



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

**Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"  
Faculdade de Filosofia e Ciências - campus de Marília, SP**

**GABRIELA MELLONI ZUCULO**

**COMPORTAMENTO, FLUÊNCIA VERBAL E RITMOS CIRCADIANOS EM  
INDIVÍDUOS COM O TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO (TEA) ANTES E  
APÓS O USO DE MELATONINA**

MARÍLIA  
2016

**GABRIELA MELLONI ZUCULO**

**CARACTERIZAÇÃO COMPORTAMENTAL E DA FLUÊNCIA VERBAL EM  
INDIVÍDUOS COM O TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO (TEA) ANTES E  
APÓS O TRATAMENTO COM MELATONINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fonoaudiologia da Faculdade de Filosofia e Ciências - UNESP - Câmpus de Marília (SP), para obtenção do título de mestre em fonoaudiologia.

Área de Concentração: Distúrbios da Comunicação Humana

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Luciana Pinato

Apoio: Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior - CAPES

MARÍLIA  
2016

Zuculo, Gabriela Melloni.  
Z94c Caracterização comportamental e da fluência verbal em indivíduos com o Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) antes e após o tratamento com melatonina / Gabriela Melloni Zuculo. – Marília, 2016.  
78 f. ; 30 cm.

Orientador: Luciana Pinato.  
Dissertação (Mestrado em Fonoaudiologia) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Filosofia e Ciências, 2016.

Bibliografia: f. 64-74

Financiamento: Capes

1. Autismo. 2. Cérebro - Desenvolvimento. 3. Fala. 4. Fonoaudiologia. 5. Melatonina. 6. Transtornos do sono. 7. Ritmos circadianos. I. Título.

CDD 616.8982

GABRIELA MELLONI ZUCULO

**CARACTERIZAÇÃO COMPORTAMENTAL E DA FLUÊNCIA VERBAL EM  
INDIVÍDUOS COM O TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO (TEA) ANTES E  
APÓS O TRATAMENTO COM MELATONINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fonoaudiologia, Área de Concentração Distúrbios da Comunicação Humana, da Faculdade de Filosofia e Ciências, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Campus de Marília (SP), para obtenção do título de Mestre em Fonoaudiologia.

**BANCA EXAMINADORA**

Orientador: \_\_\_\_\_

Dr<sup>a</sup> Luciana Pinato

Universidade Estadual Paulista – UNESP FFC/Marília-SP.

2º Examinador: \_\_\_\_\_

Dr. Bruno da Silva Brandão Gonçalves

Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP EPM/ São Paulo-SP.

3º Examinador: \_\_\_\_\_

Dr<sup>a</sup> Célia Maria Giacheti

Universidade Estadual Paulista – UNESP FFC/Marília-SP.

Marília, 19 de abril de 2016

*Dedico esse trabalho às famílias das crianças com TEA, que acreditam e valorizam as habilidades de seus filhos e juntos com profissionais da saúde e da educação tentam proporcionar maior independência e qualidade de vida às crianças.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado essa oportunidade de ampliar conhecimentos e então, de maneira singela, ajudar as crianças com TEA por meio de evidências científicas que possam embasar futuros tratamentos e terapias. Agradeço a Ele também pelas pessoas que passaram em minha vida ao longo desses 2 anos, na qual foi enriquecedor como pessoa e como profissional.

A minha orientadora Dra. Luciana Pinato que desde os meus primeiros anos na graduação me acolheu em seu grupo de pesquisa, confiou integralmente na minha dedicação, sempre com paciência me orientando, partilhando conhecimento, minha inspiração como profissional e grande responsável por este trabalho.

A meus essenciais colaboradores Dra. Célia Giacheti e Dr. Bruno Gonçalves que participaram da elaboração do projeto, acompanharam o desenvolvimento deste do início ao fim e contribuíram como banca de qualificação abrangendo a fonoaudiologia e a cronobiologia respectivamente e, portanto tornando este um trabalho interdisciplinar.

Ao neuropediatra Dr. Clay Brites que teve um primordial papel na elaboração do projeto, abordagem aos pais e pacientes e acompanhamento da execução das etapas do trabalho do início ao fim.

A Dra. Dionísia Lamônica, Dra. Silvia Ciasca, Dra. Agnes Fett-Conte e suas respectivas equipes de trabalho que se disponibilizaram para discussão da metodologia do trabalho e auxiliaram na seleção e organização dos pacientes participantes da pesquisa.

A Dra. Leila Guissoni e Dra. Larissa Berti por disponibilizar tempo para partilhar conhecimento.

A meus colegas de laboratório, em especial à fisioterapeuta Ana Luiza Decanini, à Graziela Santos e à fonoaudióloga Nathani Cristina Silva que colaboraram na etapa de coleta dos dados.

As várias instituições, clínicas e profissionais envolvidos que acreditam na importância da pesquisa científica para o embasamento da prática clínica, autorizaram seus pacientes a participarem deste estudo e auxiliaram neste processo.

Aos pais e familiares de todas as crianças que disponibilizaram tempo e paciência, confiando em nós e no propósito deste trabalho que é produzir conhecimento e assim contribuir nas intervenções com as crianças com TEA.

As crianças que participaram deste estudo e fizeram este estudo possível.

Aos meus professores de graduação e pós-graduação por todos os ensinamentos e por serem grandes exemplos na profissão.

Ao apoio financeiro concedido pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) durante a realização deste trabalho e pelo projeto Jovem pesquisador FAPESP concedido à orientadora deste estudo.

### **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

Ao meu bem mais precioso: minha família. Meus pais, irmão, avós que nunca me deixaram esquecer de ter fé e sem eles nada disso seria possível.

Aos meus amigos e psicólogos: o apoio de vocês também foi essencial para que eu concluísse este trabalho da melhor maneira possível.

*“Cada um só vê do universo aquilo que a sua sensibilidade ou a sua maneira de ser lhe permite. O universo pode ser muito mais vasto e muito mais diferente do que aquilo que é apenas o nosso mundo.”*

*(Agostinho da Silva)*

*De tudo ficaram três coisas...*

*A certeza de que estamos começando...*

*A certeza de que é preciso continuar...*

*A certeza de que podemos ser interrompidos*

*antes de terminar...*

*Façamos da interrupção um caminho novo...*

*Da queda, um passo de dança...*

*Do medo, uma escada...*

*Do sonho, uma ponte...*

*Da procura, um encontro!*

*(Fernando Sabino)*



## RESUMO

As características comuns ao quadro do Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) destacadas pelo DSM-5 são: déficit de comunicação, dificuldade em fazer amigos ou se relacionar, dependência de rotina, resistência a mudanças e obsessão por itens inapropriados. Tais comportamentos podem ser observados desde a infância, porém com variações em cada indivíduo, o que levou o TEA a ser considerado um “*continuum*” que varia de menos comprometido (leve) a muito comprometido (grave). Dentre a complexa sintomatologia do TEA nos diferentes graus destaca-se a alta prevalência de distúrbios de sono, com influência negativa nas alterações comportamentais, instabilidade de humor, déficits nas funções neurocognitivas, incluindo memória, atenção, criatividade verbal, flexibilidade cognitiva e raciocínio abstrato. Como possível causa dos distúrbios de sono nessa população, está o déficit na produção de melatonina, hormônio que tem dentre suas funções a modulação da qualidade do sono. Com o intuito de fornecer dados para futuros tratamentos visando à melhora da qualidade de vida de indivíduos com TEA, esse estudo teve como objetivo investigar parâmetros de ritmo sono-vigília, aspectos comportamentais e de fluência verbal, antes e após o uso de melatonina exógena em indivíduos com TEA leve. Indivíduos com TEA leve de ambos os gêneros, de 7 a 18 anos, foram avaliados por meio da Escala de sono para crianças (EDSC), actigrafia, Child Behavior Checklist (CBCL) e Teste de fluência verbal fonêmica antes e após o uso oral de melatonina (3mg). A análise estatística descritiva foi feita a partir da média e erro padrão da média ou do percentual nos diferentes parâmetros e a análise estatística inferencial foi feita a partir do teste Anova com o teste de Tukey (pós-teste) e o teste de correlação de Spearman. Os resultados mostraram que 55,5% dos participantes com TEA leve apresentam indicativo de ao menos um distúrbio de sono, sendo os maiores percentuais encontrados em distúrbios de hiperidrose de sono, distúrbios respiratórios de sono e distúrbios de início e manutenção de sono. O grupo que recebeu melatonina apresentou os menores percentuais de distúrbios de sono com exceção do

distúrbio de hiperidrose do sono. A análise da actigrafia mostrou que: o grupo TEA leve melatonina apresentou maior tempo total de sono em comparação aos outros grupos. Houve divergência sobre o ritmo atividade-reposo entre os parâmetros de fragmentação e amplitude do ritmo, sendo encontrado que o grupo TEA leve melatonina apresentou: ritmo menos fragmentado segundo o Aczcm e o IVm; e maior amplitude de ritmo segundo RAd e menor amplitude de ritmo segundo Sumpim. Os resultados do inventário de comportamento indicaram que as crianças com TEA leve apresentam os maiores escores classificados como clínico em problemas de pensamento, ansiedade, retraimento, comportamentos internalizantes e comportamentos externalizantes. O grupo que recebeu melatonina apresentou menores percentuais de escores classificados como clínico pelo inventário CBCL. A média de acertos no teste de fluência verbal fonêmica no grupo TEA leve foi de  $13,9 \pm 1,6$ . Quando separado por letras, o resultado foi P=  $5,4 \pm 0,7$ , T=  $4,3 \pm 0,5$ , L=  $4,6 \pm 0,6$ . Houve correlação entre os distúrbios totais de sono e os problemas somáticos de comportamento apresentados pelo grupo TEA leve. Estes dados mostram que crianças com TEA leve apresentam alta incidência de distúrbios de sono assim como no TEA sem especificação de grau, porém em menor escala. Estes distúrbios afetam aspectos comportamentais destas crianças e o tratamento com melatonina pode levar a melhora deste quadro. A fluência verbal de crianças com TEA grau leve é similar a de crianças com desenvolvimento típico.

Palavras-Chave: neurodesenvolvimento, sono, ritmos circadianos, comportamento, fluência verbal, melatonina

## ABSTRACT

The features common to the ASD highlighted by the DSM-5 are: communication deficit, difficulty making friends or relating, routine dependence, resistance to change, inappropriate items obsession. Such behavior can be verified since childhood, but with individual variations, which led the ASD to be considered as a "continuum" ranging from less committed (mild) to very committed (serious). Among the complex symptoms of ASD there is the high prevalence of sleep disorders, with a negative influence on behavioral changes, mood instability, deficits in neurocognitive functions including memory, attention, verbal creativity, cognitive flexibility and abstract reasoning. As a possible cause of sleep disorders in this population is the deficit of the melatonin production, hormone that modulates the sleep quality. In order to collaborate with future treatments that improving the life quality of ASD individuals, this study aimed to investigate parameters of sleep wake rhythm, behavior and verbal fluency before and after exogenous melatonin use in mild ASD individuals. For this, mild ASD individuals of both genders, 7-18 years were assessed by Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC), actigraphy, Child Behavior Checklist (CBCL) and phonemic verbal fluency test before and after oral melatonin (3 mg). Descriptive statistical analysis was analyzed by mean and standard error or by percentage of the different parameters and inferential statistical analysis was performed by ANOVA with Tukey test (post-test) and Spearman correlation test. The results showed that 55,5% of mild ASD participants showed at least one sleep disorder, with the highest percentages found in sleep hyperhidrosis, sleep-breathing disorders and disorders of initiating and maintaining sleep. The group receiving melatonin had the lowest percentage of sleep disorders with the exception of sleep hyperhidrosis disorder. The actigraphy showed that: the mild ASD melatonin group showed higher total time of sleep than other groups. There was disagreement about between fragmentation parameters and amplitude of the activity-rest rhythm, since was found that the group of mild ASD melatonin showed: less fragmented rhythm according to Aczcm and IVm; and greater amplitude following Rad and lower amplitude rhythm following Sumpim. The results of behavior indicated that children with mild ASD have the high scores classified as clinical problems in thinking, anxiety, withdrawal, internalizing behaviors and externalizing behaviors. The group receiving melatonin had lower percentages of scores classified as clinical CBCL inventory. The mean score on the verbal fluency test in the group of mild ASD was  $13,9 \pm 1,6$ . When separated by letter, the result was  $P= 5,4 \pm 0,7$ ,  $T= 4,3 \pm 0,5$ ,  $L= 4,6 \pm 0,6$ . There was a correlation between total sleep disorders and somatic behavior problems presented by mild ASD group. These data show that children with mild ASD have a high incidence of sleep disorders as well as in the ASD level without specification, but to a lesser extent. These disorders affect behavioral aspects of these

children and the treatment with melatonin can improve of the clinical condition. Verbal fluency of children with ASD mild is similar to typically developing children.

Keywords: neurodevelopment, sleep, circadian rhythms, behavior, verbal fluency, melatonin.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Fluxograma – Participantes grupo TEA.....	34
Figura 2 – Esquema representativo da coleta de dados.....	35
Figura 3 - Actígrafo utilizado no estudo ActTrust da marca Condor Instruments.....	38
Figura 4 - Representação do ritmo circadiano numa curva cosseno num período de aproximadamente 24 horas e as respectivas variáveis paramétricas.....	39
Figura 5 – Gráfico da Média $\pm$ EPM dos escores dos distúrbios totais de sono dos indivíduos dos grupos TEA leve, TEA leve após placebo e TEA leve após melatonina.....	43
Figura 6 – Gráfico de correlação entre distúrbios totais de sono (EDSC) e problemas somáticos (CBCL) do grupo TEA sem intervenção.....	48

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Percentuais de indivíduos dos grupos TEA leve sem intervenção, TEA leve placebo, TEA leve melatonina e grupo controle que apresentaram distúrbios de sono segundo a Escala de distúrbios de sono em crianças (EDSC).....42
- Tabela 2 - Resultados (média  $\pm$  erro padrão da média) dos parâmetros do sono nos grupos controle, TEA leve placebo e TEA leve melatonina.....44
- Tabela 3 - Resultados (média  $\pm$  erro padrão da média) dos parâmetros do ritmo atividade-reposo que indicam fragmentação do ritmo nos grupos controle, TEA grau leve placebo e TEA grau leve melatonina.....44
- Tabela 4 - Resultados (média  $\pm$  erro padrão da média) dos parâmetros do ritmo atividade-reposo que indicam tempo para iniciar atividade, tempo para iniciar o repouso, tempo total de atividade, amplitude do ritmo e amplitude da vigília dos grupos controle, TEA grau leve placebo e TEA grau leve melatonina.....45
- Tabela 5 - Parâmetros do ritmo atividade-reposo (média  $\pm$  erro padrão da média) que indicam a fase do ritmo e a média do ritmo dos grupos controle, TEA leve placebo e TEA leve melatonina.....46
- Tabela 6 - Percentual de indivíduos que apresentou escore clínico para cada aspecto comportamental avaliado por meio do Inventário de Comportamentos para crianças e adolescentes (CBCL) nos grupos: TEA leve sem intervenção, TEA leve placebo e TEA leve melatonina.....47
- Tabela 7 - Número de acertos (média  $\pm$  erro padrão da média) dos grupos TEA leve sem intervenção, TEA leve placebo e TEA leve melatonina no teste de fluência verbal em palavras iniciadas com as P, T e L.....49

## LISTA DE ANEXOS

Anexo 1 – Documento de aprovação do CEP da Faculdade de Filosofia e Ciências-UNESP/Marília.....	75
Anexo 2 - Quadro de caracterização do grupo pesquisa quanto ao uso de medicamentos.....	77

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**Aczcm** - Inclinação da reta de autocorrelação calculada no modo ZCM  
**aMT6s** - 6-sulfatoximelatonina  
**APA** – American psychiatric association  
**ASD** – Autism Spectrum Disorder  
**ASEBA** - Sistema de Achenbach de Avaliação Baseada em Evidências  
**AVE** – Acidente vascular encefálico  
**AANAT** - Arilalquil-amina-N-acetiltransferase  
**CBCL** - Child Behavior Checklist  
**CEP** - Comitê de Ética em Pesquisa  
**CID-10** – Classificação internacional das doenças  
**CNS** - Conselho Nacional de Saúde  
**DD** - Distúrbios do despertar  
**DIMS** - Distúrbios de início e manutenção do sono  
**DRS** - Distúrbios respiratórios do sono  
**DSM** - The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders  
**DTSV**- Distúrbios da transição sono-vigília  
**EDSC**- Escala de Distúrbios de Sono para Crianças  
**EP**- Erro padrão  
**FFC** - Faculdade de Filosofia e Ciências  
**F10d** - Início do M10 (em minutos)  
**F5d** - Início de L5 (em minutos)  
**HIOMT** - Hidroxi-indol-O-metiltransferase  
**Hzcm** - Expoente de Hurst calculado no modo ZCM  
**HS** - Hiperhidrose do sono  
**IFN- $\gamma$**  - Interferon-gama  
**IL** - Interleucina  
**IS**- Interdaily stability  
**IVm**- Intradaily variability  
**L5**- The least active five-hour period  
**LPS** – Lipopolissacarídeo  
**M10**- The most active ten-hour period  
**MEL**- Melatonina  
**MIF** - Macrophages inhibitor factor  
**OMS** - Organização Mundial da Saúde  
**PolyI:C**- Ácido polirribonucleico-polirribocitídílico  
**PSDzcm** - Inclinação da reta do espectro de potência calculado no ZCM  
**RAd** – amplitude do ritmo que utiliza M10d e L5d  
**RNA** - Ácido ribonucleico  
**SAENpim** - Entropia aproximada estimada calculada no PIM  
**SAENZcm** - Entropia aproximada estimada calculada no ZCM  
**SED**- Sonolência excessiva diurna  
**SUMpim** - Soma da atividade diária no modo pim  
**TCE** – Traumatismo Crânio Encefálico  
**TCLE** - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido  
**TDAH** – Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade  
**TEA** – Transtorno do Espectro do Autismo  
**TNF** - Tumor Necrosis Factor



## SUMÁRIO

1. Introdução .....	19
2. Revisão de literatura.....	21
2.1 Transtorno do Espectro do Autismo.....	21
2.2 Funções Executivas e fluência verbal.....	24
2.3 Distúrbios de sono.....	25
2.4 Investigação dos ritmos circadianos e distúrbios de sono.....	26
2.5 Neuroinflamação.....	27
2.6 Melatonina.....	28
3. Justificativa .....	30
4. Objetivos .....	31
4.1 Objetivos gerais.....	31
4.2 Objetivos específicos.....	31
5. Material e Métodos .....	31
5.1 Casuística.....	31
5.2 Instrumentos.....	36
5.1.1 Child Behavior Checklist.....	36
5.1.2 Teste fluência verbal fonêmica.....	36
5.1.3 Escala de distúrbios do sono para crianças (EDSC).....	37
5.1.4 Actigrafia.....	38
5.3 Análise dos Resultados .....	41
6. Resultados .....	41
7. Discussão.....	49

8. Conclusões.....	63
9. Referências Bibliográficas.....	64
10. Anexos.....	75

## 1. INTRODUÇÃO

Definido como desordem crônica do neurodesenvolvimento, o Transtorno do Espectro do Autismo (TEA), assim denominado pelo DSM-V compreende os diagnósticos de Autismo, Síndrome de Asperger, Transtorno Desintegrativo da infância e Transtorno Global do Desenvolvimento Sem Outra Especificação (HEROLD; CONNORS, 2012; WOODS et al., 2013).

Com uma prevalência varia de 3 para 10.000 até 66 para 10.000 nascimentos na população em geral dependendo do estudo (AUTISM AND DEVELOPMENTAL DISABILITIES MONITORING NETWORK, 2009), sabe-se que esta doença afeta 4 vezes mais meninos do que meninas (BAIRD et al., 2006; RICE, 2007; DOYEN et al., 2011).

O diagnóstico do TEA é visto como um “*continuum*” de características como: déficit de comunicação, dificuldade em fazer amizades ou se relacionar, dependência de rotina, resistência a mudanças, obsessão por itens inapropriados, podendo ser vistos tais comportamentos desde a infância, porém com variações em cada indivíduo, sendo assim classificado em graus: leve, ou seja, aqueles com potencial mais preservado, como o encontrado na síndrome de Asperger à grave, com comportamentos e funções mais comprometidas (HEROLD; CONNORS, 2012; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

O TEA é clinicamente definido, não existindo exames laboratoriais comprobatórios que orientem o diagnóstico. Vários instrumentos (questionários ou escalas), por meio da observação direta ou de perguntas direcionadas, colaboram para estabelecer parâmetros mensuráveis e para orientar o diagnóstico clínico (SATO, 2008).

A etiologia do TEA ainda não foi esclarecida embora evidências sugiram que fatores genéticos, neurológicos, ambientais, autoimunes e inflamatórios podem contribuir para a patogênese desta doença (FOLSTEIN; ROSEN-SHEIDLEY, 2001; NELSON et al., 2001; VARGAS et al., 2005; GUPTA; STATE, 2006; CHEZ et al., 2007; PARDO; EBERHART, 2007; WIROJANAN et al., 2009). Dentre as possíveis influências ambientais que aumentariam o risco do TEA estão injúrias pré ou perinatais, toxicidade ao mercúrio e infecções virais persistentes que poderiam se iniciar *in útero* e, em consequência, contribuir para alterações no sistema nervoso central (SNC) e em outros sistemas em desenvolvimento (WING; POTTER, 2002; LARSSON et al., 2005).

Além da presença de elevadas concentrações de marcadores inflamatórios no sangue e no líquido (HEIJNEN; KAVELAARS, 2010), alguns dos sintomas comportamentais do TEA assemelham-se a comportamentos presentes em quadros de doenças infecciosas. A hipótese de que as citocinas e mediadores inflamatórios poderiam estar envolvidos na fisiopatologia do TEA sugere

fortemente que a modulação de tais citocinas pode vir a ser uma ferramenta terapêutica para indivíduos com TEA. Apesar disto, o processo inflamatório tem sido, até o momento, pouco explorado como possível alvo terapêutico em TEA.

Os déficits na função executiva em indivíduos com TEA (GEURTS et al., 2004; HILL; BIRD, 2006) podem estar relacionados à alterações no córtex pré-frontal e em outras estruturas assim como em sistemas de neurotransmissores envolvidos neste processamento (GEURTS et al., 2004). Nas funções executivas são considerados processos cognitivos complexos como planejamento, inibição, flexibilidade, fluência verbal e memória de trabalho que reagem promovendo uma adaptação frente a uma mudança de ambiente ou situação (CZERMAINSKI, 2013).

Dentre os sintomas que são encontrados dentro do espectro do TEA e diferem na intensidade de indivíduo para indivíduo, a literatura destaca a alta prevalência de distúrbios de sono, acompanhada de alterações comportamentais, instabilidade de humor, déficits nas funções neurocognitivas, incluindo atenção, memória, criatividade verbal e raciocínio abstrato (SOUDERS et al., 2009; LEU et al., 2011; GUÉNOLÉ et al., 2011; DOYEN et al., 2011).

O hormônio melatonina, produzido endogenamente pela glândula pineal na fase de escuro tem funções antioxidante, anti-inflamatória (MARKUS et al., 2007), neuroprotetora (PINATO et AL., 2013) e como modulador da qualidade do sono agindo como transdutor da informação fótica ambiental (ANDERSEN ET AL., 2008).

Outros estudos haviam explorado os níveis de melatonina em crianças com TEA, e demonstrado que estas apresentam alterações na ritmicidade deste hormônio com níveis elevados durante o dia (RITVO et al., 1993; NIR, 2003) ou amplitude diminuída a noite (MYAMOTO et al., 1999; RICHDALÉ, 1999; JAN; FREEMAN, 2004; TORDJMAN et al., 2005; MELKE et al., 2008; LI et al., 2009; TORDJMAN et al., 2012), com consequências em problemas para iniciar a fase de sono, fragmentação do sono e despertar antes do horário normal (PATZOLD et al., 1998; RICHDALÉ, 1999). Considerando que em condições normais a produção noturna de melatonina começa em consonância com o aumento na propensão ao sono, a alteração no ritmo de melatonina pode ser assim responsável pela dificuldade no início e manutenção do sono em TEA (PATZOLD et al., 1998; RICHDALÉ, 1999). Além disso, outro fator que colabora para essa dessincronização são as medicações psicotrópicas muito utilizadas para tratar sintomas do TEA (OHDO, 2010).

Uma das funções mais conhecidas da melatonina é a de regular os ritmos circadianos como o ritmo de atividade-reposo (sono-vigília) e o ritmo de temperatura corporal, sendo essa ritmicidade controlada pelo núcleo supraquiasmático localizado no hipotálamo, que é considerado o oscilador endógeno dos mamíferos (SANCHES-BARCELO et al., 2007). A administração de melatonina

exógena tem sido usada em pesquisas com TEA para o tratamento da insônia, com resultados positivos mostrando diminuição da latência do sono pela metade (ANDERSEN et al., 2008; PAAVONEN et al., 2003; WIROJANAN et al., 2009), melhoras significativas na duração e qualidade do sono e diminuição do despertares durante a noite (PAAVONEN et al., 2003; GUÉNOLÉ; BALEYTE, 2010).

Apesar de indivíduos com TEA apresentarem altos índices de citocinas e estresse oxidativo quando comparados a indivíduos controles, a melatonina ainda não foi utilizada em TEA como mecanismo de melhora destas anormalidades fisiológicas assim como ainda são poucos os estudos que exploram os efeitos do uso da melatonina em funções cognitivas no TEA leve.

Baseado em discussões sobre trabalhos anteriores deste grupo de pesquisa, este estudo objetiva analisar os efeitos da melatonina exógena no TEA leve como agente cronobiótico, comparar com o sono, comportamento e fluência verbal antes e após o uso e ver possíveis correlações.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 Transtorno do Espectro do Autismo**

O termo “autismo” foi apresentado pela primeira vez pelo psiquiatra suíço Eugene Bleuler em 1911, para designar um grupo de indivíduos esquizofrênicos com perda de contato com a realidade e com grande dificuldade ou impossibilidade de comunicação (AJURIAGUERRA, 1977; TUCKMAN; RAPIN, 2009). Posteriormente, Kanner em 1943, descreveu crianças aparentemente normais, mas com alterações comportamentais como apego completo às rotinas do dia-a-dia, isolamento extremo e preferência por objetos inanimados em detrimento das pessoas, que se repetiam e permaneciam inalteradas ao longo do tempo. Estas crianças apresentavam ainda, alterações complexas da linguagem, além da ecolalia imediata e tardia e a inversão pronominal.

Na década de 80 os transtornos mentais eram classificados a fim de registrar a frequência destes na população dos EUA. Em 1948, a Organização Mundial da Saúde (OMS) incluiu na sexta edição do guia de Classificação Mundial das Doenças (CID-6) uma sessão destinada somente para os transtornos mentais. A Associação Psiquiátrica Americana (APA) publicou, em 1953, o primeiro Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) para transtornos mentais voltados para a aplicação clínica. Com o passar dos anos e os avanços das pesquisas, vieram outras versões com revisões e correções. Até início de 2013, o critério diagnóstico de transtornos mentais seguia o DSM-IV ou sua versão revisada, DSM-IV-TR (ARAÚJO; NETO, 2014).

O DSM-IV, assim como sua versão revisada, manteve o que foi trazido pela edição anterior, o termo TID (Transtornos Invasivos do Desenvolvimento) ou TPD (Transtornos Pervasivos do Desenvolvimento) como a classificação de um grupo de transtornos com similares implicações em diversas áreas do desenvolvimento, como comprometimento na interação social, comunicação; comportamentos estereotipados e interesses restritos. Dentro deste grupo constavam o autismo, a síndrome de Rett, transtorno desintegrativo da infância, síndrome de Asperger e transtorno invasivo do desenvolvimento sem outra especificação (TID-SOE) (APA, 1994).

O CID-10 traz uma classificação semelhante dentro de transtornos globais do desenvolvimento (F84), constando então: autismo infantil (F84.0), autismo atípico (F84.1), síndrome de Rett (F84.2), outro transtorno desintegrativo da infância (F84.3), transtorno com hipercinesia associada a retardo mental e a movimentos estereotipados (F84.4), síndrome de Asperger (F84.5), outros transtornos globais do desenvolvimento (F84.8), transtornos globais não-especificado do desenvolvimento (F84.9).

No atual DSM-5, o TID que agrupava tais diagnósticos, foi reduzido em um único diagnóstico, Transtorno do Espectro do Autismo (TEA), com exceção da síndrome de Rett. Para o critério diagnóstico, o manual traz dois principais sintomas psicopatológicos – déficits persistentes na comunicação e interação social em múltiplos contextos e comportamentos repetitivos, interesses e atividades restritos – e propõe classificar a severidade de comprometimento em consequência de tais manifestações sugerindo grau 1 (requer suporte), grau 2 (requer considerável suporte) e grau 3 (requer muito suporte) trazendo estas definições (APA, 2013).

As manifestações psicopatológicas propostas como critério diagnóstico do DSM-5 estão presentes desde a primeira infância, trazem prejuízos no dia-a-dia do indivíduo e podem ou não estar associadas com deficiência intelectual, distúrbios de linguagem, condições genéticas (ex: síndrome de Rett, síndrome do X-frágil), médicas (ex: epilepsia), fatores ambientais (ex: valproato, álcool – síndrome do álcool fetal), transtornos do neurodesenvolvimento (ex: transtorno do déficit de atenção e hiperatividade), distúrbios psiquiátricos (ex: transtorno obsessivo compulsivo) e comportamentais (ex: transtorno de conduta). Essa mudança resulta em um diagnóstico baseado no levantamento da história clínica e uma classificação dentro do continuum de leve a severo para os sintomas levantados (APA, 2013).

Em 2013, foi lançado pelo National Institute of Mental Health (NIMH) o projeto Research Domain Criteria (RDOC) que propõe mudar a forma como os transtornos mentais são compreendidos e classificados, reforçando que pesquisas científicas e prática clínica sejam embasadas na relação comportamento e cérebro. O objetivo desse projeto é obter avanço rápido das

pesquisas científicas nas áreas de genética, neurociências e ciências comportamentais. Portanto, o RDOC entra como um complemento do DSM, que pretende abrir espaço para o surgimento de novos tratamentos para os transtornos mentais (INSEL; LIEBERMAN, 2013).

Desde os primeiros estudos a prevalência do transtorno do espectro do autismo vem aumentando e isso ocorre devido ao maior conhecimento por parte da população sobre o transtorno e por parte dos profissionais sobre os critérios diagnósticos, propiciando a identificação precoce, a atuação da equipe multidisciplinar buscando maior funcionalidade social e ocupacional dessa população e mudanças em serviços e políticas públicas (PAULA et al., 2011).

A etiologia multifatorial do TEA ainda não foi totalmente esclarecida. O forte componente genético aponta uma estimativa de 37 a 90% de herdabilidade sendo superior a 70% a recorrência em gêmeos monozigóticos (FOLSTEIN; ROSEN-SHEIDLEY, 2001; APA, 2013; SKAFIDAS et al., 2014). Além dos muitos genes candidatos ao TEA, os fatores ambientais também podem estar presentes como infecção pré-natal, inflamação materna e fetal, idade dos pais, diabetes materna, estresse pré e perinatal, contato com substâncias tóxicas, alteração na homeostase de zinco, síntese anormal de melatonina, estes não sendo considerados fatores desencadeantes e sim fatores colaborativos (GRABRUCKER, 2013; ORNOY; WEINSTEIN-FUDIM; ERGAZ, 2015).

As infecções virais pré-natais podem acontecer a depender do estado imunológico da mãe, a fase de desenvolvimento do feto, quantidade de vírus que afeta o feto entre outros fatores. Aquelas que podem estar relacionadas com o autismo são: rubéola e citomegalovírus (GRABRUCKER, 2013). Tais infecções podem causar um descontrole no sistema imune materno e fetal e conseqüentemente favorecer uma resposta exacerbada dos mediadores inflamatórios como as citocinas (GARAY et al., 2012; ORNOY; WEINSTEIN-FUDIM; ERGAZ, 2015).

Quando se trata do desenvolvimento cerebral, alguns estudos falam de volumes diferentes de substância cinzenta e conexões atípicas (substância branca) no cérebro de indivíduos com TEA (TOAL; MURPHY; MURPHY; 2005).

Estudos de neuroimagem têm se baseado na hipótese da falta de conectividade entre as redes neuronais como explicação para as manifestações comportamentais do TEA, apostando na existência de uma comunicação limitada entre as regiões frontais e posteriores do cérebro nessa população (SCHIPUL; KELLER; JUST, 2011). A via córtico-estriatal importante em processos cognitivos e as conexões corticais advindas dos núcleos da base podem estar comprometidas no TEA e assim favorecer comportamentos repetitivos e estereotipados e disfunções executivas (RADULESCU et al., 2013).

Em 1944, Hans Asperger descreveu um grupo de adolescentes “autistas” com uma série de comportamentos peculiares, semelhantes às descritas por Kanner, mas que ao contrário, apresentavam um quadro de desenvolvimento de linguagem preservado. Assim, a síndrome de Asperger, ou o diagnóstico de transtorno do espectro do autismo com um menor grau de severidade leve segundo o DSM-5, difere das demais categorias principalmente por um atraso leve na comunicação verbal e por não haver prejuízo significativo do desenvolvimento cognitivo (GILLBERG, 1998), centrando então em dificuldades na interação social e em comportamentos e interesses restritos (APA, 1994). No âmbito da comunicação social, essa população tem dificuldades tanto na conversação, como nas pistas não-verbais, por exemplo na entonação da fala e com isso também deparamos com a falta de empatia pelo outro, o que caracteriza dificuldade em executar a teoria da mente, que diz respeito à habilidade de distinguir o próprio estado mental do estado mental do interlocutor (WOODS; MAHDAVI; RYAN, 2013). Outra característica que pode ser encontrada é a falta de destreza motora (APA, 1994).

## **2.2 Funções Executivas e fluência verbal**

As funções executivas se referem aos processos cognitivos complexos mediados no lobo frontal mais especificamente no córtex pré-frontal, que recebe informações de todas as áreas de associação unimodais (CORSO, 2013). Esse termo abrangente contempla a organização de recursos cognitivos e comportamentais de adaptação frente a novas situações e estímulos, como: planejamento, organização, inibição, flexibilidade mental, fluência verbal e memória de trabalho (KENWORTHY et al., 2008; CZERMAINSKI; BOSA; SALLES, 2013).

As funções executivas são consideradas de suma importância para a aprendizagem, para o bom desempenho em tarefas do dia-a-dia, interações sociais, sendo norteadora na tomada de decisões, resolução de problemas através da auto-organização, inibição de respostas irrelevantes e criação de metas com manutenção das mesmas e motivação (JURADO; ROSSELLI, 2007; ZINGEREVICH; LAVESSER, 2009; CORSO 2013).

Estudos trazem que comprometimentos nas funções executivas podem ser encontrados em quadros com lesões no lobo frontal como após um TCE ou um AVE e também em diversos distúrbios que afetam o neurodesenvolvimento como o TEA, TDAH, esquizofrenia, transtorno obsessivo-compulsivo, Síndrome de Tourette, fenilcetonúria, entre outros, que, portanto cursam com alterações de linguagem, problemas de aprendizagem e comportamento (SOPRANO, 2003; HILL, 2004). Não há um consenso na literatura sobre quais seriam as funções executivas mais



comprometidas no TEA, mas sim, a maioria das funções executivas está afetada nessa população (CZERMAINSKI; BOSA; SALLES, 2013).

Dentre os testes neuropsicológicos utilizados para avaliar funções executivas, o teste de fluência verbal, apesar de sua simplicidade, envolve um conjunto de processos cognitivos e mostra-se sensível as disfunções executivas (MOURA; SIMÕES; PEREIRA, 2013), sendo os mais utilizados os testes de fluência verbal fonêmica e semântica (BENTON, 1968).

Geurts et al. (2004), avaliaram as funções executivas de crianças com TEA leve, TDAH e desenvolvimento típico na faixa de idade de 6 a 13 anos. Além dos vários testes neuropsicológicos aplicados que mostraram que as crianças com TEA leve têm dificuldades na inibição das respostas, no planejamento, na flexibilidade cognitiva, também foi avaliada a fluência verbal fonêmica e semântica. Os resultados na fluência verbal fonêmica mostraram que no grupo TDAH, a média de acertos foi de  $12,6 \pm 6,3$  e no grupo com desenvolvimento típico a média de acertos foi de  $17,9 \pm 6,0$ . No grupo com TEA leve, a média de acertos encontrada foi de  $11,6 \pm 6,3$ .

Konstantopoulos et al. (2014) aplicaram o teste de fluência verbal fonêmica em 749 crianças gregas com desenvolvimento típico de 7 a 16 anos e encontrou a média de 19,7 de acertos (DP= 8,17).

É possível identificar diversos processos cognitivos dentro das funções executivas e da linguagem que são fundamentais num teste de fluência verbal como: flexibilidade cognitiva, memória de trabalho, memória semântica, busca estratégica, domínio do léxico, velocidade de acesso ao léxico dentro de determinada categoria fonética ou semântica (MOURA; SIMÕES; PEREIRA, 2013).

Turner (1999) faz relação entre a dificuldade de gerar novas idéias e novas estratégias, no caso novas respostas verbais quando se trata do teste de fluência verbal e os comportamentos repetitivos no TEA, mostrando uma correlação negativa entre os possíveis baixos escores de fluência verbal e altas taxas de determinados comportamentos repetitivos.

### **2.3 Distúrbios de Sono**

Já se sabe que os distúrbios de sono provocam, na população em geral, sonolência diurna, alterações de humor e comportamento, déficit de memória, diminui a concentração e a motivação, assim como queda na imunidade (MATHIAS et al., 2006; CHOKROVERTY, 2010).

A literatura sobre o TEA traz que 40-83% das crianças do espectro apresentam distúrbios do sono que não diferem em relação à idade (GIANNOTTI et al., 2006) e podem persistir na vida adulta e podem acentuar os distúrbios de comportamento e sintomas autísticos (ALLIK; LARSSON; SMEDJE, 2006; GALLI-CARMINATI; DERIAZ; BERTSCHY, 2009; LEU et al., 2011; HOLLWAY; AMAN, 2011; CORTESI et al., 2012).

Por outro lado, problemas emocionais, comportamentais e de relacionamento social podem contribuir para piorar alguns distúrbios de sono, sendo essa uma relação proporcional (ALLIK; LARSSON; SMEDJE, 2006; HOLLWAY; AMAN, 2011). Os hábitos como horário de dormir, se alimentar e as atividades sociais, interferem no ritmo sono-vigília (RICHDALE, 1999). Iniciar e manter o sono são as queixas mais encontradas nas crianças com autismo (LEU et al., 2011). A sensibilidade exacerbada aos estímulos externos que algumas crianças do espectro apresentam, somada a um ambiente estressante, podem resultar em crianças vigilantes, hiperativas e resistentes à hora de dormir, o que cursa com as altas taxas de insônia encontrada nessa população (WIGGS; STORES, 2004; HOLLWAY; AMAN, 2011). Outro fator que pode causar insônia ou algum distúrbio de sono é o uso de medicamentos para diferentes tipos de tratamento, como corticosteróides e medicamentos para asma, estimulantes para tratar TDAH, recaptadores de serotonina para tratar depressão, drogas antiepilépticas, drogas para estabilizar o humor e antipsicóticos (JOHNSON; GIANNOTTI; CORTESI, 2009; COHEN, 2014). A insônia crônica pode levar a depressão, dificultar a aprendizagem e comprometer o desempenho escolar (JOHNSON; GIANNOTTI; CORTESI, 2009; CUMMINGS, 2012).

A literatura mostra que os indivíduos com TEA apresentam uma secreção anormal do hormônio melatonina, muitas vezes com o ritmo invertido com maior concentração plasmática de dia e mais baixa a noite, o que leva a um ritmo circadiano desestruturado e explica as altas taxas de distúrbio de sono (RICHDALE, 1999, JOHNSON et al., 2009, GLICKMAN, 2010).

#### **2.4 Investigação dos Ritmos Circadianos e dos Distúrbios de Sono**

Além da avaliação subjetiva por meio de escalas e questionários respondidos pelos pais, a actigrafia tem sido usada para estudar o padrão sono-vigília, com as vantagens de ser um registro de 24 horas podendo se estender por dias ou meses. Em comparação à polissonografia, que é a avaliação objetiva padrão-ouro, a actigrafia atinge um índice de aproximadamente 90% de concordância (ANCOLI-ISRAEL et al., 2003).

As vantagens da actigrafia, quando comparado ao exame de polissonografia, são além de não ser um procedimento invasivo, ter baixo custo e facilidade de ser realizado no ambiente familiar,

eliminando os possíveis efeitos causados pelo ambiente de laboratório (ANCOLI-ISRAEL et al., 2003), também permite a análise do ritmo sono-vigília e por isso, a actigrafia tem sido a opção de muitos estudiosos. Os parâmetros analisados na actigrafia podem ser diretamente relacionados as características do sono, sendo duração do sono e latência de sono dois dos parâmetros mais mostrados na literatura para essa análise ou podem ser relacionados à ritmicidade como no ritmo atividade-reposo que são de natureza paramétrica e não-paramétrica (ANCOLI-ISRAEL et al., 2003). Tais parâmetros serão detalhados na metodologia.

O estudo de Bromundt et al. (2011) analisou a relação entre o ritmo sono-vigília e a performance cognitiva de adultos com esquizofrenia. A metodologia contou com o registro de atividade-reposo obtido em 21 dias de actigrafia, coleta de amostra de saliva para mensurar o ritmo do hormônio melatonina e testes neuropsicológicos. Os parâmetros actigráficos analisados foram amplitude relativa, que é obtida por um cálculo com as 10 horas de maior atividade e as 5 horas de menor atividade, estabilidade interdiária, que diz respeito a sincronização do ciclo claro-escuro dentro de 24 horas e variabilidade intradiária que fornece informações sobre fragmentação do ritmo. Os resultados mostraram ritmo sono-vigília com grande variação, desde normal até muito irregular. Nos participantes com baixa amplitude relativa de ritmo foi encontrada: maior fragmentação do ritmo, baixa estabilidade interdiária quando comparado aos participantes que tiveram maior amplitude relativa de ritmo, atraso na secreção noturna de melatonina e pior desempenho nos testes neuropsicológicos, dentre eles no teste de fluência verbal.

## **2.5 Neuroinflamação**

O sistema imune e o neuroendócrino se comunicam para atuar em defesa do organismo (BUTTS; STERNBERG, 2008). Diversos estudos sugerem que os transtornos do neurodesenvolvimento estão relacionados com inflamações intrauterinas, ocasionadas por uma resposta do sistema imune do feto aos patógenos presentes numa infecção bacteriana, viral ou parasitária materna. A grande influência dessa inflamação no processo inicial de desenvolvimento cerebral deve facilitar o desenvolvimento de fenótipos psicopatológicos inclusive no TEA (MEYER; FELDON; DAMMANN, 2011).

Vargas et al. (2005) descreveu em alguns indivíduos com TEA a ativação da micróglia e astrócitos, células nervosas que podem desempenhar funções de fagocitose e de liberação de mediadores inflamatórios, assim como níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias em regiões encefálicas como cerebelo, córtex frontal e substância branca. Dentre as citocinas, o aumento do fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), interleucina 6 (IL-6) e 8 (IL-8) IL-1 e interferon-gama (IFN- $\gamma$ )

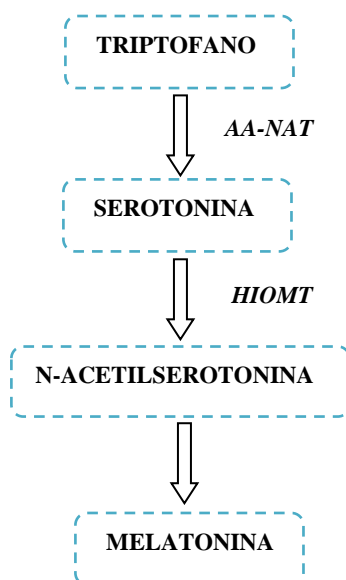
foram descritos em encéfalos dos indivíduos com TEA que apresentariam uma resposta imune exacerbada, provavelmente associada à inflamação crônica cerebral (MOLLOY et al., 2006; ASHWOOD; WAKEFIELD, 2006; LI et al., 2009). Outra citocina envolvida com o TEA é o fator inibidor de macrófagos (MIF), que é construtivamente expresso no tecido cerebral e exerce importante influência sobre o sistema neuroendócrino. Estudos genômicos demonstraram um polimorfismo na região codificadora de MIF em indivíduos autistas que apresentam altas concentrações plasmáticas de MIF, correlacionadas à intensidade das alterações comportamentais observadas (GOINES; VAN DE WATER, 2010).

Anomalias do sistema imune como a presença de anticorpos reativos contra moléculas do SNC, número alterado de linfócitos T *helper*, redução das concentrações plasmáticas de imunoglobulinas (anticorpos), diminuição do número de linfócitos, aumento da resposta de monócitos e presença de quadro inflamatório com alteração das concentrações plasmáticas de citocinas (ASHWOOD; WAKEFIELD, 2006; LI et al., 2009; ASHWOOD et al., 2011) são frequentemente descritas entre os indivíduos com TEA.

Estudos recentes vêm propondo um papel imunomodulador para a melatonina nas diversas patologias que acometem o SNC, onde esta molécula estimula uma cascata de eventos melhorando o curso clínico de doenças com etiologia inflamatória (MOZAFFARI; ABDOLLAHI, 2011).

## 2.6 Melatonina

A melatonina (MEL) ou *N-acetil-5-metoxitriptamina*, é um hormônio regulador dos ritmos biológicos, da função imune e antioxidante, sintetizado pela glândula pineal e também por outros órgãos e tecidos do corpo (NETO, CASTRO, 2008; HARDELAND, 2012). Sua síntese a partir do triptofano é exemplificada no esquema abaixo, envolvendo as enzimas AA-NAT e HIOMT.



O núcleo supraquiasmático do hipotálamo controla a secreção de melatonina pela glândula pineal no período do escuro. Quando os neurônios da retina captam a luz, do núcleo supraquiasmático partem projeções com ação inibitória para o núcleo paraventricular bloqueando a estimulação noradrenérgica à glândula pineal. Na fase escura, esta via inibitória não é ativada, assim ocorre liberação noradrenérgica na glândula pineal e a secreção da melatonina que torna-se assim um importante marcador da fase escura para o corpo e conseqüentemente um modulador do sono (NETO; CASTRO, 2008). Em condição de claro-escuro, a secreção de melatonina começa ao anoitecer entre 20:00 e 23:00h, atingindo seu pico em nível plasmático entre as 3:00 e 4:00h, e com decréscimo nas primeiras horas da manhã (NETO, CASTRO, 2008; FADINI, 2013).

O principal metabólito da melatonina encontrado na urina é a 6-sulfatoximelatonina (aMT6s), o qual quando mensurado na coleta da primeira urina da manhã, corresponde a uma medida confiável de temporização circadiana humana indicando o pico e a quantidade total de melatonina secretada no plasma noturno (TORDMAN et al., 2012; SAKSVIK-LEHOULLIER et al., 2015).

No estudo de Fadini (2013), a população com TEA apresentou conteúdo menor de aMT6s no período noturno em comparação ao grupo controle, assim como 55% de sua amostra apresentou ritmicidade circadiana anormal de aMT6s.

As possíveis causas do bloqueio na produção de melatonina no TEA seriam o conteúdo aumentado de citocina pró-inflamatória fator de necrose tumoral (TNF) (FADINI, 2013) ou a baixa expressividade do gene responsável pela transcrição da enzima HIOMT (MELKE, 2008).

Diversos estudos têm investigado os efeitos da reposição farmacológica de melatonina no TEA para melhora da qualidade do sono, o primeiro deles demonstrou que 7 a 10 dias de 2 mg de melatonina administrados por via oral foram suficientes para proporcionar melhora no sono e no comportamento de crianças com TEA (JAN; ESPEZEL; APPLETON, 1994). Até o momento vários estudos apontaram a melatonina como um tratamento promissor para distúrbios do sono em TEA, o que pode inclusive levar a melhora sensível dos problemas comportamentais (GALLI-CARMINATI et al., 2009; WIROJANAN et al., 2009; ROSSIGNOL; FRYE, 2011) quer seja por meio dos efeitos da melatonina sobre a qualidade do sono (FERREIRA et al., 2010) ou por meio de efeitos diretos desta moléculas em áreas encefálicas com funções de neuroproteção, anti-oxidante e anti-inflamatória (LIMA et al., 2006).

Os mecanismos pelos quais a melatonina facilita o sono de indivíduos com TEA permanecem desconhecidos. As hipóteses são de que a melatonina sincronizaria os ritmos biológicos em indivíduos com TEA, podendo também agir como ansiolítico ou sedativo, ou ainda poderia atuar de forma não específica como um agente facilitador do sono, com efeitos opostos da adrenalina,

reduzindo o ritmo cardíaco, relaxando a musculatura e diminuindo a temperatura corporal central (JOHNSON et al., 2010).

### **3. JUSTIFICATIVA**

A população com TEA apresenta conhecidamente menor conteúdo plasmático e ritmicidade circadiana anormal de melatonina (TORDJMAN ET AL., 2005, FADINI, 2013). Por ser importante modulador de ritmos circadianos como atividade-reposo (sono-vigília), atividades neuroendócrinas e temperatura corporal, a melatonina, permite uma melhor adaptação interna e externa à mudanças do ambiente. O sono, cujos distúrbios têm estimativas endêmicas nas crianças com TEA (SOUDERS et al., 2009) por sua vez, têm relação direta com problemas comportamentais e cognitivos (ZUCULO et al., 2014). Assim, a falta da ritmicidade no conteúdo deste hormônio pode estar relacionada diretamente com os distúrbios de sono, e indiretamente com problemas comportamentais, respostas hipersensíveis à estímulos externos e comprometimentos de linguagem como a dificuldade na comunicação social no TEA (TORDJMAN et al., 2015; FADINI et al., 2015).

As características mais comuns vistas no quadro de TEA (dificuldade na comunicação e interação social e comportamentos restritos e repetitivos) podem limitar a funcionalidade da criança ou adolescente nas situações do dia-a-dia e na escola (WEI et al., 2014). O tratamento dos distúrbios de sono por meio da sincronização dos ritmos circadianos usando a melatonina exógena pode melhorar aspectos comportamentais favorecendo o aprendizado e o bom desempenho escolar.

O estabelecimento destas inter-relações visa ampliar os horizontes da fonoaudiologia e das demais áreas que atuam na intervenção do transtorno do espectro do autismo. A hipótese desse estudo é que a melatonina irá diminuir os possíveis distúrbios de sono dessa população atuando na sincronização do ritmo sono-vigília e isso irá influenciar positivamente no comportamento e na fluência verbal. Se essa hipótese for confirmada, esse estudo pode contribuir para futura indicação da melatonina que juntamente com as terapias podem propiciar maior qualidade de vida ao TEA grau leve.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivo geral**

Caracterizar aspectos relacionados ao comportamento, fluência verbal e ritmos circadianos em crianças e adolescentes com TEA grau leve e contribuir para o melhor entendimento sobre os efeitos da melatonina sobre estes parâmetros.

### **4.2. Objetivos específicos**

1. Caracterizar os parâmetros do ritmo sono-vigília e o perfil comportamental e de fluência verbal no TEA grau leve.
2. Analisar possíveis modificações nestas variáveis por uso de comparações entre os desempenhos antes e após o uso da melatonina ou placebo.
3. Correlacionar estas variáveis com os resultados acerca dos parâmetros circadianos antes e após o uso da melatonina ou placebo.

## **5. MATERIAL E MÉTODO**

Trata-se de estudo clínico comparativo que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Filosofia e Ciências – CEP/FFC/UNESP com parecer do processo nº 1021/2014. Conforme resolução do Conselho Nacional de Saúde CNS 196/96, um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi apresentado aos responsáveis pelos participantes e constaram os objetivos, procedimentos e forma de divulgação do estudo que foi realizado. Os responsáveis que consentiram a participação assinaram duas vias desse termo.

### **5.1 Casuística**

Participaram dessa pesquisa 31 crianças de 7 a 18 anos ( $11,1 \pm 0,53$ ) com TEA grau leve de ambos os gêneros divididos em três grupos: grupo placebo e melatonina, grupo placebo e grupo melatonina. A prescrição da melatonina e seu monitoramento foram realizados por um médico neurologista da equipe. Os participantes do estudo foram provenientes das seguintes instituições: Centro de reabilitação Sorri- Bauru, Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Bauru – APAE, Associação de Monitoramento dos Autistas Incluídos em Santa Bárbara d'Oeste – AMAI, Associação de Pais e Amigos da Criança Autista Espaço Potencial – Marília e também do

Laboratório de pesquisa em dificuldades, distúrbios de aprendizagem e transtornos da atenção – DISAPRE – Campinas, Ambulatório de autismo – FAMERP São José do Rio Preto e clínica especializada Sinahpse – Serviço integrado de apoio humano neuropsicopedagógico – Arapongas.

Os critérios de inclusão adotados foram:

1. Ter diagnóstico neurológico/psiquiátrico de acordo com o DSM-5 de Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) - grau leve, ou DSM-IV de Síndrome de Asperger.
2. Habilidade de linguagem receptiva e expressiva para compreender o teste de fluência verbal e conseguir realizá-lo.
2. Não fazer uso de medicamentos beta bloqueadores que influenciem na via de síntese e liberação de melatonina
3. Nunca ter feito uso de melatonina.

A medicação ativa e o placebo foram fornecidos pelo médico da equipe, ambos em frascos idênticos contendo 10, 20 ou 30 unidades da respectiva medicação na dosagem de 3mg. Os responsáveis eram orientados a dar um comprimido por noite, todas as noites, padronizando 30 minutos antes do horário habitual de dormir.

Estudos similares encontrados na literatura afirmaram que os participantes não apresentaram efeito colateral à melatonina (GIANNOTTI et al., 2006; CORTESI et al., 2012, MALOW et al., 2012).

Os indivíduos foram divididos por sorteio em três grupos:

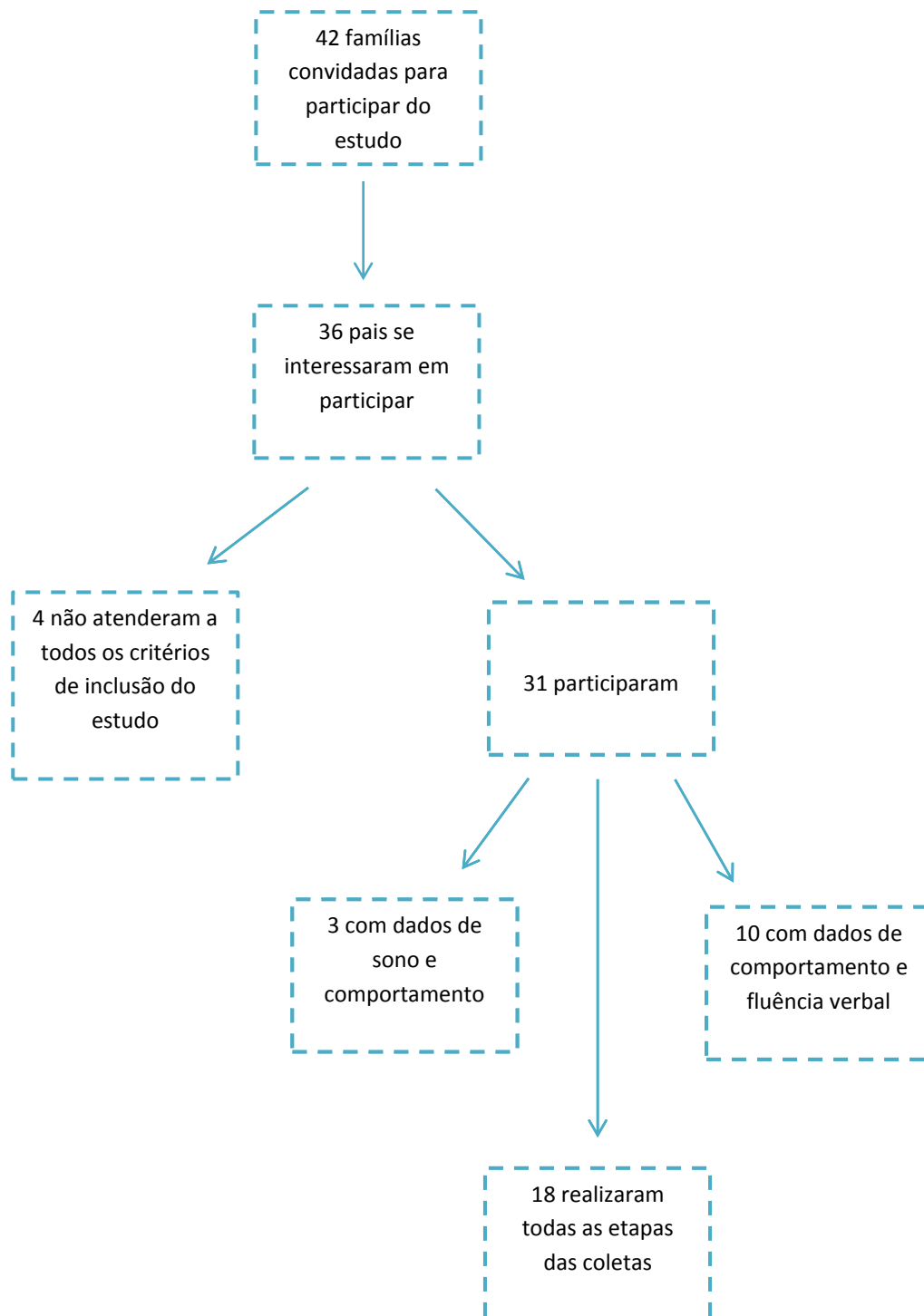
1. **Grupo placebo e melatonina:** este grupo fez uso de placebo por 10 dias e, em seguida, passou a usar a medicação ativa (melatonina) por mais 20 dias. Durante os 30 dias, os participantes fizeram uso contínuo de actímetro no pulso do antebraço de sua preferência. A primeira coleta de dados se deu no 1º dia, a segunda no 10º e a terceira no 30º dia. Nas três coletas de dados, o Inventário de Comportamentos para Crianças e Adolescentes (CBCL) foi respondido pelo responsável e a criança realizou do teste de fluência verbal.
2. **Grupo placebo:** este grupo fez uso de placebo por 30 dias. Os participantes utilizaram um actímetro sob a instrução de usar durante 30 dias consecutivos sem sua retirada, apenas



tomando precauções de preservação do equipamento. Durante os 30 dias, os participantes fizeram uso contínuo de actímetro no pulso do antebraço de sua preferência. A primeira coleta de dados se deu no 1º dia, a segunda no 30º dia. Nas duas coletas de dados, o Inventário de Comportamentos para Crianças e Adolescentes (CBCL) foi respondido pelo responsável e a criança realizou do teste de fluência verbal.

3. **Grupo melatonina:** este grupo fez uso de melatonina por 30 dias. Durante os 30 dias, os participantes fizeram uso contínuo de actímetro no pulso do antebraço de sua preferência. A primeira coleta de dados se deu no 1º dia, a segunda no 30º dia. Nas duas coletas de dados, o Inventário de Comportamentos para Crianças e Adolescentes (CBCL) foi respondido pelo responsável e a criança realizou do teste de fluência verbal.

Figura 1. Fluxograma - participantes grupo TEA leve



Para comparar os parâmetros de sono através da avaliação subjetiva e da actigrafia, fez-se necessário um grupo controle. Assim como nos grupos TEA leve, os participantes fizeram uso contínuo de actímetro no pulso do antebraço de sua preferência durante um período que variou de 20 a 30 dias.

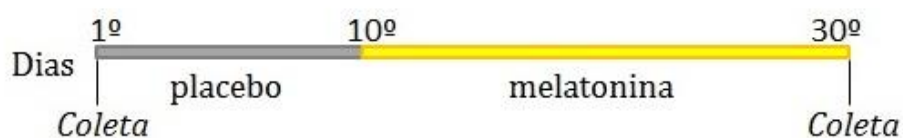
**Grupo controle:** participaram 11 crianças de 7 a 18 anos ( $12,1 \pm 0,8$ ) com desenvolvimento típico de ambos os gêneros.

Os critérios de inclusão adotados foram:

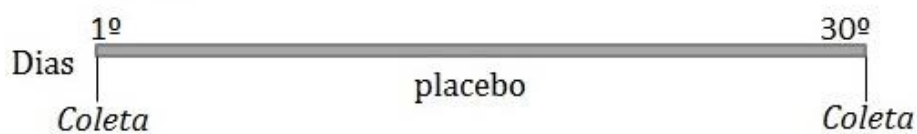
1. Indivíduos com ausência de transtornos do neurodesenvolvimento, psiquiátricos ou queixas de alterações no desenvolvimento motor, cognitivo e de linguagem.
2. Não fazer uso de medicamentos psicotrópicos.

Figura 2. Esquema representativo da coleta de dados

- **Grupo placebo e melatonina:**



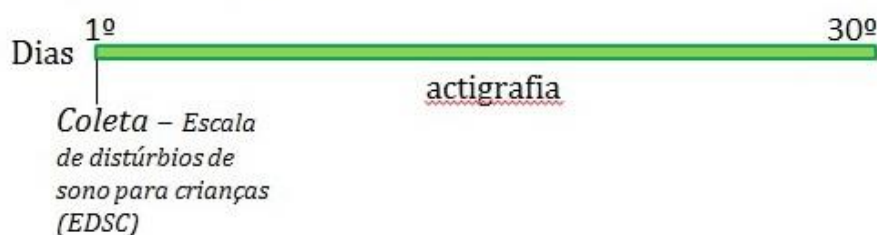
- **Grupo placebo:**



- **Grupo melatonina:**



- **Grupo controle:**



## **5.2 Instrumentos**

### **5.2.1 Child Behavior Checklist (CBCL)**

O Inventário de comportamentos para crianças e adolescentes é um dos diversos instrumentos do Sistema de Achenbach de Avaliação Baseada em Evidências (ASEBA) citados e utilizados no mundo todo em avaliações psicológicas. Este, que compreende a faixa etária de 6 a 18 anos, avalia competência social e comportamento através de informações respondidas pelos pais ou cuidadores.

Na primeira parte, constam 20 itens sobre atividades, interação social e desempenho acadêmico que juntas compõem a escala total de competências.

Na segunda parte, constam 118 itens com possíveis síndromes diagnósticas: ansiedade e depressão, isolamento, queixas somáticas, problemas sociais, problemas com pensamento, problemas de atenção, comportamento de quebrar regras e agressividade. Estas compõem as escalas de comportamentos internalizantes (ansiedade e depressão, isolamento, queixas somáticas), comportamentos externalizantes (agressividade e comportamento de quebrar regras) e problemas totais. A pontuação da escala varia de 0 a 2 (0= não é verdadeira, 1= algumas vezes verdadeira, 2= frequentemente verdadeira).

Os escores são dados pelo software da ASEBA e são classificados como não-clínico, limítrofe e clínico (ARAÚJO, 2010; BORDIN, 2013).

### **5.2.2 Teste de fluência verbal fonêmica**

O teste de fluência verbal consiste na capacidade de gerar novas respostas verbais dentro de um minuto. No teste de fluência verbal fonêmica desenvolvido por Benton (1968), o participante é solicitado a falar todas as palavras que lembrar, dentro de 1 minuto, que iniciem com as letras F, A, S. Para cada idioma que esse teste é aplicado, há determinadas letras solicitadas aumentando o grau

de dificuldade. Existem várias baterias de testes que contem o teste de fluência verbal, nesse estudo foi utilizado a tradução do Controlled Oral Word Association Test (COWAT) que determina as letras P,T,L ou C,Q,R, para a língua portuguesa. Foi padronizado o uso das letras P,T,L e os participantes foram orientados a não dizer nomes de pessoas. Para a análise dos resultados foi considerado o número de palavras corretas (que iniciavam com a letra solicitada) e o número de palavras incorretas (que não iniciavam com a letra solicitada, nomes de pessoas e que era derivada de palavras ditas anteriormente – singular e plural, gênero, aumentativo e diminutivo).

### **5.2.3 Escala de Distúrbios de Sono para Crianças (EDSC)**

A Escala de Distúrbios de Sono para Crianças foi desenvolvida por Bruni et al. (1996) e adaptada para o português brasileiro por Ferreira et al. (2009). Esta escala, aplicável na faixa etária de 3 a 18 anos, rastreia os seguintes distúrbios de sono: distúrbios de início e manutenção do sono (DIMS), distúrbios respiratórios do sono (DRS), distúrbios do despertar (DD), distúrbios da transição sono-vigília (DTSV), sonolência excessiva diurna (SED) e hiperhidrose do Sono (HS).

A pontuação varia de 1 a 5 (1= nunca, 2= ocasionalmente, 3= algumas vezes, 4= quase sempre e 5= sempre), pela frequência com que se apresentaram nos últimos seis meses.

Na somatória dos escores seguimos a seguinte classificação, com a nota de corte proposta por Bruni et al. (1996):

### **ESCALA DE DISTÚRBIOS DO SONO PARA CRIANÇAS**

#### **Escores**

Distúrbios de Início e manutenção do Sono (somar os escores dos itens 1,2,3,4,5,10,11)	<b>Aceitável até 21</b>
Distúrbios Respiratórios do sono (somar os escores dos itens 13,14,15)	<b>Aceitável até 06</b>
Distúrbios do Despertar (somar os escores dos itens 17,20,21)	<b>Aceitável até 11</b>
Distúrbios da Transição Sono-Vigília (somar os escores dos itens 6,7,8,12,18,19)	<b>Aceitável até 23</b>

Sonolência Excessiva Diurna (somar os escores dos itens 22,23,24,25,26)	<b>Aceitável até 19</b>
Hiperhidrose do Sono (somar os escores dos itens 9,16)	<b>Aceitável até 07</b>
<b>Escore total</b> (somar os 6 escores parciais)	<b>Aceitável até 52</b>

#### 5.2.4 Actigrafia

A actigrafia é um método objetivo de avaliação de ritmos circadianos, incluindo sono-vigília que usa um equipamento como um relógio de pulso, que detecta os movimentos do corpo por meio de um sistema de acelerômetro além de registrar a temperatura corporal e a exposição a luz. Com estes parâmetros é possível inferir os momentos de atividade e repouso (vigília e sono) (TOGEIRO; SMITH, 2005; TELLES et al., 2011). Esta metodologia tem sido repetidamente utilizada para comparar seus registros aos efeitos medicamentosos e/ou subjetivos resultantes de estudos de análise comportamental ou testagem cognitiva (ANCOLI-ISRAEL et al., 2003). Nesse estudo foi padronizado o uso dos actígrafos ActTrust da marca Condor Instruments.



Figura 3. Actígrafo utilizado no estudo: ActTrust da marca Condor Instruments. Fonte: elaborada pelo autor

Foi estabelecido a seleção de 7 dias a 19 dias dos valores numéricos do ritmo e sono indicado em cada parâmetro, já que a maioria das crianças não fez o uso correto nos 30 dias, sendo necessário excluir alguns dias.

No que diz respeito à investigação dos ritmos circadianos, os registros podem ser analisados por diferentes métodos utilizando variáveis paramétricas e não-paramétricas. O método mais popular de análise do ritmo atividade-reposo e temperatura é o Cosinor, no qual as variáveis são ajustadas à uma curva cosseno com o período de aproximadamente 24 horas (ANCOLI-ISRAEL et al., 2003). Portanto, o Cosinor utiliza as variáveis paramétricas (figura 2) para fornecer informações que são complementadas pelas variáveis não-paramétricas como variabilidade intradiária (IV), estabilidade interdiária (IS), o período de cinco horas de menor atividade (L5) e o período de dez horas de maior atividade (M10) (GONÇALVES et al., 2015).

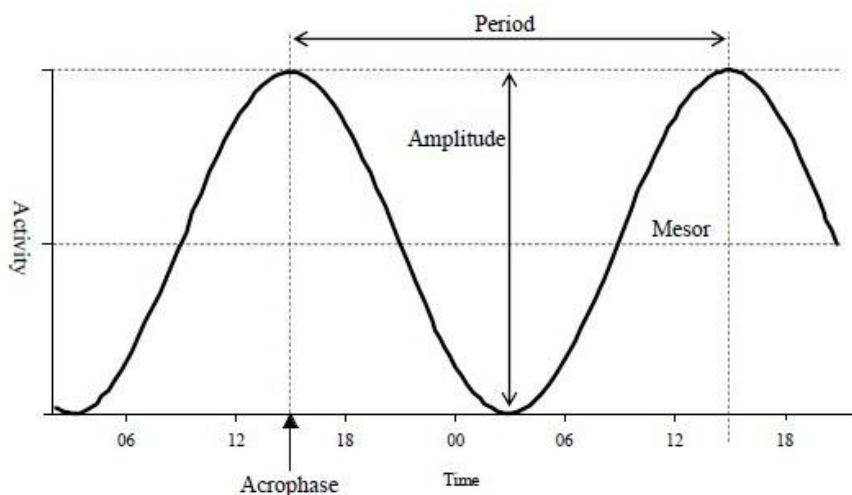


Figura 4. Representação do ritmo circadiano numa curva cosseno num período de aproximadamente 24 horas e as respectivas variáveis paramétricas. Fonte: ANCOLI-ISRAEL et al. (2003)

As variáveis de ritmo analisadas nesse estudo foram:

- Aczcm e IVm que caracterizam o fenômeno de fragmentação do ritmo. Diz-se que o ritmo está fragmentado quando há interrupções na fase de atividade ou de repouso.
- M10d, L5d, F10d, F5d, Sumpim e Sumzcm que caracterizam atividade, sendo que; a variável M10d é a somatória das 10 horas de maior atividade, L5d é a somatória das 5 horas de menor atividade. F10d indica o início de M10; F5d o início de L5. Sumpim e Sumzcm é a soma de toda atividade do dia.
- RAd caracteriza a amplitude do ritmo.
- Mesorpimd e acrofasepimd são calculados pelo cosinor. O primeiro calcula a média do ritmo e o segundo indica a fase do ritmo.

As variáveis de sono analisadas nesse estudo foram:

- Horário que deitou na cama.
- Latência de sono: tempo que a criança demorou em pegar no sono.
- WASO: wake time after sleep onset (tempo que permaneceu acordado após início de sono).
- Tempo total de sono.

Associado à actigrafia foi solicitado à família do participante preencher um diário de sono, que foi adaptado do modelo utilizado no Ambulatório de Distúrbios do Sono do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Esse instrumento fornece informações referentes aos hábitos diurnos e noturnos do participante durante os 30 dias. No diário de sono deve constar: os horários de ir para a cama, latência de sono, despertares noturnos, horário de acordar, cochilos ao longo do dia, horário de ingestão de estimulantes (café, chá ou refrigerante), horário de medicamentos e horário que praticou exercícios físicos.



### **5.3 Análise dos Resultados**

A análise descritiva foi utilizada para demonstrar a dispersão dos dados a partir da Média (M) e Erro Padrão (EP). Na comparação entre os três grupos foi aplicado o teste ANOVA seguido do teste de Tukey como pós-teste e para verificar a relação entre as variáveis foi aplicado o teste de correlação de Spearman. O valor de significância adotado foi de 5%.

## **6. RESULTADOS**

### **6.1 Presença de distúrbios de sono nos grupos: Controle, TEA leve, TEA leve após uso de placebo e TEA leve após uso de melatonina**

A análise dos distúrbios de sono por meio da EDSC mostrou que 55,5% dos participantes com TEA leve apresentaram indicativo de ao menos um distúrbio de sono, já o grupo controle apresentou baixos percentuais (9%) de distúrbios de sono: DTSV, HS e distúrbios totais (DT).

O grupo TEA leve apresentou os seguintes percentuais de indivíduos com distúrbios de sono: DIMS (22,2%), DRS (27,2%), DD (5,5%), DTSV (11,1%), DT(12,5%) e HS (33,3%).

O grupo TEA leve após uso de placebo também apresentou altos percentuais de distúrbios de sono: DIMS (42,8%), DRS (28,5%), DD (14,2%), DT (28,5%) e HS (28,5%).

Após o uso de melatonina o grupo TEA leve apresentou os percentuais menores de indivíduos com distúrbios de sono: DIMS (0 %), DRS (12,5%), DD (0%), DTSV (0%), SED (0%) e DT (12,5%). Porém este grupo apresentou maior percentual de indivíduos com HS (37,5%).

Nenhum dos três grupos apresentou os distúrbios DTSV e SED.

**Tabela 1.** Percentuais de indivíduos dos grupos TEA leve, TEA leve após placebo, TEA leve após melatonina e grupo controle que apresentaram distúrbios de sono segundo a Escala de distúrbios de sono em crianças (EDSC).

	Grupo TEA leve (n=18)	Grupo TEA leve após placebo (n=7)	Grupo TEA leve após melatonina (n=8)	Grupo Controle (n=11)
DIMS	22,2%	42,8%	0%	0%
DRS	27,2%	28,5%	12,5%	0%
DD	5,5%	14,2%	0%	0%
DTSV	11,1%	0%	0%	9%
SED	0%	0%	0%	0%
HS	33,3%	28,5%	37,5%	9%
D. TOTAIS	44,4%	28,5%	12,5%	9%

Legenda: DIMS: distúrbio de início e manutenção do sono, DRS: distúrbio respiratório de sono, DD: distúrbio do despertar, DTSV: distúrbio de transição sono-vigília, SED: sonolência excessiva diurna, HS: hiperidroze de sono, D.TOTAIS: distúrbios de sono totais

Para se avaliar um possível efeito do uso da melatonina na qualidade de sono desta população foi realizada uma análise comparativa entre os grupos TEA leve, TEA leve após o uso de placebo e TEA leve após o uso de melatonina, levando-se em consideração apenas as crianças que apresentaram indicativo de distúrbio de sono por meio da EDSC. Nesta análise o grupo TEA leve após melatonina apresentou menores valores (media  $\pm$  epm) nos escores dos distúrbios totais de sono em comparação com o grupo TEA leve (figura 5).

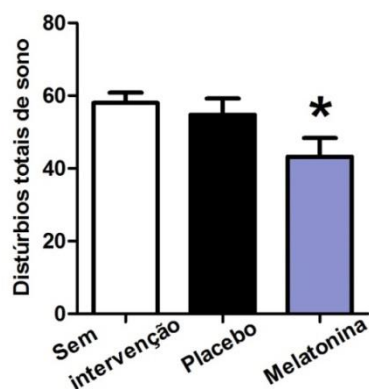


Figura 5. Média  $\pm$  EPM dos escores dos distúrbios totais de sono dos indivíduos dos grupos: TEA leve (n=9), TEA leve após placebo (n=4) e TEA leve após melatonina (n=4), \*diferente do grupo TEA leve sem intervenção, \*p<0.05.

## **6.2 Parâmetros de caracterização do sono e rítmicos actigráficos nos grupos controle, grupo TEA leve após o uso de placebo e grupo TEA leve após o uso de melatonina.**

Na comparação entre os parâmetros rítmicos actigráficos, 9 crianças com desenvolvimento típico compuseram o grupo controle, 15 crianças com TEA leve e administração de placebo compuseram o grupo placebo e 17 crianças com TEA leve e administração de melatonina compuseram o grupo melatonina.

Na análise comparativa dos parâmetros de sono, obtidos por meio da actigrafia, o grupo TEA leve após melatonina e o grupo TEA leve após placebo mostraram maior tempo total de sono em relação ao grupo controle.

**Tabela 2.** Resultados (média  $\pm$  erro padrão da média) dos parâmetros do sono nos grupos controle, TEA leve placebo e TEA leve melatonina.

	Controle (n=9)	TEA leve após placebo (n=7)	TEA leve após melatonina (n=8)
Deitou na cama	23: 04 $\pm$ 12,4	22: 59 $\pm$ 13,5	22: 47 $\pm$ 11,7
Latência de sono	4,5 $\pm$ 1,1	2,9 $\pm$ 0,64	2,4 $\pm$ 0,56
WASO	64,3 $\pm$ 6,3	59,0 $\pm$ 5,0	56,5 $\pm$ 3,9
Tempo total de sono	8: 34 $\pm$ 13,5	9: 02 $\pm$ 11,0*	9: 24 $\pm$ 7,3***

Legenda: Parâmetros deitou na cama (horário em horas e minutos) e tempo total de sono (em horas e minutos) WASO: do inglês wake time after sleep onset, tempo que permaneceu acordado após início de sono (em minutos). Latência de sono, tempo que demorou para iniciar o sono (em minutos). Tempo total de sono: \* $p < 0,05$ , \*\*\* $p < 0,001$ , diferente do grupo controle.

Com relação ao parâmetro eficiência de sono, não foi encontrada diferença entre os grupos, sendo a média, em percentual de eficiência de sono, do grupo controle  $87,9 \pm 0,95$ , do grupo placebo  $89,5 \pm 0,79$  e do grupo melatonina  $90,2 \pm 0,54$ .

A análise do parâmetro de fragmentação do ritmo, pelos índices Aczcm e IVm mostrou que o grupo TEA leve após melatonina teve o ritmo menos fragmentado em comparação ao grupo controle (tabela 3).

**Tabela 3.** Resultados (média  $\pm$  erro padrão da média) dos parâmetros do ritmo atividade-reposo que indicam fragmentação do ritmo nos grupos controle, TEA leve após o uso de placebo e TEA leve após o uso de melatonina.

	Controle (n=9)	TEA leve após placebo (n=15)	TEA leve após melatonina (n=17)
Aczcm	-0,32 $\pm$ 0,011	-0,31 $\pm$ 0,013	-0,28 $\pm$ 0,009*
IVm	0,83 $\pm$ 0,020	0,76 $\pm$ 0,020	0,70 $\pm$ 0,016***

Legenda: Aczcm: quanto mais negativo mais fragmentado e IVm: quanto maior mais fragmentado.

Aczcm: \*diferente do grupo controle, IVm: \*\*\*diferente do grupo controle, \*p < 0.05; \*\*\*p <0.001.

Os indivíduos do grupo TEA leve após placebo tiveram o ritmo atividade-reposo com maior amplitude na vigília, ou seja, estiveram mais ativos durante a vigília, em comparação com o grupo controle, como mostrou o valor de M10d. Os indivíduos do grupo TEA leve após melatonina apresentaram maior amplitude do ritmo atividade-reposo em comparação ao grupo controle, segundo o valor de RAd. Por outro lado, segundo o índice Sumpim os grupos controle e placebo apresentaram maior amplitude do ritmo atividade-reposo na vigília em comparação ao grupo melatonina.

**Tabela 4.** Resultados (média ± erro padrão da média) dos parâmetros do ritmo atividade-reposo que indicam tempo para iniciar atividade (em minutos), tempo para iniciar o repouso (em minutos), tempo total de atividade, amplitude do ritmo e amplitude da vigília dos grupos controle, TEA leve após placebo e TEA leve após melatonina.

	Controle (n=9)	TEA leve após placebo (n=15)	TEA leve após melatonina (n=17)
F10d	590,3 ± 13,9	625,2 ± 14,5	628,3 ± 11,7
F5d	91,4 ± 16,4	102,8 ± 19,3	76,8 ± 15,0
M10d	6102 ± 192,8	7065 ± 296,4*	6778 ± 212,0
L5d	198,5 ± 18,0	159,9 ± 14,7	148,8 ± 12,8
RAd	0,93 ± 0,005	0,94 ± 0,005	0,95 ± 0,003*
Sumpim	5.152 x10 <sup>6</sup> ± 158134***	5.701x10 <sup>6</sup> ± 219487***	3.065x10 <sup>6</sup> ± 236775
Sumzcm	152502±5163	167216±7639	159504±4902

Legenda: F10d: quanto maior mais tarde inicia a atividade, F5d: quanto maior mais tarde inicia o repouso, M10d: quanto maior esse valor maior a amplitude da vigília, L5d: quanto maior esse valor pior a eficiência do repouso, RAd: quanto maior esse valor maior a amplitude do ritmo, Sumpim e Sumzcm: representam a soma de toda a atividade do dia. M10d: \*diferente do grupo controle, RAd: \*diferente do grupo controle, Sumpim: \*\*\*diferente do grupo TEA grau leve melatonina, \*p < 0.05; \*\*\*p <0.001.

Os parâmetros do ritmo atividade-reposo que indicam a fase e a média do ritmo não apresentaram diferença entre os grupos analisados (tabela 5).

**Tabela 5.** Parâmetros do ritmo atividade-reposo (média  $\pm$  erro padrão da média) que indicam a fase do ritmo e a média do ritmo dos grupos controle, TEA leve após o uso de placebo e TEA leve após o uso melatonina.

	Controle (n=9)	TEA leve após placebo (n=15)	TEA leve após melatonina (n=17)
Acrofasepimd	905,2 $\pm$ 11,5	940,0 $\pm$ 13,6	941,4 $\pm$ 10,1
Mesorpimd	3579 $\pm$ 109,9	3933 $\pm$ 152,6	3809 $\pm$ 106,1

Legenda: Acrofasepimd: indica a fase do ritmo calculado pelo Cosinor, Mesorpimd: média do ritmo calculado pelo Cosinor.

### **6.3 Análise comparativa do comportamento entre os grupos TEA leve, TEA leve após placebo e TEA leve após melatonina**

A análise comparativa do comportamento mostrou que o grupo TEA leve após melatonina apresentou menor percentual de escores classificados como clínico pelo inventário CBCL para a maioria dos comportamentos analisados.

**Tabela 6.** Percentual de indivíduos que apresentou escore clínico para cada aspecto comportamental avaliado por meio do Inventário de Comportamentos para crianças e adolescentes (CBCL) nos grupos: TEA leve, TEA leve após placebo e TEA leve após melatonina.

	TEA leve (n=31)	TEA leve após placebo (n=14)	TEA leve após melatonina (n=15)
Ansiedade	38,7%	21,4%	20%
Retraimento	35,4%	28,5%	26,6%
Problemas somáticos	16,1%	7,1%	6,6%
Problemas sociais	22,5%	14,2%	6,6%
Problemas de pensamento	48,3%	42,8%	40%
Problemas de atenção	25,8%	21,4%	13,3%
Comportamento de quebrar regras	3,2%	21,4%	13,3%
Agressividade	25,8%	14,2%	6,6%
Internalizantes	54,8%	71,4%	33,3%
Externalizantes	35,4%	28,5%	13,3%
Problemas Totais	61,2%	64,28%	20%

#### **6.4 Correlação entre os dados obtidos sobre os distúrbios de sono e o comportamento nos grupos TEA leve após o uso de placebo e grupo TEA leve após o uso de melatonina.**

A análise de correlação entre os escores das crianças que apresentaram ao menos um distúrbio de sono indicado pela EDSC (grupo TEA leve) e suas respectivas pontuações no inventário de comportamento (CBCL) mostrou correlação positiva entre distúrbios totais de sono e problemas somáticos.

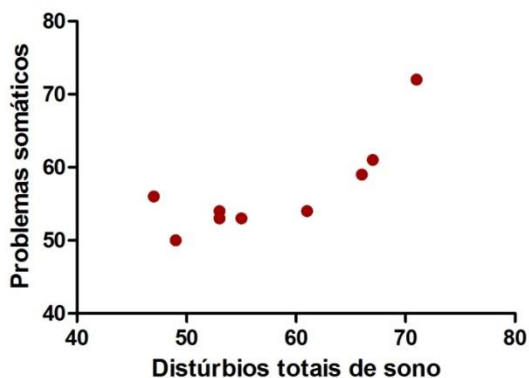


Figura 6. Correlação entre distúrbios totais de sono (EDSC) e problemas somáticos (CBCL) do grupo TEA leve,  $p < 0.05$ ,  $r = 0.69$ .

#### **6.5 Fluência verbal entre os grupos TEA leve, TEA leve após o uso de placebo e TEA leve após o uso de melatonina**

Com relação à fluência verbal, não houve diferença entre os grupos.



**Tabela 7.** Número de acertos (média  $\pm$  erro padrão da média) dos grupos TEA leve, TEA leve após o uso de placebo e TEA leve após o uso de melatonina no teste de fluência verbal em palavras iniciadas com as P, T e L.

	TEA leve (n=22)	TEA leve após placebo (n=15)	TEA leve após melatonina (n=17)
Acertos (P,T,L)	13,9 $\pm$ 1,6	16,4 $\pm$ 2,2	15,1 $\pm$ 1,8
P	5,4 $\pm$ 0,7	6,5 $\pm$ 0,9	4,8 $\pm$ 0,6
T	4,3 $\pm$ 0,5	5,1 $\pm$ 0,7	4,4 $\pm$ 0,6
L	4,6 $\pm$ 0,6	5,0 $\pm$ 0,8	5,2 $\pm$ 0,6

## 7. DISCUSSÃO

No presente estudo, a avaliação subjetiva do sono pela EDSC mostrou que 55,5% dos participantes com TEA leve apresentaram indicativo de ao menos um distúrbio de sono, em concordância com a literatura, na qual, dependendo do estudo e da população analisada, é encontrada uma variação de 40 a 83% das crianças e adolescentes com TEA com distúrbios de sono (RICHDALE, 1999; WIGGS; STORES, 2004; JOHNSON et al., 2009; RICHDALE; SCHRECK, 2009; LEU et al., 2011; FADINI et al., 2015). Comparando os resultados do grupo de TEA leve (presente estudo) com nossos resultados anteriores com TEA contendo todo o espectro (FADINI et al., 2015) não há diferença expressiva na incidência de distúrbios de sono (55% e 59% respectivamente). No presente estudo, 18% dos participantes do grupo controle apresentaram indicativo de ao menos um distúrbio de sono. Estudos anteriores que investigaram crianças com desenvolvimento típico mostraram que os percentuais de distúrbios de sono nessa população podem variar de 3 a 40% (FADINI et al., 2015; BRUNI et al., 1996; IVANENKO; GURURAJ, 2009).

No presente estudo, os maiores percentuais de indicativos de distúrbios de sono no TEA leve foram para os distúrbios de HS (33,3%), DRS (27,7%) e o DIMS (22,2%). Em concordância com

estes dados, já havia sido descrito que os indivíduos com TEA leve apresentam dificuldade em iniciar e manter o sono (DIMS) (TANI et al., 2005; ALLIK; LARSSON; SMEDJE, 2006; PAAVONEN et al., 2009), além de apresentarem, medo e atitudes negativas como resistência em ir dormir e conseqüentemente sonolência diurna em maior frequência do que crianças controles (PAAVONEN et al., 2008). Estes dados sugerem que os distúrbios de sono deveriam ser rotineiramente avaliados em crianças com TEA leve.

Os resultados do presente estudo mostraram ainda que após administração de placebo, o grupo TEA após placebo (n=7) continuou apresentando altos percentuais de indicativos de distúrbios de sono: DIMS (42,8%), DRS (28,5%) e HS (28,5%). Já após a administração de melatonina (3 mg) houve uma queda nos percentuais de distúrbios de sono: DIMS, DD, DRS e DTSV e um aumento na HS. Além disso, após administração de melatonina, o grupo TEA leve após melatonina apresentou menor média no escore de distúrbios totais de sono, indicando que a melatonina diminuiu a incidência de distúrbios de sono no grupo TEA leve.

Dados de crianças com TEA com diferentes graus de comprometimento, mostram que os distúrbios mais frequentes encontrados também foram o DRS, DIMS e HS, porém estes também apresentaram DTSV (FADINI et al., 2015). Também já foram descritos no TEA o sonambulismo, baixa eficiência de sono, maior latência de sono, acordar muito cedo, rotina de sono inadequada e sonolência diurna (RICHDALE, 1999; RICHDALE; SCHRECK, 2009; TAYLOR et al., 2012).

Quanto ao uso da melatonina para o tratamento de distúrbios de sono em crianças com TEA, já havia sido demonstrado que após 3mg diária houve melhora nos parâmetros do sono mostrando que a melatonina pode ser considerada segura e eficaz no tratamento dos distúrbios de sono para o TEA, principalmente em conjunto com terapia de comportamento e prática de higiene do sono (WIROJANAN et al., 2009)

No presente estudo, várias famílias relataram, durante a entrevista, dificuldade em cumprir um mesmo horário todos os dias para a criança ir para a cama, ou seja, ausência de uma rotina de sono, que é outro fator que influencia negativamente na qualidade de sono e já havia sido reportado em outros estudos com TEA (RICHDALE, 1999). Além disso, outros hábitos que prejudicam a qualidade do sono e que também foram relatados pelas famílias foram o uso de equipamentos eletrônicos à noite como televisão, vídeo game, computador, celular e *tablet*. Além dos estímulos sonoros, a luz de LED, geralmente presente na tela desses aparelhos, tem mais brilho devido ao comprimento de onda que caracteriza a luz azul e esta altera a produção de melatonina, favorecendo o estado de alerta (FALBE et al., 2015; TOSINI, FERGUSON, TSUBOTA, 2016).

É importante salientar que a alta incidência de distúrbios do sono nesta população pode estar ainda subestimada, visto que, 93,5% dos participantes desse estudo (N=29) fazem tratamento com medicamentos que podem causar reações adversas relacionadas ao sono como sedação e sonolência ou ainda insônia noturna com conseqüente sonolência diurna (MIANO; FERRI, 2010). Estudos Norte Americanos encontraram que 27 a 40% de indivíduos com TEA fazem tratamento com medicamentos psicotrópicos (JI; FINDLING, 2015). COURRY et al. (2012), relatou uma variação de 24 a 80% no uso de medicações psicotrópicas nessa população. FADINI et al. (2015), mostraram que 77% dos indivíduos com TEA daquele estudo usavam tais medicamentos. Essas diferentes estimativas encontradas podem ser justificadas por fatores que influenciam diretamente no maior ou menor número de uso de medicações, especialmente as psicotrópicas, nessa população: os aspectos individuais, demográficos, geográficos e os prescritores (AMAN et al., 2005; ROSEMBERG et al., 2010). Esses medicamentos podem induzir ao sono por ser esta sua indicação ou por causa de suas reações adversas, sem necessariamente propiciar qualidade das atividades de vigília (WIGGS; STORES, 2004).

Medicamentos psicotrópicos são usados na tentativa de minimizar os sintomas associados ao quadro do TEA como os comportamentos repetitivos, tiques, alterações de humor, inclusive os distúrbios de sono. Eles estão na classe dos psicofármacos e benzodiazepínicos. A respeito da descrição dos medicamentos no quadro do ANEXO 1., temos dentro dos psicofármacos os antipsicóticos atípicos. Dentre eles estão a risperidona, quetiapina e o aripiprazol. Estes são muito utilizados na população com TEA para o tratamento de graves comportamentos mal-adaptativos (agressividade, automutilação, entre outros) e foram introduzidos no mercado de fármacos nos últimos 20 anos por serem mais tolerados e terem menor risco de induzir a efeitos colaterais de curto prazo como parkinsonismo em comparação aos antipsicóticos típicos existentes como o haloperidol e a clorpromazina (NIKOLOV; JONKER; SCAHILL, 2006). Estudos reportam que a risperidona, muito usada pela população com TEA, apresenta sedação e sonolência como principais reações adversas. Sobre o aripiprazol também é relatado sedação, sonolência como alguns dos principais efeitos colaterais ao uso da medicação. Ao contrário destes, os ensaios clínicos com haloperidol indicaram como um dos principais efeitos adversos dificuldade para dormir (ELBE; LALANI, 2012).

Os inibidores de receptação de serotonina – antidepressivos - também estão entre os psicofármacos utilizados no TEA. Dentre os antidepressivos citados no quadro 1, estudos mostraram que os indivíduos que usaram a fluoxetina apresentaram insônia e outros efeitos colaterais (NIKOLOV; JONKER; SCAHILL, 2006) e mostram que a imipramina ao invés de melhorar o sono, induziu ao estado de alerta (HOLLWAY; AMAN, 2011). A insônia também foi relatada em indivíduos que usaram medicamentos estimulantes do SNC como o metilfenidato (ELBE; LALANI, 2012).

Hollway; Aman (2011) alertam sobre o uso dos benzodiazepínicos (muito usado para tratar insônia em adultos) na população infantil que podem demonstrar insônia como efeito rebote e dependência física e comportamental. Estes autores finalizam sua revisão afirmando que a

melatonina apresenta na literatura maior evidência empírica e perfil farmacocinético mais adequado para o tratamento de distúrbios de sono em crianças com distúrbios do neurodesenvolvimento, mas alerta sobre a necessidade de mais estudos reportando os efeitos deste hormônio na arquitetura do sono.

Goldman et al. (2009) mostraram que os distúrbios de sono em crianças com TEA encontrados em avaliações subjetivas (questionários com os pais) se confirmam nas avaliações objetivas por meio da actigrafia e da polissonografia. Nas avaliações objetivas de sono, o uso da actigrafia parece ser a melhor escolha nesta população já que é muito provável que as crianças com comprometimento no neurodesenvolvimento não consigam colaborar num procedimento de polissonografia (ADKINS et al., 2012). Além disso, a actigrafia permite o estudo de ritmos biológicos que vão além dos parâmetros de sono propriamente ditos (tempo total de sono, latência de sono e eficiência de sono), avaliando também parâmetros de ritmo atividade-reposo, ritmo de temperatura e a exposição à luz.

No presente estudo, além da análise subjetiva da presença de distúrbios de sono por meio da EDSC, também foi realizada a análise dos parâmetros de sono a partir dos registros actigráficos dos grupos controle, TEA leve após placebo e TEA leve após melatonina. Dentre os parâmetros analisados (horário de deitar na cama, latência de sono, WASO e tempo total de sono), o tempo total de sono foi maior no grupo TEA leve após melatonina (em horas e minutos) que no grupo controle.

Giannotti et al. (2006), comprovaram a eficácia da melatonina de liberação controlada no tratamento para distúrbios do sono em crianças com TEA com 2 anos e 6 meses a 9 anos e 6 meses. A dose utilizada foi ajustada para mais ou menos, de acordo com a necessidade da criança até um máximo de 6 mg e o tempo de administração foi de 7 meses, com acompanhamento posterior de 12 a 24 meses para readministração de melatonina caso necessário. O questionário de hábitos de sono (Children's Sleep Habits Questionnaire) e o diário de sono mostraram que o tratamento proporcionou

maior regularidade no horário de dormir, maior duração de sono e redução de sonambulismo. Os pais relataram melhora no humor e no comportamento diário da criança.

A comparação do uso de melatonina isolado ou acompanhado por terapia comportamental em crianças de 4 a 10 anos para tratar os distúrbios de sono do TEA mostrou que, segundo registros actigraficos e questionários de avaliação, a intervenção mais eficaz na redução dos sintomas dos distúrbios de sono foi o uso da melatonina de liberação controlada (3 mg) juntamente com a terapia comportamental. Isoladamente, a melatonina foi mais eficaz na diminuição da latência de sono e do sonambulismo e no aumento da duração do sono. A terapia comportamental foi mais eficaz na diminuição da ansiedade no momento de ir para a cama (CORTESE et al., 2012).

No presente estudo foram comparados registros actigráficos do grupo controle, grupo TEA leve após placebo e do grupo TEA leve após melatonina analisando fragmentação de ritmo, atividade-reposo, amplitude do ritmo e da vigília, fase do ritmo e média do ritmo. Para os dois parâmetros de fragmentação analisados neste estudo (Aczcm e Ivm) foi encontrada diferença entre o grupo TEA leve após melatonina e grupo controle. A média de Aczcm do grupo controle foi de  $-0.32 \pm 0,011$  e do grupo TEA leve após melatonina foi de  $-0,28 \pm 0,009$ . O parâmetro Aczcm indica que quanto mais negativo mais fragmentado, portanto esse resultado sugere que os participantes do grupo controle tiveram o ritmo mais fragmentado que o do grupo TEA leve após melatonina. O parâmetro Ivm confirma o achado em Aczcm. A média de Ivm do grupo controle foi de  $0,83 \pm 0,020$  e do grupo TEA leve após melatonina foi de  $0,70 \pm 0,016$ . Sendo quanto maior o valor de Ivm, mais fragmentado o ritmo, este resultado também sugere que os participantes do grupo controle tiveram o ritmo mais fragmentado que o do grupo TEA leve após melatonina.

Na análise dos parâmetros de amplitude do ritmo de atividade e repouso, os dados do presente estudo mostraram resultados contraditórios segundo dois parâmetros analisados (RAD e o Sumpim).

No primeiro, os participantes do grupo TEA leve após melatonina apresentaram maior amplitude do ritmo e no segundo o mesmo grupo apresentou menor amplitude do ritmo em relação ao grupo controle. Além disso, na análise da amplitude da vigília, o grupo TEA leve após placebo apresentou maior amplitude da vigília que o grupo controle, este dado, aparentemente não teria um significado farmacológico e deve ser explorado futuramente como um possível efeito psicológico.

Por ser este, o primeiro estudo a descrever estes parâmetros nesta população de crianças com TEA leve, não há registros na literatura para comparação. Hare et al. (2006) caracterizou na população adulta com TEA leve diversos parâmetros do ritmo de atividade-reposo destes indivíduos utilizando para isso 7 dias de actigrafia: estabilidade interdiária (IS), variabilidade intradiária (IVm), período, amplitude relativa (RAd), L5, M10 e acrofase. Os resultados mostraram diferenças estatisticamente significantes para o grupo TEA leve. A média de período indicou um discreto atraso na fase do ritmo circadiano em comparação com grupo neurotípico. Houve também diferença na média da RAd indicando menor ritmo de atividade geral. No parâmetro IS, encontraram diferença entre os dois grupos, indicando que os ritmos circadianos dos indivíduos com TEA leve são menos sensíveis aos sincronizadores (zeitgebers) externos. O mesmo estudo também mostrou grande variabilidade nas fases de atividade e de repouso nos parâmetros L5 e M10. Não foi encontrada diferença entre os grupos na média da acrofase. Este estudo também analisou fragmentação, junto com as variáveis do sono: duração do sono, latência, eficiência. O grupo TEA leve apresentou maior latência de sono, menor eficiência de sono e um sono mais fragmentado quando comparado ao grupo neurotípico.

Tordjman et al (2013) alerta para possíveis variações entre resultados de diferentes estudos devido ao diagnóstico de TEA com diferentes manifestações clínicas (TID-SOE por exemplo, seguindo a abrangente classificação de TID do DSM-IV) e a faixa de idade com crianças pré-puberes, púberes e pós-puberes, sabendo que a secreção de melatonina é influenciada pela idade e

puberdade. Além desses fatores existem diferenças na metodologia dos estudos como tamanho da amostra, tempo de actigrafia, tempo de uso de melatonina, miligramas de melatonina, desenho do estudo, comparação com grupo placebo, crianças que não fazem uso de medicações psicotrópicas e com indicativo de distúrbio de sono, que dificultam a real comparação entre um estudo e outro.

Na investigação sobre possíveis alterações comportamentais nesta população e sua correlação com os problemas de sono, antes e após o tratamento com melatonina, no presente estudo, foram encontrados no grupo TEA leve altos percentuais de classificação clínica nos problemas de pensamento (48,3%), ansiedade (38,7%), retraimento (35,4%), na escala de comportamentos internalizantes (54,8%) que diz respeito à junção das questões que investigam ansiedade, retraimento e queixas somáticas e na escala de comportamentos externalizantes (35,4%) que diz respeito à junção das questões que investigam agressividade e comportamento de quebrar regras.

Recentemente foi descrito, com o uso do mesmo instrumento, que no TEA, foram encontrados altos percentuais de problemas de pensamento (72,9%), problemas de atenção (45,9%), retraimento (35,1%) e também na escala de comportamentos internalizantes com 62,1% (FADINI et al., 2015). Comparando as duas populações pode-se concluir que independentemente do grau do TEA, os problemas internalizantes apresentam-se em grande escala, porém quando analisados apenas indivíduos com grau leve, os problemas de pensamento e principalmente de atenção aparecem em menor escala.

Diversos estudos relatam fortes associações entre TEA leve e problemas em comportamentos internalizantes dentre eles a ansiedade. Sobre os comportamentos externalizantes, parece haver uma associação entre os problemas de atenção dos indivíduos com TEA leve e a comorbidade com o diagnóstico de TDAH. Além disso, as dificuldades de atenção no contexto escolar são mais frequentes em indivíduos com TEA com baixo QI (MAZZONE et al., 2012), o que pode embasar os resultados do presente estudo em crianças com TEA leve, no qual um percentual menor (25,8%)



atingiu o escore clínico para problemas de atenção quando comparado a estudo envolvendo o espectro todo do TEA no qual a incidência foi 45,9%.

Biederman et al. (2010) já haviam constatado a eficácia do CBCL para rastrear a presença de TEA, sendo que os achados mostraram que as escalas de retraimento, problemas sociais e problemas de pensamento são as que melhor caracterizam estes indivíduos. Pandolfi, Magyar, Norris (2014) confirmaram em seu estudo, por meio de evidências psicométricas, a validação do CBCL para o uso na população com TEA de 6 a 18 anos. Esse estudo deu enfoque às escalas de ansiedade/depressão, retraimento/depressão, comportamentos internalizantes e a escala de problemas totais, considerando estas bons indicativos de problemas emocionais.

No estudo de Marteleto et al. (2011), também foram descritos altos escores para problemas de pensamento e problemas de atenção na população infantil com TEA quando comparadas à crianças com distúrbio de linguagem e à crianças escolares com neurodesenvolvimento típico.

Quanto a influencia dos problemas de sono no comportamento de indivíduos com TEA leve, no presente estudo foi encontrada correlação positiva entre distúrbios totais de sono e problemas somáticos. Fadini et al. (2015) havia identificado correlação nos distúrbios totais de sono e problemas do pensamento, comportamentos internalizantes e totais do comportamento no TEA.

Goldman et al (2011) partiram da classificação dos pais de crianças com TEA que “dormem mal” ou “dormem bem”, correlacionando com comportamento e os resultados mostraram que mais de 50% das crianças do grupo que “dormem mal” tiveram relatos mais frequentes de problemas de atenção, dificuldade na interação social, atraso de linguagem, hiperatividade, alterações de sensoriais, ansiedade, problemas na alimentação e comportamentos de auto estimulação. No grupo das crianças que “dormem bem”, mais de 50% delas apresentaram, segundo relato dos pais, problemas de atenção, dificuldade na interação social e atraso de linguagem.

Os resultados do presente estudo mostraram que o uso da melatonina diminuiu os percentuais de classificação clínica, com exceção para os comportamentos de quebrar regras que se apresentou em menor percentual de indivíduos no grupo TEA leve. As quedas mais expressivas nos percentuais do grupo TEA leve após melatonina são em problemas sociais, problemas de atenção, agressividade e nas escalas de comportamentos externalizantes, em relação ao grupo TEA leve após placebo e do grupo TEA leve.

Alguns estudos da literatura internacional já haviam proposto a investigação do papel da melatonina suplementar nos distúrbios de sono com consequente investigação do comportamento na população com TEA.

Paavonen et al. (2003) estudou a administração de melatonina exógena (3mg) em 15 crianças de 6 a 17 anos com Síndrome de Asperger, a fim de verificar os efeitos da melatonina (3mg) no sono e no comportamento por 14 dias. A metodologia contou com o uso de actígrafos e medidas subjetivas de sono e comportamento: Children's Self Report Form for sleep problems, Sleep Disturbance Scale for Children, Karolinska Sleepiness Scale e Child Behavior Checklist (CBCL). Os resultados mostraram que o tratamento com melatonina diminuiu a latência de sono e proporcionou melhora emocional e comportamental nas crianças. Os efeitos do tratamento puderam ser visto em poucos dias de administração, porém após a interrupção, os benefícios cessaram.

Wright et al. (2011) estudaram crianças com TEA de 3 a 16 anos por um período de 9 meses sendo 3 meses de tratamento com placebo e 3 meses com melatonina (2 a 10 mg – 30 a 40 minutos antes de deitar). A metodologia contou com os seguintes instrumentos: Sleep Difficulties Questionnaire (SDQ), Developmental Behaviour Checklist (DBC), General Health Questionnaire (GHQ) e Side Effects Questionnaire (SEQ) sendo os três primeiros aplicados como controle de eficácia terapêutica durante três momentos, antes de começar qualquer tratamento e após cada tratamento. O SEQ também aplicado nesses três momentos, e também no nono mês, no qual não

havia mais exposição ao placebo nem a melatonina. E um diário de sono que foi completado pelos pais todos os meses, do início ao final do estudo. Os resultados mostraram que o tratamento com melatonina diminuiu a latência do sono e aumentou a duração do sono. Com relação ao comportamento, o inventário DBC indicou melhoras no comportamento diurno. Os autores destacam que esse resultado confirma o que outros estudos afirmam que um sono saudável tem benefícios durante as atividades diurnas tanto para crianças com desenvolvimento típico quanto para crianças com TEA.

Malow et al. (2012), por meio da actigrafia e de instrumentos subjetivos dentre eles o CBCL, fez a comparação do sono e do comportamento no início do estudo e após 14 dias de uso de melatonina (1mg/3mg). Foram recrutadas 24 crianças com TEA sem especificar grau de severidade e de 3 a 10 anos. Neste caso, a melatonina proporcionou a diminuição da latência de sono, o aumento do tempo total de sono e melhora significativa no comportamento visto dentro das subsescalas de retraimento, afetividade e déficit de atenção e hiperatividade. No instrumento Repetitive Behavior Scale (RBS), foi observada melhora nos comportamentos dentro das subsescalas de estereotipias e compulsões.

Na infância ou na adolescência, o sono de pior qualidade tem relação direta com problemas comportamentais (GOLDMAN et al., 2011). Os estudos têm mostrado cada vez mais a importância do tratamento com melatonina em conjunto com a terapia comportamental em enfoque na higiene do sono (CORTESE et al., 2012). Favorecer uma boa qualidade de sono envolve inclusive avaliações médicas sobre o estado de saúde geral da criança. Hipertrofia de tonsilas faríngea e palatinas, distúrbios gastrointestinais, convulsões, até alergias a alimentos podem afetar o sono. Além disso, é preciso estar atento às variáveis ambientais como barulhos, estímulos visuais, temperatura do local e até texturas das roupas, pois todos estes fatores que reforçam o desconforto sensorial presente no TEA e influenciam diretamente na qualidade do sono. Estabelecer uma rotina diária de sono é

primordial e fazer uso de horários e figuras podem facilitar a compreensão e aceitação da criança com TEA (DEVNANI, HEGDE, 2015).

No presente estudo foi realizada a caracterização da fluência verbal no TEA leve e o possível efeito da administração de melatonina neste parâmetro por meio do teste de fluência verbal fonêmica. O resultado do grupo TEA caracteriza o desempenho da população TEA leve, sendo que a média de acertos totais encontrada foi  $13,9 \pm 1,6$ . A média de idade dos participantes foi de  $11,52 \pm 0,6$  anos.

Saalasti et al. (2008) estudaram várias habilidades de linguagem de crianças com TEA leve em idade escolar e comparou com o desempenho de crianças com desenvolvimento típico. Os grupos foram compostos por crianças de 7 a 10 anos e a fluência verbal foi avaliada pelo teste de fluência verbal fonêmica e semântica da bateria de testes NEPSY. Nestes dois testes e também em outros aplicados, os autores afirmam que o desempenho do grupo TEA leve foi similar ao grupo controle. A média de acertos do grupo controle no teste de fluência verbal fonêmica foi  $16,6 \pm 6,7$  e do grupo TEA leve  $13,2 \pm 6,7$ .

O desempenho no teste de fluência verbal tem relação direta com idade e escolaridade (MOURA; SIMÕES; PEREIRA, 2013), principalmente o de fluência verbal fonêmica, sabendo que ele é mais complexo e requer mais maturidade do lobo frontal, que se desenvolve ao longo dos vinte primeiros anos (HILL, 2004).

Deve ser considerado também que o bem estar físico e emocional são fatores que influenciam no desempenho de qualquer tipo de teste. Altos níveis de ansiedade atrapalham a execução de testes neuropsicológicos que envolvam inibição, flexibilidade, memória de trabalho e fluência (ELSHEIKH et al., 2016).

Elsheikh et al. (2016) investigaram habilidades neuropsicológicas e sua relação com idade e QI em crianças com TEA do norte da Finlândia e do Egito. Em vários testes que avaliavam habilidades verbais, inclusive no teste de fluência verbal (fonêmica e semântica), as crianças Finlandesas tiveram um melhor desempenho. Os autores argumentam no estudo que as diferenças culturais podem ter um impacto nas habilidades verbais. Citam o sistema ortográfico da Finlândia, que segue uma regular relação entre a correspondência fonema-grafema, como um facilitador para o bom desempenho nestes testes.

Quando analisado a média de acertos por cada letra solicitada, P, T e L, as pontuações deste presente estudo foram: **P** =  $5,4 \pm 0,7$ ; **T** =  $4,3 \pm 0,5$ ; **L** =  $4,6 \pm 0,6$  da caracterização do grupo TEA leve, **P** =  $6,5 \pm 0,9$ ; **T** =  $5,1 \pm 0,7$ ; **L** =  $5,0 \pm 0,8$  do grupo TEA leve após placebo e **P** =  $4,8 \pm 0,6$ ; **T** =  $4,4 \pm 0,6$ ; **L** =  $5,2 \pm 0,6$  do grupo TEA leve após melatonina.

Charchat-Fichman; Oliveira; Silva (2011) estudaram o desempenho de crianças brasileiras de 7 a 10 anos com desenvolvimento típico no teste de fluência verbal. As médias encontradas para cada letra solicitada foram: **F** =  $6,4 \pm 2,8$ ; **A** =  $6,1 \pm 2,6$ ; **M** =  $6,3 \pm 2,9$ . Os autores analisaram também o desempenho dentro das variáveis idade e gênero. Os resultados mostraram que as crianças mais velhas tiveram médias maiores de acertos em comparação às crianças mais novas e não foi encontrada diferença entre gêneros nem entre letras.

Silveira et al. (2009) avaliaram a fluência verbal de crianças com TDAH e controles de 7 a 12 anos e concluíram que o desempenho dos participantes com TDAH foi similar ao desempenho das crianças controle. Esse estudo mostrou dados parciais com a solicitação de apenas uma letra (F) usando tempo originalmente determinado de 1 minuto, mas com quatro intervalos de tempo de 15 segundos, determinado pelos autores, para estabelecer relação de palavras ditas em cada intervalo por cada grupo.

É importante destacar que as diferenças na metodologia de qualquer variável que se proponha a avaliar, influenciam diretamente nos diferentes resultados encontrados. Neste caso da fluência verbal, a falta de padronização das letras solicitadas no português brasileiro dificulta a comparação entre estudos. Além disso, são encontradas diversas maneiras de mostrar o resultado no artigo científico.

Os dados do presente estudo não mostraram efeito da melatonina, na dosagem utilizada (3mg) e no tempo de uso estipulado (30 dias) na fluência verbal das crianças com TEA leve. Apesar de não existirem estudos na literatura que tenham feito análise da fluência verbal após o uso de melatonina nossa hipótese é de que a melatonina não tenha influenciado tal parâmetro por este não ter se apresentado como um déficit nesta população.

Sabendo que, o diagnóstico de Síndrome de Asperger (TEA leve) pode cursar com hiperlexia, que são casos de crianças que adquiriram precocemente a habilidade da leitura, com notório avanço no desenvolvimento de habilidades visoperceptivas e de associação, memória visual (LAMÔNICA et al., 2013), existe a possibilidade dessas crianças que tiveram um desempenho acima da média ( $13,9 \pm 1,6$ ) serem crianças hiperlêxicas, porém isso não foi investigado.

## 7. CONCLUSÕES

### *Quanto aos resultados das análises com as crianças e adolescentes com TEA leve:*

Segundo a EDSC, 55,5% das crianças com TEA leve apresentaram indicativo de ao menos um distúrbio de sono, sendo os maiores percentuais encontrados em distúrbios de hiperidrose de sono, distúrbios respiratórios de sono e distúrbios de início e manutenção de sono. O grupo controle apresentou baixos percentuais (9%) de distúrbios de sono: DTSV, HS e distúrbios totais (DT).

Crianças com TEA leve apresentaram os maiores percentuais de indivíduos com escores clínicos foram encontrados em problemas de pensamento, ansiedade, retraimento, comportamentos internalizantes e comportamentos externalizantes pelo inventário CBCL.

No teste de fluência verbal fonêmica, as crianças com TEA leve apresentaram média de acertos similar à encontrada na literatura para crianças com desenvolvimento típico.

### *Quanto ao efeito da melatonina nos parâmetros analisados:*

Após a administração de melatonina as crianças com TEA leve apresentaram menores percentuais de distúrbios de sono para a maioria dos distúrbios de sono com exceção do distúrbio de hiperidrose do sono.

Após a administração de melatonina as crianças com TEA leve apresentaram maior tempo total de sono.

Após a administração de melatonina foi encontrado ritmo atividade-reposo menos fragmentado segundo os parâmetros analisados. Nos parâmetros de amplitude de ritmo foram encontrados resultados divergentes: maior amplitude de ritmo segundo o RAd e menor amplitude de ritmo segundo o Sumpim.

Após a administração de melatonina as crianças com TEA leve apresentaram menores percentuais de escores classificados como clínico pelo inventário CBCL.

A administração de melatonina as crianças com TEA leve não alterou a média de acertos no teste de fluência verbal fonêmica.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADKINS, K.W. et al. A pilot study of shoulder placement for actigraphy in children. **Behavioral Sleep Medicine**. v.10, n.2, p.138-47, 2012.

AJURIAGUERRA J. **Las Psicosis Infantiles In: Manual de Psiquiatria Infantil**. 4ª Ed. Barcelona: Toray-Masson, 673-731, 1977.

ALLIK, H; LARSSON, J.O; SMEDJE, H. Insomnia in school-age children with Asperger syndrome or high-functioning autism. **BMC Psychiatry**. v.28, p.6-18, 2006.

AMAN, M.G. et al. Medication Patterns in Patients with Autism: Temporal, Regional, and Demographic Influences. **Journal of child and adolescent psychopharmacology**. v.15, n.1, p.116–126, 2005.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Autism Spectrum Disorder. **American Psychiatric Publishing**, 2013. Disponível em:  
<<http://www.dsm5.org/Documents/Autism%20Spectrum%20Disorder%20Fact%20Sheet.pdf>>

ANCOLI-ISRAEL, S. et al. The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. **Sleep**, v.26, p.342-392, 2003.

ANDERSEN, I. et al. Melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorders. **Journal of Child Neurology**. v.23, n.5, p.482-5, 2008.

ARAÚJO, A.C; NETO, F.L. A Nova Classificação Americana Para os Transtornos Mentais – o DSM-5. **Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva**, v.16, n.1, p. 67-82, 2014.



ASHWOOD P, WAKEFIELD AJ. Immune activation of peripheral blood and mucosal CD3+ lymphocyte cytokine profiles in children with autism and gastrointestinal symptoms. **Journal of Neuroimmunology**. v.173, p.126-134, 2006.

AUTISM AND DEVELOPMENTAL DISABILITIES MONITORING NETWORK, UNITED STATES (CDC). Prevalence of autism spectrum disorders. **MMWR Surveillance Summaries**, v. 58, p.57-66, 2009.

BAIRD, G. et al. Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). **Lancet**. v.15, p.210-215, 2006.

BENTON, A.L. Differential behavioral effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia*. v.6, p.53-60, 1968.

BIEDERMAN, J. et al. Child Behavior Checklist Clinical Scales Discriminate Referred Youth With Autism Spectrum Disorder: A Preliminary Study. **Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics**, v. 31, n. 6, 2010.

BROMUNDT, V. et al. Sleep–wake cycles and cognitive functioning in schizophrenia. **The British Journal of Psychiatry**. v.198, p.269-276, 2011.

BRUNI, O. et al. The Sleep Disturbance Scale for children (SDSC). Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. **Journal of Sleep Research**. v.5, p.251-261, 1996.

BUTTS, C.L; STERNBERG, E.M. Neuroendocrine factors alter host defense by modulating immune function. **Cellular Immunology**, v.252, n.1-2, p.7-15, 2008.

CHARCHAT-FICHMAN, H, OLIVEIRA, R.M, SILVA, A.M. Performance of Brazilian children on phonemic and semantic verbal fluency tasks. **Dementia e Neuropsychologia**. v.5, n.2, p.78-84, 2011.

CHEZ, M.G, et al. Memantine as adjunctive therapy in children diagnosed with autistic spectrum disorders: an observation of initial clinical response and maintenance tolerability. **Journal of Child Neurology**. v.22, n.5, p.574-9, 2007.

CHOKROVERTY, S. Overview of sleep & sleep disorders. **Indian Journal of Medical Research**. v.131, p.126-140, 2010.

COHEN, S. et al. The relationship between sleep and behavior in autism spectrum disorder (ASD): a review. **Journal of Neurodevelopmental Disorders**. v.6, n.1, p.44.

CORSO, H.V. et al. Metacognição e Funções Executivas: Relações entre os Conceitos e Implicações para a Aprendizagem. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v.29, n.1, p. 21-29, 2013.

CORTESI, F. et al. Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistente insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. **Journal of Sleep Research**, v.21, p.700-709, 2012.

COURY, D.L. et al. Use of psychotropic medication in children and adolescents with autism spectrum disorders. **Pediatrics**. v. 130, Supl. 2, p.S69-76, 2012.

CUMMINGS, C. Melatonin for the management of sleep disorders in children and adolescents. **Paediatrics & Child Health**, v.17, n.6, 2012.

CZERMAINSKI, F.R. **Avaliação neuropsicológica das funções executivas no Transtorno do Espectro do Autismo**. Dissertação de mestrado em Psicologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

CZERMAINSKI, F.R.; BOSA, C.A; SALLES, J.F. Funções Executivas em Crianças e Adolescentes com Transtorno do Espectro do Autismo: Uma Revisão. **Psico**, v. 44, n. 4, p. 518-525, 2013.

DOYEN, C. et al. Melatonin in children with autistic spectrum disorders: Recent and practical data. **European Child and Adolescent Psychiatry**. v.20, p.231-239, 2011.

DUARTE, E.M.R.D. **Fluência Verbal na Perturbação do Espectro do Autismo: Processos Executivos, Análise Temporal e Tipicidade**. Dissertação (Mestrado em ciência cognitiva), apresentada à Universidade de Lisboa, Lisboa, 2014.

ELBE, D, LALANI, Z. Review of the pharmacotherapy of irritability of autism. **Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry**. v.21, n.2, p.130-46, 2012.

ELSHEIKH, S. et al. Neuropsychological performance of Finnish and Egyptian children with autism spectrum disorder. **International Journal of Circumpolar Health**, v.75, p. 29681, 2016.

FALBE, J. Sleep Duration, Restfulness, and Screens in the Sleep Environment. **Pediatrics**. v.135, n.2, 2015.

FADINI CC. **Correlação entre 6-sulfatoximelatonina, distúrbios do sono e citocinas inflamatórias em transtorno do espectro do Autismo (TEA)**. Dissertação (Mestrado em Fonoaudiologia), apresentada à Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”. Marília – SP, 2013.

FADINI, C.C. et al. Influence of sleep disorders on the behavior of individuals with autism spectrum disorder. **Frontiers in human neuroscience**. v.9, a.347, 2015

FERREIRA, C. et al. Melatonina: modulador de morte celular. **Revista da Associação Médica Brasileira**. v.56, n.6, p.715-718, 2010.

- FOLSTEIN, S.E; ROSEN-SHEIDLEY, B. Genetics of autism: Complex aetiology for a Heterogeneous disorder. **Nature Reviews Genetics**, v.2, n.12, p.943-55, 2001.
- GALLI-CARMINATI, G; DERIAZ, N; BERTSCHY, G. Melatonin in the treatment of chronic sleep disorders in adults with autism: a retrospective study. **Swiss Medical Weekly**, v.139, p.293-296, 2009.
- GARAY PA. et al. Maternal immune activation causes age- and region-specific changes in brain cytokines in offspring throughout development. **Brain, Behavior, and Immunity**, v.31, p.54-68, 2012.
- GIANNOTTI, F. et al. An Open-Label Study of Controlled-Release Melatonin in Treatment of Sleep Disorders in Children with Autism. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v.36, p.741-752, 2006.
- GILLBERG, C. Asperger syndrome and high-functioning autism. **British Journal of Psychiatry**, v.172, p.200-209, 1998.
- GLICKMAN, G. Circadian rhythms and sleep in children with autism **Neuroscience and Biobehavioral Reviews** v.34 , p.755–768, 2010.
- GOINES, P; VAN DE WATER, J. The immune system's role in the biology of autism. **Current Opinion in Neurology**. v.23 , p.111-117, 2010.
- GOLDMAN, S.E. et al. Defining the Sleep Phenotype in Children with Autism. **Developmental Neuropsychology**. v.34, n.5, p.560-573, 2009.
- GOLDMAN, S.E. et al. Sleep is associated with problem behaviors in children and adolescents with Autism Spectrum Disorders. **Research in Autism Spectrum Disorders**, v.5, p.1223–1229, 2011.
- GONÇALVES, B.S.B, et al. A fresh look at the use of nonparametric analysis in actimetry. **Sleep Medicine Reviews**. v.20, p.84-91, 2015.
- GRABRUCKER, A.M. Environmental factors in autism. **Frontiers in Psychiatry**, v. 3, 2013.
- GEURTS, H.M, et al. How specific are executive functioning deficits in attention deficit hyperactivity disorder and autism? **Journal of Child Psychology and Psychiatry**. v.45, n.4, p 836–854, 2004.

GUÉNOLÉ, F; BALEYTE, J. Effectiveness of melatonin for sleep problems in autism spectrum disorders: Evidence grows but research is still needed. **Journal of Autism and Developmental Disorders**. v.41, n.7, p.974-5, 2011.

GUÉNOLÉ F. et al. Melatonin for disordered sleep in individuals with autism spectrum disorders: systematic review and discussion. **Sleep Medicine Reviews**. v.15, p.379-387, 2011.

GUPTA, A; STATE, M. Autismo: genética. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.28, p.29-38, 2006.

HARDELAND, R. Neurobiology, Pathophysiology, and Treatment of Melatonin Deficiency and Dysfunction. **The ScientificWorld Journal**. Article ID 640389, 2012.

HARE, D.J, JONES, S, EVERSLED, K. A comparative study of circadian rhythm functioning and sleep in people with Asperger syndrome. **Autism**. v.10, n.6, p.565-75, 2006.

HEIJNEN C, KAVELAARS A. Neuro-immune, behavioral and molecular aspects of brain damage. **Brain, Behavior, and Immunity**. v.24, n.5, p.705-7, 2010.

HERING, E. et al. Sleep Patterns in Autistic Children. **Journal of Autism and Developmental Disorders**. v.29, n.2, 1999.

HEROLD, E.; CONNORS, E. DSM-5 Proposed Criteria for Autism Spectrum Disorder Designed to Provide More Accurate Diagnosis and Treatment. **American Psychiatric Association**, Arlington, no. 12-03, january, 2012. Disponível em: < [www.psych.org](http://www.psych.org), [psychiatryonline.org](http://psychiatryonline.org), [www.HealthyMinds.org](http://www.HealthyMinds.org).>

HILL, E.L. Evaluating the theory of executive dysfunction in autism. **Developmental Review**, v.24, n.2, p.189–233, 2004.

HILL, E; BIRD, C. Executive processes in Asperger syndrome: Patterns of performance in a multiple case series. **Neuropsychologia**, v.44, p.2822-2835, 2006.

HOLLWAY, J.A; AMAN, M.G. Sleep correlates of pervasive developmental disorders: a review of the literature. **Research in Developmental Disabilities**, v.32, n.5, p.1399-421, 2011.

INSEL, T.R; LIEBERMAN, J.A. DSM-5 and RDoC: Shared Interests (press release). **National Institute of Mental Health**, 2013.

IVANENKO, A, GURURAJ, B.R. Classification and epidemiology of sleep disorders. **Child & Adolescent Psychiatric Clinics of North America**. v.18, n.4, p.839-48, 2009.

JAISSWAL, P; MOHANAKUMAR, K.P; RAJAMMA, U. Serotonin mediated immunoregulation and neural functions: Complicity in the aetiology of autism spectrum disorders. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews** , v.55, p.413-31, 2015.

JAN, J.E; ESPEZEL, H, APPLETON, R.E. The treatment of sleep disorders with melatonin. **Developmental medicine and child neurology**. v.36, p.97-107, 1994.

JAN, J; FREEMAN, R. Melatonin therapy for circadian rhythm sleep disorders in children with multiple disabilities: what have we learned in the last decade? **Developmental Medicine & Child Neurology**, v.46, n.11, p.776–782, 2004.

JI, N.Y, FINDLING, R.L. An Update on Pharmacotherapy for Autism Spectrum Disorder in Children and Adolescents. **Current Opinion in Psychiatry**. v.28, n.2, p.91-101, 2015.

JOHNSON, K.P; GIANNOTTI, F; CORTESI, F. Sleep patterns in autism spectrum disorders. **Child & Adolescent Psychiatric Clinics of North America**, v.18, n.4, p.917-28, 2009.

JONSSON, L. et al. Mutation screening of melatonin-related genes in patients with autism spectrum disorders. **BMC Medical Genomics**, v.8, p.3-10, 2010.

JURADO, M.B; ROSSELI, M. The Elusive Nature of Executive Functions: A Review of our Current Understanding. **Neuropsychology Review** , v.17, p.213-233, 2007.

KENWORTHY, L. et al. Understanding executive control in autism spectrum disorders in the lab and in the real world. **Neuropsychology Review** , v.18, n.4, p.320-38, 2008.

KIRSTEN, T.B. **Lipopolissacarídeo no início do período pré-natal como modelo experimental de autismo e prejuízos dopaminérgicos estriatais**. Tese (Doutorado em Ciências), apresentada à Universidade de São Paulo – SP, 2012.

KONSTANTOPOULOS, K, VOGAZIANOS, P, VAYANOS, E. The Predictive Nature of Age and Gender in the Verbal Fluency Test in the Greek Cypriot Children: Normative Data. **Communication Disorders, Deaf Studies & Hearing Aids**. v.2, issue 3, 2014.

LAMÔNICA, D.C. et al. Habilidades de leitura em crianças com diagnóstico de hiperlexia: relato de caso. **CoDAS**, v.25, n.4, p.391-5, 2013.

LARSSON, H. et al. Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. **American Journal of Epidemiology**. v.161, p.916- 925, 2005.

LEU, R.M.et al. Relation of Melatonin to Sleep Architecture in Children with Autism. **Journal of Autism and Developmental Disorders**. v.41, p.427-433, 2011.

LI, X. et al. Elevated immune response in the brain of autistic patients. **Journal of Neuroimmunology**. v.207, p.111-116, 2009.

LIMA, E. et al. Efeito Neuroprotetor da Melatonina e N-Acetilserotonina na Epileptogênese e no Controle de Crises em Animais Submetidos ao Modelo da Pilocarpina. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**. v.12, n.2, p. 75-78, 2006.

MALOW, BA. et al. Melatonin for Sleep in Children with Autism: A Controlled Trial Examining Dose, Tolerability, and Outcomes. **Journal of Autism and Developmental Disorders**. v.42, n.8: 1729–1737, 2012.

MARTELETO, M.R.F. et al. Problemas de Comportamento em Crianças com Transtorno. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**. v.27, n.1, p.5-12, 2011.

MATHIAS, A; SANCHEZ, R; ANDRADE, M. Incentivar hábitos de sono adequados: um desafio para os educadores. **Núcleos de Ensino da Unesp**, 2006. Disponível em: <[www.unesp.br/prograd](http://www.unesp.br/prograd)>.

MAZZONE, L, RUTA, L, REALE, L. Psychiatric comorbidities in asperger syndrome and high functioning autism: diagnostic challenges. **Annals of General Psychiatry**. p.11-16, 2012.

MOZAFFARI, S; ABDOLLAHI, M. Melatonin, a promising supplement in inflammatory. **Current Pharmaceutical Design**.v.17, p.4372-4378, 2011.

MELKE, J. Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. **Molecular Psychiatry**, v.13, n.1, p.90-8, 2008.

MEYER, U; FELDON, J; DAMMANN, O. Schizophrenia and autism: both shared and disorder-specific pathogenesis via perinatal inflammation? **Pediatric Research**, v.69, p.26R-33R, 2011.

MIANO, S; FERRI, R. Epidemiology and management of insomnia in children with autistic spectrum disorders. **Pediatrics Drugs**. v.12, p.75–84, 2010.

MOLLOY, C. et al. Familial autoimmune thyroid disease as a risk factor for regression in children with Autism Spectrum Disorder: a CPEA Study. **Journal of Autism and Developmental Disorders** v.36, p.317-324, 2006.

MOURA, O; SIMÕES, M.R, PEREIRA, M. Fluência verbal semântica e fonêmica em crianças: funções cognitivas e análise temporal. **Avaliação Psicológica**, v.12, n.2, p.167-177, 2013.

MYAMOTO, A. et al. Serum melatonin kinetics and long-term melatonin treatment for sleep disorders in Rett syndrome. **Brain & Development**. v.21, p.59–62, 1999.

NELSON,K; GREYER, J; CROEN, L. Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. **Annals of Neurology** v.49, p.597-606, 2001.

NETO, J.A.S; CASTRO, B.F. Melatonina, ritmos biológicos e sono - uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Neurologia**, v.44, n.1, p.5-11. 2008.

NIKOLOV, R, JONKER, J, SCAHILL, R. Autismo: tratamentos psicofarmacológicos e áreas de interesse para desenvolvimentos futuros. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. v.28, supl. I, p.S39-46 , 2006.

NIR, I. Melatonin for the treatment of disorders in circadian rhythm and sleep: could it form a basis for medication? **Receptors Channels**. v.9, p.379-385, 2003.

ORNOY, A; WEINSTEIN-FUDIM, L; ERGAZ, Z. Prenatal factors associated with autism spectrum disorder (ASD). **Reproductive Toxicology**., v.15, n.56, p.155-69, 2015.

OHDO, S. Chronotherapeutic strategy: Rhythm monitoring, manipulation and disruption. **Advanced Drug Delivery Reviews**. v.62, p. 859–875, 2010.

PANDOLFI, V, MAGYAR, CI, NORRIS, M. Validity Study of the CBCL 6–18 for the Assessment of Emotional Problems in Youth With ASD. **Journal of mental health research in intellectual disabilities**, v.7, n.4, p. 306–322, 2014.

PAAVONEN, E. et al. Effectiveness of melatonin in the treatment of sleep disturbances in children with Asperger disorder. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**. v.13, p.83-95, 2003.

PAAVONEN, E.J. et al. Sleep in children with Asperger syndrome. **Journal of Autism and Developmental Disorders**. v.38, n.1, p.41-51, 2008.

PAAVONEN, E; PORKKA-HEISKANEN,T; LAHIKAINEN, A. Sleep quality, duration, and behavioral symptoms among 5–6 year-old children. **European Journal of Child and Adolescent Psychiatry**. v.18, p.747–754, 2009.

PARDO, C; EBERHART, C. The neurobiology of autism. **Brain Pathology**.v.17, p.434-447, 2007.

PATZOLD, L; RICHDAL, A; TONGE, B. An investigation into sleep characteristics of children with autism and Asperger's disorders. **Journal of Paediatrics and Child Health** v.34, p.528-533, 1998.

PINATO, L. et al. Selective protection of the cerebellum against intracerebroventricular LPS is mediated by local melatonin synthesis. **Brain Structure and Function** v.220, n.2, p.827-40, 2013.

RADULESCU, E. et al. Abnormalities in fronto-striatal connectivity within language networks relate to differences in grey-matter heterogeneity in Asperger syndrome. **NeuroImage: Clinical.**, v.27, n.2, p.716-26, 2013.

RICE, C. Prevalence of autism spectrum disorders-autism and developmental disabilities monitoring network, 14 sites, united states of america, 2002. **Morbidity and mortality weekly report.** v.56, P.12-28, 2007.

RICHDALE, A. Sleep problems in autism: prevalence, cause, and intervention. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v.41, p.60-66, 1999.

RICHDALE, A.L; SCHRECK, K.A. Sleep problems in autism spectrum disorders: prevalence, nature, & possible biopsychosocial aetiologies. **Sleep medicine reviews.** v.13, n.6, p.403-11, 2009.

RITVO, E. et al. Elevated daytime melatonin concentrations in autism: a pilot study. **European Child & Adolescent Psychiatry.** v: 75-78, 1993.

ROSENBERG, R.E. et al. Psychotropic medication use among children with autism spectrum disorders enrolled in a national registry, 2007-2008. **Journal of Autism and Developmental Disorders.** v.40, n.3, p.342-51, 2010.

ROSSIGNOL, D; FRYE, R. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. **Developmental Medicine & Child Neurology.** v.53, p.783-792, 2011

SAALASTI, S. et al. Language Abilities of Children with Asperger Syndrome. **Journal of Autism and Developmental Disorders** , v.38, p.1574–1580, 2008.

SAKSVIK-LEHOULLIER, I. et al. Association of Urinary 6-Sulfatoxymelatonin (aMT6s) Levels and Objective and Subjective Sleep Measures in Older Men: The MrOS Sleep Study. **Journals of Gerontology: medical sciences**, v.70, n.12, p.1569-77, 2015.

SATO FP. **Validação da versão em português de um questionário para avaliação de autismo infantil.** Tese de Mestrado em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

SCHIPUL, S.E; KELLER, T.A; JUST, M.A. Inter-regional brain communication and its disturbance in autism. **Frontiers in Systems Neuroscience**, v.5, 2011.

SILVEIRA, D.C. et al. Avaliação da fluência verbal em crianças com transtorno da falta de atenção com hiperatividade: um estudo comparativo. **Revista CEFAC.** v.11, s.2, p.208-216, 2009.

SOPRANO, A.M. Evaluación de las funciones ejecutivas en el niño. **Revista de Neurología**, v.37, n.1, p.44-50, 2003.



SKAFIDAS, E. et al. Predicting the diagnosis of autism spectrum disorder using gene pathway analysis. **Molecular Psychiatry**, v.19, p.504–510, 2014.

SOUDERS, M.C. et al. Sleep Behaviors and Sleep Quality in Children with Autism Spectrum Disorders. **Sleep**. v. 32, n.12, 2009.

SANCHEZ-BARCELO, E.J. et al. Melatonin and melatonergic drugs as therapeutic agents: Ramelteon and Agomelatine, the two most promising melatonin receptor agonists. **Recent Patents on Endocrine, Metabolic, & Immune Drug Discovery**. v.1, p.142-151, 2007.

TANI, P. et al. Actigraphic assessment of sleep in young adults with Asperger syndrome. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**. v.59, p.206-208, 2005.

TAYLOR, M.A, SCHRECK, K.A, MULICK, J.A. Sleep disruption as a correlate to cognitive and adaptive behavior problems in autism spectrum disorders. **Research in developmental disabilities**. v.33, n.5, p.1408-17, 2012.

TOAL, F; MURPHY, D.G.M; MURPHY, K.C. Autistic-spectrum disorders: lessons from neuroimaging. **The British Journal of Psychiatry**, v.187, p.395-397, 2005.

TORDJMAN, S. et al. Nocturnal excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder. **Biological psychiatry**. v.57, n.2, p.134-8, 2005

TORDJMAN, S. et al. Day and nighttime excretion of 6-sulphatoxymelatonin in adolescents and young adults with autistic disorder. **Psychoneuroendocrinology**, v.37, p.1990—1997, 2012.

TORDJMAN, S. et al. Advances in the Research of Melatonin in Autism Spectrum Disorders: Literature Review and New Perspectives. **International Journal of Molecular Sciences**, v.14, p.20508-20542, 2013.

TORDJMAN, S. et al. Autism as a disorder of biological and behavioral rhythms: toward new therapeutic perspectives. **Frontiers in pediatrics**. v.3, art.1, 2015.

TOSINI G, FERGUSON I, TSUBOTA K. Effects of blue light on the circadian system and eye physiology. **Molecular Vision**, v. 22, p.61-72, 2016.

TUCHMAN R, RAPIN I. **Autismo: abordagem neurobiológica**. Porto Alegre: Artmed, 2009.

TURNER, M. A. Generating novel ideas: Fluency performance in high functioning and learning disabled individuals with autism. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, 40, 189–201, 1999.

VARGAS, D.L. et al. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. **Annals of Neurology**. v.57, n.1, p.67-81, 2005.

ZINGEREVICH, C; LAVESSER, P.D. The contribution of executive functions to participation in school activities of children with high functioning autism spectrum disorder. **Research in Autism Spectrum Disorders**, v.3, n.2, p.429–437, 2009.

ZUCULO, G.M; KNAP, C.C; PINATO, L. Correlation between sleep and quality of life in cerebral palsy. **Codas**. v.26, n.6, p.447-56, 2014.

WIGGS, L; STORES, G. Sleep patterns and sleep disorders in children with autistic spectrum disorders: insights using parent report and actigraphy. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v.46, p. 372–380, 2004.

WING, L; POTTER, D. The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising? **Medicinal Research Reviews**. v.8, p.151-161, 2002.

WIROJANAN, J. et al. The efficacy of melatonin for sleep problems in children with autism, Fragile X syndrome, or autism and Fragile X syndrome. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v.5, p.145–150, 2009.

WOODS, A.G; MAHDAVI, E; RYAN, J.P. Treating clients with Asperger's syndrome and autism. **Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health**., v.11, n.7, p.32, 2013.

WRIGHT, B. 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. **Journal of Autism and Developmental Disorders**. v.41, p.175-184, 2011.

**Anexo 1. Documento de aprovação do CEP da Faculdade de Filosofia e Ciências-UNESP/Marília (Processo nº 1021/2014)**



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
CAMPUS DE MARÍLIA  
Faculdade de Filosofia e Ciências  
*Comitê de Ética em Pesquisa*

**Parecer do Projeto nº. 1021/2014**

IDENTIFICAÇÃO
1. Título do Projeto: Caracterização comportamental e das funções executivas em indivíduos com o Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) antes e após o tratamento com melatonina
2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Autor(a): Gabriela Zuculo
3. Instituição do Pesquisador: Faculdade de Filosofia e Ciências – UNESP/Marília
4. Apresentação ao CEP: 29/04/2014
5. Apresentar relatório em: Semestralmente durante a realização da pesquisa.

Objetivos
Contribuir para o melhor entendimento sobre os efeitos do uso da melatonina no comportamento de humanos em uma condição clínica candidata para sua utilização como molécula cronobiótica para a melhoria da qualidade do sono e suplementar para melhoria de funções cognitivas.

SUMÁRIO DO PROJETO
O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) compreende os diagnósticos de Autismo, Síndrome de Asperger, Transtorno Desintegrativo e Transtorno Global do Desenvolvimento Sem Outra Especificação. As características comuns ao quadro de TEA destacadas pelo DSM-V são: déficit de comunicação, dificuldade em fazer amigos ou se relacionar, dependência de rotina, resistência a mudanças, obsessão por itens inapropriados. Tais comportamentos podem ser vistos desde a infância, porém com variações em cada indivíduo, o que levou o TEA a ser considerado um “continuum” que varia de menos comprometido (leve) a muito comprometido (grave). Dentre a complexa sintomatologia do TEA nos diferentes graus destaca-se a alta prevalência de distúrbios de sono, com influência negativa nas alterações comportamentais, instabilidade de humor, déficits nas funções neurocognitivas, incluindo memória, atenção, criatividade verbal, flexibilidade cognitiva e raciocínio abstrato. As causas destes déficits têm sido objeto de investigação de diversos estudos. No caso dos distúrbios de sono, sabe-se que a melatonina, produzida endogenamente pela glândula pineal, apresenta conteúdo defasado em crianças com TEA. Este hormônio tem como principais funções a modulação da qualidade do sono e ações antioxidantes e neuroprotetoras que influenciam diretamente nas funções neurocognitivas, sendo estas últimas funções ainda não investigadas no TEA. Com o intuito de fornecer dados para futuros tratamentos visando à melhora da qualidade de vida de indivíduos com TEA, esse estudo tem como objetivo investigar aspectos comportamentais e cognitivos, antes e após a administração de melatonina exógena. Indivíduos com TEA de ambos os gêneros, de 7 a 18 anos, serão



investigados com o uso dos instrumentos: Child Behavior Checklist (CBCL) e Teacher Report Form (TRF), Wisconsin Card Sorting Test (WCST) e Teste de Associação de Palavras Controladas (COWAT), além da actigrafia antes e após o uso da melatonina.

#### COMENTÁRIO DO RELATOR

O projeto está de acordo com as exigências éticas e científicas fundamentais resguardadas na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, atendendo aos itens referentes às implicações da ética em pesquisas que envolvem seres humanos, recomendo a aprovação do mesmo pelo CEP.


#### PARECER FINAL

O CEP da FFC da UNESP após acatar o parecer do membro relator previamente aprovado para o presente estudo e atendendo a todos os dispositivos das resoluções 466/2012 e complementares, bem como ter aprovado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido como também todos os anexos incluídos na pesquisa resolve aprovar o projeto de pesquisa supracitado.

#### INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

#### DATA DA REUNIÃO

Homologado na reunião do CEP da FFC da Unesp em 06/08/2014.

  
Simone Aparecida Capellini  
Presidente do CEP

  
José Carlos Miguel  
Diretor da FFC

## Anexo 2. Quadro de caracterização do grupo pesquisa quanto ao uso de medicamentos

Princípio ativo	Nome comercial	Principal Indicação	Reações adversas relacionadas ao sono relatadas na bula
Aripiprazol	Aristab	Antipsicótico	Sonolência
Carbamazepina	Tegretol	Antiepiléptico	Sonolência
Cloridrato de Biperideno	Akineton	Parkinsonismo e reações adversas extrapiramidais induzidas pelos neurolépticos e outras drogas	Insônia
Cloridrato de metilfenidato	Ritalina, Concerta	Estimulante do SNC	Sonolência, insônia
Cloridrato de sertralina	Tolrest, Zoloft	Antidepressivo	Insônia ou sonolência
Clorpromazina	Amplictil	Antipsicótico	Sedação ou sonolência
Divalproato de sódio	Depakote	Antiepiléptico, estabilizador de humor	Sonolência
Domperidona	Motilium, Peridal ou Peridona	Antidopaminérgico (modificadores da motilidade gastrointestinal)	Sonolência (super dosagem)
Cloridrato de clonidina	Clonidin	Antihipertensivo	Sedação
Cloridrato de fluoxetina	Fluoxetina	Antidepressivo	Insônia ou sonolência

Haloperidol	Haldol	Antipsicótico (neuroléptico)	Sonolência
Imipramina	Tofranil	Antidepressivo, enurese noturna (crianças e adolescentes)	Sonolência e distúrbios de sono
Levomepropazina	Neozine	Antipsicótico (neuroléptico)	Sedação ou sonolência
Oxalato de escitalopram	Exodus	Antidepressivo	Sonhos anormais, dificuldades para dormir, sonolência diurna
Pimozida	Orap	Antipsicótico (neuroléptico)	Sonolência, micções excessivas durante a noite, dificuldade para iniciar ou manter o sono
Quetiapina	Seroquel	Antipsicótico	Sonolência
Risperidona	Risperdal, Respidon, Zargus	Antipsicótico	Insônia
Sulpirida	Dogmatil	Antipsicótico (neuroléptico)	Insônia, sedação, sonolência
Topiramato	Topamax	Antiepiléptico	Sonolência
Valproato de sódio	Depakene	Antiepiléptico	Sonolência