

Diretrizes brasileiras para o tratamento da narcolepsia

Brazilian guidelines for the treatment of narcolepsy

Flávio Alóe¹, Rosana Cardoso Alves¹, John F. Araújo², Alexandre Azevedo¹, Andrea Bacelar³, Márcio Bezerra⁴, Lia Rita Azeredo Bittencourt⁵, Guilherme Bustamante⁶, Tânia Aparecida Marchiori de Oliveira Cardoso⁷, Alan L. Eckeli⁸, Regina Maria França Fernandes⁹, Leonardo Goulart¹⁰, Márcia Pradella-Hallinan⁵, Rosa Hasan¹, Heidi Haueisen Sander⁸, Luciano Ribeiro Pinto Jr.⁵, Maria Cecília Lopes¹, Gisele Richter Minhoto¹¹, Walter Moraes⁵, Gustavo Antônio Moreira⁵, Daniela Pachito⁸, Mário Pedrazolli¹², Dalva Poyares⁵, Lucila Prado¹³, Geraldo Rizzo¹⁴, R. Nonato Rodrigues¹⁵, Israel Roitman¹⁰, Ademir Baptista Silva¹³, Stella Márcia Azevedo Tavares^{1,10}.

¹ Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

² Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal (RN), Brasil

³ Carlos Bacelar Clínica, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

⁴ Clínica Rio-Sono, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

⁵ Departamento de Psicobiologia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

⁶ Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Seção de Neurofisiologia Clínica, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

⁷ Departamento de Neurologia, Hospital das Clínicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

⁸ Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

⁹ Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

¹⁰ Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

¹¹ Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba, PR, Brasil

¹² Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

¹³ Departamento de Neurologia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

¹⁴ SONOLAB – Hospital Moinhos de Ventos e Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre, RS, Brasil

¹⁵ Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

Resumo

Este artigo relata as conclusões da reunião de consenso da Associação Brasileira de Sono com médicos especialistas brasileiros sobre o tratamento da narcolepsia, baseado na revisão dos artigos sobre narcolepsia publicados entre 1980 e 2010. Os objetivos do consenso são valorizar o uso de agentes avaliados em estudos randomizados placebo-controlados, emitir recomendações de consenso para o uso de outras medicações e informar pontos importantes a respeito da segurança e efeitos adversos das medicações. O tratamento da narcolepsia é baseado em diversas classes de agentes, estimulantes para sonolência excessiva, agentes antidepressivos para cataplexia e hipnóticos para sono noturno fragmentado. Medidas comportamentais são igualmente importantes e recomendadas universalmente. Todos os ensaios clínicos terapêuticos foram classificados de acordo com o nível de qualidade da evidência. Recomendações terapêuticas individualizadas para cada tipo de sintoma e recomendações gerais foram formuladas pelos autores. Modafinila é indicada como a primeira escolha para o tratamento da sonolência diurna. Agentes de segunda escolha para o tratamento da sonolência excessiva são metilfenidato de liberação lenta seguido pelo mazindol. Reboxetina, clomipramina, venlafaxina, desvenlafaxina e os inibidores seletivos de recaptção de serotonina em doses altas são a primeira escolha para o tratamento da cataplexia. Hipnóticos são utilizados para o tratamento do sono noturno fragmentado. Antidepressivos e hipnóticos são igualmente utilizados para o tratamento das alucinações hipnagógicas e paralisia do sono.

Descritores: Antidepressivos; Cataplexia; Estimulantes; Narcolepsia; Sonolência excessiva

Abstract

This manuscript contains the conclusion of the consensus meeting of the Brazilian Sleep Association with Brazilian sleep specialists on the treatment of narcolepsy based on the review of medical literature from 1980 to 2010. The manuscript objectives were to reinforce the use of agents evaluated in randomized placebo-controlled trials and to issue consensus opinions on the use of other available medications as well as to inform about safety and adverse effects of these medications. Management of narcolepsy relies on several classes of drugs, namely, stimulants for excessive sleepiness, antidepressants for cataplexy and hypnotics for disturbed nocturnal sleep. Behavioral measures are likewise valuable and universally recommended. All therapeutic trials were analyzed according to their class of evidence. Recommendations concerning the treatment of each single symptom of narcolepsy as well as general recommendations were made. Modafinil is the first-line pharmacological treatment of excessive sleepiness. Second-line choices for the treatment of excessive sleepiness are slow-release methylphenidate followed by mazindol. The first-line treatments of cataplexy are the antidepressants, reboxetine, clomipramine, venlafaxine, desvenlafaxine or high doses of selective serotonin reuptake inhibitors antidepressants. As for disturbed nocturnal sleep the best option is still hypnotics. Antidepressants and hypnotics are used to treat hypnagogic hallucinations and sleep paralysis.

Descriptors: Antidepressants; Cataplexy; Stimulants; Narcolepsy; Excessive sleepness

Correspondência

Flávio Alóe
Rua Joaquim Floriano, 871, conjunto 43
04534-013 São Paulo, SP, Brasil
E-mail: piero.ops@terra.com.br

Submetido: 5 Março 2010

Aceito: 9 Abril 2010

Introdução

Este artigo relata as conclusões da reunião de consenso da Associação Brasileira de Sono com médicos especialistas brasileiros sobre o tratamento da narcolepsia baseado na revisão dos artigos sobre narcolepsia publicados entre 1980 e 2010.

Os objetivos do consenso são valorizar o uso de agentes avaliados em estudos randomizados placebo-controlados e emitir recomendações de consenso para o uso de outras medicações, além de informar pontos importantes a respeito da segurança e efeitos adversos das medicações.

Objetivos do tratamento

O tratamento objetiva o controle dos sintomas de vigília, sintomas noturnos de sono e adaptação psicossocial.

Usa-se agentes estimulantes do sistema nervoso central (SNC), antidepressivos e hipnóticos, medidas de higiene de sono, apoio psicossocial e psicoterapia¹.

A categorização dos tratamentos que será apresentada é baseada no padrão de evidência científica e no desenho metodológico dos estudos clínicos realizados². A classificação dos tipos de estudos em padrões está representada na Tabela 1 e os níveis de evidência estão representados na Tabela 2.

Essa categorização de tratamento foi realizada a partir da pesquisa da literatura específica (Medline e a *Cochrane Controlled Trials Register*) e uma revisão sistemática dos mais relevantes artigos de tratamento da narcolepsia publicados na literatura médica entre os anos de 1980 e 2010.

As diretrizes - acompanhadas de seu respectivo nível de recomendação em padrão, diretriz, opcional ou consenso - foram incorporadas a este documento²⁻⁴. Os três primeiros níveis representam publicações com níveis de I a III (Tabela 1).

Recomendação elaborada por consenso

Foram desenvolvidas recomendações baseadas em votação para o tratamento no qual os dados empíricos são limitados ou inconclusivos. Para tópicos em que não existem dados de estudos classes I, II e III e apenas classes IV e V, a recomendação por consenso foi decidida por votação, na qual a maioria dos membros deste consenso (> 80%) concorda com a recomendação, valorizando-se o valor científico e as experiências pessoais⁵.

Tratamento comportamental

1. Medidas de higiene de sono

Nível de Recomendação D com grau de evidência IV e V.

As medidas de higiene do sono potencializam o tratamento farmacológico da sonolência excessiva⁶⁻⁹.

Medidas de higiene do sono:

- Manter horários regulares de sono e vigília;
- evitar álcool e sedativos;
- evitar o abuso e/ou abstinência de cafeína e chocolate;
- evitar privação de sono;
- abster-se de tabaco;
- evitar refeições ricas em carboidratos.

2. Cochilos

Nível de Recomendação B com grau de evidência III.

Cochilos programados de manhã e à tarde melhoram o nível de alerta e possibilitam a redução da dose de estimulantes¹⁰⁻¹².

3. Medidas sociais

Nível de Recomendação D com grau de evidência V.

Adaptações dos horários de trabalho para acomodar os cochilos⁶⁻⁸.

4. Suporte psicológico

Nível de Recomendação D sem publicações.

Suporte psicológico para adaptação e aceitação dos sintomas de sonolência e cataplexia⁶⁻⁸.

5. Tratamento farmacológico

Nível de Recomendação A com grau de evidência I.

6. Tratamento da sonolência excessiva (SE)

1) Estimulantes do SNC (Tabela 3)

Os estimulantes do SNC reduzem a intensidade da sonolência em 65% a 90% do nível pré-tratamento^{1,4,7,8,11,13}.

Modafinila

A modafinila é classificada como estimulante atípico em função de sua estrutura química, seus mecanismos de ação farmacodinâmicas e pelos seus efeitos neurocomportamentais distintos dos estimulantes tradicionais.

Mecanismos celulares primários da modafinila na neurotransmissão no SNC:

1) Bloqueio da proteína transportadora da recaptção da dopamina (DAT) aumentando a neurotransmissão dopaminérgica D1-D2 meso-córtico-límbica¹⁴⁻¹⁸.

2) Aumento da sincronização elétrica via *gap-junctions* da neurotransmissão GABAérgica da população de células GABAérgicas situadas no núcleo colinérgico pedúnculo pontino, liberando a atividade colinérgica excitatória colinérgica e glutamatérgica sobre os demais núcleos e córtex cerebral¹⁹⁻²⁸.

Tabela 1 - Tipos de estudos

I - Estudos randomizados bem desenhados com baixos erros alfa e beta ou estudos de metanálise com ensaios controlados e randomizados com resultados homogêneos
II - Estudos randomizados com altos erros alfa e beta
III - Estudos controlados não-randomizados do tipo caso-controle realizados prospectivamente
IV - Estudos controlados não-randomizados do tipo relato de caso realizados retrospectivamente
V - Estudos com casos clínicos ou consenso de especialistas

Tabela 2 – Níveis de evidência

Padrão A

Esta é uma conduta clínica robusta com um nível alto de evidência comprovada com estudos tipo I e II.

Diretriz B

Esta é uma conduta clínica com um nível moderado de evidência comprovada com estudos tipo II ou consenso com estudos tipo III.

Opcional C

Esta é uma conduta clínica incerta com um nível insuficiente de evidência com dados inconclusivo, conflitantes ou ausência de um consenso de especialistas.

Consenso D

Recomendação baseada na literatura e na experiência clínica de um comitê de membros especialistas e aprovada por maioria de votos.

3) Aumento indireto da neurotransmissão histaminérgica do núcleo túbero-mamilar hipotalâmica posterior^{14,29}.

1. Efeitos da modafinila na sonolência da narcolepsia

Nível de Recomendação A com grau de evidência I.

Dois estudos multicêntricos (*US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group*) com 550 pacientes com narcolepsia seguidos por nove semanas demonstraram que a modafinila nas doses de 200mg uma vez ao dia ou 400mg em duas tomadas promoveu uma melhora de 71% da sonolência diurna subjetiva medida pela Escala de Sonolência de Epworth (variação de 18 para 12 pontos) e aumento as latências do Teste de Latências Múltiplas do Sono (TLMS) e do Teste de Manutenção da Vigília (TMV) em 40% e 54%, respectivamente^{29,30}. Não foi observada redução significativa dos ataques de cataplexia^{29,30}. Outros estudos randomizados com seguimento de até 40 semanas ou estudos abertos com seguimento de 136 semanas mostraram resultados positivos no controle da SE^{1,31-33}.

2. Doses de modafinila para o tratamento da sonolência na narcolepsia

O início de tratamento deve ser com 100mg pela manhã, aumentando-se 50 a 100mg a cada cinco dias. A dose mais segura da modafinila é de 200mg pela manhã; após duas semanas, pode-se aumentar mais 200, 300 ou 400mg de manhã se houver sintomas de sonolência residual^{1,31-34}. O regime de doses divididas em 200mg de manhã e 200mg à tarde é mais seguro, com menos efeitos colaterais e mais eficiente, impedindo reaparecimento da sonolência no final da tarde, quando comparado à dose única de 400mg pela manhã. A dose máxima segura de modafinila é de 600mg ao dia^{1,31-34}. Subpopulações de mulheres narcolépticas caucasianas respondem a doses mais baixas de modafinila devido a um dimorfismo sexual do gene responsável pela enzima catecol-O-

metil-transferase que é responsável pela degradação da dopamina na fenda sináptica³⁵.

3. Farmacocinética clínica da modafinila

A modafinila é absorvida via oral e com uma farmacocinética linear tem início de efeito em até no máximo duas horas. A ingestão alimentar retarda a absorção intestinal em cerca de uma hora. A modafinila possui uma meia-vida de 9 a 14 horas e atinge seu estado estável em dois a quatro dias de uso^{36,37}. Noventa por cento da sua metabolização ocorre no citocromo CYP-450 sem metabólitos ativos no SNC³⁶⁻³⁸. A taxa de eliminação renal se reduz em até 20% para idades acima de 65 anos. As doses de modafinila devem ser reduzidas à metade nos casos de insuficiência hepática e renal³⁸.

4. Interações medicamentosas com a modafinila

A modafinila inibe reversivelmente a isoenzima CYP2C19 do citocromo CYP-450 prolongando a meia-vida e elevando a concentração de antagonistas do canal de cálcio, estatinas, omeprazol, clomipramina, clozapina, inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS), bupiriona, midazolam, diazepam, propranolol, fenitoína e warfarin, este último requerendo controle de tempo de protrombina³⁸.

A modafinila induz as isoenzimas responsáveis pelo metabolismo do etinilestradiol, causando redução da concentração plasmática de estradiol por até um mês após sua suspensão^{38,39}. Recomenda-se uma dose adicional de ao menos 50 microgramas durante o uso do anticoncepcional ou por dois meses após a retirada da modafinila.

A coadministração de indutores das isoenzimas P450, como carbamazepina, fenobarbital e rifampicina, ou inibidores como ketoconazol, podem alterar a concentração plasmática de modafinila.

A modafinila em doses terapêuticas pode ser usada com segurança com inibidores da monoamina oxidase (IMAOs), antidepressivos

Tabela 3 - Agentes estimulantes para tratamento de sonolência excessiva

Agente	Dose terapêutica	Dose máxima	Meia vida
Dextro-anfetamina/Anfetamina	5-60mg/dia	100mg/dia	16-30 horas
Metilfenidato	10-60mg/dia	100mg/dia	2-5 horas
Mazindol	2-8mg/dia	12mg/dia	10 horas
Selegilina	10 a 40mg/dia	50mg/dia	1 hora
Modafinila	200-600mg/dia	400-800mg/dia	12-14 horas
Cafeína	100 a 200mg/dia	500-600mg/dia	3-6 horas

de todas as classes. Estudos com voluntários saudáveis demonstram não haver interação entre dextroanfetamina, metilfenidato e anfetaminas com a modafinila administrada de forma aguda. Da mesma forma, em indivíduos dependentes de cocaína, não houve interação entre cocaína e modafinila produzindo riscos de efeitos autonômicos^{38,39}. Não existem estudos de interação da modafinila com álcool.

5. Substituição de outros estimulantes por modafinila

A troca de metilfenidato ou anfetaminas por modafinila deve ser realizada a critério clínico, em função da segurança do tratamento com simpatomiméticos ou então dos efeitos colaterais. A troca é realizada com redução lenta do estimulante e introdução da modafinila. Uma dose adicional ou a introdução de um agente anticataplético deve ser utilizada para evitar ataques de cataplexia na oportunidade da retirada do estimulante⁴⁰⁻⁴².

6. Efeitos colaterais e adversos da modafinila na população de narcolépticos

Os efeitos colaterais da modafinila nas doses de até 600mg/dia ocorrem em menos de 5% dos usuários. Cefaléias são os mais frequentes (13%), sendo autolimitada nas três primeiras semanas e relacionadas com aumento rápido das doses. Contorna-se a cefaleia com aumento lento das doses. Nervosismo (8%) diarreia, náusea (5%), sintomas de rinite, hipertensão, redução do apetite e redução de peso⁴³ são outros efeitos descritos.

A modafinila (até 600mg/dia) não causa na população de narcolépticos efeitos autonômicos periféricos como agitação locomotora, insônia, ansiedade, tolerância e/ou dependência^{29,30,32}. Não existem relatos de casos fatais com tentativas de suicídio com modafinila.

7. Reações alérgicas relacionadas com a modafinila

Angioedema e síndrome de Stevens-Johnson foram relatados com uso da modafinila, mas são raros e se confundem com a prevalência na população geral. A recomendação clínica é retirar a modafinila ao menor sinal de alergia.

Reações sistêmicas de múltiplos órgãos, como miocardite, hepatite, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, prurido e astenia foram relatados. Não há marcadores clínicos preditivos destes efeitos adversos³⁸.

8. Efeitos da modafinila no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal

A modafinila não causa alterações neuroendócrinas com aumento do hormônio adrenocorticotrófico, cortisol ou alterações da secreção da prolactina ou hormônio do crescimento^{29,30,32,38,39}.

9. Alterações metabólicas

Pode ocorrer um aumento discreto das enzimas hepáticas gama-GT e fosfatase alcalina^{29,30,32,38,39}.

10. Contraindicações absolutas da modafinila^{7,32,38,39}

- Crianças menores do que 16 anos;
- gestantes;
- amamentação;
- hipertensão arterial não controlada;

- hipertrofia de ventrículo esquerdo;
- alterações isquêmicas no ECG;
- arritmia cardíaca;
- angina típica ou instável;
- infarto agudo do miocárdio recente;
- prolapso da válvula mitral.

11. Potencial de abuso e de reforço da modafinila em populações com narcolepsia

A literatura pré-clínica em animais e a literatura clínica em seres humanos sugere que a modafinila não apresenta risco de abuso e dependência em doses terapêuticas em populações clínicas sem riscos de abuso, ao contrário dos outros estimulantes simpatomiméticos como as anfetaminas, metilfenidato e até mesmo a cafeína^{38,44-47}.

A modafinila (até 600mg/dia) possui um baixo potencial de abuso tanto nas populações com narcolepsia, com síndrome da apneia obstrutiva do sono e em populações de trabalhadores em turnos^{29,30,32,43-45}.

A modafinila é classificada como *schedule IV* pelo *Food and Drug Administration* (baixo potencial de abuso e limitada dependência física e psicológica)⁴⁸. No Brasil, a modafinila é classificada pela Agência de Vigilância Sanitária como A3 (receita amarela).

12. Sintomas de retirada da modafinila em populações com narcolepsia

Não existem relatos de síndrome de abstinência ou retirada na suspensão súbita de modafinila quando usada em doses terapêuticas^{38,39,45}. Sonolência excessiva rebote pode ocorrer com a retirada súbita com doses de 400mg/dia^{29,32}.

13. Armodafinila

A armodafinila é a forma R-enantiomérica da modafinila que tem uma meia-vida de aproximadamente 15 horas⁴⁹. Armodafinila não está disponível no Brasil.

Estimulantes anfetaminas-símile

1. Anfetaminas

As anfetaminas em doses clínicas são potentes simpatomiméticos, aumentando a neurotransmissão dopaminérgica e noradrenérgica no sistema nervoso^{14,16,50}.

2. Mecanismos celulares da ação das anfetaminas

1) As anfetaminas bloqueiam a proteína transportadora da recaptação da dopamina (DAT) e da noradrenalina (NET), aumentando a neurotransmissão dopaminérgica D1-D2 mesocórtico-límbica e noradrenérgica no *locus ceruleus*^{14,16,50}.

2) Aumento da liberação pré-sináptica dopaminérgica e noradrenérgica.

3) Inibição da monoamina oxidase (MAO) em doses supratrapêuticas^{14,16,50}.

3. Tipos de anfetaminas

A dextro-anfetamina e dextro-metanfetamina são mais potentes do que os isômeros levógiros^{14,16,50}.

A dextro-metanfetamina é mais lipofílica, agindo mais rapidamente, de uma forma mais eficiente e com menores efeitos periféricos, mas com maior potencial de abuso e dependência, não sendo segura para ser usada clinicamente^{14,16,50}.

4. Metilfenidato e anfetaminas

Nível de Recomendação B com grau de evidência III.

O mecanismo de ação do metilfenidato é semelhante ao das anfetaminas^{14,16,50}.

O metilfenidato apresenta início de ação em uma hora e meia-vida de duas a quatro horas, necessitando de mais de uma dose ao dia. As apresentações de liberação lenta de 18 até 60mg por dose permitem uma dose ao dia^{14,16,50}.

Oitenta por cento do metilfenidato é metabolizado no fígado (metabólito inativo)^{14,16,50}. As anfetaminas e o metilfenidato melhoram a sonolência em 65-85%^{51,52}. A dose máxima diária de metilfenidato recomendada pela Academia Americana de Medicina do Sono e pela Federação Europeia das Sociedades de Neurologia é de 100mg^{1,8,9}.

5. Contraindicações dos estimulantes

As anfetaminas e o metilfenidato são contraindicados para pacientes com glaucoma, ansiedade, tiques e em pacientes com história familiar de síndrome de Gilles de la Tourette^{14,51,52}. São ainda contraindicados na hipertensão arterial, dores torácicas, arritmia cardíaca, prolapso mitral, hipertrofia ventricular, angina e infarto agudo do miocárdio^{49,50,52}.

Pacientes com depressão, psicose, epilepsia e comorbidade cardiovascular devem ser criteriosamente avaliados para o uso de metilfenidato^{14,51,52}.

6. Efeitos adversos dos estimulantes

Efeitos mentais são incomuns na população narcoléptica, mas pode ocorrer hipertensão arterial sistêmica em doses terapêuticas^{14,51-54}.

7. Abuso e tolerância

Os estimulantes simpatomiméticos são classificados como considerada *schedule II* do *Controlled Substance Act* por causa do alto potencial de abuso⁹.

Abuso e dependência são incomuns, ocorrendo em 1 a 3% dos pacientes com narcolepsia^{14,50,55,56}.

Mazindol

Nível de Recomendação A com grau de evidência I.

O mecanismo de ação do mazindol é semelhante ao das anfetaminas¹⁶.

O pico de dose ocorre em um a duas horas, a meia-vida é de 10 horas, doses de 1 a 4mg/dia, iniciando-se com doses baixas^{1,8,9}. O mazindol reduz a SE em 53% a 60% dos pacientes e também possui efeitos anticatapléuticos^{14,50,55-59}. O mazindol é metabolizado no fígado com excreção renal e fecal.

Selegilina

Nível de Recomendação C com grau de evidência IV.

A selegilina é um potente inibidor da MAO-B do tipo seletivo e reversível, usado nas doses de 10 a 40mg/dia^{14,16,50}. A selegilina perde sua seletividade inibidora da MAO-B quando usada em doses acima de 20mg, exigindo dieta pobre em tiramina. Ela é metabolizada no fígado em anfetamina e metanfetamina^{14,50}.

A selegilina é mais bem tolerada que os anfetamínicos e apresenta um efeito anticataplexia. Seu uso é limitado pelos seus efeitos simpaticomiméticos e interação com outras drogas^{60,61}.

Pemoline

Foi retirado do mercado de vários países em virtude de efeitos hepatotóxicos, que, apesar de raros, são potencialmente letais^{62,63}. Não está disponível no Brasil.

Cafeína

Nível de Recomendação C sem publicações.

Doses elevadas (> 450mg/dia) melhoram o nível de alerta, mas podem provocar tremores, irritabilidade, sintomas gastrointestinais e diurese excessiva^{14,50,64}.

Tratamento da SE refratária ou relapso da SE

1. Associação de agentes estimulantes

Nível de Recomendação C com grau de evidência IV.

Cerca de 65% a 85% dos pacientes respondem satisfatoriamente aos estimulantes^{53,55}. Nos casos refratários, pode-se usar modafinila (400mg a 600mg/dia, 400mg de manhã mais 20mg após o almoço). Alternativamente, pode-se associar modafinila de 200 a 300mg/dia com 5mg a 10mg de metilfenidato de ação rápida¹. Não existem estudos de segurança de estimulantes na narcolepsia (metilfenidato e modafinila, anfetamina e modafinila e anfetamina e metilfenidato).

2. Agentes de escolha para tratamento da SE

Nível de Recomendação A com grau de evidência I.

Tabela 4 – Efeitos adversos dos estimulantes simpatomiméticos

Autonômico	Motor	Mental
Hipertensão	Gilles de la Tourette's	Insônia
Taquicardia	Tremores	Labilidade emocional
Anorexia	Crises convulsivas	Irritabilidade
Redução da libido	Vertigem	Mania
Impotência	Bruxism	Ansiedade-agitação
Náusea e vômitos	Tics	Depressão
Tontura	Coreia	Comportamento agressivo
Cefaleias	Fraqueza muscular	Psicose paranoide
Boca seca		Tolerância e dependência

O tratamento de primeira escolha para a SE é a modafinila nas doses de 200 a 400mg por dia^{1,6-9,14,29-33,50}. Doses acima de 600mg não são seguras. A segunda escolha é o metilfenidato de liberação lenta nas doses de até 120mg/dia^{1,6-9,14,29-33,50} (vide Tabela 5). O metilfenidato é mais seguro que o mazindol e anfetaminas^{1,6-9,14,29-33,50}.

Tratamento da cataplexia

Os estimulantes simpatomiméticos reduzem a frequência e a intensidade dos ataques de cataplexia^{1,6-9}. A modafinila não melhora a cataplexia²⁹⁻³³. O tratamento de escolha para a cataplexia é realizado com antidepressivos⁶⁵.

Antidepressivos

1. Antidepressivos tricíclicos (ADT)

Nível de Recomendação B com grau de evidência III para cataplexia.

Nível de Recomendação C com grau de evidência IV para paralisia do sono e alucinações hipnagógicas.

Os ADT são eficazes no tratamento da cataplexia, mas seus efeitos colaterais limitam seu uso^{1,6-9,64,65}. ADT usados no tratamento da cataplexia: nortriptilina (25-200mg/dia), clomipramina (25-150mg/dia) e imipramina (10-100mg/dia)^{65,66}.

2. Antidepressivos ISRS

Nível de Recomendação B com grau de evidência III para cataplexia.

Nível de Recomendação C com grau de evidência III e para paralisia do sono e alucinações hipnagógicas.

ISRS como a fluoxetina (20-80mg/dia)⁶⁷, paroxetina (20-60mg/dia)⁶⁸, sertralina⁶⁵ (50 a 150mg/dia) e citalopram (20mg)⁶⁹ são menos eficientes que os ADT e que os inibidores seletivos da recaptção de noradrenalina (ISRN). Doses equivalentes ou mais elevadas que as doses antidepressivas dos ISRS são necessárias para controlar a cataplexia^{65,66}.

3. Antidepressivos inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (ISRN)

Nível de Recomendação B com grau de evidência III para cataplexia.

Nível de Recomendação C com grau de evidência IV para paralisia do sono e alucinações hipnagógicas.

1) Venlafaxina

A venlafaxina (75 a 225mg/dia) é eficiente para cataplexia, alucinações hipnagógicas e paralisia do sono^{65,66,70}. O efeito noradrenérgico da venlafaxina pode potencializar o efeito

autônomo sobre a elevação da pressão arterial sistêmica e frequência cardíaca^{14,50,54}. A pressão arterial deve ser monitorizada quando a venlafaxina for associada com estimulantes.

2) Desvenlafaxina

A desvenlafaxina é o subproduto metabólico hepático da venlafaxina. Apresentando menor perfil de efeitos colaterais, a desvenlafaxina é uma alternativa à venlafaxina e aos demais antidepressivos para o tratamento da cataplexia. Não existem estudos com a desvenlafaxina na narcolepsia. A pressão arterial deve ser monitorizada quando a desvenlafaxina for associada com estimulantes.

4. Antidepressivo (ISRN)

1) Reboxetina

Nível de Recomendação B com grau de evidência III para cataplexia.

Nível de Recomendação C com grau de evidência IV para paralisia do sono e alucinações hipnagógicas.

Um estudo com 12 pacientes tratados com reboxetina até 10mg/dia demonstrou redução da Escala de Sonolência de Epworth em 48%, do TLMS em 54% e redução significativa dos ataques de cataplexia⁷¹.

5. Conclusão do tratamento da cataplexia com antidepressivos

Os agentes antidepressivos mais eficazes são a reboxetina, venlafaxina, clomipramina, nortriptilina e combinações (Tabela 6)^{1,6-9,24,50,65,66}. Tolerância aos efeitos anticatapléticos é descrita necessitando aumento de dose ou troca do agente.

6. Outros agentes antidepressivos

Agentes IMAO-A e -B irreversíveis podem ser usados no tratamento da cataplexia^{14,50}. Contudo, não há evidências científicas de eficiência e segurança desta classe de medicação no tratamento da cataplexia^{14,50}.

Outros agentes no tratamento da cataplexia

Selegilina e mazindol podem ser usados no caso de resistência aos outros agentes acima^{6,8,50,60,61,65,72}. O uso de selegilina é limitado pela interação com outras drogas e devido a suas interações com tiramina, podendo causar crise hipertensiva grave^{50,72}.

Gama-hidroxibutirato (GHB)

O GHB situa-se em uma categoria à parte por causa de seus efeitos terapêuticos na cataplexia, nos sintomas de sonolência e sono noturno fragmentado⁷³⁻⁷⁷. O GHB não está disponível no Brasil.

Tabela 5 - Conclusão consensual sobre o tratamento farmacológico da sonolência excessiva

Agentes	Nível de recomendação
1. Modafinila	A
2. Metilfenidato de liberação lenta	B
3. Mazindol	A
4. Anfetamina	B
5. Selegilina	C

Tabela 6 - Conclusão consensual sobre o tratamento farmacológico da cataplexia

Agentes	Nível de recomendação
1. Clomipramina	B
2. Nortriptilina	C
3. Antidepressivos ISRS	B
4. Reboxetina	B
5. Venlafaxina/Desvenlafaxina	B

Retirada de agentes anticatapléticos, rebote e *status cataplecticus*

A retirada súbita de agentes antidepressivos anticatapléticos pode causar um rebote ou ataques re-entrantes de cataplexia denominados de *status cataplecticus*, caracterizados pelo aumento da duração, frequência e intensidade dos ataques^{7,65}.

A intensidade do *status cataplecticus* e do rebote é diretamente proporcional à potência do agente anticataplético e à sua retirada súbita⁶⁵.

Drogas contraindicadas na população narcoléptica com cataplexia

Agentes anti-hipertensivos que reduzem a neurotransmissão adrenérgica central, como prazosina e clonidina, pioram ataques de cataplexia⁵⁰.

Interações medicamentosas no tratamento da narcolepsia

Associações de múltiplos agentes para o tratamento da narcolepsia é uma situação comum no tratamento da narcolepsia. Não há evidências de interações farmacocinéticas clinicamente significativas e insegura entre metilfenidato e modafinil ou entre dextroanfetamina e modafinila^{14,50,55,78}.

Contudo, há interações potencialmente significativas entre antidepressivos tricíclicos, ISRS, selegilina, modafinil, anfetaminas e prazosina. Essas interações não são geralmente clinicamente importantes, mas devem ser conhecidas (vide Tabela 7)^{14,50,54,78,79}.

Tratamento da paralisia do sono e alucinações hipnagógicas

Nível de Recomendação C sem publicações.

A Academia Americana do Sono e a Federação Europeia das Sociedades de Neurologia listam os agentes antidepressivos para o tratamento da paralisia do sono e alucinações hipnagógicas^{1,6-9}.

Além destes, os agentes hipnóticos que consolidam o sono fragmentado - como o zolpidem, zopiclona, benzodiazepínicos e clonidina podem ser utilizados^{1,6-9,14}.

Tratamento do sono noturno fragmentado

Nível de Recomendação D com grau de evidência IV.

O zolpidem e o triazolam podem ser usados com o objetivo de consolidar o sono noturno^{14,80}.

Tratamento do transtorno comportamental do sono REM e narcolepsia

Nível de Recomendação D com grau de evidência IV.

O clonazepam é a primeira escolha no tratamento, mas cerca de 10% dos casos não respondem a ele⁸¹. Alternativas de tratamento são a melatonina, agometalita e o pramipexole. A melatonina nas doses de 3 a 13mg apresentou eficiência de 57%.

Tratamento da narcolepsia na gravidez e na amamentação

Metilfenidato e modafinila, agentes categoria classe C.

Tabela 7 - Interações farmacológicas

Associação medicamentosa	Efeito
ADT + anfetamina ou metilfenidato	Crise hipertensiva
ADT + ISRS	Síndrome serotoninérgica
ADT + sedativos	Sobressedação
Clomipramina + modafinila (inibição do P450)	Intoxicação pelo ADT
IMAO + metilfenidato/ADT/ISRS/IRNS	Crise hipertensiva
IMAO + selegilina	Crise hipertensiva
ISRS + selegilina	Síndrome serotoninérgica
ADT + selegilina	Intoxicação pelo ADT

Não existem estudos com agentes estimulantes e agentes anticatapléticos na gravidez de pacientes com narcolepsia^{14,82}.

As únicas classes de agentes com categoria abaixo de C para teratogenicidade são o pemolina (descontinuado desde 2005 por sua hepatotoxicidade) e o GHB (classe é B, mas não disponível no Brasil). A alternativa mais segura é a suspensão das medicações^{14,82}. Recomenda-se a retirada gradual para evitar rebote de ataques de cataplexia.

Nos casos em que os riscos relacionados aos sintomas são maiores que os riscos teratogênicos, cataplexia com quedas ao solo ou de acidentes devido à sonolência, sugere-se fluoxetina e/ou tricíclicos para cataplexia. Atenção em especial à pressão arterial influenciada pela ação dos estimulantes^{14,82}.

Sugere-se a indicação de parto por cesariana devido ao risco de *status cataplecticus* durante o trabalho de parto. Não existem estudos de segurança sobre o efeito dos estimulantes na amamentação. Não se sabe se a modafinila é excretada no leite materno.

Adesão ao tratamento da narcolepsia

Cerca de 50% dos pacientes com narcolepsia não aderem totalmente ao tratamento, quer na forma de redução das doses ou na descontinuação da medicação^{55,56,83}. Não há relatos de marcadores de risco para baixa aderência, mas esta deve ser suspeitada para casos resistentes ao tratamento.

Conclusão

Recomendações terapêuticas individualizadas para cada tipo de sintoma e recomendações gerais foram formuladas pelos autores. Modafinila é indicada como a primeira escolha para o tratamento da sonolência diurna. Agentes de segunda escolha para o tratamento da SE são metilfenidato de liberação lenta, seguido pelo mazindol. Reboxetina, clomipramina, venlafaxina, desvenlafaxina e doses altas de ISRS são a primeira escolha para o tratamento da cataplexia. Hipnóticos são utilizados para o tratamento do sono noturno fragmentado. Antidepressivos e hipnóticos são igualmente utilizados para o tratamento das alucinações hipnagógicas e paralisia do sono.

Este artigo procurou, de forma atualizada e objetiva, enquadrar o tratamento individualizado da narcolepsia na realidade brasileira atual.

Financiamento e conflito de interesse

Membro do grupo de autores	Local de trabalho	Verba de pesquisa ¹	Outro apoio à pesquisa ou educação médica continuada ²	Honorários de palestrantes	Participação acionária	Consultor/ conselho consultivo	Outro ³
Flávio Alóe	HC-FMUSP	-	-	Libbs* Boheringer-Ingelheim* Apsen*	-	-	-
Rosana Cardoso Alves	HC-FMUSP	-	-	-	-	-	-
John F. Araújo	UFRN	CNPq	-	-	-	-	-
Alexandre Azevedo	HC-FMUSP	-	-	Libbs*	-	-	-
Andrea Bacelar	Carlos Bacelar Clínica	Novartis*	-	Libbs* Mantecorp* Glaxo*	-	-	-
Márcio Bezerra	Clínica Rio Sono	-	-	-	-	-	-
Lia Rita Azeredo Bittencourt	UNIFESP	CNPq	-	-	-	-	-
Guilherme Bustamante	HC-FMRP-USP	-	-	-	-	-	-
Tânia Aparecida Marchiori de Oliveira Cardoso	HC-UNICAMP	-	-	-	-	-	-
Alan L. Eckeli	HC-FMRP-USP	-	-	-	-	-	-
Regina Maria França Fernandes	FMRP-USP	-	-	-	-	-	-
Leonardo Goulart	HIAE	-	-	-	-	-	-
Márcia Pradella-Hallinan	AFIP Instituto do Sono	-	-	Jonhson** Libbs**	-	-	-
Rosa Hasan	HC-FMUSP	-	-	Libbs* Boheringer-Ingelheim*	-	-	-
Heidi Haueisen Sander	HC-FMRP-USP	-	-	-	-	-	-
Luciano Ribeiro Pinto Jr.	UNIFESP	-	-	-	-	-	-
Maria Cecília Lopes	HC-FMUSP	-	-	-	-	-	-
Gisele Richter Minhoto	PUCPR	-	-	Libbs**	-	-	-
Walter Moraes	UNIFESP	AFIP	-	-	-	-	-
Gustavo Antônio Moreira	AFIP	-	-	-	-	-	-
Daniela Pachito	HC-FMRP-USP	-	-	-	-	-	-
Mário Pedrazolli	EACH-USP	-	-	-	-	-	-
Dalva Poyares	UNIFESP AFIP	CNPq	-	Ache* Mantecorp* Libbs** Air Liquide Brasil*	-	-	-
Lucila Prado	UNIFESP	-	-	-	-	-	-
Geraldo Rizzo	HMV HMD	-	-	Libbs* Roche* Boehringer*	-	Boehringer Roche	-
R. Nonato Rodrigues	HUB-FMUnB	-	-	-	-	-	-
Israel Roitman	HIAE	-	-	-	-	-	-

Ademir Baptista Silva	UNIFESP	-	-	-	-	-	-
Stella Márcia Azevedo Tavares	HC-FMUSP HIAE	-	-	-	-	-	-

* Modesto

** Significativa

*** Significativa. Montantes fornecidos à instituição do autor ou a colega onde o autor tem participação, não diretamente ao autor.

Nota: HC-FMUSP = Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; UFRN = Universidade Federal do Rio Grande do Norte; UNIFESP = Universidade Federal de São Paulo; HC-FMRP-USP = Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; HC-UNICAMP = Hospital das Clínicas, Universidade Estadual de Campinas; HIAE = Hospital Israelita Albert Einstein; AFIP = Associação Fundo de Incentivo à Psicofarmacologia; PUCPR = Pontifícia Universidade Católica do Paraná; EACH-USP = Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo; AFIP = Associação Fundo de Incentivo à Psicofarmacologia; HMV = Hospital Moinhos de Vento; HMD = Hospital Mãe de Deus; HUB-FMUnB = Hospital Universitário de Brasília, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília; CNPq = Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. Mais informações, consultar as Instruções aos Autores.

Referências

- Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T, Swick TJ, Alessi C, Aurora RN, Boehlecke B, Chesson AL Jr, Friedman L, Maganti R, Owens J, Pancer J, Zak R. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep*. 2007;30(12):1705-11.
- Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations for the management of patients. *Can J Cardiol*. 1993;9(6):487-9.
- Eddy D. *A manual for assessing health practices and designing practice policies: the explicit approach*. Philadelphia: American College of Physicians; 1992.
- Levels of Evidence. Oxford Centre for Evidence Based Medicine Web Site. [cited 2009 dez 16]. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx0=1025>.
- Delbecq A, Vande Ven A. A group process model for problem identification and programme planning. *J Appl Behav Sci*. 1971;7:467-92.
- Britton T, Hansen A, Hicks J, Howard R, Meredith A. *Guidelines on the diagnosis and management of narcolepsy in adults and children. Evidence-Based Guidelines for the UK with Graded Recommendations*. Ashted, UK: Taylor Patten Communications Ltd; 2002.
- Guilleminault C, Fromherz S. Narcolepsy: diagnosis and management. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2005.
- Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Dolenc-Groselj L, Lammers GJ, Mayer G, Pollmacher T, Reading P, Sonka K. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur J Neurol*. 2006;13(10):1035-48.
- Wise MS, Arand DL, Auger RR, Brooks SN, Watson NF. Treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep*. 2007;30(12):1712-27.
- Roehrs T, Zorick F, Wittig R, Paxton C, Sicklesteel J, Roth T. Alerting effects of naps in patients with narcolepsy. *Sleep*. 1986;9:194-9.
- Mullington J, Broughton R. Scheduled naps in the management of daytime sleepiness in narcolepsy cataplexy. *Sleep*. 1993;16(5):444-56.
- Rogers AE, Aldrich MS, Lin X. Comparison of three different sleep schedules for reducing daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep*. 2001;24(4):385-91.
- Chen W, Mignot E. Narcolepsy and hypersomnia of central origin: diagnosis, differential pearls, and management. In: Barkoukis T, Avidan A, editors. *Review of sleep medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Butterworth Heinman, Elsevier; 2007. p.75-94.
- Zaharna M, Dimitriu A, Guilleminault C. Expert opinion on pharmacotherapy of narcolepsy. *Expert Opin Pharmacother*. In press 2010.
- Zolkowska D, Jain R, Rothman RB, Partilla JS, Roth BL, Setola V, Prisinzano TE, Baumann MH. Evidence for the involvement of dopamine transporters in behavioral stimulant effects of modafinil. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;329(2):738-46.
- Boutrel B, Koob GF. What keeps us awake: the neuropharmacology of stimulants and wakefulness-promoting medications. *Sleep*. 2004;27(6):1181-94.
- Volkow ND, Fowler JS, Logan J, Alexoff D, Zhu W, Telang F, Hooker JM, Wong C, Hubbard B, Carter P, Warner D, King P, Shea C, Xu Y, Muench L, Apelskog-Torres K. Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain. *JAMA*. 2009;301(11):1148-54.
- Qu WM, Huang ZL, Xu XH, Matsumoto N, Urade Y. Dopaminergic D1 and D2 receptors are essential for the arousal effect of modafinil. *J Neurosci*. 2008;28(34):8462-9.
- Beierlein M, Gibson JR, Connors BW. A network of electrically coupled interneurons drives synchronized inhibition in neocortex. *Nat Neurosci*. 2000;3(9):904-10.
- Hestrin S, Galarreta M. Electrical synapses define networks of neo-cortical GABAergic neurons. *Trends Neurosci*. 2005;28(6):304-9.
- Garcia-Rill E, Heister DS, Ye M, Charlesworth A, Hayar A. Electrical coupling: novel mechanism for sleep-wake control. *Sleep*. 2007;30(11):1405-14.
- Urbano FJ, Leznik E, Llinas RR. Modafinil enhances thalamocortical activity by increasing neuronal electrotonic coupling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(30):2554-9.
- Beck P, Odle A, Wallace-Hunt T, Skinner RD, Garcia-Rill E. Modafinil increases arousal determined by P13 potential amplitude: an effect blocked by gap junction antagonists. *Sleep*. 2008;31(12):1647-54.
- Ferraro L, Tanganellis S, O'Connor WT, Antonelli T, Rambert F, Fuxe K. The vigilance promoting drug modafinil decrease GABA release in the medial preoptic area and in the posterior hypothalamus of the awake rat: possible involvement of the serotonergic 5-HT3 receptor. *Neurosci Lett*. 1996;220(1):5-8.
- Ferraro L, Antonelli T, O'Connor WT, Tanganelli S, Rambert F, Fuxe K. The anti-narcoleptic drug modafinil increases glutamate release in thalamic areas and hippocampus. *Neuroreport*. 1997;8(13):2883-87.
- Perez de la Mora M, Aguilar-Garcia A, Ramon-Frias T, Ramirez-Ramirez R, Méndez-Franco J, Rambert F, Fuxe K. Effects of the vigilance promoting drug modafinil on the synthesis of GABA and glutamate in slices of rat hypothalamus. *Neurosci Lett*. 1999;259(3):181-5.
- Willie JT, Renthal W, Chemelli RM, Miller MS, Scammell TE, Yanagisawa M, Sinton CM. Modafinil more effectively induces wakefulness in orexin-null mice than in wild-type littermates. *Neuroscience*. 2005;130(4):983-95.
- Scammell TE, Estabrooke IV, McCarthy MT, Chemelli RM, Yanagisawa M, Miller MS, Saper CB. Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil-induced wakefulness. *J Neurosci*. 2000;20(22):8620-8.
- US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. Randomized trial of modafinil for the treatment of pathological somnolence in narcolepsy. *Ann Neurol*. 1998;43(1):88-97.
- US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy. *Neurology*. 2000;54(5):1166-75.
- Broughton RJ, Fleming JAE, George CFP, Hill JD, Kryger MH, Moldofsky H, Montplaisir JY, Morehouse RL, Moscovich A, Murphy WF. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Neurology*. 1997;49(2):444-51.
- Mitler MM, Hirsh J, Hirshkowitz M, Guilleminault C. for the US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. Long-term efficacy and safety of modafinil (PROVIGIL) for the treatment of excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy. *Sleep Med*. 2000;1(3):231-43.
- Moldofsky H, Broughton RJ, Hill JD. A randomized trial of the long-term, continued efficacy and safety of modafinil in narcolepsy. *Sleep Med*. 2000;1(2):109-16.
- Schwartz J, Feldman NT, Bogan RK. Dose response and dose regimen effects of modafinil in sustaining daytime wakefulness in narcoleptic patients with residual excessive sleepiness. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2005;17(3):405-12.
- Dauvilliers Y, Neidhart E, Billiard M, Tafti M. Sexual dimorphism of the Catechol-O-methyltransferase gene in narcolepsy is associated with response to modafinil. *Pharmacogenomics J*. 2002;2(1):65-8.

36. Robertson Jr P, Hellriegel ET. Clinical pharmacokinetic profile of modafinil. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(2):123-37.
37. Wong YN, Simcoe D, Hartman LN, Laughton WB, King SP, McCormick GC, Grebow PE. A double-blind, placebo-controlled, ascending-dose evaluation of the pharmacokinetics and tolerability of modafinil tablets in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol*. 1999;39(1):30-40.
38. Schwartz JR. Modafinil in the treatment of excessive sleepiness. *Drug Des Devel Ther*. 2009;2:71-85.
39. Kumar R. Approved and investigational uses of modafinil: an evidence-based review. *Drugs*. 2008;68(13):1803-39.
40. Walsleben JA, Ristanovic R, Hirshkowitz M. Provigil (modafinil) in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy: effect of previous treatment with stimulants on clinical response and safety. *Sleep*. 2000;23:A303-4.
41. Schwartz JRL, Feldman NT, Fry JM, Harsh J. Efficacy and safety of modafinil for improving daytime wakefulness in patients treated previously with psychostimulants. *Sleep Med*. 2003;4(1):443-9.
42. Thorpy MJ, Schwartz JR, Kovacevic-Ristanovic R, Hayduk R. Initiating treatment with modafinil for control of excessive daytime sleepiness in patients switching from methylphenidate: an open-label safety study assessing three strategies. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;167(4):380-5.
43. Roth T, Schwartz JR, Hirshkowitz M, Erman MK, Dayno JM, Arora S. Evaluation of the safety of modafinil for treatment of excessive sleepiness. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(6):595-602.
44. Jasinski DR, Kovacevic-Ristanovi R. Evaluation of the abuse liability of modafinil and other drugs for excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy. *Clin Neuropharmacol*. 2000;23(3):149-56.
45. Myrick H, Malcolm R, Taylor B, LaRowe S. Modafinil: preclinical, clinical, and post-marketing surveillance--a review of abuse liability issues. *Ann Clin Psychiatry*. 2004;16(2):101-6.
46. Jasinski DR. An evaluation of the abuse potential of modafinil using methylphenidate as a reference. *J Psychopharmacol*. 2000;14(1):53-60.
47. Andersen ML, Kessler E, Murnane KS, McClung JC, Tufik S, Howell LL. Dopamine transporter-related effects of modafinil in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;210(3):439-48.
48. US Food and Drug Administration. Provigil Consumer Information. [cited 2009 mar 2]. Available from: www.fda.gov/cder/consumerinfo/druginfo/provigil.
49. Bogan RK. Armodafinil in the treatment of excessive sleepiness. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(6):993-1002.
50. Nishino S, Okuro M. Emerging treatments for narcolepsy and its related disorders. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2010;15(1):139-58.
51. Auger RR, Goodman SH, Silber MH, Krahn LE, Pankratz VS, Slocumb NL. Risks of high-dose stimulants in the treatment of disorders of excessive somnolence: a case-control study. *Sleep*. 2005;28(6):667-72.
52. Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet*. 2007;369(9560):499-511.
53. Mitler MM, Hajdukovic R. Relative efficacy of drugs used for the treatment of narcolepsy. *Sleep*. 1991;14(3):218-20.
54. Wallin MT, Mahowald MW. Blood pressure effects of long-term stimulant use in disorders of hypersomnolence. *J Sleep Res*. 1998;7(3):209-15.
55. Thorpy M. Current concepts in the etiology, diagnosis and treatment of narcolepsy. *Sleep Med*. 2001;2(1):5-17.
56. Mitler MM, Aldrich MS, Koob GF, Zarcone VP. Narcolepsy and its treatment with stimulants. ASDA standards of practice. *Sleep*. 1994;17(4):352-71.
57. Shindler J, Schachter M, Brinca S, Parkes JD. Amphetamine, mazindol, and fencamfamin in narcolepsy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290(6476):1167-70.
58. Lijima S, Sugita Y, Teshima Y, Hishikawa Y. Therapeutic effects of mazindol on narcolepsy. *Sleep*. 1986;9(1 Pt 2):265-8.
59. Alvarez B, Dahlitz M, Grimshaw J, Parkes JD. Mazindol in long-term treatment of narcolepsy. *Lancet*. 1991;337(8752):1293-4.
60. Mayer G, Meier-Ewert K. Selegiline hydrochloride treatment in narcolepsy. A double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol*. 1995;18(4):306-19.
61. Hublin C, Partinen M, Heinonen E, Puuka P, Salmi T. Selegiline in the treatment of narcolepsy. *Neurology*. 1994;44(11):2095-101.
62. Pratt DS, Dubois RS. Hepatotoxicity due to pemoline (Cylert): a report of two cases. *J Pediatr Gastroent Nutri*. 1990;10(2):239-41.
63. Nehra A, Mullick F, Ishak KG, Zimmerman HJ. Pemoline-associated hepatic injury. *Gastroenterol*. 1990;99(5):1517-9.
64. Beaumont M, Batejat D, Pierard C, Coste O, Doireau P, van Beers P, Chauffard F, Chassard D, Enslin M, Denis JB, Lagarde D. Slow release caffeine and prolonged (64-h) continuous wakefulness: effects on vigilance and cognitive performance. *J Sleep Res*. 2001;10(4):265-76.
65. Houghton WC, Scammell TE, Thorpy M. Pharmacotherapy for cataplexy. *Sleep Med Rev*. 2004;8(5):355-66.
66. Vignatelli L, D'Alessandro R, Candelise L. Antidepressant drugs for narcolepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;20(3):CD0003724.
67. Frey J, Darbonne C. Fluoxetine suppresses human cataplexy: a pilot study. *Neurology*. 1994;44(4):707-9.
68. Poceta JS, Hajdukovic R, Mitler MM. Improvement in cataplexy with yohimbine and paroxetine: case report. *Sleep Res*. 1994;23:304.
69. Thirumalai SS, Shubin RA. The use of citalopram in resistant cataplexy. *Sleep Med*. 2000;1(4):313-6.
70. Smith M, Parkes JD, Dahlitz M. Venlafaxine in the treatment of the narcoleptic syndrome. *J Sleep Res*. 1996;5:217.
71. Larrosa O, de la Llave Y, Barrio S, Granizo JJ, Garcia-Borreguero D. Stimulant and antiepileptic effects of reboxetine in patients with narcolepsy: a pilot study. *Sleep*. 2001;24(3):282-5.
72. Mayer G, Meier-Ewert K. Selegiline hydrochloride treatment in narcolepsy. A double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol*. 1995;18(4):306-19.
73. US XYREM Multicenter Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing the effects of three doses of orally administered sodium oxybate with placebo for the treatment of narcolepsy. *Sleep*. 2002;25(1):42-9.
74. U.S. XYREM Multicenter Study Group. Further evidence supporting the use of sodium oxybate for the treatment of cataplexy: a double-blind, placebo-controlled study in 228 patients. *Sleep Med*. 2005;6(5):415-21.
75. XYREM International Study Group. A double-blind placebo controlled study demonstrates sodium oxybate is effective for the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *J Clin Sleep Med*. 2005;1(4):391-7.
76. Black J, Houghton WC. Sodium oxybate improves excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep*. 2006;29(7):939-46.
77. Lammers GJ, Bassetti C, Billiard M, Black J, Broughton R, Dauvilliers Y, Ferini Strambi L, Garcia-Borreguero D, Goswami M, Högl B, Iranzo A, Jennum P, Khatami R, Lecendreux M, Mayer G, Mignot E, Montplaisir J, Nevsimalova S, Peraita-Adrados R, Plazzi G, Scammell T, Silber M, Sonka K, Tafti M, Thorpy M. Sodium oxybate is an effective and safe treatment for narcolepsy. *Sleep Med*. 2010;11(1):105-6.
78. Grozinger M, Hartter S, Hiemke C, Griesse EU, Roschke J. Interaction of modafinil and clomipramine as co-medication in a narcoleptic patient. *Clin Neuropharmacol*. 1998;21(2):127-9.
79. Wu D, Otton SV, Inaba T, Kalow W, Sellers EM. Interactions of amphetamine analogs with human liver CYP2D6. *Bioch Pharmacol*. 1997;53(11):1605-12.
80. Thorpy MJ, Snyder M, Aloe FS, Ledereich PS, Starz KE. Short-term triazolam use improves nocturnal sleep of narcoleptics. *Sleep*. 1992;15(3):212-6.
81. Bonakis A, Howard RS, Ebrahim IO, Merritt S, Williams A. REM sleep behaviour disorder (RBD) and its associations in young patients. *Sleep Med*. 2009;10(6):641-5.
82. Suzanne Hoover-Stevens S, Ruzica Kovacevic-Ristanovic R. Management of narcolepsy in pregnancy. *Clin Neuropharmacol*. 2000;23(4):175-81.
83. Rogers AE, Aldrich MS, Berrios AM, Rosenberg RS. Compliance with stimulant medications in patients with narcolepsy. *Sleep*. 1997;20(1):2833.