



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CONCEIÇÃO CARDANTE SANTOS

***Tratamento Farmacológico da Insónia na Perturbação do Espectro
do Autismo: Revisão Sistemática***

ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA

ÁREA CIENTÍFICA DE PSIQUIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR ANTÓNIO JOÃO FERREIRA DE MACEDO E SANTOS
DR PEDRO MIGUEL SANTOS OLIVEIRA

NOVEMBRO/2020

Trabalho final do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, com vista à atribuição do grau de Mestre em Medicina

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA INSÓNIA NA PERTURBAÇÃO DO ESPECTRO DO AUTISMO: REVISÃO SISTEMÁTICA

Artigo de Revisão Sistemática

Autores:

Conceição Cardante Santos ¹

Pedro Miguel Santos Oliveira ²

António João Ferreira de Macedo e Santos ³

¹ Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

conceicao_cardante97@hotmail.com

² Assistente Convidado

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

pedrosantosoliveira89@gmail.com

³ Professor Catedrático

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

amacedo@ci.uc.pt

ÍNDICE

RESUMO.....	4
ABSTRACT	5
LISTA DE ABREVIATURAS	6
INTRODUÇÃO	7
MÉTODOS	10
Estratégia de pesquisa e bases de dados.....	10
Critérios de elegibilidade.....	10
Extração e síntese de dados	10
Avaliação da qualidade	11
RESULTADOS	12
Seleção dos estudos e avaliação da qualidade	12
Caraterísticas dos estudos elegíveis	13
Efeitos secundários.....	16
DISCUSSÃO	18
Sumário da evidência.....	18
Resultados secundários.....	19
Melatonina, Insónia e Perturbação do Espectro do Autismo	20
Limitações	22
Implicações para o futuro.....	23
Conclusão.....	24
AGRADECIMENTOS	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

RESUMO

Introdução: Indivíduos com uma Perturbação do Espectro do Autismo (PEA) apresentam uma elevada prevalência de perturbações do sono, sendo a mais comum a insónia, que se caracteriza pela dificuldade na iniciação ou manutenção do sono. Atualmente não existem diretrizes robustas sobre como tratar farmacologicamente a insónia nestes indivíduos.

Objetivos: Esta revisão sistemática tem como objetivo avaliar os dados sobre a eficácia e segurança das diferentes opções farmacológicas utilizadas no tratamento da insónia em portadores da PEA.

Métodos: Foram incluídos nesta revisão os estudos randomizados e controlados que investigassem uma intervenção farmacológica para a insónia em indivíduos com o diagnóstico de PEA, comparando com outro fármaco ou placebo, e cujos resultados avaliassem a qualidade do sono, escritos em português, inglês ou francês e publicados entre 1 de janeiro de 1986 e 1 de abril de 2020. Os artigos elegíveis foram obtidos através das bases de dados *PubMed* e *EMBASE* com a equação de pesquisa (“Autism Spectrum Disorder” [Mesh]) AND (“Sleep Initiation and Maintenance Disorders” [Mesh]) e 'autism'/exp AND 'sleep disorder'/exp, respetivamente. A extração e síntese dos dados e a avaliação da qualidade, com a Escala de Jadad, foi realizada de forma independente.

Resultados: Foram identificados 378 artigos, dos quais apenas sete cumpriram os critérios de elegibilidade. Os resultados principais reportados foram o *tempo total de sono*, o *tempo de latência do sono*, o *número de despertares noturnos* e *minutos acordados após adormecer*. Cinco estudos avaliaram a eficácia da melatonina comparada com placebo, em crianças, tendo sido os resultados consistentes, reportando uma melhoria estatisticamente significativa no tempo total do sono. Essa melhoria traduzia-se num acréscimo que variava entre 32,43 e 67,59 minutos e um decréscimo no *tempo de latência*, que variava entre 25,3 e 51 minutos. Não foi encontrada significância na redução do *número de despertares noturnos* e *minutos acordados após adormecer*. Um estudo avaliou a eficácia da agomelatina comparada com placebo, em adultos, revelando um aumento estatisticamente significativo do *tempo total de sono* (51 minutos), não sendo encontradas diferenças significativas em mais nenhum dos parâmetros. Um estudo reportou a eficácia do sulfato ferroso na insónia em crianças com PEA, comparando com placebo, não havendo melhoria estatisticamente significativa em nenhum parâmetro na avaliação da qualidade do sono.

Conclusões: A melatonina e a agomelatina revelaram-se eficazes e seguros. Por outro lado, o sulfato ferroso, apesar de seguro, não se demonstrou eficaz no tratamento da insónia. Foi identificada a necessidade da realização de mais estudos randomizados e controlados.

Palavras-chave: Perturbação do Espectro do Autismo; Perturbação na iniciação e manutenção do sono.

ABSTRACT

Introduction: Subjects with Autism Spectrum Disorder (ASD) have a high prevalence of sleep disorders, the most common being insomnia which is characterized by a difficulty in initiating or maintaining sleep. There are currently no strong guidelines on how to pharmacologically treat insomnia in these patients.

Objectives: This systematic review aims to assess data about the efficiency and safety of the different pharmacological options used to treat insomnia in patients with ASD.

Methods: Randomized controlled trials that investigated a pharmacological intervention for insomnia in individuals diagnosed with ASD, comparing it with another drug or placebo, and whose results assessed sleep quality, written in Portuguese, English or French, all published between 1 January 1986 and 1 April 2020 were included in this review. The eligible articles were obtained from the PubMed and EMBASE databases with the search equation ("Autism Spectrum Disorder" [Mesh]) AND ("Sleep Initiation and Maintenance Disorders" [Mesh]) and 'autism' / exp AND 'sleep disorder' / exp, respectively. Data extraction and synthesis, as well as quality assessment, using the Jadad Scale, was carried out independently.

Results: 378 articles were identified, of which only seven met the defined criteria. The main reported results were the *total sleep time*, the *sleep latency time*, the *number of night awakenings* and the *minutes awake after falling asleep*. Five studies evaluated the effectiveness of melatonin compared to placebo in children. The results were consistent, reporting a statistically significant improvement in total sleep time, with an increase ranging from 32.43 to 67.59 minutes, and a decrease in *latency time*, between 25.3 and 51 minutes; no significant data was found in reducing the *number of nighttime awakenings* and *minutes awake after falling asleep*. One study evaluated the effectiveness of agomelatine in adults compared to placebo, revealing a statistically significant increase in *total sleep time* (51 minutes), with no significance found in any of the other parameters under study. One study reported the effectiveness of ferrous sulfate in insomnia in children with ASD, when compared to placebo, with no statistically significant improvement in any of the parameters that assessed sleep quality.

Conclusions: Melatonin and agomelatine proved to be effective and safe. On the other hand, ferrous sulfate, although safe, has not been shown to be effective in treating insomnia. The need to conduct more randomized controlled trials was identified.

Keywords: Autism Spectrum Disorder; Sleep Initiation and Maintenance Disorders.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACM – *Ambulatory circadian monitoring*

ADI-R - *Autistic Diagnostic Interview-revised*

ADOS - *Autism Diagnostic Observation Schedule*

DM- Diferença media

DNG – Doenças neurogénicas

DP – Desvio padrão

DSM-IV - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition*

DSM-5 - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition*

ERC – Estudo Randomizado e Controlado

ICD-10 - *International Classification of Diseases, Tenth Revision*

ICSD-3 - *International Classification of Sleep Disorders, third edition*

LIN- Limite inferior do normal

LP – Libertação prolongada

LR – Libertação rápida

NR – Não reportado

PEA – Perturbação do Espectro do Autismo

PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

INTRODUÇÃO

As Perturbações do Espectro do Autismo (PEA) constituem um conjunto de perturbações do neurodesenvolvimento caracterizadas por défices persistentes na comunicação e interação social, associados a padrões restritivos e repetitivos do comportamento, interesses ou atividades. (1) Ao quadro clínico típico associam-se inúmeras comorbidades médicas (gastrointestinais, metabólicas, imunológicas) e psiquiátricas, entre as quais podemos encontrar as perturbações do sono. (2,3) A incidência das PEA parece estar a aumentar e, segundo a Organização Mundial de Saúde, estima-se que em cada 160 crianças uma tenha uma PEA, levando a um grande impacto económico na saúde das populações. (3,4)

As perturbações do sono ocorrem entre 50 a 80% das crianças com PEA enquanto que nas crianças sem alterações do neurodesenvolvimento surgem em 9 a 50%. (3,5,6) A perturbação do sono mais comum é a insónia que se caracteriza por dificuldade na iniciação ou manutenção do sono, manifestando-se com resistência em ir para a cama, dificuldade em adormecer, despertares noturnos e despertares matinais precoces. Esta é frequentemente reportada pelos pais através de questionários e diários de sono e corroborada pela actigrafia. (5,7–10) Outras formas comuns de perturbações do sono, embora frequentemente transitórias, podem ser encontradas nas crianças com PEA, como enurese e parassónias onde se podem incluir o bruxismo, síndrome das pernas inquietas, terrores noturnos e sonambulismo. (7)

No que diz respeito aos adultos, existem poucos estudos, porém os que existem, mostram que as perturbações do sono tendem a persistir desde a infância/adolescência até à idade adulta. (3,11) Deste modo, a insónia mostrou-se a perturbação mais comum nos adultos com PEA, manifestando-se especialmente por resistência em ir para a cama e dificuldade em adormecer verificando-se um aumento do tempo de latência por actigrafia. (11)

As causas das perturbações do sono em indivíduos com PEA são multifatoriais envolvendo interações complexas entre fatores intrínsecos neurobiológicos (genéticos, neurológicos, imunológicos e hormonais que levam a disrupção do ritmo circadiano e desregulação do metabolismo da melatonina), comorbidades médicas (alterações gastrointestinais, infeções respiratórias superiores, epilepsia e alterações visuais) e fatores ambientais, sociais, comportamentais e familiares. (11–13)

Ainda não são bem conhecidas as funções do sono. No entanto, sabe-se que o sono é fundamental para o bom funcionamento do organismo e desenvolvimento cerebral, na medida em que a privação e alterações do sono estão associados a um conjunto de

problemas físicos e mentais. Deste modo, um diagnóstico e tratamento tardios podem levar a consequências nefastas. (14) Nas Perturbações do Espectro do Autismo, as alterações do sono estão relacionadas com um incremento dos défices cognitivos (15) e das alterações do comportamento, como irritabilidade, inatenção, hiperatividade e heteroagressividade. (11,16) A privação do sono pode predispor o indivíduo para várias doenças psiquiátricas, como perturbação da ansiedade generalizada e perturbação depressiva, e médicas envolvendo os sistemas cardiovascular, imunológico e endócrino, sendo particularmente comum nas PEA, o excesso de peso e obesidade. (7,12) A privação do sono nos indivíduos com PEA apresenta ainda um impacto indireto nos familiares e cuidadores, apresentando maiores taxas de perturbações do sono, alimentares, sociais, stresse, ansiedade e depressão. (9,17)

Atualmente, tanto o tratamento não farmacológico, como o tratamento farmacológico são utilizados no tratamento da insónia nas PEA; duas terapêuticas adicionais podem ser utilizadas para regular o ritmo circadiano vigília-sono que são a fototerapia e a cronoterapia.(18)

O tratamento não farmacológico surge como primeira linha de tratamento, devendo ser tentado previamente à introdução de um fármaco para a insónia. O tratamento não farmacológico pode-se dividir em medidas de higiene do sono e em intervenções cognitivo-comportamentais. A educação dos pais e cuidadores sobre uma boa higiene do sono é crucial, devendo-se estabelecer horários e rotina do sono, tornar o quarto um ambiente calmo e confortável, reduzir a ingestão de estimulantes durante o dia, estimular a prática de exercício físico e diminuir a utilização de aparelhos eletrónicos. O principal objetivo das intervenções cognitivo-comportamentais é eliminar as associações negativas que levam à insónia devendo-se incentivar rotinas positivas para reduzir a ansiedade de ir dormir, realizar uma extinção gradual não cedendo a chamamentos noturnos, planejar a hora de ir dormir e de acordar e estimular a reestruturação cognitiva em que os indivíduos são ensinados a controlar os seus pensamentos negativos acerca do sono. (14,19,20)

O tratamento farmacológico deve ser considerado apenas quando as intervenções comportamentais não são eficazes e, mesmo quando utilizado, deve ser combinado com estas. (13,21,22)

Os fármacos mais utilizados nos adultos são os antidepressivos sedativos e os sedativo-hipnóticos especialmente as benzodiazepinas, no entanto, devido aos seus efeitos secundários deletérios são pouco utilizados nas crianças. Os antidepressivos reservam-se para crianças com PEA que para além da insónia tenham concomitantemente ansiedade ou depressão. A benzodiazepina mais utilizada nas crianças é o clonazepam devido à sua

relativa eficácia em algumas parassónias e o seu baixo potencial de desenvolvimento de tolerância. (13,21,22)

Nas crianças, é importante referir que existem poucos fármacos aprovados para o tratamento da insónia, sendo que a maioria dos fármacos mencionados são prescritos *off-label*. Os fármacos mais usados nas crianças e adolescentes são a melatonina, com resultados muito promissores no tratamento da insónia, seguida dos anti-histamínicos que se provaram eficazes na insónia transitória em crianças, e atualmente em ascensão, os α -agonistas adrenérgicos destacando-se a clonidina, que levou a uma melhoria do tempo de latência do sono e no número de despertares noturnos. (13,21,22)

Fármacos menos comumente utilizados mas cujo efeito secundário é a sedação são por vezes prescritos em indivíduos com comorbilidades associadas à PEA como: antipsicóticos, prescritos em indivíduos com alterações do comportamento, nomeadamente heteroagressividade e irritabilidade; anticonvulsivantes, quando associada epilepsia, e suplementação de ferro, se houver défice de ferritina num contexto de síndrome das pernas inquietas. (13,21,22).

O principal objetivo deste estudo é a realização de uma Revisão Sistemática que se centrará na análise qualitativa da eficácia e segurança das diferentes opções farmacológicas utilizadas no tratamento da insónia em portadores da PEA. Esta revisão tem como mais valia o potencial auxílio no manejo clínico destas situações visto não haver até à presente data qualquer revisão sistemática sobre o assunto que inclua população adulta.

MÉTODOS

Esta revisão sistemática teve como objetivo sintetizar o tratamento farmacológico da insónia na PEA, tendo-se baseado nas guidelines PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). (23)

Estratégia de pesquisa e bases de dados

A pesquisa bibliográfica desta revisão sistemática realizou-se entre 1 de abril de 2020 e 19 de setembro de 2020 utilizando-se as bases de dados *PubMed* e *EMBASE*. A equação de pesquisa utilizada na base de dados *PubMed* foi (“*Autism Spectrum Disorder*” [Mesh]) AND (“*Sleep Initiation and Maintenance Disorders*” [Mesh]) e na *EMBASE* foi '*autism*/exp AND '*sleep disorder*/exp. As referências bibliográficas dos estudos elegíveis para leitura integral analisaram-se manualmente de modo a incluir artigos potencialmente excluídos da pesquisa eletrónica.

Crítérios de elegibilidade

Estudos originais que investigassem o tratamento farmacológico da insónia em crianças com o diagnóstico de Perturbação do Espectro do Autismo eram elegíveis para esta revisão sistemática se cumprissem os seguintes critérios de inclusão: (i) data de publicação entre 1 de janeiro de 1986 e 1 de abril de 2020, (ii) idioma em português, inglês ou francês, (iii) estudo randomizado e controlado (ERC), (iv) população que incluísse indivíduos com o diagnóstico de perturbação do espectro do autismo, (v) intervenção farmacológica para a insónia, (vi) fármaco utilizado comparado com placebo ou outro fármaco, (vii) resultado que avaliasse as alterações no sono. Os estudos eram excluídos se: (i) reportassem resultados duplicados, (ii) resultados que não especificassem as alterações no sono em indivíduos com perturbação do espectro do autismo, (iii) estudos realizados em animais.

Extração e síntese de dados

Usando os critérios de elegibilidade supramencionados, os títulos e resumos dos estudos resultantes da pesquisa inicial foram analisados. As versões completas dos artigos potencialmente relevantes foram obtidas e foi examinada a sua elegibilidade. O fluxograma PRISMA (*Figura 1*) (24) fornece informação detalhada.

Os seguintes dados foram extraídos, de forma independente, dos artigos selecionados: nome do autor e ano de publicação, tipo de estudo, características da população, número de participantes, idade média dos participantes, fármaco e dose utilizados, método de controlo,

duração do estudo, método de avaliação, resultados e efeitos secundários. As medidas de sumarização dos resultados incluíram o valor p dos parâmetros analisados e a diferença média e respetivo desvio padrão entre o fármaco e o controlo. Se a diferença média entre o fármaco e o controlo, tendo em conta o valor de base, não fosse reportada este valor calculava-se segundo a seguinte equação:

Diferença média entre o fármaco e o controlo, tendo em conta o valor de base=

(valor médio dos indivíduos em tratamento- valor médio antes do tratamento) - (valor médio dos indivíduos controlo-valor médio antes do tratamento)

Avaliação da qualidade

A qualidade dos estudos incluídos avaliou-se, independentemente, através da Escala de Jadad, (25) não condicionando a exclusão dos artigos. A escala varia numa classificação de 0 a 5 atribuindo-se, 1 ponto se for realizada a randomização, 1 ponto se esta for realizada corretamente, 1 ponto se os estudos forem cegos, 1 ponto se este procedimento for realizado corretamente e 1 ponto se o destino de todos os participantes do estudo for conhecido.

RESULTADOS

Seleção dos estudos e avaliação da qualidade

Na pesquisa bibliográfica eletrônica obtiveram-se 378 artigos (54 da *PubMed* e 324 da *EMBASE*). Foram ainda incluídos 10 estudos após pesquisa manual das referências dos artigos elegíveis para leitura integral. Destes, eliminaram-se 30 artigos duplicados e 309 após análise dos títulos e resumos. Após a leitura da versão completa dos 49 artigos potencialmente elegíveis foram eliminados 34 por não se tratarem de estudos randomizados e controlados, 3 por repetirem a população de um artigo incluído, 2 por apresentarem um número insignificativo de indivíduos com PEA dentro do total do grupo em estudo e 3 por não reportarem alterações do sono como resultados. Assim, apenas 7 estudos (26–32) cumpriram todos os critérios de inclusão tendo sido introduzidos na revisão. A *Figura 1* ilustra o fluxograma PRISMA 2009 com a sumarização do processo de seleção de estudos.

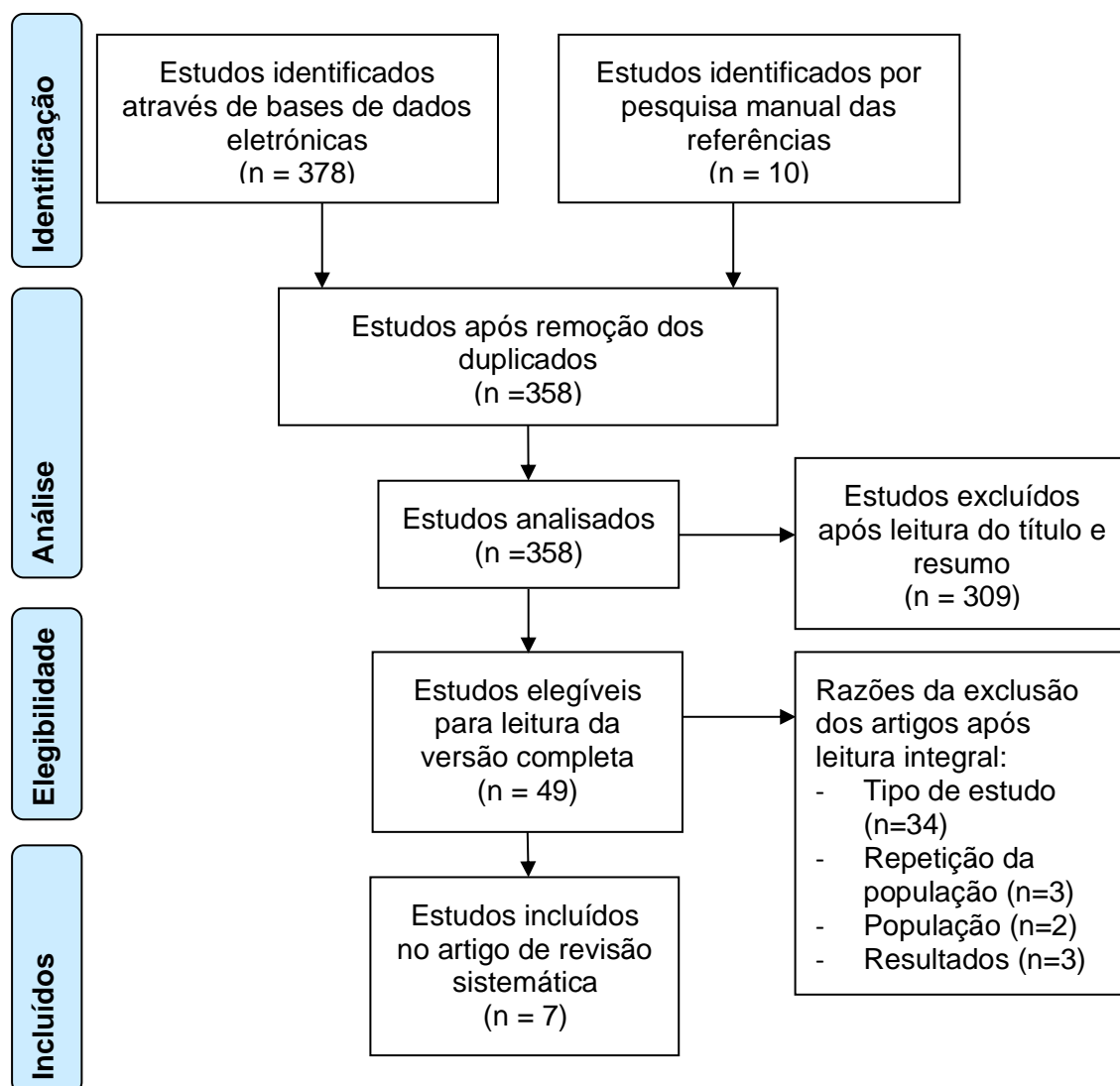


Figura 1- Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos

A qualidade dos artigos foi classificada de 0 a 5 através da Escala de Jadad, demonstrada na Tabela 1. Dos 7 artigos incluídos, 5 obtiveram a cotação máxima. O estudo de Reynolds e colaboradores (27), foi cotado com menos um ponto visto que apenas realizou uma semi-randomização, foi realizada a randomização das crianças com valores de ferritina no limite inferior da normalidade, porém, as crianças com valores baixos de ferritina não foram randomizados, sendo automaticamente inseridas no grupo de tratamento. O estudo de Garstang e Wallis, (32) por ter sofrido uma falha no processo de tornar indistinguíveis os indivíduos do grupo submetido a tratamento do grupo controlo, foi cotado com menos um ponto.

Caraterísticas dos estudos elegíveis

Todos os sete estudos incluídos na revisão eram estudos randomizados e controlados, seis duplo-cegos e um triplo-cego, dos sete, quatro eram cruzados. Dos artigos incluídos na análise: um estudou a agomelatina, um estudou o sulfato ferroso e cinco estudaram a melatonina. Os estudos foram realizados em Espanha (26), Itália (29), Norte de Inglaterra (30), Canadá (31) e Reino Unido (32), e dois eram multicêntricos, um envolveu 4 centros (3 situados nos Estados Unidos da América e 1 no Canadá) (27) e o outro (28) 14 centros nos Estados Unidos da América e 10 na Europa (Reino Unido, França, Holanda e Finlândia). Os estudos revistos incluíram um número total de 387 participantes: 107 pertenciam aos estudos cruzados e dos restantes 280, 141 pertenciam ao grupo de tratamento e 139 ao grupo de controlo. A idade média dos indivíduos incluídos foi de 9,39 anos.

Os parâmetros *tempo total de sono*, *latência do sono* e *número de despertares do sono* ou *minutos acordados após adormecer* escolheram-se como *outcomes* primários na avaliação da qualidade de sono, uma vez que foram os parâmetros mais abordados para tal nos artigos incluídos nesta revisão.

Um sumário dos resultados dos estudos incluídos na revisão é apresentado na Tabela 1.

O estudo de Ballester e colaboradores (26) incluía 25 adultos com diagnóstico de PEA, segundo o DSM-5, e insónia cumprindo os critérios de diagnóstico da ICSD-3 com uma cronicidade de pelo menos 6 meses. Após 1 mês de intervenção comportamental, foram tratados com agomelatina (25 mg/dia) ou placebo por dois períodos de 12 semanas, com um *washout* de 2 semanas entre os períodos de tratamento. Todos os participantes apresentavam défice intelectual. A qualidade do sono foi avaliada por *Ambulatory circadian monitoring* (ACM), nas semanas 1 e 12 de ambos os períodos de tratamento, e diário. Relativamente ao placebo, a eficácia da agomelatina mostrou-se estatisticamente

significativa no aumento de *tempo total de sono* ($p=0.016$), com um aumento de 51 minutos de sono relativamente ao valor de base; no entanto, não houve significância estatística na diminuição do *tempo de latência* ($p=0.399$), no *número de despertares noturnos* ($p=0.28$), nem nos *minutos acordados após adormecer* ($p=0.20$).

No estudo de Reynolds e colaboradores (27), 20 crianças com PEA (segundo o DSM-5 e confirmado pela *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS)), insónia (tempo de latência de sono igual ou superior a 40 minutos durante pelo menos 3 noites por semana ou pelo menos três despertares noturnos que durassem mais de 20 minutos ou necessitassem de intervenção parental, reportada pelos pais), não mencionando se coexistia síndrome das pernas inquietas, e valores baixos (<17 ng/mL) ou no limite inferior da normalidade (entre 17 e 50 ng/mL) de ferritina sérica (valor de referência para esta faixa etária encontra-se entre 7-140 ng/mL,(33) porém, neste estudo o limite inferior da normalidade clínico considerado foi 10 ng/mL que laboratorialmente corresponde a 17 ng/mL). As crianças que cumpriam estes critérios foram tratadas com sulfato ferroso (3 mg/kg/dia) ou placebo durante 12 semanas; crianças com valores de ferritina no limite inferior da normalidade eram randomizadas e incluídas no grupo placebo ou no grupo de tratamento, no entanto, crianças com valores de ferritina baixos eram automaticamente selecionadas para o grupo de tratamento. O sono foi avaliado por actigrafia, antes e após as 12 semanas de tratamento, e questionários realizados a cada 4 semanas. Dos parâmetros avaliados, mais precisamente a *latência do sono* e *minutos acordados após adormecer*, nenhum se revelou estatisticamente significativo, $p=0.22$ e $p=0.29$, respetivamente.

No estudo de Gringras e colaboradores (28), 100 crianças com PEA (segundo o DSM-5 ou a ICD-10) ou doenças neurogénicas com insónia (duração total de sono igual ou inferior a 6 horas ou mais de 30 minutos de tempo de latência em pelo menos 3 de 5 noites, segundo os pais) receberam melatonina de libertação prolongada (entre 2-5 mg/dia) ou placebo durante 13 semanas, após 2 semanas de placebo para ambos os grupos de tratamento. A monitorização da qualidade do sono foi realizada por diário e actigrafia, nas 3ª e 15ª semanas de tratamento. Em comparação com o placebo, o grupo dos indivíduos que fizeram melatonina mostrou um *aumento do tempo total de sono* ($p=0.034$), aumentando 32,43 minutos em relação ao valor inicial, e na *redução da latência do sono* ($p=0.011$), reduzindo 25,30 minutos em relação ao valor de base, ambos estatisticamente significativos. Por outro lado, nem no *número de despertares noturnos* ($p=0.474$) nem nos *minutos acordados após adormecer* ($p=0.981$) houve uma redução significativa com a implementação da melatonina.

No estudo de Cortesi e colaboradores (29), 160 crianças com PEA (diagnóstico segundo o DSM-IV confirmado pelos instrumentos *Autistic Diagnostic Interview-revised* (ADI-R) e ADOS) e insónia (tempo de latência e minutos acordados após adormecer superior a 30 minutos, em pelo menos 3 noites por semana) foram tratadas com 3 mg de melatonina (2 mg de libertação prolongada e 1 mg de libertação rápida) e placebo, associadas ou não a intervenção comportamental, durante 12 semanas. A qualidade de sono foi quantificada por actigrafia no início do estudo e após as 12 semanas de tratamento. Neste estudo, a melatonina levou a um aumento de 67,59 minutos no *tempo total de sono*, uma redução de 37,4 minutos na *latência do sono*, 2,74 *despertares noturnos* e 31,9 *minutos acordados após adormecer*, em relação ao valor de base quando comparado com placebo; todos estes 4 parâmetros revelaram-se estatisticamente significativos ($p < 0.001$).

No estudo de Wright e colaboradores (30), 20 crianças com diagnóstico de PEA (segundo a ICD-10 e, no caso de dúvida, confirmado por ADI-R e ADOS) e insónia (aumento do tempo de latência ou dos despertares noturnos ou redução do tempo total do sono) foram tratados com melatonina (2-10 mg/dia) ou placebo por dois períodos de 12 semanas com um *washout* de 4 semanas entre os períodos de tratamento; antes e após o tratamento foram realizadas 4 semanas de placebo para ambos os grupos de estudo. Diários e questionários foram utilizados para monitorizar a qualidade do sono, sendo que os questionários eram realizados no início e fim de ambos os períodos de 12 semanas de estudo. Relativamente ao placebo, a eficácia da melatonina mostrou-se estatisticamente significativa no aumento de *tempo total de sono* ($p=0.002$), com um acréscimo de 52,3 minutos de sono relativamente ao valor de base, e na diminuição do *tempo de latência* ($p=0.004$), com uma diminuição de 46,7 minutos em relação ao tempo inicial. Porém, não se encontrou significância estatística no *número de despertares noturnos* ($p=0.209$).

No estudo de Wasdell e colaboradores (31), 51 crianças com perturbações do neurodesenvolvimento, das quais 16 foram diagnosticadas com PEA e insónia crónica (superior a 18 meses) receberam 5 mg de melatonina (4 mg de libertação prolongada e 1 mg de libertação rápida), permitindo-se um escalonamento até um máximo de 15 mg ou placebo por dois períodos de 10 dias intercalados por 3 a 5 dias de *washout*. O método de avaliação da qualidade do sono foi por intermédio de questionários e actigrafia. Para a população de crianças portadoras de PEA isoladamente foi apenas mencionado que se encontrou significância estatística ($p < 0.01$) no aumento de *tempo total de sono* e na redução de *latência do sono*.

No estudo de Garstang e Wallis, (32), 11 crianças com PEA, diagnosticadas por um Psiquiatra ou Pediatra Consultor e insónia (tempo de latência superior a 60 minutos ou

despertares noturnos que necessitassem de apoio parental, durante os últimos 6 meses causando angústia quer nos pais quer na criança) foram tratadas com 5 mg de melatonina e placebo, por dois períodos de 4 semanas com um *washout* de 1 semana entre os dois períodos de tratamento. O diário foi o método utilizado para avaliação do sono. Este estudo revelou um aumento de 65,4 minutos no *tempo total de sono* e um decréscimo de 51 minutos no *tempo de latência* e de 0,18 *despertares noturnos*.

Efeitos secundários

Dos estudos incluídos nesta revisão não houve nenhum que relatasse efeitos secundários de maior importância. O uso da agomelatina foi bem tolerado na maioria dos participantes do estudo de Ballester e colaboradores (2019), no entanto, um dos participantes sofreu um aumento do valor das transaminases, valor este que já se encontrava no limite superior do normal previamente ao início da toma de agomelatina. No estudo realizado por Reynolds e colaboradores (2019) o uso de sulfato ferroso levou a alterações gastrointestinais ligeiras em 1 indivíduo e alteração da coloração da dentição e fezes em 3 participantes. Nos estudos de Cortesi e colaboradores (2012), Wright e colaboradores (2011) e Wasdell e colaboradores (2008) não foram evidenciados quaisquer efeitos secundários, enquanto que no estudo de Gringras e colaboradores (2017) mencionaram uma maior prevalência de cefaleia, sonolência e cansaço no grupo tratado com melatonina quando comparado com o grupo placebo; o estudo de Garstang e Wallis (2006) não avaliou os efeitos secundários ao longo do estudo.

Estudo	Tipo de estudo	Características da população	Nº	Idade média	Fármaco e dose (dia)	Controlo	Duração semanas	Método de avaliação	Resultados						Efeitos secundários	Score de Jadad
									Tempo total de sono		Latência de sono		Número de despertares noturnos (A) Minutos acordados após adormecer (B)			
									DM (DP) minutos	valor p	DM (DP) minutos	valor p	A: número	valor p		
Ballester e col., 2019	ERC cruzado triplo-cego	Adultos com PEA (DSM-5) com insónia	25	35	Agomelatina, 25 mg	Placebo	12	ACM e diário	DM (DP) minutos	0.016 ^b	-3,00 ^c (NR)	0.399 ^b	A: 0,10 ^c (NR) B: -17,00 ^c (NR)	0.28 ^b 0.20 ^b	→ Efeito adverso (1 participante): aumento do valor das aminotransferases	5
Reynolds e col., 2019	ERC duplo-cego multicêntrico	Crianças com PEA (DSM-IV) e níveis de ferritina no LIN com insónia	20	5.84	Sulfato ferroso, 3 mg/kg	Placebo	12	Actigrafia e questionário	NR	NR	-11,00 (NR)	0.22	A: NR B: -7,70 (NR)	0.29	→ Alterações gastrointestinais ligeiras → Coloração da dentição e fezes	4
Gringás e col., 2017	ERC duplo-cego multicêntrico	Crianças com PEA (DSM-5/IV ou ICD-10) ou DNG com insónia	100	8.7	Melatonina LP, 2-5 mg	Placebo	13	Diário e actigrafia ^d	32,43 (151,07 ^c)	0.034	-25,30 (97,88 ^c)	0.011	A: -0,09 (1,29 ^c) B: -0,08 (34,89 ^c)	0.474 0.981	→ Cefaleia → Sonolência → Cansaço	5
Cortesi e col., 2012	ERC duplo-cego	Crianças com PEA (DSM-IV) com insónia	160	7	Melatonina, 3 mg (1 mg LR e 2 mg LP)	Placebo	12	Actigrafia	67,59 ^c (NR)	<0.001	-37,40 ^c (NR)	<0.001	A: -2,74 ^c (NR) B: -31,90 ^c (NR)	<0.001 <0.001	Sem evidência	5
Wright e col., 2011	ERC cruzado duplo-cego	Crianças com PEA (ICD-10) com insónia	20	9	Melatonina, 2-10 mg	Placebo	12	Diário e questionários	52,30 (55,10)	0.002	-46,70 (55,00)	0.004	A: -0,10 (0,40) B: NR	0.209	Sem evidência	5
Wasdell e col., 2007	ERC cruzado duplo-cego	Crianças com Perturbação do Neurodesenvolvimento (32% PEA) com insónia	51 (16 com PEA)	7.38	Melatonina, 5-15 mg (1 mg LR; 4 mg de LP)	Placebo	1.4	Actigrafia e questionários	NR	<0.010	NR	<0.010	A: NR B: NR	NR	Sem evidência	5
Garstang e Wallis, 2006	ERC cruzado duplo-cego	Crianças com PEA e insónia	11	8.6	Melatonina, 5 mg	Placebo	4	Diário	65,40 ^c (NR)	NR	-51,00 ^c (NR)	NR	A: -0,18 ^c (NR) B: NR	NR	NR	4

Col., colaboradores; DM, diferença média entre fármaco e controlo tendo em conta o valor de base; DP, desvio padrão; ECR Estudo controlado e randomizado; LP, libertação prolongada; LR, libertação rápida; NR, não reportado; DNG, doenças neurogénicas; ACM ambulatory circadian monitoring; LIN limite inferior do normal;

^a Número de participantes

^b Valor p compara pós tratamento vs pré tratamento e não tratamento vs controlo

^c Valor calculado

^d Maioria dos participantes recusou o uso da actigrafia

DISCUSSÃO

Sumário da evidência

Esta revisão sistemática encontrou evidências de que o principal fármaco estudado para o tratamento farmacológico da insónia na perturbação do espectro do autismo seja a melatonina, a qual foi o principal alvo de escrutínio científico da sua eficácia, na realização de estudos randomizados e controlados. A melatonina foi comparada com placebo em todos os estudos realizados, num período que variava entre 10 dias e 13 semanas e a amostra estudada era sempre constituída por crianças. Todos os estudos foram consistentes em reportar uma melhoria significativa dos parâmetros *tempo total de sono* e *latência do sono*, tendo-se encontrado significância estatística para os mesmos, em todos os estudos, exceto no estudo de Garstang e Wallis (2006) uma vez que o valor de p não foi calculado. Houve um acréscimo no *tempo total do sono* que divergiu entre 32,43 a 67,59 minutos e no *tempo de latência* houve uma diminuição de tempo que variou entre os 25,30 minutos e os 51 minutos. Em relação ao *número de despertares noturnos* e *minutos acordados após adormecer*, apesar de haver uma diminuição que variava entre 0,09 a 2,74 despertares e de 0,08 a 31,90 minutos, respetivamente, a significância estatística dos resultados não foi congruente.

Os outros fármacos, relativamente aos quais foram encontrados estudos randomizados e controlados, foram a agomelatina e o sulfato ferroso. Todavia, é importante referir que a amostra de ambos era demasiado pequena.

A agomelatina constitui um análogo da melatonina, cujo interesse tem vindo a aumentar devido ao impacto significativo da melatonina no sono. Foi desenvolvido como fármaco antidepressivo, sendo por isso utilizado em perturbações depressivas, mas também de ansiedade e perturbações do sono do ritmo circadiano (34). Foi encontrado apenas um estudo relativo ao uso de agomelatina, em adultos, que revelou uma melhoria estatisticamente significativa do *tempo total do sono*, com um aumento de 51 minutos, mas não dos outros parâmetros.

Acredita-se que haja uma grande incidência de défice de ferro nos portadores da PEA, que varia entre 8 a 52%, (27) sendo este frequentemente relacionado com o surgimento de perturbações do sono. Está documentada uma correlação entre a anemia e a síndrome das pernas inquietas tendo-se, recentemente, evidenciado que, mesmo na ausência de anemia, níveis baixos de ferritina levariam a esta síndrome. É comum que em indivíduos diagnosticados com insónia, muitas das vezes severa, esta se correlaciona com a síndrome

das pernas inquietas, sendo nestes casos apontada por alguns autores como a causa da insónia. (33) O estudo de Dosman e colaboradores, demonstrou que a suplementação com sulfato ferroso levava a uma melhoria na síndrome das pernas inquietas em indivíduos com PEA (35) e o estudo de Kryger e colaboradores,(33) evidenciou através de 3 casos clínicos de 3 adolescentes sem PEA com insónia, síndrome das pernas inquietas e níveis baixos de ferritina que a suplementação com sulfato ferroso levava a uma melhoria significativa da insónia com uma diminuição, que variou entre 10 e 70 minutos, no *tempo de latência do sono*. Contudo, no estudo randomizado e controlado de Reynolds e colaboradores, incluído nesta revisão sistemática, não foi evidenciada nenhuma melhoria, estatisticamente significativa, nos parâmetros da insónia.

Todos os fármacos incluídos nesta revisão sistemática se mostraram seguros.

Resultados secundários

O objetivo desta revisão passou por avaliar a existência ou ausência de melhorias no sono das diferentes opções farmacológicas utilizadas no tratamento da insónia em portadores da PEA. Além destes resultados, alguns dos artigos incluídos reportaram outros parâmetros cientificamente relevantes, que corroboram a evidência científica atual.

A investigação demonstrou que a insónia está associada a alterações comportamentais e cognitivas. Deste modo, um dos principais parâmetros secundários estudados, essencialmente em estudos com a melatonina, foi a influência farmacológica na melhoria da qualidade do sono e a sua relação com o comportamento diário nos portadores da PEA. Segundo Wright e colaboradores (2011)., verificou-se uma melhoria no comportamento diário das crianças tratadas com melatonina quando comparadas com a toma de placebo; este resultado tem vindo a ser verificado por inúmeros estudos, tanto em crianças com PEA (36,37) como em crianças com outras perturbações do neurodesenvolvimento. (38)

A insónia dos indivíduos com PEA também tem efeitos negativos nos seus cuidadores. Nesse contexto, diversos estudos avaliaram os benefícios do tratamento da insónia dos doentes com PEA, na qualidade de vida dos seus cuidadores. No estudo realizado em crianças com perturbações do neurodesenvolvimento de Wasdell e colaboradores (2008). foi demonstrada uma redução significativa no stress familiar ($p < 0.05$), o mesmo não tendo sido evidenciado no estudo de Wright e colaboradores (2011). Segundo estes autores, a discrepância pode dever-se ao facto da escala de avaliação da qualidade de vida dos cuidadores que usaram não ser tão sensível quanto o instrumento utilizado por Wasdell e colaboradores (2008).

Para avaliar este impacto da melatonina no comportamento das crianças com PEA e na qualidade de vida dos seus cuidadores, recentemente foi realizado um estudo randomizado e controlado por Schroder e colaboradores (39) utilizando a mesma população de Gringras e colaboradores. (28) Evidenciou-se que o tratamento com melatonina levava a uma melhoria significativa no comportamento externalizante ($p=0.008$), que corresponde a comportamentos dirigidos ao ambiente externo, havendo uma melhoria na hiperatividade e inatenção e na conduta, quando comparado com placebo, no entanto, tal não aconteceu com os comportamentos internalizantes. Quanto à interferência da melatonina na qualidade de vida dos cuidadores, estes mostraram-se clinicamente e estatisticamente significativos ($p=0.01$), porém, Schroder e colaboradores atribui este resultado principalmente à melhoria do comportamento e não à melhoria do sono dos indivíduos com PEA.

No estudo de Cortesi e colaboradores, para além do grupo que tomou melatonina e do grupo placebo, foram criados outros grupos ativos de comparação: melatonina associada a intervenção comportamental e de intervenção comportamental isoladamente. O estudo revelou que qualquer um dos grupos ativos apresentava melhorias na qualidade do sono, ao fim de 12 semanas de intervenção, quando comparado com placebo. Evidenciou-se ainda, que a combinação de tratamentos (intervenção comportamental com melatonina) era o que apresentava maior benefício no tratamento da insónia, seguido da melatonina isoladamente e finalmente pelo uso de intervenções comportamentais isoladas.

Melatonina, Insónia e Perturbação do Espectro do Autismo

A evidência demonstra que a maioria dos estudos randomizados e controlados realizados em portadores da PEA para o tratamento da insónia se focam no uso da melatonina.

A melatonina endógena (N-acetil-5-metoxitriptamina) é uma hormona produzida predominantemente pela glândula pineal a partir do aminoácido triptofano. Esta é sintetizada e libertada imediatamente após o escurecer, com um pico de secreção entre as duas e quatro horas da manhã, e a sua produção começa a diminuir na segunda metade da noite, sendo a sua produção inibida pela luminosidade. A principal função da melatonina é a regulação do sono através do estabelecimento do ritmo circadiano, no entanto pensa-se que também apresenta propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, endócrinas, imunológicas e de regulação da plasticidade sináptica. (37,40,41)

A diminuição dos níveis de melatonina, através de lesões da glândula pineal, calcificação da glândula (comum no processo de envelhecimento fisiológico) ou pinealectomia, está associada a distúrbios do sono; nestes casos, a suplementação com melatonina exógena

parece levar a uma melhoria da sintomatologia. (42) Estudos sugerem que os indivíduos com perturbação do espectro do autismo apresentam uma desregulação da melatonina que inclui um atraso no pico da melatonina, uma redução da amplitude e alterações na expressão dos genes da melatonina (genes envolvidos na síntese, metabolismo e nos recetores da melatonina), podendo manifestar-se na dessincronização do ritmo circadiano. Alguns autores encontraram até uma redução dos níveis de melatonina e dos seus metabolitos em amostras de sangue, saliva e urina, nos portadores de PEA quando comparados com indivíduos sem PEA. (43)

Apesar da melatonina exógena ser utilizada há décadas por pessoas que trabalham por turnos, com *jet lag* e insónia, até muito recentemente uma formulação de libertação prolongada com 2 mg de melatonina era a única com licença para ser utilizada, em monoterapia, no tratamento a curto prazo da insónia primária em doentes com idade igual ou superior a 55 anos. Em 2018, a Agência Europeia do Medicamento aprovou o uso de melatonina de libertação prolongada, 1 e 5 mg, em crianças dos 2 aos 18 anos, com diagnóstico de insónia e Perturbação do Espectro do Autismo ou Síndrome de Smith-Magenis, após decidir que os benefícios superavam os riscos. (42,44)

Atualmente, não estão identificados riscos de maior importância pela toma de melatonina, sendo os efeitos secundários mais comuns a sonolência, cansaço, alterações do humor, cefaleias, irritabilidade, agressão e sensação de privação. Os estudos randomizados e controlados incluídos nesta revisão sistemática são de curta duração e deste modo, não reportam efeitos secundários a longo prazo. O principal potencial efeito secundário é o atraso da maturação e desenvolvimento sexual. Diversos estudos têm-se focado nos efeitos adversos a longo prazo, nomeadamente desta sua relação com a puberdade. Carr e colaboradores (34) estudou a eficácia e segurança da melatonina em 41 crianças, com uma duração média de 4,3 anos, determinando que não havia evidência de preocupações relativamente à segurança da melatonina a longo prazo, não tendo identificado nem regressão no desenvolvimento nem puberdade precoce. Estes resultados foram corroborados por Malow e colaboradores, (45) em que neste estudo observaram-se os efeitos a longo prazo da melatonina em 80 crianças e adolescentes, concluindo que a melatonina é um fármaco seguro e não provoca alterações no crescimento e desenvolvimento. Os efeitos secundários reportados foram ligeiros com manifestações como o cansaço e sonolência.

Limitações

Apesar da grande prevalência da insónia nos portadores de PEA, só foram encontrados sete estudos randomizados e controlados, impedindo uma evidência robusta com base nesta revisão. Uma das razões para a falta de estudos prende-se com o facto das investigações efetuadas nas perturbações do espectro do autismo serem realizadas, maioritariamente, em crianças; ERC em crianças são mais desafiantes de realizar devido às particularidades das crianças, mas sobretudo a questões éticas. (46) Para além disso, nos adultos com PEA a falta de interesse e investimento leva a uma acentuada diminuição de estudos em adultos, sendo que os existentes têm amostras pequenas e não representativas da vasta população de indivíduos com PEA. (47)

A evidência demonstra que, apesar de poucos fármacos estarem aprovados para o tratamento da insónia em crianças, 46% das crianças com PEA encontravam-se a tomar pelo menos um fármaco para este diagnóstico. (22) Como observamos nesta revisão, apesar de estar descrita a utilização de fármacos como α -agonistas adrenérgicos, anti-histamínicos, agonistas dos recetores da melatonina, sedativo-hipnóticos, antidepressivos, antipsicóticos e anticonvulsivantes, não foi encontrado nenhum estudo randomizado e controlado acerca de qualquer um destes fármacos. No entanto, há estudos não randomizados e controlados que demonstram a eficácia na insónia de alguns destes fármacos como um estudo coorte que utilizou a clonidina, (48) um α -agonista adrenérgico, que se trata de um dos fármacos mais prescritos na insónia em crianças, e um estudo de caso com o ramelteon, (49) um agonista dos recetores da melatonina, onde ambos os fármacos se revelaram eficazes na redução do *tempo de latência do sono* e no *número de despertares noturnos*.

Esta revisão apresenta algumas limitações, nomeadamente o uso de apenas duas bases de dados e os critérios de inclusão e exclusão, como o idioma, que pode ter levado à exclusão de artigos clinicamente relevantes. Outra limitação passa pela não realização da meta-análise que poderia ter fornecido uma síntese dos resultados dos estudos. No entanto, uma vez que os métodos de avaliação e as populações eram heterogéneas, optou-se por uma análise qualitativa dos resultados.

Do mesmo modo, é importante referir as limitações dos artigos incluídos nesta revisão. Uma delas passa pela curta duração dos estudos, que para além de não permitir constatar os efeitos secundários a longo prazo, pode mesmo alterar a significância do estudo e a durabilidade da eficácia do tratamento. Para além disso, certos artigos não apresentavam um número de indivíduos suficiente na amostra, o que pode condicionar a validade interna,

por não ser representativa da população em estudo, e, por conseguinte, a validade externa. Os artigos incluídos contemplaram diferentes definições de insónia e de perturbação do espectro do autismo para selecionar os participantes, o que condicionou uma amostra heterogénea, para além disto, na maioria dos artigos não foi caracterizado o grau severidade de PEA, nomeadamente a presença de debilidade intelectual e nível de dependência, ou a associação de outras patologias como epilepsia ou hiperatividade e inatenção; adicionalmente, por vezes, incluíam-se em certos estudos crianças com outras doenças neurogénicas. A heterogeneidade das doses utilizadas também pode ter condicionado os resultados do estudo. Outra limitação, prende-se com o facto de a actigrafia e o ACM serem claramente superiores, em termos de exatidão e precisão, relativamente aos diários do sono e questionários realizados pelos pais ou cuidadores na avaliação da qualidade do sono; estes foram utilizados por alguns estudos, por opção dos investigadores ou simplesmente porque os indivíduos se recusavam a utilizar o aparelho ou removiam-no durante a noite. Muitos dos estudos incluídos são cruzados e, embora a metabolização da melatonina pelo fígado seja rápida, com um *washout* de 4 a 8 horas, retornando ao fim deste período aos níveis basais, (42) não existe evidência que suporte que a prévia toma de melatonina seja totalmente inócua e não condicione os resultados quando os indivíduos da fase inicial tratados com melatonina trocam de braço de estudo.

O estudo de Reynolds e colaboradores, (27) apresenta uma limitação particular relacionada com o método de randomização dos participantes. Apesar da correta randomização das crianças com valores de ferritina no limite inferior da normalidade, crianças com valores baixos de ferritina foram automaticamente incluídos no grupo de tratamento o que pode interferir com os resultados do estudo.

Implicações para o futuro

Esta revisão claramente identificou a necessidade da realização de estudos bem desenhados e robustos, como estudos randomizados e controlados, de outros fármacos, para além da melatonina, para o tratamento da insónia, comparando-os com esta ou com placebo. Estes estudos deveriam ser realizados quer em crianças quer em adultos e necessitariam de avaliar a eficácia e segurança a curto e longo-prazo.

Posteriormente à realização dos estudos, seria importante o desenvolvimento de uma recomendação atualizada e baseada na evidência para a insónia dos portadores de perturbação do espectro do autismo. Nesta, seria importante definir claramente o diagnóstico da insónia e o seu tratamento em indivíduos com PEA. A aplicação da intervenção comportamental deve ser sempre a primeira linha de tratamento, para evitar o

abuso de fármacos na insónia comportamental, e, quando esta falhasse isoladamente seria sugerido recorrer ao tratamento farmacológico em associação.

Conclusão

A insónia apresenta uma elevada prevalência nos indivíduos com PEA, iniciando-se em crianças e mantendo-se em adultos, e o seu diagnóstico e tratamento tardios podem levar a complicações nefastas quer para a criança, como alterações do comportamento, emoção e cognição, quer para os pais ou cuidadores.

A melatonina demonstrou-se o fármaco mais estudado e com resultados promissores quer a nível da eficácia, quer a nível da segurança. A agomelatina mostrou-se eficaz e segura nos adultos, sendo crucial a realização de mais estudos, especialmente a longo-prazo. Apesar do sulfato ferroso não ter demonstrado eficácia, esta pode-se dever à diminuta amostra. Nenhum dos estudos analisados mostrou preocupação no que concerne à sua segurança.

Verifica-se a grande necessidade de mais estudos, principalmente estudos randomizados e controlados, particularmente com outros fármacos e em adultos, de modo a aumentar o conhecimento e tornar possível uma prescrição baseada na evidência.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em particular ao Excelentíssimo Senhor Professor Doutor António João Ferreira de Macedo e Santos, por ter aceite a orientação deste projeto, por me ter permitido realizar este trabalho numa área que muito aprecio, pela compreensão e disponibilidade, e por ter acreditado neste trabalho.

Ao Dr. Pedro Miguel Santos Oliveira, meu coorientador, um especial obrigada por todo o apoio, conhecimentos transmitidos e incentivo perante as dificuldades, que foram cruciais para a conclusão deste trabalho.

À minha mãe pelo amor, suporte e amparo não só durante a realização deste trabalho mas ao longo de todo este caminho.

Ao meu namorado pela paciência e amor, por acreditar em mim e me apoiar nos bons e maus momentos, ao longo deste projeto.

Ao meu avô a quem recorro nos momentos de dificuldade e que certamente iria estar orgulhoso de todo este trabalho.

À minha família em especial ao Manuel, avó, tio, primas e Lucinda agradeço o apoio, paciência e carinho constante.

A Coimbra e às minhas amigas, em especial à Inês de Castro, pela equipa que formamos, por tornar possível e divertida a realização deste trabalho e todo o percurso académico e pela amizade que será para a vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Psychiatric Association. DSM-5 Diagnostic Classification. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 2013.
2. Mazzone L, Postorino V, Siracusano M, Riccioni A, Curatolo P. The Relationship between Sleep Problems, Neurobiological Alterations, Core Symptoms of Autism Spectrum Disorder, and Psychiatric Comorbidities. *J Clin Med*. 2018;7(5):102.
3. Hohn VD, de Veld DMJ, Mataw KJS, van Someren EJW, Begeer S. Insomnia Severity in Adults with Autism Spectrum Disorder is Associated with sensory Hyper-Reactivity and Social Skill Impairment. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2019;49(5):2146–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-019-03891-8>
4. World Health Organization [Internet]. Autism spectrum disorders. 2019 [cited 2020 Oct 8]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
5. Miano S, Ferri R. Epidemiology and Management of Insomnia in Children with Autistic Spectrum Disorders. *Pediatr Drugs*. 2010;12(2):75–84.
6. Richdale AL, Schreck KA. Sleep problems in autism spectrum disorders: Prevalence, nature, & possible biopsychosocial aetiologies. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2009;13(6):403–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2009.02.003>
7. Herrmann S. Counting Sheep: Sleep Disorders in Children With Autism Spectrum Disorders. *J Pediatr Heal Care* [Internet]. 2016;30(2):143–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedhc.2015.07.003>
8. Malow BA, Marzec ML, McGrew SG, Wang L, Henderson LM, Stone WL. Characterizing sleep in children with autism spectrum disorders: A multidimensional approach. *Sleep*. 2006;29(12):1563–71.
9. Corkum P, Davidson FD, Tan-Macneill K, Weiss SK. Sleep in children with neurodevelopmental disorders: A focus on insomnia in children with ADHD and ASD. *Sleep Med Clin* [Internet]. 2014;9(2):149–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsmc.2014.02.006>
10. Wiggs L, Stores G. Sleep Patterns and Sleep Disorders in Children with Autistic Spectrum Disorders. *Sleep*. 2006;29(12):372–80.
11. Goldman SE, Alder ML, Burgess HJ, Corbett BA, Hundley R, Wofford D, et al. Characterizing sleep in adolescents and adults with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2017;47(6):1682–95.
12. Posar A, Visconti P. Sleep problems in children with autism spectrum disorder. *Pediatr Ann*. 2020;49(6):e278–82.
13. Johnson KP, Malow BA. Assessment and Pharmacologic Treatment of Sleep Disturbance in Autism. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2008;17(4):773–85.

14. Ali N, Rigney G, Weiss SK, Brown CA, Constantin E, Godbout R, et al. Optimizing an eHealth insomnia intervention for children with neurodevelopmental disorders: a Delphi study. *Sleep Heal* [Internet]. 2018;4(2):224–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2017.12.008>
15. Limoges É, Bolduc C, Berthiaume C, Mottron L, Godbout R. Relationship between poor sleep and daytime cognitive performance in young adults with autism. *Res Dev Disabil*. 2013;34(4):1322–35.
16. Hundley RJ, Shui A, Malow BA. Relationship Between Subtypes of Restricted and Repetitive Behaviors and Sleep Disturbance in Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(11):3448–57.
17. Kirkpatrick B, Gilroy SP, Leader G. Qualitative study on parents' perspectives of the familial impact of living with a child with autism spectrum disorder who experiences insomnia. *Sleep Med* [Internet]. 2019;62:59–68. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.01.032>
18. Richdale AL. Sleep problems in autism: Prevalence, cause, and intervention. *Dev Med Child Neurol*. 1999;41(1):60–6.
19. Reed HE, McGrew SG, Artibee K, Surdkya K, Goldman SE, Frank K, et al. of Child Neurology Workshops in Autism. 2009;936–45.
20. Nunes ML, Bruni O. Insônia na infância e adolescência: aspectos clínicos, diagnóstico e abordagem terapêutica. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2015;91(6):S26–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2015.08.006>
21. Relia S, Ekambaram V. Pharmacological Approach to Sleep Disturbances in Autism Spectrum Disorders with Psychiatric Comorbidities: A Literature Review. *Med Sci* [Internet]. 2018 Oct 25;6(4):95. Available from: <http://www.mdpi.com/2076-3271/6/4/95>
22. Malow BA, Katz T, Reynolds AM, Shui A, Carno M, Connolly H V., et al. Sleep difficulties and medications in children with Autism spectrum disorders: A registry study. *Pediatrics*. 2016;137(February):S98–104.
23. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009;
24. PRISMA. PRISMA Flow Diagram. PRISMA. 2009.
25. Appendix: Jadad Scale for Reporting Randomized Controlled Trials. In: Evidence-based Obstetric Anesthesia. 2007.
26. Ballester P, Martínez MJ, Inda MDM, Javaloyes A, Richdale AL, Muriel J, et al. Evaluation of agomelatine for the treatment of sleep problems in adults with autism spectrum disorder and co-morbid intellectual disability. *J Psychopharmacol*. 2019;33(11):1395–406.
27. Reynolds AM, Connolly H V., Katz T, Goldman SE, Weiss SK, Halbower AC, et al.

- Randomized, Placebo-Controlled Trial of Ferrous Sulfate to Treat Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorders [Internet]. Vol. 104, *Pediatric Neurology*. Elsevier Inc.; 2020. 30–39 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.07.015>
28. Gringras P, Nir T, Breddy J, Frydman-Marom A, Findling RL. Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2017 Nov;56(11):948-957.e4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890856717316726>
 29. Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T, Panunzi S, Valente D. Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: A randomized placebo-controlled trial. *J Sleep Res*. 2012;21(6):700–9.
 30. Wright B, Sims D, Smart S, Alwazeer A, Alderson-Day B, Allgar V, et al. Melatonin versus placebo in children with autism spectrum conditions and severe sleep problems not amenable to behaviour management strategies: A randomised controlled crossover trial. *J Autism Dev Disord*. 2011;41(2):175–84.
 31. Wasdell MB, Jan JE, Bomben MM, Freeman RD, Rietveld WJ, Tai J, et al. A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. *J Pineal Res*. 2008;44(1):57–64.
 32. Garstang J, Wallis M. Randomized controlled trial of melatonin for children with autistic spectrum disorders and sleep problems. *Child Care Health Dev* [Internet]. 2006 Sep;32(5):585–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2214.2006.00616.x>
 33. Kryger MH, Otake K, Foerster J. Low body stores of iron and restless legs syndrome: A correctable cause of insomnia in adolescents and teenagers. *Sleep Med*. 2002;3(2):127–32.
 34. Carr R, Wasdell MB, Hamilton D, Weiss MD, Freeman RD, Tai J, et al. Long-term effectiveness outcome of melatonin therapy in children with treatment-resistant circadian rhythm sleep disorders. *J Pineal Res*. 2007;43(4):351–9.
 35. Dosman CF, Brian JA, Drmic IE, Senthilselvan A, Harford MM, Smith RW, et al. Children With Autism: Effect of Iron Supplementation on Sleep and Ferritin. *Pediatr Neurol*. 2007;36(3):152–8.
 36. Malow B, Adkins KW, McGrew SG, Wang L, Goldman SE, Fawkes D, et al. Melatonin for sleep in children with autism: A controlled trial examining dose, tolerability, and outcomes. *J Autism Dev Disord*. 2012;42(8):1729–37.

37. Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(9):783–92.
38. Gringras P, Gamble C, Jones AP, Wiggs L, Williamson PR, Sutcliffe A, et al. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: Randomised double masked placebo controlled trial. *BMJ*. 2012;345(7882):1–16.
39. Schroder CM, Malow BA, Maras A, Melmed RD, Findling RL, Breddy J, et al. Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder: Impact on Child Behavior and Caregiver's Quality of Life. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2019;49(8):3218–30. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10803-019-04046-5>
40. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders. *Drug Ther Bull* [Internet]. 2015 Oct 15;53(10):117–20. Available from: <https://dtb.highwire.org/lookup/doi/10.1136/dtb.2015.10.0358>
41. Famuyiwa OO, Adewuya AO. Reflections on melatonin: Focus on child mental health. *Psychiatr Bull*. 2008;32(12):444–8.
42. Wirojatanan J, Jacquemont S, Diaz R, Bacalman S, Anders TF, Hagerman RJ, et al. The efficacy of melatonin for sleep problems in children with autism, fragile X syndrome, or autism and fragile X syndrome. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(2):145–50.
43. Carmassi C, Palagini L, Caruso D, Masci I, Nobili L, Vita A, et al. Systematic review of sleep disturbances and circadian sleep desynchronization in autism spectrum disorder: Toward an integrative model of a self-reinforcing loop. *Front Psychiatry*. 2019;10(JUN).
44. Efficacy and Safety of Slenyto for Insomnia in Children With ASD. *Case Med Res*. 2020;
45. Malow BA, Findling RL, Schroder CM, Maras A, Breddy J, Nir T, et al. Sleep, Growth, and Puberty After 2 Years of Prolonged-Release Melatonin in Children With Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.12.007>
46. Joseph PD, Craig JC, Caldwell PHY. Clinical trials in children. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(3):357–69.
47. Howlin P, Moss P. Adults with autism spectrum disorders. *Can J Psychiatry*. 2012;57(5):275–83.
48. Ming X, Gordon E, Kang N, Wagner GC. Use of clonidine in children with autism spectrum disorders. *Brain Dev*. 2008;30(7):454–60.
49. Stigler KA, Posey DJ, McDougle CJ. Ramelteon for Insomnia in Two Youths with Autistic Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 2006 Oct;16(5):631–6. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/cap.2006.16.631>

