

Evidências acerca do desequilíbrio de serotonina, vitamina D e melatonina em portadores de Transtorno do Espectro Autista

Evidence about the imbalance of serotonin, vitamin D and melatonin in people with Autism Spectrum Disorder

Evidencia sobre el desequilibrio de serotonina, vitamina D y melatonina en personas con Trastorno del Espectro Autista

Recebido: 02/09/2022 | Revisado: 12/09/2022 | Aceito: 12/09/2022 | Publicado: 19/09/2022

Amanda Káren Alves Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7146-5794>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: amandakaren@unipam.edu.br

Bárbara Queiroz de Figueiredo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1630-4597>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: barbarafigueiredo@unipam.edu.br

Eduarda Canedo Nogueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3654-9228>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: eduardacanedo@hotmail.com

Luana Damaceno Miranda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4013-2414>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: luanad.m@hotmail.com

Natália Paniágua de Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8189-6950>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: nati.pani@hotmail.com

Lorranny Silva Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0006-4592>
Centro Universitário de Goiatuba, Brasil
E-mail: lorranny_18@outlook.com

Resumo

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) representa um grupo diversificado de condições relacionadas ao neurodesenvolvimento, acometendo uma em cada 100 crianças no mundo, sendo prevalente no sexo masculino. As principais características são a dificuldade com interação social e comunicação, além dos comportamentos repetitivos e restritivos. O diagnóstico pode ser feito entre os 18 e 24 meses de idade, quando os sintomas característicos podem ser diferenciados do desenvolvimento típico da criança. Nota-se que a serotonina torna-se importante nos estudos de TEA, os quais indicam que aproximadamente 45% dos portadores apresentam níveis séricos elevados de 5-HT e, conseqüentemente, menor interesse social. Ademais, a hipovitaminose, também conhecida como deficiência de vitamina D, está relacionada com TEA, bem como a deficiência de melatonina. Portanto, o desequilíbrio tanto dos níveis de serotonina, quanto de vitamina D e de melatonina nos pacientes com diagnóstico de TEA são de grande relevância nos quesitos de bem estar e da saúde global do indivíduo devido, respectivamente, à inferência em relações sociais, à distúrbios neurais, assim como em alterações significativas do ciclo circadiano. Outrossim, é viável a observação de que essas particularidades dos pacientes com Transtorno do Espectro Autista são de suma importância no que tange ao diagnóstico precoce, bem como no tratamento eficaz sem medidas farmacológicas externas. Contudo, essa ainda não é uma realidade atual.

Palavras-chave: Transtorno do espectro autista; Serotonina; Vitamina D; Melatonina.

Abstract

Autism Spectrum Disorder (ASD) represents a diverse group of conditions related to neurodevelopment, affecting one in every 100 children in the world, being prevalent in males. The main characteristics are the difficulty with social interaction and communication, in addition to repetitive and restrictive behaviors. The diagnosis can be made between 18 and 24 months of age, when characteristic symptoms can be distinguished from the child's typical development. It is noted that serotonin becomes important in ASD studies, which indicate that approximately 45% of patients have

high serum levels of 5-HT and, consequently, less social interest. Furthermore, hypovitaminosis, also known as vitamin D deficiency, is related to ASD as well as melatonin deficiency. Therefore, the imbalance of serotonin, vitamin D and melatonin levels in patients diagnosed with ASD are of great relevance in terms of well-being and global health of the individual, due, respectively, to inference in social relationships, disorders neural pathways, as well as significant changes in the circadian cycle. Furthermore, it is feasible to observe that these particularities of patients with Autism Spectrum Disorder are of paramount importance in terms of early diagnosis, as well as effective treatment without external pharmacological measures. However, this is not yet a current reality.

Keywords: Autism spectrum disorder; Serotonin; Vitamin D; Melatonin.

Resumen

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) representa un grupo diverso de condiciones relacionadas con el neurodesarrollo, afectando a uno de cada 100 niños en el mundo, siendo prevalente en el sexo masculino. Las principales características son la dificultad con la interacción social y la comunicación, además de comportamientos repetitivos y restrictivos. El diagnóstico se puede realizar entre los 18 y los 24 meses de edad, cuando se pueden distinguir los síntomas característicos del desarrollo típico del niño. Se destaca que la serotonina cobra importancia en los estudios de TEA, que indican que aproximadamente el 45% de los pacientes tienen niveles séricos elevados de 5-HT y, en consecuencia, menor interés social. Además, la hipovitaminosis, también conocida como deficiencia de vitamina D, está relacionada con el TEA y la deficiencia de melatonina. Por lo tanto, el desequilibrio de los niveles de serotonina, vitamina D y melatonina en pacientes con diagnóstico de TEA son de gran relevancia en términos de bienestar y salud global del individuo, debido, respectivamente, a la inferencia en las relaciones sociales, trastornos de las vías neuronales, así como como cambios significativos en el ciclo circadiano. Además, es factible observar que estas particularidades de los pacientes con Trastorno del Espectro Autista son de suma importancia en términos de diagnóstico precoz, así como un tratamiento efectivo sin medidas farmacológicas externas. Sin embargo, esto aún no es una realidad actual.

Palabras clave: Trastorno del espectro autista; Serotonina; Vitamina D; Melatonina.

1. Introdução

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) representa um grupo diversificado de condições relacionadas ao neurodesenvolvimento, acometendo uma em cada 100 crianças no mundo, sendo prevalente no sexo masculino. As principais características são a dificuldade com interação social e comunicação, além dos comportamentos repetitivos e restritivos. O diagnóstico pode ser feito entre os 18 e 24 meses de idade, quando os sintomas característicos podem ser diferenciados do desenvolvimento típico da criança (Brasil, 2014; WHO, 2022; Zeidan et al., 2022).

O TEA possui fatores causais hereditários e ambientais. Esse transtorno é dividido em duas categorias básicas: autismo monogênico e autismo multigênico ou idiopático. A principal diferença está no fato do primeiro incluir formas relacionadas com desordens genéticas bem determinadas, o que não é observado no segundo tipo. Dentre as causas síndromicas destacam-se as síndromes do X Frágil, de Rett, de Angelman e de PraderWilli. Considerando outros fatores, existem a serotonina e a melatonina, que surgem a partir de vias metabólicas do triptofano (Martins, 2021; Martins & Melo, 2020; Nascimento, 2022).

A serotonina (5-HT), considerada um hormônio ou neurotransmissor produzido nos núcleos da rafe, tem como sua principal função a modulação crítica da interação neuronal que dá suporte a diversos comportamentos e processos fisiológicos. Age via diferentes transportadores específicos, vias de sinalização intracelular e receptores, como o 5-HT_{2A}R, que são expressos no sistema nervoso central (SNC) e no sistema nervoso periférico (SNP). As anormalidades apresentadas quanto à sinalização estão ligadas ao desenvolvimento de patologias psiquiátricas e neurais. Assim, a hiperserotonemia e a atuação do 5-HT_{2A}R no sistema de excitação que auxilia no surgimento de déficits comportamentais causados por transdução nervosa aberrante, são fatores que podem estar implicados como causas do TEA (Kerche et al., 2020; Martins & Melo, 2020; Nascimento, 2022).

Outrossim, a melanina, uma classe de biomacromolécula funcional, apresenta importantes funções, como supressão de radicais livres, fotoproteção, pigmentação, quelação de íons metálicos, termorregulação e transmissão de sinais neurais. A neuromelanina é considerada um subgrupo das melaninas, um importante elemento da substância negra ligado a doenças

neurodegenerativas. Além disso, a taxa elevada de melanina na pele bloqueia UVB de atingir o 7-deidrocolesterol (7-DHC), substância precursora na produção da vitamina D3. Com essa deficiência em vitamina D, surgem efeitos notáveis na saúde mental, além de polimorfismos genéticos em enzimas relacionadas ao metabolismo dessa vitamina, aumentando o risco de TEA e a gravidade da doença (Morais, 2021; Paulin et al., 2021).

Ademais, a melatonina é um hormônio endógeno responsável pela regulação do ciclo circadiano e a sua síntese é deficitária em alguns autistas. Posto isto, a sua suplementação pode ser necessária a fim de proporcionar uma melhor qualidade de vida. Os benefícios da Melatonina são bastante vastos, além do seu óbvio efeito regulador do sono. Em crianças com Transtornos do Espectro do Autismo, não existe nenhuma terapêutica aprovada a nível regulamentar para tratar os distúrbios de sono, sendo prescritas terapêuticas off-label mais agressivas, nomeadamente ansiolíticos e antidepressivos. A Melatonina tem-se demonstrado uma alternativa eficaz e segura no tratamento da insónia em crianças autistas, especialmente sob formas farmacêuticas de libertação prolongada, de forma a mimetizar o seu perfil endógeno. Além disso, recentemente, foram realizados alguns estudos para avaliar a viabilidade, a segurança e a eficácia da administração de Melatonina de libertação modificada em crianças autistas a curto e a longo-prazo (Eissa et al., 2018).

Por conseguinte, é de extrema importância elucidar a relação do TEA com a serotonina, vitamina D e melatonina, compreendendo suas implicações no desenvolvimento do paciente. Além disso, devido às concentrações alteradas de tais substâncias, futuramente podem ser usadas como biomarcadores para TEA, auxiliando no diagnóstico e tratamento precoces. Portanto, considerando a relevância do tema, a presente revisão bibliográfica tem como objetivo apresentar as evidências científicas disponíveis acerca do desequilíbrio desses neurotransmissores em pacientes portadores do Transtorno do Espectro Autista.

2. Metodologia

Trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão integrativa da literatura, que buscou apresentar as evidências científicas disponíveis acerca do desequilíbrio desses neurotransmissores em pacientes portadores do Transtorno do Espectro Autista. A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Scholar, e EBSCO Information Services, no mês de agosto de 2022. Para a busca das obras foram utilizadas as palavras-chaves presentes nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): em português: “autismo”; “serotonina”; “transtorno do espectro autista”; “melatonina”, “vitamina D”, “TEA”, e em inglês: “autism”; “serotonin”; “autistic spectrum disorder”; “melatonin”, “vitamin D”, “ASD”. Faz-se válido salientar que foram utilizados os operadores booleanos em associação às palavras supracitadas.

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2018 a 2022, em inglês e português. O critério de exclusão foi imposto naqueles trabalhos que não estavam em inglês ou português, que não tinham passado por processo de Peer-View e que não relacionassem com a temática proposta. A estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca nas bases de dados selecionadas; leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto; leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores. Após leitura criteriosa das publicações, 4 artigos não foram utilizados devido aos critérios de exclusão. Assim, totalizaram-se 13 artigos científicos para a revisão integrativa da literatura, com os descritores apresentados acima.

3. Resultados e Discussão

3.1 Transtorno do Espectro Autista

Em 1943, Leo Kanner documentou os primeiros casos de autismo, denominando-os de Perturbações Autísticas do Contato Afetivo. Simultaneamente, Hans Asperger descreveu uma síndrome semelhante à descrita por Kanner. No entanto, ambas possuíam divergências consideráveis: Kanner conceituava os indivíduos de seu estudo como “doentes e um peso para os pais”, resultado de pouca interação mãe e filho de aspecto emocional na fase inicial de vida da criança; já Asperger, considerava-os indivíduos altamente funcionais, com capacidades extraordinárias, analisando a causalidade da síndrome como um fator hereditário e com riscos ambientais. Com o aumento dos estudos, a visão de Asperger tornou-se mais plausível ao longo dos anos, mesmo ainda sendo escassos os conhecimentos sobre sua fisiopatologia (Isaías, 2019; Nunes, 2021).

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) conceituado como uma perturbação do neurodesenvolvimento, principalmente cerebral, de cunho vitalício, composto com um conjunto de transtornos qualitativos de diferentes graus. Assim, o TEA é diagnosticado clinicamente por equipes multidisciplinares, obtendo consideráveis manifestações comportamentais em crianças até os 24 meses de idade. Ademais, algumas síndromes genéticas são pertinentemente associadas ao TEA, como a Síndrome de Rett, que está relacionada à diminuição progressiva dos níveis de serotonina após o nascimento (Anagnostou *et al.*, 2014; Crespo, 2019; Silva, 2016; Isaías, 2019).

Apesar de o foco principal do tratamento do TEA seja o estímulo à comunicação e à interação social, existem estudos promissores para o tratamento farmacológico. Desse modo, medicamentos como Risperidona – antagonista dos receptores de dopamina e serotonina – têm tido resultados significantes, além do benefício de despertar poucos efeitos colaterais e reações adversas (Fung *et al.*, 2016; Isaías, 2019; Neves *et al.*, 2021).

3.2 O papel da serotonina no TEA

A serotonina (5-HT) é um neurotransmissor que possui importante papel nos processos neuronais, como neurogênese, migração celular, sinaptogênese e neuroplasticidade e, portanto, a sua disfunção em períodos de desenvolvimento deve ser seriamente considerada. Destarte, a serotonina torna-se importante nos estudos de TEA, os quais indicam que aproximadamente 45% dos portadores apresentam níveis séricos elevados de 5-HT e, conseqüentemente, menor interesse social. Além disso, é possível que os fenótipos característicos do TEA estejam relacionados com um polimorfismo na região que contém o gene codificante de um transportador de 5-HT (Eissa *et al.*, 2018; Isaías, 2019).

Ademais, de acordo com o estudo de Mezzacappa *et al.* (2017), o uso de Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), geralmente para o tratamento de depressão, durante a gravidez, é considerado um fator de risco para a criança. Enquanto para Brown *et al.* (2017), a associação entre gravidez e ISRS dá-se apenas o primeiro trimestre de gestação. Porém, os estudos a respeito disso ainda não são conclusivos (Isaías, 2019).

3.3 O papel da vitamina D no TEA

A produção endógena da forma ativa vitamina D (vitamina D3), correspondente a cerca de 85% da adquirida por uma pessoa, é realizada a partir da absorção cutânea de radiação ultravioleta B (UVB). No viés de que é necessária à exposição solar, a mesma propicia também a produção de melanina, a qual reduz a fabricação de vitamina D3 por ser um polímero opaco à passagem de UVB. Não obstante, a hipovitaminose, também conhecida como deficiência de vitamina D, afeta principalmente pessoas de pele escura por possuírem maior deposição de melanina em seus tecidos (Nunes, 2021; Pinto, 2021; Queirós, 2019). Nessa linha de pensamento, estudos têm apresentado maior prevalência de hipovitaminose D em grupos de crianças com TEA. Ademais, outras pesquisas registram a correlação tanto de maior número de nascidos durante o inverno com TEA quanto a maior incidência do transtorno em pessoas com tom de pele mais escuro. Por conseguinte, os níveis de melanina podem

interferir diretamente na absorção da vitamina D e, consequentemente, em distúrbios neurais, como o TEA. Contudo, apesar de as muitas evidências que correlacionam a vitamina D com o autismo, são necessários mais estudos para maior compreensão dessa relação (Nunes, 2021).

3.4 O papel da melatonina no TEA

A melatonina é um hormônio produzido naturalmente no organismo humano que tem a função de regular o sono. Ela é produzida a partir do triptofano, um aminoácido que não é produzido pelo corpo humano e precisa ser ingerido na alimentação. A falta desse aminoácido tem relação direta com a insônia e dificuldade para dormir a noite toda. O problema também pode estar relacionado com uma diminuição na produção de melatonina, ainda que os níveis de triptofano estejam normais. Em indivíduos portadores de TEA, nota-se um desequilíbrio da produção desse hormônio, o que justifica a hipótese de que a suplementação de melatonina têm se mostrado particularmente relevante no tratamento da insônia em indivíduos por todo o mundo e, mais recentemente, em doentes com TEA (Anagnostou et al., 2014).

Ademais, vários estudos mostram que crianças com doenças de neurodesenvolvimento, como é o caso dos TEA, apresentam uma maior propensão a desenvolver distúrbios associados ao sono (dificuldade de adormecer ou manutenção do sono), sendo que a sua prevalência se situa entre os 50 e os 80 % nesta população de estudo. Uma correta higiene do sono, sem recorrer a terapêutica externa, deve constituir a primeira linha de tratamento dos distúrbios do sono. Contudo, muitas vezes não é possível resolver totalmente a problemática atuando no comportamento, pelo que uma terapêutica farmacológica se demonstra essencial na resolução da problemática. No caso do TEA, e tendo em conta que o mesmo se diagnostica em idade precoce, enfrenta-se a dificuldade evidente de não existir uma terapêutica aprovada a nível regulamentar para o tratamento em crianças e jovens. Posto isto, o uso *off-label* de alguns medicamentos é prática comum, nomeadamente pela prescrição de anti-histamínicos, agonistas adrenérgicos α , antidepressivos ou antipsicóticos. Por outro lado, a suplementação em melatonina tem sido prática crescente e destacada como a mais segura e eficaz, concomitantemente com uma abordagem comportamental, no entanto, a dificuldade em deglutir comprimidos e a sua prática *off-label* são ainda limitantes (Eissa et al., 2018).

4. Conclusão

O desequilíbrio tanto dos níveis de serotonina, quanto de vitamina D e de melatonina nos pacientes com diagnóstico de TEA são de grande relevância nos quesitos de bem estar e da saúde global do indivíduo devido, respectivamente, à inferência em relações sociais, à distúrbios neurais, assim como em alterações significativas do ciclo circadiano. Outrossim, é viável a observação de que essas particularidades dos pacientes com Transtorno do Espectro Autista são de suma importância no que tange ao diagnóstico precoce, bem como no tratamento eficaz sem medidas farmacológicas externas. Contudo, essa ainda não é uma realidade atual.

Portanto, faz-se necessário um maior número de estudos que abrangem esse tema, afim de existirem métodos de diagnóstico e tratamento mais precisos, baseados nos níveis séricos elevados de serotonina, na hipovitaminose de vitamina D e na disparidade dos níveis de melatonina.

Referências

- Anagnostou, E., et al. (2014). Autism spectrum disorder: advances in evidence-based practice. *Cmaj*, 186(7), 509-519.
- Brasil. (2014). *Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo (TEA)* (Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, & Departamento de Ações Programáticas Estratégicas (eds.)). www.saude.gov.br
- Brown, H. K., et al. (2017). The association between antenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and autism: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*, 78(1), 817.

- Crespo, V. C. M. (2019). Síndrome de Rett. *Brazilian Journal of Health Review*, 8 (9).
- Eissa, N., et al. (2018). Current enlightenment about etiology and pharmacological treatment of autism spectrum disorder. *Frontiers in neuroscience*, 12 (9), 304-314.
- Fung, L. K., et al. (2016). Pharmacologic treatment of severe irritability and problem behaviors in autism: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, 137(2), S124-S135.
- Isaias, J. M. D. R. (2019). *Prevalência e Etiologia de Transtornos do Espectro do Autismo*. [Doctoral dissertation - Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Beira Interior].
- Kerche, L. E., et al. (2020). As alterações genéticas e a neurofisiologia do autismo. *SaBios-Revista de Saúde e Biologia*, 15(1), 40–56.
- Martins, A. C. F. (2021). *A busca de fármacos úteis no tratamento do autismo: estudos in silico para identificação de novos ligantes seletivos do receptor 5-HT2A*. [Universidade Estadual do Oeste do Paraná].
- Martins, A. C. F., & Melo, E. B. (2020). O autismo e o potencial uso de inibidores do receptor tipo 1A de Vasopressina para seu tratamento. *Brazilian Journal of Health Review*, 3(2), 2087–2112.
- Mezzacappa, A., et al. (2017). Risk for autism spectrum disorders according to period of prenatal antidepressant exposure: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatrics*, 171(6), 555-563.
- Morais, P. F. D. (2021). *Dosagem de vitamina D em crianças com Transtorno do Espectro Autista* [Universidade de Brasília].
- Nascimento, K. S. (2022). Serotonergic neurotransmitters in relation to mental illnesses and their nutritional factors: a systematic review. *Research, Society and Development*, 11(2).
- Neves, K. R. T., et al. (2021). Segurança da risperidona em crianças e adolescentes com transtorno do espectro autista. *Infarma-Ciências Farmacêuticas*, 33(2), 138-148.
- Nunes, G. L. T. (2021). Associação entre o polimorfismo foki do receptor de vitamina D (VDR) e o transtorno do espectro autista. [Trabalho de Conclusão de Curso de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Sul].
- Pinto, I. R. (2021). *Psoríase e a Vitamina D* [Doctoral dissertation, Universidade de Coimbra].
- Queirós, J. R. P. (2019). *Vitamina D e perturbação do espectro do autismo: revisão da evidência*. [Mestrado de Medicina da Universidade Porto].
- Silva, L. S. D. (2016). *Transtornos do espectro do autismo, estratégia saúde da família e tecnologias de cuidado na rede SUS*. [Mestrado em Saúde da Família da Universidade Federal do Ceará].
- Paulin, J. V., et al. (2021). Melanina, um pigmento natural multifuncional. *ArXiv*, 1–32.
- World Health Organization (WHO). (2022). *Autism*. WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
- Zeidan, J., et al. (2022). Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Research*, 15(5), 778–790.