



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Programa de Educação Tutorial (PET-farmácia)
Tutora: Prof^a Dra. Leônia Maria Batista



Narcolepsia: Doença em foco

Luís Eduardo Oliveira da Silva



João Pessoa - PB
2019

Narcolepsia

- **Distúrbio do sono de origem neurodegenerativa**
→ **episódios irresistíveis de sonolência diurna crônicos**

Impacto na qualidade de vida



Narcolepsia

- Etimologia grega

Narkêlêptikos

Sonolência

Crises

Sono

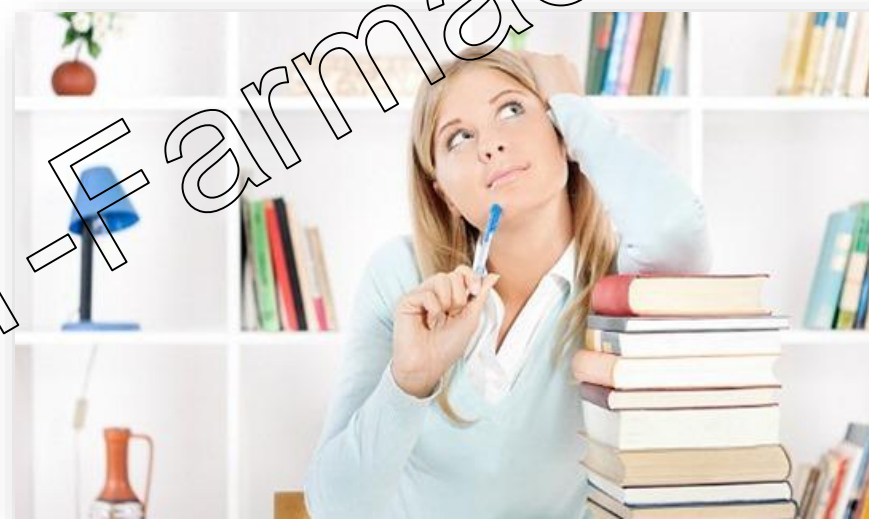
- Conjunto de **alterações comportamentais e fisiológicas** que ocorrem em associação com atividades elétricas cerebrais características



www.temoque.com.br

Vigília

- Caracterizada por **elevada atividade motora, alta responsividade e ambiente neuroquímico** → processamento, registro de informações e a interação com o ambiente



www.temoque.com.br

- **Dissonias** → perturbações do sono classificadas como problemas do sistema nervoso
 - ✓ CID 10 - G47.0: Insônias primárias
 - ✓ CID 10 - G47.1: Hipersonia primárias
 - ✓ CID 10 - G47.2: Distúrbios do ciclo vigília-sono
 - ✓ CID 10 - G47.3: Apneia de sono
 - ✓ CID 10 - G47.4: **Narcolepsia**



Século XIII

- **Divina comédia** → Narrações de Dante sobre sono, sonhos e alucinações/visões

1881

- **Gelinau** → Primeiras descrições sobre a doença propriamente dita

1916

- **Hennenberg** → Associação da fraqueza muscular aos ataques de sono

1934

- **Daniels, Yoss e Daly** → Descrição da cataplexia, paralisia do sono e sonolência excessiva

1998

- **Faraco e Mignot** → Identificação e descrição do sistema de hipocretinas

2000

- **Silber *et al.*** → Doença associada à deficiência de hipocretina no hipotálamo

- **Mais afetados** → indivíduos entre 10 – 20 anos



pt.dreamstime.com

- \cong **4 milhões** de portadores
- Prevalência de **56 casos/100 mil** pessoas



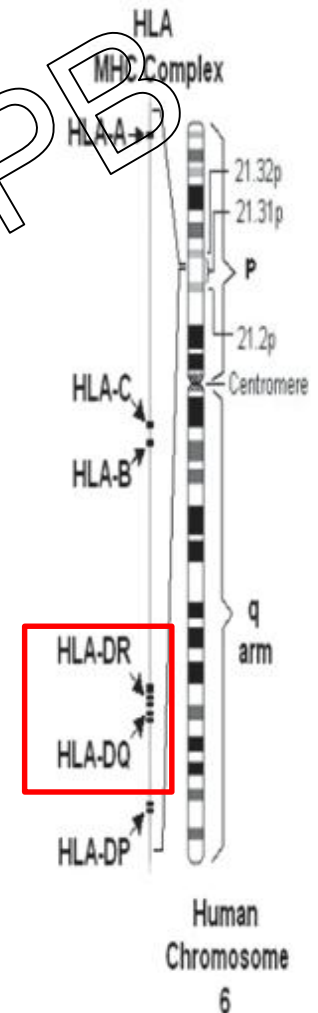
pt.dreamstime.com

- \cong **150 mil** portadores
- Prevalência de **56 casos/100 mil** pessoas

- **Destruição severa e seletiva dos neurônios produtores de hipocretinas**
- **Teoria imunológica**

Alterações genéticas

Linfócitos autorreativos



➤ Causas secundárias

- ✓ **Acidente vascular cerebral ou tumores**
- ✓ **Agenesia do corpo caloso**
- ✓ **Encefalite límbica**
- ✓ **Esclerose múltipla**
- ✓ **Malformações cerebrais congênitas**
- ✓ **Neurocisticercose**
- ✓ **Síndrome de Guillain-Barré**
- ✓ **Traumatismo craniano**



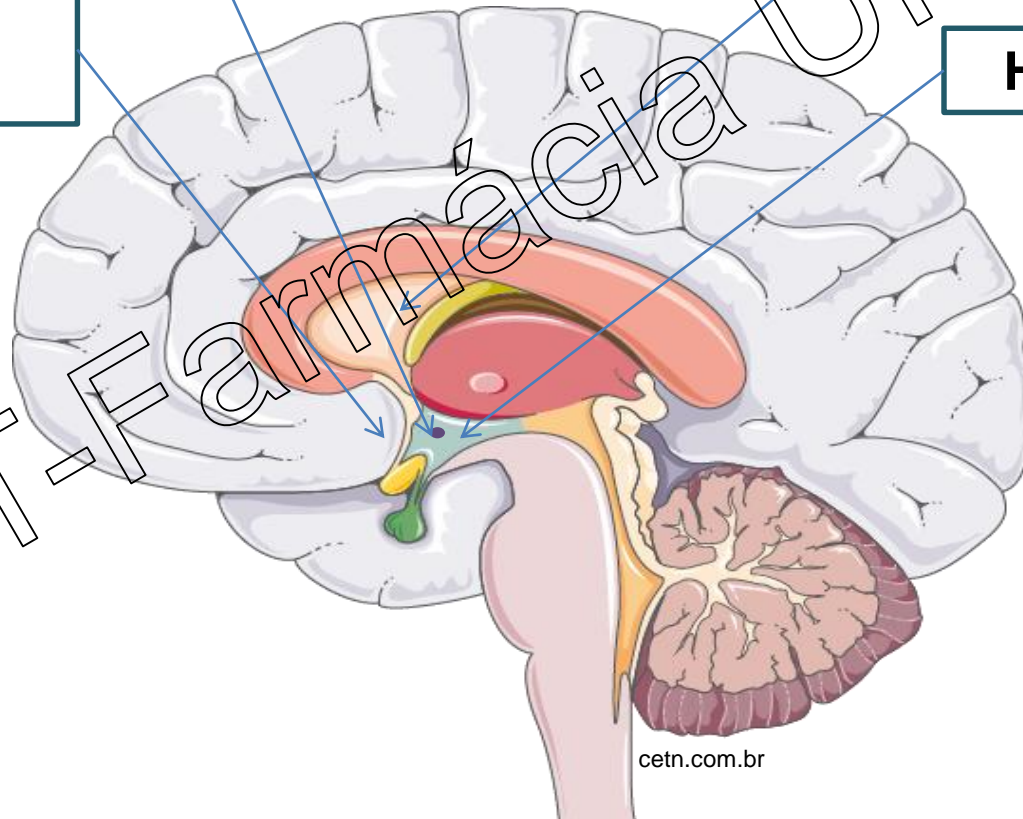
Ciclo sono-vigília

Núcleo
supraquiasmático

Área
pré-óptica

Tálamo

Hipotálamo



cetn.com.br

Ciclo sono-vigília

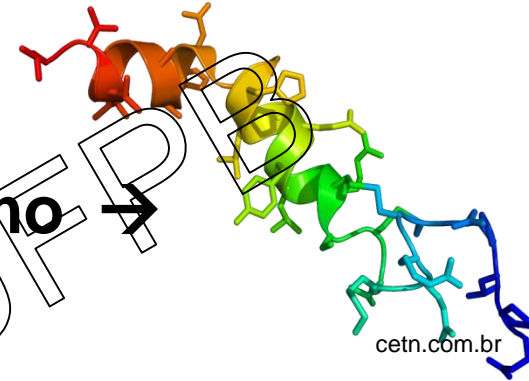
- Denominado de **ciclo circadiano**
- Obedece efeitos claro-escuro → mudanças ambientais
- Passível de desregulações → efeito *Jet lag*
- Regulação direta pelas **hipocretinas**



<http://1.bp.blogspot.com/>.gif

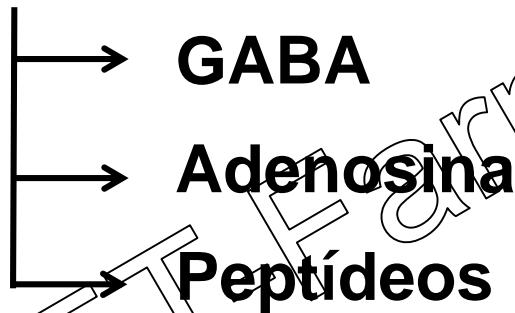
Orexinas / Hipocretinas

- Peptídeos produzidos no hipotálamo → 20 mil neurônios
- Controle do ciclo sono-vigília e apetite
- Descobertas em 1998 por dois grupos de pesquisa
 - **Orexina** do grego *orexis* → apetite
 - **Hipocretinas** → produção no hipotálamo



Sono

- Estado de **repouso físico**
- Núcleo do trato solitário → **atividade sensorial**



- Dividido em **NREM e REM**



<http://meucerebro.png>

Ondas sonoras

Beta

entre 14 e 21 ciclos por segundo

Serve para ficar desperto, alerta, perceber o tempo e o espaço.



Alfa

entre 7 e 14 ciclos por segundo

Ideal para Meditação. Faz com que seja possível o aumento da memória, o desenvolvimento da intuição, entre outros.



Theta

entre 4 e 7 ciclos por segundo

Ideal para Meditações Profundas e conexão com a sua parte inconsciente.



Delta

entre 0 e 4 ciclos por segundo

São as ondas necessárias para desfrutar de um sono profundo e reparador.



researchgate.net

Fases do sono

➤ Sonolência

- Liberação de **melatonina**
- ↓ do tônus muscular
- Presença de **ondas alfa**
- Ondas de **alta frequência** → 8-13 Hz



cetn.com.br

Fases do sono

➤ Fase 1 (NREM)

- 5 a 15 minutos
- ↓ **frequência cardíaca**
- ↓ **temperatura corporal**
- Realça a sensação de **descanso**
- Presença de **ondas Theta** → 4 – 7 Hz



Fases do sono

➤ Fase 2 (NREM)

- 10 a 20 minutos
- Raros movimentos oculares
- ↓ temperatura corporal
- Surto em forma de ondas Alfa → 9-14 Hz



Fases do sono

➤ Fase 3 e 4 (NREM)

- 20 a 40 minutos
- Liberação de **hormônios do crescimento**
- ↓ liberação de **cortisol** → alívio corporal
- Surto em forma de **ondas Delta** → 1-3 Hz



cetn.com.br

Fases do sono

➤ Fase REM

- 60 a 90 minutos
- Frequência cardíacas e respiratória ficam irregulares → sonhos
- Estágio do sono dessincronizado → Fase dos sonhos



Vigília

- Estado de **alerta e consciência**
- Ativação cortical no tronco encefálico dependente de diversas estruturas neurais



Vigília

- **SARA**
- **Agregado de neurônios que se projetam para as áreas do cérebro**

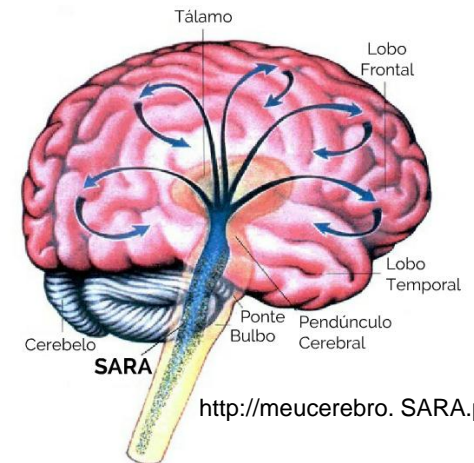
Excitatórios

Glutamato

Aspartato

Inibitórios

GABA



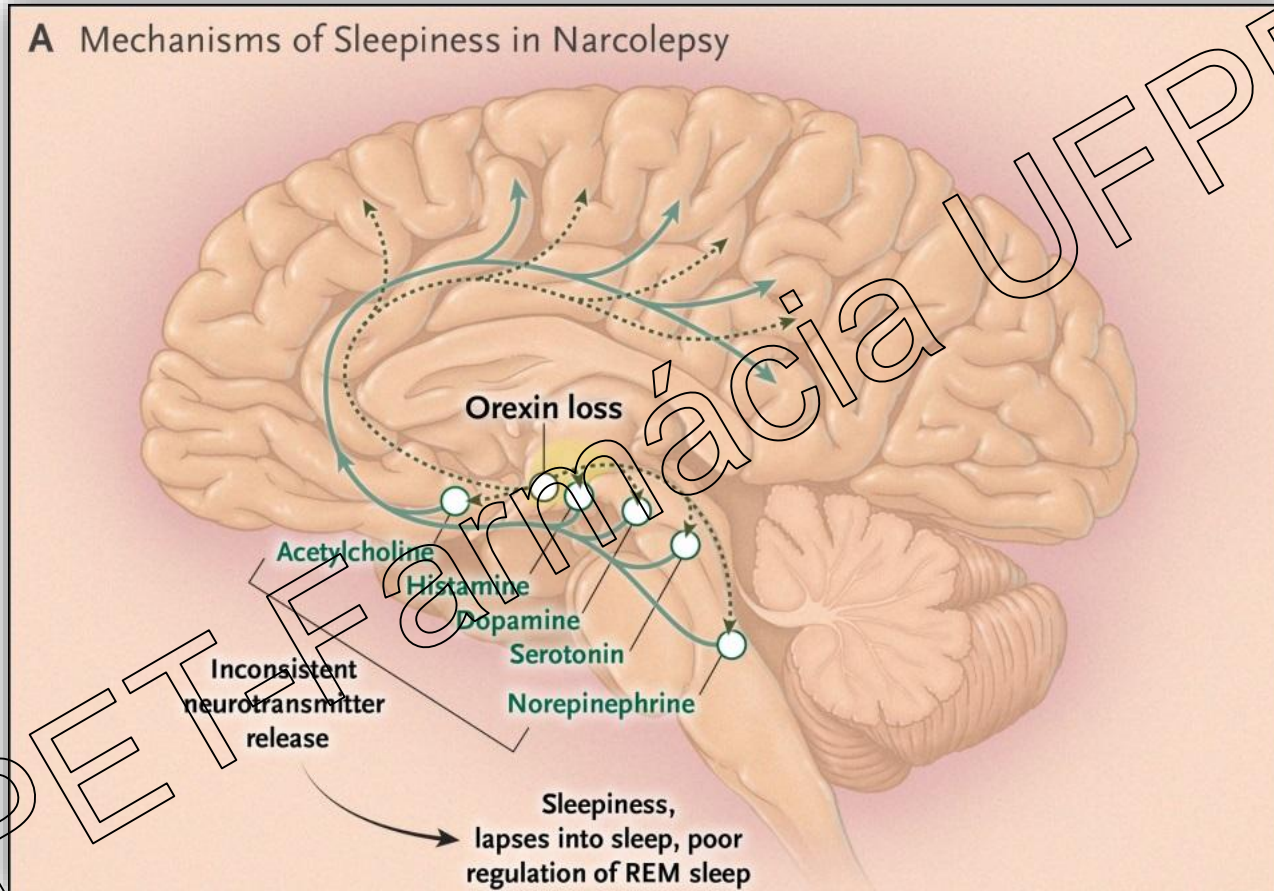
- **Sistema de hipocretinas**

Vigília

- **Tônus muscular acentuado**
- **Presença de ondas beta**
- **Ondas de alta frequência → 14- 80 Hz**

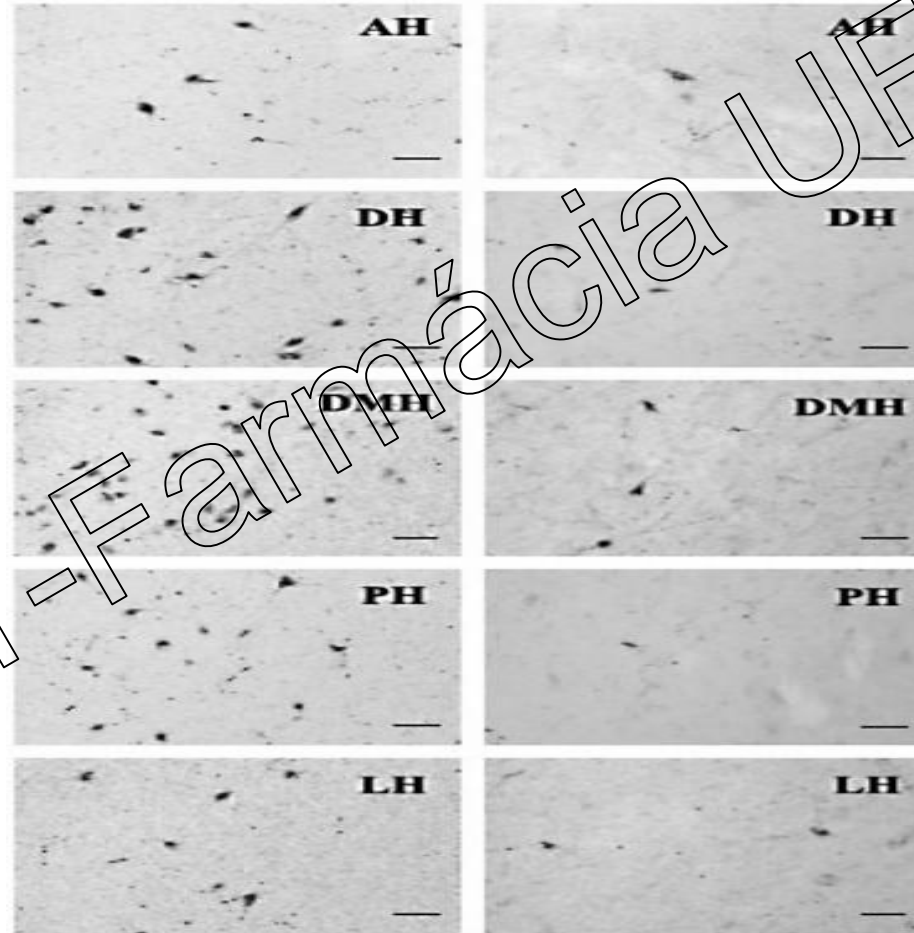


<http://meucerebro.png>



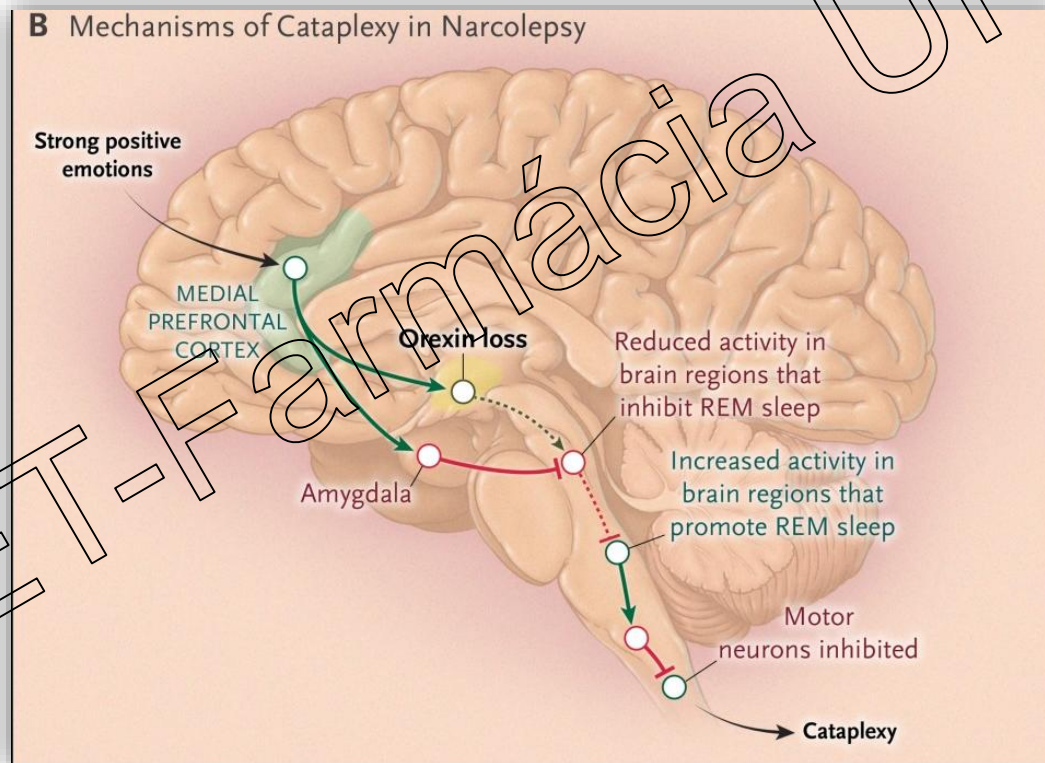
- Destruição seletiva dos neurônios produtores de hipocretinas

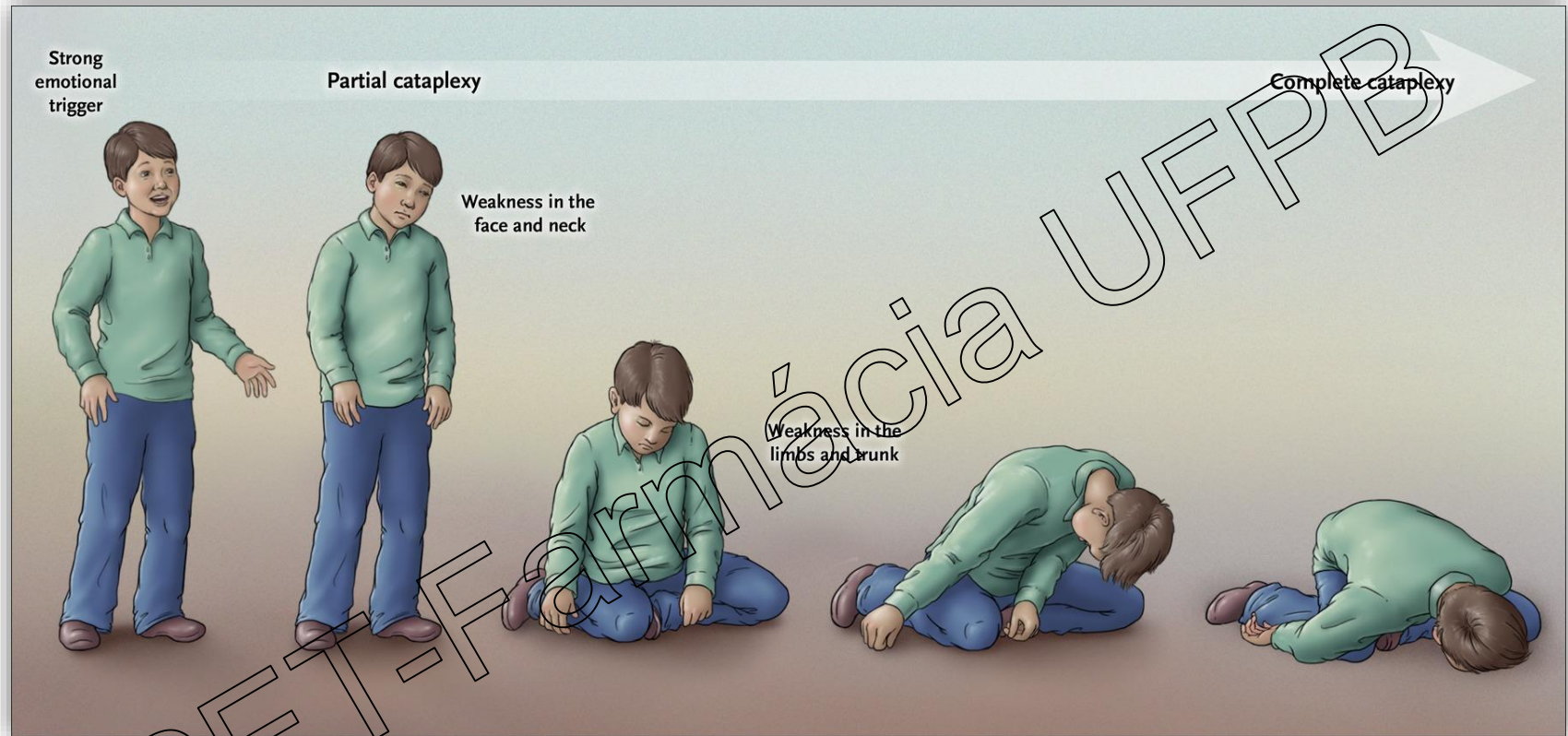
Normal



Narcolepsia

- **Destrução seletiva dos neurônios produtores de hipocretinas**





Cataplexia



Sonolência diurna excessiva



Paralisia do sono



Alucinações

➤ Escala de Sonolência de Epworth

Escala de sonolência de EPWORTH (ESS-BR)

Nome: _____
Data: _____ Idade (anos) _____

Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações? Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você não tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder cada questão.

0 = nunca cochilaria
1 = pequena probabilidade de cochilar
2 = probabilidade média de cochilar
3 = grande probabilidade de cochilar

Situação	0	1	2	3
Sentado e lendo	0	1	2	3
Assistindo TV	0	1	2	3
Sentado, quieto, em um lugar público (por exemplo, em um teatro, reunião ou palestra)	0	1	2	3
Andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro	0	1	2	3
Sentado quieto após o almoço sem bebida de álcool	0	1	2	3
Em um carro parado no trânsito por alguns minutos	0	1	2	3

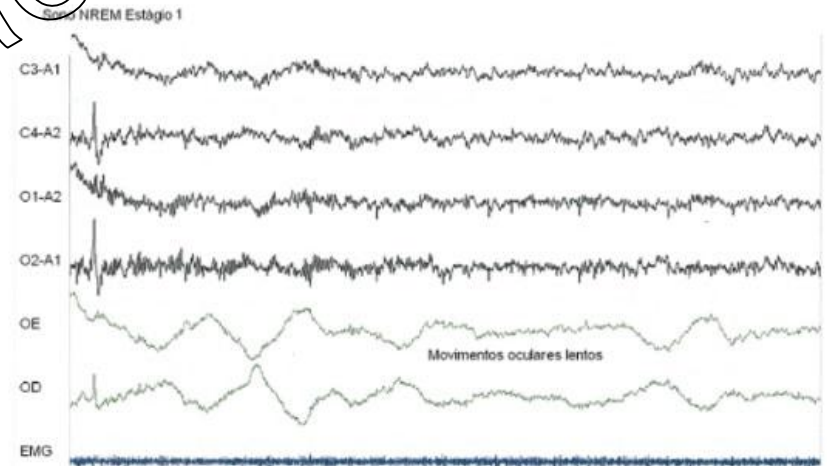
Obrigado por sua cooperação

➤ Polissonografia

- **Latência do sono REM e eficiência do sono**
- **Movimento de membros e sono REM sem atonia**
- **Pausas respiratórias**



hospsono.com.br



hospsono.com.br

- **Teste das latências múltiplas do sono**
 - **Latência média nos cinco registros < 8 minutos**
 - **Dois ou mais registros com sono REM → diagnóstico**



hospsono.com.br

- **Dosagem de hipocretinas no líquido cefalorraquidiano**

<110 pg/ mL → Narcolepsia

- **Avaliação clínica e diferencial**

- **Tempo de 5 a 15 anos**



razaoautomovel.com



Tratamento não farmacológico



Tratamento farmacológico

Tratamento não farmacológico

- **Apoio psicológico** → melhora do prognóstico social e pessoal
- Horários regulares para as atividades do dia-a-dia
- **Evitar situações de privação de sono noturna** e, realizar cochilos programados por 15 a 20 minutos, duas a três vezes durante o dia



Tratamento farmacológico

- **Oxabato de sódio e Modafinila**
- **Estimulantes → sonolência excessiva diurna**
 - **Mazindol (Diretriz AASM, Nível A1)**
 - **Metilfenidato (Diretriz AASM, Nível B)**
 - **Dextroanfetamina (Diretriz AASM)**

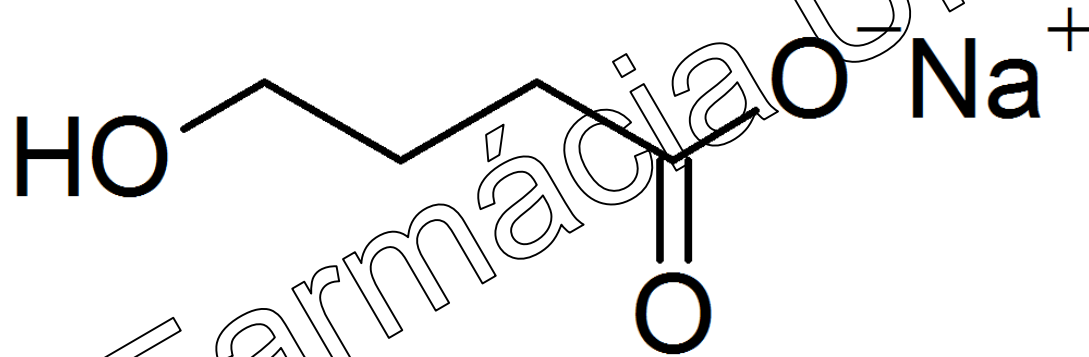


Tratamento farmacológico

- **Oxabato de sódio e Modafinila**
- Antidepressivos tricíclicos e Inibidores seletivos da recaptação de serotonina → cataplexia → **Off-label**
 - Clomipramina (Diretriz AASM e The Lancet)
 - Fluoxetina (Diretriz AASM)
 - Venlafaxina (Diretriz AASM)



Oxabato de sódio



Ácido γ -hidroxibutírico

Oxabato de sódio

- **Classe:** Outras drogas do sistema nervoso
- **Indicação:** Tratamento da narcolepsia
- **Contraindicação:** Hipersensibilidade ao princípio ativo ou aos excipientes e depressão
- **Apresentação:** Solução oral 500 mg/mL
- **Efeitos indesejáveis:** Perda de peso, ↓ apetite, náuseas, vômitos, confusão e psicose
- **Uso adulto**

Oxabato de sódio

- **Posologia**
 - **4,5 mL 2x/noite → intervalo de 3-4 horas**
- **Farmacocinética:**
 - **Via oral**
 - **Meia vida de 50 minutos**
 - **88% de biodisponibilidade**
 - **Metabolismo hepático**
 - **Via de eliminação renal**



Oxabato de sódio

➤ Mecanismo de ação:

- Mecanismo desconhecido → possível ação em receptores $GABA_B$ de neurônios dopaminérgicos, serotoninérgicos e talamocorticais



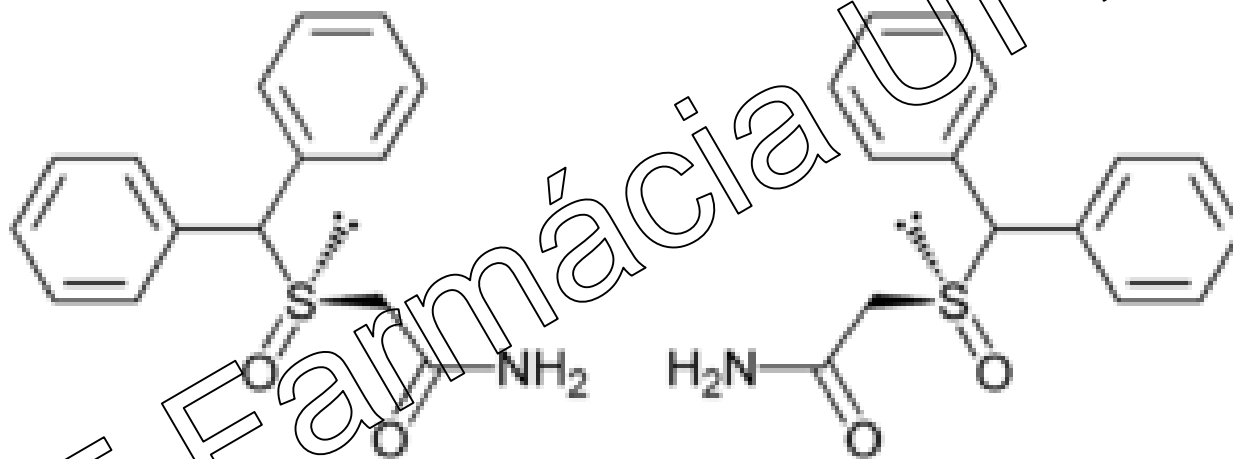
Oxabato de sódio

➤ Cuidados farmacêuticos

- A dose deve ser diluída em 60 mL de água potável
- Após abertura → validade 40 dias
- Avaliar uso em hipertensão, IC e função renal comprometida e etilistas
- Monitorar melhora dos sintomas e depressão respiratória



Modafilina



2-[(difenilmetil)-sufinil] acetamida

Composto racêmico

Modafilina

- **Classe:** Simpatomiméticos de ação central
- **Indicação:** Tratamento da narcolepsia
- **Contraindicação:** Hipersensibilidade ao princípio ativo ou aos excipientes e arritmias cardíacas
- **Apresentação:** Comprimidos de 100 e 200 mg
- **Efeitos indesejáveis:** Náuseas, vômitos, cefaléia e Síndrome de Stevens-Johnson
- **Uso adulto**

Modafilina

- **Posologia**
 - **200 mg 1x/dia → manhã → máximo 400 mg**
- **Farmacocinética:**
 - **Via oral**
 - **Meia vida de 15 horas**
 - **90% de biodisponibilidade**
 - **Metabolismo hepático via CYP3A4**
 - **Via de eliminação renal**



Modafilina

➤ Mecanismo de ação:

- Mecanismo desconhecido → potencialização da atividade dopaminérgica e possivelmente α_1 –adrenérgica → estimula vigília



Modafilina

➤ Cuidados farmacêuticos

- **Uso de contraceptivos esteroidais → ↓ eficácia do Modafilina → Interromper 1 mês antes**
- **Avaliar reações cutâneas → interromper uso**
- **Avaliar alterações de humor e histórico de doenças neurológicas**
- **Intolerância à lactose → excipiente**



- **Narcolepsia → doença neurodegenerativa crônica**
- **Acomete com maior frequência indivíduos entre 10 e 20 anos → impacto na qualidade de vida**
- **Etiologia não esclarecida → destruição seletiva de neurônios produtores de hipocretinas**
- **Diagnóstico complicado e geralmente tardio → tratamento não promove a cura**
- **Importância do acompanhamento do portador para uma melhoria dos sintomas**



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Programa de Educação Tutorial (PET-farmácia)
Tutora: Prof^a Dra. Leônia Maria Batista



Narcolepsia: Doença em foco

oliveiraluisseduardo@gmail.com



João Pessoa - PB
2019