REVISTA TÓPICOS
ISSN 2965-6672 | Qualis A2

EFICÁCIA E MECANISMOS DE AÇÃO DOS NOVOS AGONISTAS DO RECEPTOR DE OREXINA NO TRATAMENTO DA NARCOLEPSIA TIPO 1: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

EFFICACY AND MECHANISMS OF ACTION OF NOVEL OREXIN RECEPTOR AGONISTS IN THE TREATMENT OF TYPE 1 NARCOLEPSY: AN INTEGRATIVE REVIEW

Ciências da Saúde • 26/11/2026

REGISTRO DOI: 10.70773/revistatopicos/795610850

Louanne de Oliveira Moura[1]

Maria Eduarda Garcia Cândido[2]

Mariana Lourenço Simões Alves Freitas[3]

Beatriz Duarte Virgínio[4]

Ivan Victor Andrade Bandeira da Costa[5]

Milena Nunes Alves de Sousa[6]

RESUMO

Introdução: A narcolepsia tipo 1 é um distúrbio crônico de hipersonolência caracterizado pela presença de cataplexia e deficiência de orexina, com comprometimento da sinalização do receptor OX2R. Agonistas seletivos desse receptor, como o TAK-925 (Danavorexton) e o TAK-994 (Firazorexton), surgem como alternativa terapêutica mais alinhada à fisiopatologia da doença. **Objetivo:** Analisar a eficácia e os mecanismos de ação dos novos agonistas do receptor de orexina no tratamento da narcolepsia tipo 1. **Método:** Trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura realizada nas bases *National Library of Medicine* (PubMed), Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram incluídos estudos publicados entre 2011 e 2025, nos idiomas português e inglês, disponibilizados em texto completo gratuito e contidos na pesquisa usando os descritores "*Narcolepsy*", "*Orexin receptors*" e "*Agonists*", combinados pelo operador booleano *AND*. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 28 estudos compuseram a amostra final. **Resultados:** Os estudos evidenciaram o potencial terapêutico dos agonistas dos receptores de orexina, especialmente OX2R, na melhora da vigília e na redução da sonolência diurna e da cataplexia. Entretanto, há limitações relacionadas à segurança, como a hepatotoxicidade associada ao TAK-994. **Conclusão:** Esse estudo evidenciou a importância do sistema orexinérgico na regulação do ciclo sono-vigília e a sua relação com a narcolepsia tipo I. Assim, os agonistas do receptor orexina 2 apresentam-se como uma intervenção farmacológica promissora, reforçando a necessidade de estudos adicionais para contribuir com o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e seguros.

Palavras-chave: Cataplexia; Distúrbios do Sono por Sonolência Excessiva; Receptores de Neuropeptídeos.

ABSTRACT

Introduction: Narcolepsy type 1 is a chronic disorder of hypersomnolence characterized by the presence of cataplexy and orexin deficiency, involving impaired OX2R receptor signaling. Selective agonists for this receptor, such as TAK-925 (Danavorexton) and TAK-994 (Firazorexton), emerge as a therapeutic alternative more closely aligned with the disease's pathophysiology. **Objective:** To analyze the efficacy and mechanisms of action of novel orexin receptor agonists in the treatment of narcolepsy type 1. **Method:** This is an integrative literature review conducted using the National Library of Medicine, the CAPES (Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) journal portal, and the Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). The review included studies published between 2011 and 2025, in Portuguese and English, identified using the descriptors “Narcolepsy”, “Orexin receptors,” and “Agonists,” combined with the Boolean operator AND. Following the application of eligibility criteria, 28 studies were included in the final sample. **Results:** The studies demonstrated the therapeutic potential of orexin receptor agonists, specifically OX2R, in enhancing wakefulness and reducing daytime sleepiness and cataplexy. However, safety-related limitations were noted, such as the hepatotoxicity associated with TAK-994. **Conclusion:** This study highlights the importance of the orexinergic system in regulating the sleep-wake cycle and its relationship with narcolepsy type 1. Consequently, orexin 2 receptor agonists represent a promising pharmacological intervention, underscoring the need for further research to contribute to the development of more effective and safer treatments.

Keywords: Cataplexy; Hypersomnolence Disorders; Neuropeptide Receptors.

1. INTRODUÇÃO

O sono é um processo fisiológico essencial para a manutenção da homeostase do organismo, no qual ocorre uma reorganização das atividades ativas durante o período de vigília, quando apresenta alto gasto energético. Esse processo é importante para a consolidação da memória, regulação da temperatura e do metabolismo basal (Carone, 2020).

Esse processo é dividido em sono *Rapid Eye Movement (*REM) e *Non-Rapid Eye Movement* (NREM), sendo o primeiro caracterizado pela alta atividade parassimpática, movimentos rápidos das pálpebras e atonia muscular, com papel na regulação do humor, cognição e neuroplasticidade, controlado por núcleos do tronco encefálico (Cavalcante *et al.*, 2025). Por sua vez, o sono não-REM possui ondas cerebrais lentas e progressivas e é subdividido em estágios responsáveis pela consolidação da memória e aprendizado motor (Gomes *et al.*, 2026). A adequada alternância entre esses estados depende de sistemas que promovem a estabilidade do sono.

Dentre os envolvidos nessa regulação, ressalta-se o sistema orexinérgico: constituído por neurônios produtores de neuropeptídeos orexina-A e orexina-B. Esses neurônios projetam-se para estruturas da rede autonômica central, cujo alvos se encontram no bulbo e no hipotálamo, responsáveis pelo controle simpático e parassimpático. Alterações nesse sistema provocam patologias, como os distúrbios do sono. Entre eles, a doença caracterizada pela perda de neurônios produtores de orexina é denominada narcolepsia (Maruyama; Ueta, 2023).

A narcolepsia é um distúrbio crônico de hipersonolência que possui subclassificações como a narcolepsia tipo 1, caracterizada pela presença de cataplexia, que consiste em episódios súbitos e reversíveis de perda do tônus muscular voluntário, geralmente desencadeados por emoções intensas, como o riso. Esse tipo está associado à deficiência do neuropeptídeo hipocretina (ou orexina). Já a narcolepsia tipo 2 apresenta níveis normais ou não deficientes desse neuropeptídeo e não apresenta cataplexia (Barateau *et al.*, 2022).

Os peptídeos de orexina atuam por meio de dois receptores acoplados à proteína G, o OX1R e o OX2R. O OX1R é seletivo para a orexina-A, enquanto o OX2R se liga com alta afinidade à orexina-A e à orexina-B, sendo ativado por praticamente toda a orexina endógena. Na narcolepsia tipo 1, o OX2R é o receptor mais afetado por depender dos dois ligantes. Como sua sinalização é essencial para a estabilidade da vigília, sua perda explica a sonolência diurna excessiva e a desorganização do ciclo sono-vigília características da doença. (Kukkonen *et al.*, 2024)

Nesse contexto, o sistema orexinérgico tem despertado interesse como alvo terapêutico. Estudos pré-clínicos e clínicos com o agonista seletivo do receptor de orexina 2 (OX2R), danavorexton (TAK-925), demonstraram promoção da vigília e redução de episódios semelhantes à cataplexia. A partir desses resultados, foram desenvolvidos agonistas orais de OX2R capazes de atravessar a barreira hematoencefálica, como o TAK-994, ampliando as perspectivas para o tratamento da narcolepsia tipo 1 (Dauvilliers *et al.*, 2026).

Considerando que a narcolepsia tipo 1 está associada à deficiência de orexina, a investigação de agonistas desses receptores, sobretudo aqueles com seletividade pelo receptor OX2R, amplia as possibilidades de tratamento e pode contribuir para uma abordagem mais relacionada à fisiopatologia da doença, devolvendo qualidade de vida quando se trata dos sintomas associados a má qualidade do sono. Diante da emergência desses novos agentes e da crescente produção científica sobre sua eficácia e segurança, torna-se relevante sistematizar as evidências disponíveis, ainda pouco discutidas no Brasil.

Dessa forma, este trabalho tem como objetivo analisar a eficácia e os mecanismos de ação dos novos agonistas do receptor de orexina no tratamento da narcolepsia tipo 1, contribuindo, por conseguinte, para a compreensão de seu potencial terapêutico e de sua possível incorporação à prática clínica.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura (RIL), que é um método de pesquisa pautado na síntese e interpretação ampliada de conhecimentos pré-estabelecidos sobre um tema. Para tanto, o estudo foi desenvolvido em 6 etapas, sendo elas: estabelecer a questão de pesquisa, amostragem de literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos, discussão dos resultados e conclusão da revisão (De Sousa; Bezerra; Do Egypto, 2023).

Todas estas fases foram percorridas para realização deste estudo que apresentou como pergunta norteadora: “Em pacientes com narcolepsia tipo 1, qual é a eficácia dos novos agonistas do receptor

de orexina no controle dos sintomas? Dentro da eficácia dos novos agonistas, qual seu mecanismo de ação?".

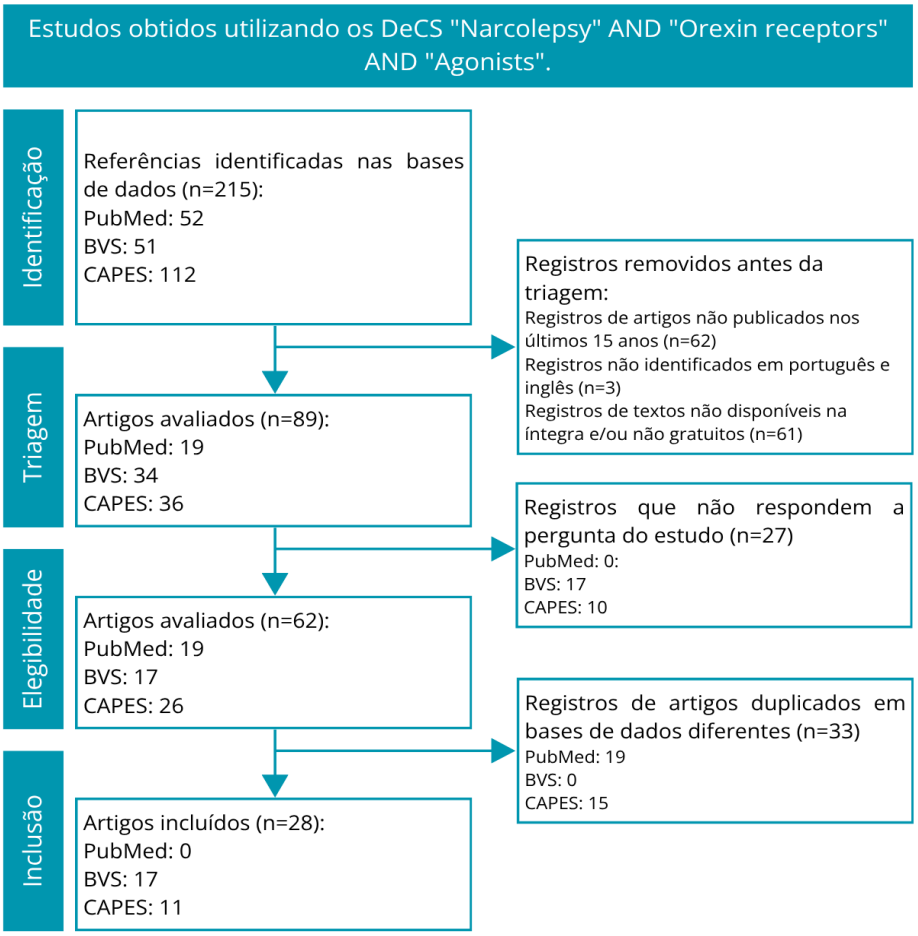
As buscas foram realizadas nas bases Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), National Library of Medicine (PubMed). Posteriormente, os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) estabelecidos em português/inglês foram: "Narcolepsia/ *Narcolepsy*", "Receptores de orexina/ *Orexin receptors*" e "Agonistas/ *Agonists*", todos combinados pelo operador booleano "*AND*" em todas as bases de dados pesquisadas.

Como critérios de inclusão, foram elegíveis os artigos com texto completo disponível e de acesso gratuito, nos idiomas português e inglês, publicados entre 2011 a 2025. Foram excluídos os artigos que não apresentassem compatibilidade com a pergunta de pesquisa, especialmente aqueles que não abordassem desfechos clínicos relacionados ao uso dos medicamentos e que apresentavam duplicidade em diferentes bases de dados e, quanto ao tipo de estudo, excluiu-se resumos, cartas e teses.

Na pesquisa prévia, por meio da combinação << *Narcolepsy AND "Orexin receptors" AND Agonists* >> , foram obtidos 215 artigos. 52 artigos foram obtidos no PubMed e destes 52, 33 foram perdidos durante a aplicação dos filtros, 12 foram excluídos por duplicidade e 7 por não apresentarem compatibilidade com a pergunta de pesquisa. Isso ocasionou a perda de todos os artigos presentes nesta base. Ademais, foram encontrados 51 artigos na BVS e 112 no CAPES. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, obtiveram-se, ao total, 28 artigos elegíveis para avaliação, número que se manteve inalterado após a aplicação dos critérios de idioma, mostrando

apenas pesquisas feitas no idioma inglês, sendo 0 no PubMed, 17 na BVS e 11 no CAPES (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma da seleção de pesquisa



Fonte: Dados de pesquisa, 2026.

Após a definição da amostra, foram extraídas dos estudos informações como autores, título, ano de publicação, periódico, idioma e país de origem da publicação. Para responder a pergunta de pesquisa, foram estruturadas categorias, sendo elas: eficácia e mecanismos de ação dos novos agonistas do receptor de orexina. Essa forma de organização permite a compreensão ampliada não apenas dos mecanismos de ação desses medicamentos, mas também a eficácia associada ao controle dos sintomas de pacientes com narcolepsia tipo 1.

Desse modo, a sistematização dos achados fundamenta a posterior discussão dos resultados e futura apresentação da RIL.

3. RESULTADOS

No quadro 1, verifica-se que o ano que prevaleceu entre as pesquisas foi o de 2023, totalizando 25% (n=7). Além disso, verifica-se que o idioma que mais apareceu foi inglês, resultando em 100% (n=28), e o país mais frequente foi Estados Unidos da América (EUA), representando 41,2% de todos os países mencionados na tabela (n=14). Observa-se, também, o destaque do periódico *Journal of Sleep Research* como o mais frequente (10,7%; n=3), e o estudo pré-clínico experimental como o tipo de estudo que mais se repetiu entre os artigos incluídos (42,8%; n=12).

Quadro 1. Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a RIL.

Autores (Ano)	Título	Idioma e País	Periódico	Tipo de Estudo
Arif *et al.* (2025)	Orexin receptor 2 agonists: a pathophysiologic approach to narcolepsy type 1.	Inglês, Paquistão e Sudão.	Annals of Medicine and Surgery	Editorial.
Biscarini *et al.* (2025)	Narcolepsy and rapid eye movement sleep.	Inglês, Itália e França.	Journal of Sleep Research	Artigo de revisão.
Bonifazi *et al.* (2023)	Targeting orexin receptors: Recent	Inglês, EUA e Itália.	Medicinal Research Reviews	Revisão da literatura.

	advances in the development of subtype selective or dual ligands for the treatment of neuropsychiatric disorders.			
Cao e Chow. (2016)	The hypocretin/orexin system in sleep disorders: preclinical insights and clinical progress.	Inglês, EUA.	Nature and Science of Sleep	Revisão da literatura.
Dauvilliers *et al.* (2023).	Oral Orexin Receptor 2 Agonist in Narcolepsy Type 1.	Inglês, EUA.	New England Journal of Medicine (NEJM)	Ensaio clínico randomizado.
Dauvilliers *et al.* (2025).	Oveporexton, an Oral Orexin Receptor 2-Selective Agonist, in Narcolepsy Type 1.	Inglês, EUA.	New England Journal of Medicine (NEJM)	Ensaio clínico randomizado.

Evans *et al.* (2022)	Orexin 2 receptor–selective agonist danavorexton improves narcolepsy phenotype in a mouse model and in human patients.	Inglês, EUA.	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	Estudo pré-clínico experimental.
Gupta *et al.* (2017)	Clinical Practice Guidelines for Sleep Disorders.	Inglês, Índia.	Indian Journal of Psychiatry	De revisão e consenso médico.
Irukayama-Tomobe *et al.* (2017)	Nonpeptide orexin type-2 receptor agonist ameliorates narcolepsy-cataplexy symptoms in mouse models.	Inglês, Japão.	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	Estudo pré-clínico experimental.
Ishikawa *et al.* (2023)	TAK-994, a Novel Orally Available Brain-Penetrant Orexin 2 Receptor-Selective Agonist, Suppresses Fragmentation of Wakefulness and Cataplexy-Like Episodes in Mouse Models of Narcolepsy.	Inglês, Japão.	Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics	Estudo pré-clínico experimental.

Ishikawa *et al.* (2025).	An orexin agonist promotes wakefulness and inhibits cataplexy through distinct brain regions.	Inglês, EUA e Japão.	Current Biology	Estudo pré-clínico experimental.
Ishikawa *et al.*(2022)	Danavorexton, a selective orexin 2 receptor agonist, provides a symptomatic improvement in a narcolepsy mouse model.	Inglês, Japão.	Pharmacology, Biochemistry and Behavior	Estudo pré-clínico experimental.
Justinussen *et al.* (2023)	How hypocretin agonists may improve the quality of wake in narcolepsy.	Inglês, Dinamarca.	Trends in Molecular Medicine	Revisão narrativa da literatura.
Mignot *et al.* (2023)	Safety and pharmacodynamics of a single infusion of danavorexton in adults with idiopathic hypersomnia.	Inglês, EUA.	SLEEP	Ensaio clínico randomizado.
Mitsukawa *et al.* (2024).	TAK-861, a potent, orally available orexin receptor 2-selective agonist, produces	Inglês, Japão.	Scientific Reports	Estudo pré-clínico experimental.

	wakefulness in monkeys and improves narcolepsy-like phenotypes in mouse models.			
Motwani e De Sousa (2024).	The Orexinergic System: Neurobiology and Clinical Implications.	Inglês, Índia.	Annals of Indian Psychiatry	Revisão narrativa da literatura.
Nixon *et al.* (2015)	Sleep disorders, obesity, and aging: The role of orexin.	Inglês, EUA.	Ageing Research Reviews	Revisão narrativa da literatura.
Pizza *et al.* (2022)	The orexin story, sleep and sleep disturbances.	Inglês, Itália e França.	Journal of Sleep Research	Revisão narrativa da literatura.
Pozzi *et al.* (2025)	Discovery of a New Class of Orexin 2 Receptor Agonists as a Potential Treatment for Narcolepsy.	Inglês, Suíça.	Journal of Medicinal Chemistry	Estudo pré-clínico experimental.
Saitoh e Sakurai (2023).	The present and future of synthetic orexin receptor agonists.	Inglês, Japão.	Peptides	Artigo de revisão.
Sun *et al.* (2021)	Hypocretin/orexin receptor pharmacology and sleep phases.	Inglês, EUA.	Frontiers of Neurology and Neuroscience	Revisão narrativa da literatura.

Sun *et al.* (2023)	Evaluation of the efficacy of the hypocretin/orexin receptor agonists TAK-925 and ARN-776 in narcoleptic orexin/tTA; TetO-DTA mice.	Inglês, EUA.	Journal of Sleep Research	Estudo pré-clínico experimental.
Tracey *et al.* (2024)	Novel biomarkers derived from the Maintenance of Wakefulness Test as predictors of sleepiness and response to treatment.	Inglês, EUA.	SLEEP	Estudo observacional clínico.
Vringer *et al.* (2024).	Recent insights into the pathophysiology of narcolepsy type 1.	Inglês, Países Baixos (Holanda).	Sleep Medicine Reviews	Revisão de literatura.
Yamamoto *et al.* (2020)	OX2R-selective orexin agonism is sufficient to ameliorate narcoleptic symptoms, cataplexy and sleep/wakefulness fragmentation in mouse models.	Inglês, EUA.	Proceedings for Annual Meeting of The Japanese Pharmacological Society	Estudo pré-clínico experimental.

Yamamoto *et al.* (2022)	OX2R-selective orexin agonism is sufficient to ameliorate cataplexy and sleep/wake fragmentation without inducing drug-seeking behavior in mouse model of narcolepsy.	Inglês, Japão.	PLOS ONE	Estudo pré-clínico experimental.
Yin *et al.* (2022)	Molecular mechanism of the wake-promoting agent TAK-925.	Inglês, Japão e EUA.	Nature Communications	Estudo pré-clínico experimental.
Zhang *et al.* (2021)	Discovery of Arylsulfonamides as Dual Orexin Receptor Agonists.	Inglês, EUA.	Journal of Medicinal Chemistry	Estudo pré-clínico experimental.

Fonte: Dados de pesquisa, 2026.

De acordo com o quadro 2, constatou-se que a estabilização do ciclo sono-vigília é o principal fator que demonstra a eficácia do tratamento, sendo discutida em 67% dos estudos (n=19).

Quadro 2. Categorização dos estudos selecionados na pesquisa quanto a eficácia dos novos agonistas do receptor de orexina

Categorias	**Subcategorias**	**Autores (Ano)**	**n**	**%**

Eficácia	Redução da cataplexia	Arif *et al.* (2025); Biscarini *et al.* (2025); Cao e Chow (2016); Dauvilliers *et al.* (2023); Dauvilliers *et al.* (2025); Evans *et al.* (2022); Irukayama-Tomobe *et al.* (2017); Ishikawa *et al.* (2023); Ishikawa *et al.* (2025); Justinussen *et al.* (2023); Mitsukawa *et al.* (2024); Pozzi *et al.* (2025); Sun *et al.* (2021); Sun *et al.* (2023); Vringer *et al.* (2024); Yamamoto *et al.* (2022).	16	57
	Estabilização do ciclo sono-vigília	Biscarini *et al.* (2025); Bonifazi *et al.* (2023); Cao e Chow (2016); Evans *et al.* (2022); Ishikawa *et al.* (2022) Ishikawa *et al.* (2023); Mignot *et al.* (2023); Mitsukawa *et al.* (2024); Motwani e De Sousa (2024); Nixon *et al.* (2015); Pizza *et al.* (2022); Pozzi *et al.* (2025); Saitoh e Sakurai (2023); Sun *et al.* (2021); Sun *et al.* (2023); Yamamoto *et al.* (2020);	19	67

		Yamamoto *et al.* (2022); Yin *et al.* (2022); Zhang *et al.* (2021)		
	Sonolência diurna excessiva	Dauvilliers *et al.* (2023); Dauvilliers *et al.* (2025); Evans *et al.* (2022); Irukayama-Tomobe *et al.* (2017); Ishikawa *et al.* (2022); Ishikawa *et al.* (2023); Ishikawa *et al.* (2025); Justinussen *et al.* (2023); Mignot *et al.* (2023); Mitsukawa *et al.* (2024); Pozzi *et al.* (2025); Sun *et al.* (2023); Tracey *et al.* (2024); Yamamoto *et al.* (2022)	14	50
	Melhoras nos sintomas relacionados ao sono	Arif *et al.* (2025); Cao e Chow. (2016) Gupta *et al.* (2017); Motwani e De Sousa (2024); Pizza *et al.* (2022); Pozzi *et al.* (2025); Saitoh e Sakurai (2023); Vringer *et al.* (2024)	8	28
	Melhora na qualidade de vida	Dauvilliers *et al.* (2025); Evans *et al.* (2022); Justinussen *et al.* (2023); Vringer *et al.* (2024).	4	14

Fonte: Dados de pesquisa, 2026.

De acordo com o quadro 3, constatou-se que, entre os mecanismos de ação dos novos agonistas do receptor de orexina, foram observados, principalmente, a compensação da deficiência de sinalização orexinérgica, totalizando em 10% (n=3) e a ativação dos circuitos promotores da vigília, totalizando em 10% (n=3). Dos 28 artigos selecionados na triagem, apenas 9 foram categorizados no quadro a seguir, por serem os únicos que abordaram explicitamente os mecanismos de ação dos novos agonistas do receptor de orexina na narcolepsia tipo 1. Os demais, nesse sentido, focaram em outros desfechos, como eficácia clínica e segurança.

Quadro 3. Categorização dos estudos selecionados na pesquisa quanto aos mecanismos de ação dos novos agonistas do receptor de orexina

Categorias	**Subcategorias**	**Autores (Ano)**	**n**	**%**
Mecanismos de ação dos novos agonistas do receptor de orexina	Ativação dos receptores de orexina, especialmente OX2R	Yin *et al.* (2022).	1	3,6
	Compensação da deficiência de sinalização orexinérgica	Ishikawa *et al.* (2025); Pozzi *et al.* (2025) ; Sun *et al.* (2021).	3	10
	Ativação dos circuitos promotores da vigília	Bonifazi *et al.* (2023) ; Saitoh e Sakurai	3	10

		(2023); Zhang *et al.* (2021).		
	Modulação dos mecanismos relacionados a cataplexia	Yamamoto *et al.* (2022).	1	3,6
	Regulação das transições do sono-vigília	Yamamoto *et al.* (2020).	1	3,6

Fonte: Dados de pesquisa, 2026.

4. DISCUSSÃO

Os estudos analisados ao decorrer da busca demonstram avanços no desenvolvimento de agonistas dos receptores de orexina como estratégia terapêutica alternativa direcionada à fisiopatologia da narcolepsia tipo 1 (NT1) por meio do desenvolvimento de moléculas mais seletivas e com melhores características farmacológicas (Bonifazi *et al.*, 2023; Motwani e De Sousa, 2024; Saitoh e Sakurai, 2023).

Diferentemente das abordagens terapêuticas convencionais, cuja atuação se dá, predominantemente, sobre a promoção da vigília ou sobre o controle de manifestações específicas da doença, os novos agonistas buscam compensar a deficiência de sinalização orexinérgica característica dessa patologia, ativando dois tipos de receptores de orexina (OX1R e OX2R) (Zhang *et al.*, 2021). Na NT1, a perda de neurônios hipotalâmicos produtores de orexina, também denominada hipocretina, compromete a estabilidade do ciclo sono-vigília e favorece a ocorrência de sonolência diurna excessiva,

cataplexia e outras manifestações relacionadas à intrusão de fenômenos do sono REM durante a vigília. (Cao e Chow, 2016; Liblau *et al.*, 2024; Pintwala e Peever, 2023; Pizza *et al.,* 2022).

Entre os resultados clínicos mais relevantes, destacam-se os obtidos com os agonistas seletivos do receptor de orexina 2 (OX2R), notadamente o firazorexton (TAK-994), o oveporexton (TAK-861) e o danavorexton (TAK-925). O TAK-994 demonstrou capacidade de aumentar o tempo de vigília, reduzir a sonolência diurna excessiva e diminuir a frequência dos episódios de cataplexia em pacientes com NT1. Em contrapartida, seu desenvolvimento clínico foi comprometido pela eventualidade de elevações das enzimas hepáticas e casos de lesão hepática, o que provocou uma interrupção precoce dos estudos. Esses achados comprovam que a eficácia farmacológica, embora fundamental, não é suficiente para determinar a viabilidade clínica de uma via terapêutica, sendo indispensável considerar seu perfil de segurança (Dauvilliers *et al.*, 2023; Justinussen *et al.*, 2023; Shinozawa *et al.*, 2025;).

Entretanto, os desfechos obtidos com o TAK-861 reforçam o potencial terapêutico da ativação seletiva de OX2R. Após oito semanas de tratamento, foram observadas, similarmente, melhorias na manutenção da vigília e redução da sonolência diurna excessiva e da frequência dos episódios de cataplexia. Apesar de tais efeitos favoráveis, foram relatados eventos adversos, como insônia, urgência urinária e aumento da frequência urinária, apontando que a segurança permanece um aspecto importante na avaliação dessa classe farmacológica (Dauvilliers *et al.*, 2025).

A comparação entre TAK-994 e TAK-861 evidencia que compostos que compartilham o mesmo alvo farmacológico podem apresentar

contrastes relevantes quanto à tolerabilidade. Essa diferença pode estar relacionada às características farmacológicas de cada molécula, ainda que não seja possível determinar sua causa apenas com base nos resultados apresentados. Esses resultados sugerem que a redução da cataplexia não depende exclusivamente do aumento do tempo de vigília, mas também da capacidade do sistema orexinérgico de contribuir para a estabilidade dos estados comportamentais (Arif *et al.*, 2025).

A redução da cataplexia constitui outro resultado importante identificado nos estudos analisados. Essa manifestação caracteriza-se por episódios súbitos de perda parcial ou completa do tônus muscular, geralmente desencadeados por emoções, e está relacionada à instabilidade dos mecanismos neurais que regulam a vigília e o sono REM. Na NT1, a deficiência de orexina compromete a organização desses estados, favorecendo a manifestação de fenômenos associados ao sono REM durante a vigília (Mitsukawa *et al.*, 2024).

Nesse contexto, a diminuição da frequência dos episódios de cataplexia observada nos estudos clínicos sugere que a ativação dos receptores de orexina pode contribuir não apenas para manter o indivíduo acordado, mas também para melhorar a estabilidade dos estados comportamentais (Biscarini *et al.*, 2025; Dauvilliers *et al.*, 2025; Seifinejad *et al.*, 2021; Vringer *et al.*, 2024;).

A análise das pesquisas realça a participação do sistema orexinérgico na manutenção da vigília, na regulação do ciclo sono-vigília e no metabolismo energético, evidenciando sua importância para o equilíbrio entre os estados de sono e alerta. Alterações nesse complexo foram relacionadas a distúrbios do sono, obesidade e ao

processo de envelhecimento (Nixon *et al.,* 2015; Yamamoto *et al.*, 2020). Nessa circunstância, ensaios experimentais com com agonistas do receptor de orexina, como o danavorexton (TAK-925) demonstraram aumento dos períodos de vigília e redução da fragmentação do sono, resultados compatíveis com a função fisiológica desse sistema (Ishikawa *et al.,* 2022; Ishikawa *et al.,* 2023; Sun *et al.,* 2023).

Entretanto, como uma fração dessas evidências deriva de modelos animais, sua aplicação em pacientes com narcolepsia tipo 1 exige cautela. Por conseguinte, ainda não é possível afirmar que essas intervenções proporcionem uma melhora duradoura da arquitetura do sono nesta população, embora análises em humanos tenham constatado efeitos promotores de vigília (Jacobson *et al.,* 2022; Mignot *et al.,* 2023).

A sonolência diurna excessiva, por sua vez, constitui uma das manifestações mais incapacitantes da doença e pode prejudicar a concentração, o desempenho acadêmico e profissional e a realização de atividades ordinárias (Shokman *et al.,* 2022). As investigações clínicas com firazorexton e oveporexton assinalam indícios de que a ativação de OX2R pode ampliar a capacidade de permanecer acordado e reduzir a propensão ao sono ao decorrer do dia (Dauvilliers *et al.,* 2023). De maneira complementar, pesquisas com danavorexton reconhecem melhora de parâmetros objetivos de vigília, incluindo o aumento de latência para o início do sono em testes de manutenção do estado vigilante e atenuação de microssonos durante avaliações empíricas (Evans *et al.,* 2022; Tracey *et al.,* 2024).

A convergência desses resultados fortalece a hipótese de que a ativação farmacológica do sistema orexinérgico pode produzir efeitos relevantes sobre a sonolência diurna excessiva (Pozzi *et al.*, 2025). Não obstante, os diferentes instrumentos de avaliação utilizados nas pesquisas precisam ser considerados, pois medidas objetivas da vigília e qualificações subjetivas da sonolência não representam, necessariamente, o mesmo desfecho clínico (Motwani; De Sousa, 2024).

Do ponto de vista molecular, a ação dos agonistas orexinérgicos envolve, essencialmente, a interação com os receptores OX2R de orexina e a indução de alterações conformacionais que favorecem sua ativação. Estudos estruturais com TAK-925 constataram que sua seletividade pelo OX2R está relacionada às características específicas do sítio ortostérico transmembranar e às interações estabelecidas com as hélices do receptor. Essas interligações, à vista disso, estabilizam sua conformação ativa e cooperam com transformações estruturais que permitem o acoplamento à proteína G, particularmente a Gq, desencadeando vias de sinalização intracelular envolvidas no estímulo dos circuitos neuronais promotores da posição de alerta (Hong *et al.,* 2021; Yin *et al.,* 2022).

Complementarmente, análises empíricas demonstraram que a ativação seletiva dos receptores OX2R por outros agonistas, como YNT-185 e OX-201, promove o aumento da vigília e a redução de episódios semelhantes à cataplexia, além de contribuir para a atenuação do fracionamento do ciclo sono-vigília (Sun *et al.,* 2021). Esses achados sugerem que a estimulação desse receptor pode compensar, funcionalmente, a deficiência de sinalização orexinérgica, atuando sobre circuitos neurais envolvidos tanto na manutenção do estado de alerta quanto na regulação do tônus

muscular. Esses mecanismos solidificam a ideia de que os efeitos dos agonistas não dependem somente da ligação ao receptor, mas também de sua competência de viabilizar mudanças conformacionais e funcionais que favoreçam a sinalização da orexina, contribuindo para compreender suas implicações promotoras de vigília (Ishikawa *et al.,* 2025; Mitsukawa *et al.,* 2024; Yamamoto *et al.,* 2022).

Portanto, os resultados determinam que a ativação farmacológica dos agonistas do receptor de orexina representa uma estratégia terapêutica promissora para o tratamento de narcolepsia tipo 1 (Irukayama-Tomobe *et al.,* 2017). Para tanto, pesquisas futuras devem priorizar ensaios clínicos com maior duração, avaliação sistemática de eventos adversos e comparação direta entre diferentes agonistas. Também é significativo investigar as decorrências sobre sintomas menos estudados: qualidade de vida e funcionalidade cotidiana, já que é clara a associação entre transtornos do sono e condições psiquiátricas, por exemplo (Gupta *et al.,* 2017).

Em síntese, os agonistas dos receptores do neuropeptídeo orexina, singularmente os direcionados ao OX2R, constituem um método próspero para o controle da sonolência diurna excessiva, da manutenção da vigília e redução da cataplexia na NT1 (Saitoh; Sakurai, 2023). Sua consolidação na prática, todavia, vê-se dependente da confirmação de melhorias sustentadas e de um perfil de segurança proveitoso (Plazzi *et al.,* 2026).

Portanto, também é importante destacar que, embora o trabalho apresente relevância clínica, ainda existiram limitações para o seu desenvolvimento. Acerca disso, pode-se destacar a diferença entre modelos experimentais, demandando mais pesquisas em humanos,

além da predominância de estudos pré-clínicos, o que limita a comparação entre aspectos relacionados à segurança e eficácia prolongada. Dessa forma, os resultados devem ser interpretados considerando o caráter dinâmico das pesquisas nessa área, sendo necessários novos estudos clínicos, com acompanhamento prolongado e metodologias padronizadas.

5. CONCLUSÃO

Os dados identificados nesta revisão demonstram que o sistema orexinérgico desempenha um papel fundamental na regulação do ciclo sono-vigília, especialmente na manutenção da vigília e na estabilidade do sono. A deficiência de orexina caracteriza a narcolepsia tipo 1, condição associada a manifestações clínicas como sonolência diurna excessiva, fragmentação do sono e cataplexia, que comprometem a qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Nesse contexto, os novos agonistas dos receptores de orexina, sobretudo os seletivos para OX2R, representam uma estratégia terapêutica promissora, com potencial para melhorar os principais sintomas da doença e contribuir para a manutenção da vigília.

Em relação ao mecanismo de ação, esses fármacos mimetizam a ação da orexina endógena, ativando seus receptores, principalmente o OX2R, e estimulando as vias neuronais responsáveis pela promoção e manutenção da vigília. Dessa forma, promovem a restauração farmacológica da sinalização orexinérgica comprometida na narcolepsia tipo 1. Entretanto, são necessários estudos adicionais para consolidar as evidências sobre sua eficácia a longo prazo, segurança e aplicabilidade na prática clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARIF, Zainab *et al.* Orexin receptor 2 agonists: a pathophysiologic approach to narcolepsy type 1. **Annals of Medicine and Surgery,** v. 88, n. 1, p. 42–44, 2025. DOI: https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000004476. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12768140/. Acesso em: 20 out. 2026.

BARATEAU, Lucie *et al.* Narcolepsy. **Journal of Sleep Research,** v. 31, n. 4, e13631, 2022. DOI: https://doi.org/10.1111/jsr.13631. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35624073/. Acesso em: 20 out. 2026.

BISCARINI, Francesco *et al.* Narcolepsy and rapid eye movement sleep. **Journal of Sleep Research,** v. 34, n. 2, e14277, 2025. DOI: https://doi.org/10.1111/jsr.14277. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jsr.14277. Acesso em: 20 out. 2026.

BONIFAZI, Alessandro *et al.* Targeting orexin receptors: recent advances in the development of subtype selective or dual ligands for the treatment of neuropsychiatric disorders. **Medicinal Research Reviews,** v. 43, n. 5, p. 1607–1667, 2023. DOI: https://doi.org/10.1002/med.21959. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/med.21959. Acesso em: 20 out. 2026.

CAO, Michelle; CHOW, Matthew. The hypocretin/orexin system in sleep disorders: preclinical insights and clinical progress. **Nature and Science of Sleep,** v. 8, p. 81–86, 2016. DOI: https://doi.org/10.2147/NSS.S76711. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4803263/. Acesso em: 20 out. 2026.

CARONE, Caroline Maria de Mello *et al*. Fatores associados a distúrbios do sono em estudantes universitários. **Cadernos de Saúde Pública,** Rio de Janeiro, v. 36, n. 3, e00074919, 2020. DOI: https://doi.org/10.1590/0102-311X00074919. Disponível em: https://www.scielo.br/j/csp/. Acesso em: 20 out. 2026.

CAVALCANTE, R. S. G. *et al*. Neurofisiologia do sono REM e sua relação com transtornos psiquiátricos. **Archives of Health,** v. 6, n. 4, 2025. DOI: https://doi.org/10.46919/archv6n4espec-16112. Disponível em: https://doi.org/10.46919/archv6n4espec-16112. Acesso em: 3 nov. 2026.

DAUVILLIERS, Yves *et al.* Oral orexin receptor 2 agonist in narcolepsy type 1. T**he New England Journal of Medicine,** v. 389, n. 4, p. 309–321, 2023. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2301940. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-37494485/. Acesso em: 20 out. 2026.

DAUVILLIERS, Yves *et al*. Oveporexton for narcolepsy type 1: results from two phase 3 trials. **The New England Journal of Medicine,** v. 395, n. 12, p. 1166-1179, 2026. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2601598. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42714024/. Acesso em: 20 out. 2026.

DAUVILLIERS, Yves *et al*. Oveporexton, an oral orexin receptor 2-selective agonist, in narcolepsy type 1. **The New England Journal of Medicine,** v. 392, n. 19, p. 1905–1916, 2025. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2405847. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-40367374/. Acesso em: 20 out. 2026.

DE SOUSA, Milena Nunes Alves; BEZERRA, André Luiz Dantas; DO EGYPTO, Ilana Andrade Santos. Trilhando o caminho do conhecimento: o método de revisão integrativa para análise e síntese da literatura científica. **Observatorio de la Economía Latinoamericana,** v. 21, n. 7, 2023. Acesso em: 20 out. 2026.

EVANS, Rebecca *et al.* Orexin 2 receptor-selective agonist danavorexton improves narcolepsy phenotype in a mouse model and in human patients. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,** v. 119, n. 35, e2207531119, 2022. DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.2207531119. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-35994639/. Acesso em: 20 out. 2026.

GOMES, Y. H. C. *et al.* Impactos da qualidade do sono no desempenho físico, recuperação e prevenção de lesões em atletas: uma revisão integrativa da literatura. **Revista Tópicos,** Rio de Janeiro, v. 4, n. 34, p. 1–20, 2026. DOI: https://doi.org/10.70773/revistatopicos/781157189. Disponível em: https://revistatopicos.com.br/artigos/impactos-da-qualidade-do-sono-no-desempenho-fisico-recuperacao-e-prevencao-de-lesoes-em-atletas-uma-revisao-integrativa-da-literatura. Acesso em: 20 out. 2026.

GUPTA, Ravi *et al.* Clinical practice guidelines for sleep disorders. **Indian Journal of Psychiatry,** v. 59, supl. 1, p. S116–S138, 2017. DOI: https://doi.org/10.4103/0019-5545.196978. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5310097/. Acesso em: 20 out. 2026.

HONG, Chuan *et al.* Structures of active-state orexin receptor 2 rationalize peptide and small-molecule agonist recognition and receptor activation. **Nature Communications,** v. 12, art. 815, 2021. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-021-21087-6. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33547286/. Acesso em: 20 nov. 2026.

IRUKAYAMA-TOMOBE, Yoko *et al.* Nonpeptide orexin type-2 receptor agonist ameliorates narcolepsy-cataplexy symptoms in mouse models. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,** v. 114, n. 22, p. 5731–5736, 2017. DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.1700499114. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-28507129/. Acesso em: 20 out. 2026.

ISHIKAWA, Takashi *et al.* An orexin agonist promotes wakefulness and inhibits cataplexy through distinct brain regions. **Current Biology,** v. 35, n. 9, p. 2088–2099.e4, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cub.2025.03.040. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-40233754/. Acesso em: 20 out. 2026.

ISHIKAWA, Takashi *et al.* Danavorexton, a selective orexin 2 receptor agonist, provides a symptomatic improvement in a narcolepsy mouse model. **Pharmacology Biochemistry and Behavior,** v. 220, art. 173464, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pbb.2022.173464. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-36108771/. Acesso em: 20 out. 2026.

ISHIKAWA, Takashi *et al.* TAK-994, a novel orally available brain-penetrant orexin 2 receptor-selective agonist, suppresses fragmentation of wakefulness and cataplexy-like episodes in mouse

models of narcolepsy. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,** v. 385, n. 3, p. 193–204, 2023. DOI: https://doi.org/10.1124/jpet.122.001449. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-37001988/. Acesso em: 20 out. 2026.

JACOBSON, L. H.; HOYER, D.; DE LECEA, L. Hypocretins (orexins): The ultimate translational neuropeptides. **Journal of Internal Medicine,** v. 291, n. 5, p. 533–556, 2022. DOI: https://doi.org/10.1111/joim.13406. Disponível em: https://doi.org/10.1111/joim.13406. Acesso em: 3 nov. 2026.

JUSTINUSSEN, Jessica L. *et al.* How hypocretin agonists may improve the quality of wake in narcolepsy. **Trends in Molecular Medicine,** v. 29, n. 1, p. 61–69, jan. 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.10.007. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-36400667/. Acesso em: 20 out. 2026.

KUKKONEN, Jyrki P. *et al.* International Union of Basic and Clinical Pharmacology CXIV: Orexin Receptor Function, Nomenclature and Pharmacology. **Pharmacological Reviews,** v. 76, n. 5, p. 625–688, 2024. DOI: https://doi.org/10.1124/pharmrev.123.000953. Disponível em: https://pharmrev.aspetjournals.org/content/76/5/625. Acesso em: 20 out. 2026.

LIBLAU, R. S. *et al.* The immunopathogenesis of narcolepsy type 1. **Nature Reviews Immunology,** v. 24, n. 1, p. 33–48, 2024. DOI: https://doi.org/10.1038/s41577-023-00902-9. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41577-023-00902-9. Acesso em: 3 nov. 2026.

MARUYAMA, Takashi; UETA, Yoichi. Internal and external modulation factors of the orexin system. **Peptides,** v. 165, art. 171009, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.peptides.2023.171009. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37054895/. Acesso em: 20 out. 2026.

MIGNOT, Emmanuel *et al.* Safety and pharmacodynamics of a single infusion of danavorexton in adults with idiopathic hypersomnia. **Sleep,** v. 46, n. 9, art. zsad049, 2023. DOI: https://doi.org/10.1093/sleep/zsad049. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10485568/. Acesso em: 20 out. 2026.

MITSUKAWA, Kayo *et al.* TAK-861, a potent, orally available orexin receptor 2-selective agonist, produces wakefulness in monkeys and improves narcolepsy-like phenotypes in mouse models. **Scientific Reports,** v. 14, art. 20838, 2024. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-024-70594-1. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-39242684/. Acesso em: 20 out. 2026.

MOTWANI, Shorouq; DE SOUSA, Avinash. The orexinergic system: neurobiology and clinical implications. **Annals of Indian Psychiatry,** v. 8, n. 2, p. 89–92, 2024. DOI: https://doi.org/10.4103/aip.aip_57_24. Disponível em: https://doi.org/10.4103/aip.aip_57_24. Acesso em: 20 out. 2026.

NIXON, Joshua P. *et al.* Sleep disorders, obesity, and aging: the role of orexin. **Ageing Research Reviews,** v. 20, p. 63–73, 2015. DOI: https://doi.org/10.1016/j.arr.2014.11.001. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4467809/. Acesso em: 20 out. 2026.

PINTWALA, S. K.; PEEVER, J. Brain circuits underlying narcolepsy. **The Neuroscientist,** v. 29, n. 6, p. 751–766, 2023. DOI: https://doi.org/10.1177/10738584211052263. Disponível em: https://doi.org/10.1177/10738584211052263. Acesso em: 3 nov. 2026.

PIZZA, Fabio *et al.* The orexin story, sleep and sleep disturbances. **Journal of Sleep Research,** v. 31, n. 4, e13665, 2022. DOI: https://doi.org/10.1111/jsr.13665. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jsr.13665. Acesso em: 20 out. 2026.

PLAZZI, Giuseppe *et al.* Safety, tolerability, and efficacy of alixorexton, a selective orexin 2 receptor agonist for narcolepsy type 1 (Vibrance-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. The Lancet Neurology, v. 25, n. 10, p. 889–899, 2026. DOI: https://doi.org/10.1016/S1474-4422(26)00278-4. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42636845/. Acesso em: 3 nov. 2026.

POZZI, Davide *et al.* Discovery of a new class of orexin 2 receptor agonists as a potential treatment for narcolepsy. **Journal of Medicinal Chemistry,** v. 68, n. 10, p. 10173–10189, 2025. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5c00362. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-40320640/. Acesso em: 20 out. 2026.

SAITOH, Tsuyoshi; SAKURAI, Takeshi. The present and future of synthetic orexin receptor agonists. **Peptides,** v. 103, art. 102381, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.npep.2023.102381. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-37422012/. Acesso em: 20 out. 2026.

SCHOKMAN, A. *et al.* Evaluation of psychometric properties of patient-reported outcome measures frequently used in narcolepsy randomized controlled trials: a systematic review. **Sleep,** v. 45, n. 10, art. zsac156, 2022. DOI: https://doi.org/10.1093/sleep/zsac156. Disponível em: https://doi.org/10.1093/sleep/zsac156. Acesso em: 3 nov. 2026.

SEIFINEJAD, A.; VASSALLI, A.; TAFTI, M. Neurobiology of cataplexy. **Sleep Medicine Reviews,** v. 60, art. 101546, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101546. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101546. Acesso em: 3 nov. 2026.

SHINOZAWA, T. *et al.* TAK-994 mechanistic investigation into drug-induced liver injury. **Toxicological Sciences,** v. 204, n. 2, p. 143–153, 2025. DOI: https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaf003. Disponível em: https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaf003. Acesso em: 3 nov. 2026.

SUN, Yu *et al.* Evaluation of the efficacy of the hypocretin/orexin receptor agonists TAK-925 and ARN-776 in narcoleptic orexin/tTA; TetO-DTA mice. **Journal of Sleep Research,** v. 32, n. 4, e13839, 2023. DOI: https://doi.org/10.1111/jsr.13839. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-36808670/. Acesso em: 20 out. 2026.

SUN, Yu *et al.* Hypocretin/orexin receptor pharmacology and sleep phases. **Frontiers of Neurology and Neuroscience,** v. 45, p. 22–37, 2021. DOI: https://doi.org/10.1159/000514963. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-34052813/. Acesso em: 20 out. 2026.

TRACEY, Brian *et al.* Novel biomarkers derived from the Maintenance of Wakefulness Test as predictors of sleepiness and response to

treatment. **Sleep,** v. 47, n. 12, art. zsae148, 2024. DOI: https://doi.org/10.1093/sleep/zsae148. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11632192/. Acesso em: 20 out. 2026.

VRINGER, Marieke *et al*. Recent insights into the pathophysiology of narcolepsy type 1. **Sleep Medicine Reviews,** v. 78, art. 101993, dez. 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.smrv.2024.101993. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-39241492/. Acesso em: 20 out. 2026.

YAMAMOTO, Hikari *et al*. OX2R-selective orexin agonism is sufficient to ameliorate cataplexy and sleep/wake fragmentation without inducing drug-seeking behavior in mouse model of narcolepsy. **PLOS ONE,** v. 17, n. 7, e0271901, 2022. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271901. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-35867683/. Acesso em: 20 out. 2026.

YAMAMOTO, Hikari *et al*. OX2R-selective orexin agonism is sufficient to ameliorate narcoleptic symptoms, cataplexy and sleep/wakefulness fragmentation in mouse models. **Proceedings for the 93rd Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society,** v. 93, art. 1-SS-05, 2020. DOI: https://doi.org/10.1254/jpssuppl.93.0_1-SS-05. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jpssuppl/93/0/93_1-SS-05/_pdf. Acesso em: 20 out. 2026.

YIN, Jie *et al*. Molecular mechanism of the wake-promoting agent TAK-925. **Nature Communications,** v. 13, art. 2902, 2022. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-022-30601-3. Disponível em:

https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-35614071/. Acesso em: 20 out. 2026.

ZHANG, Dehui *et al*. Discovery of arylsulfonamides as dual orexin receptor agonists. **Journal of Medicinal Chemistry,** v. 64, n. 12, p. 8806–8825, 2021. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00841. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-34101446/. Acesso em: 20 out. 2026.

---

[1] Estudante do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos. ORCID: https://orcid.org/0009-0001-5184-3011. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail.

[2] Estudante do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos. ORCID: https://orcid.org/0009-0004-0418-3251. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail.

[3] Estudante do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail ORCID: https://orcid.org/0009-0006-3560-7939

[4] Estudante do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail ORCID: https://orcid.org/0009-0000-6329-3064

[5] Estudante do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail ORCID: https://orcid.org/0009-0007-6300-7233

[6] Doutora e Pós-Doutora em Promoção da Saúde. Pró-Reitora de Pós-graduação, Pesquisa e Extensão e Docente no Centro

Universitário de Patos. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8327-9147.