

EFICÁCIA E SEGURANÇA DO USO DE MELATONINA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA EM CRIANÇAS COM TRANSTORNOS DE NEURODESENVOLVIMENTO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

EFFICACY AND SAFETY OF PROLONGED-RELEASE MELATONIN USE IN CHILDREN WITH NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS: A SYSTEMATIC REVIEW

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE MELATONINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA EN NIÑOS CON TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Giovanna Gabrielly Vendrame¹
 Maria Victória Inocente Lagrotta Pereira²
 Nathalia Faria do Carmo³
 Gabriela Guizelini Rizzo⁴
 Isabela Borges Veiga Vasquez⁵
 Bruna Prestes⁶

RESUMO: Este artigo buscou avaliar a eficácia e a segurança do uso de melatonina de liberação prolongada em crianças e adolescentes com transtornos do neurodesenvolvimento e distúrbios do sono associados. Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, conduzida conforme as recomendações do PRISMA 2020 e estruturada segundo a estratégia PICO. As buscas foram realizadas nas bases PubMed, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde, considerando estudos publicados entre 2016 e 2026. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, oito estudos foram incluídos na revisão. Os resultados demonstraram redução da latência para o início do sono, aumento do tempo total de sono e melhora da continuidade do sono. Também foram descritos benefícios relacionados ao comportamento diurno e à qualidade de vida dos cuidadores. Os eventos adversos mais relatados foram fadiga, sonolência e alterações de humor, sem evidências relevantes de prejuízo ao crescimento ou ao desenvolvimento puberal nos estudos de acompanhamento prolongado. Conclui-se que a melatonina de liberação prolongada apresenta resultados favoráveis quanto à eficácia e à segurança nessa população, embora a heterogeneidade metodológica e a limitada quantidade de estudos de longo prazo indiquem a necessidade de novas pesquisas.

Palavras-chave: Melatonina. Transtornos do neurodesenvolvimento. Distúrbios do sono.

¹ Discente de Medicina. UniCesumar, Maringá – PR.

² Discente de Medicina. UniCesumar, Maringá – PR.

³ Discente de Medicina. UniCesumar, Maringá – PR.

⁴ Discente de Medicina. UniCesumar, Maringá – PR.

⁵ Discente de Medicina. UniCesumar, Maringá – PR.

⁶ Discente de Medicina. UniCesumar, Maringá – PR.

ABSTRACT: This article sought to evaluate the efficacy and safety of prolonged-release melatonin use in children and adolescents with neurodevelopmental disorders and associated sleep disturbances. A systematic literature review was conducted according to the PRISMA 2020 recommendations and structured using the PICO strategy. Searches were performed in the PubMed, SciELO, and Virtual Health Library databases, considering studies published between 2016 and 2026. After applying the eligibility criteria, eight studies were included in the review. The results demonstrated a reduction in sleep-onset latency, an increase in total sleep time, and improvement in sleep continuity. Benefits related to daytime behavior and caregivers' quality of life were also reported. The most frequently reported adverse events were fatigue, somnolence, and mood changes, with no relevant evidence of impairment in growth or pubertal development in long-term follow-up studies. It was concluded that prolonged-release melatonin shows favorable results regarding efficacy and safety in this population, although methodological heterogeneity and the limited number of long-term studies indicate the need for further research.

Keywords: Melatonin. Neurodevelopmental disorders. Sleep disorders.

RESUMEN: Este artículo buscó evaluar la eficacia y la seguridad del uso de melatonina de liberación prolongada en niños y adolescentes con trastornos del neurodesarrollo y trastornos del sueño asociados. Se realizó una revisión sistemática de la literatura, conducida de acuerdo con las recomendaciones de PRISMA 2020 y estructurada según la estrategia PICO. Las búsquedas se realizaron en las bases de datos PubMed, SciELO y Biblioteca Virtual en Salud, considerando estudios publicados entre 2016 y 2026. Tras la aplicación de los criterios de elegibilidad, se incluyeron ocho estudios en la revisión. Los resultados demostraron una reducción de la latencia para el inicio del sueño, un aumento del tiempo total de sueño y una mejora de la continuidad del sueño. También se describieron beneficios relacionados con el comportamiento diurno y la calidad de vida de los cuidadores. Los eventos adversos más frecuentes fueron fatiga, somnolencia y alteraciones del estado de ánimo, sin evidencias relevantes de perjuicio en el crecimiento o en el desarrollo puberal en los estudios de seguimiento prolongado. Se concluye que la melatonina de liberación prolongada presenta resultados favorables en cuanto a eficacia y seguridad en esta población, aunque la heterogeneidad metodológica y la cantidad limitada de estudios a largo plazo indican la necesidad de nuevas investigaciones.

Palabras clave: Melatonina. Trastornos del neurodesarrollo. Trastornos del sueño.

INTRODUÇÃO

Os distúrbios do sono possuem prevalência de 40% a 86% em crianças e adolescentes (SCHRÖDER CM, et al., 2022). Porém, em crianças com transtornos do neurodesenvolvimento, são muito mais frequentes em comparação com aquelas neurotípicas (SCHRÖDER CM, et al., 2022; SCHRODER CM, et al., 2019). Além disso, essas alterações do sono são frequentemente relatadas pelos pais e familiares, sendo geralmente um sinal precoce

de transtorno do neurodesenvolvimento, comprometendo áreas importantes do desenvolvimento e provocando sofrimento tanto na criança quanto nos familiares (SCHRÖDER CM, et al., 2022; SCHRODER CM, et al., 2019).

Os distúrbios do sono são alterações do ritmo sono-vigília, como a insônia inicial ou despertares noturnos seguidos de dificuldade para voltar a dormir (SCHRÖDER CM, et al., 2022). Os fatores que explicam esses distúrbios ainda não são totalmente compreendidos, mas vários estudos apontam uma redução importante na síntese de melatonina em pessoas com transtorno do espectro autista (TEA) (SCHRÖDER CM, et al., 2022) e sugerem uma possível relação entre sono insuficiente e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) (MALOW BA, et al., 2021), necessitando do uso de melatonina exógena.

Estudos recentes relataram que a melatonina exógena demonstrou eficácia para problemas de sono no TEA (MALOW BA, et al., 2021). A melatonina endógena é produzida e secretada pela glândula pineal e é o principal hormônio responsável por facilitar o início e a manutenção do sono, além de participar da sincronização dos relógios biológicos internos (SCHRÖDER CM, et al., 2022). Sua liberação começa pouco depois do pôr do sol, atinge o pico entre 2h e 4h da madrugada e cai progressivamente na segunda metade da noite, com concentrações séricas variando entre 80 e 120 pg/mL à noite e entre 10 e 20 pg/mL durante o dia (YUGE K, et al., 2020). Quando o mecanismo homeostático do sono não é suficiente, a melatonina ajuda a induzir o sono e reduz o impulso de despertar gerado pelo marca-passos circadiano, deslocando a fase propícia ao sono para um novo horário desejado. É por essa dupla ação que a melatonina exógena pode funcionar como hipnótico, cronohipnótico ou cronobiótico, dependendo de como é administrada (YUGE K, et al., 2020).

Devido a isso, foi desenvolvida uma molécula sintética de liberação prolongada (MLP), capaz de imitar tanto a farmacocinética quanto o padrão secretório da melatonina endógena (YUGE K, et al., 2020; SCHRÖDER CM, et al., 2022). Possui meia-vida curta no sangue, mas a liberação é sustentada ao longo de várias horas da noite (SCHRÖDER CM, et al., 2022). A MLP na versão pediátrica é conhecida como melatonina pediátrica de liberação prolongada (PedPRM), um comprimido sólido de uso oral desenvolvido para reproduzir o padrão fisiológico de secreção em crianças, mantendo níveis plasmáticos relativamente estáveis por cerca de 8 a 10 horas (MALOW BA, et al., 2021). Embora o uso contínuo de melatonina já seja recomendado como boa prática clínica no tratamento do sono em crianças com TEA, ainda

faltam dados robustos sobre a segurança e a duração desse uso prolongado nessa população (MALOW BA, et al., 2021).

Diante desse contexto, torna-se necessária uma revisão sistemática para sintetizar as evidências disponíveis. Assim, esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança da melatonina de liberação prolongada em crianças com transtornos do neurodesenvolvimento.

MÉTODOS

A presente pesquisa caracteriza-se como uma revisão sistemática da literatura, conduzida de acordo com as recomendações do protocolo PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do uso de melatonina de liberação prolongada em crianças com transtornos do neurodesenvolvimento e distúrbios do sono relacionados. A estratégia metodológica foi estruturada a partir da formulação da pergunta de pesquisa segundo a estratégia PICO, considerando: P (População-alvo): crianças com transtornos do neurodesenvolvimento associados a distúrbios ou problemas do sono, como transtorno do espectro autista (TEA), transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), deficiência intelectual e outras condições do neurodesenvolvimento; I (Intervenção): uso de melatonina de liberação prolongada; C (Comparação): placebo, ausência de tratamento, medidas não farmacológicas, tratamento habitual ou outras intervenções para distúrbios do sono; e O (Desfecho): desfechos relacionados à eficácia, incluindo latência para início do sono, duração total do sono, manutenção ou continuidade do sono, despertares noturnos, eficiência e qualidade do sono, e à segurança, incluindo frequência e tipo de eventos adversos, abandono do tratamento por efeitos adversos e possíveis efeitos associados ao uso prolongado.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO (Scientific Electronic Library Online) e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), utilizando uma combinação de descritores controlados e termos livres relacionados à melatonina, à formulação de liberação prolongada, à população pediátrica e aos transtornos do neurodesenvolvimento. Os termos foram combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, conforme a estratégia específica de cada base de dados. Foram considerados estudos publicados entre 2016 e 2026, nos idiomas português, inglês e espanhol, sendo aplicados filtros para disponibilidade de texto

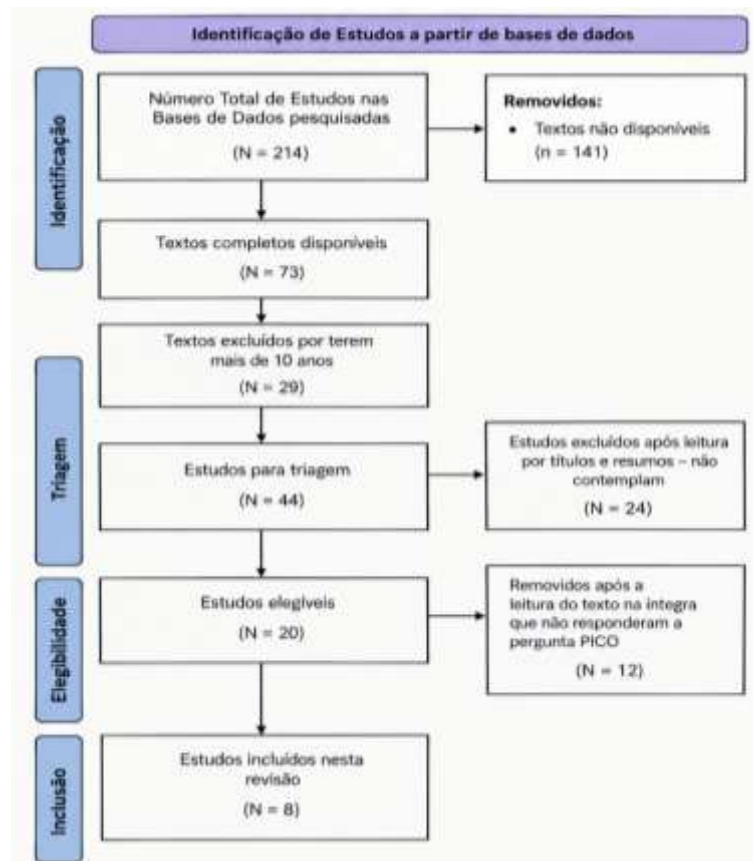
completo. A estratégia de busca foi estruturada de forma específica para cada base de dados utilizada, a partir de termos relacionados aos transtornos do neurodesenvolvimento, ao uso de melatonina de liberação prolongada, aos distúrbios do sono e à população pediátrica. Na base PubMed, foram utilizados os seguintes termos: “prolonged-release melatonin”, “extended-release melatonin”, “sustained-release melatonin”, “controlled-release melatonin”, PedPRM, “Neurodevelopmental Disorders”, “neurodevelopmental disorders”, “Autism Spectrum Disorder”, “autism”, “ASD”, “Attention Deficit Hyperactivity Disorder”, “ADHD”, “Intellectual Disability”, “Sleep Wake Disorders”, “Sleep Initiation and Maintenance Disorders”, “sleep disorders”, “insomnia”, “sleep problems”, “Child”, “children”, “pediatric” e “paediatric”. Já nas bases SciELO e BVS, foram empregados os respectivos termos em português, contemplando os termos relacionados à população, à intervenção e aos distúrbios do sono.

Foram incluídos estudos que avaliaram a população pediátrica com transtornos do neurodesenvolvimento, com idade entre 0 e 18 anos, associada a distúrbios ou problemas do sono, submetida ao uso de melatonina de liberação prolongada, estendida, sustentada ou controlada, comparada a placebo, ausência de tratamento, medidas não farmacológicas, tratamento habitual ou outras intervenções para distúrbios do sono, e que apresentassem dados referentes à eficácia e/ou segurança da intervenção. Foram considerados elegíveis ensaios clínicos randomizados e estudos clínicos controlados, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol e dentro do período previamente estabelecido. Os estudos deveriam apresentar informações suficientes sobre a população, intervenção, comparação e desfechos de interesse para possibilitar sua avaliação na presente revisão.

O processo de identificação e seleção dos estudos foi realizado em etapas, conforme as recomendações do protocolo PRISMA 2020 e apresentado no fluxograma (Figura 1). Inicialmente, foram identificados 214 estudos nas bases de dados PubMed, SciELO (Scientific Electronic Library Online) e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). Desses, 141 foram removidos por não apresentarem texto completo disponível, restando 73 artigos. Em seguida, 29 foram excluídos por terem sido publicados há mais de 10 anos, totalizando 44 estudos selecionados. Posteriormente, os 44 estudos foram encaminhados para a etapa de triagem, na qual foram avaliados por meio da leitura dos títulos e resumos em pares. Nessa etapa, 24 estudos foram excluídos por não contemplarem os critérios estabelecidos, permanecendo 20 estudos

considerados elegíveis para leitura do texto na íntegra. Após a leitura completa dos artigos, 12 estudos foram excluídos por não responderem à pergunta de pesquisa estruturada pela estratégia PICO. Ao final do processo de seleção, 8 estudos foram incluídos na presente revisão sistemática.

Figura 1- Fluxograma de seleção dos estudos segundo o PRISMA 2020



Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

A avaliação do risco de viés, considerando o desenho de cada estudo incluído, foi feita através da ferramenta RoB 2, que demonstrou predomínio de estudos de baixo e moderado risco de viés, embora algumas limitações metodológicas tenham sido identificadas. Entre os ensaios clínicos randomizados, os estudos de Gringras et al., Hayashi et al. e Schroder et al. apresentaram baixo risco de viés, principalmente em razão da utilização de randomização, grupos controle com placebo e, nos estudos aplicáveis, cegamento dos participantes e pesquisadores. Em especial, o estudo de Schroder et al. apresentou baixo risco de viés, uma vez que foi realizado como ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado durante 13

semanas, entretanto, apesar da adequada metodologia experimental, deve-se considerar a existência de vínculos financeiros e institucionais de parte dos pesquisadores com a indústria responsável pelo desenvolvimento da formulação de melatonina, aspecto que pode representar uma fonte potencial de viés relacionada ao patrocínio

O estudo piloto de Cruz-Sanabria et al. foi classificado como de risco moderado, principalmente em razão de seu caráter exploratório e do menor tamanho amostral, fatores que podem aumentar a imprecisão das estimativas e limitar a generalização dos resultados, embora seu delineamento randomizado represente um aspecto favorável à validade interna. Em relação aos estudos de seguimento, Maras et al., Schroder et al. e Malow et al. também classificados como de risco moderado por terem origem em ensaios clínicos previamente randomizados e forneçam informações relevantes sobre a eficácia e a segurança do tratamento em períodos mais prolongados, suas fases de acompanhamento foram conduzidas de maneira predominantemente aberta, sem manutenção de um grupo placebo paralelo durante todo o período de seguimento. Essa característica aumenta a possibilidade de viés de desempenho e de mensuração, especialmente para desfechos avaliados por meio de questionários ou relatos dos cuidadores.

Por outro lado, Yuge et al. foi classificado como de alto risco de viés, uma vez que, apesar de ser um estudo clínico de fase III, apresentou delineamento aberto e não controlado. O estudo avaliou 99 crianças com transtornos do neurodesenvolvimento durante 26 semanas de tratamento com melatonina, sem a presença de grupo controle paralelo. A ausência de randomização comparativa e de cegamento possibilita a ocorrência de vieses de desempenho e mensuração, além de dificultar a distinção entre os efeitos específicos da melatonina e a evolução natural dos distúrbios do sono ou os efeitos das intervenções concomitantes, como as medidas de higiene do sono.

De modo geral, três estudos foram classificados como de baixo risco de viés (Gringras P, et al., Hayashi M, et al. e Schroder CM, et al.), quatro como de risco moderado (Cruz-Sanabria F, et al., Maras A, et al., Schroder CM, et al. e Malow BA, et al.) e um como de alto risco (Yuge K, et al.). A presença de estudos com diferentes delineamentos e níveis de risco de viés deve ser considerada na interpretação dos resultados desta revisão, em especial os estudos abertos e de acompanhamento de longo prazo, cujos achados devem ser interpretados com maior cautela.

No que tange ao registro na plataforma PROSPERO, esta revisão sistemática não foi registrada previamente ao início do estudo devido ao caráter acadêmico da pesquisa. Ainda assim, apesar da ausência de registro prospectivo, foram seguidas as recomendações do PRISMA 2020 para garantir transparência e rigor metodológico durante a condução da revisão.

RESULTADOS

Foram identificados 214 estudos nas bases de dados pesquisadas. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão e a remoção dos estudos duplicados, foram incluídos 8 estudos nesta revisão, os quais avaliaram os efeitos do uso prolongado de melatonina em crianças com transtornos do neurodesenvolvimento. Os estudos selecionados foram publicados entre 2016 e 2026, sendo predominantes os ensaios clínicos.

De modo geral, os estudos demonstraram benefícios associados ao uso da melatonina, principalmente na redução da latência para o início do sono. O estudo *Long-term melatonin treatment for the sleep problems and aberrant behaviors of children with neurodevelopmental disorders*, um ensaio clínico realizado com 99 crianças de 6 a 15 anos com transtornos do neurodesenvolvimento, evidenciou redução significativa da latência para o início do sono, com diminuição média de $36,7 \pm 46,1$ minutos ($p < 0,0001$). Além disso, foi observada melhora significativa dos sintomas após o despertar, incluindo melhora do humor (YUGE K, et al., 2020).

Esses resultados também foram observados no estudo de Maras A, et al. (2018), que realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, no qual os autores observaram que crianças com transtornos do neurodesenvolvimento apresentaram efeitos benéficos com o uso de melatonina, especialmente em relação aos parâmetros do sono, quando comparadas ao grupo que recebeu placebo.

Em relação ao tempo total de sono, o mesmo estudo demonstrou aumento significativo da duração total do sono. Esse resultado também foi observado no estudo de Maras A, et al. (2018), no qual foi identificado aumento do tempo total de sono em comparação ao grupo controle. Entretanto, os autores ressaltaram limitações relacionadas aos estudos incluídos na revisão sistemática, o que deve ser considerado na interpretação dos resultados. Somado a isso, o artigo de Gringras P, et al. (2017), que traz um estudo sobre o uso de melatonina para insônia crônica em pacientes com transtornos do neurodesenvolvimento, também demonstrou que a

melatonina promoveu aumento no tempo total de sono em relação ao grupo que recebeu placebo, sendo considerada uma opção de tratamento bem tolerada e que pode trazer benefícios para o tratamento da insônia crônica.

Já em relação à aplicação de abordagens não farmacológicas, como higiene do sono e estratégias comportamentais, o estudo de Schroder CM, et al. (2019) demonstrou melhora com as intervenções comportamentais. Porém, em pacientes com diagnóstico de transtornos do neurodesenvolvimento, observou-se uma resposta diminuída. O uso de melatonina de liberação prolongada também auxiliou no aumento do tempo total de sono (+57,7 min vs. +9,14 min com placebo; $p = 0,034$), além de apresentar melhora na redução da latência e no aumento da consolidação do sono (+77,9 vs. +25,4 min; $p < 0,001$). Esse resultado também foi observado no estudo de Hayashi M, et al. (2022), um ensaio clínico randomizado de fase 3 que testou o efeito da melatonina em duas doses diferentes, 1 mg e 4 mg, associada à higiene do sono. Como resultado, foi observada melhora da latência para o início do sono e do tempo total de sono, com redução da latência de 22 minutos com 1 mg de melatonina e de 28 minutos com 4 mg, em comparação com 5 minutos nos pacientes que receberam placebo ($p < 0,0001$). Ambas as doses apresentaram segurança e alta tolerabilidade.

Também foram observadas melhorias em outros comportamentos. No estudo de Schroder CM, et al. (2019), foram observadas melhorias nos comportamentos diurnos em relação ao grupo que recebeu placebo, proporcionando também melhora na qualidade de vida dos cuidadores. Essa melhora dos comportamentos foi relacionada principalmente à melhora do sono. Esse resultado também foi observado no estudo de Yuge K, et al. (2020), que identificou melhora do humor ao despertar e de alguns comportamentos considerados aberrantes. Esses efeitos foram observados durante todo o período de tratamento do estudo.

Em relação aos desfechos adversos, no estudo de Malow BA, et al. (2021), também foi observada melhora do sono e aumento da qualidade de vida dos cuidadores. Porém, foram relatados alguns efeitos adversos, sendo os mais comuns fadiga (6,3%), sonolência (6,3%) e alterações de humor (4,2%). Entretanto, no mesmo estudo, não foram observadas evidências de atraso no crescimento das crianças ou no desenvolvimento puberal.

Quanto à administração da melatonina associada a outros medicamentos, o estudo de Cruz-Sanabria F, et al. (2026) avaliou uma formulação enriquecida com L-triptofano e outra com 5-HTP. O grupo que recebeu 5-HTP apresentou redução do Índice de Movimentos durante o

Sono (SMI) de 6,55 para 1,25 ($p = 0,006$). Entretanto, no grupo que recebeu L-triptofano, não foi observada mudança significativa. Os resultados obtidos demonstraram um possível benefício com o uso de 5-HTP; porém, o próprio estudo sugere que esses resultados sejam interpretados com cautela devido ao pequeno tamanho da amostra utilizada.

DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão indicam que a melatonina pode promover melhora clinicamente relevante dos distúrbios do sono em crianças e adolescentes com transtornos do neurodesenvolvimento, principalmente por meio da redução da latência para o início do sono e do aumento do tempo total de sono. Também foram descritos benefícios sobre a continuidade do sono, o comportamento diurno e a qualidade de vida dos cuidadores. Entretanto, a interpretação desses resultados exige cautela, considerando a heterogeneidade das formulações, das doses, das populações avaliadas e dos desenhos metodológicos dos estudos incluídos.

As informações abordadas nos 8 estudos analisados sugerem que, apesar dos efeitos favoráveis, a melatonina não deve substituir a investigação das causas potencialmente modificáveis da insônia. Condições clínicas associadas, como epilepsia, ansiedade, sintomas gastrointestinais, distúrbios respiratórios do sono, síndrome das pernas inquietas e efeitos de medicamentos concomitantes, podem contribuir para a alteração do padrão de sono. Além disso, as intervenções comportamentais e a higiene do sono permanecem como estratégias iniciais fundamentais.

Entre os resultados mais consistentes, destaca-se o ensaio clínico conduzido por Gringras P, et al. (2017), no qual a melatonina pediátrica de liberação prolongada aumentou significativamente o tempo total de sono em crianças com transtorno do espectro autista, além de promover redução da latência para adormecer quando comparada ao placebo. Esses achados sugerem que o benefício da intervenção não se limita à significância estatística, uma vez que as mudanças observadas podem representar ganho concreto na duração do repouso noturno e redução do tempo despendido para iniciar o sono.

A melhora da latência também foi observada por Yuge K, et al. (2020), que identificaram redução média de 36,7 minutos após 26 semanas de tratamento. De maneira semelhante, Hayashi M, et al. (2022) verificaram redução significativa desse parâmetro com doses de 1 mg e 4 mg de melatonina, ambas associadas a orientações de higiene do sono. Portanto, a ausência de

diferença expressiva entre as doses sugere que o aumento da dose nem sempre produz benefício proporcional, reforçando a recomendação de iniciar o tratamento com doses menores e realizar ajustes de acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade individual.

Outro aspecto relevante foi o impacto do tratamento para além dos parâmetros noturnos. Schroder CM, et al. (2019) verificaram melhora dos comportamentos externalizantes e da qualidade de vida dos cuidadores após o uso de PedPRM. Yuge K, et al. (2020) também observaram melhora do humor ao despertar, da sonolência matinal e de alguns comportamentos considerados aberrantes. Embora esses resultados possam sugerir um efeito comportamental adicional da melatonina, é mais provável que parte dos benefícios diurnos seja mediada pela melhora do sono.

Crianças que dormem por mais tempo e apresentam menos dificuldade para iniciar ou manter o sono podem demonstrar menor irritabilidade, melhor regulação emocional e maior capacidade de atenção durante o dia (MAZUREK MO e SOHL K, 2016; SCHRODER CM, et al., 2019). Da mesma forma, a redução dos despertares pode diminuir a sobrecarga noturna dos familiares, refletindo-se positivamente em seu bem-estar e em sua qualidade de vida (SCHRODER CM, et al., 2019). Nesse contexto, os resultados desta revisão sustentam uma abordagem terapêutica gradual. Orientações sobre rotina regular, redução da exposição à luz e a dispositivos eletrônicos antes de dormir, adequação do ambiente, estabelecimento de rituais noturnos e estratégias comportamentais devem preceder ou acompanhar o tratamento farmacológico (BUCKLEY AW, et al., 2020; HYMAN SL, et al., 2020).

Todavia, crianças com TEA podem apresentar resposta limitada às intervenções exclusivamente comportamentais, em razão da rigidez de rotina, de alterações sensoriais, de dificuldades de comunicação e de possíveis alterações do ritmo circadiano. Nesses casos, a associação da melatonina às medidas de higiene do sono pode representar uma alternativa clinicamente útil, conforme demonstrado nos estudos incluídos. Essa abordagem também é respaldada pela International Pediatric Sleep Association, que reconhece a utilidade da melatonina no manejo da insônia em crianças com TEA e outros transtornos neurogenéticos, ressaltando a necessidade de individualização do tratamento, monitoramento dos efeitos adversos e acompanhamento clínico periódico (KOTAGAL S, et al., 2024).

Apesar dos resultados favoráveis observados, algumas limitações devem ser consideradas na interpretação das evidências reunidas nesta revisão. Inicialmente, destaca-se a

heterogeneidade metodológica entre os estudos, que utilizaram diferentes desenhos de pesquisa, períodos de acompanhamento, doses de melatonina, formulações terapêuticas e instrumentos para avaliação dos desfechos relacionados ao sono. Enquanto alguns trabalhos foram conduzidos como ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, outros corresponderam a estudos prospectivos ou fases de extensão abertas, o que pode aumentar a suscetibilidade a vieses, especialmente nos resultados obtidos durante o acompanhamento prolongado. Além disso, as doses empregadas variaram entre os estudos, assim como a duração do tratamento e as estratégias associadas, como intervenções comportamentais e medidas de higiene do sono. Essa variabilidade dificulta a comparação direta entre os resultados e limita a determinação de um esquema terapêutico ideal aplicável a toda a população pediátrica com transtornos do neurodesenvolvimento.

Outra limitação importante refere-se ao tamanho e à composição das amostras. Alguns estudos apresentaram número reduzido de participantes, como o ensaio piloto de Cruz-Sanabria F, et al. (2026), no qual apenas 13 crianças completaram o acompanhamento, circunstância que reduz o poder estatístico e exige cautela na interpretação e na generalização dos resultados.

Mesmo nos estudos com maior número de participantes, observa-se predominância de crianças e adolescentes com transtorno do espectro autista (TEA), enquanto outros transtornos do neurodesenvolvimento, apesar de contemplados na pergunta de pesquisa, encontram-se menos representados. Dessa forma, embora os achados sejam particularmente relevantes para crianças com TEA e distúrbios do sono, sua extrapolação para pacientes com TDAH, deficiência intelectual e outros transtornos do neurodesenvolvimento deve ser realizada com cautela.

No que se refere à segurança do tratamento prolongado, os resultados disponíveis são encorajadores, mas ainda devem ser interpretados dentro dos limites do período de acompanhamento e do número de pacientes avaliados. Um dos estudos acompanhou crianças e adolescentes por até 104 semanas e não encontrou evidências de prejuízo ao crescimento, ao índice de massa corporal ou ao desenvolvimento puberal; os eventos adversos mais frequentes foram fadiga, sonolência e alterações de humor.

Entretanto, a ausência de alterações relevantes nesse período não permite excluir completamente efeitos pouco frequentes ou aqueles que eventualmente possam surgir após exposições ainda mais prolongadas. Essa questão é particularmente importante por se tratar de

uma população pediátrica em diferentes fases de crescimento e maturação, justificando a necessidade de acompanhamento clínico periódico e de estudos com amostras maiores e seguimentos mais extensos. O próprio trabalho ressalta, em sua fundamentação, que ainda existem limitações nos dados disponíveis sobre segurança e duração do uso prolongado nessa população.

CONCLUSÃO

Diante do conjunto das evidências analisadas, observa-se que a melatonina de liberação prolongada, especialmente a formulação pediátrica PedPRM, apresenta resultados consistentes na melhora de parâmetros clinicamente relevantes do sono, principalmente na redução da latência para adormecer e no aumento do tempo total de sono, podendo ainda favorecer a continuidade do sono, determinados aspectos do comportamento diurno e a qualidade de vida dos cuidadores. A manutenção desses benefícios durante períodos prolongados de acompanhamento, associada à ocorrência predominantemente de eventos adversos leves e à ausência, nos estudos disponíveis, de alterações relevantes no crescimento e no desenvolvimento puberal, reforça seu potencial como alternativa terapêutica para crianças e adolescentes com transtornos do neurodesenvolvimento e insônia persistente.

13

Entretanto, considerando a heterogeneidade metodológica, a predominância de pacientes com TEA, as diferenças entre doses e períodos de tratamento e a quantidade ainda limitada de evidências de longo prazo, a melatonina deve ser compreendida como parte de uma abordagem terapêutica individualizada e multimodal, e não como substituta da investigação das causas da insônia ou das intervenções comportamentais e de higiene do sono. Nesse sentido, os achados desta revisão sustentam sua eficácia e seu perfil de segurança favorável, ao mesmo tempo em que evidenciam a necessidade de novos ensaios clínicos randomizados, com amostras maiores, maior diversidade de transtornos do neurodesenvolvimento, padronização dos desfechos e acompanhamento prolongado, permitindo estabelecer com maior precisão a dose, a duração do tratamento e a segurança da intervenção na população pediátrica.

REFERÊNCIAS

BUCKLEY AW, et al. Practice guideline: Treatment for insomnia and disrupted sleep behavior in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Neurology*, 2020; 94(9): 392-404.

CRUZ-SANABRIA F, et al. Effect of melatonin enriched with L-Tryptophan and 5-Hydroxytryptophan on sleep parameters in children with neurodevelopmental disorders. *Sleep Medicine*, 2026; 141: 108818.

GRINGRAS P, et al. Efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2017; 56(11): 948-957.e4.

HAYASHI M, et al. Melatonin treatment and adequate sleep hygiene interventions in children with autism spectrum disorder: A randomized controlled trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2022; 52(6): 2784-2793.

HYMAN SL, et al. Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. *Pediatrics*, 2020; 145(1): e20193447.

KOTAGAL S, et al. Melatonin use in managing insomnia in children with autism and other neurogenetic disorders: An assessment by the International Pediatric Sleep Association (IPSA). *Sleep Medicine*, 2024; 119: 222-228.

MALOW BA, et al. Sleep, growth, and puberty after 2 years of prolonged-release melatonin in children with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2021; 60(2): 252-261.e3.

MARAS A, et al. Long-term efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2018; 28(10): 699-710.

MAZUREK MO, SOHL K. Sleep and behavioral problems in children with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2016; 46(6): 1906-1915.

SCHRODER CM, et al. Pediatric prolonged-release melatonin for sleep in children with autism spectrum disorder: Impact on child behavior and caregiver's quality of life. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2019; 49(8): 3218-3230.

SCHRÖDER CM, et al. Approches thérapeutiques des troubles du sommeil et des rythmes chez l'enfant avec TSA. *L'Encéphale*, 2022; 48(3): 294-303.

YUGE K, et al. Long-term melatonin treatment for the sleep problems and aberrant behaviors of children with neurodevelopmental disorders. *BMC Psychiatry*, 2020; 20(1): 445.