

## NARCOLEPSIA: O DESPERTAR PARA UMA REALIDADE SUBESTIMADA

### NARCOLEPSY: AWAKENING TO AN UNDERESTIMATED REALITY

#### Resumo

A narcolepsia é uma doença subestimada, e o tempo para o seu diagnóstico é de cerca de 10 anos. O objetivo do presente trabalho é trazer, para os médicos – particularmente os psiquiatras – e para todos os profissionais da área da saúde, a necessária conscientização acerca da importância de se levar em conta a narcolepsia em seus pacientes na prática clínica diária. O impacto negativo da narcolepsia na qualidade de vida é significativo e comparável àquele da epilepsia ou da esquizofrenia. O diagnóstico se caracteriza pela presença de cinco sintomas cardiais: sonolência excessiva diurna; cataplexia; paralisia do sono; alucinações; e fragmentação do sono noturno. O teste de latências múltiplas do sono, após uma polissonografia basal, se presta para confirmar o diagnóstico. A associação com transtornos depressivos, bipolares e ansiosos é muito prevalente em pacientes com narcolepsia. O tratamento desses pacientes se dá com estimulantes e doses baixas de antidepressivos. Interessantemente, a retirada abrupta de antidepressivos pode gerar uma síndrome transitória assemelhada à cataplexia. Outro achado comum em pacientes com narcolepsia é o transtorno comportamental do sono REM após o uso de antidepressivos. O emprego de psicoestimulantes, usados na narcolepsia para controle da sonolência excessiva diurna, pode acompanhar-se de uma psicose paranoide, assemelhada à esquizofrenia. O diagnóstico, o tratamento e o manejo da narcolepsia associada com comorbidades representam um desafio a ser valorizado.

**Palavras-chave:** Narcolepsia, cataplexia, hipersonolência, hipocretina (orexina), alucinação, paralisia do sono.

#### Abstract

Narcolepsy is an underestimated disease that takes about 10 years to be diagnosed. The objective of the present study was to raise the awareness of physicians in general, and psychiatrists in particular, about the importance of considering narcolepsy in their patients in daily clinical practice. The negative impact of narcolepsy on quality of life is significant and comparable to that of epilepsy or schizophrenia. Diagnosis is characterized by the presence of five cardinal symptoms: excessive daytime sleepiness; cataplexy; sleep paralysis; hallucinations; and fragmentation of nocturnal sleep. The multiple sleep latency test is used after a baseline polysomnography to confirm diagnosis. Associated depression, bipolar and anxiety disorders are highly prevalent in patients with narcolepsy. Patients with narcolepsy are treated with stimulants and low doses of antidepressants. Interestingly, the abrupt withdrawal of antidepressants can cause a transient syndrome similar to cataplexy. Another common finding in patients with narcolepsy is REM sleep behavior disorder after the use of antidepressants. The use of psychostimulants, employed in narcolepsy for excessive daytime sleepiness control, can be accompanied by paranoid psychosis, similar to schizophrenia. The diagnosis, treatment, and management of narcolepsy associated with comorbidities are a challenge and should be given due consideration.

**Keywords:** Narcolepsy, cataplexy, hypersomnolence, hypocretin (orexin), hallucination, sleep paralysis.

#### INTRODUÇÃO

A narcolepsia é uma doença multissistêmica crônica que cursa com recorrentes episódios de sono irresistível,

manifestações neurológicas e psiquiátricas. Seu impacto na qualidade de vida é bastante relevante e pode ser comparado àquele da epilepsia ou da esquizofrenia. Embora tenha início geralmente na segunda ou terceira décadas de vida, cerca de 10% dos casos se iniciam na infância. A narcolepsia ocorre igualmente em ambos os sexos.

A demora para o diagnóstico é estimada em cerca de 10 anos, período assemelhado àquele para o diagnóstico do transtorno bipolar. Interessantemente, o tempo do diagnóstico pode ser o dobro nas mulheres em comparação aos homens em alguns locais do mundo, dependendo da cultura e da religião. Muitos médicos – psiquiatras aqui incluídos – e outros profissionais da área da saúde não estão familiarizados com a narcolepsia. A incapacidade para reconhecer os seus sintomas é a razão subjacente mais provável ao subdiagnóstico. Estima-se que cerca da metade dos narcolépticos permaneça sem diagnóstico<sup>1,2</sup>. A prevalência estimada da narcolepsia é de 1/4.000 em indivíduos brancos, chineses e árabes (Arábia Saudita); 1/2.000 em judeus (talvez devido à elevada prevalência do alelo HLA-DR2 nessa população); e chega a 1/1.600 no Japão<sup>3</sup>.

O objetivo deste artigo é mostrar, ao médico – particularmente ao psiquiatra – e a outros profissionais da área da saúde, a dimensão da relevância de se reconhecer um quadro de narcolepsia em sua prática clínica diária. Atualmente, durante o longo lapso de tempo até um diagnóstico de narcolepsia ser firmado, esses pacientes estão expostos a tratamentos psicofarmacológicos sintomáticos (estimulantes, antidepressivos, ansiolíticos, neurolepticos e outros), muitas vezes em complexas associações, visando aos múltiplos sinais e sintomas psiquiátricos apresentados pelos narcolépticos. Se o diagnóstico de narcolepsia for mais precoce, haverá maior racionalidade no emprego de psicofármacos nessa população. Ancorada nas perturbações do ciclo sono-vigília e em suas conexões com o metabolismo das hipocretinas – neuropeptídeos que regulam a estabilidade da vigília e da consciência, integrando informações homeostáticas, metabólicas e límbicas –, a instigante fisiopatologia da narcolepsia representará uma abertura para novos conceitos, fazendo com que se amplie ainda mais o campo da psicopatologia<sup>4</sup>.

## HISTÓRICO

Gélineau (1888) descreveu ataques (*lepsia*) de sono (*narco*); Lowenfield (1902) demonstrou paralisia muscular relacionada à emoção, sem alteração da consciência (cataplexia); Wilson (1928) descreveu pacientes com a paralisia do sono; Lhermite (1928) relatou pacientes com alucinações hipnagógicas; e Daniels (1930) associou os quatro quadros para cunhar a *tétrade de Gélineau*: sonolência excessiva diurna (SED), cataplexia, paralisia do sono e alucinações hipnagógicas ou hipnopômicas<sup>5</sup>.

## NOSOLOGIA ATUAL

A 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), em seu capítulo “Transtornos do sono-vigília”, traz uma seção denominada “Transtorno de hipersonolência” (780.54, G47.10)<sup>6</sup>. A filosofia, no DSM-5, é agrupar, sob um único guarda-chuva, os diversos quadros clínicos conhecidos nessa área. Já a Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono, em sua 3ª edição (ICSD-3), a mais recente (2014), trabalha com uma filosofia de distribuir em vez de agrupar<sup>7</sup>. A ICSD-3 considera as seguintes hipersonolências de origem central: 1) narcolepsia tipo I; 2) narcolepsia tipo II; 3) hipersonolência idiopática; 4) síndrome de Kleine-Levin; 5) hipersonolência devida a um distúrbio médico; 6) hipersonolência devida a medicação ou substância; 7) hipersonolência associada a transtornos psiquiátricos; 8) síndrome do sono insuficiente.

## ALTERAÇÃO DO SONO REM

Um significativo fenômeno patológico na narcolepsia é a desregulação do controle do sono REM (*rapid eye movement*). O sono REM normal caracteriza-se por: a) sonhos vívidos e que podem ter um enredo; b) movimentos rápidos dos olhos; e c) atonia de quase toda a musculatura esquelética, à exceção daquela respiratória e extrínseca dos olhos. Em pessoas normais, o sono REM ocupa ao redor de 20 a 25% do sono noturno, habitualmente. Em pacientes com narcolepsia, surgem intrusões do sono REM na vigília, a qualquer momento de seu dia, gerando estados de consciência intermediários entre a vigília e o sono, com fenômenos relacionados ao sono REM, como a cataplexia, a paralisia do sono e alucinações<sup>8,9</sup>.

**ALMIR RIBEIRO TAVARES JÚNIOR**  
**RENATA MARIA DE CARVALHO CREMASCHI**  
**FERNANDO MORGADINHO SANTOS COELHO**

## HIPOCRETINA (OREXINA)

A hipocretina-1 e a hipocretina-2 são distintos neuropeptídeos neurotransmissores, produzidos em cerca de 100.000 a 200.000 neurônios, localizados nos núcleos, no hipotálamo lateral. A hipocretina está intimamente relacionada à regulação de sono e vigília. O sistema hipocretinérgico interage com os sistemas monoaminérgico e colinérgico para gerar a manutenção da vigília e com o sistema GABAérgico para gerar a manutenção do sono<sup>10</sup>. A deficiência de hipocretina causa uma instabilidade regulatória com excessivas passagens rápidas da vigília para o sono e do sono para a vigília. Durante o dia, há ataques de sono e de cataplexia, e, à noite, há a fragmentação do sono.

A narcolepsia em cães é causada por alterações na estrutura do receptor da hipocretina-2, com padrão genético mendeliano bem conhecido. Entretanto, na maioria dos casos de narcolepsia humana, existe uma produção insuficiente de hipocretina no hipotálamo lateral, com uma redução mensurável no nível de hipocretina-1 líquórica ( $\leq 110$  pg/mL), o que representa uma redução nas conexões em todo o sistema nervoso central. A destruição das células produtoras de hipocretina por mecanismo autoimune, após interação com infecções por vírus ou bactérias, é a teoria fisiopatológica mais aceita<sup>11</sup>. A narcolepsia se associa fortemente ao alelo HLA-DQB1\*0602 do sistema HLA (*human leucocyte antigen*), principalmente em pacientes com narcolepsia e cataplexia, chegando ao redor de 95%.

Os agonistas dos receptores hipocretinérgicos, no futuro, poderão substituir os estimulantes de hoje, com menos efeitos indesejáveis, pela maior especificidade. Os antagonistas duais dos receptores hipocretinérgicos (*dual orexin receptor antagonists* – DORA) bloqueiam a atividade dos receptores de hipocretina-1 e hipocretina-2. Prestam-se para o tratamento de insônia, sendo que o suvorexant já se encontra disponível no mercado. Os DORA promovem tanto o sono REM quanto o sono não REM, diferindo, portanto, das drogas hipnóticas que modulam GABA<sup>12</sup>. Também há interessantes estudos sobre o seu potencial para a neuroproteção na doença de Alzheimer e para o controle da obesidade<sup>13</sup>.

## SINTOMATOLOGIA

Cinco sintomas cardiais formam a base clínica para o diagnóstico da narcolepsia: 1) SED; 2) cataplexia; 3) paralisia do sono; 4) alucinações do sono; 5) fragmentação do sono noturno<sup>2,7-9</sup>. Diversos outros sintomas podem estar presentes, como o comportamento automático<sup>14,15</sup>, e outros sintomas psiquiátricos, como ansiosos e depressivos<sup>16</sup>.

## SONOLÊNCIA EXCESSIVA DIURNA

Em geral, é o primeiro sintoma a surgir. É também o sintoma mais prevalente na narcolepsia, ocorrendo em até 91% desses pacientes<sup>17</sup>. A ociosidade, a prática tão somente de atividades sedentárias em ambientes fechados, a temperatura ambiente elevada e uma refeição pesada são quatro fatores que caracteristicamente potencializam os irresistíveis e indesejados ataques de sono. A duração desse sono varia entre alguns poucos minutos até, menos frequentemente, mais que 1 hora, se o paciente se deitar confortavelmente. Sem que o paciente tenha completo conhecimento, curtos episódios de sono podem ocorrer repetidas vezes por dia, piorando o desempenho no trabalho, causando esquecimentos e gerando automatismos da linguagem, gestuais e deambulatórios. O paciente pode ficar irresistivelmente sonolento e adormecer em horários e lugares muito inapropriados. Também pode haver prolongado cansaço durante todo o dia. A SED pode surgir mesmo após uma noite completa de sono, pois os narcolépticos não conseguem obter um sono profundo e restaurador. Breves cochilos (ao redor de 20 minutos), programados ao longo do dia, geram sensação de bem-estar e alívio temporário da sonolência. É importante ressaltar que são muitas as causas de SED e que várias destas são mais contraditórias nos pacientes com narcolepsia. Entre as causas de SED listadas na Tabela 1, há que se dar destaque especial, por sua elevada frequência, à privação de sono e ao uso de substâncias sedativas, como o álcool e os medicamentos sedativos. A escala de sonolência de Epworth (Figura 1) é empregada tanto para se quantificar a SED como para se mensurar a melhora clínica de um paciente narcoléptico após o início do tratamento<sup>18</sup>. Sua pontuação varia de 0 a 24, sendo normais os valores até nove.

**Tabela 1** - Diagnóstico diferencial da sonolência excessiva diurna

---

1	Privação de sono
2	Uso de sedativos
3	Transtornos psiquiátricos Transtornos depressivos (depressão atípica) e bipolares, transtornos ansiosos, transtornos aditivos/relacionados a substâncias, transtornos de sintomas somáticos e outros
4	Desordens próprias do sono Apneia obstrutiva de sono, insônia, síndrome de pernas inquietas, desordens do ritmo circadiano e outras
5	Doenças médicas Anemias, deficiências de vitaminas, doença renal crônica, obesidade, hipotireoidismo, diabetes mellitus, encefalopatia hepática e outras
6	Condições neurológicas e neurocirúrgicas Traumatismo cranioencefálico, tumores do sistema nervoso central, distrofia miotônica, doença de Parkinson, esclerose múltipla e outras
7	Narcolepsia e outros transtornos de hipersonolência central

---

### Escala de sonolência de Epworth

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

**0 = nunca cochilaria**

**1 = pequena probabilidade de cochilar**

**2 = probabilidade média de cochilar**

**3 = grande probabilidade de cochilar**

1. Sentado e lendo:
2. Vendo TV:
3. Sentado em um lugar público, sem atividade (sala de espera, cinema, reunião):
4. Como passageiro de trem, carro ou ônibus andando uma hora sem parar:
5. Deitado para descansar à tarde, quando as circunstâncias permitem:
6. Sentado e conversando com alguém:
7. Sentado, calmamente, após almoço sem álcool:
8. Se estiver de carro, enquanto para por alguns minutos no trânsito intenso:

**Figura 1** - Escala de sonolência de Epworth. Adaptado de Bertolazi et al.<sup>18</sup>.

## CATAPLEXIA

A cataplexia (do grego κατά, *kata*, para baixo, e πλῆξις, *plēxis*, ataque) se caracteriza por episódios de curta duração de paralisia da musculatura voluntária, com perda do tônus muscular, parcial ou completa, também relatada como segmentar ou generalizada, que surgem de modo abrupto e desencadeados por emoções fortes. Muitas vezes, são emoções positivas, como o riso por uma piada ou a alegria de encontrar um amigo. Mas também podem se dar por emoções negativas, como a raiva e a frustração. O episódio de cataplexia ocorre em câmera lenta e não é comum haver ferimentos, como se dá em crises epiléticas<sup>9</sup>. O paciente permanece no episódio de fraqueza muscular com a consciência inteiramente intacta e a musculatura respiratória preservada. Com frequência, a paralisia se inicia pela face e pescoço, para depois evoluir para o tronco e os membros, ao

longo de vários segundos. Quando a fraqueza muscular é incompleta, em um episódio cataplético parcial, a fala é arrastada ou há uma fraqueza generalizada, com acometimento dos músculos da face. Crianças narcolépticas podem permanecer longos períodos com o tônus muscular reduzido, o que gera movimentos orais (abertura da boca, com protusão lingual e caretas) e marcha instável. No início da doença na criança, a cataplexia pode ter características atípicas, sem ainda se desencadear pelas emoções fortes. A presença de cataplexia caracteriza clinicamente o paciente com narcolepsia tipo I. A cataplexia é aquele sintoma que mais prediz a deficiência de hipocretina no líquido cefalorraquiano. Estima-se a prevalência da cataplexia em cerca de 60 a 90% dos pacientes narcolépticos<sup>19</sup>. Na Tabela 2, relacionam-se as drogas que podem ajudar no tratamento da narcolepsia.

**Tabela 2** - Tratamento farmacológico da narcolepsia no adulto

Drogas anti-hipersonolência		Drogas anticataplexia	
Medicação	Dose diária	Medicação	Dose diária
Metilfenidato	10-60 mg	Imipramina	25-200 mg
Modafinil	50-400 mg	Clomipramina	25-200 mg
Lisdexanfetamina	30-50 mg	Fluoxetina	20-60 mg
Atomoxetina	10-25 mg	Duloxetina	30-60 mg
Oxibato de sódio	6-9 g	Citalopram	20-40 mg
		Venlafaxina	75-300 mg

## PARALISIA DO SONO

A paralisia do sono ocorre na entrada ou na saída do sono. O paciente desperta durante a atonia do sono REM. O paciente se mantém acordado e consegue se lembrar do fenômeno posteriormente, mas, paralisado, não consegue mover os membros, falar ou inspirar profundamente. A paralisia do sono pode ser completa ou parcial<sup>20</sup>. Costuma ser um fenômeno assustador, particularmente quando acompanhado de fenômenos alucinatórios, muitas vezes com alucinações vívidas, como em um filme ou um sonho<sup>21</sup>. Diversos pacientes relatam medo de morrer, particularmente nas primeiras vezes em que esse fenômeno se dá. Deve-se orientar

o paciente a valer-se da capacidade de movimentar os olhos para os lados, a qual não está impedida pela atonia do REM. A partir desses movimentos laterais dos olhos, os demais movimentos gradualmente vão surgindo. A paralisia do sono também pode ocorrer em pacientes não narcolépticos ou que não apresentam outros problemas médicos, sendo então considerada uma paralisia de sono isolada, podendo ser recorrente<sup>22</sup>.

## ALUCINAÇÕES HIPNAGÓGICAS E HIPNOPÔMPICAS

Quase sempre desagradáveis, as alucinações hipnagógicas (ao entrar no sono) e as alucinações hipnopômicas (ao sair do sono) na narcolepsia são geralmente mais visuais e táteis.

Considera-se que as alucinações hipnopômicas sejam mais características da narcolepsia que aquelas hipnagógicas. Os elementos mais frequentes nas alucinações visuais são formas simples e coloridas, constantes ou em modificação. As alucinações hipnopômicas podem ser multissensoriais e muito vívidas, com um conteúdo semelhante àquele de um sonho, levando o paciente a agir ao despertar, por vezes tomando providências, como, por exemplo, buscar ajuda contra um intruso em sua casa. Muitas vezes, é muito difícil distinguir aquilo que é conteúdo de sonho daquilo que é fenômeno alucinatório, sendo que a vividez intensa tende a aproximar ambos tipos de experiência. Hobson et al. observam que o engajamento do campo visual ajuda a distinguir entre sonho e alucinação hipnagógica visual<sup>23</sup>. O sonho tende a preencher todo o campo visual e conta com a participação ativa do sonhador em seu interior. A alucinação visual tende a ocupar o centro, ficando o alucinador como um observador à parte. As alucinações que se dão no sono da noite tendem a ser mais relacionadas com a narcolepsia, mas na narcolepsia há os cochilos diurnos (e com presença de sono REM). Os fenômenos alucinatórios que aparecem nesses pacientes durante o dia podem ter origem na própria narcolepsia ou em transtornos psicóticos. O predomínio de alucinações visuais falará a favor da narcolepsia. As alucinações táteis na narcolepsia incluem sensações de receber toques leves no corpo e esfregar. Embora ainda pouco estudado, o conteúdo das alucinações na narcolepsia tende a ser afeito a ataques e agressões, similares a pesadelos do sono REM. É incomum na narcolepsia a presença de alucinações auditivas complexas ou de alucinações associadas a delírios fixos, elementos psicopatológicos mais encontrados em transtornos psicóticos. Foram descritas alucinações sexuais complexas e alucinações com levitação e experiências extracorporais<sup>24</sup>. Estima-se que alucinações hipnagógicas e hipnopômicas estão presentes em cerca de 30 a 40% dos pacientes narcolépticos<sup>19</sup>.

#### **FRAGMENTAÇÃO DO SONO NOTURNO**

Caracteristicamente, o sono do narcoléptico é interrompido por repetidos despertares. Além da dificuldade primária de manutenção do sono, própria da deficiência de hipocretina, pode haver, em associação, dificuldades secundárias de se manter o sono, devido a certos transtornos de sono associados à narcolepsia,

como, por exemplo, a síndrome da apneia obstrutiva de sono, os movimentos periódicos dos membros e o transtorno comportamental do sono REM, que são comuns nesses pacientes<sup>25</sup>.

#### **DIAGNÓSTICO**

Para quantificação da sonolência diurna, usamos a escala de sonolência de Epworth (Tabela 3). O diagnóstico da narcolepsia é estabelecido por critérios clínicos, eletrofisiológicos e pelo nível de hipocretina-1 no líquido cefalorraquidiano. A ICSD-3 define o critério para narcolepsia como: teste de múltiplas latências do sono (TMLS) com média das latências menor ou igual a 8 minutos, além de dois ou mais episódios de sono REM nos cochilos (*sleep onset REM period* – SOREMP), podendo ser somado um REM precoce (menor do que 15 minutos) da polissonografia (PSG) que antecede o TMLS. O TMLS é realizado no dia seguinte a uma PSG noturna com duração de pelo menos 6 horas. Somente é realizado se não houver nessa PSG a presença de transtornos respiratórios ou de movimento que expliquem a SED do paciente. A montagem da PSG é parcialmente desfeita, à exceção das montagens eletroencefalográfica, eletromiograma mentoniano e eletro-oculograma. O TMLS consiste em cinco oportunidades de cochilos, sendo o primeiro 2 horas após despertar. A seguir, a cada 2 horas, é dada ao paciente uma nova oportunidade de dormir, que terminará após 15 minutos em caso de haver sono e após 20 minutos em caso de não haver sono. Uma média das latências para o sono inferior a 10 minutos nas cinco oportunidades para dormir é anormal. Nos cochilos diurnos, normalmente não há sono REM. O diagnóstico de narcolepsia é confirmado com a média das múltiplas latências abaixo de 8 minutos e com a presença de dois ou mais SOREMP.

Adosagem de hipocretina-1 no líquido cefalorraquidiano deve ser realizada sempre que houver dúvida, clínica ou eletrofisiológica<sup>26</sup>. A hipocretina-1 abaixo de 110 pg/mL ou a queda de um terço do valor de uma dosagem anterior (crianças e adolescentes iniciando a doença) são características de narcolepsia tipo I. Os pacientes com narcolepsia tipo II possuem, usualmente, níveis de hipocretina-1 maior do que 200 pg/mL e não apresentam cataplexia. Atualmente, a presença do alelo HLA-DQB1\*0602 não faz parte dos critérios diagnósticos para narcolepsia e é tão somente objetivo de pesquisa.

**Tabela 3** - Transtornos mentais em narcolépticos e controles

Transtorno	Narcolepsia (%)	Controles (%)	Odds ratio ajustado
Transtorno depressivo maior	17,1	6,4	2,7
Transtorno bipolar	8,5	1,9	4,6
Transtorno de estresse pós-traumático	11,3	5,3	2,1
Transtorno de pânico	12,5	3,9	3,2
Agorafobia	8,5	1,3	6,5
Fobia específica	5,2	1,3	4,1
Transtorno de ansiedade social	21,1	8,7	2,4
Transtorno obsessivo-compulsivo	3,7	1,0	3,8
Transtorno de ansiedade generalizada	5,5	1,7	3,3

p < 0,001.

Adaptado de Ohayon<sup>27</sup>.

## NARCOLEPSIA E TRANSTORNOS DEPRESSIVOS/BIPOLARES E ANSIOSOS

É elevada a prevalência da narcolepsia com sintomas e transtornos depressivos, bipolares e ansiosos. Ohayon comparou um grupo de pacientes narcolépticos (n = 320) com uma amostra representativa da população geral (n = 1.464), usando critérios diagnósticos da 4ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – versão revisada (DSM-IV-TR) (Tabela 3)<sup>27</sup>. Constatou que 27% dos narcolépticos apresentavam algum transtorno depressivo – sendo que, destes, 17% tinham transtorno depressivo maior, em comparação com 6,4% dos controles – e que 37% usavam medicamentos antidepressivos, números cerca de três vezes superiores àqueles da população geral. O transtorno bipolar aparece em 8,5% dos narcolépticos e em 1,9% dos controles, havendo aqui um elevado *odds ratio* de 4,6. A elevada prevalência de transtorno de ansiedade social – 21% dos narcolépticos, contra 8,7 dos controles – também se impõe como um fenômeno a ser destacado. Ao estudar 51 pacientes narcolépticos consecutivos em Innsbruck, Zamarian et al. detectaram que os sintomas depressivos e a SED exercem relevante papel na gênese das queixas cognitivas e atencionais desses pacientes<sup>28</sup>. A sintomatologia depressiva, mesmo quando leve, se associa a essas queixas. Assim, recomendam orientar esses pacientes quanto à subjetividade dessas percepções de problemas cognitivos, apontando que é

improvável um real comprometimento cognitivo objetivo e direcionando-os para o tratamento de seus problemas depressivos. É interessante apontar que as doses de antidepressivos (doses baixas) (Tabela 2) usadas para o controle de cataplexia podem ser insuficientes para o tratamento de transtornos depressivos em pacientes narcolépticos<sup>29</sup>. Estudando a qualidade de vida, Vignatelli et al. constataram que a presença de sintomas depressivos foi o principal preditor independente estável em 5 anos da qualidade de vida relacionada à saúde, enfatizando a relevância de se acompanhar detidamente o humor dos pacientes narcolépticos<sup>30</sup>.

É interessante observar que a estimulação do hipotálamo perifornical – onde se concentram os neurônios sintetizadores de prepro-hipocretina – produz autorrelato de ataques de pânico e medo de morrer. O sistema hipocretinérgico desempenha papel crítico na coordenação de sistemas neurais relacionados a ansiedade, pânico e estresse<sup>31-34</sup>. Os antagonistas seletivos do receptor de hipocretina-1 (*selective orexin1 receptor antagonist* – SORA1) estão sendo estudados como ansiolíticos, não apresentando a sedação que se vê com os benzodiazepínicos<sup>35</sup>.

## NARCOLEPSIA/CATAPLEXIA ASSOCIADA À RETIRADA DE ANTIDEPRESSIVOS ANTICATAPLÉXICOS

Nissen et al. estudaram pacientes não narcolépticos, portadores de transtornos afetivos, nos quais uma

retirada abrupta do medicamento antidepressivo venlafaxina gerou uma síndrome transitória assemelhada à narcolepsia, com ataques de cataplexia<sup>36</sup>. Os pacientes foram estudados com PSG e o diagnóstico confirmado em TLMS, que se normalizou após alguns meses. A hipocretina-1 não se alterou.

A retirada de drogas para o controle de cataplexia (Tabela 2) deve ser lenta em pacientes com diagnóstico de narcolepsia. Phelps propõe que, em narcolépticos, a retirada de antidepressivos precisa ser mais lenta do que em pacientes depressivos ou ansiosos não narcolépticos, exigindo período de tempo de gradual descontinuação superior a 3 meses<sup>37</sup>. A retirada abrupta de drogas potentes no controle de cataplexia – como os antidepressivos tricíclicos e o mazindol – pode gerar o chamado *status cataplecticus*, caracterizado por continuada sucessão de ataques de cataplexia, sem um gatilho identificável, e que pode durar horas ou dias. O *status cataplecticus* também pode relacionar-se com o início do uso da droga prazosina – agonista inverso de adrenoceptores  $\alpha_1$  –, prescrita para tratar uma hipertensão arterial concomitantemente à retirada de um medicamento para o controle de cataplexia<sup>38</sup>.

#### **TRANSTORNO COMPORTAMENTAL DO SONO REM E NARCOLEPSIA**

Uma parassonia de ocorrência comum em narcolépticos, o transtorno comportamental do sono REM (TCSREM) caracteriza-se pelo comportamento de promulgar e representar os sonhos, que emerge durante a perda da atonia própria do sono REM<sup>39</sup>. O comportamento inclui desde gestos benignos com as mãos a agressões violentas, com socos e chutes, com riscos para o cônjuge e para o próprio paciente. Causado por múltiplos tipos de falha da inibição de neurônios espinhais, o TCSREM aparece como manifestação prodrômica nas  $\alpha$ -sinucleinopatias (doença de Parkinson, demência de Lewy e atrofia de múltiplos sistemas) e em outras desordens neurodegenerativas<sup>40</sup>. Surge também em lesões estruturais do tegmento pontino e como efeito colateral do uso de algumas drogas. A metade dos pacientes com narcolepsia apresenta TCSREM, que é ainda mais comum naqueles com narcolepsia tipo 1 (com cataplexia). Nos narcolépticos, a promulgação com representação dos sonhos tende a se dar mais cedo na

noite e com movimentos mais simples e menos violentos que nas  $\alpha$ -sinucleinopatias. A deficiência de hipocretina instabiliza a transição sono-vigília e gera uma dificuldade de estabilizar o sono REM, com resultante intrusão de tônus muscular próprio da vigília. O uso de medicamentos antidepressivos (particularmente inibidores da monoamina oxidase, tricíclicos, inibidores seletivos da recaptção de serotonina e inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina) é uma importante causa de TCSREM, em especial em jovens. Possivelmente, isso se dá por conta de seu efeito serotoninérgico, já que os núcleos serotoninérgicos pontinos da rafe possuem um efeito ativador nos núcleos *REM-off* serotoninérgicos-noradrenérgicos. Assim, é importante monitorar com cuidado o emprego de antidepressivos em narcolépticos. Pequenas doses de melatonina (iniciar com 3 mg) ou de clonazepam (iniciar com 0,5 mg) costumam suprimir o TCSREM nesses pacientes, mas também foram tentados os inibidores da colinesterase rivastigmina e donepezila, com sucesso transitório.

#### **NARCOLEPSIA E ESQUIZOFRENIA/OUTROS TRANSTORNOS PSICÓTICOS**

A SED e as alterações do ciclo sono-vigília dos narcolépticos causam comportamentos pouco usuais, alterações psíquicas atípicas e intensa incapacidade funcional. A esses três aspectos clínicos, adiciona-se a presença de alucinações, para completar a superposição de sintomas e a dificuldade de distinção com os transtornos do espectro da esquizofrenia/outras transtornos psicóticos (E/OTP). É importante salientar que a SED, por si mesma, favorece a desorganização conceitual, o pensamento desorganizado e o pensamento confuso, sintomatologias que aproximam narcolepsia e E/OTP. A similaridade dos sintomas pode fazer com que a narcolepsia permaneça inicialmente diagnosticada como sendo esquizofrenia por longo período<sup>41</sup>. Como não existe uma desregulação do processo de controle do sono REM na E/OTP, o estudo clínico do sono, a PSG e o TMLS ajudarão a separar narcolepsia e E/OTP. Ademais, há que se ter em conta que, na narcolepsia, as alucinações mais comuns são hípnicas – relacionadas ao sono –, enquanto que, na E/OTP, as alucinações mais significativas se dão mais comumente na vigília. Embora a presença de cataplexia favoreça a distinção entre um

ALMIR RIBEIRO TAVARES JÚNIOR  
RENATA MARIA DE CARVALHO CREMASCHI  
FERNANDO MORGADINHO SANTOS COELHO

# ARTIGO

quadro narcoléptico e um quadro de E/OTP, deve-se lembrar que algumas medicações neurolépticas podem normalizar a cataplexia sem reduzir o sono REM. Na narcolepsia, pode existir dificuldade de julgar o conteúdo alucinado, estando o paciente convencido de que o material psíquico presente em sua alucinação é parte do mundo real<sup>42</sup>. Embora sejam poucos, existem casos em que a narcolepsia chegou a ser diagnosticada como esquizofrenia refratária, o que poderia levar a tratamentos agressivos e inadequados. Aspectos relacionados ao tratamento da narcolepsia também aproximam as duas condições: os tratamentos com estimulantes realizados na narcolepsia podem acompanhar-se de uma psicose paranoide como efeito colateral, que pode assemelhar-se à E/OTP. Kondsia & Arlien-Soborg lembram que uma psicose associada a uma narcolepsia constitui um dilema terapêutico: os psicoestimulantes, para tratar a SED da narcolepsia, geram uma elevação da dopamina central e, assim, aumentam os riscos de sintomas psicóticos; enquanto que os neurolépticos, para tratar a psicose, antagonizam receptores dopaminérgicos e geram sedação<sup>43,44</sup>. Contudo, em alguns narcolépticos, o metilfenidato, além de melhorar a SED, melhora inteiramente as alucinações hipnagógicas e outros sintomas psicóticos. Por isso, alguns chegaram a propor a existência de uma forma nuclear psicótica da narcolepsia<sup>44</sup>. Era costumeiro considerar-se que uma verdadeira associação entre a narcolepsia e a E/OTP fosse muito rara ou devida a erros de diagnóstico. Essa realidade pode estar se transformando e, recentemente, em pacientes de Stanford e da Coreia do Sul, Canellas et al. conseguiram identificar e estudar 10 casos em que havia a concomitância da narcolepsia e da E/OTP, sendo seis casos de esquizofrenia, dois do transtorno esquizofreniforme, um de transtorno delirante e um esquizoafetivo<sup>45</sup>. Essa associação se torna ainda mais interessante quando se tem em vista que, ultimamente, o sistema HLA, importante para a narcolepsia, também vem sendo considerado na esquizofrenia, em diversos *genome wide analysis studies* (GWAS)<sup>46</sup>. Não se conhece a prevalência de deficiência de hipocretina em pacientes com E/OTP. Mas é possível especular-se acerca da possibilidade de deficiência de hipocretina na E/OTP, pois há hipóteses autoimunes similares para a destruição neuronal em ambas condições. É

interessante observar que Tsutsui et al. encontraram anticorpos antirreceptor N-metil D-Aspartato (NMDA) em três de cinco pacientes portadores de narcolepsia e sintomatologia psicótica grave<sup>47</sup>. Também não se pode excluir a possibilidade de uma imunidade citotóxica causada por células T, inferida na narcolepsia e nos transtornos relacionados à dopamina, esta hoje considerada um legítimo neuroimunotransmissor<sup>48</sup>.

## CONCLUSÃO

Os recentes avanços na compreensão da fisiopatologia da narcolepsia determinaram uma melhor identificação da interface entre suas variadas manifestações clínicas, sobretudo as diretamente relacionadas com os circuitos biológicos do sistema nervoso central. Entre elas, os quadros psiquiátricos se destacam como de grande relevância, devido à sua alta prevalência e à morbidade que adicionam a esse complexo distúrbio do sono. Como parte essencial do tratamento, é fundamental que tais transtornos psiquiátricos sejam prontamente reconhecidos na prática diária e amplamente abordados, evitando o agravamento da condição clínica dos pacientes. Por outro lado, a constatação, no paciente com problemas mentais, de sintomas compatíveis com a narcolepsia, reforça ainda mais a necessidade de uma maior atenção para a possibilidade de um distúrbio primário do sono ser uma comorbidade associada nos pacientes com comprometimentos psiquiátricos.

Artigo submetido em 14/11/2016, aceito em 26/01/2017. Os autores informam não haver conflitos de interesse associados à publicação deste artigo. Fontes de financiamento inexistentes.

**Correspondência:** Fernando Morgadinho Santos Coelho, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Universidade Federal de São Paulo, Rua Napoleão de Barros, 925, 2º andar, Vila Clementino, CEP 04024-002, São Paulo, SP. Tel.: (11) 4323.4079. E-mail: fernandomorgadinho@hotmail.com

## Referências

1. Thorpy MJ, Krieger AC. Delayed diagnosis of narcolepsy: characterization and impact. *Sleep Med.* 2014;15:502-7.

2. Thorpy MJ. Diagnostic criteria and delay in diagnosis of narcolepsy. In: Goswami M, Thorpy MJ, Pandi-Perumal SR. Narcolepsy. a clinical guide. 2nd ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2016. p. 45-9.
3. Hale L, Guan S, Emanuele E. Epidemiology of narcolepsy. In: Goswami M, Thorpy MJ, Pandi-Perumal SR. Narcolepsy: a clinical guide. 2nd ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2016. p. 37-44.
4. Li SB, Jones JR, de Lecea L. Hypocretins, neural systems, physiology, and psychiatric disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2016;18:7.
5. Jacob L, Mignot E. Histoire de la narcolepsie de 1877 à 1980 émergence d'une nouvelle entité Clinique. *Hist Sci Med.* 2016;50:69-74.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
7. American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders. 3rd ed. Chicago: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
8. Cao MT, Guilleminault C. Narcolepsy: diagnosis and management. In: Kryger M, Roth T, Dement WC. Principles and practice of sleep medicine. 6th ed. Philadelphia: Elsevir; 2017. p. 873-82.
9. Scammell TE. Narcolepsy. *N Engl J Med.* 2015;373:2654-62.
10. Chow M, Cao M. The hypocretin/orexin system in sleep disorders: preclinical insights and clinical progress. *Nat Sci Sleep.* 2016; 8:81-6.
11. Lopes DA, Coelho FM, Pradella-Hallinan M, de Araújo Melo MH, Tufik S. Infancy narcolepsy: streptococcus infection as a causal factor. *Sleep Sci.* 2015;8:49-52.
12. Coleman PJ, Gotter AL, Herring WJ, Winrow CJ, Renger JJ. The discovery of suvorexant, the first orexin receptor drug for insomnia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2017;57:509-33.
13. Roh JH, Jiang H, Finn MB, Stewart FR, Mahan TE, Cirrito JR, et al. Potential role of orexin and sleep modulation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Exp Med.* 2014;211:2487-96.
14. Stores G. The protean manifestations of childhood narcolepsy and their misinterpretation. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48:307-10.
15. Peterson PC, Husain AM. Pediatric narcolepsy. *Brain Dev.* 2008;30:609-23.
16. Buttoo KSR, Pandi-Perumal SR, Guilleminault C. Narcolepsy and mental illness. In: Goswami M, Thorpy MJ, Pandi-Perumal SR. Narcolepsy: a clinical guide. 2nd ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2016. p. 265-76.
17. Carter LP, Acebo C, Kim A. Patients' journeys to a narcolepsy diagnosis: a physician survey and retrospective chart review. *Postgrad Med.* 2014;126:216-24.
18. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2009;35:877-83.
19. Frauscher B, Ehrmann L, Mitterling T, Gabelia D, Gschliesser V, Brandauer E, et al. Delayed diagnosis, range of severity, and multiple sleep comorbidities: a clinical and polysomnographic analysis of 100 patients of the Innsbruck narcolepsy cohort. *J Clin Sleep Med.* 2013;9:805-12.
20. Anic-Labat S, Guilleminault C, Kraemer HC, Meehan J, Arrigoni J, Mignot E. Validation of a cataplexy questionnaire in 983 sleep-disorders patients. *Sleep.* 1999;22:77-87.
21. Sharpless BA. A clinician's guide to recurrent isolated sleep paralysis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:1761-7.
22. D'Agostino A, Limosani I. Hypnagogic hallucinations and sleep paralysis. In: Goswami M, Thorpy MJ, Pandi-Perumal SR. Narcolepsy: a clinical guide. 2nd ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2016. p. 81-94.
23. Hobson JA, Pace-Schott EF, Stickgold R. Dreaming and the brain: toward a cognitive neuroscience of conscious states. In: Pace-Schott EF, Solms M, Blagrove M, Harnad S, editors. Sleep and dreaming: scientific advances and reconsiderations. Cambridge: Cambridge University; 2003. p. 1-51.

**ALMIR RIBEIRO TAVARES JÚNIOR**  
**RENATA MARIA DE CARVALHO CREMASCHI**  
**FERNANDO MORGADINHO SANTOS COELHO**

24. Coelho FMS, Moszczynski A, Narayansingh M, Parekh N, Pradella-Hallinan M. Sexual hypnagogic hallucinations and narcolepsy with cataplexy: a case report. *Sleep Sci.* 2011;4:110-2.
25. Sasai-Sakuma T, Kinoshita A, Inoue Y. Polysomnographic assessment of sleep comorbidities in drug-naïve narcolepsy-spectrum disorders -- a Japanese cross-sectional study. *PLoS One.* 2015;10:e0136988.
26. Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, Okun M, Nevsimalova S, Overeem S, et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol.* 2002;59:1553-62.
27. Ohayon MM. Narcolepsy is complicated by high medical and psychiatric comorbidities: a comparison with the general population. *Sleep Med.* 2013;14:488-92.
28. Zamarian L, Högl B, Delazer M, Hingerl K, Gabelia D, Mitterling T, et al. Subjective deficits of attention, cognition and depression in patients with narcolepsy. *Sleep Med.* 2015;16:45-51.
29. Dauvilliers Y, Paquereau J, Bastaji H, Drouot X, Weil JS, Viot-Blanc V. Psychological health in central hypersomnias: the French Harmony study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:636-41.
30. Vignatelli L, Plazzi G, Pescechera F, Delaj L, D'Alessandro R. A 5-year prospective cohort study on health-related quality of life in patients with narcolepsy. *Sleep Med.* 2011;12:19-23.
31. Ferguson AV, Samson WK. The orexin/hypocretin system: a critical regulator of neuroendocrine and autonomic function. *Front Neuroendocrinol.* 2003;24:141-50.
32. Heydendael W, Sengupta A, Beck S, Bhatnagar S. Optogenetic examination identifies a context-specific role for orexins/hypocretins in anxiety-related behavior. *Physiol Behav.* 2014;130:182-90.
33. Johnson PL, Truitt W, Fitz SD, Minick PE, Dietrich A, Sanghani S, et al. A key role for orexin in panic anxiety. *Nat Med.* 2010;16:111-5.
34. Johnson PL, Molosh A, Fitz SD, Truitt WA, Shekhar A. Orexin, stress, and anxiety/panic states. *Prog Brain Res.* 2012;198:133-61.
35. Johnson PL, Federici LM, Fitz SD, Renger JJ, Shireman B, Winrow CJ, et al. Orexin 1 and 2 receptor involvement in CO<sub>2</sub>-induced panic-associated behavior and autonomic responses. *Depress Anxiety.* 2015;32:671-83.
36. Nissen C, Feige B, Nofzinger E, Riemann D, Berger M, Voderholzer U. Transient narcolepsy-cataplexy syndrome after discontinuation of the antidepressant venlafaxine. *J Sleep Res.* 2005;14:207-8.
37. Phelps J. Tapering antidepressants: is 3 months slow enough? *Med Hypotheses.* 2011;77:1006-8.
38. Guilleminault C, Mignot E, Aldrich M, Quera-Salva MA, Tiberge M, Partinen M. Prazosin contraindicated in patients with narcolepsy. *Lancet.* 1988;2:511.
39. Schenck CH, Mahowald MW. Motor dyscontrol in narcolepsy: rapid-eye-movement (REM) sleep without atonia and REM sleep behavior disorder. *Ann Neurol.* 1992;32:3-10.
40. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaría J, Serradell M, Martí MJ, Valldeoriola F, et al. Rapid-eye movement sleep behavior disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol.* 2006;5:572-7.
41. Talihi FR. Narcolepsy presenting as schizophrenia: a literature review and two case reports. *Innov Clin Neurosci.* 2011;8:30-4.
42. Szucs A, Janszky J, Holló A, Migléczi G, Halász P. Misleading hallucinations in unrecognized narcolepsy. *Acta Psychiatr Scand.* 2003;108:314-6; discussion 316-7.
43. Kishi Y, Konishi S, Koizumi S, Kudo Y, Kurosawa H, Kathol RG. Schizophrenia and narcolepsy: a review with a case report. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2004;58:117-24.
44. Kondziella D, Arlien-Soborg P. Diagnostic and therapeutic challenges in narcolepsy-related psychosis. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:1817-9.
45. Canellas F, Lin L, Julià MR, Clemente A, Vives-Bauza C, Ollila HM, et al. Dual cases of type-1 narcolepsy with schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Sleep Med.* 2014;10:1011-8.
46. Debnath M, Cannon DM, Venkatasubramanian G. Variation in the major histocompatibility