



Autismo, distúrbios do sono e o fenótipo insone: uma análise cientiométrica e integrativa

Autism, sleep disorders and the insomniac phenotype: a scientometric
and integrative analysis

Autismo, trastornos del sueño y fenotipo insomne: un análisis cientiométrico
e integrativo

Daniella Caires Pereira¹, Rafael Alves de Oliveira¹, Rebeca Magalhães Cardoso¹, Yamara Gomes da Silva¹.

RESUMO

Objetivo: Mapear o panorama do conhecimento sobre o autismo associado a distúrbios do sono e sintetizar o avanço na pesquisa sobre o fenótipo insone. **Métodos:** Trata-se de revisão cientiométrica e integrativa da literatura na base de dados web of science. Para a revisão integrativa, utilizou-se a seguinte questão norteadora: Quais os avanços científicos no fenótipo do transtorno do espectro autista (TEA) associado a insônia? Os textos selecionados eram em inglês ou português, publicados entre 2019 e 2024. **Resultados:** 69 artigos foram incluídos em análise cientiométrica, sendo 69,6% pesquisas originais. 62,3% focaram nos sinais e sintomas, diagnóstico e tratamento. 16 artigos atenderam aos critérios de inclusão e exclusão para revisão integrativa. Houveram avanços na investigação dos genes do ritmo circadiano e do metabolismo do ferro, hiperreatividade sensorial e hiperexcitação fisiológica. Encontrou-se uma correlação positiva com o estresse parental. Notou-se uma escassez de inquéritos epidemiológicos. Quanto ao tratamento, a terapia cognitivo-comportamental para insônia se mostra promissora. Por outro lado, a melatonina tem indicações limitadas e a suplementação de ferro não foi recomendada. **Considerações finais:** Apesar dos avanços recentes e crescente produção científica, os resultados indicam a necessidade de mais investigações, estudos epidemiológicos e abordagens terapêuticas para melhorar a qualidade do sono desses indivíduos.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista, Insônia, Melatonina, Criança.

ABSTRACT

Objective: To map the knowledge landscape on autism associated with sleep disorders and to summarize advances in research on the insomniac phenotype. **Methods:** This is a scientometric and integrative review of the literature in the Web of Science database. For the integrative review, the following guiding question was used: What are the scientific advances in the phenotype of autism spectrum disorder (ASD) associated with insomnia? The selected texts were in English or Portuguese, published between 2019 and 2024. **Results:** 69 articles were included in the scientometric analysis, 69.6% of which were original research. 62.3% focused on signs and symptoms, diagnosis, and treatment. 16 articles met the inclusion and exclusion criteria for the integrative review. There were advances in the investigation of circadian rhythm and iron metabolism genes, sensory hyperreactivity, and physiological hyperarousal. A positive correlation with parental stress was found. A scarcity of epidemiological surveys was noted. Regarding treatment, cognitive-behavioral therapy for insomnia shows promise. On the other hand, melatonin has limited indications and iron supplementation has not been recommended. **Conclusion:** Despite recent advances and increasing scientific production, the results indicate the need for further investigations, epidemiological studies and therapeutic approaches to improve the quality of sleep in these individuals.

¹ Centro Universitário Maurício de Nassau de Barreiras, Barreiras – BA.

Keywords: Autism Spectrum Disorder, Insomnia, Melatonin, Child.

RESUMEN

Objetivo: Mapear el panorama del conocimiento sobre el autismo asociado a los trastornos del sueño y resumir los avances en la investigación sobre el fenotipo insomne. **Métodos:** Se trata de una revisión cuantitativa e integradora de la literatura en la base de datos web of science. Para la revisión integradora se utilizó la siguiente pregunta orientadora: ¿Cuáles son los avances científicos en el fenotipo del trastorno del espectro autista (TEA) asociado al insomnio? Los textos seleccionados fueron en inglés o portugués, publicados entre 2019 y 2024. **Resultados:** Se incluyeron 69 artículos en el análisis cuantitativo, de los cuales 69,6% fueron investigaciones originales. El 62,3% se centró en signos y síntomas, diagnóstico y tratamiento. 16 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión para la revisión integradora. Ha habido avances en la investigación de los genes del ritmo circadiano y el metabolismo del hierro, la hiperreactividad sensorial y la hiperexcitación fisiológica. Se encontró una correlación positiva con el estrés de los padres. Se observó una escasez de encuestas epidemiológicas. En cuanto al tratamiento, la terapia cognitivo-conductual para el insomnio es prometedora. Por otro lado, la melatonina tiene indicaciones limitadas y no se ha recomendado la suplementación con hierro. **Conclusión:** A pesar de los avances recientes y la creciente producción científica, los resultados indican la necesidad de realizar más investigaciones, estudios epidemiológicos y abordajes terapéuticos para mejorar la calidad del sueño en estos individuos.

Palabras clave: Trastorno del Espectro Autista, Insomnio, Melatonina, Niño.

INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) é uma condição neurobiológica que apresenta repercussão no desenvolvimento da criança, comprometendo as habilidades de comunicação, interação social e o comportamento (MAENNER MJ, et al., 2023; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019; BRASIL, 2014). Os dados epidemiológicos sobre o TEA variam consideravelmente ao redor do mundo e vem apresentando aumentos importantes nos últimos anos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019). Especificamente nos Estados Unidos da América, tais marcos evoluíram de forma dramática: de 1 em cada 150 crianças de 8 anos em 2000 e 2002, passou para 1 a cada 68 crianças em 2010 e 2012. Em 2014, a prevalência alcançou a marca de 1 para cada 58 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019) e hoje, estima-se que 1 a cada 36 crianças de 08 anos tenham TEA (MAENNER MJ, et al., 2023).

A organização panamericana de saúde, por sua vez, relata que a estimativa seria de 1 para 160 crianças em todo o mundo (ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE, 2023). Já a organização mundial de saúde relata que a prevalência global está na faixa de 1 a cada 100 crianças (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2023). No Brasil, em 2019, foi sancionada a Lei 13.861/9, que determina a inclusão de perguntas sobre o autismo na população brasileira no censo realizado em 2020. Até o momento, lamentavelmente, não se tem acesso a tais dados (BRASIL, 2019).

As características essenciais do TEA, segundo a quinta edição do manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais da associação americana de psiquiatria, são déficit persistente na comunicação e interação social, padrões restritos e repetitivos de atividades, interesses e comportamento. Tais sintomas precisam estar presentes desde a idade mais tenra, causando repercussão na vida diária da criança (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Além disso, muitas crianças com tal condição enfrentam outros desafios adicionais em sua saúde e bem-estar, sendo o sono-vigília uma das condições biológicas mais impactadas (NIARCHOU M, et al., 2022; KUNDU GK, et al., 2022; CORTESE S, et al., 2020; NOGUEIRA HA, et al., 2023; TEFAYE R, et al., 2022; CHEN H, et al., 2021; WILLIAMS BUCKLEY A, et al., 2020; COHEN S, et al., 2014). Existem evidências que demonstram que esses distúrbios apresentam prevalência maior nas pessoas que vivem com TEA em comparação com a população geral (CHEN H, et al., 2021), podendo se manifestar sob as formas de insônia inicial, intermediária e terminal, parassonias, variações do tempo total de sono, sono fragmentado, não reparador e de baixa qualidade (HERRMANN S, 2016; MAURER JJ, et al., 2023).

A insônia, por sua vez, tem uma prevalência entre 41 a 86%, sendo até 10 vezes mais frequente em comparação com pares que apresentam neurodesenvolvimento típico (BANASCHEWSKI T, et al., 2022). Evidentemente, tais fenótipos repercutem significativamente na qualidade de vida das crianças que vivem com TEA, bem como seus cuidadores e familiares, e com isso, impacta negativamente o funcionamento diário, a prosexia, o comportamento, o desenvolvimento emocional, cognitivo, entre outros aspectos sociocomportamentais (LARA KDG, et al., 2022; METLZER LJ, 2008). Embora seja uma realidade que apresenta impacto significativo, ainda há lacunas a serem exploradas a respeito dessa complexa relação entre o TEA e os distúrbios do sono (COHEN S, et al., 2014). Além disso, em razão da necessidade de uma visão transcultural do problema (NIARCHOU M, et al., 2022), os esforços de pesquisa devem ser direcionados em determinar as áreas de pesquisa que são imprescindíveis devido ao impacto na vida de pessoas que vivem com o autismo (PELLICANO E, et al., 2014).

Por conseguinte, abordagens alternativas são necessárias para organizar os últimos avanços de pesquisa científica nessa área. Em virtude disso, as revisões integrativas se tornam ferramentas importantes para a síntese do conhecimento já produzido, proporcionando implicações na melhoria da prática clínica (MENDES KDS, et al., 2008). Aliado a isso, a cienciometria, método quantitativo de revisão sistemática que mensura a produção científica em um campo específico, se torna útil na detecção do desenvolvimento de novas vertentes de pesquisas (MENGYU L, et al., 2022). O presente artigo, portanto, visa fazer uso de métodos cienciométricos para mapear o panorama geral do conhecimento sobre os distúrbios do sono no autismo e de revisão integrativa para sintetizar o avanço na pesquisa sobre o fenótipo insone.

MÉTODOS

Trata-se de uma análise cienciométrica associada a revisão integrativa de literatura por meio da base de dados web of science. A análise cienciométrica constou com publicações sobre o TEA categorizados como artigos disponibilizados online e na íntegra, apresentando o descritor “Autism OR Autismo OR ASD AND Sleep disorders OR Sleep disturbances” no título. Para a revisão integrativa, foram incluídas publicações com a temática de TEA associado a insônia categorizadas como artigos disponibilizados online e na íntegra, constando o descritor “Autism OR Autismo OR ASD AND Insomnia” no título e que respondiam a seguinte pergunta norteadora: “Quais os avanços científicos no fenótipo do TEA associado a insônia?”. Os textos selecionados eram em língua inglesa ou portuguesa, publicados no período entre 2019 e abril de 2024.

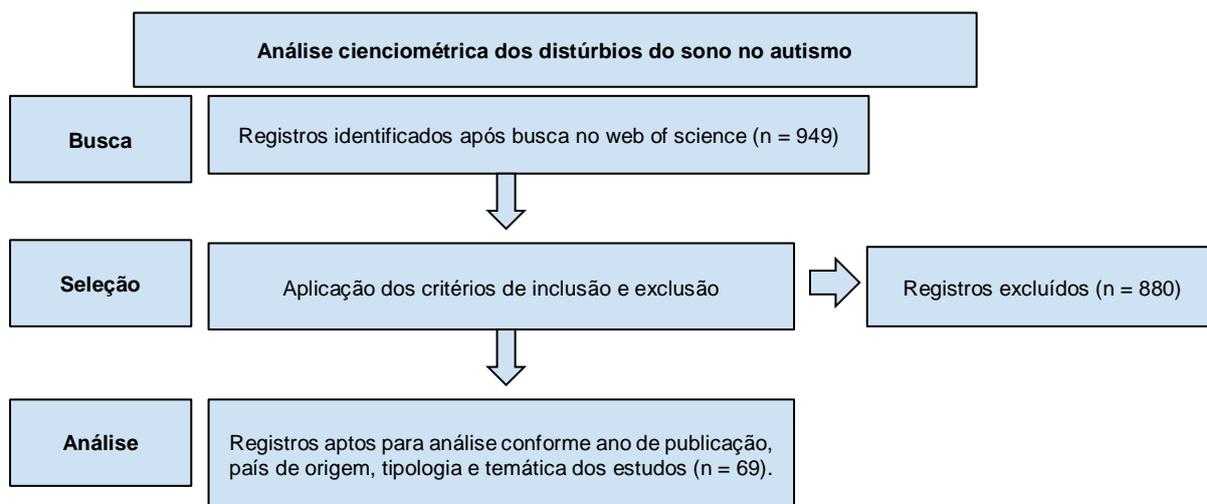
Para a análise cienciométrica, foram excluídos manuscritos duplicados, em outros idiomas que não em língua portuguesa ou inglesa, editoriais, notícias, publicações em websites, cartas ao editor, comentários críticos, opiniões de especialistas e publicações que não discorrem especificamente sobre o assunto pretendido ou que não se classificassem como uma publicação científica. Para a revisão integrativa, também se excluiu artigos de revisão narrativa da literatura ou publicações com impossibilidade de se obter o texto completo. Assim que realizada a busca nas bases eletrônicas, foram efetuados os downloads dos resultados em seguida, para evitar qualquer viés que possa ser causado pela atualização diária de tais bancos de dados acadêmicos.

Após a coleta, os dados obtidos conforme a estratégia cienciométrica foram organizados em uma planilha eletrônica por intermédio dos softwares excel 2016 e planilhas google e separados conforme as seguintes informações: evolução temporal, autores, tipos de estudo, objetivos, resultados e países de origem. Além disso, após análise de títulos e resumos, tais estudos foram distribuídos em 03 grandes áreas: características epidemiológicas, sinais e sintomas, diagnóstico e tratamento, e fisiopatologia e genética relacionada aos distúrbios do sono associados ao autismo. Os dados obtidos a partir da busca com a metodologia integrativa seguiu padrão semelhante de organização, com as informações de autores, ano de publicação, título, tipologia, objetivo e resultados consideradas para confecção de quadro. Todo o processo de análise estatística foi executado com auxílio das plataformas rstudio cloud, biblioshiny, bibliometrix, excel 2016 e planilhas google. As figuras e fluxogramas de seleção foram elaboradas por meio do google docs e planilhas google.

RESULTADOS

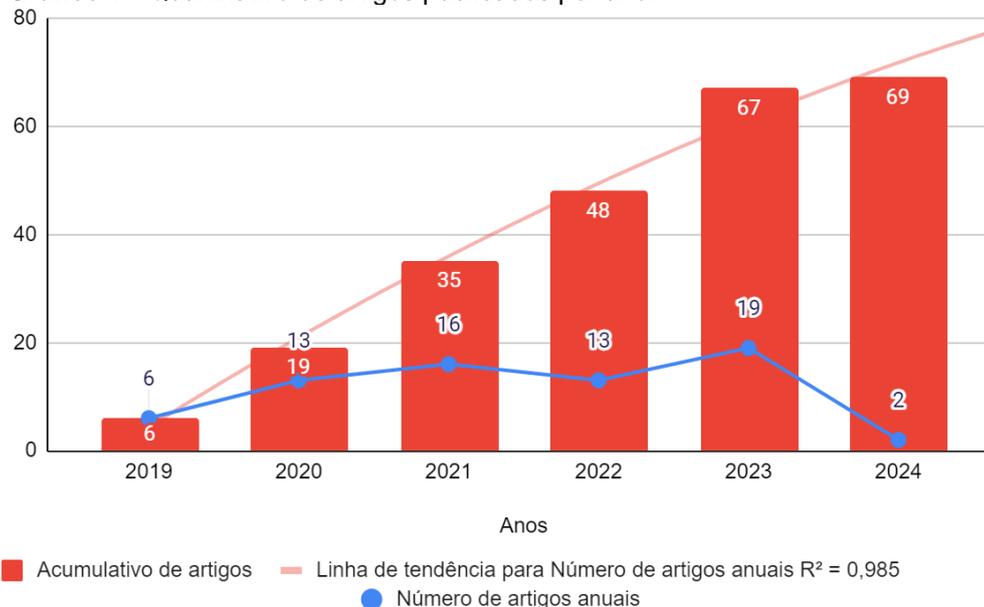
Em busca realizada de acordo a metodologia cientiométrica, foram encontradas 949 publicações entre os anos de 2019 a abril de 2024 (**Figura 1**). Em conformidade com a estratégia de recuperação e critérios de inclusão e exclusão, 880 artigos foram excluídos e 69 foram considerados para análise. Conforme ilustrado no gráfico 1, o volume cumulativo de publicações aproxima-se de uma linha de tendência polinomial ($R^2=0,985$). Constatou-se que o maior número de publicações foi no ano de 2023, com um total de 19 artigos (**Gráfico 1**).

Figura 1 - Fluxograma de seleção e inclusão das publicações na amostra da revisão cientiométrica.



Fonte: Pereira DC, et al., 2024. Imagem gerada pelo Google docs®. (<https://docs.google.com>).

Gráfico 1 - Quantitativo de artigos publicados por ano.

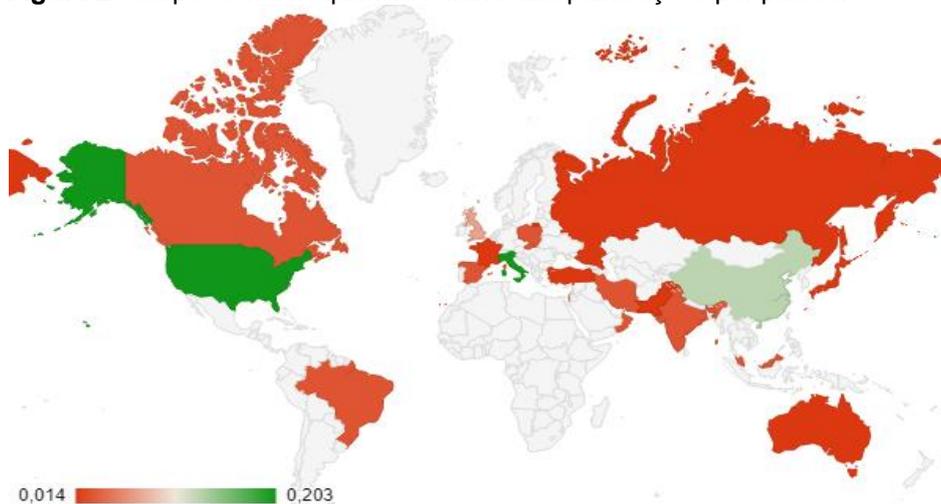


Fonte: Pereira DC, et al., 2024. Imagem gerada pelo Planilhas Google ®. (<https://docs.google.com/spreadsheets>).

Os países com a maior quantidade de estudos publicados foram Itália e Estados Unidos da América (EUA), ambos com 14 artigos (40,6%); China, com 9 artigos (13%); e o Reino Unido, com 5 artigos (7,2%). Juntos, esses quatro países produziram mais da metade das pesquisas que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão deste trabalho. Ademais, Israel contribuiu com 3 publicações. Brasil, Canadá, Índia, Irã, Malásia,

Omã, Polônia, Eslováquia e Espanha publicaram 2 artigos cada, enquanto Austrália, França, Japão, Paquistão, Rússia e Turquia publicaram 1 trabalho cada. O mapa ilustrado na figura 2 apresenta um panorama global do volume de publicações, sendo que a cor de cada país indica a frequência relativa dessas publicações, variando de tons verdes (maior frequência) para tons laranjas (menor frequência). Países que não apresentaram publicações estão representados na cor cinza.

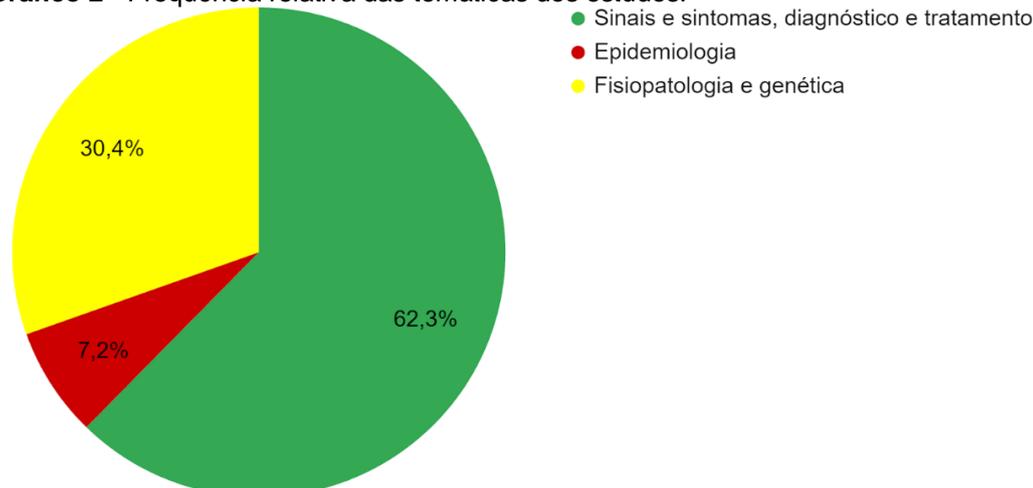
Figura 2 - Mapa com a frequência relativa das publicações por países.



Fonte: Caires DC, et al., 2024; Imagem gerada pelo Planilhas Google ®. (<https://docs.google.com/spreadsheets>).

Quanto à natureza dos estudos, dentre todos os trabalhos incluídos, verificou-se predominância da tipologia original, com 48 publicações (69,6%), seguido de 20 revisões (29%) e somente 1 relato de caso (1,4%). No que diz respeito à temática, 43 artigos estavam relacionados aos sinais e sintomas, diagnóstico e tratamento. Outros 21 se enquadram na área de fisiopatologia e genética, enquanto os 05 restantes eram estudos epidemiológicos (**Gráfico 2**).

Gráfico 2 - Frequência relativa das temáticas dos estudos.

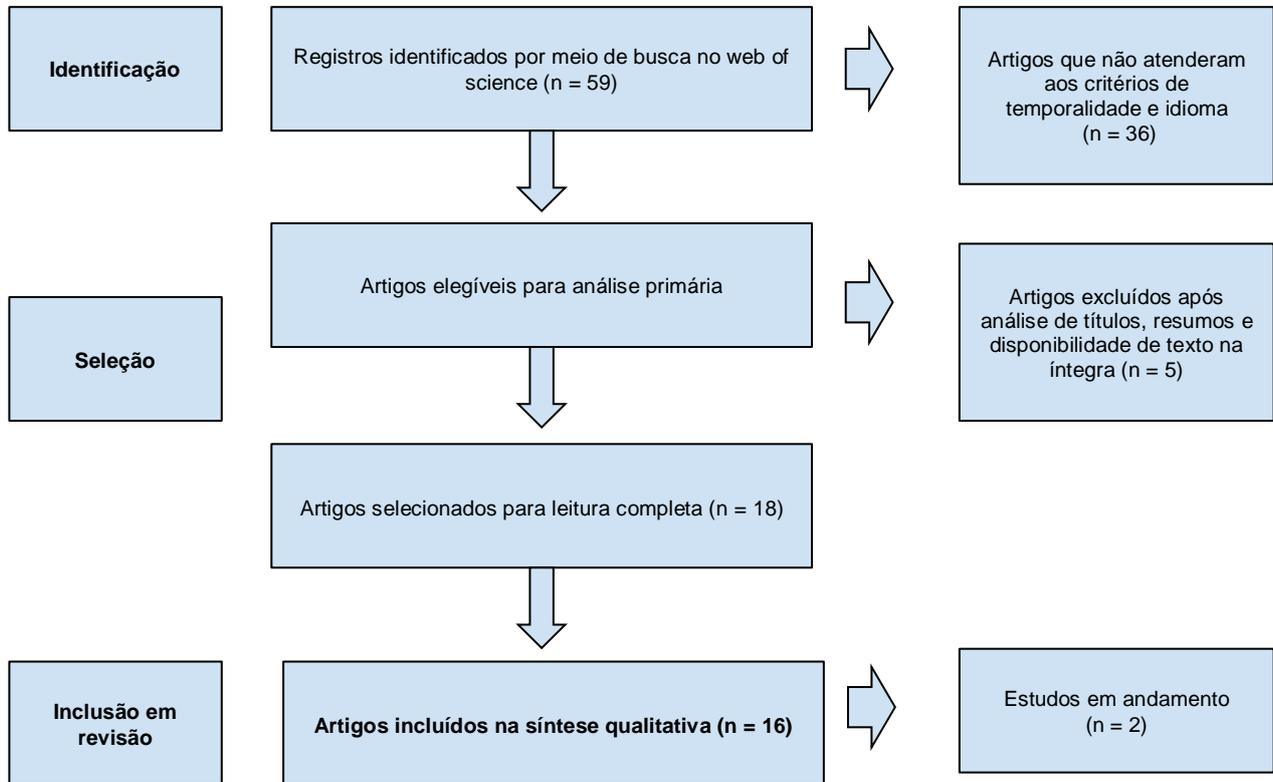


Fonte: Pereira DC, et al., 2024. Imagem gerada pelo Planilhas Google ®. (<https://docs.google.com/spreadsheets>).

A partir da busca conforme estratégia de revisão integrativa, obteve-se, na totalidade, 59 artigos. Destes, 36 foram excluídos por não se adequarem aos critérios de temporalidade e língua, 5 foram excluídos após análise de títulos, resumos e disponibilidade de texto completo e 2 foram excluídos por serem estudos ainda em andamento (**Figura 3**). Assim sendo, para a revisão integrativa, foram inseridos 16 artigos publicados

entre os anos de 2019 a abril de 2024, sendo 13 estudos originais qualitativos ou quantitativos e 3 revisões sistemáticas (**Quadro 1**).

Figura 3 - Seleção e inclusão das publicações na revisão integrativa.



Fonte: Pereira DC, et al., 2024.

Quadro 1 - Título, autores, tipologia, objetivo e resultados.

Autores	Tipologia	Objetivo	Resultados
Taylor BJ, et al., 2021.	Original	Avaliar índices de comprometimento clínico entre subtipos de insônia em uma amostra de jovens gravemente afetados com TEA, no momento da admissão, em unidades psiquiátricas.	De acordo com o relatório dos pais, 60% (n = 257) das crianças tinham pelo menos uma forma de insônia. A distribuição dos subtipos foi insônia inicial (26,1%, n = 67), manutenção do sono (24,9%, n = 64), despertar matinal (4,3%, n = 11) e formas combinadas (44,7%, n = 115). Houve um efeito multivariado significativo dos subtipos de insônia no comprometimento clínico (Traço de Pillai = 0,25, F = 2,78, p < 0,001). A manutenção do sono e o despertar matinal foram associados a internações hospitalares mais prolongadas. O despertar matinal também foi associado a uma maior gravidade dos sintomas do autismo.
Baker EK, et al., 2019.	Original	Investigar a relação entre sono, sintomas psicopatológicos (ansiedade, depressão e excitação pré-sono) e cortisol em adultos com TEA.	O cortisol 1 hora antes do horário habitual de início do sono foi associado a uma pior eficiência do sono em ambos os grupos de TEA e ao aumento da duração da vigília após o início do sono (somente TEA). Uma maior excitação somática subjetiva também foi associada ao aumento da latência para iniciar o sono, independentemente do grupo, e a uma pior eficiência do sono no grupo somente com TEA. Os participantes apenas com TEA tiveram reduções significativamente maiores nas concentrações noturnas de cortisol em comparação com os participantes com TEA que eram medicados para ansiedade ou depressão e controle. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos para a resposta do despertar do cortisol.
Xiong M, et al., 2023.	Revisão sistemática com meta-análise	Avaliar a eficácia da melatonina no tratamento da insônia em crianças com TEA.	Os resultados mostraram que, em comparação com o grupo controle, a melatonina pode encurtar a latência de início do sono (diferença média padronizada (SMD) = -1,34, IC 95%: -2,19 a -0,48, reduzir o número de despertares (SMD = -2,35, IC 95%: -4,62 a -0,08) e prolongar o tempo total de sono (SMD = 1,42, IC 95%: 0,5–2,33) em crianças autistas.
Tesfaye R, et al., 2022.	Original	Compreender a relação entre risco de autismo, distúrbios do sono, vias circadianas e genes de risco de insônia.	Foram identificadas 335 e 616 variações no número de cópias (CNVs) raras abrangendo genes de risco circadiano e de insônia, respectivamente. Deleções e duplicações com genes circadianos foram super-representadas em probandos com TEA em comparação com irmãos e controles não selecionados. Para genes com risco de insônia, deleções (não duplicações) foram associadas ao TEA em ambas as coortes.
Georén L, et al., 2022.	Original	Examinar a viabilidade da TCC para insônia transmitida pela internet (iCBT-I) e as experiências dos participantes após a conclusão do tratamento.	Os resultados da investigação qualitativa demonstraram satisfação geral com o iCBT-I. Os participantes experimentaram um sono melhor e insights sobre seus padrões de sono. A análise temática revelou cinco temas: experiência da estrutura do tratamento, conteúdo do tratamento, resultados vivenciados, dificuldades vivenciadas e melhorias sugeridas. A investigação quantitativa mostrou grandes reduções nos sintomas de insônia indicando a viabilidade do tratamento nesta população.
Reynolds AM, et al., 2020.	Original	Avaliar o efeito do tratamento com ferro elementar oral no sono em crianças com TEA, baixas reservas normais de ferro e atraso no início do sono ou vigília noturna.	A suplementação de ferro foi bem tolerada e nenhum evento adverso grave foi relatado. A suplementação de ferro melhorou o status do ferro (+18,4 ng/mL ativo versus -1,6 ng/mL placebo, P = 0,044), mas não melhorou significativamente as medidas de resultado primário da latência do início do sono (-11,0 minutos versus placebo, intervalo de confiança de 95% -28,4 a 6,4 minutos, P = 0,22) e tempo de despertar após o início do sono (-7,7 minutos versus placebo, intervalo de confiança de 95% -22,1 a 6,6 min, P = 0,29) conforme medido pela actigrafia. A suplementação de ferro foi associada à melhoria na pontuação geral de gravidade da Escala de Impressão Global do

Autores	Tipologia	Objetivo	Resultados
			Sono Clínico (-1,5 pontos versus placebo, P = 0,047). As mudanças nas medidas do comportamento diurno não diferiram entre os grupos.
Berloco B, et al., 2022	Original	Avaliar a prevalência de insônia usando a Escala Global de Impressão Clínica do Sono Pediátrico e correlacionar os problemas de sono com o nível cognitivo, comportamento adaptativo, estresse parental, problemas comportamentais e emocionais e gravidade dos sintomas principais.	Crianças com TEA e sintomas mais altos de distúrbio do sono exibiram significativamente mais problemas no funcionamento adaptativo e aspectos comportamentais e emocionais. Além disso, o estresse dos pais é afetado por problemas de sono de crianças com TSA.
Mccrae CS, et al., 2020.	Original	Testar a viabilidade de um protocolo de terapia cognitivo-comportamental para insônia infantil (TCC-CI) adaptado em crianças em idade escolar com TAS e insônia comórbida, e seus pais.	Terapeutas, pais e crianças foram capazes de usar a TCC-CI para melhorar o sono de crianças e pais, além do comportamento da criança e a fadiga dos pais. O TCC-CI é promissor para tratar a insônia em crianças em idade escolar com autismo.
Hohn vd, et al., 2019	Original	Examinar a ligação entre capacidade de resposta sensorial, habilidades sociais e insônia em adultos com TEA progredindo na compreensão de potenciais mecanismos subjacentes.	Houveram associações positivas da gravidade da insônia com hiper-reatividade sensorial geral e visual, além de comprometimento das habilidades sociais.
Sinha C, et al., 2023	Original	Desenvolver uma medida de insônia avaliada pelos pais em crianças com TEA.	Os resultados obtidos do grupo focal indicam que a insônia em crianças com TEA apresenta características semelhantes às observadas na insônia de crianças em geral.
Keogh S, et al., 2019	Revisão sistemática com metanálise	Síntetizar evidências sobre os efeitos de intervenções comportamentais para melhorar o sono entre crianças com TEA.	Três estudos preencheram os critérios de inclusão: um com dados de actigrafia, um com dados do Questionário de Hábitos de Sono Infantil (CSHQ) e um com ambos para uso em meta-análises. Houve diferenças significativas entre os grupos de intervenção comportamental e de comparação (dados de actigrafia) para tempo total de sono (24,41 minutos, IC 95% 5,71, 43,11, P = 0,01), latência do sono (-18,31 minutos, IC 95% -30,84, -5,77, P = 0,004) e eficiência do sono (5,59%, IC 95% 0,87; 10,31, P = 0,02). Houve também um efeito de intervenção favorável evidente para os dados subjetivos do CSHQ (-4,71, IC 95% -6,70, -2,73, P<0,00001). O risco de viés foi baixo em vários domínios-chave (randomização, ocultação de alocação e notificação), com alguns estudos pouco claros devido à má notificação.
Mccrae, CS, et al., 2021	Original	Avaliar a eficácia da entrega remota (telessaúde) de TCC-CI na melhoria da insônia e sintomas associados em crianças com TEA e seus pais, e verificar a melhoria na hiperexcitação como um possível mecanismo de insônia.	As pontuações médias de integridade do tratamento foram altas (98%, entrega, 93%, recebimento e 82% na implementação). Os pais consideraram o tratamento útil, adequado e favorável ao autismo. A análise mostrou que a TCC-CI remota melhorou significativamente o sono (objetivo e subjetivo) e o funcionamento geral das crianças (redução da irritabilidade, letargia, estereotipia, hiperatividade) e dos pais (redução da fadiga). Após 1 mês, observou-se uma diminuição da fala inadequada, mas a hiperatividade não apresentou melhoria adicional. A maioria das crianças também mostrou uma redução na hiperexcitação após o tratamento comportamental para a insônia infantil útil, adequado ao autismo.

Autores	Tipologia	Objetivo	Resultados
Kirkpatrick, et al., 2019.	Original	Utilizar uma abordagem qualitativa para explorar as percepções dos pais sobre a insônia vivenciada por seus filhos com TEA.	Os dados qualitativos revelaram que as percepções dos pais sobre a insônia têm um impacto significativo na dinâmica familiar. Essas informações fornecem uma visão detalhada que pode ajudar os médicos do sono a entender melhor as experiências das famílias e informar suas decisões clínicas.
Tan-Macneill KM, et al. 2020.	Original	Explorar as barreiras e facilitadores que pais e profissionais de saúde enfrentam na busca, acesso, utilização e implementação de tratamentos para problemas de sono em crianças com Transtornos do Desenvolvimento Neurológico (NDDs).	As barreiras identificadas incluíram acesso limitado ou disponibilidade de tratamento, falta de conhecimento ou treinamento, fatores específicos dos NDDs (como sintomas, medicamentos e comorbidades), fatores parentais (como capacidade de implementar o tratamento e exaustão) e a natureza desafiadora do tratamento do sono. Os facilitadores incluíram crenças e atitudes positivas, educação, apoio e a capacidade de adaptar tratamentos para sintomas específicos dos NDDs. As barreiras e facilitadores foram semelhantes em todas as quatro categorias de NDDs estudadas.
Skonieczna-Żydecka K et al 2020	Original	Avaliar a prevalência dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) no gene da transferrina (TF) rs1049296 C>T, rs3811647 G>A, no gene do receptor de transferrina (TFR) rs7385804 A>C e no gene do peptídeo antimicrobiano hepcidina (HAMP) rs10421768 A>G em indivíduos poloneses com TEA e investigar seu impacto no padrão de sono.	Identificou-se que 57,14% dos indivíduos com TEA apresentavam insônia. As contagens de genótipos foram: TF rs1049296, C/C n = 41 e C/T n = 20; TF rs3811647, G/G n = 22, G/A n = 34 e A/A n = 5; TFR rs7385804, A/A n = 22, A/C n = 29 e C/C n = 10; e HAMP rs10421768, A/A n = 34, A/G n = 23 e G/G n = 4. Não foram encontrados portadores homocigotos do alelo menor para TF rs1049296 C>T no grupo com TEA. Nenhum dos SNPs analisados foi associado à insônia. Portanto, os polimorfismos investigados não foram identificados como preditores de distúrbios do sono na coorte de indivíduos com TEA analisada.
Buckley AW, et al., 2020	Revisão sistemática	Revisar estratégias farmacológicas e não farmacológicas para o tratamento de distúrbios do sono em crianças e adolescentes com TEA e desenvolver recomendações para abordar os distúrbios do sono nesta população.	Para crianças e adolescentes com TEA e distúrbios do sono, os médicos devem avaliar a existência de medicamentos e condições coexistentes que possam contribuir para os distúrbios do sono e devem abordar os problemas identificados. Devem aconselhar os pais sobre estratégias para melhorar os hábitos de sono, sendo as estratégias comportamentais como abordagem de tratamento de primeira linha para distúrbios do sono, podendo ser de forma isolada ou em combinação com abordagens farmacológicas ou nutracêuticas. Devem oferecer melatonina se as estratégias comportamentais não funcionarem e se as condições coexistentes contribuintes e o uso de medicamentos concomitantes já tiverem sido abordados, começando com doses baixas. Devem recomendar o uso de melatonina de qualidade farmacêutica, se disponível. Devem aconselhar crianças, adolescentes e pais sobre os potenciais efeitos adversos do uso de melatonina e a falta de dados de segurança a longo prazo. Devem alertar que atualmente não há evidências que apoiem o uso rotineiro de cobertores pesados ou tecnologia de colchão especializada para melhorar o sono. Se questionados sobre cobertores pesados, os médicos devem aconselhar que os estudos não relataram eventos adversos graves que os cobertores poderiam ser uma abordagem não farmacológica razoável para alguns indivíduos.

Fonte: Pereira DC, et al., 2024.

DISCUSSÃO

Nenhuma análise cienciométrica, seja nacional ou internacional, abordou o status da pesquisa sobre o autismo associado a distúrbios do sono. Embora as evidências sejam de expansão na produção científica e haja uma tendência crescente de atenção dirigida a esta problemática, este estudo inédito e pioneiro constata um número restrito de pesquisas nessa área. Dessa forma, ainda persistem lacunas críticas, o que reafirma o caráter de espectro ainda pouco elucidado. Os resultados demonstraram que o número de publicações foi maior em países que destinam importante parcela do seu produto interno bruto (PIB) à pesquisa e desenvolvimento. Nesse contexto, Itália e EUA, responsáveis por mais de 40% dos estudos, se destacam como exemplos e destinam, respectivamente, 1,51% e 3,45% do seu PIB. Em comparação, o Brasil destina 1,14% (BRASIL, 2022).

Tais achados são semelhantes aos de outras análises recentes. Em revisão bibliométrica acerca das vias de sinalização do TEA, Kayfeng L, et al. (2024) identificou que os EUA, Alemanha e China são as nações líderes na produção e ressaltou as posições de liderança da Europa e América do Norte na pesquisa sobre essa área. Reiterando o caráter emergente desta pesquisa, observa-se um predomínio de estudos originais, ilustrando o empenho de vários pesquisadores na elucidação dos mecanismos subjacentes a essas comorbidades. Os interesses de pesquisa giram em torno dos aspectos clínicos, incluindo sinais e sintomas, diagnóstico e abordagens terapêuticas direcionadas às populações afetadas, resultando em uma busca de soluções para a melhoria do atendimento e, conseqüentemente, da qualidade de vida dos pacientes.

Além disso, 30,4% das pesquisas focalizaram-se na análise da fisiopatologia e genética, sugerindo que tal área ainda é incipiente e vai em conformidade com esforços recentes na pesquisa sobre o autismo (MENGYU L, et al., 2022; KAYFENG L, et al., 2024; SOUDERS MC, et al., 2018). Por exemplo, a pesquisa sobre genética no TEA progrediu muito nas últimas décadas, com recente revisão cienciométrica identificando mais de 14.000 artigos após aplicação dos critérios de elegibilidade (MENGYU L, et al., 2022). No geral, as novas pesquisas devem ser direcionadas à investigação dos genes do ritmo circadiano e genes que são controlados pelo ritmo circadiano e suas relações com o autismo, a fim de tentar realizar uma profunda fenotipagem que possa caracterizar os problemas do sono, a excitação e desregulação sensorial e a função de biomarcadores, como catecolaminas e hormônios relacionados ao estresse (SOUDERS MC, et al., 2018).

As crianças autistas são muito vulneráveis devido a exposição a estressores intrínsecos e extrínsecos que atrapalham o sono. Entre os estressores intrínsecos, podemos citar as diferenças organizacionais e maturacionais das ondas cerebrais, a produção anormal de melatonina e a desregulação sensorial (SOUDERS MC, et al., 2018). É crucial ter estimativas sobre a prevalência do TEA, uma vez que elas são importantes para o rastreamento de tendências e para apoiar esforços que garantam aporte equitativo aos serviços de suporte às crianças (MAENNER MJ, et al., 2023). No entanto, são poucos os estudos que abordaram a epidemiologia dos distúrbios do sono em autistas, o que dificulta a compreensão real da prevalência e incidência deste fenômeno.

Particularmente em relação ao fenótipo do autista insone, os resultados evidenciam que os avanços foram direcionados, principalmente, à fisiopatologia e intervenções terapêuticas. Recentes investigações, que tiveram foco no ritmo circadiano e nos genes do metabolismo do ferro, ainda enfrentam grandes desafios. O estudo de Tesfaye R, et al. (2022) concentrou-se na análise dos genes envolvidos na via circadiana e os genes associados ao risco de insônia, reforçando a tendência de investigação sobre o ritmo circadiano no TEA (GEOFFRAY MM, et al., 2017) e da análise genômica da insônia (JANSEN PR, et al., 2019), bem como pôde incitar investigações sobre os efeitos pleiotrópicos dos genes (VEATCH OJ, et al., 2020).

Além disso, ratificou a importância da contribuição genética dos processos biológicos implicados nos distúrbios do sono que se situam fora da via circadiana, uma vez que propôs que os genes de risco de insônia não são altamente expressos nos centros primários de regulação do sono, mas sim em outras áreas do cérebro. No mais, também forneceu insights sobre o impacto negativo da insônia no funcionamento diário (TESFAYE R, et al., 2022). Já em relação ao metabolismo do ferro, uma análise com 57,14% da amostra com autistas insones não encontrou evidências de associação com a frequência de polimorfismos nos genes da

transferrina rs1049296 C >T e rs3811647 G>A, do receptor de transferrina rs7385804 A>C e do peptídeo antimicrobiano da hepcidina rs10421768 A>G (SKONIECZNA-ŻYDECKA K, et al., 2020). As limitações incluem a falta de correlação com a cinética do ferro e análises laboratoriais pormenorizadas.

Em contrapartida, estudos recentes explorando a hiperreatividade sensorial, especialmente visual, e a hiperexcitação fisiológica trazem novas perspectivas promissoras. Uma pesquisa realizada na Holanda com uma amostra selecionada demonstrou uma correlação significativa entre esses dois fatores, sugerindo que a hiperreatividade sensorial pode ser um importante componente dos distúrbios do sono no TEA (HOHN VD, et al., 2019). No âmbito da hiperexcitação fisiológica, o estudo de Baker EK, et al. (2019) encontrou hipocortisolismo (níveis baixos de cortisol) em indivíduos com TEA em comparação com os grupos controle e com outras psicopatologias. No entanto, devido às limitações do método aplicado, há necessidade de maiores investigações.

Segundo Sinha C, et al. (2023), as características autísticas, como a insistência na mesmice, sensibilidade sensorial e dificuldade de comunicação, resultam em manifestações comportamentais únicas em autistas insones. De forma consistente, os autores buscaram a criação de uma ferramenta para avaliação dessa condição. Esta iniciativa é crucial devido às discrepâncias nos estudos, que podem ser atribuídas à variedade de medidas utilizadas. Curiosamente, essa dificuldade metodológica pode contribuir para a escassez de inquéritos epidemiológicos. Assim como na análise cienciométrica, a minoria das publicações tinha como objetivo um mapeamento epidemiológico. Em nossos achados, apenas o estudo de Berloco B, et al., (2022) se propôs quantificar, por meio de critérios diagnósticos, a prevalência da insônia em uma amostra de crianças com TEA, revelando uma prevalência de 33%.

Taylor BJ, et al. (2021) apresentou uma prevalência de 60,2% de crianças com distúrbios de sono, sendo que a grande maioria manifestava uma combinação entre os subtipos de insônia. No entanto, tais conclusões se deram a partir de relatos dos pais. As evidências também apontam uma correlação positiva entre a insônia e o estresse parental (BERLOCO B, et al., 2022; KIRKPATRICK B, et al., 2019), podendo, inclusive, levar a má qualidade no sono dos pais (KIRKPATRICK B, et al., 2019). Além disso, outras barreiras também são relatadas, como a falta de conhecimento sobre o sono, a limitação de serviços disponíveis e dificuldade de acesso à terapêutica. No geral, isso sugere que uma abordagem transdiagnóstica pode ser útil para o tratamento (TAN-MACNEILL KM, et al., 2020). A respeito disso, foram poucos os esforços que se pautaram na avaliação das intervenções farmacológicas e não farmacológicas.

Com recomendações bastante limitadas em recente diretriz europeia (RIEMANN D, et al., 2023), a melatonina encurtou significativamente a latência do sono, reduziu o número de despertares e prolongou o tempo de sono em crianças com TEA (XIONG M, et al., 2023). Conforme diretriz específica para crianças e adolescentes autistas, em situações excepcionais, com pouco ou nenhum sucesso no gerenciamento de condições coexistentes e estratégias comportamentais mal-sucedidas, essa terapia farmacológica pode ser uma opção adicional ao tratamento (BUCKLEY AW, et al., 2020).

Em relação a uma possível associação de baixos níveis de ferritina com a presença de insônia, Reynolds AM, et al., 2020, objetivou avaliar o efeito da suplementação de ferro elementar por via oral no sono de crianças autistas com níveis baixos de ferritina. O ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado, teve 20 participantes e usou métodos laboratoriais e de actigrafia para selecionar a amostra. Em suma, a suplementação de ferro foi bem-sucedida apenas em elevar os níveis séricos de ferritina das crianças e não demonstrou melhora significativa no tempo de latência do sono ou no tempo total de vigília após o início do sono (REYNOLDS AM, et al., 2020).

Já validada para adultos neurotípicos (RIEMANN D, et al., 2023), a TCC-I foi avaliada qualitativamente em alguns estudos pioneiros para crianças e adolescentes (GEORÉN L, et al., 2022; MCCRAE CS, et al., 2020; MCCRAE CS, et al., 2021). Entretanto, devido às diversas limitações metodológicas, os achados não fornecem evidências suficientes para recomendar o uso dessa intervenção, sendo, por enquanto, apenas um tratamento promissor (GEORÉN L, et al., 2022; MCCRAE CS, et al., 2020; MCCRAE CS, et al., 2021). Em contrapartida, recente revisão sistemática com metanálise demonstrou que

intervenções comportamentais geram melhoras significativas na eficiência e tempo total do sono, além de um menor tempo para início do sono. Os estudos que foram incluídos tinham como propósito a educação dos pais com estratégias que visavam a melhora do sono de seus filhos (KEOGH S, et al., 2019). Cabe ressaltar a pequena quantidade de pesquisas que compuseram tal metanálise, revelando, portanto, as poucas evidências disponíveis.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A investigação sobre a relação entre o TEA e os distúrbios do sono é emergente e promissora, e embora seja centralizada em alguns países, é sinalizada por uma crescente produção científica. Quanto ao fenótipo insone, há avanços recentes e desafios persistentes. Os estudos demonstram a importância dos genes relacionados ao ritmo circadiano e a demanda de mais investigações sobre o impacto de outros processos biológicos, tal como a hiperreatividade sensorial e a hiperexcitação fisiológica. Embora a melatonina e a terapia cognitivo-comportamental para insônia estejam indicadas em diretrizes, suas aplicações são limitadas e carecem de evidências robustas. A escassez de dados de prevalência limita a compreensão abrangente e a abordagem eficaz para essa condição, evidenciando a necessidade de mais investigações, inquéritos epidemiológicos e abordagens terapêuticas para melhorar a qualidade do sono desses indivíduos. Espera-se que este estudo inovador possa ampliar os horizontes para essa íntima associação, de modo em que as análises cienciométricas associadas a revisões integrativas possam esclarecer dúvidas, gerar hipóteses e contribuir para o progresso da pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. Porto Alegre: Artmed, 2014; 5: 992.
2. BAKER EK, et al. Assessing a hyperarousal hypothesis of insomnia in adults with autism spectrum disorder. *autism research*, 2019; 12(6): 897–910.
3. BANASCHEWSKI T, et al. Practice tools for screening and monitoring insomnia in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 2021; 52(8): 3758-3768.
4. BERLOCO B, et al. Insomnia in children with autism spectrum disorder: a cross-sectional study on clinical correlates and parental stress. *Journal of autism and developmental disorders*, 2022; 54: 46-55.
5. BRASIL. Lei nº 13.861, de 18 de julho de 2019. Altera a Lei nº 7.853, de 24 de outubro de 1989, para determinar a inclusão de informações sobre pessoas com transtorno do espectro autista nos censos demográfico. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=19/07/2019&jornal=515&pagina=1>. Acessado em: 30 de maio de 2023.
6. BRASIL. Ministério da ciência, tecnologia e inovação. 8.1.2 - Dispêndios nacionais em pesquisa e desenvolvimento em relação ao produto interno bruto (PIB) de países selecionados. Disponível em: <https://www.gov.br/mcti/pt-br/acompanhe-o-mcti/indicadores/paginas/comparacoes-internacionais/recursos-aplicados/8-1-2-dispendios-nacionais-em-pesquisa-e-desenvolvimento-em-relacao-ao-produto-interno-bruto-pib-de-paises-selecionados>. Acessado em 26 de maio de 2024.
7. BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de atenção à saúde. Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com transtornos do espectro do autismo. Brasília: Ministério da saúde, 2014. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=19/07/2019&jornal=515&pagina=1>. Acessado em: 30 de maio de 2023.
8. BUCKLEY AW, et al. Practice guideline: treatment for insomnia and disrupted sleep behavior in children and adolescents with autism spectrum disorder: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology, 2020; 94(9): 392-404.
9. CHEN H, et al. Sleep problems in children with autism spectrum disorder: a multicenter survey. *BMC Psychiatry*, 2021; 21(1): 406.
10. COHEN S, et al. The relationship between sleep and behavior in autism spectrum disorder (ASD): a review. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 2014; 6(1): 44.
11. CORTESE S, et al. Sleep disorders in children and Adolescents with autism spectrum disorder: diagnosis, epidemiology, and management. *CNS Drugs*, 2020; 34(4): 415-423.
12. GEOFFRAY MM, et al. Are circadian rhythms new pathways to understand autism spectrum disorder? *Journal of physiology-Paris*, 2016; 110(4): 434–438.
13. GEORÉN L, et al. Internet-delivered cognitive behavioral therapy for insomnia in youth with autism spectrum disorder: A pilot study. *Internet interventions*, 2020; 29: 100548.
14. HERRMANN S. Counting sheep: sleep disorders in children with autism spectrum disorders. *Journal of pediatric health care*, 2016; 30(2): 143–154.

15. HOHN VD, et al. Insomnia severity in adults with autism spectrum disorder is associated with sensory hyper-reactivity and social skill impairment. *Journal of autism and developmental disorders*, 2019; 49(5): 2146–2155.
16. JANSEN PR, et al. Genome-wide analysis of insomnia in 1,331,010 individuals identifies new risk loci and functional pathways. *Nature Genetics*, 2019; 51(3): 394–403.
17. KAYFENG L, et al. A bibliometric analysis of autism spectrum disorder signaling pathways research in the past decade. *Frontiers in psychiatry*, 2024; 15: 1304916.
18. KEOGH S, et al. Effectiveness of non-pharmacological interventions for insomnia in children with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 2019; 14(8): 0221428.
19. KIRKPATRICK B, et al. Qualitative study on parents' perspectives of the familial impact of living with a child with autism spectrum disorder who experiences insomnia. *Sleep medicine*, 2019; 62: 59-68.
20. KUNDU GK, et al. Sleep disturbance in children with autism spectrum disorder: a cross sectional study. *Mymensingh medical journal: MMJ*, 2022; 31(3): 758–766.
21. LARA KDG, et al. Sleep disturbances in children with autism spectrum disorder and their individual and family affectation. A single-center observational study in Mexico. *Ecuadorian Journal of Pediatrics* 2022;23(3): 201-206.
22. MAENNER MJ, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years — autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2020. *MMWR. Surveillance Summaries*, 2023; 72(2): 1–14.
23. MAURER JJ, et al. Sleep disturbances in autism spectrum disorder: Animal models, neural mechanisms, and therapeutics. *Neurobiology of sleep and circadian rhythms*, 2023; 14: 100095.
24. MCCRAE CS, et al. Cognitive behavioral treatment of insomnia in school-aged children with autism spectrum disorder: A pilot feasibility study. *Autism research*, 2020; 13(1): 167-176.
25. MCCRAE CS, et al. Telehealth cognitive behavioral therapy for insomnia in children with autism spectrum disorder: A pilot examining feasibility, satisfaction, and preliminary findings. *Autism*, 2021; 25(3): 667-680.
26. MELTZER LJ. Brief Report: Sleep in parents of children with autism spectrum disorders. *Journal of pediatric psychology*, 2008; 33(4): 380–386.
27. MENDES KDS, et al. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem*, 2008; 17(4): 758–764.
28. MENG YU L, et al. Recent Developments in Autism Genetic Research: A Scientometric Review from 2018 to 2022. *Genes (Basel)*, 2022; 13(9): 1646.
29. NIARCHOU M, et al. Investigating the genetic pathways of insomnia in Autism Spectrum Disorder. *Research in developmental disabilities*, 2022; 128: 128-104299.
30. NOGUEIRA HA, et al. Melatonin for sleep disorders in people with autism: Systematic review and meta-analysis. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 2023; 123: 110695.
31. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Transtorno do espectro autista. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/transtorno-do-espectro-autista>. Acesso em: 30 maio.2023.
32. PELLICANO E, et al. What should autism research focus upon? Community views and priorities from the United Kingdom. *Autism*, 2014; 18(7): 756-770.
33. REYNOLDS AM, et al. Randomized, placebo-controlled trial of ferrous sulfate to treat insomnia in children with autism spectrum disorders. *Pediatric neurology*, 2020; 104: 30–39.
34. RIEMANN, D. et al. The european insomnia guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. *Journal of sleep research*, 2023; 32(6): 14035.
35. SINHA C, et al. Qualitative exploration toward the development of a parent-rated scale for insomnia in children with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 2023; 54: 1792-1803.
36. SKONIECZNA-ŻYDECKA K, et al. The prevalence of insomnia and the link between iron metabolism genes polymorphisms, TF rs1049296 C>T, TF rs3811647 G>A, TFR rs7385804 A>C, HAMP rs10421768 A>G and sleep disorders in polish individuals with ASD. *International journal of environmental research and public health*, 2020; 17(2): 400.
37. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Transtorno do espectro do autismo. São Paulo: SBP, 2019. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Ped._Desenvolvimento_-_21775b-MO_-_Transtorno_do_Espectro_do_Autismo.pdf. Acessado em: 30 de maio de 2023.
38. SOUDERS MC, et al. Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder, 2018; 19(6): 34.
39. TAN-MACNEILL KM, et al. Barriers and facilitators to treating insomnia in children with autism spectrum disorder and other neurodevelopmental disorders: Parent and health care professional perspectives. *Research in developmental disabilities*, 2020; 107: 103792.
40. TAYLOR BJ, et al. Insomnia subtypes and clinical impairment in hospitalized children with autism spectrum disorder. *Autism*, 2020; 25(3): 656–666.
41. TESHAYE R, et al. Investigating the contributions of circadian pathway and insomnia risk genes to autism and sleep disturbances. *Translational psychiatry*, 2022; 12: 424.
42. VEATCH OJ, et al. Pleiotropic genetic effects influencing sleep and neurological disorders. *the lancet. Neurology*, 2017;16(2): 158-170.
43. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Autism spectrum disorders. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>. Acesso em 30 maio. 2023.
44. XIONG M, et al. Efficacy of melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Neuropediatrics*, 2023; 54(3): 167–173.