

OS IMPACTOS DO USO DA MELATONINA NA QUALIDADE DE VIDA DE CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Beatriz França Zanetti

zanettif33@gmail.com

Camila Paes

camilapaes@yahoo.com

Flavia Simonato

simonatoflavia@hotmail.com

Luana Mary Pietreski Silva

Juliana Pitchinin Pereira Dias

julianapdias8@hotmail.com

luana_pietreski@hotmail.com

Maria Luiza Lago Dall’Agnol

mluizald@hotmail.com

Tallulah Spina Tensini

tallulahspina@gmail.com

PALAVRAS-CHAVE: autismo, crianças, melatonina.

RESUMO: A melatonina é uma molécula neuroendócrina com importante papel na regulação do ciclo sono/vigília e funções secundárias neuroprotetiva, antioxidante e imunomoduladora. Portadores de Trastorno do Espectro Autista (TEA) podem portar variações genéticas que afetam a transcrição de enzimas e fatores relacionados à biossíntese da melatonina endógena e, por isso, podem apresentar níveis basais do neuro-hormônio mais baixos. A farmacoterapia com melatonina pode amenizar comorbidades frequentes em crianças com TEA. A suplementação não necessariamente substitui uma deficiência, mas apresenta efeitos hipnóticos, ansiolíticos e no ciclo circadiano.

Objetivo: Realizar uma revisão integrativa sobre a resposta comportamental e social ao uso de melatonina em crianças autistas. **Metodologia:** Segundo a recomendação PRISMA, foi elaborada uma revisão integrativa. Os artigos que a compõem foram selecionados nas bases de dados PubMed e LILACS com os descritores “*melatonin*” AND “*children*” AND “*autism*”. Foram incluídos artigos publicados somente entre 2015 e 2019, no idioma inglês e de acesso

livre. **Resultados:** Foram encontrados 144 artigos, mas, após aplicação dos critérios de exclusão e análise dos artigos, somente 11 foram elegíveis para a revisão. Uma meta-análise relacionou casos de ansiedade clinicamente elevada em portadores de TEA com problemas do sono como resistência à hora de dormir, atraso no sono, duração do sono, ansiedade do sono e despertar noturno. Um estudo randomizado duplo-cego com 95 crianças e adolescentes com TEA demonstrou a segurança de terapia por 3 meses com melatonina de liberação prolongada para o tratamento de insônia. Um estudo duplo-cego sugeriu que a suplementação de melatonina em crianças com TEA possui outros mecanismos de ação, que incluem efeitos hipnóticos, ansiolíticos e efeitos de mudança de fase circadiana. Um estudo que analisou os efeitos fisiopatológicos da melatonina nos transtornos de humor mostrou que a melatonina reduziu as proteínas associadas à ansiedade (glutathione S-transferase P1) e à depressão (complexina-1). Outro estudo duplo-cego controlado por placebo testou a terapia com melatonina em crianças e adolescentes com TEA e avaliou que a suplementação produziu melhorias significativas no comportamento externalizante (hiperatividade e desatenção). A melatonina, também produzida pelas células enterocromafins da mucosa gástrica, pode modular o sistema gastrointestinal, regulando a motilidade da musculatura lisa do trato. Outro estudo, incluindo 610 crianças com TEA com idade entre 2 e 18 anos, mostrou que o distúrbio gastrointestinal era um fator de risco para o sono ruim. Seu possível efeito anti-nociceptivo é heterogêneo em humanos. Os eventos adversos mais relatados foram fadiga e sonolência. **Conclusão:** Pode-se observar que a farmacoterapia com melatonina para o tratamento da insônia em crianças autistas se mostrou eficaz e segura em todos os estudos de caso-controle e duplo-cego analisados, com doses variando entre 1 e 6 mg de melatonina de liberação rápida, sendo que a dose ideal varia individualmente. Os benefícios comprovados foram de melhora na qualidade do sono, diminuição do tempo de latência do sono e diminuição dos despertares noturnos. As evidências da melhora da ansiedade e de seus sintomas e distúrbios associados com a terapia de suplementação de melatonina não estão apenas relacionadas à melhora no sono, mas o fármaco parece apresentar efeitos ansiolíticos em longo prazo e apresentou potencial de reduzir proteínas endógenas relacionadas à ansiedade e depressão. Uma avaliação pela World Health Organization Well-Being Index (WHO-5) da terapia com melatonina percebeu que a qualidade do sono dos cuidadores dos portadores de TEA também foi melhorada. Além disso, a suplementação de melatonina apresenta perspectiva de melhora inclusive nas comorbidades gastrointestinais, comumente relatadas em portadores de TEA. Entretanto, os efeitos do tratamento a longo prazo não estão bem estabelecidos e estudos que avaliem este aspecto são esperados.

REFERÊNCIAS:

GAGTON, K; GODBOUT, R. **Melatonin and in Children with Autism Spectrum Disorder**. Current Developmental Disorders Reports. 2018. 5:197–206. Disponível em: < <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs40474-018-0147-0.pdf> >

MARUANI, A. **Morning Plasma Melatonin Differences in Autism: Beyond the Impact of Pineal Gland Volume.** *Frontiers in Psychiatry*. 2019. Disponível em: < <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00011> >

MALOW, B. A. **Sleep Difficulties and Medications in Children With Autism Spectrum Disorders: A Registry Study.** *Pediatrics*. 2019 Disponível em: <https://pediatrics.aappublications.org/content/137/Supplement_2/S98 >

SCHRODER, C. **Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder: Impact on Child Behavior and Caregiver's Quality of Life.** *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2019. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10803-019-04046-5> >

MARAS, A. **Long-Term Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder.** *Journal Of Child And Adolescent Psychopharmacology*. 2018

MAANEN, A. **Classical conditioning for preserving the effects of short melatonin treatment in children with delayed sleep: a pilot study.** *Nature and Science of Sleep*. 2017. Disponível em: <<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/cap.2018.0020> >

GRINGAS, P. **Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder.** *Journal Of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry*. 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890856717316726L>>

BENABOU, M. **Heritability of the melatonin synthesis variability in autism spectrum disorders.** *Scientific Reports, Nature*. 2017. Disponível em: < <https://www.nature.com/articles/s41598-017-18016-3> >

VEATCH, O. J. **Genetic Variation in Melatonin Pathway Enzymes in Children with Autism Spectrum Disorder and Comorbid Sleep Onset Delay.** *Developmental Disorders*. 2015. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10803-014-2197-4#citeas> >

VEATCH, O. J. **Melatonin in Children with Autism Spectrum Disorders: How Does the Evidence Fit Together?.** *Journal of Nature and Science*. 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4478596/> >

GOLDMAN, S. E. **Melatonin in Children with Autism Spectrum Disorders: Endogenous and Pharmacokinetic Profiles in Relation to Sleep.** *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2014. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10803-014-2123-9> >