.1501 em caucasianos e asiáticos) encontra-se frequentemente presente nos casos de NC. Apesar deste haplótipo estar associado à Narcolepsia, também poderá ocorrer em 25% da população normal caucasiana, 12% da população japonesa e 38% da afro-americana, logo não é um meio de diagnóstico, mas sim, uma forma de confirmar a etiologia da doença ou de a excluir (AASM, 2005).

Existem alguns trabalhos que procuram diferenças, nos dados polissonográficos, entre os pacientes com HLA positivo e negativo. Por exemplo, Hong S.C. et al. (2000) referem que a positividade do HLA DQB1\*0602 está associada à presença de cataplexia, a uma latência do REM na PSG inferior, ao aumento do n.º de SOREM's e à diminuição da latência média do sono no TLMS. Em sujeitos normais, ou seja, sem o diagnóstico de Narcolepsia, mas com o HLA DQB1\*0602 positivo, a latência do REM na PSG é inferior à dos indivíduos com a tipagem do haplótipo negativa (Mignot E. et al., 1999). Todavia, em alguns trabalhos, nomeadamente no de Mignot E. et al. (2006), não se registaram diferenças estatisticamente significativas, relativamente às latências no TLMS, entre homens e mulheres com  $\geq$  2 SOREM's e o HLA DQB1\*0602 positivo ou negativo. Quando os mesmos autores procuraram diferenças entre os grupos de pacientes com e sem  $\geq$  2 SOREM's, verificaram que nos homens com múltiplos

SOREM's registados, a tendência para o HLA DQB1\*0602 ser positivo é maior, a latência do REM na PSG é inferior, a percentagem de sono paradoxal na PSG noturna é maior e a atonia em REM é mais evidente. Sendo assim, pode aferir-se que o HLA DQB1\*0602 parece ter influência nos padrões de sono, mas o seu mecanismo de ação é desconhecido.

A medição da hipocretina também é usada na confirmação ou exclusão do diagnóstico de Narcolepsia. A sua utilidade ainda é debatida, uma vez que cerca de 10% dos pacientes com NC poderão apresentar valores normais de hipocretina e é apenas altamente sensível no diagnóstico da NC – logo, um teste negativo não exclui a doença. Na ausência da cataplexia a sensibilidade do teste reduz cerca de 30% (Coelho F. et al., 2005). No entanto, ao contrário da Tipagem de HLA, na medição da hipocretina, a probabilidade de ter um falso positivo é inferior a 2%, tornando o teste sensível e específico no diagnóstico da NC (Hong S. et al., 2006). Valores abaixo de 110 pg/mL serão indicadores de NC<sup>1</sup> (AASM, 2005) e 10 a 20% dos doentes sem cataplexia também podem apresentar uma deficiência em hipocretina (AASM, 2005).

Para além disso, o diagnóstico poderá, igualmente, contemplar os resultados do Teste de Manutenção da Vigília, dos Potenciais Evocados e da Pupílo-metria (AASM, 2005), que medem a capacidade do paciente em permanecer acordado e refletem melhor a sonolência após o tratamento (Niedermeyer & Silva, 2005 in David A., 2008).

### **3.11. Tratamento da Narcolepsia**

*'O objetivo do tratamento... é manter o paciente assintomático e livre de efeitos secundários... este desígnio raramente é alcançado'.*

Hishikawa Y. & Shimizu T.

O primeiro tratamento para a Narcolepsia terá sido a cafeína – sugestão de Thomas Willis e Gowers (Lennox W.G. & Willis T., 1939 in Bassetti, 2007).

---

<sup>1</sup> Valores normais de hipocretina: 200-600 pg/mL.

Não obstante, para um tratamento efetivo, torna-se essencial a precisão no diagnóstico e a exclusão de outras patologias ou causas para os sintomas da doença (Littner M. et al., 2001).

Atualmente, não existe uma cura para a Narcolepsia, sendo que o tratamento é sintomático e envolve simultaneamente medidas farmacológicas e comportamentais.

O tratamento comportamental potencia o tratamento farmacológico da SDE e consiste no ensino e aconselhamento de regras de higiene de sono, tais como: evitar consumo de álcool, tabaco, sedativos e anti-histamínicos, evitar a privação de sono, bem como, as refeições ricas em hidratos de carbono, manter horários de sono-vigília regulares, entre outras (Aloé F., 2010).

O planeamento de sestas é crucial para melhorar o nível de alerta e possibilitar uma eventual redução de recurso a estimulantes. A nível profissional é necessário adaptar os horários às sestas, de forma a manter a sua frequência e duração regulares.

Existe o risco de ocorrerem acidentes domésticos, de trabalho ou de trânsito devido à sonolência, por isso, o paciente deve ser orientado no sentido de priorizar a sua segurança e a dos outros. Deste modo, se se justificar, o paciente deverá ser proibido de conduzir ou de trabalhar com máquinas pesadas e veículos automotores (Coelho F.M.S. & Pradella-Hallinan M., 2014).

Por se tratar de um distúrbio crónico, é importante um suporte psicológico para aceitação da doença e consciencialização dos sintomas e novos hábitos a seguir (Aloé F., 2010; Black J.E., Brooks S.N. & Nishino S., 2005). O sucesso do tratamento comportamental está aliado à integração familiar e à informação/orientação dos pacientes e dos seus mais próximos. Para isso, é fundamental uma maior divulgação da patologia.

No que respeita ao tratamento farmacológico, este é sintomático, e é seguido por mais de 90% dos narcolépticos (Nishino S. & Kotorii N., 2010 in Goswami M., Pandi-Perumal S.R. & Thorpy M. J., 2010): o objetivo é tratar a SDE, a cataplexia e eventuais sintomas acessórios. Atualmente, a abordagem farmacológica da doença está num ponto de viragem: o tratamento convencional tem sido, gradualmente, substituído por novas terapias, entre as quais, o Oxibato de Sódio e terapias inovadoras emergentes.



Classicamente, a SDE é tratada com estimulantes, a cataplexia com Antidepressivos e as perturbações do sono noturno com hipnóticos (David A., 2008). Todavia, um dos problemas deste tipo de combinação terapêutica está no facto de que os medicamentos usados para combater a SDE não melhorarem a cataplexia e os outros sintomas, enquanto que os Antidepressivos e anticatapléticos podem não ter efeito sobre a SDE (Morgenthaler T.I. et al., 2007 in Rodrigues T., 2012).

Como foi referido acima, a cafeína e as Anfetaminas terão sido a primeira abordagem terapêutica; em seguida, nos anos 30, a Efedrina e, nos anos 50, o Metilfenidato.

Atualmente, para a sonolência, o Modafinil tem substituído o Metilfenidato e as Anfetaminas, tornando-se, entretanto, como a terapêutica medicamentosa de eleição (Behrens N. et al., 2014); a dose usada varia entre as 100 e as 400 mg por dia. O Modafinil é um estimulante atípico do Sistema Nervoso Central que surgiu na década de 1990. É semelhante às Anfetaminas, mas com menos efeitos secundários e melhor tolerância (Coelho F.M.S. & Pradella-Hallinan M., 2014, in Paiva T., Andersen M.L. & Tufik S., 2014). Antes do Modafinil era habitual usar-se o Metilfenidato e a Selegilina. Agora, o Metilfenidato é usado como terapêutica de segunda linha e a dose usada varia entre 10 a 60 mg por dia.

No tratamento da cataplexia utilizam-se, sobretudo, Antidepressivos, cujo efeito positivo foi descoberto nos anos 60. Alguns deles são a Venlafaxina, o Citalopram ou a Fluoxetina. O tratamento convencional era realizado com uso de Antidepressivos Tricíclicos ou inibidores da recaptção da serotonina ou noradrenalina (Rodrigues T., 2012; Billiard M., 2008).

Um medicamento frequentemente usado no tratamento da SDE e da cataplexia é o Oxibato de Sódio (ou Gama-Hidroxitirato) que apresenta uma ação depressora do Sistema Nervoso Central (Coelho F.M.S. & Pradella-Hallinan M., 2014, in Paiva T., Andersen M.L. & Tufik S., 2014). Trata-se de um neurotransmissor e neuromodulador que atua em recetores próprios e via estimulação de recetores GABA-B, com o objetivo de suprimir a atividade neuronal dopaminérgica (Rodrigues T., 2012) causando, por isso, o aumento do sono de ondas lentas e a diminuição dos despertares noturnos (Murali H. & Kotagal S., 2006). Além de estimular a vigília, melhora a fragmentação do

sono noturno e ajuda no tratamento da cataplexia (Rodrigues T., 2012). Em Portugal ainda não é possível recorrer a este medicamento.

Recentes avanços na explicação da fisiopatologia da doença, permitiram a progressão no que diz respeito à sua terapêutica. De seguida destacam-se alguns dos tratamentos mais promissores:

- ✓ **Tratamentos sintomáticos com neurotransmissores:** temos como exemplo, os agonistas seletivos histaminérgicos (antagonistas H3) ou inibidores da recaptção monoaminérgica. O Pitolisant é um agonista inverso dos recetores H3 que ativa os neurónios histaminérgicos nos narcolépticos e mostra-se eficaz no tratamento da SDE e da cataplexia. (Schwartz J.C., 2011). Além disso, é bem tolerado pelos pacientes;
- ✓ **Terapia endócrina através do uso da hormona libertadora de tireotrofina ou de agonistas:** aumentou a vigília e diminuiu a gravidade da cataplexia nos cães narcolépticos (Nishino et al., 1997 in Billiard M., 2008);
- ✓ **Terapias com base na hipocretina:** administração de hipocretina-1 intravenosa ou intranasal, por transplantes celulares dos neurónios hipocretinérgicos (Klein G., Burghaus L. & Diederich N., 2012 in Inocente C.O., 2015) ou terapia genética;
- ✓ **Imunoterapia:** tratamentos com base imunológica, como corticóides, Plasmaferese ou Imunoglobulinas endovenosas. Este tipo de tratamento parecia apresentar vantagens na inibição do processo autoimune, no entanto, apesar de alguns estudos exporem bons resultados (Lecendreux M, Maret S., Bassetti C., Mouren M.C. & Tafti M., 2003; Dauvilliers Y., 2006), outros não apresentam (Hecht M., et al, 2003). Atualmente, não é um tratamento recomendado na prática clínica corrente devido à ineficácia no controlo da SDE e dos efeitos secundários (Thorphy M., 2007).

Até ao momento, nenhum medicamento foi aprovado com a indicação para a pediatria, embora seja habitual a prescrição do Modafinil e do Metilfenidato (Ivanenko A., Tauman R. & Gozal D., 2003). Não existem estudos que demonstrem o controlo

destes tratamentos nas crianças e a terapia atual é feita com base na experiência clínica (Inocent C., 2015).

Mais uma vez, sublinhamos que não existe um tratamento definitivo para a Narcolepsia, o que pode verificar-se é uma melhor tolerância, por parte dos pacientes, da sintomatologia da doença. Todavia, ao que tudo indica, com as novas estratégias terapêuticas e investigações emergentes, a cura para esta perturbação do sono poderá ser uma realidade em breve. Como refere Overeem et al. (2001 in David A., 2008), a esperança reside no desenvolvimento de agonistas seletivos da hipocretina que possam ser administrados nos doentes.

#### 4. Objetivos

---

O presente projeto de tese de Mestrado, desenvolvido no âmbito do Curso de Mestrado em Ciências do Sono - 6ª edição, na Faculdade de Medicina de Lisboa, no ano 2010, propõe-se a fazer a descrição de uma população narcoléptica portuguesa específica.

Os objetivos do trabalho são os seguintes:

**Objetivo principal:**

- ✓ Descrever as particularidades da Narcolepsia numa população específica portuguesa.

**Objetivos específicos:**

- ✓ Criar uma base de dados de sujeitos, com nacionalidade e residência em Portugal, com diagnóstico (PN) ou suspeita de Narcolepsia (PSN) e que consultaram o CENC e o CHC;
- ✓ Descrever em termos clínicos, neurofisiológicos e laboratoriais os casos de NC, NSC e SN;
- ✓ Identificar eventuais diferenças entre os pacientes da PN e da PSN;
- ✓ Identificar eventuais diferenças entre as crianças e os adultos;
- ✓ Identificar eventuais diferenças entre os pacientes com o HLA DQB1\*0602 positivo e negativo;
- ✓ Determinar a prevalência do alelo HLA DQB1\*0602;
- ✓ Determinar o tempo decorrido entre os primeiros sintomas e o diagnóstico confirmativo de Narcolepsia (o atraso no diagnóstico);
- ✓ Identificar eventuais variáveis associadas à cataplexia;
- ✓ Comparar os dados recolhidos com descrições internacionais.

## 5. Metodologia

---

### 5.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico do tipo descritivo-correlacional, que decorreu em Lisboa, no CENC, entre novembro de 2012 e abril de 2015.

### 5.2. Características da população

#### 5.2.1. População

Indivíduos com diagnóstico de Narcolepsia (NC e NSC) ou SN selecionados na consulta do sono no CENC, em Lisboa, e no CHC, em Coimbra.

Coorte de indivíduos portugueses, de ambos os sexos e todas as idades, que tiveram a consulta de diagnóstico, entre 1 de janeiro de 1993 e 28 de fevereiro de 2015.

A figura 4 apresenta os grupos em que se dividiu a população em estudo.

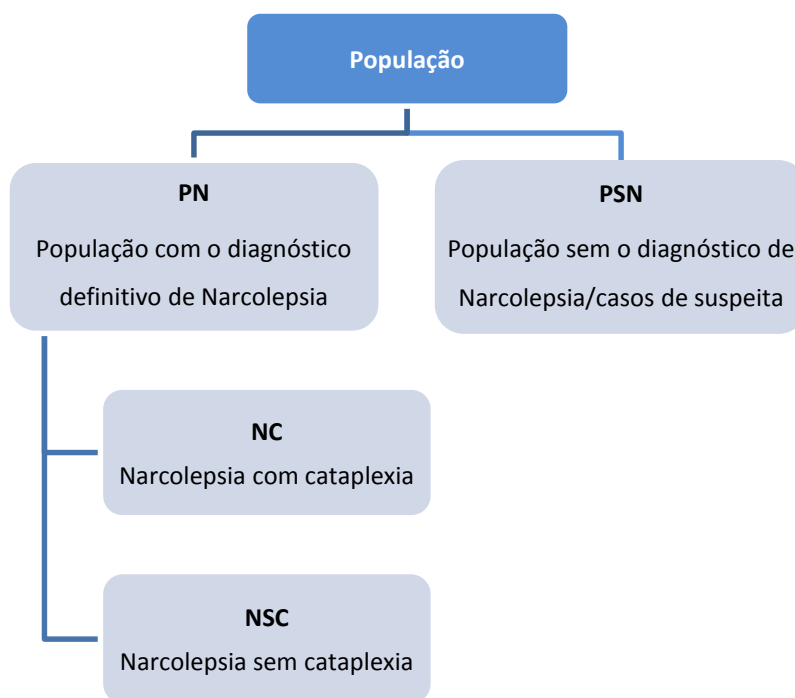


Figura 4 – Esquema representativo dos grupos em que a população, selecionada para este trabalho, se divide;

### **5.2.2. Critérios de inclusão**

- ✓ Diagnóstico neurológico de Narcolepsia com ou sem cataplexia de acordo com os critérios da ICSD-2;
- ✓ Indivíduos que reúnem critérios de casos de suspeita;
- ✓ Nacionalidade portuguesa;
- ✓ Realização de PSG seguida de TLMS e Tipagem de HLA.

### **5.2.3. Critérios de exclusão**

- ✓ Distúrbios neurológicos;
- ✓ Perturbações psiquiátricas graves;
- ✓ Problemas cognitivos evidentes;
- ✓ História de abuso de substâncias (tabaco, álcool ou drogas).

## **5.3. Recolha e análise de dados**

### **5.3.1. Protocolo de recolha de dados**

A investigadora recolheu, retrospectivamente, informação de casos com diagnóstico de janeiro de 1993 a fevereiro de 2015, de acordo com os critérios de diagnóstico vigentes na altura e a partir dos processos clínicos e dos relatórios dos exames dos pacientes. De novembro de 2012 a fevereiro de 2015 os dados foram recolhidos ativamente na altura do diagnóstico.

A seleção foi realizada de acordo com a ICSD-2 e através da realização de uma entrevista clínica com a aplicação do Inventário do Sono na Narcolepsia (Anic-Labat S. et al., 1999) e da Escala de Epworth, e de uma PSG do tipo I seguida do TLMS e de Tipagem de HLA. Para serem selecionados, os pacientes tinham de obter na Escala de Epworth uma cotação total superior a 10.

### 5.3.2. Procedimentos

Para o registo da informação de cada sujeito, teve-se em conta os procedimentos, descritos abaixo.

A entrevista clínica foi realizada por médicos Neurologistas enquanto que a PSG, a TLMS e os respetivos estadiamentos do sono foram realizados por Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica de Neurofisiologia e Cardiopneumologia (TDT's) e a Tipagem de HLA foi realizada por Analistas e Médicos de laboratórios portugueses certificados, entre os quais, o laboratório Joaquim Chaves.

A PSG noturna e o TLMS foram efetuados em vários aparelhos: no *Dominó SomnoMedics*, no *Nicolet*, no *Embla* e no *Alice*.

A PSG permitiu a monitorização dos seguintes parâmetros:

- ✓ **Eletroencefalograma (EEG) com os seguintes canais:** dois canais frontais (F3 e F4), dois canais centrais (C3 e C4), dois canais temporais (T3 e T4), dois canais occipitais (O1 e O2) e duas referências (A1 e A2);
- ✓ **Eletromiograma (EMG):** do mento e do tibial anterior, em ambos os membros inferiores;
- ✓ **Electroculograma (EOG):** com dois elétrodos (LEOG e REOG);
- ✓ **Eletrocardiograma (ECG);**
- ✓ **Termístor oro-nasal e cânula nasal;**
- ✓ **Bandas respiratórias:** torácica e abdominal;
- ✓ **Sensor para registo das vibrações associadas à roncopatia;**
- ✓ **Sensor de posição corporal;**
- ✓ **Oxímetro.**

No dia seguinte à PSG noturna, realizou-se o TLMS utilizando o *Embla* ou o *Alice*. Ambos os aparelhos permitiram o registo dos seguintes parâmetros:

- ✓ **Eletoencefalograma (EEG) com os seguintes canais:** dois canais frontais (F3 e F4), dois canais centrais (C3 e C4), dois canais temporais (T3 e T4), dois canais occipitais (O1 e O2) e duas referências (A1 e A2);
- ✓ **Eletroniograma (EMG):** do mento e do tibial anterior, em ambos os membros inferiores;
- ✓ **Electroculograma (EOG):** com dois elétrodos (LEOG e REOG);
- ✓ **Eletroniograma (ECG);**
- ✓ **Oxímetro.**

Os exames foram acompanhados de gravação de vídeo e supervisionados por TDT's.

A tabela 8, apresentada abaixo, expõe a frequência de amostragem e filtros passa-alto e passa- baixo utilizados para todos os canais.

**Tabela 8 – Frequência de amostragem e filtros passa-alto e passa baixo de cada variável em estudo**

Variável	Frequência de amostragem (Hz)	Filtro passa-alto (Hz)	Filtro passa-baixo (Hz)
EEG	100	0,3	70
EOG	100	0,3	70
EMG	200	0,3	70
ECG	200	0,3	
SaO2	1		

O TLMS foi realizado segundo as diretrizes definidas pela AASM: iniciou-se uma hora e meia depois de terminado o exame noturno, que por sua vez, deveria ter a duração de pelo menos 6 horas de sono. As sextas ou testes foram realizados com intervalos de 2 horas, nos quais o paciente permaneceu acordado com a luz acesa no quarto. Durante os testes todos os paciente se deitaram e tentaram adormecer com a luz do quarto apagada. Quando não se registaram fases de sono ao fim de 20 minutos,



terminou-se a sesta; enquanto que quando o doente adormeceu, terminou-se a sesta 15 minutos depois da primeira fase de sono. O número mínimo de sestras realizado para cada doente foi 4. A quinta sesta só foi realizada quando se registou apenas um SOREM em 4 dos testes.

Posteriormente, o paciente procedeu à execução da Tipagem de HLA. Este procedimento serve para determinar a presença de haplótipos e consiste na extração e ampliação do DNA através de técnicas moleculares avançadas, nomeadamente, a PCR (*'Polymerase Chain Reaction'*).

Por indicação médica, era pedida a Tipagem de outros haplótipos conforme os critérios de diagnóstico vigentes no momento da consulta (por exemplo: em 2014 era realizada a Tipagem do HLA DQB1\*0602, do DQA1\*0102 e do DRB1\*1501).

Conforme os resultados dos exames e a história clínica do doente, os casos foram sendo classificados como NC, NSC ou casos de SN. A necessidade de classificar alguns casos como suspeitos exigiu a criação de critérios. Na tabela abaixo (tabela 9), descrevemos as premissas utilizadas pelas autoras para classificarem os casos de SN.

**Tabela 9 – Critérios de seleção de casos de SN**

SN
<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Queixa de SDE que ocorre diariamente desde há, pelo menos, 3 meses;</li><li>✓ TLMS com latência <math>\leq 8</math> minutos e <math>\leq 1</math> SOREM.</li><li>✓ A hipersónia não é explicada por outra doença do sono, outra doença médica neurológica ou mental, ou pelo uso ou abuso de medicação.</li></ul>

À medida que foi realizada a recolha de todos os dados clínicos e laboratoriais de cada paciente, foi-se preenchendo uma base de dados com os seguintes dados:

- ✓ N.º do processo do paciente;
- ✓ Idade;
- ✓ Género;
- ✓ Data de nascimento;
- ✓ Grau de instrução (básico, secundário ou licenciatura);
- ✓ Profissão;

- ✓ Tipo de Profissão (estudante, serviços, colarinho branco, colarinho azul, reformado ou desempregado);<sup>2</sup>
- ✓ Idade de início dos sintomas;
- ✓ Classificação do doente como paciente em idade pediátrica ou adulta, conforme a idade de início de sintomas;
- ✓ Idade do diagnóstico de Narcolepsia;
- ✓ Presença ou não dos sintomas cardinais (SDE e cataplexia) e acessórios (alucinações, paralisia do sono, pesadelos e sonhos);
- ✓ Presença ou não da téttrade clássica de sintomas;
- ✓ Presença ou não do HLA DQB1\*0602;
- ✓ Presença ou não de outros haplótipos (nomeadamente do HLA DQA1\*0102, o DRB1\*1501 e outros haplótipos)<sup>3</sup>;
- ✓ Número de SOREM's;
- ✓ Latência média dos SOREM's no TLMS (minutos);
- ✓ Latência média do TLMS (minutos);
- ✓ Latência do sono na PSG (minutos);
- ✓ Latência do sono REM na PSG;
- ✓ Outros dados da estrutura do sono noturnos relevantes;<sup>4</sup>
- ✓ Diagnóstico final (NC, NSC ou SN);
- ✓ Medicamentos usados no tratamento (Antidepressivos, Modafinil, Metilfenidato e outros medicamentos);
- ✓ Dose do Modafinil (quando usado);
- ✓ Tempo do tratamento;
- ✓ Número de consultas;
- ✓ Evolução positiva ou negativa da patologia.

---

<sup>2</sup> Nesta categoria de divisão dos sujeitos por tipos de profissão, foi considerado com:

- ✓ Colarinho azul: o trabalho manual, como por exemplo, ser agricultor ou operário fabril;
- ✓ Colarinho branco: o trabalho não manual que exige formação e qualificação elevada, como as profissões científicas;
- ✓ Serviços: os trabalhos que envolvem a prestação de um serviço como as vendas.

<sup>3</sup> Como se trata de um estudo retrospectivo, a Tipagem de HLA pedida ao longo dos anos, apresentava diferentes haplótipos.

A base inicial foi criada em Excel e, posteriormente, importada para SPSS (versão 21) para tratamento de dados.

De seguida, apresentamos um esquema que resume os procedimentos realizados na recolha de dados (cf. figura 5).

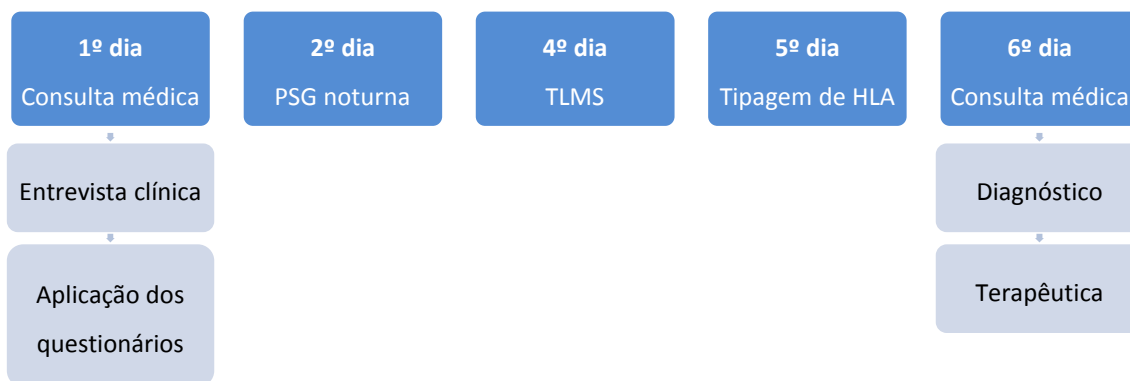


Figura 5 – Esquema representativo dos passos a realizar, em cada paciente, para a recolha de dados

## 5.4. Análise de dados laboratoriais e estatísticos

### 5.4.1 Análise de dados laboratoriais

A PSG e o TLMS requerem o estadiamento do sono por inspeção visual, em épocas de 30 segundos, e de acordo com os critérios estabelecidos por Rechtschaffen & Kales, em 1968, ou pela AASM em 2005, 2007 ou 2014 – os critérios foram adotados conforme a data do diagnóstico de cada paciente. Os responsáveis pela realização do estadiamento foram os TDT empregados no CENC. Os exames foram realizados e estadiados em quatro softwares diferentes: o *Somnologica* (versão 5.0.1 - *Embla Systems*), o *Nicolet vEEG* do *Nicolet* (versão 5.20.1038), o *Somnomedics* da *Dominó* (versão 2.3.4.) e o *Alice Sleepware* do *Alice* (versão 2.7.43).

Com o estadiamento obtiveram-se os dados polissonográficos mais importantes para o diagnóstico da Narcolepsia. Do TLMS recolhemos:

---

<sup>4</sup> Inicialmente o objetivo era recolher todos os dados polissonográficos noturnos possíveis, no entanto, por falta de tempo e dados disponíveis, foram recolhidos, apenas, os de alguns pacientes.

- ✓ **Latência do sono de cada sesta:** determinada como o tempo, em minutos, entre o início da sesta (*'lights off'*) e a primeira época de 30 segundos de sono;
- ✓ **Latência média do sono:** é a média das latências do sono das 4 ou 5 sestas,
- ✓ **Latência do REM:** definida como o tempo, em minutos, desde a primeira época de sono até à primeira época de 30 segundos de sono REM - SOREM;
- ✓ **N.º de SOREM's.**

Relativamente à PSG, os dados recolhidos foram:

- ✓ **Latência do sono:** determinada como o tempo, em minutos, entre o início da sesta (*'lights off'*) e a primeira época de 30 segundos de sono;
- ✓ **Latência do REM:** definida como o tempo, em minutos, desde a primeira época de sono até à primeira época de 30 segundos de sono REM;
- ✓ Se houve o registo de um SOREM ou não (estadiamento de REM nos primeiros 15 minutos);
- ✓ Dados relativos à estrutura do sono que interessassem (por exemplo: sono fragmentado ou não)<sup>5</sup>.

#### 5.4.2. Análise dos dados estatísticos

Como já foi mencionado, para o presente estudo foi elaborada uma grelha, na qual se inseriram as variáveis em estudo, e recorreu-se ao software SPSS (versão 21) para se efetuar o tratamento estatístico dessas mesmo.

Primeiramente, foi efetuada a análise descritiva da população com diagnóstico de Narcolepsia e de seguida, em separado, da população composta pelos casos de suspeita. Para isso, aplicaram-se medidas de estatística simples (frequências e percentagens), medidas de localização (médias, mínimos e máximos) e de dispersão (desvio padrão).

Ainda em termos de estatística descritiva, para avaliar a associação entre variáveis quantitativas procedeu-se à realização de uma correlação bivariada. Quando

---

<sup>5</sup> Esta informação não é apresentada neste trabalho devido à falta de dados nos processos. No entanto, recolheu-se, na mesma, os dados disponíveis para futuros trabalhos.

a normalidade se verificou utilizamos a correlação de *Pearson*, e para as variáveis não paramétricas recorreremos à de *Spearman*.

De seguida, selecionamos a subamostra composta apenas por pacientes com o diagnóstico de Narcolepsia (NC e NSC), ou seja, excluíram-se os casos de suspeita, e aplicámos medidas de estatística exploratórias.

Para se escolher o tipo de testes a aplicar (paramétricos ou não) estudamos distribuição da normalidade das variáveis quantitativas da amostra. A normalidade foi testada através do *Kolmogorov-Smirnov* com correção de *Lilliefors*, uma vez que amostra é superior a 51 indivíduos. Os testes para essas variáveis foram escolhidos e aplicados da forma que indica a tabela 10.

**Tabela 10 – Testes selecionados para as variáveis quantitativas conforme a normalidade da amostra**

Distribuição	p	Teste a aplicar
Normal ou paramétrica	$p > 0,05$	<i>T-student</i>
Anormal ou não paramétrica	$p < 0,05$	<i>Mann-Whitney</i>

Os testes selecionados permitem comparar as médias (*T-Student*) ou medianas (*Mann-Whitney*) de dois grupos em variáveis quantitativas – análise de dois níveis. A homogeneidade das variâncias no *T-student* foi testada com recurso ao teste de *Levene*.

Para o estudo das variáveis qualitativas aplicou-se o teste de *Chi-quadrado*. Com este teste pretendia-se averiguar as diferenças entre:

- ✓ Os grupos de diagnóstico NC e NSC;
- ✓ Os grupos classificados como criança ou adulto, conforme a idade de início dos sintomas (ou a idade de diagnóstico, se se justificasse);
- ✓ Os grupos com HLA DQB1\*0602 positivo e negativo.

Verificada a associação global entre as variáveis, averiguou-se se há associação local entre as variáveis quantitativas calculando-se os resíduos ajustados. Para as

variáveis com diferenças estatisticamente significativas calcularam-se ainda os *odds ratio* e os seus respetivos intervalos de confiança (IC).

Na análise das tabelas de contingência com valores de N menores que 5 utilizou-se o teste de *Fisher*.

O nível de significância considerado foi de 0,05 (*p*).

### **5.5. Caracterização temporal do estudo**

A concretização deste trabalho/dissertação envolveu um período de um ano, a partir da aprovação do tema, dividindo-se em várias fases, como se pode observar na tabela 11.

Numa primeira fase, o tema foi proposto para aprovação ao Conselho Científico da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, através da realização de um projeto de investigação.

Após a aprovação do projeto, o trabalho foi submetido para autorização à Comissão de Ética da Faculdade de Medicina de Lisboa. Entretanto, a autora deu continuação à recolha dos dados da população em estudo, que teve início em 2012 (no seu trabalho enquanto TDT empregada no CENC), para subsequente tratamento e análise de dados. Após a recolha de todos os dados procedeu-se à sua introdução numa matriz estatística e à realização do tratamento estatístico. Após estes procedimentos, foi realizada a discussão dos resultados e aferidas as conclusões do trabalho para a sua entrega em abril de 2015.

A tabela 11 trata-se de um esquema representativo da caracterização temporal deste trabalho.

Tabela 11 – Cronograma do projeto-trabalho

	Março 2014	Abril 2014	Maió 2014	Junho 2014	Julho 2014	Agosto 2014	Setembro 2014	Outubro 2014	Novembro 2014	Dezembro 2014	Janeiro 2015	Fevereiro2015	Março 2015	Abril 2015
Definição do tema	■													
Elaboração do projeto de investigação	■													
Aprovação do projeto		■												
Realização da revisão bibliográfica			■	■	■	■	■							
Recrutamento de pacientes para o estudo		■	■											
Recolha dos dados		■	■	■	■	■	■	■	■					
Tratamentos dos dados									■	■	■	■		
Discussão dos dados											■	■	■	
Entrega da dissertação														■

## 5.6. Implicações éticas

A todos os participantes que se disponibilizaram para a realização deste estudo foi explicada, através de uma linguagem concisa e simples, toda a estrutura do projeto em causa e as vantagens da sua participação.

Este projeto foi de carácter voluntário, podendo o sujeito em estudo, em qualquer momento, desistir do mesmo, sem qualquer tipo de justificação. Foram asseguradas a privacidade e total confidencialidade das informações.

Não existiu conflito de interesses, uma vez que não houve qualquer tipo de financiamento externo.

A investigadora do projeto entrega a equipa de profissionais do CENC.

## 6. Apresentação dos resultados

---

### 6.1. Descrição geral da população

A população em estudo é constituída por pacientes, com nacionalidade e residência em Portugal, que foram consultados no CENC ou no CHC. Tratam-se de 231 indivíduos que respeitam os critérios de inclusão definidos para este estudo e foram selecionados mediante os resultados da entrevista clínica (com preenchimento da Escala de Epworth e do Inventário do Sono na Narcolepsia), da PSG, do TLMS e da Tipagem de HLA, realizados entre 1993 e 2015.

Desses 231 pacientes, apenas 177 indivíduos têm o diagnóstico de Narcolepsia (120 com cataplexia e 57 sem cataplexia), os restantes 54 pacientes tratam-se de casos de SN.

### 6.2. Análise univariada - caracterização da população com diagnóstico e dos casos de suspeita

Neste subcapítulo são apresentados os dados descritivos da população com o diagnóstico de Narcolepsia (PN) com (NC) e sem cataplexia (NSC) e da população sem diagnóstico (PSN), ou seja, dos casos de suspeita (SN).

#### 6.2.1. Características bio-sócio-demográficas

Relativamente ao género, como se pode verificar na tabela 12, na PN, 50,8% são mulheres e 49,2% são homens; similarmente, na PSN, 59,2% dos sujeitos são do sexo feminino e 40,7% são do sexo masculino.

A média de idades, no momento da recolha dos dados, na PN, é de 44,6 anos ( $\pm 15,37$ ), enquanto que, na PSN, é de 45,9 anos ( $\pm 14,26$ ) – cf. tabela 13.

A tabela 14 mostra, que no momento da recolha dos dados, 6,8% dos sujeitos, com PN, tinha  $\leq 20$  anos, enquanto que a maioria da população (93,2%) era constituída por adultos com idades entre os 21 e os 86 anos; na amostra da PSN, 1,9%



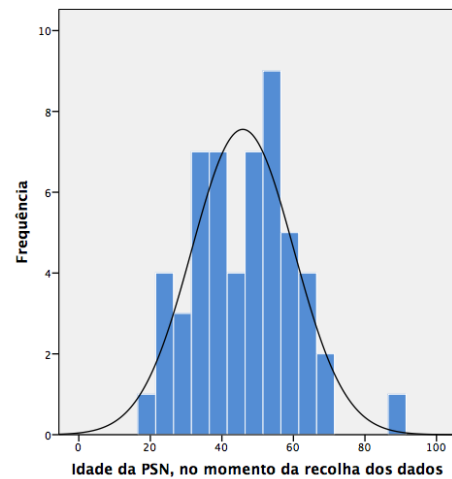
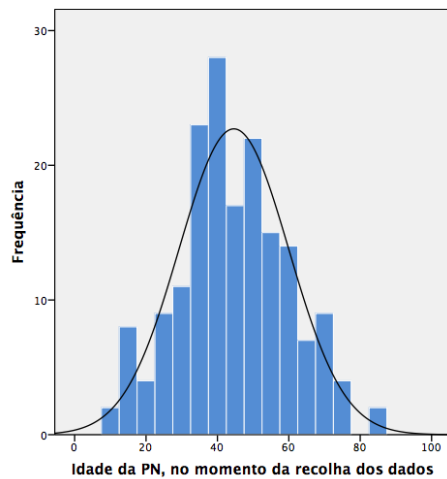
dos pacientes tinha  $\leq$  de 20 anos e 98,1% apresentava idades compreendidas entre os 21 e os 88 anos.

**Tabela 12 – Género dos pacientes com diagnóstico de Narcolepsia e dos casos de suspeita**

	PN - NC e NSC		PSN	
	N	Valid %	N	Valid %
Feminino	90	50,8	32	59,3
Masculino	87	49,2	22	40,7
Total	177	100	54	100

**Tabela 13 – Idade dos pacientes com diagnóstico de Narcolepsia e dos casos de suspeita, no momento da recolha dos dados**

	N	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio padrão
PN - NC e NSC	175	10	86	44,6	43,0	$\pm 15,37$
PSN	54	19	88	45,9	47,0	$\pm 14,26$



**Figura 6 – Histogramas da distribuição da idade, no momento da recolha dos dados, nos pacientes da PN (histograma à esquerda) e da PSN (histograma à direita)**

**Tabela 14 – Prevalência das crianças e adultos, conforme a idade no momento da recolha de dados, na população com diagnóstico de Narcolepsia e nos casos de suspeita**

	NC e NSC		SN	
	N	Valid %	N	Valid %
≤ 20 anos	12	6,8	1	1,9
> 20 anos	164	93,2	53	98,1
Total	177	100	54	100

### 6.2.2. Instrução, profissão e tipo de profissão

Como demonstra a tabela 15, mais de metade das duas amostras (com e sem diagnóstico) apresenta como habilitações literárias a licenciatura, enquanto que o ensino básico (até aos 14 anos) é pouco representativo e o secundário é a segunda parcela com maior número de pacientes. Não participaram pessoas iletradas neste estudo.<sup>6</sup>

**Tabela 15 – Habilitações literárias da população com diagnóstico de Narcolepsia e dos casos de suspeita**

	PN - NC e NSC		PSN	
	N	Valid %	N	Valid %
Básico	8	4,8	2	3,8
Secundário	68	40,7	15	28,3
Licenciatura	91	54,5	36	67,9
Total	177	100	53	100

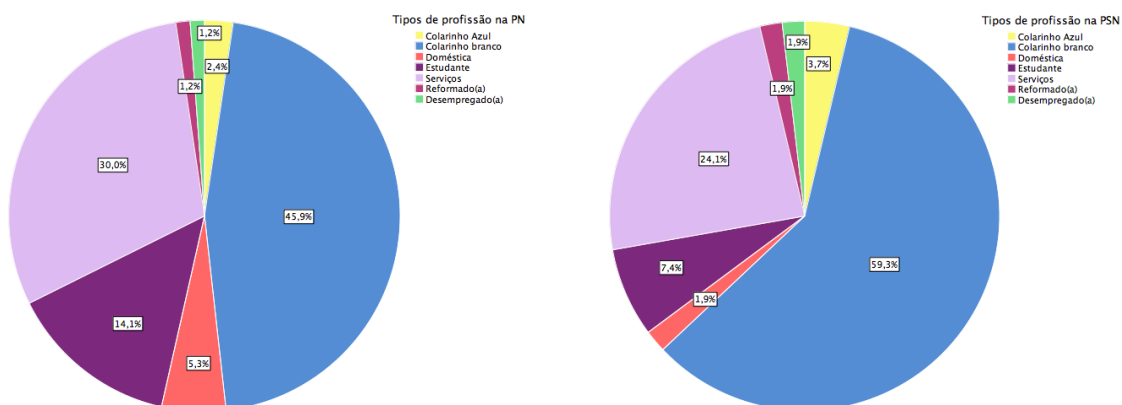
Quanto à profissão, na amostra da PN e da PSN, apenas um sujeito era reformado e um era desempregado, estando a restante população, no momento do diagnóstico, profissionalmente ativa.

<sup>6</sup> Todas as pessoas em vias de terminar a licenciatura foram classificadas como licenciadas e todas com menos de 18 anos e estudantes foram inseridas na categoria secundário.

Ainda relativamente às profissões, conforme indica a tabela 16 e a figura 6, pode verificar-se que, nas duas amostras, a maioria dos sujeitos exerce profissões de colarinho branco, seguindo-se os serviços e os estudantes. As domésticas e as profissões de colarinho azul são as menos prevalentes.

**Tabela 16 – Prevalências dos tipos de profissão na população com diagnóstico de Narcolepsia e nos casos de suspeita**

	PN - NC e NSC		PSN	
	N	Valid %	N	Valid %
Reformado(a)	1	0,6	1	1,9
Desempregado(a)	1	0,6	1	1,9
Colarinho azul	4	2,4	2	3,7
Doméstica	9	5,3	1	1,9
Estudante	23	13,5	4	7,4
Serviços	54	31,8	13	24,1
Colarinho branco	78	45,9	32	59,3
Total	170	100	54	100



**Figura 7 – Gráficos representativos dos tipos de profissão na PN (gráfico à esquerda) e na PSN (gráfico à direita)**

### 6.2.3. Descrição da caracterização clínica

#### 6.2.3.1. Sintomatologia

A sonolência está presente em 100% dos pacientes, quer se tratem de indivíduos com diagnóstico, quer sejam casos da PSN.

Na amostra de sujeitos da PN, logo após a SDE, a cataplexia é o sintoma predominante: 67,8% da população é cataplética e 32,2% não é (gráfico 4). A ocorrência de pesadelos é referida por apenas 10,2% de pacientes, os sonhos por 36,2%, as alucinações por 40,7% e 34,5% relatam episódios de paralisia do sono.

Nos casos da PSN a cataplexia está ausente e os sonhos são o sintoma mais frequente (51,9%). Os pesadelos são referidos apenas por 14,8% dos pacientes e a paralisia do sono e as alucinações por 11,1% (cf. tabela 17).

**Tabela 17 – Sintomatologia na população com diagnóstico de Narcolepsia e nos casos de suspeita**

		PN - NC e NSC		PSN	
		N	Valid %	N	Valid %
Cataplexia	Negativo	57	32,2	54	100
	Positivo	120	67,8	0	0,0
	Total	177	100	54	100
Sonhos	Negativo	113	63,8	26	48,1
	Positivo	64	36,2	28	51,9
	Total	177	100	54	100
Pesadelos	Negativo	159	89,8	46	85,2
	Positivo	18	10,2	8	14,8
	Total	177	100	54	100
Alucinações	Negativo	105	59,3	48	88,9
	Positivo	72	40,7	6	11,1
	Total	177	100	54	100
Paralisia do sono	Negativo	116	65,5	48	88,9
	Positivo	61	34,5	6	11,1
	Total	177	100	54	100

A téttrade clássica de sintomas da Narcolepsia (SDE, cataplexia, paralisia do sono e alucinações) só está presente na amostra com o diagnóstico, visto que um paciente com cataplexia não pode ser um caso de suspeita. A sua prevalência é de 17,5% em 177 pacientes (cf. gráfico 2).

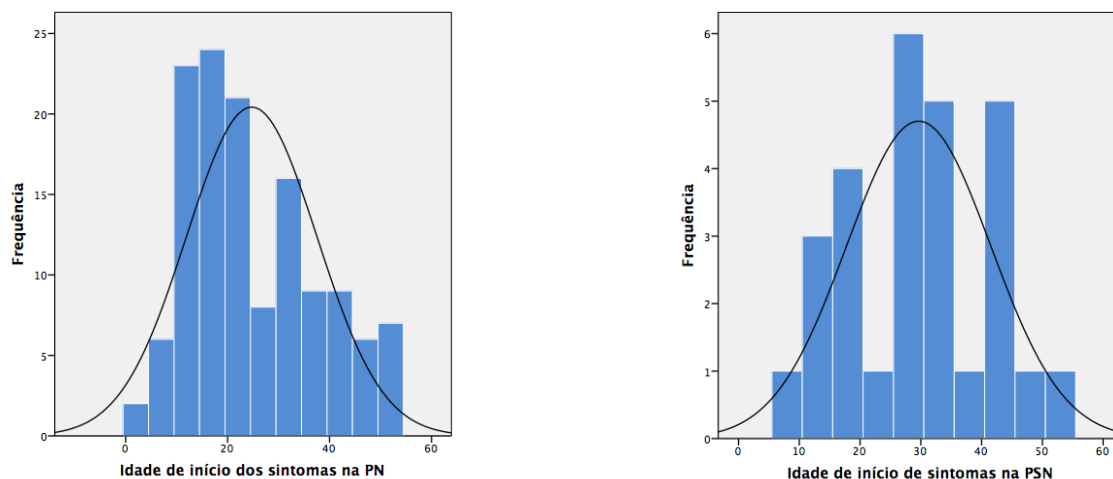


**Gráfico 2 – Téttrade clássica de sintomas na população com diagnóstico de Narcolepsia**

Como se pode verificar na tabela 18, nos pacientes com diagnóstico, a idade de início dos sintomas varia entre o segundo ano de vida e os 54 anos, e a média de aparecimento do primeiro sintoma é de 24,7 anos ( $\pm 12,79$ ). Nos casos de suspeita, oscila entre os 8 e os 54 anos, com uma média de aparecimento do primeiro sintoma aos 29,6 anos ( $\pm 11,88$ ).

**Tabela 18 – Idade de início dos sintomas na população com diagnóstico de Narcolepsia e nos casos de suspeita**

	N	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio padrão
PN - NC e NSC	131	2	54	24,7	20,0	$\pm 12,79$
PSN	28	8	54	29,6	28,0	$\pm 11,88$



**Figura 8 – Histogramas da distribuição da idade de início dos sintomas nos pacientes da PN (histograma à esquerda) e da PSN (histograma à direita)**

Tendo em conta a idade de início dos sintomas, classificaram-se os pacientes enquanto crianças ou adultos no momento de início da doença. E, como se pode conferir na tabela 19, nos indivíduos com o diagnóstico, os primeiros sintomas foram registados em criança ( $\leq 20$  anos) em 52,7% dos casos; enquanto que na PSN, a sintomatologia iniciou-se na idade adulta ( $> 20$  anos) em 71,4% dos sujeitos (cf. tabela 19).

**Tabela 19 – Prevalência das crianças ou adultos, conforme a idade de início dos sintomas, na população com diagnóstico de Narcolepsia e nos casos de suspeita**

	PN - NC e NSC		PSN	
	N	Valid %	N	Valid %
$\leq 20$ anos ou crianças	69	52,7	8	28,6
$> 20$ anos ou adultos	62	47,3	20	71,4
Total	131	100	28	100

### 6.2.3.2. Dados do laboratório do sono (PSG e TLMS)

Para este trabalho só foram considerados dois dados da PSG noturna para a análise estatística: a latência do sono e a latência do sono REM.

Relativamente à amostra de sujeitos com diagnóstico, em média, a latência do sono foi de 12,7 minutos ( $\pm 14,59$ ) e a latência do REM de 81,0 minutos ( $\pm 75,04$ ). A latência do REM apresentou um valor mínimo muito reduzido (0,5 minutos).

Nos casos de suspeita, a latência média do sono é de 16,2 minutos ( $\pm 15,42$ ) e varia entre os 0,5 e os 59,0 minutos. A latência média do REM é de 104,4 minutos ( $\pm 48,19$ ) e apresenta um valor mínimo de 4,0 minutos.

A tabela seguinte (tabela 20) resume os dados da PSG nas populações com e sem diagnóstico.

**Tabela 20 – Latência média do sono e latência média do REM na PSG, na população com diagnóstico de Narcolepsia e nos casos de suspeita**

		N	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio padrão
PN – NC e NSC	Latência média do sono na PSG	50	0,5	52,0	12,7	6,5	$\pm 14,59$
	Latência média do REM na PSG	51	0,5	377,0	81,0	67,0	$\pm 75,04$
PSN	Latência média do sono da PSG	26	0,5	59,0	16,2	12,3	$\pm 15,42$
	Latência média do REM na PSG	24	4,0	197,0	104,4	101,3	$\pm 48,19$

Em relação aos dados recolhidos no TLMS, na PN, a latência média do sono é  $\leq 8$  minutos em quase todos os sujeitos estudados (95,0%) e todos os pacientes apresentaram pelo menos 2 SOREM's no teste (100%). Para sermos mais específicos, 51,9% teve 2, enquanto que 25,3% apresentou 3 SOREM's e 22,8% teve 4.

Na PSN, 96,2% apresentam uma latência do sono reduzida ( $\leq 8$  minutos), mas nenhum dos pacientes teve 2 ou mais SOREM's – 30 indivíduos tiveram 0 SOREM's e 23 tiveram 1 SOREM.

A tabela 21 apresenta as prevalências da latência reduzida e da presença de  $\geq 2$  SOREM's nas duas amostras, enquanto a tabela 22 indica, especificamente, o n.º de SOREM's.

**Tabela 21 – Resultados do TLMS na população com diagnóstico de Narcolepsia e nos casos de suspeita (latência inferior, ou não, a 8 minutos e presença, ou não,  $\geq 2$  SOREM's)**

		PN - NC e NSC		PSN	
		N	Valid %	N	Valid %
$\leq 8$ minutos de latência do sono	Negativo	8	5,0	2	3,8
	Positivo	152	95,0	51	96,2
	Total	160	100	53	100
$\geq 2$ SOREM's	Negativo	0	0,0	54	100
	Positivo	79	100	0	0,0
	Total	79	100	54	100

**Tabela 22 – N.º de SOREM's (no TLMS) na população com diagnóstico de Narcolepsia e nos casos de suspeita**

		PN - NC e NSC		PSN	
		N	Valid %	N	Valid %
N.º de SOREM's	0	0	0,0	30	56,6
	1	0	0,0	23	43,4
	2	41	51,9	0	0,0
	3	20	25,3	0	0,0
	4	18	22,8	0	0,0
	Total	79	100	53	100

Ainda sobre as latências registadas, conforme nos mostra a tabela 23, nos pacientes com PN, a latência média do TLMS foi de 4,0 minutos ( $\pm 2,45$ ) e oscilou entre os 0,5 e os 11,7 minutos. A latência média do REM nas sextas foi de 5,4 minutos ( $\pm 3,72$ ) e variou entre os 0,4 e os 15,3 minutos. O n.º de SOREM's surge a uma média de 2,7 SOREM's ( $\pm 0,82$ ).

Nos casos de suspeita, a latência média do sono no TLMS é de 4,4 minutos ( $\pm 1,94$ ) e oscila entre 1,0 e 8,9 minutos, enquanto que a do REM é de 9,6 minutos ( $\pm 5,49$ ), com um valor mínimo de 2 minutos. Em média, os pacientes com suspeita de Narcolepsia tiveram 0,4 SOREM's.



**Tabela 23 – Latência média do sono, latência média do REM e n.º de SOREM's, no TLMS, na população com diagnóstico de Narcolepsia e nos casos de suspeita**

		N	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio padrão
PN - NC e NSC	Latência média do sono no TLMS	95	0,5	11,7	4,0	3,8	± 0,82
	N.º de SOREM's	79	2,0	4,0	2,0	2,7	± 1,30
	Latência média do REM no TLMS	48	0,4	15,3	5,4	4,3	± 3,72
PSN	Latência média do sono no TLMS	50	1,0	8,9	4,4	4,2	± 1,94
	N.º de SOREM's	53	0,0	1,0	0,4	0,0	± 0,50
	Latência média do REM no TLMS	7	2,0	16,5	9,6	11,0	± 5,49

### 6.2.3.3. Tipagem do HLA

Relativamente aos haplótipos, ao longo dos anos foram pedidas diferentes tipagens de HLA, daí a população total ser diferente nos alelos.

O HLA DQB1\*0602 é o que surge na maioria dos indivíduos nas duas populações (52,5% nos pacientes com diagnóstico e 33,3% nos casos de suspeita). Logo de seguida, o mais prevalente é o HLA DRB1\*1501 (40,3% de casos positivos na amostra com o diagnóstico e 10,3% na SN). O DQA1\*0102 está ausente na PSN e ambas as amostras apresentam uma prevalência elevada de outros haplótipos.

A tabela seguinte (tabela 24) resume as prevalências de todos os haplótipos nos indivíduos que realizaram a Tipagem de HLA.

**Tabela 24 – Haplótipos na população com diagnóstico de Narcolepsia e nos casos de suspeita**

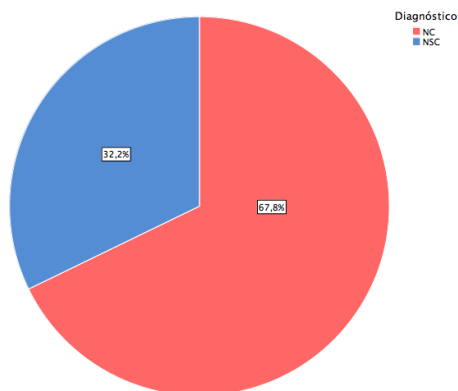
		PN - NC e NSC		PSN	
		N	Valid %	N	Valid %
HLA DQB1*0602	Negativo	66	47,5	26	66,7
	Positivo	73	52,5	13	33,3
	Total	139	100	39	100
HLA DRB1*1501	Negativo	83	59,7	35	89,7
	Positivo	56	40,3	4	10,3
	Total	139	75,6	39	100
HLA DQA1*0102	Negativo	124	89,2	39	100
	Positivo	15	10,8	0	0,0
	Total	139	100	39	100
Outros haplótipos	Negativo	6	8,2	0	0,0
	Positivo	67	91,8	36	100
	Total	104	100	36	100

#### 6.2.4. Diagnóstico

O gráfico 3 e a tabela 25 representam as prevalências dos grupos de diagnóstico possíveis: NC e NSC. Em 177 pacientes (amostra com diagnóstico), 120 têm NC e 57 têm NSC.

**Tabela 25 – Frequências de cada grupo de diagnóstico na população com diagnóstico de Narcolepsia**

		N	Valid %
NC	Negativo	57	32,2
	Positivo	120	67,8
	Total	177	100
NSC	Negativo	120	67,8
	Positivo	57	32,2
	Total	177	100

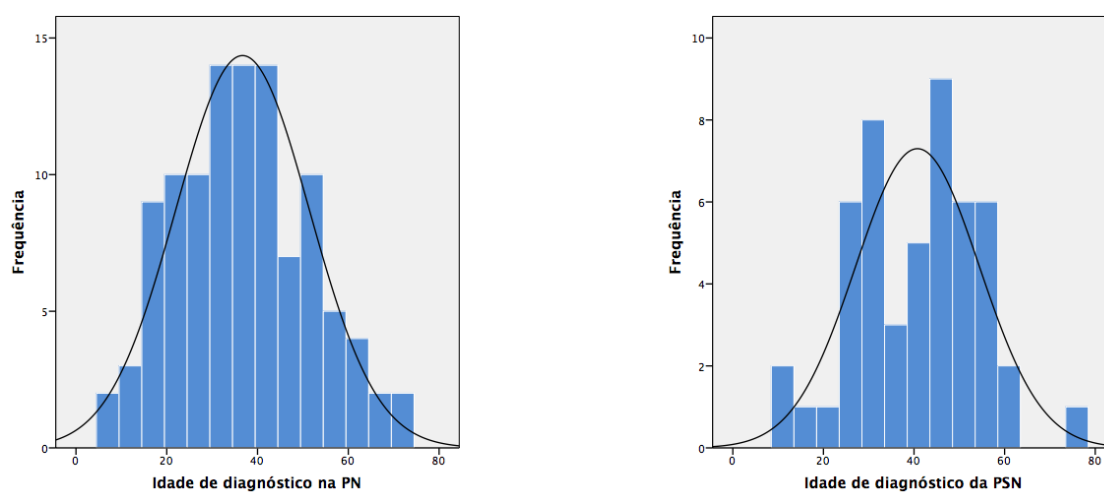


**Gráfico 3 – Representação dos grupos de diagnóstico na população com diagnóstico de Narcolepsia**

Tal como indica a tabela 26, a idade do diagnóstico, na PN, varia entre os 7 e os 72 anos, sendo a média de idade nesse momento de 36,7 anos ( $\pm 14,73$ ), enquanto que nos indivíduos com suspeita de Narcolepsia a média de idade de diagnóstico é de 40,8 anos ( $\pm 13,66$ ).

**Tabela 26 – Idade do diagnóstico na população com diagnóstico de Narcolepsia e nos casos de suspeita**

	N	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio padrão
PN - NC e NSC	106	7	72	36,7	35,0	$\pm 14,73$
PSN	50	11	78	40,8	42,0	$\pm 13,66$



**Figura 9 – Histogramas da distribuição da idade de diagnóstico nos pacientes da PN (histograma à esquerda) e da PSN (histograma à direita)**

O tempo de diagnóstico foi calculado com base na diferença entre a idade em que ocorreu e a idade do início dos sintomas e, na PN, apresenta uma média de 11,4 anos ( $\pm 11,79$ ).

Apesar dos casos de suspeita não apresentarem um diagnóstico, registamos, igualmente, a idade de classificação ou aquela em que foi evidente que se tratava de um caso da PSN. Por isso, também foi possível calcular o tempo que durou desde o primeiro sintoma até o paciente ser consultado, ou seja, o 'tempo de diagnóstico', embora, em termos clínicos este não exista. Nos casos de suspeita, o tempo de 'diagnóstico' é, em média, de 10,9 anos ( $\pm 10,47$ ) e oscila entre 0 e 35 anos (cf. tabela 27).

**Tabela 27 – Tempo de diagnóstico na população com diagnóstico de Narcolepsia e nos casos de suspeita**

	N	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio padrão
PN - NC e NSC	73	0	45	11,4	8,00	$\pm 11,79$
PSN	26	0	35	10,9	9,0	$\pm 10,47$

### 6.2.5. Tratamento

Apesar de o tratamento envolver medidas comportamentais e farmacológicas, na análise estatística apenas determinamos a prevalência dos medicamentos prescritos aos pacientes e a média de dose de Modafinil utilizada.

Como indica a tabela 28, nas duas populações (com e sem diagnóstico) o Modafinil é o medicamento de eleição para a maioria dos pacientes (87,4% na PN e 89,8% na PSN), enquanto que nos pacientes com suspeita de Narcolepsia nenhum toma Metilfenidato e apenas 2,7% da população com diagnóstico o faz.

Os Antidepressivos, tal como outros medicamentos, são prescritos a mais de metade das duas amostras (68,6% da PN, e 62% da PSN tomam Antidepressivos).

Como se pode observar ainda, na tabela 29, a média de dose de Modafinil prescrita aos pacientes com diagnóstico é de 100,3 mg ( $\pm 0,49$ ) e aos casos de suspeita é de 100,1 mg.

**Tabela 28 – Medicamentos usados na população com diagnóstico de Narcolepsia e nos casos de suspeita**

		PN - NC e NSC		PSN	
		N	Valid %	N	Valid %
Modafinil	Negativo	14	12,6	5	10,2
	Positivo	97	87,4	44	89,8
	Total	111	100	49	100
Metilfenidato	Negativo	108	97,3	49	100
	Positivo	3	2,7	0	0,0
	Total	111	100	40	100
Antidepressivos	Negativo	32	31,4	19	38,0
	Positivo	70	68,6	31	62,0
	Total	102	100	50	100
Outros	Negativo	17	16,0	14	28,0
	Positivo	89	84,0	36	72,0
	Total	106	100	50	100

**Tabela 29 – Dose de Modafinil na população com diagnóstico de Narcolepsia e nos casos de suspeita**

	N	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio padrão
PN - NC e NSC	72	50	200	100,3	100,0	± 0,49
PSN	34	50	200	100,1	100,0	± 0,45

### 6.2.6. N.º de consultas e evolução da doença

Foi possível determinar o número de consultas em 107 pacientes com o diagnóstico e 51 casos de suspeita, conforme mostra a tabela 30. A média de consultas, na PN, é de 4,3 ( $\pm 2,90$ ), com 1 no mínimo 1 e no máximo 16; na PSN a média é de 3,8 ( $\pm 2,15$ ), com 2 no mínimo 2 e 12 no máximo.

**Tabela 30 – N.º de consultas na população com diagnóstico de Narcolepsia e nos casos de suspeita**

	N	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio padrão
PN - NC e NSC	107	1	16	4,3	3,0	± 2,90
PSN	51	2	12	3,8	3,0	± 2,15

A evolução da doença foi positiva em 64,3% dos doentes com diagnóstico e 81,8% dos casos de suspeita (cf. tabela 31).

**Tabela 31 – Evolução da doença na população com diagnóstico de Narcolepsia e nos casos de suspeita**

	PN - NC e NSC		PSN	
	N	Valid %	SN	Valid %
Negativa	30	35,7	8	18,2
Positiva	54	64,3	36	81,8
Total	84	100	44	100

### **6.3. Análise de associação bivariada**

Antes demais, deve-se referir que para a análise bivariada foram excluídos os casos da PSN, uma vez que não têm o diagnóstico de Narcolepsia e poderão enviesar os resultados.

#### **6.3.1. Medidas de correlação**

Antes de passarmos à comparação entre grupos, aplicamos testes aos coeficientes de correlação linear de *Pearson* e de correlação ordinal de *Spearman* para testar se existe relação entre as variáveis contínuas e qual é a direção e intensidade dessa associação.

A tabela seguinte (tabela 32) apresenta os valores de *Pearson* para as variáveis paramétricas e os valores de *Spearman* para as variáveis não paramétricas.

Tabela 32 – Correlação bivariada das variáveis quantitativas (continua na página 72)

		Idade	Início dos sintomas	Idade de diagnóstico	Tempo de diagnóstico	Latência média do sono na PSG	Latência média do REM na PSG	Latência média do sono no TLMS	Latência média do REM no TLMS	N.º de SOREM's	Dose do Modafinil	N.º de consultas
Idade	Correlação <i>p</i> N											
Idade de início dos sintomas	Correlação <i>p</i> N	0,534 <b>&lt; 0,005</b> 129										
Idade do diagnóstico	Correlação <i>p</i> N	0,947 <b>&lt; 0,005</b> 106	0,649 <b>&lt; 0,005</b> 73									
Tempo de diagnóstico	Correlação <i>p</i> N	0,604 <b>&lt; 0,005</b> 73	-0,244 <b>0,037</b> 73	0,579 <b>&lt; 0,005</b> 73								
Latência média do sono na PSG	Correlação <i>p</i> N	0,066• 0,649 50	-0,011• 0,951 37	-0,014• 0,926 49	0,023• 0,896 36							
Latência média do REM na PSG	Correlação <i>p</i> N	0,036 0,802 51	-0,050 0,771 37	0,008 0,954 50	0,159 0,353 36	0,441• <b>0,002</b> 49						

		Idade	Início dos sintomas	Idade de diagnóstico	Tempo de diagnóstico	Latência média do sono na PSG	Latência média do REM na PSG	Latência média do sono no TLMS	Latência média do REM no TLMS	N.º de SOREM's	Dose do Modafinil	N.º de consultas
Latência média do sono no TLMS	Correlação <i>p</i> N	0,063 0,546 95	0,078 0,536 65	0,071 0,498 93	0,002 0,986 64	0,350• <b>0,013</b> 50	0,214 0,135 50					
Latência média do REM no TLMS	Correlação <i>p</i> N	0,342 <b>0,017</b> 48	0,293 0,092 34	0,287 0,056 45	0,154 0,400 32	0,108• 0,537 35	0,324 0,058 35	0,557 <b>&lt; 0,005</b> 45				
N.º SOREM's	Correlação <i>p</i> N	-0,326• <b>&lt; 0,005</b> 111	-0,137• 0,237 76	-0,274• <b>0,005</b> 102	-0,341• <b>0,004</b> 69	-0,401• <b>0,004</b> 49	0,76• <b>0,07</b> 0,07	-0,448• <b>&lt; 0,005</b> 94	-0,434• <b>0,003</b> 46			
Dose do Modafinil	Correlação <i>p</i> N	-0,079• 0,507 71	-0,245• 0,093 48	-0,161• 0,179 71	0,074• 0,618 48	-0,304• 0,081 34	-0,255• 0,146 34	-0,187• 0,130 67	-0,282• 0,162 26	0,322• <b>0,007</b> 70		
N.º de consultas	Correlação <i>p</i> N	0,136• 0,162 107	-0,035• 0,772 73	0,080• 0,417 106	-0,163• 0,168 73	0,201• 0,166 49	0,286• <b>0,044</b> 50	-0,095• 0,360 94	-0,099• 0,511 46	-0,097• 0,328 103	-0,026• 0,826 72	

• Valor de Spearman



Como se verifica na tabela 32, a idade está associada à idade de início dos sintomas, à idade de diagnóstico, ao tempo de diagnóstico e à latência do REM no TLMS de forma positiva, ou seja, todas estas variáveis variam no mesmo sentido. Também está associada ao n.º de SOREM's, contudo, a direção da associação é inversa – quando a idade aumenta, o n.º de SOREM's diminui.

A relação entre a idade de início dos sintomas e a idade de diagnóstico e o tempo de diagnóstico é estatisticamente significativa. No entanto, enquanto que a associação entre a idade de início de sintomas, a idade e a idade de diagnóstico ocorre no mesmo sentido, no caso do tempo de diagnóstico é negativa.

A idade de diagnóstico também apresenta uma relação estatisticamente significativa com o tempo de diagnóstico e o n.º de SOREM's. Quando a idade de diagnóstico aumenta, o n.º de SOREM's diminui e as outras variáveis, referidas acima e com que tem relação significativa, aumentam.

Além do tempo de diagnóstico estar inversamente relacionado com a idade de início dos sintomas, também o está com o n.º de SOREM's.

Relativamente à latência média do sono na PSG, pode-se afirmar que está positivamente correlacionada com a latência do REM na PSG, a latência do sono no TLMS e, igualmente, correlacionada com o n.º de SOREM's, mas de forma oposta.

A latência média do REM na PSG também está correlacionada com o n.º de SOREM's e o n.º de consultas. A relação só é inversa com o n.º de SOREM's.

A latência média do sono no TLMS evolui no mesmo sentido que a latência média do REM no TLMS (e a latência média do sono na PSG). Com o n.º de SOREM's, a evolução das variáveis ocorre no sentido oposto.

Além das relações apontadas acima, a latência média do REM no TLMS e o n.º de SOREM's estão correlacionadas negativamente.

O n.º de SOREM's é a variável com mais associações, exceto com a idade de início de sintomas e o n.º de consultas. Todas as relações evoluem no sentido oposto, exceto a da com a dose de Modafinil que é positiva.

Por fim, a dose de Modafinil só se correlaciona com o n.º de SOREM's e ambas as variáveis evoluem no mesmo sentido.

O esquema abaixo (figura 10) resume as correlações, mais importantes, entre as variáveis.

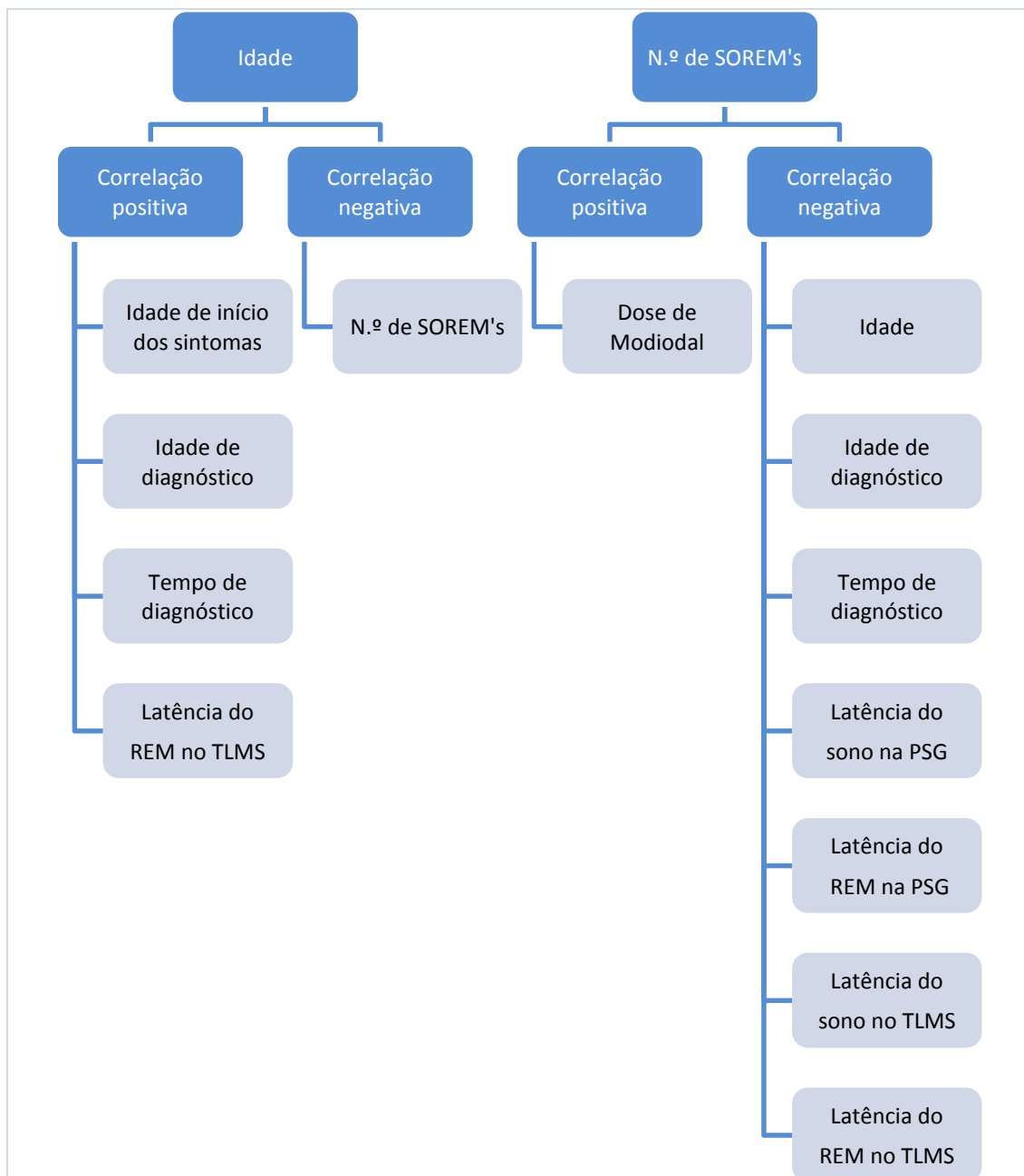


Figura 10 – Esquema representativo das correlações positivas e negativas mais relevantes para este trabalho

### 6.3.2. Comparação das variáveis entre grupos

Para a análise de associação das variáveis entre grupos também foram excluídos os casos de SN.

Tendo em conta o tipo de dados, o número da amostra, a distribuição da normalidade das variáveis e os objetivos pretendidos foram selecionados os seguintes

testes: o *T-student* e o *Mann-Whitney*, para as variáveis quantitativas, e o *Chi-quadrado*, para as variáveis qualitativas.

O objetivo principal é verificar se existem diferenças na distribuição destas variáveis nos grupos de diagnóstico (NC e NSC), nas crianças e adultos e nas populações com HLA DQB1\*0602 positivo e negativo.

De seguida, encontram-se os resultados da aplicação destes testes.

### **6.3.2.1. Variáveis quantitativas entre grupos**

Da correlação bivariada realizada anteriormente, já se compreendeu que existem correlações positivas e negativas entre as variáveis contínuas.

#### **6.3.2.1.1. Variáveis quantitativas e os grupos de diagnóstico (NC e NSC)**

A tabela seguinte (tabela 33) resume os dados estatísticos da associação entre as variáveis contínuas e os grupos de diagnóstico da PN (NC e NSC).

Pode concluir-se que só se verificam diferenças estatisticamente significativas entre os grupos NC e NSC, na latência média do REM no TLMS ( $p = 0,020$ ), no n.º de SOREM's ( $p = 0,017$ ), na dose de Modafinil ( $p < 0,005$ ) e no n.º de consultas ( $p = 0,025$ ).

Embora as latências do REM sejam patológicas nos dois grupos de diagnóstico ( $\leq 8$  minutos), os sujeitos com NC apresentam uma latência inferior à dos pacientes com NSC.

Com o n.º de SOREM's verifica-se o mesmo: os pacientes com NC têm uma média de SOREM's superior (3,1 contra 2,4). O valor de *mean rank* (48,56) é superior na NC e indica-nos que a significância resulta do facto dos pacientes com NC terem maior média de SOREM's. Além disso, analisando o gráfico 4, pode aferir-se que existem mais pacientes com cataplexia e 2 SOREM's.

A média da dose de Modafinil e o respetivo *mean rank* são superiores nas pessoas com cataplexia, ou seja, as diferenças entre os grupos resultam do facto dos catapléticos tomarem uma dose superior deste medicamento.

Por fim, no que diz respeito à tabela 33, os pacientes sem cataplexia têm, em média, menos consultas e, tal como indica o valor de *mean rank*, a significância entre as variáveis deriva da constatação de que o grupo da NC tem em média mais consultas.

O tempo de diagnóstico não apresenta diferenças significativas nos dois grupos de diagnóstico, uma vez que o *p* está no limite inferior da não significância. No entanto, do ponto de vista clínico, se o *p* fosse inferior a 0,05, podia aferir-se que o tipo de diagnóstico tem influência no tempo de diagnóstico, sendo maior nos pacientes com cataplexia, o que não era esperado.

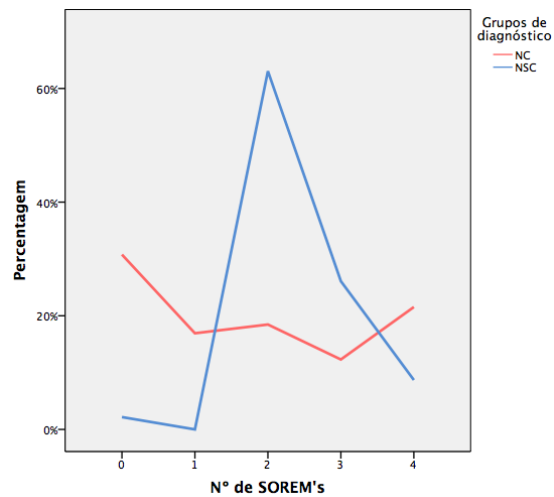
**Tabela 33 – Variáveis quantitativas nos grupos de diagnóstico (NC e NSC)**

	Grupo	N	Média	Desvio padrão	<i>p</i>	Teste aplicado	<i>Mean Rank</i>
Idade no momento da recolha dos dados	NC	118	46,1	16,22	0,070	■	-
	NSC	57	41,6	13,07			
Idade de início dos sintomas	NC	91	24,0	11,85	0,351	■	□
	NSC	40	26,5	14,74			
Idade do diagnóstico	NC	63	37,1	16,05	0,739	■	-
	NSC	43	36,1	12,71			
Tempo de diagnóstico (anos)	NC	45	13,3	13,74	0,051	■	-
	NSC	28	8,5	6,91			
Latência média do sono na PSG (minutos)	NC	28	11,6	12,38	0,323	◆	23,70
	NSC	22	14,8	17,09			27,80
Latência média do REM na PSG (minutos)	NC	29	87,7	93,10	0,426	■	-
	NSC	22	72,1	41,31			
Latência média do sono no TLMS (minutos)	NC	56	3,0	2,55	0,957	■	-
	NSC	39	4,0	2,32			
Latência média do REM no TLMS (minutos)	NC	20	3,9	3,41	<b>0,020</b>	■	-
	NSC	28	6,4	3,64			
N.º SOREM's	NC	34	3,1	0,89	<b>&lt;0,005</b>	◆	48,56
	NSC	45	2,4	0,67			33,53
Dose do Modafinil (mg)	NC	47	100,5	0,49	<b>&lt; 0,005</b>	◆	42,22
	NSC	25	100,0	0,35			25,74
N.º de consultas	NC	63	4,9	3,32	<b>0,025</b>	◆	59,49
	NSC	44	3,4	1,83			46,14

■ Teste de T-student (para variáveis paramétricas)

◆ □ Teste de Mann-Whitney (para variáveis não paramétricas)

- Sem valor de *Mean Rank* (é uma varável paramétrica)



**Gráfico 4 – N.º de SOREM's nos grupos de diagnóstico**

#### **6.3.2.1.2. Variáveis quantitativas e os grupos de crianças e adultos**

A tabela 34, abaixo inscrita, resume os dados estatísticos da associação entre as variáveis contínuas e o grupo de crianças ou adultos (distinção feita conforme a idade de início dos sintomas).

Pode verificar-se que a idade atual, a idade de início de sintomas e a idade de diagnóstico são diferentes nas crianças nos e adultos. O tempo de diagnóstico também é diferente em cada grupo e diminui à medida que a idade aumenta.

Para as restantes variáveis não existem evidências estatísticas de que existam diferenças entre o grupo pediátrico e o adulto.

**Tabela 34 – Variáveis quantitativas nas crianças ou adultos, conforme a idade de início dos sintomas**

	Grupo	N	Média	Desvio padrão	<i>p</i>	Teste aplicado	Mean rank
Idade no momento da recolha dos dados	Crianças	68	38,7	16,10	<b>&lt; 0,005</b>	■	-
	Adultos	61	51,2	10,86			
Idade de início dos sintomas	Crianças	69	14,7	4,43	<b>&lt; 0,005</b>	■	-
	Adultos	62	35,9	9,34			
Idade do diagnóstico	Crianças	38	30,7	15,57	<b>&lt; 0,005</b>	■	-
	Adultos	35	42,8	11,63			
Tempo de diagnóstico (anos)	Crianças	38	15,6	13,90	<b>0,001</b>	■	-
	Adultos	35	6,9	6,59			
Latência média do sono na PSG (minutos)	Crianças	22	10,5	8,83	0,676	◆	19,61
	Adultos	15	12,3	14,87			18,10
Latência média do REM na PSG (minutos)	Crianças	23	84,7	67,23	0,741	■	-
	Adultos	14	93,7	96,60			
Latência média do sono no TLMS (minutos)	Crianças	33	3,7	2,01	0,160	■	-
	Adultos	32	4,6	2,91			
Latência média do REM no TLMS (minutos)	Crianças	19	4,4	3,21	0,133	■	-
	Adultos	15	6,4	4,20			
N.º SOREM's	Crianças	29	2,8	0,87	0,635	◆	28,97
	Adultos	26	2,6	0,76			26,92
Dose do Modafinil (mg)	Crianças	23	100,4	0,53	0,148	◆	27,17
	Adultos	25	100,2	0,43			22,04
N.º de consultas	Crianças	38	4,4	2,93	0,978	◆	36,93
	Adultos	35	4,7	3,45			37,07

■ Teste de T-student (para variáveis paramétricas)

◆ Teste de Mann-Whitney (para variáveis não paramétricas)

- Sem valor de *Mean Rank* (é uma varável paramétrica)

Se fizermos a comparação das mesmas variáveis com os grupos de adultos e crianças tendo em conta a idade do diagnóstico, verificamos que a relação estatisticamente significativa ocorre, do mesmo modo, com as variáveis idade, idade de início de sintomas, idade de diagnóstico e tempo de diagnóstico.

Neste caso, a significância também se verifica com a variável n.º de SOREM's ( $p < 0,005$ ), ou seja, a média de n.º de SOREM's é diferente nas duas amostras, sendo maior nas crianças no momento do diagnóstico (tabela 35).

**Tabela 35 – Variáveis quantitativas significativas nas crianças ou adultos, conforme a idade de diagnóstico**

	Grupo	N	Média	Desvio padrão	<i>p</i>	Teste aplicado	Mean rank
Idade no momento da recolha dos dados	Crianças	18	19,8	6,63	<b>&lt;0,005</b>	■	?
	Adultos	88	47,2	13,24			
Idade de início de sintomas	Crianças	13	12,1	4,48	<b>&lt;0,005</b>	■	-
	Adultos	60	27,9	12,07			
Idade de diagnóstico	Crianças	18	16,0	4,06	<b>&lt;0,005</b>	■	-
	Adultos	88	40,9	12,32			
Tempo de diagnóstico (anos)	Crianças	13	3,7	4,01	<b>0,008</b>	■	-
	Adultos	60	13,1	12,25			
N.º SOREM's	Crianças	15	3,4	0,91	<b>&lt;0,005</b>	◆	52,03
	Adultos	59	2,6	0,73			33,81

■ Teste de T-student (para variáveis paramétricas)

◆? Teste de Mann-Whitney (para variáveis não paramétricas)

- Sem valor de *Mean Rank* (é uma varável paramétrica)

### 6.3.2.1.3. Variáveis quantitativas e os grupos com HLA DQB1\*0602 positivo ou negativo

A estatística abaixo apresentada contempla, apenas, os casos de pacientes que realizaram a Tipagem do haplótipo DQB1\*0602.

A tabela 36, apresenta os dados resultantes da associação entre as variáveis contínuas e os grupos de pacientes com o HLA DQB1\*0602 positivo ou negativo.

Pode verificar-se que a latência média do REM no TLMS ( $p < 0,013$ ), o nº. de SOREM's ( $p < 0,013$ ) e a dose de Modafinil ( $p < 0,048$ ) são diferentes nos pacientes com o haplótipo positivo ou negativo.

A positividade do HLA está associada a uma latência média do REM inferior (3,8 minutos contra 7 minutos) e nº. médio de SOREM' superior (2,9 contra 2,4), apesar de, em ambos os grupos, a média de resultados do TLMS serem patológicas.

Para as restantes variáveis não existem evidências estatísticas de que existam diferenças entre os grupos.

**Tabela 36 - Variáveis quantitativas nos grupos com HLA DQB1\*0602 positivo e negativo**

	Grupo	N	Média	Desvio padrão	<i>p</i>	Teste aplicado	Mean Rank
Idade no momento da recolha dos dados	HLA negativo	64	45,3	14,08	0,967	■	-
	HLA positivo	73	45,1	17,53			
Idade de início dos sintomas	HLA negativo	46	26,9	13,62	0,105	■	□
	HLA positivo	60	22,8	12,00			
Idade do diagnóstico	HLA negativo	29	38,2	12,51	0,357	■	-
	HLA positivo	43	34,9	17,35			
Tempo de diagnóstico (anos)	HLA negativo	18	10,8	11,14	0,680	■	-
	HLA positivo	33	12,4	13,63			
Latência média do sono na PSG (minutos)	HLA negativo	14	10,8	15,04	0,492	◆	17,82
	HLA positivo	18	9,5	13,90			15,47
Latência média do REM na PSG (minutos)	HLA negativo	16	77,6	45,05	0,592	■	-
	HLA positivo	18	91,0	89,01			
Latência média do sono no TLMS (minutos)	HLA negativo	29	4,4	2,90	0,170	■	-
	HLA positivo	36	3,5	2,35			
Latência média do REM no TLMS (minutos)	HLA negativo	13	7,0	3,67	<b>0,013</b>	■	-
	HLA positivo	18	3,8	3,08			
N.º SOREM's	HLA negativo	34	2,4	0,69	<b>0,013</b>	◆	31,40
	HLA positivo	41	2,9	0,88			43,48
Dose do Modafinil (mg)	HLA negativo	21	1,2	0,52	<b>0,048</b>	◆	21,50
	HLA positivo	30	1,5	0,53			29,15
N.º de consultas	HLA negativo	30	3,7	2,37	0,070	◆	31,70
	HLA positivo	43	5,2	3,18			40,70

■ Teste de T-student (para variáveis paramétricas)

◆ □ Teste de Mann-Whitney (para variáveis não paramétricas)

- Sem valor de *Mean Rank* (é uma variável paramétrica)

### 6.3.2.2. Variáveis qualitativas entre grupos

Para o estudo das variáveis qualitativas entre grupos aplicou-se o teste independência de *Chi-quadrado*.

Essa análise dividiu-se em três fases: na primeira verificou-se se existem diferenças dessas variáveis nos grupos de diagnóstico (NC e NSC), na segunda, nos grupos classificados como criança ou adulto, conforme a idade de início dos sintomas



ou a idade de diagnóstico, e na terceira e última fase, nos grupos com o HLA DQB1\*0602 positivo e negativo.

Relembramos que para esta análise foram excluídos os casos de SN.

### 6.3.2.2.1. Variáveis qualitativas e os grupos de diagnóstico (NC e NSC)

Tal como evidencia a tabela 37, o gênero não apresenta diferenças com significado estatístico entre os grupos de diagnóstico: 50,0% das mulheres e dos homens têm NC, enquanto que, na NSC 52,5% são mulheres e 47,4% são homens ( $\chi^2 = 0,107$  e  $p = 0,743$ ).

**Tabela 37 – Gênero nos grupos de diagnóstico**

		NC	NSC	Total
Feminino	N	60	30	90
	% <i>within groups</i>	50,0	52,5	50,8
	Resíduos ajustados	-0,3	0,3	
Masculino	N	60	27	87
	% <i>within groups</i>	50,0	47,4	49,2
	Resíduos ajustados	0,3	-0,3	
Total	N	120	57	177
	% <i>within groups</i>	100	100	100
<i>Odds ratio</i>	0,900			
<i>p</i>	0,743			
$\chi^2$	0,107			

No grupo de sujeitos com NC 92,4% têm > de 20 anos, enquanto que no grupo com NSC são 94,7% ( $\chi^2 = 0,321$  e  $p = 0,754$ ). Como evidencia a tabela 38, não existem diferenças entre os grupos.

**Tabela 38 – Variável > de 20 anos nos grupos de diagnóstico**

		NC	NSC	Total
	Não	9	3	12
	<i>% within groups</i>	7,6	5,3	6,8
	Resíduos ajustados	0,6	-0,6	
> de 20 anos	Sim	110	54	164
	<i>% within groups</i>	92,4	94,7	93,2
	Resíduos ajustados	-0,6	0,6	
Total	N	119	57	176
	<i>% within groups</i>	100	100	100
<i>Odds ratio</i>	1,473			
<i>p</i>	0,754●			
$\chi^2$	0,321			

● Teste de Fisher

Relativamente à idade de início dos sintomas, os grupos de diagnóstico não apresentam diferenças estatísticas significativas.

Existem 47,3% de adultos na NC e 47,5% na NSC; as crianças representam 52,7% dos pacientes com NC e 52,5% dos sujeitos com NSC ( $\chi^2 = 0,001$  e  $p = 0,979$ ).

Conforme mostra a tabela 39, no momento do início de sintomas, mais de metade da população (52,7%) tinha  $\leq 20$  anos.

**Tabela 39 – Prevalência das crianças e adultos (mediante a idade de início dos sintomas) nos grupos de diagnóstico**

		NC	NSC	Total	
Criança ou adulto, conforme a idade de início dos sintomas	Criança	N	48	21	69
		% <i>within groups</i>	52,7	52,5	52,7
		Resíduos ajustados	0,0	0,0	
	Adulto	N	43	19	62
		% <i>within groups</i>	47,3	47,5	47,3
		Resíduos ajustados	0,0	0,0	
	Total	N	91	40	131
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		1,010		
<i>p</i>		0,979			
$\chi^2$		0,001			

A tabela 40 demonstra que existem diferenças no tipo de instrução entre os grupos de diagnóstico ( $p = 0,034$  e  $\chi^2 = 6,730$ ).

Dentro do grupo de licenciados existem mais pacientes com NSC (68,5%), enquanto que no grupo da NC predomina o secundário (46,0%).

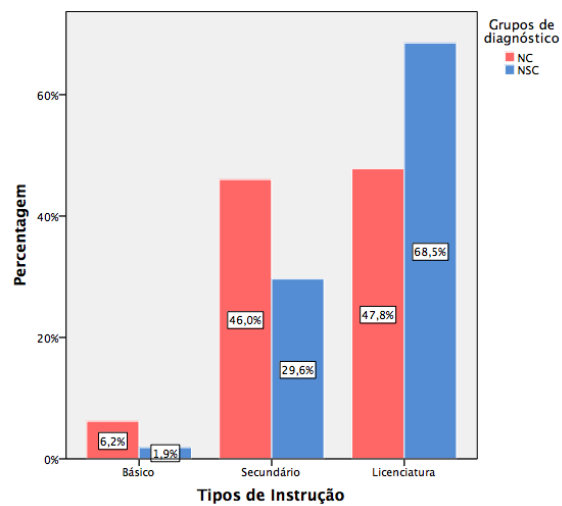
Através da análise dos resíduos, verifica-se que as células responsáveis pela rejeição de  $H_0$  são ter uma licenciatura para os pacientes com NSC e ter o secundário para os sujeitos com NC (cf. tabela 40 e gráfico 5).

Não foi possível calcular o *odds ratio*, uma vez que não se trata de uma tabela de contingência 2x2.

**Tabela 40 – Tipos de instrução nos grupos de diagnóstico**

		NC	NSC	Total	
Tipos de instrução	Básico	N	7	1	8
		% <i>within groups</i>	6,2	1,9	4,8
		Resíduos ajustados	1,2	-1,2	
Secundário	N	52	16	68	
	% <i>within groups</i>	46,0	29,6	40,7	
	Resíduos ajustados	<b>2,0</b>	-2,0		
Licenciatura	N	54	37	91	
	% <i>within groups</i>	47,8	68,5	54,5	
	Resíduos ajustados	-2,5	<b>2,5</b>		
Total	N	113	54	167	
	% <i>within groups</i>	100	100	100	
$p$	<b>0,034•</b>				
$\chi^2$	6,730				

• Teste de Fisher



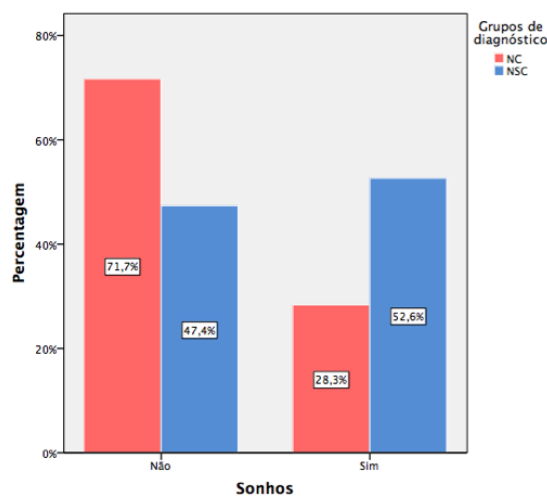
**Gráfico 5 – Tipos de instrução de cada grupo de diagnóstico**

Os dados da tabela 41 e do gráfico 6 sugerem que existe associação entre o ato de sonhar e o tipo de diagnóstico ( $\chi^2 = 9,884$  e  $p = 0,002$ ).

A análise dos resíduos indica uma forte associação entre sonhar e ter NSC (71,7%). Conclui-se, ainda, que existe um risco acrescido de 2,810 de as pessoas que sonham terem NSC (OR: 2,810; IC 0,95% [1,461; 5,406]).

**Tabela 41 – Sonhos nos grupos de diagnóstico**

		NC	NSC	Total	
Sonhar	Não	N	86	27	113
		% <i>within groups</i>	71,7	47,4	63,8
		Resíduos ajustados	<b>3,1</b>	-3,1	
	Sim	N	34	30	64
		% <i>within groups</i>	28,3	52,6	36,2
		Resíduos ajustados	-3,1	<b>3,1</b>	
Total	N	120	57	177	
	% <i>within groups</i>	100	100	100	
<i>Odds ratio</i>		2,810			
<i>p</i>		<b>0,002</b>			
$\chi^2$		9,884			



**Gráfico 6 – Frequência dos sonhos nos grupos de diagnóstico**

Ao contrário do que acontece no caso dos sonhos, com os pesadelos não existe relação significativa entre os grupos de diagnóstico (cf. tabela 42). Na NC 90,0% dos pacientes não têm pesadelos, enquanto que na NSC em 89,5% verifica-se o mesmo ( $\chi^2 = 0,012$  e  $p = 0,914$ ).

Apenas 10,2% dos narcolépticos referem ter pesadelos.

**Tabela 42 – Pesadelos nos grupos de diagnóstico**

		NC	NSC	Total	
Pesadelos	Não	N	108	51	159
		% <i>within groups</i>	90,0	89,5	89,8
		Resíduos ajustados	0,1	-0,1	
	Sim	N	12	6	18
		% <i>within groups</i>	10,0	10,5	10,2
		Resíduos ajustados	-0,1	0,1	
Total	N	120	57	177	
	% <i>within groups</i>	100	100	100	
<i>Odds ratio</i>		1,059			
<i>p</i>		0,914			
$\chi^2$		0,012			

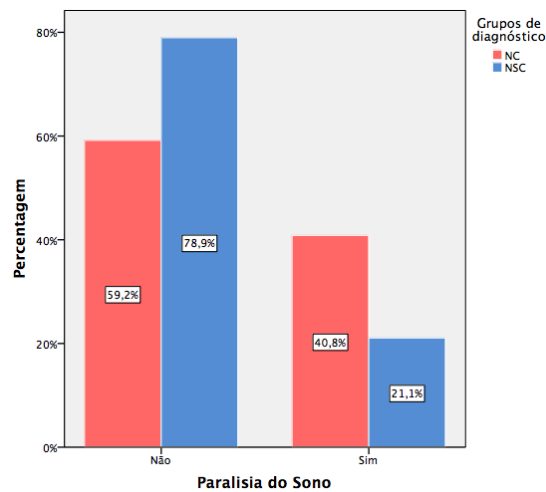
A tabela 43 e o gráfico 7 evidenciam diferenças na prevalência da paralisia do sono entre os grupos de diagnóstico ( $\chi^2 = 6,695$  e  $p = 0,010$ ).

Existem mais pacientes que não têm paralisia do sono (65,5%). Na NSC, 78,9% não tem paralisia do sono, enquanto que na NC são 59,2%.

Os valores positivos dos resíduos demonstram uma ligação forte entre não ter paralisia do sono e possuir o diagnóstico de NSC. Existe um risco diminuído de 0,386 vezes de ter paralisia de sono e ter NC (OR: 0,386; IC 0,95% [0,186; 0,805]).

**Tabela 43 – Paralisia do sono nos grupos de diagnóstico**

		NC	NSC	Total	
Paralisia do sono	Não	N	71	45	116
		% <i>within groups</i>	59,2	78,9	65,5
		Resíduos ajustados	-2,6	<b>2,6</b>	
	Sim	N	49	12	61
		% <i>within groups</i>	40,8	21,1	34,5
		Resíduos ajustados	<b>2,6</b>	-2,6	
Total	N	120	57	177	
	% <i>within groups</i>	100	100	100	
<i>Odds ratio</i>		0,386			
<i>p</i>		<b>0,010</b>			
$\chi^2$		6,695			



**Gráfico 7 – Frequência da paralisia do sono nos grupos de diagnóstico**

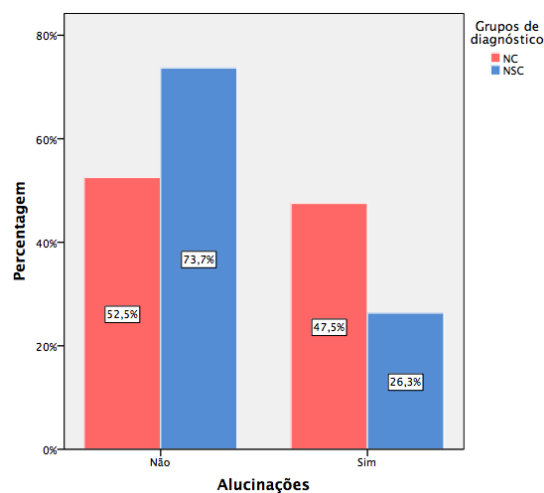
Relativamente às alucinações, como se pode verificar na tabela 44 e no gráfico 8, também existem diferenças de prevalência nos grupos de diagnóstico ( $\chi^2 = 7,187$  e  $p = 0,007$ ).

Existem menos sujeitos com queixas de alucinações (40,7%). Na NC 47,5% têm alucinações, na NSC 26,3% têm as referidas queixas.

Quanto à análise dos resíduos, entende-se que a significância resulta de ter NC e alucinações. O *odds ratio* sugere que existe um risco diminuído de 0,395 de ter o diagnóstico de NC e ter alucinações (OR: 0,395; IC 0,95% [0,198; 0,787]).

**Tabela 44 – Alucinações nos grupos de diagnóstico**

		NC	NSC	Total
Não	N	63	42	105
	% <i>within groups</i>	52,5	73,7	59,3
	Resíduos ajustados	-2,7	<b>2,7</b>	
Sim	N	57	15	72
	% <i>within groups</i>	47,5	26,3	40,7
	Resíduos ajustados	<b>2,7</b>	-2,7	
Total	N	120	57	177
	% <i>within groups</i>	100	100	100
<i>Odds ratio</i>		0,395		
<i>p</i>		<b>0,007</b>		
$\chi^2$		7,187		



**Gráfico 8 – A prevalência das alucinações nos grupos de diagnóstico**

Como era esperado, dos 120 sujeitos com diagnóstico de NC, 100% apresentam o sintoma cataplexia ( $\chi^2 = 177,000$  e  $p < 0,005$ ). É evidente que os resíduos positivos

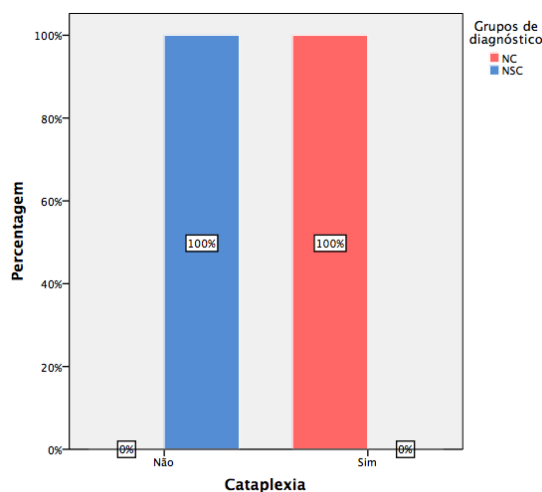


indicam forte associação entre ser cataplético e possuir o diagnóstico de NC (cf. tabela 45 e gráfico 9).

**Tabela 45 – Cataplexia nos grupos de diagnóstico**

		NC	NSC	Total
Cataplexia	Não	N	0	57
		% <i>within groups</i>	0	100
		Resíduos ajustados	-13,3	<b>13,3</b>
	Sim	N	120	0
		% <i>within groups</i>	100	0
		Resíduos ajustados	<b>13,3</b>	-13,3
	Total	N	120	57
		% <i>within groups</i>	100	100
	$p$	-		
$\chi^2$	-			

• Teste de Fisher



**Gráfico 9 – Prevalência da cataplexia nos grupos de diagnóstico**

Em relação aos dados obtidos nos TLMS's, a latência média do sono, não apresenta diferenças significativas entre os grupos de diagnóstico (cf. tabela 46): no grupo de pacientes com NC 95,2% têm latência média  $\leq$  a 8 minutos e nos doentes

com NSC a percentagem é de 94,5 ( $\chi^2 = 0,036$  e  $p = 1,000$ ). Todos os pacientes da NC e da NSC têm  $\geq 2$  SOREM's, por isso, como se trata de uma variável constante, não é possível realizar o teste de independência do *Chi-quadrado*.

**Tabela 46 – Variável  $\leq 8$  minutos de latência média, no TLMS, nos grupos de diagnóstico**

		NC	NSC	Total	
$\leq 8$ minutos de latência média do sono no TLMS	Não	N	5	3	8
		% <i>within groups</i>	4,8	5,5	5,0
		Resíduos ajustados	-0,2	0,2	
	Sim	N	100	52	152
		% <i>within groups</i>	95,2	94,5	95,0
		Resíduos ajustados	0,2	-0,2	
	Total	N	105	55	160
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		0,867		
<i>p</i>		1,000•			
$\chi^2$		0,036			

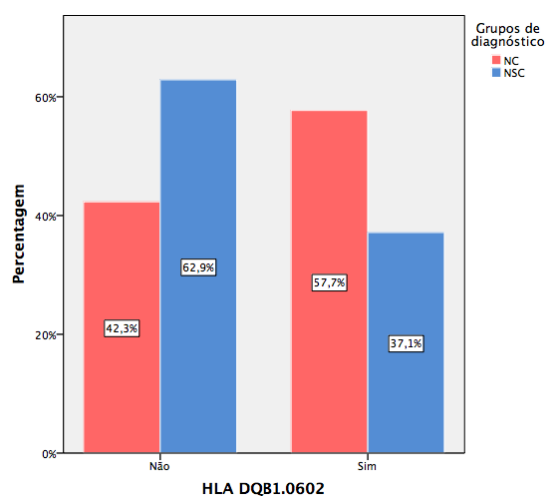
• Teste de Fisher

A análise da tabela 47 e do gráfico 10 comprova a existência de diferenças na distribuição do HLA DQB1\*0602 entre os grupos de diagnóstico ( $\chi^2 = 4,435$  e  $p = 0,035$ ). A maioria da população tem o haplótipo positivo (52,5%). No grupo da NC, o haplótipo é positivo em 57,7%, enquanto que na NSC apenas 37,1% o têm.

Se observarmos os valores positivos dos resíduos, a relação significativa deriva do cruzamento das variáveis HLA DQB1\*0602 positivo e NC. O *odds ratio* comprova que existe um risco diminuído de 0,433 de ter NC e o HLA DQB1\*0602 positivo (OR: 0,433; IC 0,95% [0,197; 0,953]).

**Tabela 47 – HLA DQB1\*0602 nos grupos de diagnóstico**

		NC	NSC	Total
Negativo	N	44	22	66
	% within groups	42,3	62,9	47,5
	Resíduos ajustados	-2,1	<b>2,1</b>	
Positivo	N	60	13	73
	% within groups	57,7	37,1	52,5
	Resíduos ajustados	<b>2,1</b>	-2,1	
Total	N	104	35	139
	% within groups	100	100	100
Odds ratio	0,433			
p	<b>0,035</b>			
$\chi^2$	4,435			



**Gráfico 10 – HLA DQB1\*0602 nos grupos de diagnóstico**

O teste de independência não evidencia diferenças significativas do HLA DQA1\*0102 entre os grupos de diagnóstico (cf. tabela 48).

Apenas 8,7% dos pacientes com NC tem este haplótipo positivo e 17,1% dos com NSC também ( $\chi^2 = 1,960$  e  $p = 0,161$ ).

**Tabela 48 – HLA DQA1\*0102 nos grupos de diagnóstico**

		NC	NSC	Total	
HLA DQA1*0102	Negativo	N	95	29	124
		% <i>within groups</i>	91,3	82,9	89,2
		Resíduos ajustados	1,4	-1,4	
	Positivo	N	9	6	15
		% <i>within groups</i>	8,7	17,1	10,8
		Resíduos ajustados	-1,4	1,4	
	Total	N	104	35	139
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		2,184		
<i>p</i>		0,161			
$\chi^2$		1,960			

Relativamente ao HLA DRB1\*1501 também não apresenta diferenças significativas na sua distribuição entre os grupos de diagnóstico (cf. tabela 49).

Somente 43,3% dos pacientes com NC e 31,4% dos pacientes com NSC têm este haplótipo positivo ( $\chi^2 = 1,526$  e  $p = 0,217$ ).

**Tabela 49 – HLA DRB1\*1501 nos grupos de diagnóstico**

		NC	NSC	Total	
HLA DRB1*1501	Negativo	N	59	24	83
		% <i>within groups</i>	56,7	68,6	59,7
		Resíduos ajustados	-1,2	1,2	
	Positivo	N	45	11	56
		% <i>within groups</i>	43,3	31,4	40,3
		Resíduos ajustados	1,2	-1,2	
	Total	N	104	35	139
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		0,601		
<i>p</i>		0,217			
$\chi^2$		1,526			

A prevalência de outros haplótipos na NC e NSC é elevada (91,8%). Na NC verifica-se em 89,6% dos pacientes e na NSC em 96,0%.

A tabela de contingência (cf. tabela 50) não comprova diferenças estatisticamente significativas ( $\chi^2 = 0,897$  e  $p = 0,657$ ).

**Tabela 50 – Outros haplótipos nos grupos de diagnóstico**

		NC	NSC	Total	
Outros haplótipos	Negativo	N	5	1	6
		% <i>within groups</i>	10,4	4,0	8,2
		Resíduos ajustados	0,9	-0,9	
Positivo	N	43	24	67	
	% <i>within groups</i>	89,6	96,0	91,8	
	Resíduos ajustados	-0,9	0,9		
Total	N	48	25	73	
	% <i>within groups</i>	100	100	100	
<i>Odds ratio</i>		2,791			
<i>p</i>		0,657•			
$\chi^2$		0,897			

• Teste de Fisher

Conforme demonstra a tabela 51, o uso de Modafinil não difere muito na NC e NSC: 86,8% dos doentes com NC tomam-no e 88,4% dos com NSC também ( $\chi^2 = 0,062$  e  $p = 0,804$ ).

**Tabela 51 – Modafinil nos grupos de diagnóstico**

		NC	NSC	Total	
Modafinil	Não	N	9	5	14
		% <i>within groups</i>	13,2	11,6	12,6
		Resíduos ajustados	0,2	-0,2	
	Sim	N	59	38	97
		% <i>within groups</i>	86,8	88,4	87,4
		Resíduos ajustados	-0,2	0,2	
	Total	N	68	43	111
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		1,159		
<i>p</i>		1,000•			
$\chi^2$		0,062			

• Teste de Fisher

Como se pode verificar na tabela 52, com uma significância não significativa, o Metilfenidato é tomado apenas por 2,9% dos pacientes com NC e 2,3% dos indivíduos com NSC ( $\chi^2 = 0,036$  e  $p = 1,000$ ).

**Tabela 52 – Metilfenidato nos grupos de diagnóstico**

		NC	NSC	Total	
Metilfenidato	Não	N	66	42	108
		% <i>within groups</i>	97,1	97,7	97,3
		Resíduos ajustados	-0,2	0,2	
	Sim	N	2	1	3
		% <i>within groups</i>	2,9	2,3	2,7
		Resíduos ajustados	0,2	-0,2	
	Total	N	68	43	111
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		0,786		
<i>p</i>		1,000•			
$\chi^2$		0,036			

• Teste de Fisher

Na amostra, 84,0% dos pacientes toma ainda outros medicamentos (cf. tabela 53). Isso verifica-se em 89,2% pacientes com NC e em 75,6% dos com NSC, não se podendo, por isso, rejeitar a independência das variáveis ( $\chi^2 = 3,464$  e  $p = 0,063$ ).

**Tabela 53 – Outros medicamentos nos grupos de diagnóstico**

		NC	NSC	Total	
Outros medicamentos	Não	N	7	10	17
		% <i>within groups</i>	10,8	24,4	16,0
		Resíduos ajustados	-1,9	1,9	
	Sim	N	58	31	89
		% <i>within groups</i>	89,2	75,6	84,0
		Resíduos ajustados	1,9	-1,9	
	Total	N	65	41	106
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		0,374		
<i>p</i>		0,063			
$\chi^2$		3,464			

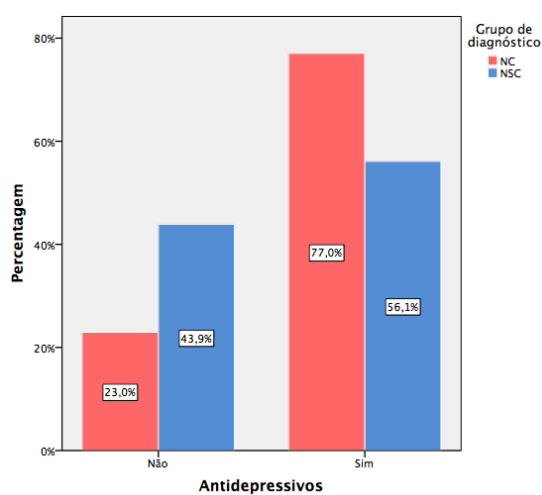
Se observarmos a tabela 54 e o gráfico 11, concluímos que o resultado do *Chi-quadrado* entre os grupos de diagnóstico e os Antidepressivos, permite rejeitar a independência entre as duas variáveis ( $\chi^2 = 4,999$  e  $p = 0,025$ ).

Mais de metade da amostra toma Antidepressivos (68,6%), sendo que 77% são paciente com NC e 56,1% sujeitos com NSC.

Os resíduos ajustados indicam que ter NC e tomar Antidepressivos é a relação responsável pela significância estatística. Existe o risco diminuído de 0,381 vezes de ter NC e tomar Antidepressivos (OR: 0,381; IC 0,95% [0,161; 0,898]).

**Tabela 54 – Antidepressivos nos grupos de diagnóstico**

		NC	NSC	Total	
Antidepressivos	Não	N	14	18	32
		% <i>within groups</i>	23,0	43,9	31,4
		Resíduos ajustados	-2,2	<b>2,2</b>	
	Sim	N	47	23	70
		% <i>within groups</i>	77,0	56,1	68,6
		Resíduos ajustados	<b>2,2</b>	-2,2	
Total	N	61	41	102	
	% <i>within groups</i>	100	100	100	
<i>Odds ratio</i>		0,381			
<i>p</i>		<b>0,025</b>			
$\chi^2$		4,999			



**Gráfico 11 – Frequência da toma de Antidepressivos nos dois grupos de diagnóstico**

Por último, como indica a tabela 55, não existem diferenças na evolução da doença nos grupos de diagnóstico.



A evolução é positiva em 64,3% da amostra e 58,8% têm NC, enquanto que 72,7% não têm ( $\chi^2 = 1,687$  e  $p = 0,194$ ).

**Tabela 55 – Evolução da doença entre os grupos de diagnóstico**

		NC	NSC	Total	
Evolução	Negativa	N	21	9	30
		% <i>within groups</i>	41,2	27,3	35,7
		Resíduos ajustados	1,3	-1,3	
	Positiva	N	30	24	54
		% <i>within groups</i>	58,8	72,7	64,3
		Resíduos ajustados	-1,3	1,3	
	Total	N	51	33	84
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		1,867		
<i>p</i>		0,194			
$\chi^2$		1,687			

#### **6.3.2.2.2. Variáveis qualitativas e os grupos de crianças e adultos (conforme a idade de início dos sintomas e/ou a idade de diagnóstico)**

De seguida, todas as variáveis foram comparadas entre dois grupos: os indivíduos com > 20 anos (adultos) e ≤ 20 anos (crianças), conforme a idade de início dos sintomas. Paralelamente, sempre que se registaram diferenças na distribuição das variáveis qualitativas nos grupos de crianças e adultos, conforme a idade de diagnóstico, também se apresentaram os resultados.

A tabela 56 evidencia que não existe associação estatisticamente significativa entre as variáveis tipo de instrução e criança/adulto ( $\chi^2 = 4,993$  e  $p = 0,085$ ).

A população é composta por mais pacientes licenciados (49,6%). A maioria dos pacientes com início dos sintomas na idade pediátrica tem o secundário (45,5%),

enquanto que 55,7% dos sujeitos com início dos sintomas em adulto, possuem uma licenciatura.

**Tabela 56 – Associação entre a instrução dos pacientes e a sua classificação enquanto pacientes em idade pediátrica ou adulta, conforme a idade de início dos sintomas**

		Criança	Adulto	Total	
Tipos de Instrução	Básico	N	7	1	8
		% <i>within groups</i>	10,6	1,6	6,3
		Resíduos ajustados	2,6	-2,6	
	Secundário	N	30	26	56
		% <i>within groups</i>	45,5	42,6	44,1
		Resíduos ajustados	0,1	-0,1	
	Licenciatura	N	29	34	63
		% <i>within groups</i>	43,9	55,7	49,6
		Resíduos ajustados	-1,3	1,3	
	Total	N	66	61	127
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	$p$	0,085•			
$\chi^2$	4,993				

• Teste de Fisher

O *Chi-quadrado* dos tipos de profissão entre os grupos de criança ou adultos, rejeita a independência entre as duas variáveis ( $\chi^2 = 18,534$  e  $p = 0,001$ ).

A tabela 57 e o gráfico 12 indicam que, na população total, existem mais pacientes com a categoria profissional de colarinho branco (41,4%).

No grupo dos pacientes com início dos sintomas em criança, as categorias profissionais dominantes são o colarinho branco (32,8%) e os serviços (31,3%); nos adultos, mais de metade (50,5%) pertence ao grupo do colarinho branco, sendo os serviços (32,8%) o segundo tipo de profissão mais dominante, tal como nas crianças.

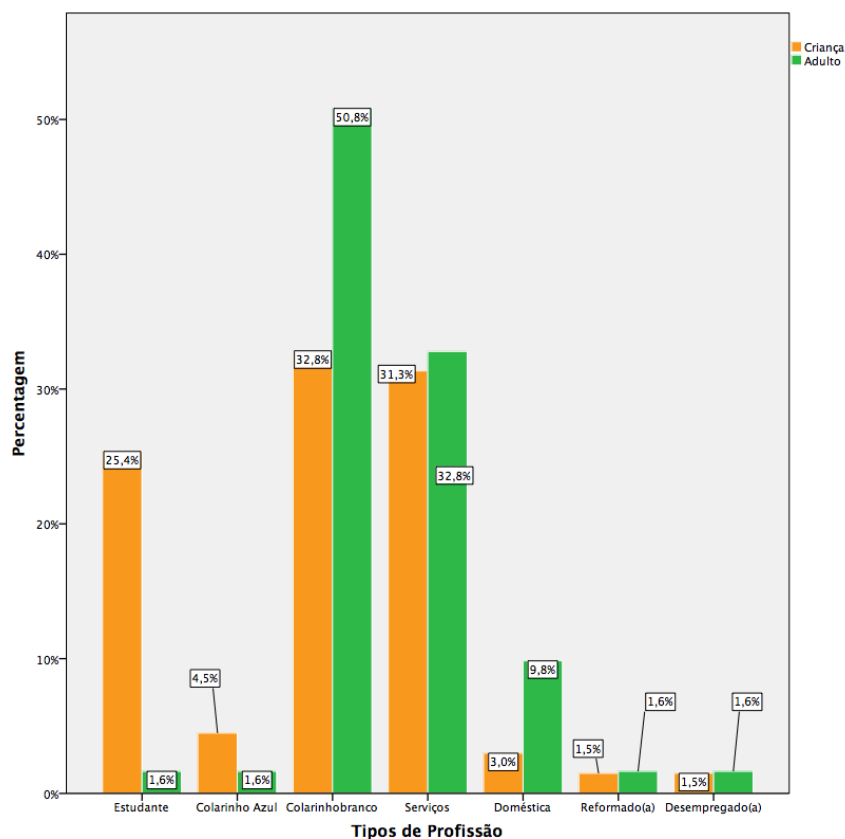
Os resíduos que evidenciam a forte associação entre ser criança e estudante e/ou ser adulto e ter uma profissão de colarinho branco.

Não foi possível calcular o *odds ratio* uma vez que não se trata de uma tabela de contingência 2x2.

**Tabela 57 – Tipos de profissão nos grupos de adultos ou crianças, conforme a idade de início dos sintomas**

		Criança	Adulto	Total
Estudante	N	17	1	18
	% <i>within groups</i>	25,4	1,6	14,1
	Resíduos ajustados	<b>3,9</b>	-3,9	
Colarinho azul	N	3	1	4
	% <i>within groups</i>	4,5	1,6	3,1
	Resíduos ajustados	0,9	-0,9	
Colarinho branco	N	22	31	53
	% <i>within groups</i>	32,8	50,8	41,4
	Resíduos ajustados	-2,1	<b>2,1</b>	
Serviços	N	21	20	41
	% <i>within groups</i>	31,3	32,8	32,0
	Resíduos ajustados	-0,2	0,2	
Doméstica	N	2	6	8
	% <i>within groups</i>	3,0	9,8	6,3
	Resíduos ajustados	-1,6	1,6	
Reformado(a)	N	1	1	2
	% <i>within groups</i>	1,5	1,6	1,6
	Resíduos ajustados	0,1	-0,1	
Desempregado(a)	N	1	1	2
	% <i>within groups</i>	1,5	1,6	1,6
	Resíduos ajustados	0,1	-0,1	
Total	N	67	61	128
	% <i>within groups</i>	100	100	100
<i>p</i>	<b>0,001•</b>			
$\chi^2$	18,534			

• Teste de Fisher



**Gráfico 12 – Tipos de profissão dos indivíduos classificados como crianças ou adultos conforme a idade de início de sintomas**

Pode conferir-se na tabela 58, que o género não apresenta diferenças estatisticamente significativas entre o grupo de crianças e o de adultos ( $\chi^2 = 1,206$  e  $p = 0,272$ ).

No sexo feminino, 41,0% são crianças e 51,6% são adultos; no sexo masculino, 58% são crianças e 48,4% são adultos. O género predominante é o masculino, sobretudo, na idade pediátrica.

**Tabela 58 – Gênero nas criança ou adultos, conforme a idade de início de sintomas**

		Criança	Adulto	Total	
Gênero	Feminino	N	29	32	61
		% <i>within groups</i>	41,0	51,6	46,6
		Resíduos ajustados	-1,1	1,1	
	Masculino	N	40	30	70
		% <i>within groups</i>	58,0	48,4	53,4
		Resíduos ajustados	1,1	-1,1	
Total	N	69	62	131	
	% <i>within groups</i>	100	100	100	
<i>Odds ratio</i>		0,680			
<i>p</i>		0,272			
$\chi^2$		1,206			

Os sonhos não apresentam diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ( $\chi^2 = 0,093$  e  $p = 0,760$ ): 33,6% da população sonha, sendo que 34,8% são crianças e 32,3% são adultos (cf. tabela 59).

**Tabela 59 – Sonhos nas crianças ou adultos, conforme a idade de início de sintomas**

		Criança	Adulto	Total	
Sonhos	Não	N	45	42	87
		% <i>within groups</i>	65,2	67,7	66,4
		Resíduos ajustados	-0,3	0,3	
	Sim	N	24	20	44
		% <i>within groups</i>	34,8	32,3	33,6
		Resíduos ajustados	0,3	-0,3	
Total	N	69	62	131	
	% <i>within groups</i>	100	100	100	
<i>Odds ratio</i>		0,893			
<i>p</i>		0,760			
$\chi^2$		0,093			

Tal como os sonhos, os pesadelos também não apresentam diferenças entre os grupos ( $\chi^2 = 0,642$  e  $p = 0,423$ ).

Apenas 9,2% dos sujeitos referiram ter pesadelos; 7,2% são crianças e 11,3% são adultos (cf. tabela 60).

No entanto, se analisarmos a distribuição dos pesadelos no grupo de crianças e de adultos conforme a idade de diagnóstico, verificam-se diferenças entre os grupos ( $\chi^2 = 4,112$  e  $p = 0,043$ ).

Conforme se pode observar na tabela 61 e no gráfico 13, somente 17% da população se queixa de ter pesadelos. No grupo das crianças são 33,3% e no dos adultos são 13,6%.

A célula residual responsável pelas diferenças é ser criança e ter pesadelos. O risco de ter pesadelos e ser uma criança, no momento do diagnóstico, é de 0,316 vezes (OR: 0,316; IC 0,95% [0,100;1,001]).

**Tabela 60 – Pesadelos nas crianças ou adultos, conforme a idade de início de sintomas**

		Criança	Adulto	Total	
Pesadelos	Não	N	64	55	119
		% <i>within groups</i>	92,8	88,7	90,8
		Resíduos ajustados	0,8	-0,8	
	Sim	N	5	7	12
		% <i>within groups</i>	7,2	11,3	9,2
		Resíduos ajustados	-0,8	0,8	
	Total	N	69	62	131
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		1,629		
<i>p</i>		0,548			
$\chi^2$		0,642			

● Teste de Fisher

Tabela 61 – Pesadelos nas crianças ou adultos, conforme a idade de diagnóstico

		Criança	Adulto	Total	
Pesadelos	Não	N	12	76	88
		% <i>within groups</i>	66,7	86,4	83,0
		Resíduos ajustados	-2,0	<b>2,0</b>	
	Sim	N	6	12	18
		% <i>within groups</i>	33,3	13,6	17,0
		Resíduos ajustados	<b>2,0</b>	-2,0	
Total	N	18	88	106	
	% <i>within groups</i>	100	100	100	
<i>Odds ratio</i>		0,316			
<i>p</i>		<b>0,043</b>			
$\chi^2$		4,112			

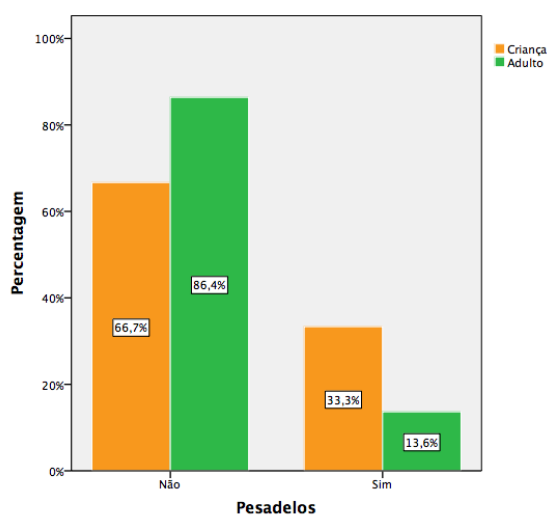


Gráfico 13 – Pesadelos nas crianças ou adultos conforme a idade de diagnóstico

A paralisia do sono é referida por 35,1% dos pacientes. As crianças com paralisia do sono representam 33,3% e os adultos 37,1% (cf. tabela 62).

Os valores de significância não permitem rejeitar a hipótese de independência das variáveis ( $\chi^2 = 0,230$  e  $p = 0,652$ ).

**Tabela 62 – Paralisia do sono nas crianças ou adultos, conforme a idade de início de sintomas**

		Criança	Adulto	Total	
Paralisia do sono	Não	N	46	39	85
		% <i>within groups</i>	66,7	62,9	64,9
		Resíduos ajustados	0,5	-0,5	
	Sim	N	23	23	46
		% <i>within groups</i>	33,3	37,1	35,1
		Resíduos ajustados	-0,5	0,5	
	Total	N	69	62	131
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		1,179		
<i>p</i>		0,652			
$\chi^2$		0,230			

Outro sintoma que não evidencia diferenças entre os grupos é o das alucinações ( $\chi^2 = 0,487$  e  $p = 0,485$ ). Os episódios de alucinações são relatados por 43,5% dos pacientes, sendo que, 46,4% têm  $\leq$  de 20 anos e 40,3% têm  $>$  de 20 anos (cf. tabela 63).

**Tabela 63 – Alucinações nas crianças ou adultos, conforme a idade de início de sintomas**

		Criança	Adulto	Total	
Alucinações	Não	N	37	37	74
		% <i>within groups</i>	53,6	59,7	56,5
		Resíduos ajustados	-0,7	0,7	
	Sim	N	32	25	57
		% <i>within groups</i>	46,4	40,3	43,5
		Resíduos ajustados	0,7	-0,7	
	Total	N	69	62	131
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		0,781		
<i>p</i>		0,485			
$\chi^2$		0,487			



A cataplexia é um sintoma predominante (69,5%), mas entre os grupos não apresenta diferenças ( $\chi^2 = 0,001$  e  $p = 0,979$ ).

As crianças com cataplexia representam 69,6% da população, enquanto que 69,4% são adultos (cf. tabela 64).

**Tabela 64 – Cataplexia nas crianças ou adultos, conforme a idade de início de sintomas**

		Criança	Adulto	Total	
Cataplexia	Não	N	21	19	40
		% <i>within groups</i>	30,4	30,6	30,5
		Resíduos ajustados	0,0	0,0	
	Sim	N	48	43	91
		% <i>within groups</i>	69,6	69,4	69,5
		Resíduos ajustados	0,0	0,0	
	Total	N	69	62	131
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		0,990		
<i>p</i>		0,979			
$\chi^2$		0,001			

Relativamente às latências medidas no TLMS (cf. tabela 65), não existem diferenças estatisticamente significativas.

Tanto a maioria das crianças (96,7%) como dos adultos (91,2%) têm  $\leq 8$  minutos de latência média ao sono ( $\chi^2 = 1,593$  e  $p = 0,261$ ).

O número de SOREM's é  $\geq 2$  em todos os pacientes do grupo das crianças e dos adultos. Sendo assim, como se trata de uma variável constante ( $\geq 2$  SOREM's), não é possível a realização do teste de independência do *Chi-quadrado*.

**Tabela 65 – Prevalência da variável  $\leq 8$  minutos de latência média do sono no TLMS nas criança ou adultos, conforme a idade de início de sintomas**

		Criança	Adulto	Total	
$\leq 8$ minutos de latência média do sono no TLMS	Não	N	2	5	7
		% <i>within groups</i>	3,3	8,8	5,9
		Resíduos ajustados	-1,3	1,3	
	Sim	N	59	52	111
		% <i>within groups</i>	96,7	91,2	94,1
		Resíduos ajustados	1,3	-1,3	
	Total	N	61	57	118
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		0,353		
<i>p</i>		0,261•			
$\chi^2$		1,583			

• Teste de Fisher

O valor de significância obtido da relação entre o HLA DQB1\*0602 e os grupos de crianças ou adultos não permite rejeitar a hipótese de independência das variáveis.

O HLA DQB1\*0602 é positivo em 57,9% das crianças e em 51,0% dos adultos ( $\chi^2 = 0,503$  e  $p = 0,478$ ), como se verifica na tabela 66.

**Tabela 66 – HLA DQB1\*0602 nas crianças ou adultos, conforme a idade de início de sintomas**

		Criança	Adulto	Total	
HLA DQB1*0602	Negativo	N	24	24	48
		% <i>within groups</i>	42,1	49,0	45,3
		Resíduos ajustados	-0,7	0,7	
	Positivo	N	33	25	58
		% <i>within groups</i>	57,9	51,0	54,7
		Resíduos ajustados	0,7	-0,7	
	Total	N	57	49	106
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		0,758		
<i>p</i>		0,478			
$\chi^2$		0,503			

O HLA DRB1\*1501 é positivo em 40,4% das crianças e em 42,9% dos adultos ( $\chi^2 = 0,068$  e  $p = 0,794$ ) – cf. tabela 67.

Se substituirmos analisarmos a distribuição deste haplótipo no grupo de crianças e no grupo de adultos, conforme a idade de diagnóstico, obtêm-se um  $p$  estatisticamente significativo ( $\chi^2 = 3,857$  e  $p = 0,050$ ). Como se pode verificar na tabela 68 e no gráfico 14, 25% dos sujeitos apresenta este haplótipo positivo. Nas crianças ocorre em 43,8% e nos adultos em apenas 19,6%.

Se analisarmos os resíduos ajustados a relação entre ser criança e ter o HLA DRB1\*1502 positivo é a responsável pela significância encontrada. Existe um risco de 0,314 de ser criança e este haplótipo positivo (OR: 0,314; IC 0,95% [0,096;1,031]).

**Tabela 67 – HLA DRB1\*1501 nas crianças ou adultos, conforme a idade de início de sintomas**

		Criança	Adulto	Total
Negativo	N	34	28	62
	% <i>within groups</i>	59,6	57,1	58,5
	Resíduos ajustados	0,3	-0,3	
Positivo	N	23	21	44
	% <i>within groups</i>	40,4	42,9	41,5
	Resíduos ajustados	0,3	-0,3	
Total	N	57	49	106
	% <i>within groups</i>	100	100	100
<i>Odds ratio</i>	1,109			
$p$	0,794			
$\chi^2$	0,068			

Tabela 68 – HLA DRB1\*1501 nas crianças ou adultos, conforme a idade de diagnóstico

		Criança	Adulto	Total
Negativo	N	9	45	54
	% <i>within groups</i>	56,3	80,4	75,0
	Resíduos ajustados	-2,0	<b>2,0</b>	
Positivo	N	7	11	18
	% <i>within groups</i>	43,8	19,6	25,0
	Resíduos ajustados	<b>2,0</b>	-2,0	
Total	N	16	56	72
	% <i>within groups</i>	100	100	100
<i>Odds ratio</i>		0,314		
<i>p</i>		<b>0,050</b>		
$\chi^2$		3,857		

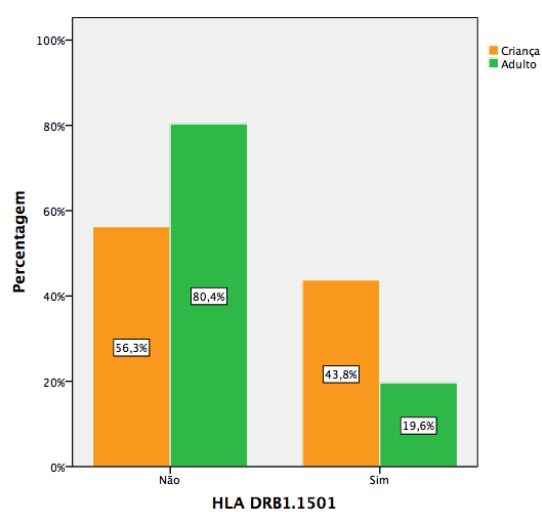


Gráfico 14 –HLA DRB1\*1501 nas crianças ou adultos, conforme a idade de diagnóstico

O HLA DQA1\*0102 apenas é positivo em 15,8% das crianças e em 6,1% dos adultos ( $\chi^2 = 2,453$  e  $p = 0,117$ ) – cf. tabela 69 .

Se testarmos a prevalência deste haplótipo nas crianças ou nos adultos classificados conforme a idade de diagnóstico, verifica-se que existem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ( $\chi^2 = 6,550$  e  $p = 0,010$ ).

Analisando a tabela 70 e o gráfico 15, só 20,8% dos pacientes apresenta este haplótipo na Tipagem de HLA, sendo 43,8% crianças e 14,3% adultos.

Segundo os resíduos ajustados a significância desta relação resulta da forte possibilidade de ser criança, no momento do diagnóstico, e ter o HLA DQA1\*0102 positivo. Existe um risco de 0,214 de ser criança e ter este haplótipo positivo (OR: 0,214; IC 0,95% [0,062;0,740]).

**Tabela 69 – HLA DQA1\*0102 nas crianças ou adultos, conforme a idade de início de sintomas**

		Criança	Adulto	Total	
HLA DQA1*0102	Negativo	N	48	46	94
		% <i>within groups</i>	84,2	93,9	88,7
		Resíduos ajustados	-1,6	1,6	
	Positivo	N	9	3	12
		% <i>within groups</i>	15,8	6,1	11,3
		Resíduos ajustados	1,6	-1,6	
	Total	N	57	49	106
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		0,348		
<i>p</i>		0,137•			
$\chi^2$		2,453			

• Teste de Fisher

Tabela 70 – HLA DQA1\*0102 nas crianças ou adultos, conforme a idade de diagnóstico

		Criança	Adulto	Total
Negativo	N	9	48	57
	% within groups	56,3	85,7	79,2
	Resíduos ajustados	-2,6	<b>2,6</b>	
Positivo	N	7	8	15
	% within groups	43,8	14,3	20,8
	Resíduos ajustados	<b>2,6</b>	-2,6	
Total	N	16	56	72
	% within groups	100	100	100
<i>Odds ratio</i>		0,214		
<i>p</i>		<b>0,010</b>		
$\chi^2$		6,550		

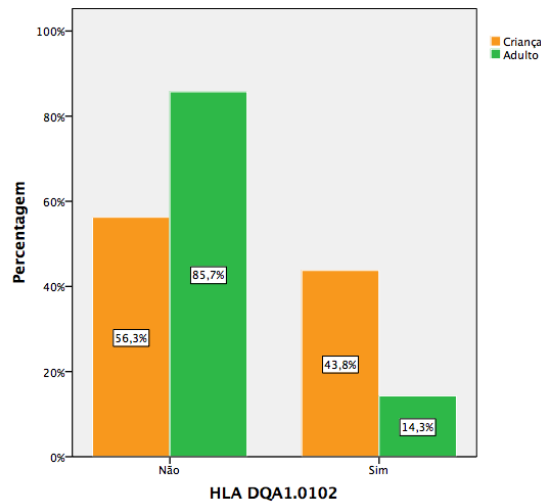


Gráfico 15 –HLA DQA1\*0102 nas crianças ou adultos conforme a idade de diagnóstico

Os outros haplótipos verificam-se em 88,2% dos sujeitos ( $\chi^2 = 0,514$  e  $p = 0,671$ ), como indica a tabela 71.

**Tabela 71 – Outros haplótipos nas crianças ou adultos, conforme a idade de início de sintomas**

		Criança	Adulto	Total	
Outros haplótipos	Negativo	N	4	2	6
		% <i>within groups</i>	14,8	8,3	11,8
		Resíduos ajustados	0,7	-0,7	
	Positivo	N	23	22	45
		% <i>within groups</i>	85,2	91,7	88,2
		Resíduos ajustados	0,7	-0,7	
	Total	N	27	24	51
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		1,913		
<i>p</i>		0,671•			
$\chi^2$		0,514			

• Teste de Fisher

O Modafinil é tomado por 88,7% dos pacientes (cf. tabela 72), 89,5% são crianças e 87,9% são adultos.

Não se verificam diferenças entre as variáveis ( $\chi^2 = 0,045$  e  $p = 1,000$ ).

**Tabela 72 – Modafinil nas crianças ou adultos, conforme a idade de início de sintomas**

		Criança	Adulto	Total	
Modafinil	Não	N	4	4	8
		% <i>within groups</i>	10,5	12,1	11,3
		Resíduos ajustados	-0,2	0,2	
	Sim	N	34	29	63
		% <i>within groups</i>	89,5	87,9	88,7
		Resíduos ajustados	0,2	-0,2	
	Total	N	38	33	71
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		0,853		
<i>p</i>		1,000•			
$\chi^2$		0,045			

• Teste de Fisher

O Metilfenidato só é usado por 2,8% da amostra. Nenhum adulto o toma e no grupo das crianças apenas 5,3% o fazem.

Mediante os resultados apresentados na tabela 73, verifica-se que não é possível rejeitar a hipótese de independência das variáveis ( $\chi^2 = 1,787$  e  $p = 0,495$ ).

**Tabela 73 – Metilfenidato nas crianças ou adultos, conforme a idade de início de sintomas**

		Criança	Adulto	Total	
Metilfenidato	Não	N	36	33	69
		% <i>within groups</i>	94,7	100	97,2
		Resíduos ajustados	-1,3	1,3	
	Sim	N	2	0	2
		% <i>within groups</i>	5,3	0,0	2,8
		Resíduos ajustados	1,3	-1,3	
	Total	N	38	33	66
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		0,522		
<i>p</i>		0,495•			
$\chi^2$		1,787			

• Teste de Fisher

Como se pode observar na tabela 74, 75,4% da amostra recorre ao uso de Antidepressivos. No grupo das crianças, 69,4% tomam medicamentos desta categoria e, no dos adultos, a percentagem é de 81,8.

As diferenças entre os dois grupos não são significativas ( $\chi^2 = 1,420$  e  $p = 0,233$ ).



**Tabela 74 – Antidepressivos nas crianças ou adultos, conforme a idade de início de sintomas**

		Criança	Adulto	Total	
Antidepressivos	Não	N	11	6	17
		% <i>within groups</i>	30,6	18,2	24,6
		Resíduos ajustados	1,2	-1,2	
	Sim	N	25	27	52
		% <i>within groups</i>	69,4	81,8	75,4
		Resíduos ajustados	-1,2	1,2	
	Total	N	36	33	69
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		1,980		
<i>p</i>		0,233			
$\chi^2$		1,420			

Os grupos também não apresentam diferenças quanto à toma de outra medicação ( $\chi^2 = 0,077$  e  $p = 1,000$ ).

Ao todo, 89,9% da população toma outros medicamentos (cf. tabela 75). As crianças que tomam outros medicamentos representam 88,9% e os adultos 90,0%.

**Tabela 75 – Antidepressivos nas crianças ou adultos, conforme a idade de início de sintomas**

		Criança	Adulto	Total	
Outros medicamentos	Não	N	4	3	7
		% <i>within groups</i>	11,1	9,1	10,1
		Resíduos ajustados	0,3	-0,3	
	Sim	N	32	30	62
		% <i>within groups</i>	88,9	90,9	89,9
		Resíduos ajustados	-0,3	0,3	
	Total	N	36	33	69
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		1,250		
<i>p</i>		1,000•			
$\chi^2$		0,077			

• Teste de Fisher

Quanto ao diagnóstico, 69,5% dos pacientes têm NC e 30,5% têm NSC. Entre as crianças 69,6% tem NC e 30,4% e têm NSC. Entre os adultos 69,4% têm NC e 30,6% têm NSC.

Como se pode confirmar na tabela 76, não se pode rejeitar a independência das variáveis ( $\chi^2 = 0,001$  e  $p = 0,979$ ).

**Tabela 76 – Diagnóstico dos pacientes nos grupos de crianças ou adultos, conforme a idade de início de sintomas**

		Criança	Adulto	Total	
Diagnóstico	NSC	N	21	19	40
		% within groups	30,4	30,6	30,5
		Resíduos ajustados	0,0	0,0	
	NC	N	48	43	91
		% within groups	69,6	69,4	69,5
		Resíduos ajustados	0,0	0,0	
	Total	N	69	62	131
		% within groups	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		1,010		
<i>p</i>		0,979			
$\chi^2$		0,001			

Por fim, como indica a tabela 77, a evolução da patologia é positiva em 64,9% dos indivíduos. No grupo das crianças é positiva em 67,7% e no grupo dos adultos em 61,5%.

Não existem diferenças entre os grupos ( $\chi^2 = 0,239$  e  $p = 0,625$ ).

Tabela 77 – Evolução da doença nas crianças ou adultos, conforme a idade de início de sintomas

		Criança	Adulto	Total	
Evolução	Negativa	N	10	10	20
		% <i>within groups</i>	32,3	38,5	35,1
		Resíduos ajustados	-0,5	0,5	
	Positiva	N	21	16	37
		% <i>within groups</i>	67,7	61,5	64,9
		Resíduos ajustados	0,5	-0,5	
	Total	N	31	26	57
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		0,762		
<i>p</i>		0,625			
$\chi^2$		0,239			

#### 6.3.2.2.3. Variáveis qualitativas e os grupos com HLA DQB1\*0602 positivo e negativo

Tal como demonstra a tabela 78, o género não apresenta diferenças com significado estatístico entre os grupos, apesar de a percentagem de homens com o HLA positivo ser ligeiramente superior: 56% dos homens contra 44% das mulheres ( $\chi^2 = 1,578$  e  $p = 0,209$ ).

**Tabela 78 – Gênero nos grupos com HLA DQB1\*0602 negativo ou positivo**

		HLA negativo	HLA positivo	Total	
Gênero	Feminino	N	35	33	68
		<i>% within groups</i>	54,7	44,0	48,9
		Resíduos ajustados	1,3	-1,3	
	Masculino	N	29	42	71
		<i>% within groups</i>	45,3	56,0	51,1
		Resíduos ajustados	-1,3	1,3	
	Total	N	64	75	139
		<i>% within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		1,536		
<i>p</i>		0,209			
$\chi^2$		1,578			

A análise dos resíduos da tabela 79 e a observação do gráfico 16 ( $\chi^2 = 0,115$  e  $p = 0,020$ ), indicam uma forte associação entre ter-se > de 20 anos e o haplótipo negativo (98,4%). Conclui-se, ainda, que existe um risco diminuído de 0,115 de as pessoas que têm o HLA DQB1\*0602 terem > de 20 anos (OR: 0,115; IC 0,95% [0,014; 0,931]).

Tabela 79 – Variável > 20 anos nos grupos com HLA DQB1\*0602 negativo ou positivo

		HLA negativo	HLA positivo	Total	
> de 20 anos	Não	N	1	9	10
		% within groups	1,6	12,2	7,2
		Resíduos ajustados	-2,4	<b>2,4</b>	
Sim	N	63	65	128	
	% within groups	98,4	87,8	92,8	
	Resíduos ajustados	<b>2,4</b>	-2,4		
Total	N	64	74	138	
	% within groups	100	100	100	
Odds ratio		0,115			
p		<b>0,020•</b>			
$\chi^2$		5,737			

• Teste de Fisher

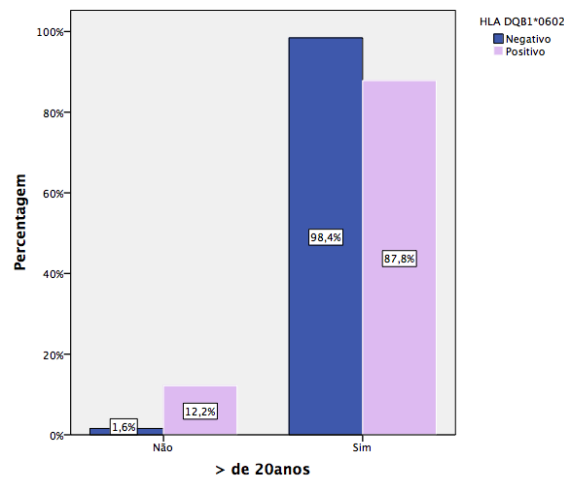


Gráfico 16 – Prevalência de pacientes com > de 20 anos nos grupos com HLA DQB1\*0602 negativo ou positivo

No grupo de pacientes com o haplótipo positivo, 41,7% são classificados como adultos, conforme a idade de início dos sintomas, enquanto que 58,3% são crianças (cf.

tabela 80). Não se verificam diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ( $\chi^2 = 0,655$  e  $p = 0,282$ ).

**Tabela 80 – Prevalência das crianças ou adultos (conforme a idade de início dos sintomas) nos grupos com HLA DQB1\*0602 negativo ou positivo**

		HLA negativo	HLA positivo	Total	
Criança ou adulto, conforme a idade de início dos sintomas	Criança	N	22	35	57
		% <i>within groups</i>	47,8	58,3	53,8
		Resíduos ajustados	-1,1	1,1	
	Adulto	N	24	25	49
		% <i>within groups</i>	52,2	41,7	46,2
		Resíduos ajustados	1,1	-1,1	
	Total	N	46	60	106
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		0,655		
<i>p</i>		0,282			
$\chi^2$		1,156			

O tipo de instrução difere conforme o resultado da Tipagem de HLA. Mais de metade dos pacientes (51,1%) tem como habilitação literária a licenciatura. A licenciatura é prevalente entre os indivíduos com HLA negativo, enquanto que o secundário é predominante no grupo em que se verifica a positividade do haplótipo (cf. tabela 81 e gráfico 17).

Através da análise dos resíduos, verifica-se que as células responsáveis pela rejeição de  $H_0$  são ter uma licenciatura para os pacientes com HLA negativo e ter o básico para os sujeitos com HLA positivo ( $\chi^2 = 6,928$  e  $p = 0,032$ ).

Não foi possível calcular o *odds ratio*, uma vez que não se trata de uma tabela de contingência 2x2.

Tabela 81 – Tipos de instrução nos grupos com HLA DQB1\*0602 negativo ou positivo

		HLA negativo	HLA positivo	Total	
Tipos de instrução	Básico	N	1	7	8
		% within groups	1,7	9,9	6,1
		Resíduos ajustados	-2,0	<b>2,0</b>	
Secundário	Licenciatura	N	22	34	56
		% within groups	36,7	47,9	42,7
		Resíduos ajustados	-1,3	1,3	
Total	Total	N	37	30	67
		% within groups	61,7	42,3	51,1
		Resíduos ajustados	<b>2,2</b>	-2,2	
		N	60	71	131
		% within groups	100	100	100
	$p$	<b>0,032•</b>			
	$\chi^2$	6,928			

• Teste de Fisher

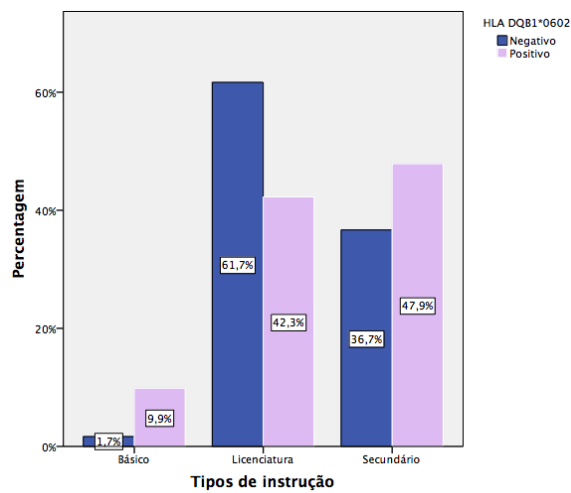


Gráfico 17 – Tipos de instrução nos grupos com HLA DQB1\*0602 negativo ou positivo

Não se verificam diferenças no ato de sonhar entre os grupos de HLA ( $\chi^2 = 0,683$  e  $p = 0,409$ ).

A maioria dos pacientes que realizou a Tipagem de HLA refere não sonhar (68,3%); apenas 34,7% dos que têm o HLA DQB1\*0602 positivo sonham, e 28,1% dos pacientes com o haplótipo negativo também mencionam sonhar (cf. tabela 82).

**Tabela 82 – Sonhos nos grupos com HLA DQB1\*0602 negativo ou positivo**

		HLA negativo	HLA positivo	Total	
Sonhar	Não	N	46	49	95
		% <i>within groups</i>	71,9	65,3	68,3
		Resíduos ajustados	0,8	-0,8	
	Sim	N	18	26	44
		% <i>within groups</i>	28,1	34,7	31,7
		Resíduos ajustados	-0,8	0,8	
	Total	N	64	75	139
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		1,356		
<i>p</i>		0,409			
$\chi^2$		0,683			

Tal como se sucede com os sonhos, os pesadelos também não apresentam diferenças entre os grupos de HLA ( $\chi^2 = 1,913$  e  $p = 0,258$ ).

Somente 10,1% referem ter pesadelos; entre estes pacientes, 13,3% dos pacientes com o haplótipo positivo têm pesadelos e 6,3% dos pacientes com o haplótipo negativo também os têm (cf. tabela 83).



**Tabela 83 – Pesadelos nos grupos com HLA DQB1\*0602 negativo ou positivo**

		HLA negativo	HLA positivo	Total	
Pesadelos	Não	N	60	65	125
		% <i>within groups</i>	93,8	86,7	89,9
		Resíduos ajustados	1,4	-1,4	
	Sim	N	4	10	14
		% <i>within groups</i>	6,3	13,3	10,1
		Resíduos ajustados	-1,4	1,4	
	Total	N	64	75	139
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		2,308		
<i>p</i>		0,258●			
$\chi^2$		1,913			

● Teste de Fisher

Pode conferir-se na tabela 84 que não existem diferenças na presença da Paralisia do sono nos grupos com e sem o HLA DQB1\*0602 ( $\chi^2 = 2,285$  e  $p = 0,131$ ).

Apenas 33,1% dos pacientes têm episódios de paralisia do sono; 38,7% dos doentes com HLA positivo dizem ter paralisia do sono e 26,6% dos doentes com HLA negativo também a referem.

Tabela 84 – Paralisia do sono nos grupos com HLA DQB1\*0602 negativo ou positivo

		HLA negativo	HLA positivo	Total	
Paralisia do sono	Não	N	47	46	93
		% <i>within groups</i>	73,4	61,3	66,9
		Resíduos ajustados	1,5	-1,5	
	Sim	N	17	29	46
		% <i>within groups</i>	26,6	38,7	33,1
		Resíduos ajustados	-1,5	1,5	
	Total	N	64	75	139
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		1,743		
<i>p</i>		0,131			
$\chi^2$		2,285			

As alucinações são outro sintoma cujo *chi-quadrado* não permite rejeitar a hipótese de independência das variáveis ( $\chi^2 = 3,485$  e  $p = 0,062$ ).

Analisando a tabela 85, pode-se confirmar que 53,3% dos pacientes com HLA positivo referem ter alucinações, enquanto que apenas 37,5% dos sujeitos com o haplótipo negativo referem-nas.

Apesar de o valor de  $p$  ser superior a 0,005, pode-se conferir, que está próximo de ser considerado estatisticamente significativo. Se a diferença se verificasse, poder-se-ia afirmar que resultava da associação entre ter-se alucinações e o HLA positivo (cf. tabela 85).

Tabela 85 – Alucinações nos grupos com HLA DQB1\*0602 negativo ou positivo

		HLA negativo	HLA positivo	Total	
Alucinações	Não	N	40	35	75
		% <i>within groups</i>	62,5	46,7	54,0
		Resíduos ajustados	1,9	-1,9	
	Sim	N	24	40	64
		% <i>within groups</i>	37,5	53,3	46,0
		Resíduos ajustados	-1,9	1,9	
	Total	N	64	75	139
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		1,905		
<i>p</i>		0,062			
$\chi^2$		3,485			

Relativamente à cataplexia, não se verificam diferenças na sua prevalência nos grupos de HLA ( $\chi^2 = 2,320$  e  $p = 0,128$ ).

Entre os pacientes que realizaram a Tipagem de HLA, 74,8% têm cataplexia. Entre os que têm o haplótipo negativo, 68,8% têm cataplexia, enquanto que, no grupo com o haplótipo positivo, 80% são catapléticos (cf. tabela 86).

**Tabela 86 – Cataplexia nos grupos com HLA DQB1\*0602 negativo ou positivo**

		HLA negativo	HLA positivo	Total	
Cataplexia	Não	N	20	15	35
		% <i>within groups</i>	31,3	20,0	25,2
		Resíduos ajustados	1,5	-1,5	
	Sim	N	44	60	104
		% <i>within groups</i>	68,8	80,0	74,8
		Resíduos ajustados	-1,5	1,5	
	Total	N	64	75	139
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		1,818		
<i>p</i>		0,128			
$\chi^2$		2,320			

No que diz respeito aos dados obtidos nos TLMS's, como indica a tabela 87, a latência média do sono é reduzida em ambos os grupos de HLA: no grupo de pacientes com HLA negativo 91,7% têm latência média  $\leq$  a 8 minutos e nos doentes com HLA positivo a percentagem é de 96,9% ( $\chi^2 = 1,631$  e  $p = 0,259$ ).

Todos os pacientes têm  $\geq 2$  SOREM's, quer tenham o DQB1\*0602 positivo ou não. Por isso, como se trata de uma variável constante, não é possível realizar o teste de independência do *Chi-quadrado*.

**Tabela 87 – Variável ≤ 8 minutos de latência média, no TLMS, nos grupos com HLA DQB1\*0602 negativo ou positivo**

		HLA negativo	HLA positivo	Total	
≤ 8 minutos de latência média do sono no TLMS	Não	N	5	2	7
		% <i>within groups</i>	8,3	3,1	5,6
		Resíduos ajustados	1,3	-1,3	
	Sim	N	55	63	118
		% <i>within groups</i>	91,7	96,9	94,4
		Resíduos ajustados	-1,3	1,3	
	Total	N	60	65	125
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		2,864		
<i>p</i>		0,259			
$\chi^2$		1,631			

Como se pode observar na tabela 88, 88,3% da população toma o Modafinil. Não existem diferenças, na toma deste fármaco, nos grupos: na amostra de pacientes com haplótipo negativo, 93,8% tomam-no, enquanto que na amostra com o haplótipo positivo, 84,4% também o fazem ( $\chi^2 = 1,569$  e  $p = 0,291$ ).

**Tabela 88 – Modafinil nos grupos com HLA DQB1\*0602 negativo ou positivo**

		HLA negativo	HLA positivo	Total	
Modafinil	Não	N	2	7	9
		% <i>within groups</i>	6,3	15,6	11,7
		Resíduos ajustados	-1,3	1,3	
	Sim	N	30	38	68
		% <i>within groups</i>	93,8	84,4	88,3
		Resíduos ajustados	1,3	-1,3	
	Total	N	32	45	77
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		0,362		
<i>p</i>		0,291•			
$\chi^2$		1,569			

• Teste de Fisher

A maioria dos doentes toma ainda outros medicamentos (84,9%). Além disso, a prevalência da toma destes fármacos não difere entre os grupos: 81,3% dos pacientes sem a positividade do HLA confirmada tomam-nos, e 87,8% dos casos com a positividade assegurada também o fazem ( $\chi^2 = 0,603$  e  $p = 0,518$ ).

Tabela 89 – Outros medicamentos nos grupos com HLA DQB1\*0602 negativo ou positivo

		HLA negativo	HLA positivo	Total	
Outros medicamentos	Não	N	6	5	11
		% <i>within groups</i>	18,8	12,2	15,1
		Resíduos ajustados	0,8	-0,8	
	Sim	N	26	36	62
		% <i>within groups</i>	81,3	87,8	84,9
		Resíduos ajustados	-0,8	0,8	
	Total	N	32	41	73
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		1,662		
<i>p</i>		0,518•			
$\chi^2$		0,603			

• Teste de Fisher

Por fim, relativamente aos fármacos, o uso de antidepressivos é predominante (67,1%), sobretudo, no grupo de pacientes com o HLA DQB1\*0602 positivo (72,5% contra 60% no grupo com o haplótipo negativo), como indica a tabela 90 ( $\chi^2 = 1,214$  e  $p = 0,271$ ).

**Tabela 90 – Antidepressivos nos grupos com HLA DQB1\*0602 negativo ou positivo**

		HLA negativo	HLA positivo	Total	
Antidepressivos	Não	N	12	11	23
		% <i>within groups</i>	40,0	27,5	32,9
		Resíduos ajustados	1,1	-1,1	
	Sim	N	18	29	47
		% <i>within groups</i>	60,0	72,5	67,1
		Resíduos ajustados	-1,1	1,1	
	Total	N	30	40	70
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		1,758		
<i>p</i>		0,271			
$\chi^2$		1,214			

Como é referenciado na tabela 91, a NC (74,8%) é prevalente na população que realizou a tipagem do HLA DQB1\*0602.

Além disso, verifica-se que não existe associação entre um tipo de diagnóstico (NC ou NSC) e o resultado da Tipagem de HLA ( $\chi^2 = 2,320$  e  $p = 0,128$ ).

**Tabela 91 – Tipo de diagnóstico nos grupos com HLA DQB1\*0602 negativo ou positivo**

		HLA negativo	HLA positivo	Total	
Diagnóstico	NC	N	44	60	104
		% <i>within groups</i>	68,8	80,0	74,8
		Resíduos ajustados	-1,5	1,5	
	NSC	N	20	15	35
		% <i>within groups</i>	31,3	20,0	25,2
		Resíduos ajustados	1,5	-1,5	
	Total	N	64	75	139
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		0,550		
<i>p</i>		0,128			
$\chi^2$		2,320			



A evolução da doença é positiva na maioria dos pacientes (67,7%).

O *Chi-quadrado* não permite rejeitar a independência entre as duas variáveis ( $\chi^2 = 0,171$  e  $p = 0,679$ ), uma vez que, no grupo de pacientes com o haplótipo negativo 70,8% têm uma evolução positiva da patologia e, no grupo com o haplótipo positivo 65,8% também o têm (cf. tabela 92).

**Tabela 92 – Evolução da doença nos grupos com HLA DQB1\*0602 negativo ou positivo**

		HLA negativo	HLA positivo	Total	
Evolução	Negativa	N	7	13	20
		% <i>within groups</i>	29,2	34,2	32,3
		Resíduos ajustados	-0,4	0,4	
	Positiva	N	17	25	42
		% <i>within groups</i>	70,8	65,8	67,7
		Resíduos ajustados	0,4	-0,4	
	Total	N	24	38	62
		% <i>within groups</i>	100	100	100
	<i>Odds ratio</i>		0,792		
<i>p</i>		0,679			
$\chi^2$		0,171			

## 7. Discussão dos resultados

---

Terminada a apresentação dos resultados procederemos à interpretação dos mesmos, fazendo, sempre que possível, uma ligação com as referências da literatura e uma comparação entre os seguintes tipos de população:

- ✓ Com o diagnóstico de Narcolepsia (PN) ou sem o diagnóstico, ou seja, a população dos casos de suspeita (PSN);
- ✓ Com NSC ou NC;
- ✓ Com idade adulta ou pediátrica ( $\leq 20$  anos), conforme a idade de início de sintomas (ou a idade de diagnóstico);
- ✓ Com HLA DQB1\*0602 positivo ou negativo.

### **7.1. Características bio-sócio-demográficas**

De uma forma geral, os nossos dados bio-sócio-demográficos não diferem dos que a literatura internacional e portuguesa apresentam.

Relativamente ao género, pode concluir-se que embora existam mais mulheres do que homens, tanto na PN (50,8%) como na PSN (59,2%), a diferença não é considerável. Este resultado já era esperado, uma vez que a maioria dos estudos indica que a doença incide de igual forma em ambos os sexos. Temos como exemplos, o trabalho de Ohayon et al. (2002), sobre a prevalência da Narcolepsia na Europa, em que 51% da amostra é composta por mulheres, e o estudo português de David A. (2008), no qual as mulheres representam 49% da amostra.

A distribuição do género nas crianças e nos adultos também não apresenta diferenças estatisticamente significativas, contudo o sexo masculino predomina, discretamente, na população com  $< 20$  anos.

No momento da recolha de dados, as médias de idade da PN (44,61 anos) e da PSN (45,85 anos) são semelhantes. Além disso, 93,2% da PN e 98,1% da PSN tinham  $> 20$  anos. Assim sendo, pode-se aferir que a maioria dos pacientes com queixas não explicáveis de sonolência só procurou cuidados médicos na idade adulta.

## **7.2. Instrução, profissão e tipo de profissão**

A maioria dos pacientes tem como habilitação literária a licenciatura (54,5% na PN e 67,9% na PSN) o que, em comparação com a literatura, é inesperado. A diferença de resultados, pode dever-se ao facto da nossa população ser maioritariamente constituída por pacientes que foram consultados no setor privado, nomeadamente, no CENC. Podem, por isso, tratar-se de doentes com posses financeiras, acesso a informação e, conseqüentemente, com mais estudos e mais sensibilidade para procurar cuidados de saúde. Outro factor a ter em conta é a baixa importância que, culturalmente, é dada à sonolência excessiva, tal como é referido em inúmeros trabalhos internacionais.

Além disso, como é sabido, a Narcolepsia, além de se tratar de um distúrbio do sono pouco conhecido pela população em geral, apresenta sintomas, tais como as alucinações ou a paralisia do sono, que, por vezes, são assustadores e encarados como sintomatologia paranormal, levando, eventualmente, as pessoas que apresentam níveis educacionais mais baixos ou menor acesso a informação, a procurarem outro tipo de ajuda não médica. Esta realidade também poderá explicar o facto de existirem mais pacientes com NC e licenciatura (68,5%) e indivíduos com NSC que apenas têm o secundário (46%). A licenciatura também é prevalente entre os pacientes com o DQB1\*0602 negativo.

Outro dado a considerar é o número reduzido de reformados (0,6% na PN e 1,9% na PSN) e desempregados (0,6% na PN e 1,9% na PSN) na nossa população. Seria de esperar que muitos pacientes não conseguissem manter os seus empregos devido à sonolência crónica. Contudo, na verdade, os pacientes da população em estudo não têm idade muita avançada (idade média da PN de 44,61 anos e da PSN de 45,85 anos). Além disso, quase metade dos pacientes têm profissões de colarinho branco que, por norma, permitem a flexibilidade de horários – conclusão, igualmente, aferida por David A. (2008) no seu trabalho.

Ainda acerca das profissões, as de colarinho branco são predominantes (45,9% na PN e 59,3% na PSN); logo de seguida, são os serviços e os estudantes. Deste modo, é claro que, os pacientes que têm ocupações com maior exigência de capacidades

mentais e/ou funções executivas são os que procuram mais ajuda médica devido à sonolência excessiva favorecida pelas atividades sedentárias destes empregos.

### **7.3. Sintomatologia e início dos sintomas**

Similarmente ao referido pela literatura, a média de idade de início dos sintomas na PN é de 24,73 anos, ou seja, ocorre na 2ª década de vida, enquanto que na PSN, a média é de 29,64 anos, um valor mais próximo da 3ª década de vida.

Os picos de incidência de aparecimento da doença nas duas populações são diferentes: na PN registam-se entre os 10 e 25 anos, o que é concordante com os artigos internacionais, e na PSN ocorrem entre os 25 e os 45 anos, valores que se aproximam do 2º pico de incidência de início dos sintomas (35 anos) mencionado na ICSD-3 (AASM, 2014) – cf. figura 8.

Nos pacientes com início dos sintomas na infância ou adolescência, a média de idade é de 14,71 anos, ou seja, depois dos 10 anos, como relatam muitos autores; nos de idade adulta, a média é de 35,87 anos, ou seja, como é referido na literatura.

Relativamente aos sintomas, a prevalência da cataplexia na PN não se afasta muito dos valores geralmente apontados: verifica-se em 67,8% dos narcolépticos, quando por norma ocorre na ordem dos 70 a 80%. Existe, no entanto, pelo menos um trabalho português (David A., 2008) que apresenta uma prevalência da cataplexia superior (90,2%). Contudo, deve-se ter em conta que muitos dos pacientes desta amostra foram consultados após a publicação da ICSD-2 que veio facilitar ou clarificar o diagnóstico da cataplexia, enquanto que, a nossa série contempla pacientes que são consultados desde 1993, altura em que vingavam outros critérios de diagnóstico.

As alucinações são uma queixa frequente na PN (40,7% na PN e 11,1% na PSN). O estudo epidemiológico de Ohayon M.M. et al. (2002) afirma que a prevalência deste sintoma, na população portuguesa, é a mais baixa da Europa (10,4%). Todavia, os resultados na nossa população, com o diagnóstico de Narcolepsia, assemelham-se aos descritos na literatura. Além disso, tal como refere Leu-Semenescu et al. (2011), nos nossos pacientes com NC são os que mais reportam episódios de alucinações.

Na PN, a prevalência da paralisia do sono (34,5%) parece ser normal; na PSN está diminuída (11,1%).

Segundo a ICSD-3 (AASM, 2014), 33 a 80% dos sujeitos com cataplexia podem ter paralisia do sono e/ou alucinações; na nossa amostra sucede precisamente isso: 47,5% dos catapléticos têm alucinações e 40,8% têm paralisia do sono.

Não encontramos estudos acerca da prevalência dos sonhos e dos pesadelos na Narcolepsia. No nosso trabalho, os pesadelos são mencionados por 10,2% da PN e 14,8% da PSN, enquanto que os sonhos são referidos por 36,2% dos sujeitos da PN e 51,9% da PSN. Verificou-se, ainda, que as crianças, no momento do diagnóstico, apresentam mais queixas de pesadelos, que são, frequentemente, confundidos com Terrores Noturnos.

O número de pacientes da PSN que sonham é relevante. Visto que os sonhos são um elemento interruptor do sono noturno e/ou associado aos ataques de sono diurnos, parece-nos ter sido uma queixa pouco valorizada e, possivelmente, não associada à Narcolepsia, o que, nos casos de dúvida, atrasou ou adiou o diagnóstico. Este resultado também nos leva a pensar que estes indivíduos poderão estar deprimidos, o que também explica, a toma de Antidepressivos por 62% da PSN.

Mesmo em pacientes com diagnóstico, os sintomas acessórios (sonhos e pesadelos) apresentam uma associação pouco forte com a cataplexia: 28,3% da NC e 52,6% da NSC dizem sonhar.

Na PN, a téttrade clássica de sintomas da Narcolepsia surge de forma consonante com a literatura (17,5%).

#### **7.4. Dados do laboratório do sono**

Os dados relativos aos exames do sono, sobretudo ao TLMS, evidenciam as diferenças entre a PN e a PSN.

Em 95% da PN e 96,2% da PSN a latência ao sono no TLMS é  $\leq 8$  minutos, confirmando-se, por isso, na maioria dos pacientes, as queixas subjetivas de SDE. Seria de esperar que a sonolência fosse confirmada, através dos meios de diagnóstico, em 100% das duas populações, contudo, como foi referido, segundo a ICSD-2, para o diagnóstico da NC basta existir uma queixa subjetiva de SDE há, pelo menos, 3 meses, e história definitiva de cataplexia. Para corroborar esta afirmação, segundo a AASM

(2005), 15% dos pacientes com NC, em especial aqueles com mais de 36 anos, podem apresentar latências médias superiores a 8 minutos e apenas 1 SOREM.

Quanto à presença de SOREM's no teste, em 100% da PN e 0% da PSN registaram-se  $\geq 2$  SOREM's nas sesta. A ausência de SOREM's, no TLMS, na PSN, foi um dos fatores responsáveis pela inclinação dos 54 casos de suspeita para um estado pendente de diagnóstico. Deve-se ter em conta que, apesar de não existirem evidências de que estes pacientes têm Narcolepsia, existe sintomatologia associada.

Em 43,4% dos pacientes da PSN foi registado 1 SOREM no TLMS – esta parcela de pacientes poderá ser aquela que mais se aproxima de um diagnóstico de Narcolepsia, enquanto que os 56,6% de sujeitos com 0 SOREM's poderão tratar-se de casos pouco claros ou, até mesmo, de pacientes com Hipersónia ou Depressão. Seria interessante repetir a entrevista clínica, apurar de forma individual o tipo de queixas de cada paciente, avaliar a progressão da doença e realizar de novo os testes polissonográficos.

A latência média do sono no TLMS é baixa e concordante com os dados da ICSD-3, na PN (4,0 minutos) e na PSN (4,4 minutos). A latência média do REM, no mesmo teste, apresenta diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de NC e NSC: na NC é de 3,9 minutos e na NSC é de 6,4 minutos – este resultado parece reforçar a ideia de que na NC a sintomatologia é mais grave.

A média do n.º de SOREM's na NSC é superior (3,1 SOREM's) à da NC (2,4 SOREM's). Este resultado evidencia o agravamento da doença nos pacientes com NC.

Perante estes dados, podemos equacionar que, ao contrário do que afirma Arand et al. (2005), a presença dos SOREM's pode estar correlacionada com a cataplexia.

Conforme comprova a correlação de *Spearman* realizada, a latência média do REM no TLMS está inversamente correlacionada com o n.º de SOREM's. De entre as correlações efetuadas salientamos a que demonstra a relação inversa entre a média do n.º de SOREM's e a idade de diagnóstico, o tempo de diagnóstico e todas as latências medidas. Estes dados indicam-nos que, quanto mais grave é a manifestação da doença, ou seja, quantos mais SOREM's tem o paciente, menos tempo é necessário para se diagnosticar. Além disso, quanto maior é a média do n.º de SOREM's, maior é a dose de Modafinil receitada.

Ainda acerca do n.º de SOREM's, no nosso trabalho, a prevalência é diferente nos adultos e crianças, classificados conforme a idade de diagnóstico. Sendo que, a média do n.º de SOREM's é maior nas crianças (3,4 contra 2,6 nos adultos).

Na PSG noturna, as latências médias do sono e do sono REM não são anormais. Apesar disso, alguns desses pacientes apresentaram latências (do sono e do sono REM) muito reduzidas, com um valor mínimo de 0,5 minutos.

Por fim, no que diz respeito à Tipagem de HLA e os dados polissonográficos, verificou-se que a positividade do HLA DQB1\*0602 está associada a uma latência média do REM no TLMS inferior (3,8 minutos contra 7 minutos nos casos com o haplótipo negativo) e média de n.º. de SOREM's superior (2,9 contra 2,4 nos pacientes com o haplótipo negativo). Em 2000, Hong S.C. et al., publicaram dados que sugerem que em indivíduos com o HLA DQB1\*0602 positivo, a latência do REM na PSG era inferior e surgiam múltiplas anormalidades no TLMS, nomeadamente, o aumento da média de n.º. de SOREM's e a diminuição da latência média do sono – o que, em certa parte, corrobora os nossos resultados. Contudo, também existem trabalhos sem diferenças estatisticamente significativas, nas latências do sono, entre homens e mulheres com o haplótipo negativo ou positivo (Mignot E., et al., 2006).

### **7.5. Dados da Tipagem de HLA**

Os dados da Tipagem do HLA são os mais surpreendentes: o HLA DQB1\*0602 surge em 52,5% da PN e em 33,3% da PSN.

Numa análise exploratória de dados, pode constatar-se que 57,7% dos pacientes com NC têm o haplótipo positivo, contra apenas 37,1% dos sujeitos com NSC.

Os nossos resultados, nomeadamente no que diz respeito à prevalência deste haplótipo na NC, não são concordantes com a literatura, que indica que o HLA DQB1\*0602 está presente em 95% dos pacientes com NC e 45% dos com NSC. Todavia, como se soube recentemente, apesar de o HLA não ser um marcador da Narcolepsia, confere suscetibilidade para a NC, o que também se verifica na nossa população.

Apesar de tudo, deve ter-se em atenção que este trabalho é um estudo retrospectivo, com dados recolhidos entre 1993 e 2015, intervalo de datas em que os critérios de diagnóstico foram mudando tal como as linhas de pensamento dos clínicos

e os códigos de HLA pedidos nas Tipagens. É natural que a informação careça de alguma qualidade/exaustividade, visto que, se trata de uma série temporal vasta.

O ideal seria repetir o exame em todos os pacientes e executá-lo naqueles que ainda não o fizeram, no entanto, como se trata de um teste com custos financeiros elevados, não foi possível fazê-lo para este trabalho.

Quanto às diferenças entre as crianças e os adultos, verificou-se que, no momento do diagnóstico, o DRB1\*1501 e o DQA1\*0102 predominam nas crianças. Ainda sobre a idade e o HLA, como indicam os nossos resultados, na população estudada existe o risco diminuído de se ter > 20 anos e o DQB1\*0602 negativo.

## 7.6. Diagnóstico

A idade média de diagnóstico na PN (36,8 anos) e na PSN (40,8 anos) é ligeiramente diferente. Ambas estão de acordo com a literatura que referencia que em 50% dos narcolépticos o diagnóstico só é feito após os 40 anos.

No grupo da PN, a idade dos pacientes, no momento do diagnóstico, varia entre os 7 e os 78 anos. Visto que as idades são dispersas, não podemos afirmar que exista um perfil etário, definido para a ocorrência do diagnóstico.

Os dados internacionais indicam que, habitualmente, o atraso no diagnóstico é de 10 a 20 anos, o que também, se verifica na PN da nossa amostra (tempo de diagnóstico de 11,4 anos). Nas crianças o atraso é, ainda, maior (15,61 anos), o que demonstra que a doença é subdiagnosticada na infância, provavelmente devido às suas especificidades e características clínicas próprias destas idades e à coexistência com outras perturbações do sono, como por exemplo a Apneia do Sono.

O tempo de diagnóstico está correlacionado de forma inversa com o n.º de SOREM's, o que de certa forma, demonstra a gravidade do quadro clínico dos pacientes.

O teste de *Chi-quadrado* entre os grupos de diagnóstico e o tempo de diagnóstico apresentou um  $p = 0,051$ , ou seja, no limite inferior da não significância. Se considerássemos esta relação estatisticamente significativa ( $p \leq 0,05$ ), podíamos referir que na PN, o tipo de diagnóstico tem influência no tempo de diagnóstico, sendo



maior nos pacientes com NC (13,7 anos contra 8,5 anos na NSC), o que não era esperado.

Obviamente, que se a cataplexia está presente em quase 70% dos doentes, a percentagem de pacientes com NC seria mais elevada: 67,8% contra 32,2% da NSC.

## **7.7. Tratamento**

Estatisticamente verifica-se que a maioria dos pacientes toma Modafinil (87,4% na PN e 89,8% na PSN) e uma minoria o Metilfenidato (2,7% na PN e 0% na PSN). Trata-se de um resultado previsível, visto que o Metilfenidato é um medicamento de 2ª linha, e o Modafinil surgiu na década de 90, precisamente quando se iniciaram algumas das consultas dos pacientes da nossa amostra.

Contudo, noutra estudo português (David A., 2008), apenas 57,9% dos pacientes tomava estimulantes. Poder-se-ão tratar de doentes não medicados, por critérios de decisão pessoal ou devido aos efeitos acessórios da medicação. Como foi mencionado na revisão bibliográfica, já foi constatado que a SDE é o sintoma mais difícil de tratar. Sendo assim, é normal que quase todos os nossos doentes, da nossa amostra, ainda estejam medicados.

A dose do Modafinil prescrita é semelhante na PN (100,3 mg) e na PSN (100,1 mg). Além disso, encontra-se dentro dos valores de referência sugeridos (100 a 400 mg). Nos pacientes com NC é ligeiramente superior (100,5 mg contra 100,0 mg na NSC).

Uma vez que quase 70 % dos pacientes tem NC, faria sentido constatar que todos tomam Antidepressivos, cuja prevalência, na PN, é de 68,6%. Contudo, existem indivíduos com NC que não os tomam (23%) e pacientes com NSC que os tomam (56,1%). Além disso, 62% da PSN também usa Antidepressivos. A ser assim, não se pode referir que a toma de Antidepressivos está diretamente associada com a presença da cataplexia. Pensamos que a explicação para estes resultados, está no facto da PSN poder ter sintomas depressivos associados às queixas de SDE (possível persistência de sintomas ou ausência de um diagnóstico) ou ao facto de os pacientes com NC já não tomarem Antidepressivos devido a uma eventual evolução positiva da cataplexia.

## **7.8. N.º de consultas e evolução da doença**

Os pacientes com Narcolepsia, sobretudo com NC, apresentam um n.º médio de consultas superior (4,3 e 4,9, respetivamente), evidenciando-se, assim, a noção de que a cataplexia, para os nossos doentes, poderá ser mais incapacitante ou incómoda do que a SDE que, como já referimos, é o sintoma mais difícil de controlar.

A evolução da doença é positiva em quase todos os doentes, o que é concordante com a literatura. Contudo, não era esperado que o fosse igualmente, na PSN, uma vez que esta variável foi avaliada tendo em conta as queixas, ou não, de SDE na última consulta.

## **7.9. Apreciações finais**

Tendo em conta os objetivos propostos importa agora sistematizar os contributos mais relevantes deste trabalho:

- ✓ Os pacientes da nossa amostra têm habilitações literárias elevadas uma percentagem muito reduzida de desempregados;
- ✓ Em quase metade da amostra, a cataplexia está associada às alucinações e à paralisia do sono. O mesmo não sucede com os sintomas acessórios (sonhos e pesadelos). Os sonhos e os pesadelos são uma queixa frequente entre os casos de suspeita e, poderão espelhar a sintomatologia depressiva característica da doença;
- ✓ A prevalência do HLA DQB1\*0602 está diminuída, contudo, confirma-se que este haplótipo confere susceptibilidade para a NC. Até agora, não há uma explicação clara para este resultado, mas é tentador presumir que se deve à elevada miscigenação em Portugal, que começou há muitos séculos. Num estudo nacional sobre a prevalência do HLA surgiram diferenças na frequência de alelos entre as regiões do norte, centro e sul, apesar das distâncias relativamente curtas em quilómetros (Spínola et al., 2005). Os autores propõem, ainda, uma marcada influência de genes africanos e europeus nos nossos haplótipos, sendo os africanos mais dominantes nas regiões do sul. Todavia, a elevada prevalência de HLA DQB1\*0602 na NC, detetada num estudo brasileiro, torna esta explicação difícil tendo em conta as semelhanças entre ambos os países. Deve-se, no entanto, considerar dois aspetos para

discussão: o número reduzido de casos brasileiros nesse trabalho e a possibilidade de que no Brasil existam fortes diferenças territoriais. As questões levantadas por este estudo merecem mais investigação;

✓ Existem diferenças estatisticamente significativas entre as crianças e os adultos da PN, nomeadamente, no que diz respeito ao tempo de diagnóstico, ao n.º de SOREM's e à prevalência dos pesadelos. Estes resultados, parecem reforçar a ideia de que os fenótipos nas crianças estão agravados ou são mais complexos;

✓ Os dados laboratoriais apoiam o tipo de diagnóstico realizado. Nos casos de suspeita e, conseqüente falta de SOREM's, o diagnóstico poderá estar apenas pendente, sendo crucial um *follow-up* com realização de testes adicionais, nomeadamente, da Tipagem de HLA e dosagem de hipocretina. É essencial, dar a devida importância às queixas que conduzem à classificação dos casos de suspeita, que se têm mostrado um desafio na tomada de decisão clínica.

## 8. Conclusão

---

Chegados ao fim deste projeto é oportuno refletir sobre o trabalho desenvolvido e os resultados obtidos, assim como, apontar as limitações e sugestões para futuras investigações.

O caráter retrospectivo deste trabalho apresentou desvantagens e vantagens: como mais de metade dos dados da amostra foram recolhidos com base em dados registados nos processos clínicos e relatórios feitos, foi introduzido um viés associado à não existência de alguma informação e à utilização de diferentes critérios de classificação da patologia ao longo dos anos. Porém, atendendo a que a alternativa seria realizar um estudo prospetivo e que a Narcolepsia é uma doença considerada rara, perder-se-ia uma amostra com um significativo número de pacientes e com um intervalo de tempo relativamente grande. Queremos, pois salientar que, apesar de tudo, em três anos do trabalho a investigadora participou ativamente na recolha dos dados clínicos, polissonográficos e relativos à Tipagem de HLA.

Apesar de tudo, salienta-se que existe consistência nos resultados quando se comparam com a bibliografia internacional.

Futuramente, sugere-se a realização de entrevistas clínicas por telefone ou pessoalmente, com o intuito de preencher eventuais lacunas nos processos, de avaliar a evolução da doença e adquirir novos dados.

Ao longo deste projeto, foram ganhando importância novas variáveis de estudo, como por exemplo, o peso, os dados relativos à micro e macroestrutura do sono noturno e diurno dos pacientes, etc. A autora deste trabalho tem, por isso, interesse em prosseguir as investigações e estudar mais pormenorizadamente esta população narcoléptica.

Por fim, esperamos que os resultados da nossa investigação constituam indicadores pertinentes na delimitação das características da população narcoléptica portuguesa e, quiçá, na identificação, no futuro, de uma eventual especificidade no que diz respeito à baixa prevalência do HLA DQB1\*0602.

## 9. Referências bibliográficas

---

- ✓ Abbas A.K., Lichtman A.H., Pober S. (1997). Cellular and molecular immunology, Third Edition. W. B. Saunders Company, Philadelphia
- ✓ Ahmed I. & Thorpy M. (2010). Clinical features, diagnosis and treatment of Narcolepsy. *Clin Chest Med*, 31: 371-381
- ✓ Alaez C., Lin L., Flores H., Vasquez M., Munguia A., Mignot E., Haro R., Baker H. & Gorodesky C. (2008). Association of narcolepsy-cataplexy with HLA-DRB1 and DQB1 in Mexican patients: a relationship between HLA and gender is suggested. *BMC Medical Genetics*, 9:79
- ✓ Aldrich M.S. (1998). Diagnostic aspects of narcolepsy. *Neurology*, 50 (1): S2-S7
- ✓ Aldrich M.S., Chervin R.D. & Malow B.A. (1997). Value of the multiple sleep latency test (MSLT) for the diagnosis of narcolepsy. *Sleep*, 20(8): 620–629
- ✓ Aloé F., Alves R., Araújo J., Azevedo A., Bacelar A., Bezerra M. et al. (2010). Diretrizes brasileiras para o diagnóstico da Narcolepsia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 32(3)
- ✓ American Academy of Sleep Medicine (AASM) (1997). International Classification of Sleep Disorders (ICSD-1). Diagnostic and coding manual, revised. Rochester: American Sleep Disorders Association
- ✓ American Academy of Sleep Medicine (AASM) (2005). International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2), 2nd ed.: Diagnostic and Coding Manual, Westchester, Ill: American Academy of Sleep Medicine
- ✓ American Academy of Sleep Medicine (AASM) (2014). International Classifications of Sleep Disorders (ICSD-3), 1<sup>st</sup> edition: Diagnostic and Coding Manual. Westchester, Ill: American Academy of Sleep Medicine
- ✓ Anaclet C., Parmentier R., Ouk K., Guidon G., Buda C., Sastre J.P, Akaoka H., Sergeeva O.A., Yanagisawa M., Ohtsu H., Franco P., Haas H.L. & Lin J.S. (2009). Orexin/Hypocretin and Histamine: Distinct Roles in the Control of Wakefulness Demonstrated Using Knock-Out Mouse Models. *J. Neurosci*, 29 (46): 14423-14438
- ✓ Anic-Labat S., Guilleminault C., Kraemer H.C., Meehan J., Arrigoni J. & Mignot, E. (1999). Validation of a cataplexy questionnaire in 983 sleep-disorders patients. *Sleep* 22: 77–87

- ✓ Appold K. (2014). Narcolepsy's new names. Sleep review. Disponível em: [www.sleepreviewmag.com/2014/04/narcolepsys-new-names](http://www.sleepreviewmag.com/2014/04/narcolepsys-new-names)
- ✓ Aran A., Einen M., Lin L., Plazzi G., Nishino S. & Mignot E. (2010). Clinical and therapeutic aspects of childhood Narcolepsy-Cataplexy: a retrospective study of 51 children. Sleep, 33(11): 1457-1464
- ✓ Aran A., Lin L., Nevsimalova S., Plazzi G., Hong S.C., Weiner K., Zeitzer J. & Mignot E. (2009). Elevated antistreptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. Sleep; 32: 979–83
- ✓ Arand D., Bonnet M., Hurwitz T., Mitler M., Rosa R. & Sangal R.B. (2005). The clinical use of the MSLT and MWT. Sleep, 28(1): 123-144
- ✓ Arnaiz-Villena A., Martínez-Laso J., Gómez-Casado E., Díaz-Campos N., Santos P., Martinho A. & Breda H. (1997). Relatedness among Basques, Portuguese, Spaniards, and Algerians studied by HLA allelic frequencies and haplotypes. Immunogenetics, 47: 37–43
- ✓ Atwood C.H. (2008). ACCP Sleep Medicine Board Review: Course Syllabus. Basel: S Karger Ag
- ✓ Aurora R.N., Lamm C.I., Zak R.S., Kristo D.A., Bista S.R., Rowley J.A. & Casey K.R. (2012). Practise parameters for the non-respiratory indications for polysomnography and multiple sleep latency testing for children. Sleep, 35(11): 1467-1473
- ✓ Avidan A.Y. (2008). Narcolepsy and Idiopathic Hypersomnia. In American College of Chest Physicians (2008). ACCP Sleep Medicine Board Review 2008: Course Syllabus. Disponível em: <http://www.accpstorage.org/downloads/networks/start.pdf>. Consultado a: 3 de fevereiro de 2015
- ✓ Babiker M.O.E. & Prasad M. (2015). Narcolepsy in children: a diagnostic and management approach. Pediatric Neurology: 1-9
- ✓ Baker T.L., Foutz A.S., Mcnerney V., Mitler M.M. & Dement W.C. Canine model of narcolepsy: genetic and developmental determinants. Exp Neurol, 75 (3): 729-42
- ✓ Bassetti C. (2007). Narcolepsy. In Culebras A. (2007). Sleep Disorders and Neurological Disease, 2nd edition. New York: Marcel Dekker, Inc publishers
- ✓ Bassetti C. & Aldrich M.S. (1996). Narcolepsy. Neurological Clinics, 14 (3): 545-571
- ✓ Bassetti C., Billiard M. & Mignot E. (2007). Narcolepsy and Hypersomnia. New York: Informa Healthcare

- ✓ Behrens N.S.C.S., Lopes E., Pereira D., Fonseca H.A., Cavalcanti P.O., Lima T.FA., Pradella-Hallinan M., Castro J., Tufik S. & Coelho F.M.S. (2014). Experience with the use of Modafinil in the treatment of Narcolepsy in an outpatient facility specialized in diurnal sleepiness in São Paulo. *Sleep Science*. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.slsci.2014.07.017>. Consultado a: 14 de outubro de 2014
- ✓ Bessa C. (2001). Estudos geneticos: HLA e TNFRII na patologia do sono (Narcolepsia e Hipersónia Idiopática). Dissertação de Mestrado, Universidade do Porto, Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar
- ✓ Billiard M. (2003). *Sleep – physiology, investigation and medicine*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers: 457-468
- ✓ Billiard M. (2008). Narcolepsy: current treatment options and future approaches. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 4 (3): 557-566
- ✓ Billiard M., Pasquié-Magnetto V., Heckman M. *et al.* (1994). Environmental and genetic factors - family studies in narcolepsy. *Sleep* 17: S54-S59
- ✓ Bittencourt L.R.A., Silva R.S., Santos R.F., Pires L.N.M. & Mello M.T. (2005). Sonolência excessiva. *Rev. Bra. Psiquiatr*, 27 (1)
- ✓ Black J.E., Brooks S.N. & Nishino S. (2005). Conditions of primary excessive daytime sleepiness. *Neuro Clin*, 23: 1025-1044
- ✓ Challamell M.J., Mazzola M.E., Nevsimalova S., Cannard C., Louis J. & REvol M. (1994). *Sleep*, 17(8): 17-20
- ✓ Coelho F.M.S. & Pradella-Halinnan M. (2014). Narcolepsia: clínica e recomendações. In Paiva T., Andersen M.L. & Tufik S. *O sono e a Medicina do sono* (333-348). Brasil: Manole
- ✓ Coelho F.M.S., Aloe F., Moreira G., Sander H.H., Roitman I., Prado L.F., Pradella-Hallinan M., Fernandes R.M.F. Alves R.S.C. (2012). Narcolepsy in childhood and adolescence. *Sleep Science* 5(4): 139-144
- ✓ Coelho F.M.S., Elias R.M., Pradella-Hallinan M., Bittencourt L.R.A. & Tufik S. (2007). Narcolepsia. *Rev Psiq Clin*, 34 (3): 133-138
- ✓ Costa F. , Barreto M.I., Clemente V., Vasconcelos M., Estêvão M.H. & Madureira N., (2014). Narcolepsy in pediatric age – experience of a tertiary pediatric hospital. *Sleep Science* 7(1): 53-58

- ✓ Culebras A. (2005). Update on idiopathic narcolepsy and the symptomatic narcolepsies. *Rev Neurol Dis* 2(4): 203-210
- ✓ Culebras A. (2007). *Sleep Disorders and Neurological Disease*, 2nd edition. New York: Marcel Dekker, Inc publishers
- ✓ Culebras A. (s.d.). Narcolepsy. Disponível em: <http://www.medmerits.com/index.php/article/narcolepsy/P1>. Consultado a 13 de setembro de 2014
- ✓ Dahmen N. & Tonn P. (2003). Season of birth effect in narcolepsy. *Neurology*, 61: 1016
- ✓ Dauvilliers Y. (2006). Follow-up of four Narcolepsy patients treated with intravenous immunoglobulins. *Annals of neurology*, 60: 153
- ✓ Dauvilliers Y., Arnulf I., Lecendreux M., Charley C.M., Franco P., Drouot X., D'Ortho M.P., Launois S., Lignot S., Bourgin P., Nogues B., Rey M., Bayard S., Scholz S., Lavault S., Tubert-Bitter P., Saussier C. & Pariente A. (2013). Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. *Brain : a journal of neurology*, 136: 2486-2496
- ✓ Dauvilliers Y., Arnulf I., Lecendreux M., Charley M.C., Franco P., Drouot X., d'Ortho M.P., Launois S., Lignot S., Bourgin P., Nogues B., Rey M., Bayard S., Scholz S., Lavault S., Tubert-Bitter P., Saussier C. & Pariente A. (2013). Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. *Brain*; 136: 2486–96
- ✓ Dauvilliers Y., Carlander B., Molinari N., Desautels A., Okun M., Tafti M., Montplaisir J., Mignot E. & Billiard M. (2003). Month of birth as a risk factor for Narcolepsy. *Sleep*, 26, 6
- ✓ Dauvilliers Y., Gosselin A., Paquet J., Touchon J., Billiard M. & Montplaisir J. (2004). Effect of age on MSLT results in patients with narcolepsy-cataplexy. *Neurology*, 62: 46-50
- ✓ Dauvilliers Y., Montplaisir J., Molinari N., Carlander B., Ondze B., Besset A. & Billiard M. (2001). Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology*, 57: 2029-33
- ✓ David, A. (2008). Qualidade de vida nos doentes com Narcolepsia. Dissertação do Mestrado em Ciências do Sono. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa



- ✓ De Lecea L., Kilduff T.S., Peyron C., Gao X., Foye P.E., Danielson P.E., Fukuhara C., Battenberg E.L.F., Gautvik V.T., Bartlett F.S., Frankel W.N., Van den pol A.N., Bloom F.E., Gautvik K.M. & Sutcliffe J.G. (1998) The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, 95, 322-327
- ✓ Dodel R., Peter H., Spottke A., Noelker C., Althaus A., Siebert U., Walbert T., Kesper K., Becker H.F. & Mayer G. (2007). Health-related quality of life in patients with Narcolepsy. *Sleep Medicine*, 8: 733-741
- ✓ Dodel R., Peter H., Walbert T., Spottke A., Noelker C., Berger K., Siebert U., Oertel W.H., Kesper K., Becker H.F. & Mayer G. (2004). The socioeconomic impact of Narcolepsy. *Sleep*, 27 (6): 1123-1128
- ✓ Donadi E. (2000). Como entender a nomenclatura e os mecanismos de associação entre os antigénios e os alelos de histocompatibilidade com as doenças. *Medicina (Ribeirão Preto)*, 33: 7-18
- ✓ Faraco J., Lin X., Li R., Hinton L., Lin L. & Mignot E. (1990). Genetic studies in narcolepsy, a disorder affecting REM sleep. *The Journal of Heredity*, 90: 129-132
- ✓ Foutz A.S., Mitler M.M., Cavalli-Sforza L.L. & Dement W.C. Genetic factors in canine narcolepsy. *Sleep*, 1 (4): 413-21
- ✓ Furuta H., Thorpy M.J. & Temple H.M. (2001). Comparison in symptoms between aged and younger patients with narcolepsy. *Psychiatry Clin Neurosci*, 55: 241-242
- ✓ Goswami M., Pandi-Perumal S.R. & Thorpy M. J. (2010). *Narcolepsy, a clinical guide*. New Yprk: Springer
- ✓ Guilleminault C. & Gelb M. (1995). Clinical aspects and features of cataplexy. *Adv Neurol*, 67: 65-77
- ✓ Han F., Lin L., Warby S.C., Faraco J., Li J., Dong S.X., An P., Zhao L., Wang L.H., Li Q.Y., Yan H., Gao Z.C., Yuan Y., Strohl K.P. & Mignot E. (2011). Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China. *Ann Neurol*; 70(3): 410-7
- ✓ Hecht M., Lin L., Kushida C.A., Umetsu D.T., Taheri S., Einen M. & Mignot E. (2003). Report of a case of immunosuppression with Prednisone in an 8 year old boy with an acute onset of hypocretin deficiency Narcolepsy. *Sleep*, 26 (7): 809-810
- ✓ Honda M., Honsa Y., Uchida S., Miyazaki S. & Tokunaga K. (2001). Monozygotic twins incompletely concordante for Narcolepsy. *Biol Psychiatry*, 49(11): 943-947

- ✓ Hong S., Lin L., Jeong J., Shin Y., Han J., Lee J., Lee S., Zhanf J., Einen M. & Mignot E. (2006). A study of the diagnostic utility of HLA typing, CSF Hypocretin-1 measurements and MSLT testing for the diagnosis of Narcolepsy in 163 Korean patients with unexplained excessive daytime sleepiness. *Sleep*, 29(11): 1429-1438
- ✓ Hong S.C., Hayduk R., Lim J. & Mignot E. (2000). Clinical and polysomnographic features in DQB1\*0602 positive and negative narcolepsy patients: results from the modafinil clinical trial. *Sleep Medicine*, 1 (1): 33-39.
- ✓ Inocente C.O. (2015). Narcolepsie chez l'enfant: caractéristiques cliniques et approches thérapeutiques. Tese de Dissertação de Doutorado da Universidade Claude Bernard Lyon 1 em Lyon, França
- ✓ Inocente C.O. & Paiva T. (2009). A content analysis of narcoleptic dreams: preliminary results. *Sleep medicine*, 10: S30
- ✓ Ivanenko A., Tauman R. & Gozal D. (2003). Modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in children. *Sleep Medicine*, 4: 579-582
- ✓ Jennum P. (2008). Definition, epidemiology and socioeconomic burden of Narcolepsy. *European Neurological Review*: 3(1): 89-90
- ✓ Kadotani H., Faraco J. & Mignot E. (2013). Genetic studies in the sleep disorder Narcolepsy. *Genome Research*, 8: 427-434
- ✓ Kanbayashi T., Kodama T., Kondo H., Satoh S., Inoue Y., Chiba S., Shimizu T. & Nishino S. (2009). CSF histamine contents in narcolepsy, idiopathic hypersomnia and obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*, 32: 181–187
- ✓ Karczmar A.G., Longo V.G. & De Carolis A.S. (1970). A pharmacological model of paradoxical sleep: the role of cholinergic and monoamine systems. *Physiol Behav*, 5 (2): 175-82
- ✓ Kilduff T.S. & Peyron C. (2000). The hypocretin/orexin ligand-receptor system: implications for sleep and sleep disorders. *Trends Neurosci*. 23: 359-365
- ✓ Kishi Y., Konishi S., Koizumi S., Kudo Y., Kurosawa H. & Kathol R.G. (2004). Schizophrenia and narcolepsy: a review with a case report. *Psych Clin Neurosci*, 58: 117-24
- ✓ Koch H., Craig I., Dahlitz M., Denney R. & Parkes D. (1999). Analysis of the monoamine oxidase genes and the Norrie disease gene locus in narcolepsy. *The Lancet* 353: 645-646

- ✓ Kotagal S. (1996). Narcolepsy in children. *Seminars in pediatric neurology*, 3: 36-43
- ✓ Lecendreux M., Maret S., Bassetti C., Mouren M.C. & Tafti M. (2003). Clinical efficacy of high-dose intravenous immunoglobulins near the onset of Narcolepsy in a 10 year old boy. *Journal of Sleep Research*, 12: 347-348
- ✓ Lee-Chiong T. (2008). *Sleep Medicine: essentials and review*. New York: Oxford University Press
- ✓ Leu-Semenescu S., De Cock V.C., Le Masson V.D., Debs R., Lavault S., Roze E., Vidailhet M. & Arnulf I. (2011). Hallucinations in narcolepsy with and without cataplexy: contrasts with Parkinson's disease. *Sleep Med*, 12 (5): 497-504
- ✓ Littner M., Johnson S.F., McCall W.V., Anderson W.M., Davila D., Hartse K., Kushida C.A., Wise M.S., Hirshkowitz M. & Woodson B.T. (2001). Practice parameters of the treatment of Narcolepsy: an update for 2000. *Sleep*, 24 (4)
- ✓ Longstreth W.T., Koepsell T.D., Ton T.G., Hendrickson A.F. & Belle G. (2006). The epidemiology of Narcolepsy. *Sleep*, 30 (1): 13-26
- ✓ Melen K., Partinen M., Tynell J., Sillanpaa M., Himanen S.L., Saarenpaa-Heikkila O., Hublin C., Olsen P., Ilonen J., Nohynek H., Syrjanen R., Kilpi T., Vuorela A., Kirjavainen T., Vaarala O. & Julkunen I. (2013). No serological evidence of influenza A H1N1pdm09 virus infection as a contributing factor in childhood narcolepsy after Pandemrix vaccination campaign in Finland. *PloS one*, 8: e68402.
- ✓ Mignot E. (2001). History of narcolepsy: a hundred years of research. *Arch. Ital. Biol.*, 139 (3): 207-20
- ✓ Mignot E. & Nishino S. (2005). Emerging Therapies in Narcolepsy-Cataplexy. *Sleep*, 28 (6): 754-763
- ✓ Mignot E., Hayduk R., Black J., Grumet F.C. & Guilleminault C. (1997). HLA DQB1\*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. *Sleep*, 20: 1012-1020
- ✓ Mignot E., Lammers G.J., Ripley B., Okum M., Nevsimalova S., Overeem S., Vankova J., Black J., Harsh J., Bassetti C., Schrader H. & Nishino S. (2002). The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol*, 59: 1553-1562

- ✓ Mignot E., Lin L., Arrighoni J., Macaubas C., Olive F. & Hallmayer J. (1994). DQB1\*0602 and DQA1\*0102 (DQ1) are better markers than DR2 for narcolepsy Caucasian and black Americans. *Sleep*, 17: 60-67
- ✓ Mignot E., Lin L., Finn L., Lopes C., Pluff K., Sundstrom M.L. & Young T. (2006). Correlates of sleep-onset REM periods during the Multiple Sleep Latency Test in community adults. *Brain*, 129: 1609-1623.
- ✓ Mignot E., Lin L., Finn L., Lopes C., Pluff K., Sundstrom M.L. & Young T. (2006). Correlates of sleep-onset REM periods during the Multiple Sleep Latency Test in community adults. *Brain*, 129 (6): 1609-1623
- ✓ Mignot E., Lin L., Rogers W., Honda Y., Qiu X., Lin X., Okun M., Hohjoh H., Miki T., Hsu S., Leffell M., Grumet F.C., Fernandez-Vina M., Honda M. & Risch N. (2001). Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. *Am J Hum Genet* 68: 686- 699
- ✓ Mignot E., Lin X., Arrighoni J., Macaubas C., Olive F., Hallmayer J., Underhill P., Guilleminault C., Dement W.C. & Grumet F.C. (1994). DQB1\*0602 and DQA1\*0102 (DQ1) are better markers than DR2 for narcolepsy in Caucasian and black americans. *Sleep* 17 (8): S60-S67
- ✓ Mignot E., Tafti M., Dement W.C. & Grument F.C. (1995). Narcolepsy and immunity. *Advances in Neuroimmunology* 5: 23-37
- ✓ Mignot E., Tafti M., Dement W.C. & Grumet F.C. (1995). Narcolepsy and immunity. *Adv Neuroimmunol*, 5: 23-37
- ✓ Mignot E., Young T., Lin L. & Finn L. (1999). Nocturnal sleep and daytime sleepiness in normal subjects with HLA DQB1\*0602. *Sleep*, 22 (3): 347-352
- ✓ Mignot E.M. (1998). Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology*, 50 (Suppl 1): S16-S22
- ✓ Morandin M. & Bruck D. (2013). Understanding automatic behavior in Narcolepsy: new insights using phenomenological approach. *The Open Sleep Journal*, 6: 1-7
- ✓ Morrish E., King M.A., Smith I. & Shneerson J. (2003). Factors associated with a delay in the diagnosis of Narcolepsy. *Sleep Medicine*, 5: 37-41
- ✓ Morrish E., King M.A., Smith I.E. & Shneerson J.M. (2004). Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy. *Sleep Medicine*, 5: 37-41

- ✓ Murali H. & Kotagal S. (2006). Off-label treatment of severe childhood Narcolepsy-cataplexy with Sodium Oxybate. *Sleep*, 29 (8): 1025-1029
- ✓ Nevsimalova S. (2009). Narcolepsy in childhood. *Sleep Medicine Reviews*, 13: 169-180
- ✓ Nevsimalova S. (2014). The diagnosis and treatment of pediatric Narcolepsy. *Current neurology and neuroscience reports*, 14: 469
- ✓ Nevsimalova S., Jara C., Prihodova I., Kemlink D., Sonka K. & Skibova J. (2011). Clinical features of childhood Narcolepsy. Can cataplexy be foretold? *European Journal of Paediatric Neurology*, 15(4): 320-325
- ✓ Nishino S., Sakurai E., Nevsimalova S., Yoshida Y., Watanabe T., Yanai K. & Mignot E. (2009). Decreased CSF histamine in narcolepsy with and without low CSF hypocretin-1 in comparison to healthy controls. *Sleep*, 32: 175–180
- ✓ Nunes M. L. & Bruni O. (2008). The genetic of sleep disorders in childhood and adolescence. *Jornal de Pediatria*, 84(4): 27-32
- ✓ Ohayon M.M., Ferini-Strambi L., Plazzi G., Smirne S. & Castronovo V. (2005). How age influences the expression of narcolepsy. *J Psychosom Res*, 59 : 399-405
- ✓ Ohayon M.M., Priest R.G., Caulet M. & Guilleminault C. (1996). Hypnagogic and hypnopompic hallucinations: pathological phenomena? *Br J Psychiatry*, 169: 459-467
- ✓ Ohayon M.M., Priest R.G., Zulley J., Smirne S. & Paiva T. (2002). Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology*, 58: 1826-1833
- ✓ Ohayon M.M., Zulley J., Guilleminault C. & Smirne S. (1999). Prevalence and pathological associations of sleep paralysis in the general population. *Neurology*, 52: 1194-1200
- ✓ Opazo C. (2011). Depression in Narcolepsy - A comparative analysis of depression severity and daytime sleepiness in patients with narcolepsy and idiopathic hypersomnia. *Dissertação de Doutorado. Faculdade de Psicologia da Universidade de Regensburg*
- ✓ Overeem S., Black J.L. & Lammers G.J. (2008). Narcolepsy: immunological aspects. *Sleep Medicine Reviews*, 12: 95-107

- ✓ Overeem S., Mignot E., Gert D.J. & Lammers G.J. (2001). Narcolepsy: clinical features, new pathophysiologic insights, and future perspectives. *J Clin Neurophysiol*, 18 (2): 78-105
- ✓ Paiva T. & Penzel T. (2011). *Centro de medicina do sono*. Lisboa: Lidel
- ✓ Paiva T., Andersen M.L. & Tufik S. (2014). *O sono e a medicina do sono (1ª edição)*. Brasil: Manole
- ✓ Peacock J. & Benca R.M. (2010). Narcolepsy: clinical features, comorbidities and treatment. *Indian J Med Res*, 131: 338-349
- ✓ Persson I., Granath F., Askling J., Ludvigsson J.F., Olsson T. & Feltelius N. (2014). Risks of neurological and immune-related diseases, including narcolepsy, after vaccination with Pandemrix: a population- and registry-based cohort study with over 2 years of follow-up. *Journal of internal medicine*, 275: 172-190.
- ✓ Peterson P.C. & Husain A.M. (2008). Pediatric Narcolepsy. *Brain & Development* 30: 609-623
- ✓ Peyron C., Faraco J., Rogers W., Ripley B., Overeem S., Charnay Y., Nevsimalova S., Aldrich M., Reynolds D., Albin R., Li R., Hungs M., Pedrazzoli M., Padigaru M., Kucherlapati M., Fan J., Maki R., Lammers G.J., Bouras C., Kucherlapati R., Nishino S. & Mignot E. (2000). A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nature Medicine*, 6, 991-997
- ✓ Peyron C., Tighe D. K., Van Den Pol A. N., De Lecea L., Heller H. C., Sutcliffe J. G & Kilduff T. (1998). Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *JNeurosci*, 18, 9996-10015
- ✓ Picchioni D., Hope C.R. & Harsh J.R. (2007). A case-control study of the environmental risk factor for Narcolepsy. *USA Neuroepidemiology*, 29: 185-192
- ✓ Pisko J., Pastorek L., Buskova J., Sonka K. & Nevsimalova S. (2014). Nightmares in narcolepsy: underinvestigated symptom?. *Sleep Med*: (8): 967-72
- ✓ Plazzi Giuseppe (2013). Dante's description of Narcolepsy. *Sleep Medicine*, 14: 1221-1223
- ✓ Poli F., Overeem S., Lammers G.J., Plazzi G., Lecendreux M., Bassetti C.L., Dauvilliers Y., Keene D., Khatami R., Li Y., Mayer G., Nohynek H., Pahud B., Paiva T.,

Partinen M., Scammell T.E., Shimabukuro T., Sturkenboom M., Dinther K.V., Wiznitzer M. & Bonhoeffer J. (2013). *Vaccine*, 31: 994-1007

✓ Rêgo A. (2005). Estudo clínico e polissonográfico em uma série de pacientes brasileiros narcolépticos com estudo genético do HLA classe II - DR – DQ. Dissertação de Tese de Mestrado da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

✓ Richardson G.S., Carskadon M.A., Flagg W., Van den H.J., Dement W.C. & Mitler M.M. (1978). Excessive daytime sleepiness in man: multiple sleep latency measurement in narcoleptic and control subjects. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol.*, 45, 621-627

✓ Rodrigues T. (2012). Narcolepsia: do diagnóstico ao tratamento. Dissertação de Mestrado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

✓ Rovere H. D., Rossini S., Proença C., Inocente N.J., Oliveira J.C., Tenenbojm E., Junqueira P., Lima A.P., Fung L.K. & Reimão R. (2006). Avanços na qualidade de vida em portadores de Narcolepsia. *Mudanças – Psicologia da Saúde*, 14 (1)

✓ Rye D.B., Dihenia B., Weissman J.D., Epstein C.M., Bliwise D.L. (1998). Presentation of Narcolepsy after 40. *Neurology*, 50 (2): 459-465

✓ Schwartz J.C. (2011). The histamine H3 receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. *British Journal of Pharmacology*, 163: 713-721

✓ Sheldon S., Ferber R., Kryger M.H. & Gozal D. (2014). *Principles and Practise of Pediatric Sleep Medicine* (2ª edição). Philadelphia: Elsevier

✓ Siegel J.M. (1999). Narcolepsy: a key role for hypocretins (orexins). *Cell* 98: 409-412

✓ Siegel J.M., Moore R., Thannickal T. & Nienhuis B.S. (2001). A brief history of hypocretin/orexin and narcolepsy. *Neuropsychopharmacology* 25 (S5): S14-S20

✓ Silber M.H., Krahn L.E. & Olson E.J. (2002). Diagnosing narcolepsy: validity and reliability of new diagnostic criteria. *Sleep Med*, 3: 109-113

✓ Slater G. & Steier J. (2012). Excessive daytime sleepiness in sleep disorders. *J Thorac Dis*, 4 (6): 608-616

✓ Smith H.R., Comella C.L. & Hogl B. (2008). *Sleep Medicine*. New York: Cambridge University Press

✓ Spínola H. (2005). Diversidade genética do sistema HLA em Portugal, Cabo Verde e Guiné-Bissau. Dissertação de Tese de Doutoramento da Universidade da Madeira

- ✓ Spínola H., Middleton D. & Brehm A. (2005). HLA genes in Portugal inferred from sequenc-based typing: in the crossroad between Europe and Africa. *Tissue Antigens*, 66: 26-36
- ✓ Viegas A., Paiva T. (2012). Narcolepsia: uma doença, dois síndromes – perfil clinico dos pacientes. Poster in Congresso de Neurologia 2012, Lisboa
- ✓ Wijnans L., Lecomte C., Vries C, Weibel D., Sammon C., Hviid A., Svanström H., Mølgaard-Nielsen D., Heijbel H., Dahlström L.A., Hallgren J., Sparen P., Jennum P., Mosseveld M., Schuemie M., Van der Maas N., Partinen M., Romio S., Trotta F., Santuccio C., Menna A., Plazzi G., Moghadam K.K., Ferro S., Lammers G.J., Overeem S., Johansen K., Kramarz P., Bonhoeffer J. & Sturkenboom M.C. (2013). The incidence of Narcolepsy in Europe: before, during and after the influenza A (H1N1) pdm09 pandemic and vaccination campaigns. *Vaccine* 6(31): 1246-1254
- ✓ Wise M.S. (1998). Childhood Narcolepsy. *Neurology*, 50: S37-42
- ✓ Wise MS., Arand D.L., Auger R.R., Brooks S.N. & Watson N.F. (2007). Treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep*, 30: 1712-27





## Anexo I – Escala de Epworth



# ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Qual a sua facilidade de adormecer nas seguintes circunstâncias, em contraste com a sensação de estar apenas cansado?

Isto refere-se ao seu dia-a-dia recente. Mesmo que não tenha feito qualquer destas coisas recentemente tente, imagine como reagiria. Use o **número** mais apropriado em cada situação.

- 0 = nunca adormeceria
- 1 = probabilidade baixa de adormecer
- 2 = probabilidade média de adormecer
- 3 = probabilidade elevada de adormecer

Situação	Probabilidade
Sentado a ler	_____
A ver TV	_____
Sentado inactivo num lugar público (teatro, reunião, etc.)	_____
Passageiro num carro durante uma hora consecutiva	_____
Deitado a descansar à tarde	_____
Sentado a falar com alguém	_____
Sentado tranqüilamente depois de almoço sem bebidas alcoólicas	_____
Num carro, parado nos sinais de trânsito	_____



## INVENTÁRIO DO SONO NA NARCOLEPSIA

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

1) Assinale com uma cruz durante quais das situações abaixo descritas sente com frequência ou tem tido episódios de fraqueza muscular nas pernas ou joelhos:

	SIM	NÃO	NÃO TENHO A CERTEZA
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

1

## Anexo II – Inventário do Sono na Narcolepsia

2) No espaço abaixo escreva os números correspondentes às duas situações descritas acima que mais frequentemente estão associadas à fraqueza muscular nas pernas:

3) Assinale quais das situações seguintes descrevem da melhor forma a fraqueza muscular que sente nas pernas ou joelhos:

	SIM	NÃO
1		
2		
3		

4) Já alguma vez sentiu a queda do maxilar durante as situações descritas na questão 1?

Sim  Não

4.1) Se sim, escreva no espaço abaixo os números correspondentes às duas situações, descritas na questão 1, que mais frequentemente estão associadas à queda do maxilar:

5) Já alguma vez apresentou uma queda abrupta da cabeça e/ou membros durante as situações descritas na questão 1?

Sim  Não

5.1) Se sim, escreva no espaço abaixo os números correspondentes às duas situações, descritas na questão 1, que mais frequentemente estão associadas à queda abrupta da cabeça e/ou membros:

6) Já alguma vez deixou cair objectos das mãos abruptamente ou sentiu fraqueza nos braços durante qualquer uma das situações descritas na questão 1?

Sim  Não

6.1) Se sim, escreva no espaço abaixo os números correspondentes às duas situações, descritas na questão 1, que mais frequentemente estão associadas à queda abrupta de objectos da mão ou sensação de fraqueza nos braços:

7) Assinale quais das situações seguintes descrevem da melhor forma a fraqueza muscular que sente nas mãos ou braços:

2

	SIM	NÃO
1 Afecção tanto as mãos como os braços		
2 Afecção apenas uma mão ou um braço		
3 Afecção tanto uma com as duas mãos ou braços		

8) Já alguma vez sentiu a fala lenta ou dificuldade em articular palavras durante qualquer uma das situações referidas na questão 1?

Sim  Não

8.1) Se sim, escreva no espaço abaixo os números correspondentes às duas situações, descritas na questão 1, que mais frequentemente estão associadas à dificuldade de articulação:

9) Durante as situações descritas na questão 1 já aconteceu cair no chão e ficar incapacitado de se mover (paralisado)?

Sim  Não

9.1) Se sim, escreva no espaço abaixo os números correspondentes às duas situações, descritas na questão 1, que mais frequentemente estão associadas à queda no chão e incapacidade de se mover:

**Se respondeu não às perguntas efectuadas acima, acerca da fraqueza muscular, então não responda às seguintes questões.**

10) Abaixo descreva as três situações que mais frequentemente desencadeiam episódios de fraqueza muscular em qualquer músculo do corpo (de exemplos):

10.1) Situação 1 (a que ocorre mais vezes):

10.2) Situação 2 (a segunda situação que ocorre mais vezes):

10.3) Situação 3 (a terceira situação que ocorre mais vezes):

11) Assinale com uma cruz a duração dos episódios de fraqueza muscular ou paralisia:

5 a 30 segundos	30 segundos a 2 minutos	2 a 10 minutos	Mais de 10 minutos

12) Assinale com uma cruz a frequência com que sente os episódios de fraqueza muscular:

1 ou mais vezes por dia	Várias vezes por semana	Uma vez por semana	Uma vez por mês	Uma vez por ano ou menos

13) Assinale com uma cruz o que ocorre durante os episódios de fraqueza muscular:

	SEMPRE	ÀS VEZES	RARAMENTE	NUNCA	NÃO TENHO A CERTEZA
Consegue ouvir?					
Consegue ver?					
A visão fica turva?					
Sonha?					
Adormece?					
Perde o controlo dos esfíncteres (urina)?					
Perde o controlo dos intestinos (fezes)?					
Desmaia?					
Tem tempo de se sentar ou agarrar-se a algo para não cair?					

14) Com que idade teve o primeiro episódio de fraqueza muscular?

15) Com que idade teve mais episódios de fraqueza muscular?

---

16) Quando foi o último episódio de fraqueza muscular?

Nas últimas 24 horas	Na última semana	No último mês	No último ano	Há mais de um ano

17) Se não tem tido episódios de fraqueza muscular, refira a idade que tinha quando deixaram de ocorrer:

---

18) Se não tem tido episódios de fraqueza muscular, refira que razão porque acredita que terminaram:

---

19) Já alguma vez foi ridicularizado/insultado ou sofreu outro tipo de consequências durante um episódio de fraqueza muscular?

Sim  Não

20) Já alguém assistiu aos episódios de fraqueza muscular?

Sim  Não

20.1) Se sim, refira por quem e, se possível, qual é o seu contacto telefónico:

---



---

21) A lista abaixo é composta pelos medicamentos que podem ser usados no tratamento dos episódios de fraqueza muscular ou de problemas de sono. Assinale que medicamento já utilizou e os efeitos de cada um.

	SIM	NÃO	EFEITO
Antefamínas			
Ritalina			
Pemolina			
Clomipamina (Anafranil)			
Protriptilina			

Imipramina (Topranel)			
Desipramina			
Fluoxetina (Prozac)			
Outros?			

22) Se algum dos medicamentos referidos acima o ajudou e o parou de tomar, indique os motivos pelos quais suspendeu a medicação:

---



---



---



---

## Anexo III – Folheto e consentimento informado

### DESCRIÇÃO DE UMA POPULAÇÃO NARCOLÉPTICA PORTUGUESA

#### ESTUDO DA PREVALÊNCIA DO HLA DQB1\*0602

Dissertação de Mestrado

#### FOLHETO INFORMATIVO

Convidamo-lo a participar num projeto de investigação sobre a população narcoléptica portuguesa.

Antes de decidir leia atentamente esta informação e coloque todas as questões que considere necessárias. A decisão de participar ou não neste estudo não afectará de modo algum o direito aos cuidados médicos que lhe são prestados, presentemente ou no futuro, nesta instituição.

#### ✓ Quais as razões para levar a cabo este estudo?

A Narcolepsia é uma doença crónica, neurológica e caracterizada por sonolência diurna excessiva (SDE) e manifestações do sono REM na vigília, nomeadamente, a cataplexia, a paralisia do sono e as alucinações hipnagógicas e hipnopômpicas.

A combinação da descoberta de deficiência de Hipocretina, da associação do HLA com a Narcolepsia e da possibilidade de existir transmissão familiar levou à formulação de uma teoria autoimune que procura explicar a sua etiologia.

No entanto, em Portugal, os resultados da prevalência do HLA DQB1\*0602, em 2012 (Viegas A. & Paiva T., 2012) revelaram-se diferentes do que é descrito na bibliografia internacional. Esta diferença é a principal razão para a realização deste projeto.

O objetivo é alargar a base de dados de pacientes com Narcolepsia, descrever as características bio-sócio-demográficas e clínicas dos narcolépticos portugueses e avaliar o predomínio do HLA DQB1\*0602 nessa população.

#### ✓ O que implica a participação neste projeto?

A sua participação do estudo implica a realização de uma entrevista clínica com o preenchimento do questionário da cataplexia, a execução de uma Polissonografia do Sono (PSG) seguida de um Teste de Latências Múltiplas do Sono (TLMS) e a tipagem do HLA.

#### ✓ Existem possíveis benefícios para os participantes?

Não terá quaisquer benefícios financeiros por participar no estudo. Contudo, a sua participação poderá proporcionar informações que no futuro ajudem pessoas que tenham a mesma doença que a sua e poderá ajudar na clarificação da causa das queixas que o trouxeram à consulta.

#### ✓ A participação é voluntária? Posso desistir?

Terá toda a liberdade para recusar-se a participar no estudo ou retirar o seu consentimento, suspendendo a participação em qualquer momento. A participação é voluntária e a sua recusa em participar não envolverá qualquer penalização ou perda de benefícios. A recusa ou abandono não colocará, de modo algum, em risco o direito a receber tratamento ou assistência médica, presentemente ou no futuro, nesta instituição.

#### ▶ Os meus dados serão guardados de forma confidencial?

Os registos são confidenciais e da responsabilidade dos investigadores.



**TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO**

Dou o meu consentimento para serem recolhidos dados clínicos, conforme acima mencionado, para o seguinte projeto: *Descrição de uma população narcoléptica portuguesa.*

Foi-me dada a oportunidade de colocar questões e todas elas tiveram resposta.

Tomei conhecimento de que poderei, em qualquer altura, revogar a autorização para utilização dos desses dados.

Discuti este estudo de investigação com o investigador(a), utilizando uma linguagem compreensível e apropriada, e fui informado sobre a natureza deste estudo e sobre os seus possíveis benefícios e riscos.

Recebi uma cópia desta declaração de consentimento informado, devidamente assinada e datada.

Assinatura do paciente:

Assinatura do investigador:

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO  
PARA REPRESENTANTES LEGAIS DE MENORES**

Enquanto representante legal de um menor, dou o meu consentimento para serem recolhidos os seus dados clínicos, conforme acima mencionado, para o seguinte projeto:

*Descrição de uma população narcoléptica portuguesa.*

Foi-me dada a oportunidade de colocar questões e todas elas tiveram resposta. Tomei conhecimento de que poderei, em qualquer altura, revogar a autorização para utilização dos desses dados.

Também me foi dada a oportunidade de explicar ao menor o que se pretende e de perceber que este manifesta vontade em participar no estudo.

Discuti este estudo de investigação com o investigador(a), utilizando uma linguagem compreensível e apropriada, e fui informado sobre a natureza deste estudo e sobre os seus possíveis benefícios e riscos.

Recebi uma cópia desta declaração de consentimento informado, devidamente assinada e datada.

Assinatura do paciente menor:

Assinatura do representante legal:

Assinatura do investigador:

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_