



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIA DA EDUCAÇÃO E SAÚDE – FACES
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

JESSIKA DE MOURA DA SILVA

FISIOPATOLOGIA DA NARCOLEPSIA

Trabalho de conclusão de curso, apresentado no formato de artigo científico ao UniCEUB como requisito parcial para a conclusão do curso de Bacharelado em Biomedicina.

Orientador (a): Prof^ª Dr^ª. Ana Cláudia Souza

BRASÍLIA

2017

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais e minha irmã, que não mediram esforços para que eu chegasse até esse momento, além do incentivo nas horas difíceis, de desânimo e cansaço. À Prof.^a Ana Cláudia, pela orientação, confiança e dedicação. Ao Daniel, pelo apoio e pelas madrugadas em claro que passamos juntos traduzindo e interpretando artigos. Às minhas primas-irmãs Rebeca e Rayssa, que sempre disponibilizaram tempo para me ajudar na organização desse trabalho. A minha Avó Carmélia e ao falecido Avô Raimundo que nunca duvidaram do meu potencial e me ensinaram lições valiosas. Aos familiares que sempre demonstraram carinho e apoio fundamental: Tia Arlete, Tio Júnior, minha prima-irmã Raquel, Madrinha Socorro, Padrinho João. A minha amiga Danielle que me ajudou a obter livros essenciais para levantamento bibliográfico desse trabalho. Aos meus amigos, Lucas, Letícia, Renata, Rebeca, Bruna e Breno companheiros de trabalhos e irmãos na amizade que fizeram parte da minha formação e que vão continuar presentes em minha vida com certeza. Para vocês, a minha sincera gratidão!

Resumo

A narcolepsia é um distúrbio do sono reconhecido pela oscilação dos estados de sono e vigília, além da entrada anormal e espontânea do sono REM durante a vigília, que pode gerar sintomas que caracterizam a tétrede clássica: sonolência excessiva diurna, cataplexia, paralisia do sono e alucinações hipnagógicas. É uma doença que pode ter causa esporádica ou familiar, sendo a primeira a forma mais frequente, que ocorre por conta da perda da capacidade de produção de hipocretina. O objetivo deste trabalho é discutir a fisiopatologia da narcolepsia, através de uma revisão da literatura, com o foco em gerar mais informações para que medidas terapêuticas mais eficazes sejam desenvolvidas. Apesar do avanço observado nas pesquisas neurobiológicas sobre essa síndrome nas últimas décadas, a narcolepsia continua sendo uma patologia subdiagnosticada que necessita de mais estudos para promover o diagnóstico precoce.

Palavras chave: Sonolência excessiva, Neurofisiologia do sono, Hipocretina/Orexina

Pathophysiology of narcolepsy

Abstract

Narcolepsy is a sleep disorder recognized by the oscillation of sleep and wake states, as well as the abnormal and spontaneous entry of REM sleep during wakefulness, which can generate symptoms that characterize a classical tetrad: excessive daytime sleepiness, cataplexy, sleep paralysis and hypnagogic hallucinations. It is a disease that can have sporadic or familial cause, the first being the most frequent form, which occurs due to the loss of hypocretin production capacity. The purpose of this work is to discuss the pathophysiology of narcolepsy, through a review of the literature, with focus on generating more information so that more effective therapeutic measures can be developed. Despite the progress observed in neurobiological research on this syndrome in recent decades, narcolepsy remains an underdiagnosed pathology that needs further studies to promote an early diagnosis.

Keywords: Excessive sleepiness, Sleep neurophysiology, Hypocretin/Orexin

¹Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB. E-mail: jessikamouras@gmail.com

² Odontóloga. Doutora em Patologia Molecular pela Universidade de Brasília, UnB. Professora de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília. E-mail: ana.anitapatos@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O sono é um estado fisiológico cíclico, que é reconhecido pela diminuição reversível do nível de consciência do indivíduo (MARQUET, 2001). A função do sono ainda não está bem esclarecida, entretanto uma das hipóteses propostas por Mignot (2008) é que esse mecanismo fisiológico promove e facilita a conservação de energia, o aprendizado e a memória, por meio de alterações na neuroplasticidade encefálica e sinaptogênese.

O sono possui ciclos previsíveis de sono-vigília, controlados pelo ritmo circadiano. Dentro do ciclo do sono foi identificado, com o auxílio de um eletroencefalograma (EEG), dois padrões de específicos: *Non-Rapid Eye Movement* ou “movimento não rápido dos olhos” (NREM) e *Rapid Eye Movement* ou “movimento rápido dos olhos” (REM) (MIGNOT, 2008).

A *American Academy of Sleep Medicine* (AASM ou “Academia Americana de Medicina do Sono”) ainda subdivide o sono NREM em três estágios: N1, N2 e N3. Considera-se que, em adultos, a etapa N1 é o momento de transição entre o sono e a vigília. Já no estágio N2, o indivíduo está em um sono mais profundo que anteriormente, no qual despertar por estímulo externo é mais complexo. Por fim a etapa N3, também denominada de sono de ondas deltas ou ondas lentas, equivale ao sono profundo (5-15% do sono total) (IBER et al., 2007).

Plazzi (2011) considera que sono REM é estimulado por acetilcolina e inibido por serotonina. Essa fase se caracteriza pela atonia muscular generalizada, com exceção da musculatura ocular que continua produzindo movimentos involuntários e rápidos. Além disso, é também nesse momento do sono em que a atividade onírica é mais intensa e os movimentos oculares aumentam.

O ciclo do sono normalmente se alterna entre sono REM e NREM iniciando-se com o estágio N1 e progride para N2, N3, e REM. O primeiro ciclo tem a duração de 90 minutos e os demais são progressivamente mais longos, durando cerca de 100 a 120 minutos, até atingir um total de quatro a cinco ciclos para um indivíduo que dorme um período normal de 8 horas (IBER et al., 2007).

Atualmente um dos sintomas mais complexos dentro dos transtornos do sono são a insônia e sonolência excessiva, por conta da dimensão que cada um apresenta e da dificuldade de detecção. A insônia pode causar um severo prejuízo funcional, no entanto é mais fácil de detectar e tratar, já a sonolência excessiva tem uma difícil identificação, pois é um sintoma que pode passar despercebido pelo paciente, dificultando o tratamento (FLEMONS, 2002).

Um dos transtornos mais conhecidos quando se trata de sonolência excessiva diurna é a narcolepsia. Essa patologia é um transtorno neurodegenerativo crônico que se caracteriza pelo

excesso de sono. As manifestações clínicas dessa doença estão ligadas ao sono REM, como cataplexia, paralisia do sono, alucinações hipnagógicas e hipnopômicas além da entrada rápida em sono REM (ALOE et al., 2010).

Os indivíduos portadores dessa patologia apresentam um sono noturno menos reparador, gerando maior sonolência e cansaço diurno. É uma doença conhecida há cerca de 130 anos, entretanto os estudos mais relevantes sobre neurobiologia surgiram apenas nos últimos 20 anos. Atualmente sabe-se que a fisiopatologia desta doença tem relação com a perda de função da hipocretina (também conhecida como orexina), sendo que foram identificados dois tipos deste neuropeptídeo: hipocretina-1 e hipocretina-2 (PEYRON et al., 2000).

As hipocretinas são produzidas apenas por neurônios da região látero-posterior do hipotálamo, e esta região anatômica está diretamente relacionada com a regulação de processos homeostáticos e comportamentais (CAO & GUILLEMINAULT, 2011). Os neurônios hipocretinérgicos ligam-se de forma abundante em todo sistema nervoso e inervam as vias noradrenérgicas, serotoninérgicas, dopaminérgicas, histaminérgicas e colinérgicas. Algumas destas vias projetam-se sobre o tronco cerebral e a formação reticular pôntica, região importante para regulação do sono REM (TSUJINO; SAKURAI, 2009).

Além disso, por conta da sua ação sobre as vias monoaminérgicas e principalmente dopaminérgicas, a hipocretina-1 favorece o estado de vigília e é capaz de reduzir a quantidade de sono REM (IVANOV; ASTON-JONES, 2000).

Dessa forma, este trabalho tem como objetivo discutir a fisiopatologia da narcolepsia com o foco em gerar maior quantidade de informações para que medidas terapêuticas mais eficazes possam ser desenvolvidas, proporcionando uma melhor qualidade de vida para os pacientes portadores.

2. METODOLOGIA

A pesquisa desenvolvida foi baseada em uma revisão narrativa da literatura. De acordo com Rother (2007), a revisão narrativa tem caráter amplo e é adequada para descrever e discutir o desenvolvimento de determinado assunto, sob o ponto de vista teórico ou contextual.

Para a realização desse trabalho foram usadas as bases de dados e endereços eletrônicos nacionais e internacionais: EBSCO, SciELO e PubMed, Google acadêmico. Para formar a base conceitual foram usados artigos com base nos seguintes critérios de inclusão: disponibilização completa gratuita, restritos às línguas portuguesas, espanholas e inglesas, com o período de busca definido entre janeiro de 2006 a dezembro de 2016, porém, também foram usados artigos

fora desse período. As palavras e expressões usadas para pesquisa foram: Narcolepsia, Sonolência excessiva, Neurofisiologia do sono, Hipocretina/Orexina.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Fisiologia normal do sono

O sono é um estado fisiológico inato de atividade cerebral regular, que se caracteriza por alterações do estado de consciência, diminuição da sensibilidade aos estímulos externos, acompanhados de particularidades motoras e posturais, além de variações autônomas (TIMO-IARIA, 2008).

Atualmente já é conhecido que dormir é fundamental para a recuperação da atividade cerebral (KRUEGER et al., 2015), conservação e estabelecimento da memória, otimização aquisição de conhecimentos (CIRELLI, TONONI; 2014), reparação celular, regulação adequada do sistema endócrino, além de potencializar a biossíntese proteica (BAHAMMAM; LAILA 2011).

O ciclo vigília-sono é regulado por meio da combinação entre o ritmo circadiano e os sistemas homeostáticos (KINGSHOTT; PRIMHAK, 2012). O relógio biológico é um processo periódico que possui a importante função de controlar o metabolismo, encontrado no hipotálamo anterior na região do núcleo supraquiasmático, região anatômica que é influenciada pelos períodos luminosos e escuros através da liberação da melatonina, um hormônio importante para impulsionar o sono. A luminosidade é capaz de impedir a formação e a liberação desse hormônio pela epífise, assegurando a sua ação durante o período noturno (JABEEN, 2015).

O corpo humano produz algumas substâncias homeostáticas que são capazes de impulsionar e conservar o sono ou a vigília (KINGSHOTT; PRIMHAK, 2012). A hipocretina é uma dessas substâncias, produzida por células hipocretinérgicas presentes no hipotálamo lateral. (CHEN et al., 2014). Esse neurotransmissor também denominado de orexina, exerce papel fundamental na ativação e preservação da vigília (BLASIAK et al., 2015). As células hipocretinérgicas estão localizadas no sistema ativador reticular ascendente (SARA), que é o sistema neural necessário para o controle da vigília (BOEVE et al., 2007).

Dessa forma, o papel da orexina é de proporcionar a estimulação das células nervosas localizadas no SARA, com o objetivo de potencializar a ação dessas estruturas, para gerar e preservar o estado de vigília. Portanto, essa substância não possui influência durante a indução ou regulação do sono (SCAMMELL; ESPANA, 2011).

O SARA é uma região difusa formada por células e fibras que compõe a parte central

do tronco encefálico (KWON; JANG, 2015). Essa estrutura é organizada em dois grupos: colinérgicos e monoaminérgicos. Os núcleos colinérgicos são encarregados de produzir a acetilcolina, já os núcleos monoaminérgicos são encarregados pela formação da serotonina, catecolaminas (dopamina e noradrenalina), histamina e hipocretina (BROWN et al., 2012).

O estado de vigília acontece por estimulação do córtex cerebral que ocorre por conta da atividade de neurotransmissores presentes no circuito tálamo-cortical (YEO et al., 2013). Já o sono é ativado através do bloqueio exercido pelo ácido gama-aminobutírico (GABA) e pela galanina no SARA, essas substâncias são produzidas na região ventrolateral da área pré-óptica (VLPO) (MURRAY; MOSZCZYNSKI, 2012). Sendo que a adenosina, subproduto do metabolismo da adenosina-trifosfato (ATP), é capaz de estimular a ação inibitória do VLPO (GOMES; QUINBONES; ENGELHARDT, 2010).

O sono normal é caracterizado pela variação cíclica de duas fases: NREM e REM (WINSLADE; POPAT, 2015). O sono NREM é considerado como a fase restauradora apresentando uma baixa atividade elétrica cerebral (SANTOS et al., 2014). Nesse momento também se observa um aumento da atividade parassimpática, ou seja, ocorre uma diminuição do consumo de energia, desaceleração do metabolismo do sistema nervoso central, além da redução da frequência cardíaca e respiratória (ALÓE; HASAN, 2011).

O sono se inicia com a fase NREM. Para isso, grupo de neurônios do núcleo-óptico (VLPO) inibe os constituintes do SARA, reduzindo gradativamente o estado de vigília e a atividade monoaminérgica, além de anular a atividade hipocretinérgica no decorrer do sono NREM (BASTOS; BORGES; DAMASCENO, 2015).

Já a fase REM do sono inicia-se após o período de sono NREM e é caracterizada pela ativação do sistema nervoso parassimpático gerando, conseqüentemente, o aumento da frequência respiratória e cardíaca, pressão arterial oscilante e atonia muscular. Nesse estágio nota-se também que o metabolismo cerebral fica mais acelerado (SANTOS et al., 2014). Além disso, sabe-se que o sono REM auxilia na fixação de novos conhecimentos, preservação da memória e biossíntese de proteínas (AGUIAR, 2011).

A atividade colinérgica estimula o sono REM, sendo que a serotonina e noradrenalina são substâncias capazes de inibir essa atividade (BROWN et al., 2012). Dessa forma, quando os neurônios serotoninérgicos e noradrenérgicos são inibidos pelo VLPO, ocorre, então, a ativação do sistema colinérgico, iniciando o sono REM (SAPER; CHOU; SCAMMEL, 2001).

3.2 Características da narcolepsia

A etimologia da palavra de narcolepsia tem origem do grego “*narke*” que significa “estupor, insensibilidade” e “*lepsis*” que significa “crise”, e descreve uma patologia

neurológica crônica reconhecida pela oscilação dos estados de sono e vigília, além da entrada anormal e espontânea do sono REM durante a vigília (SAGILI; KUMAR, 2014), que pode gerar os sinais e sintomas que caracterizam a tétrede clássica da narcolepsia: excesso de sono durante o dia, cataplexia, paralisia do sono e alucinações hipnagógicas e hipnopômpicas (BHARGAVA; TOTH, 2013).

As pesquisas relacionadas à narcolepsia tiveram início no século XX, sendo que em 1934, dois pesquisadores, Yoss e Daly, notaram a ocorrência dos sinais relacionados à narcolepsia. Durante a década de 50, o sono REM foi descoberto por Kleitman, porém a relação entre o sono REM e a narcolepsia só foi esclarecida por meio de estudos realizados pelo doutor Gerald Vogel (SAGILI; KUMAR, 2014). Além disso, estudo com cães narcolépticos foi essencial para esclarecer a relação entre a hipocretina e a fisiopatogenia da narcolepsia (LIN et al., 2011).

3.2.1 Sintomatologia

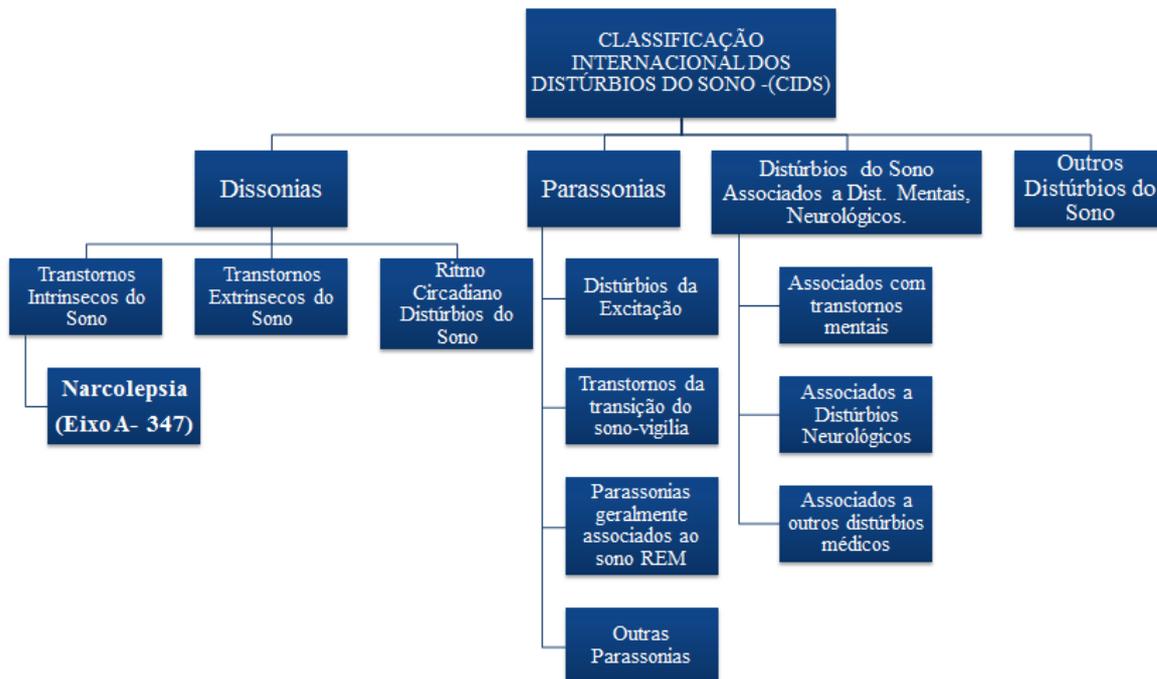
Os sintomas podem variar segundo a sua natureza e severidade, o que complica a identificação e pode levar a um erro de diagnóstico (MEETA; THORPY; PANDI-PERUMAL, 2016). Por exemplo, muitos pacientes infantis que possuem narcolepsia são diagnosticados, equivocadamente, com déficit de atenção, miopatia, epilepsia e etc. (CANO-SANTAMARÍA, 2012).

Essa patologia configura-se clinicamente pela ocorrência de episódios repentinos de fraqueza muscular associado a perda do tônus muscular (cataplexia), paralisia do sono (incapacidade temporária de realizar movimentos voluntários do corpo, após despertar ou, com menos frequência, logo depois de um breve momento do sono), hipersonolência diurna e alucinações hipnagógicas e hipnopômpicas que consistem em visões e distorções sonoras que afetam a percepção da realidade (ST LOUIS, 2014).

3.2.2 Classificação

A Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono (CIDS) é um sistema que fornece um código único para as principais patologias relacionadas com transtornos de sono-vigília com objetivo de tornar mais eficiente o diagnóstico, estudos epidemiológicos e estatísticos para pesquisas. A narcolepsia, segundo a CIDS, é uma dissonia que se enquadra dentro dos transtornos intrínsecos do sono (Figura 1). (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2001).

Figura 1: Fluxograma com a classificação dos distúrbios do sono segundo a CIDS.



Fonte: Adaptado de American Academy of Sleep Medicine (2001)

3.2.3 Epidemiologia

Estudos populacionais foram realizados sobre a narcolepsia em algumas regiões conforme apresentado na Tabela 1 (MEETA; THORPY; PANDI-PERUMAL, 2016).

Entretanto, por conta da dificuldade que ainda existe no diagnóstico dessa patologia, não existem dados epidemiológicos atualizados e significativos em alguns países (CANO-SANTAMARÍA, 2012).

3.2.4 Etiopatogenia e Fisiopatologia da Narcolepsia

A narcolepsia pode ter causa esporádica ou familiar, sendo a primeira a forma mais frequente, descrita em 95% dos casos em seres humanos e ocorre por conta da perda da capacidade de produção de hipocretina pelas células hipocretinérgicas (NISHINO, 2007). Por outro lado, a forma familiar ocorre por conta do padrão genético autossômico recessivo (CANO-SANTAMARÍA, 2012).

Tabela 1: Apresentação de estudos epidemiológicos contendo as estimativas sobre a prevalência, a cada 100.000 pessoas, da narcolepsia em alguns países.

Local do estudo epidemiológico	Estimativa – Prevalência	Ano da publicação
--------------------------------	--------------------------	-------------------

Japão	590 em 100.000 0,59%	1988
Israel	0.2 em 100.000 0.0002%	1992
Estados Unidos/ Oeste Europeu	19-56 em 100.000 0.019- 0.056%	2007
Noruega	22 em 100.000 0.022%	2009

Fonte: Adaptado de Meeta (2016).

Estudos envolvendo a narcolepsia humana indicaram a associação entre essa patologia e o polimorfismo do gene TNF-alfa (fator de necrose tumoral), que está dentro da categoria de HLA de classe III e localizado na região do braço curto do cromossomo 6. Esse grupo de citocina é produzido por macrófagos, monócitos, astrócitos e são responsáveis pela defesa do indivíduo e na patogênese de diversas doenças. Logo, esse polimorfismo gera uma doença autoimune que tem a capacidade de destruir as células hipocretinérgicas (NISHINO et al., 2010)

Além dos genes relacionados ao TNF, Dauvilliers et al. (2001) descreveram uma distribuição diferente do genótipo da Catecol O-metiltransferase (uma enzima chave na degradação dopaminérgica e noradrenérgica), e encontraram a relação desse genótipo com a severidade da narcolepsia. Uma análise através da associação do genoma de pacientes narcolépticos japoneses também revelou que regiões no cromossomo 21 e 22 também podem estar relacionadas com essa patologia e o sono REM (KAWASHIMA et al., 2006).

Portanto, já se sabe que a fisiopatologia da narcolepsia está relacionada com o desequilíbrio no estado de sono e vigília causado pela ausência ou deficiência da hipocretina. Como os neurônios hipocretinérgicos ligam-se excessivamente em todo o sistema nervoso e estimulam as vias noradrenérgicas, serotoninérgicas, dopaminérgicas, histaminérgicas e colinérgicas, elas aumentam dessa maneira a produção de monoaminas, de forma que o VLPO permaneça inibido, impossibilitando o início do sono (CAO; GUILLEMINAULT, 2011).

Ademais, a hipocretina apresenta ação principalmente durante o estado desperto do indivíduo, estimulando toda a região responsável pela vigília. Durante o sono NREM e REM a síntese dessa substância é reduzida, além disso, a hipocretina-1 é capaz de diminuir a quantidade de sono REM por conta da sua ação específica sobre as vias monoaminérgicas e principalmente dopaminérgicas (IVANOV; ASTON-JONES, 2000).

Em contrapartida, as hipocretinas são responsáveis pelo início do sono NREM, quando

ocorre a interrupção tanto dos impulsos excitatórios do núcleo supraquiasmático, como dos impulsos excitatórios do prosencéfalo basal (por conta do acúmulo de adenosina), somado a inibição proveniente do VLPO (TSUJINO; SAKURAI, 2009).

3.2.5 Diagnóstico

Dada a variabilidade fenotípica da narcolepsia, não existe padrão ouro para o diagnóstico, uma vez que muitos dos sintomas se sobrepõem com pacientes não-narcolépticos. Existe ainda a controvérsia sobre a necessidade da cataplexia como característica essencial na narcolepsia (MEETA; THORPY; PANDI-PERUMAL, 2016). Entretanto alguns autores, como Santamaría-Cano (2012) apoiam a ideia que a cataplexia pode ser considerada como fator patognomônico para pacientes que possuem essa condição.

Todavia, o diagnóstico dessa patologia pode ser feito por meio da análise do líquido, e permite a detecção da ausência ou diminuição do neuropeptídeo hipocretina (abaixo de 110mg/dL) (RIPLEY et al., 2001). Além da realização da polissonografia e teste de latência múltipla do sono, que são exames capazes de avaliar os estágios do sono, é realizado também a anamnese e análise do histórico clínico do paciente para avaliar se ele possui sonolência excessiva diurna ou algum outro sintoma que possa caracterizar a narcolepsia (TONOKURA et al., 2007).

3.3 Principais complicações derivadas da doença

A narcolepsia apresenta uma sintomatologia que pode refletir de maneira prejudicial no cotidiano e na vida produtiva (SOUZA, 2013). Além disso, pode ser a causa de diversos tipos de acidentes pessoais, de trabalho e principalmente de trânsito (ALCÂNTARA et al., 2007).

Em um estudo realizado no ambulatório do Hospital das Clínicas - FMUSP com 30 pacientes diagnosticados com narcolepsia até o ano de 2003, foi relatado que 66% dos pacientes apresentavam um grau elevado de dependência com familiares, 86% tiveram grande dificuldade com a vida profissional e escolar, 71% se sentiam discriminados dentro do mercado de trabalho e 91% dos pacientes apresentaram uma tendência à depressão (PROENÇA, 2003).

Recentemente os aspectos biomédicos da narcolepsia têm ganhado mais atenção de pesquisadores, entretanto ainda não é suficiente para solucionar as dificuldades que os pacientes portadores dessa patologia têm que enfrentar (ALCÂNTARA et al., 2007).

Nota-se também que há uma carência na divulgação de informações relativas às principais características da narcolepsia, como as manifestações clínicas e a forma de tratamento, gerando concepções erradas que levam os indivíduos narcolépticos a encararem

preconceitos dentro do seu grupo social (ROVERE, 2015).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar do avanço observado nas pesquisas neurobiológicas sobre essa síndrome nas últimas duas décadas, a narcolepsia continua sendo uma patologia subdiagnosticada que apresenta um grande impacto na qualidade de vida dos indivíduos que a tem.

A escassez de informações e de divulgação sobre os aspectos relevantes da narcolepsia, como os sintomas e suas principais repercussões na rotina dos pacientes, são alguns dos complicadores na detecção dessa doença, uma vez que essa carência de dados gera mitos que levam indivíduos narcolépticos a não procurarem uma equipe de saúde.

Além disso, por conta da dificuldade de informações no contexto acadêmico sobre fisiopatologia da narcolepsia, essa doença é diagnosticada e tratada de maneira equivocada, ainda hoje, podendo ser confundida com outras patologias como Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Pois o indivíduo portador da narcolepsia possui um sono menos reparador, gerando um cansaço diurno e dificultando o nível de concentração nas atividades cotidianas.

Logo, é necessário desenvolvimento de mais estudos e da divulgação dessas informações por meio de campanhas, para que medidas terapêuticas mais eficazes possam ser desenvolvidas e favoreçam o diagnóstico precoce, de forma a minimizar o impacto social e emocional consequentes da narcolepsia.

5. REFERÊNCIAS

AGUIAR, I. C. et al. Características clínicas, funcionais e variáveis polissonográficas de pacientes de um laboratório de pesquisa em distúrbios do sono. **UNOPAR Científica ciências biológicas e da saúde**, Curitiba, v. 13, n. 4, p. 227-231, set. 2011.

ALCÂNTARA, C.; GRASSANO, E.; ROSSINI, S.; REIMÃO, R. O Teste das Relações Objetivas de Phillipson (TRO) em pacientes com narcolepsia. **Psicologia da Saúde**, São Paulo, v.15, n.1, p. 48-58, jun. 2007.

ALOE, F., et al. Diretrizes brasileiras para diagnóstico da narcolepsia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 32, n.1, p. 3-5, set. 2010.

ALÓE, F.; HASAN, R. Updates on the sleep-wake cycle. **Sleep Science**, São Paulo, v. 4, n. 2, p. 52-60, out. 2011.

AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. **International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual**. Chicago, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2001.

BAHAMMAM, A. S.; LAILA, A. Metabolic, Endocrine, and Immune Consequences of Sleep Deprivation. **The Open Respiratory Medicine**, Netherlands, v. 5, p. 31-43, jun. 2011.

BASTOS, K. C. O.; BORGES, N. C.; DAMASCENO, A. D., Distúrbios do sono: narcolepsia e distúrbios comportamental do sono REM nos animais. **Enciclopédia Biosfera** , Goiânia, v. 11, n. 22, p. 1019-35, dez. 2015.

BHARGAVA, P.; TOTH, L. A. Animal models of sleep disorders. **Comparative Medicine**, New York, v. 63, n. 2, p. 91-104, abr. 2013.

BLASIAK, A.; SIWIEC, M.; GRABOWIECKA, A.; BLASIAK, T.; CZERW, A.; BLASIAK, E.; KANIA, A.; RAJFUR, Z.; LEWANDOWSKI M. H.; GUNDLACH A. L. Excitatory orexinergic innervation of rat nucleus incertus - implications for ascending, motivation arousal and feeding control. **Neuropharmacology**, Oxford, v. 99, n.1, p. 432-47, dez. 2015.

BOEVE, B. F.; Pathophysiology of REM sleep behavior disorder and relevance to neurodegenerative disease. **Brain**, Oxford, v. 130, n. 11, p. 2770-88, nov. 2007.

BROWN, R. E.; BASHEER, R.; MCKEENA, J. T.; STRECKER, R. E.; MCCARLEY, R. W. Control of sleep and wakefulness. **Physiological Reviews**, Washington, v. 92, n. 3, p. 1087-187, jul. 2012.

CANO-SANTAMARÍA, J. Actualización diagnóstica y terapéutica en narcolepsia. **Revista Neurológica**, Barcelona, v.54, n. 3, p. 25-30, maio 2012.

CAO, M.; GUILLEMINAULT, C. Hypocretin and its emerging role as a target for treatment of sleep disorders. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, Massachusetts, v. 11, n.8, p. 227-34, jan. 2011.

CHEN, Q.; DE LECEA, L.; HU, Z.; GAO, D. The Hypocretin/Orexin System: an increasingly important role in neuropsychiatry. **Medicinal Research Reviews**, New York, v. 35, n. 1, p. 152-197, jul. 2014.

CHESSON, A.L.; IBER, C.; ANCOLI-ISRAEL, S.; QUAN, S.F.; The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specifications. Westchester, Illinois. **American Academy of Sleep Medicine**, New York, v. 50, n. 1, p. 1-9, jan. 2007.

CIRELLI, C ; TONONI, G. Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. **Neuron**, Cambridge, v. 81, n. 1, p. 12-34, Jan 2014.

DAUVILLIERS, Y.; NEIDHART, E.; LECENDREUX, M.; BILLIARD, M.; TAFTI, M. MAO-A and COMT polymorphisms and gene effects in narcolepsy. **Molecular Psychiatry**, Houndmills, v.6, n.4, p. 367-372, 2001.

FLEMONS W.W. Clinical practice: Obstructive sleep apnea. **New England Journal Medicine**, Boston, v. 347, n.1, p. 498 -504, fev. 2002.

GOMES, M. M.; QUINBONES, M. S.; ENGELHARDT, E. Neurofisiologia do sono e aspectos farmacoterapêuticos dos seus transtornos. **Revista Brasileira de Neurologia**, Rio de Janeiro, v. 46, n. 1, p.5-15, mar. 2010.

IBER, C.; CHESSON, A.L.; QUAN S.F. **The AASM for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specifications**. American Academy of Sleep Medicine, Westchester.

IVANOV, A.; ASTON-JONES, G. Hypocretin/orexin depolarizes and decreases potassium conductance in locus coeruleus neurons. **NeuroPort**, Philadelphia v. 11, n.2, p. 1755-1758, ago. 2000.

JABEEN, S. Effect of Sleep/Wake Cycle on Autonomic Regulation. **Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan**, Karachi, v. 25, n. 6, p. 434-437, jun. 2015.

KAWASHIMA, M.; TAMIYA, G.; OKA, A.; HOHJOH, H.; JUJI, T.; EBISAWA, T.; HONDA, Y.; INOKO, H.; TOKUNAGA, K. Genome wide association analysis of human narcolepsy and a new resistance gene. **American Journal Human Genetics**, Baltimore, v.79, n.2, p. 252-263, jun. 2006.

KINGSHOTT, R.; PRIMHAK, R. Sleep physiology and sleep-disordered breathing: the essentials. **Archives Disease Child**, London, v. 97, n. 1, p. 54-8, jan. 2012.

KRUEGER, J. M.; FRANK, M.; WISOR, J.; ROY, S. Sleep Function: Toward Elucidating an Enigma. **Sleep Medicine Reviews**, London, v.28, n. 10, p. 46-54, ago. 2015.

KWON, H. G.; JANG, S. H. The ascending reticular activating system from pontine reticular formation to the hypothalamus in the human brain: a diffusion tensor imaging study. **Neuroscience Letters**, Amsterdam, v. 590, n. 17 p. 58-61, mar. 2015.

LIN, J. S.; ANACLET, C.; SERGEEVA, O. A.; HAAS, H. L. The waking brain: an update. **Cellular and Molecular Life Sciences**, Boston, v. 68, n. 15, p. 2499-512, ago. 2011.

MAQUET, P. The role of sleep in learning and memory. **Science**, Washington, v. 294, n. 5544, p. 1048-52, nov. 2001.

MEETA, G.; THORPY, M. J.; PANDI-PERUMAL, S. R. **Narcolepsy: a clinical guide**. 2 ed. Nova Iorque: Springer, 2016.

MIGNOT, E. Why we Sleep: the temporal organization of recovery. **Plos Biology**, San Francisco v. 6, n.1, p. 4- 6, nov. 2008

MURRAY, B. J.; MOSZCZYNSKI, A. Neurobiological aspects of sleep physiology. **Neurologic Clinics**, Rio de Janeiro v. 30, n. 4, p. 963-85, Nov 2012.

NISHINO, S. Clinical and neurobiological aspects of narcolepsy. **Sleep Medicine Reviews**, London, v.8, n.4, p. 373-399, abr. 2007.

NISHINO, S.; OKURO, M.; KOTORII, N.; ANEGAWA, E.; ISHIMARU, I.; MATSUMURA, M.; KANBAYASHI, T. Hypocretin/orexin and narcolepsy: new basic and clinical insights. **Acta Physiologica**, Oxford, v.198, p. 209-222, mar. 2010.

MATSUMURA, M.; KANBAYASHI, T. Hypocretin/orexin and narcolepsy: new basic and clinical insights. **Acta Physiologica**, v.198, p. 209-222, mar. 2010.

PEYRON, C., et al., A mutation in a case of early onset narcolepsy an approach to investigation and management. **European Journal of Internal Medicine**, Amsterdã, v. 23, n.3, p. 110-7, ago. 2012.

PLAZZI, G.; PIZZA, F.; PALAIA, V.; FRANCESCHINI, C.; POLI, F.; MOGHADAM, K.K. et al. Complex movement disorders at disease onset in childhood narcolepsy with cataplexy. **Brain**, Oxford, v.134, n.43, p.3480- 3492, maio 2011.

PROENÇA, C. S. A. O. **Narcolepsia: muito além do sono; eficácia adaptativa do ego, equilíbrio psíquico e destinações inconscientes**. 2003. 174. Tese (Mestrado)- Programa de Pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

RIPLEY, B.; OVEREEM, S.; FUJIKI, N.; NEVSIMALOVA, S.; UCHINO, M.; YESAVAGE, J.; DI MONTE, D.; DOHI, K.; MELBERG, A.; LAMMERS, G. J.; NISHIDA, Y.; ROELANDSE, F.W., HUNGS, M., MIGNOT, E.; NISHINO, S. CSF hypocretin/orexin levels in narcolepsy and other neurological conditions. **Neurology**, Chicago, v.57, n.12, p. 2253-2258, dez. 2001.

ROTHER, E. T. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta paulista de enfermagem**, São Paulo, v. 20, n. 2, p. 5-6, Jun. 2007.

ROVERE, H. H. D; REIMÃO, R. Fatores psicossociais relacionados ao início dos sintomas de narcolepsia. **Sleep Science**, São Paulo, v.15, p. 242-255, maio 2015.

SAGILI, H.; KUMAR, S. Etiopathogenesis and neurobiology of narcolepsy: a review. **Journal of clinical Diagnostic Research**, India, v. 8, n. 2, p. 190-195, fev. 2014.

SANTOS, L. C.; CASTRO, N. J.; RUBACK, O. R.; TRIGO, T. J. B.; ROCHA, P. M. B. Transtornos do ciclo sono-vigília/circadiano - uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Surgery Clinical Research**, São Paulo, v. 7, n. 2, p. 38-43, ago. 2014.

SAPER, C. B.; CHOU, T. C.; SCAMMELL, T. E. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. **Trends in Neurosciences**, Amsterdam, v. 24, n. 12, p. 726-731, dez. 2001.

SCAMMELL, T. E.; ESPANA, R. A. Sleep neurobiology from a clinical perspective. **Sleep**, Boston, v. 34, n. 7, p. 845-858, jul. 2011.

SILBER, M.H.; KRAHN L.E.; OLSON E.J.; PANKRATZ V.S. The epidemiology of narcolepsy in Olmsted Country, Minnesota: a population-based study. **Sleep Science**, Amsterdã, v. 25, n.6, p. 197-202, out. 2002.

SOUZA, J. C.; CUNHA, B. V. S.; LEITE, L. R. C.; FIGUERO, M. T.; ANDRADE, K. O. Sonolência diurna excessiva entre acadêmicos de psicologia. **Psicólogo informação**, São Paulo, v.17, n.17, p. 342-347, dez. 2013.

ST LOUIS, E. K. Key sleep neurologic disorders: Narcolepsy, restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, and REM sleep behavior disorder. **Neurology Clinical Practice**, Hagerstown, v. 4, n. 1, p. 16-25, fev. 2014.

TIMO-IARIA, C. Evolução histórica do Estudo do sono. **Medicina e Biologia do sono**, Barueri, v.27, n.5, p. 1-6, jan. 2008.

TONOKURA, M.; FUJITA, K.; NISHINO, S. Review of pathophysiology and clinical management of narcolepsy in dogs. **Veterinary Record**, v. 161, n. 11, p. 375-380, set. 2007.

TSUJINO, N. and SAKURAI, T. Orexin/hypocretin: a neuropeptide at the interface of sleep, energy homeostasis, and reward system. **Pharmacology & Pharmacy**, Scotland, v.61, n.4 p. 162-76, jul. 2009.

WINSLADE, W.; POPAT, S. While You Were Sleepwalking: Science and Neurobiology of Sleep Disorders & the Enigma of Legal Responsibility of Violence During Parasomnia. **Neuroethics**, Netherlands, v. 8, n. 2, p. 203-214, abr. 2015.

YEO, S. S.; CHANG, P. H.; JANG, S. H. The ascending reticular activating system from pontine reticular formation to the thalamus in the human brain. **Frontiers in Human Neuroscience**, Lausanne, v. 7, n. 25 p. 416-19, jul. 2013.