

IMPACTO DO USO DA MELATONINA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA NA INSÔNIA EM CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA E SITUAÇÃO DA COMERCIALIZAÇÃO NO BRASIL

Ísis Maria de Sousa Brito^{1*}, Elton Felipe Monteiro Vespa¹, Giovanna Araújo Gama de Almeida¹, José Edcarlos Rodrigues Bezerra¹, Leonardo Sobral de Lima¹, Mileide Beatriz de Lima Santos¹, Rafaela Guedes de Brito¹, Ranielly Vanessa da Silva¹, Sandy Vanessa César Cadengue¹, Mardonny Bruno de Oliveira Chagas²

¹ Discente de Medicina, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE);

² Docente de Medicina, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE);

*isis.mariab@ufpe.br

RESUMO

OBJETIVO: Analisar o impacto da utilização de melatonina pediátrica de liberação prolongada na melhoria do quadro de insônia em crianças com transtorno do espectro autista (TEA), bem como o contexto de autorização da venda da substância no país. **MÉTODOS:** O presente trabalho é uma revisão integrativa baseada na seleção de publicações advindas das plataformas Pub Med e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), tendo como descritores “melatonin”; “insomnia” e “autism spectrum disorder”. Como critérios de inclusão, tem-se a necessidade da publicação dos artigos acontecer entre 2017-2021 e disponibilidade gratuita. Foram excluídos artigos de revisão, relato de experiência, estudos em animais e cartas ao editor. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Através da metodologia empregada, foram selecionados 4 trabalhos, nos quais todos compuseram a revisão em questão. Demonstrou-se que a melatonina em dose ideal melhora a qualidade geral do sono, otimizando o bem-estar de crianças com TEA e dos seus responsáveis com característica de efeitos adversos com sintomatologia leve. Entretanto, só é liberada pela Anvisa para comercialização em posologia que não pode ser útil às crianças insones com TEA. **CONCLUSÃO:** Portanto, compreende-se grande relevância em promover a discussão da temática dentro do país, tendo em vista a diversidade de benefícios obtida com a utilização de melatonina pediátrica de liberação prolongada em crianças neuroatípicas.

PALAVRAS-CHAVE: Crianças; Insônia; Melatonina; Transtornos do Espectro Autista.

INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) é um distúrbio complexo do neurodesenvolvimento, que, nos últimos anos, figura-se com um aumento mundial no número de casos (SOUNDERS *et al*, 2017). De modo geral, expõe como sintomas típicos os prejuízos no sono, interação social e atenção, além da presença de alterações comportamentais e interesses restritos. Dentro dessa perspectiva, menciona-se a deficiência endógena do hormônio melatonina como a variação genética responsável por algumas das modificações citadas observadas em indivíduos com TEA (WU *et al*, 2020).

A melatonina é liberada pela glândula pineal e segue até o núcleo supraquiasmático, local onde encontra seus receptores (MTNR1A e MTNR1B). A secreção do hormônio obedece ao ritmo circadiano do organismo, logo possui influência no ciclo de sono-vigília (WU *et al*, 2020). Destarte, é notável a presença de distúrbios nesse âmbito em crianças com TEA, como redução no tempo de sono, demora para adormecer e despertares noturnos frequentes. Assim, quando a latência do sono é superior a 30 minutos ou há uma sonolência diurna que prejudica a execução de funções, pode-se instituir um quadro de insônia no grupo em questão (SOUNDERS *et al*, 2017).

De acordo com SOUNDERS *et al* (2017), a insônia é entre 2 a 3 vezes maior em crianças com TEA versus crianças com padrão típico de neurodesenvolvimento. A restrição do sono dificulta o desenvolvimento de todos os seres humanos, incluindo crianças, de forma a gerar consequências cognitivas, comportamentais e psicológicas negativas. Sendo assim, em pessoas atípicas, exacerba características que já podem estar presentes (PIN ARBOLEDAS, 2019). Ademais, afeta negativamente os seus cuidadores, sendo uma fonte de elevação do estresse (WU *et al*, 2020).

Em razão da disseminação do uso da melatonina em outros grupos populacionais, a Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) liberou a comercialização da substância no Brasil em formato de suplementação alimentar em 2021 (ANVISA, 2021). Portanto, é de extrema importância entender o papel da suplementação exógena da melatonina de liberação prolongada para a melhoria na qualidade do sono das crianças com TEA e, dessa forma, no benefício para a vida de seus pais e/ou responsáveis, de modo a pensar na atual realidade da regulamentação do hormônio no país.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa com o objetivo de analisar o impacto do uso de melatonina exógena na melhoria da qualidade do sono de crianças com TEA e, dessa maneira, no seu próprio bem-estar e de terceiros, refletindo sobre a situação do comércio da substância no Brasil. O trabalho em questão utilizou como estratégia de busca os descritores “melatonin”; “insomnia” e “autism spectrum disorder”, junto do respectivo operador booleano “and”. Além disso, valeu-se das respectivas palavras correspondentes em língua portuguesa. Foram selecionadas como bases de dados as plataformas de pesquisa PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Como critérios de inclusão, tem-se estudos experimentais e observacionais que tenham sido realizados em seres humanos, além do fato da publicação do trabalho se dá entre o ano de 2017-2022. Não houve restrições de idiomas. Foram excluídos artigos de revisão, relato de experiência, estudos em animais e cartas ao editor.

Obtiveram-se 14 artigos, de modo que após a exclusão de publicações repetidas e que não estavam disponíveis gratuitamente na íntegra, além das que não relacionavam o uso da melatonina com a melhoria dos sintomas da insônia em crianças com TEA, o número foi reduzido para 5 publicações. Em seguida, após a análise crítica dos textos restantes, a quantidade de trabalhos utilizados como referência para a construção deste resumo limitou-se a 4.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos critérios de exclusão e inclusão previamente citados, 4 trabalhos embasaram esta revisão e são descritos na tabela 1.

Figura 1. Tabela 1. Descrição dos artigos selecionados como referência bibliográfica para esta revisão. Fonte: Arquivo Pessoal.

BASE	TÍTULO	AUTORES	PERIÓDICO	CONSIDERAÇÕES
PubMed	Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder	GRINGAS <i>et al</i> (2017).	Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry	Estudo randomizado e duplo-cego com placebo. Foi conduzido a partir da presença de 125 crianças com TEA que não obtiveram resultados na melhora da insônia com intervenção comportamental prévia. Concluiu-se, por meio de ferramentas para medição do sono, que a melatonina de liberação prolongada é segura e eficaz para tal grupo.
PubMed	Sleep, growth, and puberty after 2 years of prolonged-release melatonin in children with autism spectrum disorder.	MALOW <i>et al</i> (2021).	Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry	Estudo duplo-cego com 80 participantes (crianças e adolescentes) e duração de 3 meses, seguido de um acompanhamento aberto. Foi demonstrado eficácia e segurança no uso da melatonina de liberação prolongada em crianças e adolescentes com TEA para tratar insônia, mesmo em um período prolongado (2 anos). Houve auxílio de instrumentos objetivos e subjetivos para obter tais conclusões.
PubMed	Long-Term Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder	MARAS <i>et al</i> (2018).	Journal of child and adolescent psychopharmacology	Estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo seguido de acompanhamento aberto. O trabalho inteiro realizou-se em um período de 1 ano. Assim, constatou-se a segurança e eficácia da melatonina de liberação prolongada para melhorar o quadro de insônia em crianças e adolescentes com TEA em um maior tempo de exposição ao fármaco. As modificações foram observadas através de materiais para análise do sono.
BVS	Pediatric prolonged-release melatonin for sleep in children with autism spectrum disorder: impact on child behavior and caregiver's	SCHRODER <i>et al</i> (2019).	Journal of Autism and Developmental Disorders	Estudo duplo-cego randomizado com indivíduos entre 2 – 17 anos durante 13 semanas, seguido de acompanhamento aberto por 91 semanas. O trabalho relaciona o uso da melatonina, a melhora da insônia e uma alteração positiva no comportamento da criança com TEA. Ademais, expõe uma consequência positiva no bem-estar do cuidador.

	quality of life.			
--	------------------	--	--	--

A melatonina pediátrica de liberação prolongada tem como meta servir de alternativa farmacológica para o tratamento da insônia em crianças com TEA que não respondem ou não possuem acesso a terapia comportamental, já que não existem medicamentos recomendados para tratar essa condição dentro do grupo citado. Ou seja, quando utilizados, são prescritos de forma *off-label*. Sob essa ótica, a posologia do hormônio em questão recomendada para aliviar os sintomas dos distúrbios do sono em crianças com TEA varia entre 2mg, 5mg e 10mg a depender da resposta do usuário (GRINGAS *et al*, 2017).

Observa-se, a partir da 3ª semana de uso da dose ideal de melatonina pediátrica de liberação prolongada em crianças com TEA, um aumento no tempo total e episódio mais longo de sono, além de uma redução na latência do sono (tempo necessário para adormecer). Logo, há uma melhoria geral na qualidade do repouso. Ademais, os dados científicos demonstram uma manutenção da resposta positiva do hormônio nos indivíduos insones atípicos, sem necessidade de aumento da dose (se atingida a posologia ideal para a pessoa) por pelo menos 1 ano. Dentro dessa perspectiva, é possível inferir que não existe formação de alguma tolerância a droga, por parte do organismo, durante esse intervalo de tempo. Ainda assim, não foram presenciados sintomas de abstinência após a descontinuação da melatonina, mesmo após 2 semanas de observação (GRINGAS *et al*, 2017; MALOW *et al*, 2021; MARAS *et al*, 2018).

Para além dos impactos diretos no sono, nota-se uma redução na hiperatividade, desatenção e alterações de conduta em crianças com TEA após a utilização da melatonina de liberação prolongada. Percebe-se, portanto, a influência de uma noite de descanso adequada no comportamento de tais pessoas e, dessa forma, na vida dos pais e/ou responsáveis. Assim, existe um aumento no bem-estar e satisfação dos cuidadores, de modo a afetar positivamente na vivência de todo o agrupamento familiar. Cabe destacar que alguns indivíduos não apresentam nenhum sinal de melhora no quadro mesmo utilizando a dose máxima (10mg), porém não foram encontrados dados que os relacionem entre si para determinar o motivo do fracasso terapêutico (GRINGAS *et al*, 2017; MARAS *et al*, 2018; SCHRODER *et al*, 2019).

Concomitantemente aos benefícios do uso da melatonina pediátrica de ação prolongada em crianças com TEA, também foram relatados alguns eventos adversos. Nessa circunstância, destacam-se sintomas leves, como sonolência diurna, especialmente após aumento de dose, dor de cabeça e fadiga. Foi relatado, ainda, a presença de alterações de humor, agitação e irritabilidade. Entretanto, não é possível compreender se as características apresentadas são um quadro desencadeado pelo fármaco ou uma particularidade comum nas crianças com TEA. Não foi descoberta nenhuma associação entre a utilização da melatonina e alguma alteração no desenvolvimento puberal além dos esperados para o limite de idade, apesar dos temores envolvendo a temática. Entende-se, por fim, que não existe modificação de sinais vitais (frequência cardíaca, respiratória, pressão arterial, temperatura) ou frequência de convulsões em usuários do hormônio versus não usuários. Após a suspensão da aplicação, percebe-se tanto a redução das vantagens, como também a cessação de qualquer ocorrência médica desfavorável (MALOW *et al*, 2021; MARAS *et al*, 2018).

À luz da popularização da melatonina, a Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) liberou a venda do hormônio nas farmácias brasileiras em 2021. Nesse contexto, não é necessário a apresentação de receituário médico, já que a substância é comercializada no formato de suplementação alimentar e possui dosagem de apenas 0,21 mg, sendo contraindicada para gestantes, lactantes e crianças (<19 anos). A decisão baseia-se em estudo realizado pela autarquia, o qual nem levou em consideração crianças com TEA, grupo que de fato pode ser beneficiado, de acordo com as crescentes evidências científicas, com a melhoria da insônia. Dentro dessa perspectiva, a definição segue uma tendência mundial de banalização e omissão, onde o produto em questão é disponibilizado no mercado como suplemento sem acompanhamento médico adequado ou como fármaco somente para adultos. A União Europeia é o único local que faz uso da melatonina pediátrica de liberação prolongada na forma de medicamento com doses que realmente podem otimizar o bem-estar de crianças no espectro e familiares. Assim, dar visibilidade a temática no cenário nacional pode viabilizar a melhoria na qualidade de vida de indivíduos com TEA e dos seus cuidadores nos mais diversos níveis socioeconômicos (SKRZELOWSKI, M. *et al*, 2021; ANVISA, 2021).

CONCLUSÕES

Logo, compreende-se a possível eficácia e segurança no uso de melatonina de liberação prolongada em crianças com TEA para o tratamento de distúrbios do sono. Dessa maneira, há uma redução no tempo necessário para o adormecimento, o que corrobora no aumento do tempo total de sono e, assim, aumenta a qualidade de vida dos usuários e pais e/ou cuidadores. Entretanto, não existe o acompanhamento prático da teoria, sendo imprescindível incentivar a discussão da temática nos centros científicos e tecnológicos do Brasil para facilitar a comercialização do hormônio em posologia indicada para aliviar os sintomas da parcela populacional que realmente pode ser beneficiada.

REFERÊNCIAS

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Anvisa autoriza melatonina na forma de suplemento alimentar.** 15 out. 2021. Disponível em: < <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-autoriza-a-melatonina-na-forma-de-suplemento-alimentar>>.

GRINGRAS, P. *et al.* 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**, v. 56, n. 11, p. 948-957, 2017.

MALOW, B. A. *et al.* Sleep, growth, and puberty after 2 years of prolonged-release melatonin in children with autism spectrum disorder. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 60, n. 2, p. 252-261, 2021.

MARAS, A. *et al.* Long-term efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. **Journal of child and adolescent psychopharmacology**, v. 28, n. 10, p. 699-710, 2018.

PIN ARBOLEDAS, G. El sueño del niño con trastornos del neurodesarrollo. **Medicina (Buenos Aires)**, v. 79, n. 1, p. 44-50, 2019.

SCHRODER, C. M. *et al.* 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**, v. 49, n. 8, p. 3218-3230, 2019.

SKRZELOWSKI, M. *et al.* Melatonin use in pediatrics: evaluating the discrepancy in evidence based on country and regulations regarding production. **The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics**, v. 26, n. 1, p. 4-20, 2021.

SOUDERS, M. C. *et al.* Sleep in children with autism spectrum disorder. **Current psychiatry reports**, v. 19, n. 6, p. 1-17, 2017.

WU, Z. Y. *et al.* Autism spectrum disorder (ASD): disturbance of the melatonin system and its implications. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 130, p. 110496, 2020.