



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ARIANA LOPES SARO

***PERTURBAÇÕES DO SONO EM CRIANÇAS COM PERTURBAÇÃO
DO ESPETRO DO AUTISMO***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob orientação de:
DRA. ALEXANDRA RAQUEL ANTUNES OLIVEIRA
PROFESSORA DOUTORA GUIOMAR OLIVEIRA

fevereiro/2021

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Artigo de Revisão Narrativa

***PERTURBAÇÕES DO SONO EM CRIANÇAS COM PERTURBAÇÃO
DO ESPETRO DO AUTISMO***

Ariana Lopes Saro¹

¹ Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da
Universidade de Coimbra

Endereço eletrónico: ariana.saro@gmail.com

Coimbra, Portugal

fevereiro de 2021

Sumário	2
Resumo	3
Abstract	4
Introdução	5
Lista de abreviaturas	6
Metodologia	7
1. Perturbações do Espectro do Autismo (PEA)	8
1.1. Definição de PEA	8
1.2. Epidemiologia	8
1.3. Etiologia	9
1.4. Diagnóstico	10
1.5. Intervenção	10
2. A fisiologia e a importância do sono normal	10
3. Perturbações do sono	11
3.1. Prevalência	13
3.2. Etiologia	14
3.3. Impacto	14
4. Perturbações do sono em crianças com PEA	15
4.1. Prevalência	16
4.2. Etiologia	16
4.3. Impacto	19
4.4. Diagnóstico precoce das perturbações do sono em crianças com PEA e sua influência	19
4.5. Abordagens terapêuticas	21
Conclusões	24
Agradecimentos	25
Referências bibliográficas	26

Resumo

A Perturbação do Espectro do Autismo (PEA) é caracterizada por défices persistentes na comunicação e interação social, assim como por padrões restritivos de comportamento, interesses ou atividades. Trata-se de uma disfunção precoce e crónica do neurodesenvolvimento.

Há evidências que as crianças com PEA apresentam maior predisposição para outras perturbações do neurodesenvolvimento e/ou comorbilidades, sendo as perturbações do sono das mais frequentes.

A qualidade do sono, numa criança, tem um grande impacto no desenvolvimento do cérebro e, conseqüentemente, nas capacidades cognitivas. Assim, é expectável que, numa criança com uma perturbação do neurodesenvolvimento, uma má qualidade do sono seja ainda mais prejudicial.

Este artigo de revisão pretende, desta forma, proceder ao levantamento da literatura mais atual relativa às perturbações do sono nas crianças com PEA.

Para atingir este objetivo, foram consultados artigos de revisão e de investigação, livros de texto e a edição *online* da Ata Pediátrica Portuguesa.

Palavras-chave

Sono; autismo.

Abstract

Autism Spectrum Disorder (ASD) is characterized by communicational and social interaction lasting impairments, as well as restrictive patterns of behavior, interests or activities. It is an early and chronic disfunction of neurodevelopment.

Studies have shown that children with ASD are at an increased risk for co-occurring issues and/or comorbidities, being sleep disorders the most frequent.

A good quality of sleep has great impact on a child's brain development and cognition. Thus, it is expectable that, on a child with some sort of neurodevelopment disfunction, a poor quality of sleep, may be even more harmful.

This revision article aims to review the literature regarding the association between sleep disturbances and their impact on children with ASD.

To reach this goal, a research has been made from several articles, textbooks and the online edition of the *Portuguese Journal of Pediatrics*.

Keywords

Sleep; autism.

Introdução

A Perturbação do Espectro do Autismo (PEA) é caracterizada por défices persistentes na comunicação e interação social, assim como por padrões restritivos de comportamento, interesses ou atividades, tipicamente com início nos primeiros anos de vida¹.

A causa da PEA, para além de ter uma grande heterogeneidade genética², é influenciada por fatores ambientais como a idade avançada dos pais e a prematuridade³, suspeitando-se, por isso, de uma etiologia multifatorial.

Os critérios de diagnóstico desta perturbação foram evoluindo ao longo dos anos, sendo os critérios, da 5ª edição, do Manual de Diagnóstico e Estatística de Doenças Mentais (DSM-5) os mais frequentemente utilizados como referência⁴.

As crianças com PEA apresentam maior predisposição para outras perturbações do neurodesenvolvimento e/ou comorbilidades, sendo as perturbações do sono das mais frequentes. A taxa de crianças com PEA que apresenta parassónias e/ou insónia ou outras alterações do sono chega a atingir 40 a 80%, enquanto a prevalência desta sintomatologia, em crianças saudáveis, corresponde a 25 a 50% das amostras estudadas⁵. Estas alterações dos padrões de sono podem associar-se a manifestações como a agressividade, impulsividade, irritabilidade, desatenção, ansiedade e variações de humor e ainda ter um impacto emocional negativo nas famílias e nas suas rotinas. Daí que a sua identificação precoce e, conseqüentemente, a intervenção adequada seja especialmente relevante^{6,7}.

As reflexões deste artigo têm por base as posições resultantes de trabalhos de investigação referentes ao tema.

Lista de abreviaturas

ACT – Actigrafia

ADI-R – *Autism Diagnostic Interview-Revised*

ADOS – *Autism Diagnostic Observation Schedule*

CIDS-3 – Classificação Internacional de Perturbações do Sono (terceira edição)

DSM – Manual de Diagnóstico e Estatística de Doenças Mentais

EEG – Eletroencefalograma

GABA – *Gamma-AminoButyric Acid*

IMC – Índice de Massa Corporal

NREM – *Nonrapid Eye Movement*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PEA – Perturbação do Espectro do Autismo

PHDA – Perturbação de Hiperatividade e Déficit de Atenção

PSG - Polissonografia

REM – *Rapid Eye Movement*

SKL – Síndrome de Kleine-Levin

SNC – Sistema Nervoso Central

TCE – Traumatismo crânio-encefálico

Metodologia

A elaboração deste trabalho de revisão narrativa implicou uma pesquisa bibliográfica em bases de dados eletrónicas, nomeadamente, *PubMed* e *ScienceDirect*, utilizando as palavras-chave: “Sleep”, “Autism”, “Spectrum”, “Disorder”, “Etiology”, “Diagnosis”, “Criteria”, “Symptoms”, “Treatment” e “Genetics”.

Inicialmente, a pesquisa foi realizada tendo em conta a data de publicação, incluindo artigos divulgados no intervalo temporal de 2012 a 2020, salvo algumas exceções que, embora anteriores a 2012, apresentam interesse nas suas abordagens.

Posteriormente, os artigos foram selecionados tendo em conta os descritores do título e a relevância da abordagem à temática, confirmada na leitura e análise da discussão e respetivas conclusões. Caso algum se destacasse, o artigo era extraído, analisado e devidamente citado, consoante as normas disponibilizadas pela Universidade de Coimbra. O mesmo se aplicou a livros de texto e à edição *online* da Ata Pediátrica Portuguesa.

1. Perturbação do Espectro do Autismo (PEA)

1.1 Definição de PEA e critérios de diagnóstico

Segundo os critérios da DSM-5, a PEA é uma patologia do neurodesenvolvimento, caracterizada por:

- Défices persistentes na comunicação e na interação social:
 - a. défices na reciprocidade social-emocional;
 - b. défices nos comportamentos comunicativos não verbais usados para a interação social;
 - c. défices em desenvolver, manter e compreender relacionamentos.

- Padrões de comportamento, interesses ou atividades restritas e repetitivas manifestadas por, pelo menos, duas das seguintes (exemplos):
 - a. movimentos motores, uso de objetos ou fala estereotipados ou repetitivos;
 - b. insistência na monotonia, aderência inflexível a rotinas ou padrões ritualizados de comportamento verbal ou não verbal;
 - c. interesses altamente restritos e fixos, que são anormais na intensidade ou foco;
 - d. hiper ou hipo-reatividade a estímulos sensoriais ou interesse incomum por aspetos sensoriais do ambiente.

Estes sintomas estão presentes desde o período inicial do neurodesenvolvimento e causam disfunção significativa a nível social e adaptativo, não sendo melhor explicados por uma perturbação do desenvolvimento intelectual ou atraso global do desenvolvimento psicomotor¹.

1.2 Epidemiologia

A prevalência da PEA equivale a 0,76% da população global, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS)⁸.

Em Portugal, estima-se que a prevalência da PEA na população de idade escolar corresponda a 0,92 por mil crianças⁹.

A PEA é mais comum no sexo masculino, numa proporção de 3:1⁹. Esta diferença pode resultar de uma maior predisposição genética das crianças do sexo masculino, mas também de um subdiagnóstico no sexo feminino, em resultado da sua maior capacidade de adaptação social^{10,11,12}.

1.3 Etiologia

A etiologia é multifatorial e resulta da interação complexa entre fatores de risco genéticos e ambientais.

Esta patologia é descrita como geneticamente heterogénea, sendo que esta característica pode estar na origem dos diferentes níveis de gravidade e de manifestações clínicas².

Vários genes têm sido estudados como associados à PEA¹³, nomeadamente, *UIMC1*, *C16orf13*, *MLANA*, *CMPK2*, *TSPAN4*, *TMEM39B*, *BTRC*, *PPKAR1B*, *DDX3X*, *GRIA1*, *SMURF1*, *RAPGEF4*, *MYO5A*, *CCSER1*, *PCM1*, *FAM98C* e *PTEN*².

Uma grande variedade de diagnósticos genéticos apresenta uma taxa elevada de coocorrência com a PEA, como é o caso das síndromes X frágil, de Down, de Rett, e a Esclerose Tuberosa, entre outros^{14,15}.

Entre os fatores ambientais, são mais reconhecidos: a idade avançada dos pais, a prematuridade^{3,16}; a exposição pré-natal a talidomida e o ácido valproico¹⁷; a história materna de doenças autoimunes, tais como diabetes, doença tiroideia ou psoríase¹⁸; as infeções maternas durante a gravidez^{19,20}; os intervalos muito curtos ou muito longos entre gestações²¹.

1.4 Diagnóstico

O diagnóstico da PEA deve ser efetuado por uma equipa especializada em Perturbações do Neurodesenvolvimento. Como *gold standard* para este processo diagnóstico são habitualmente utilizadas duas ferramentas: *the Autism Diagnostic Interview-Revised* (ADI-R) e *the Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS). A ADI-R é uma entrevista estruturada dirigida aos pais ou cuidadores, focando-se na sintomatologia atual da criança e na história do seu neurodesenvolvimento. A ADOS baseia-se na observação direta e na interação com a criança sobre a qual se suspeita da presença de PEA, utilizando várias atividades conduzidas por um examinador experiente^{22,23,24}.

1.5 Intervenção

Segundo as Normas de Orientação Clínica da Direção Geral de Saúde relativas à PEA (2019)²⁵, a intervenção deve ser individualizada, combinando uma componente terapêutica (terapia ocupacional de integração sensorial, intervenção da psicologia clínica e terapia da fala) e componente pedagógica (inclusão educativa).

A terapêutica farmacológica é utilizada, exclusivamente, para comorbilidades e sinais e sintomas disruptivos.

2. A fisiologia e a importância do sono normal

O ritmo circadiano coordena um conjunto de sistemas, tais como:

- a temperatura corporal;
- o sistema neuro-endócrino;
- a função cardíaca;
- o apetite e o ciclo de sono-vigília.

Um sistema circadiano saudável, com acesso a informação horária e com o apoio da alternância dia-noite, resulta num aumento da sonolência nas horas de menor luminosidade²⁶. A melatonina endógena, libertada pela glândula pineal durante o período da noite, tem um papel crucial na regulação do ciclo sono-vigília, atuando como um estabilizador e sincronizador.

Há que ter em conta que, no início da vida de uma criança, esta requer mais horas de sono, acabando por dormir também durante o dia. À medida que o Sistema Nervoso Central (SNC) se vai desenvolvendo, esta necessidade torna-se cada vez menor e, conseqüentemente, a duração total do sono diminui de forma gradual²⁷.

O sono é constituído por duas fases: *rapid eye movement* (REM) *sleep* e *nonrapid eye movement* (NREM) *sleep*. O sono REM é caracterizado por um padrão no eletroencefalograma (EEG) semelhante ao da vigília e corresponde à altura mais propícia à ocorrência de sonhos. O sono NREM é subdividido em três estadios, de N1 a N3, ou seja, do sono mais leve ao mais profundo, respetivamente²⁷.

O sono é um fator decisivo na saúde das crianças²⁸, desempenhando um papel crucial ao nível do comportamento, do desenvolvimento emocional, da cognição, da aprendizagem, da atenção, da consolidação da memória, entre outros²⁹.

3. Perturbações do sono

Segundo a terceira edição da Classificação Internacional de Perturbações do Sono (CIDS-3)³⁰, estas estão categorizadas em: insónia, perturbações respiratórias do sono, hipersónias de causa central, perturbações do ritmo circadiano, perturbações de movimentos no sono, parassónias, e outras perturbações do sono.

Na idade pediátrica, a insónia pode ser dividida em: insónia comportamental da infância, insónia psicofisiológica e perturbações do sono transitórias³¹.

A insónia comportamental da infância manifesta-se por resistência no momento de ir dormir, prolongamento do tempo até adormecer e despertares noturnos, que podem coexistir, sendo mais frequentes na criança entre os zero e os cinco anos de idade. Estas podem resultar da associação do adormecer a determinadas condições específicas (exemplo: aconchego pelos pais, alimentação) pelo que, nos breves despertares normais que ocorrem durante o sono, a criança não consegue voltar a adormecer sem estas mesmas condições. Outra causa de insónia comportamental é a incapacidade parental de estabelecer regras e um horário regular para ir dormir, como por exemplo restringir a utilização de dispositivos eletrónicos antes de dormir³².

A insónia psicofisiológica está relacionada com ansiedade associada a adormecer ou a permanecer adormecido. O stresse é um fator precipitante, a cafeína e as sestas diurnas são fatores perpetuadores.

As perturbações do sono transitórias podem ser causadas por um evento traumático e, normalmente, são limitadas no tempo. As perturbações psicológicas e psiquiátricas podem estar na origem destas, havendo a necessidade de procurar sinais e sintomas de abuso, ansiedade, depressão, entre outros³².

A apneia obstrutiva do sono é a perturbação respiratória do sono mais frequente na criança. Habitualmente, ocorre na criança em idade escolar com hipertrofia adenoideia ou em qualquer idade associada a obesidade. Esta pode também relacionar-se com sintomas neurocomportamentais como desatenção, hiperatividade, impulsividade e irritabilidade³².

A CIDS-3 classifica a hipersónia central em vários tipos: narcolepsia tipo 1 (com cataplexia); narcolepsia tipo 2 (sem cataplexia), hipersónia idiopática, síndrome de Kleine-Levin (SKL), hipersónia por outra condição médica, medicação ou substância de abuso e síndrome do sono insuficiente.

A narcolepsia é uma perturbação da regulação do sono REM, potencialmente debilitante, e que se caracteriza por sonolência diurna excessiva e interrupção do sono REM, levando a um despertar repentino e à possibilidade de cataplexia. A hipersónia idiopática é definida como períodos diários de necessidade incontável de dormir ou episódios de adormecimento durante mais de 3 meses, sem cataplexia. O SKL é uma perturbação neuropsiquiátrica rara que se caracteriza por períodos de semanas a meses de hipersónia, durante mais de 18 horas por dia, associados a manifestações típicas de encefalopatia como alterações cognitivas, emocionais ou do discurso, indiferença sentimental, mudanças a nível psicológico (humor deprimido, irritabilidade ou ansiedade), desinibição e alterações do apetite, intercaladas com períodos assintomáticos que podem manter-se por vários meses. A hipersónia pode também estar associada a traumatismo crânio-encefálico (TCE), neoplasias do SNC e linfoma de Hodgkin, síndrome de Prader Willi, distrofia miotónica, síndrome de Coffin-Lowry e encefalopatias³³.

As perturbações do ritmo circadiano são caracterizadas pela incapacidade de adormecer e/ou manter a vigília nas alturas desejadas, necessárias e/ou expectáveis, levando a que os doentes manifestem insónia e/ou sonolência diurna excessiva³⁴. Na

idade pediátrica, destaca-se a síndrome de retardamento da fase do sono. Esta patologia é mais frequente nos adolescentes e é descrita como um atraso do ciclo sono-vigília de duas ou mais horas e uma ausência de coordenação entre este e os estímulos externos (escuridão e luminosidade), interferindo com as atividades da vida diária (escola, por exemplo). Vários adolescentes reportam a incapacidade de adormecer antes das 2-3 horas da manhã³⁵.

De acordo com Vaughn (2020)³⁶, os movimentos relacionados com o sono são classificados consoante o tipo (simples ou complexos) e a fase do sono em que ocorrem. Os movimentos simples correspondem a fenómenos rápidos, únicos e que envolvem uma única zona do corpo, ocorrendo normalmente na transição entre a vigília e o sono e vice-versa. Destas perturbações fazem parte: os espasmos, a *exploding head syndrome*, as mioclonias, o bruxismo e as câibras. Os movimentos complexos, ou parassónias, incluem comportamentos bizarros, percepções e sonhos.

As parassónias são classificadas como eventos associados ao sono NREM, eventos associados ao sono REM e outras parassónias. Estas ocorrências associadas ao sono NREM incluem o sonambulismo, os terrores noturnos e os estados confusionais transitórios relacionadas com o sono. Os fenómenos que ocorrem na fase REM do sono incluem a paralisia do sono, os pesadelos e a perturbação de comportamento do sono REM. Estão registados casos de crianças que apresentam convulsões focais associadas a movimentos complexos noturnos, tornando-se muito importante fazer o diagnóstico diferencial entre parassónias e convulsões noturnas, características da epilepsia frontal noturna.

3.1 Prevalência

A prevalência de alterações dos padrões do sono em crianças com o neurodesenvolvimento normal varia entre 9% e 40%, segundo Richdale e Schreck (2009)³⁷. Em 2018, Verhoeff⁵ reformulou esta percentagem, considerando que a prevalência destes distúrbios corresponde ao intervalo 25-50%.

Por fim, nas crianças com o neurodesenvolvimento normal, a persistência para além da infância das perturbações do sono não é tão comum³⁸.

3.2 Etiologia

Alguns investigadores mencionam fatores pré-natais potencialmente determinantes para o desenvolvimento de problemas do sono em crianças saudáveis, concluindo que o aumento do Índice de Massa Corporal (IMC) materno prévio à gravidez, o consumo de bebidas alcoólicas, o tabagismo e a ansiedade durante a gestação poderão estar na origem destas alterações durante a infância^{39,40}.

Na infância, consideram-se como fatores de risco para as perturbações do sono: a perda ponderal⁴⁰; o estado psíquico da mãe; o horário laboral dos pais; o temperamento da criança; as dificuldades na definição de um horário para ir dormir e os seus hábitos alimentares. No entanto, o impacto destes fatores de risco vai-se tornando cada vez menos evidente à medida que a criança cresce e os seus hábitos de sono começam a ser mais estáveis⁴.

3.3 Impacto

As perturbações do sono em crianças saudáveis estão associadas à ocorrência de comportamentos internalizantes e externalizantes⁴¹, a um prejuízo enorme da atenção, da vigília, do tempo de reação, da cognição e de todas as funções executivas que dela dependem, da memória, do desempenho escolar, da regulação emocional e do comportamento³¹. Para além das alterações supra mencionadas, a hipersonolência diurna, consequência frequente, pode também levar a irritabilidade, a fadiga e a alterações da coordenação⁴². Por fim, o aumento do risco de obesidade, a amplificação da sintomatologia de outras condições médicas, como perturbações de ansiedade ou do neurodesenvolvimento^{40,43}, e até a maior prevalência de problemas no seio familiar são mais alguns efeitos nefastos que podem decorrer destas alterações dos padrões de sono⁴⁴.

4. Perturbações do sono em crianças com PEA

Na literatura mais recente, autores como Moore (2017)⁴⁵, Mazzone (2018)⁴⁶ e Zaidman-Zait (2020)⁴⁷ mencionam que, nas crianças com PEA, as perturbações do sono mais comuns são: insónia, parassónias, perturbações respiratórias do sono, perturbações de movimento no sono e hipersónias de causa central.

A idade como fator preditor das perturbações do sono nas crianças com PEA tem sido alvo de resultados contraditórios. Enquanto alguns estudos afirmam que as crianças mais velhas experienciam padrões de sono menos saudáveis⁴⁸, outros mencionam que são as crianças mais novas que têm maior prevalência destes problemas⁴⁹. Outros estudos, concluem que as perturbações são persistentes e apenas variam ao longo do tempo, ou seja, as crianças mais pequenas apresentam, mais frequentemente, resistência e/ou ansiedade na altura de ir dormir, despertares noturnos e/ou parassónias, enquanto que os adolescentes manifestam, normalmente, dificuldade em adormecer, menor tempo total de repouso e/ou sonolência diurna^{50,51}.

Vários estudos demonstram que as crianças com PEA são mais suscetíveis a problemas de sono, em relação às crianças com um neurodesenvolvimento típico^{7,52}. Humphreys, em 2014⁵³, concluiu que as crianças com PEA, que apresentam perturbações do sono, manifestam um período de repouso mais curto do que as crianças saudáveis. Hodge⁵¹ replicou estes achados em crianças saudáveis e com PEA, com idades compreendidas entre os 3 e os 17 anos; os problemas de sono eram mais graves nas crianças com PEA e com idades entre os 6 e os 9 anos, altura em que as perturbações do sono nas crianças saudáveis são menos frequentes. Em sentido oposto, há uma grande controvérsia no que respeita à associação entre as perturbações do sono e a função cognitiva das crianças com PEA. Por um lado, temos um vasto conjunto de investigadores que tem vindo a verificar que não há uma relação entre a existência de perturbações do sono e o nível cognitivo da criança com PEA^{6,7,54,55}. No entanto, outros autores referem que as perturbações do sono são mais comuns em crianças com PEA com nível intelectual mais baixo^{49,56}.

4.1 Prevalência

A prevalência das perturbações do sono em crianças com PEA corresponde a 40-80%, em comparação com a prevalência das perturbações do sono na população em geral, que equivale a 25-50%⁵.

Segundo Verhoeff (2018)⁵, ao contrário do que acontece nas crianças com o neurodesenvolvimento normal, a prevalência das perturbações do sono não tem tendência a diminuir à medida que a idade aumenta.

4.2 Etiologia

A etiologia das perturbações do sono nas crianças com PEA não é totalmente conhecida, no entanto, suspeita-se que esta seja multifatorial.

Segundo Mazzone (2018)⁴⁶, devem ser consideradas três hipóteses etiológicas para explicar as perturbações do sono nas crianças com PEA: i) a fisiopatologia da própria doença, incluindo alterações neurobiológicas, mutações genéticas e disrupção da arquitetura do sono; ii) a integração do fenótipo clínico da PEA, estando aqui incorporados as manifestações centrais características da própria doença (dificuldade na comunicação, alterações da sensibilidade sensorial, interesses restritos e comportamentos repetitivos), o nível cognitivo e o comportamento adaptativo das crianças; iii) a possível associação de comorbilidades psiquiátricas, como por exemplo, problemas ao nível do comportamento, Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA), ansiedade e perturbações de humor.

Entre as causas fisiopatológicas, destacam-se: as alterações ao nível do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e da secreção de cortisol⁵⁷ e a disfunção da expressão de neurotransmissores, tais como a serotonina, a melatonina e o *Gamma-AminoButyric Acid* (GABA), cujas funções têm sido descritas como indispensáveis para a regulação do ciclo de sono-vigília⁴⁶.

No caso da serotonina, a literatura refere que alterações na sua síntese e degradação, a partir de mutações genéticas que interferem com o sistema serotoninérgico, podem levar a alterações no ciclo sono-vigília e na regulação do ritmo circadiano e, por conseguinte, a problemas no desenvolvimento cerebral⁴⁶.

A melatonina é uma hormona envolvida na coordenação do ciclo sono-vigília. Têm sido descritas mutações genéticas em crianças com PEA, cuja expressão leva a diminuição dos níveis de melatonina, podendo estar na origem das perturbações do sono⁴⁶.

O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. A literatura reporta a identificação de uma mutação no braço curto do cromossoma 15, nas crianças com PEA, que, ao provocar a disrupção da capacidade inibitória desta hormona, pode levar às perturbações do sono⁴⁶.

As disrupções da arquitetura do sono incluem: uma diminuição da duração ou um aumento da densidade do sono REM e um padrão de sono-vigília irregular^{58,59}. Estas disfunções têm sido associadas à diminuição da secreção de melatonina durante a noite e/ou global (durante o ciclo de 24 horas), característica dos doentes com PEA, tal como já referido ^{60,61,62}.

As crianças com PEA apresentam interesses restritos, comportamentos repetitivos e baseados em rituais, inflexibilidade cognitiva e insistência em determinadas rotinas. Assim, a literatura menciona a possibilidade de os problemas de sono serem intrínsecos ao fenótipo clínico da PEA:

- i) a mudança da rotina noturna à qual as crianças estão habituadas e as atividades cognitivas excessivas e repetitivas, como os pensamentos intrusivos, contribuem para a dificuldade em adormecer e/ou insónia⁴⁶;
- ii) os rituais excessivamente complexos e duradouros antes da rotina noturna implicam um atraso da hora de ir para a cama, podendo esta ser a origem das perturbações do sono⁴⁶;
- iii) a diminuição da capacidade comunicativa pode levar a dificuldades na compreensão, quando os pais dizem à criança que está na hora de ir dormir^{46,62};
- iv) a hiper-reatividade a estímulos ambientais pode também levar a dificuldade em adormecer e/ou insónia^{46,63,64}, tal como o contrário também é possível, ou seja, a patologia do sono pode influenciar o processamento dos estímulos externos⁶⁵;
- v) a hipersensibilidade à temperatura, textura da roupa ou barulho, pode levar a dor ou desconforto⁶⁶, que, por sua vez, pode ter repercussões na higiene do sono.

Um estudo realizado por Mazurek, em 2015⁶³, concluiu que a hipersensibilidade demonstrada pelas crianças com PEA e a sua associação com perturbações do sono pode variar com a idade. Assim, os doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 5 anos com hipersensibilidade sensorial, apresentam, com maior frequência, dificuldades em adormecer, diminuição da duração total do repouso e despertares noturnos, enquanto que as crianças com idades compreendidas entre os 6 e os 12 anos e hipersensibilidade aos estímulos ambientais, manifestam, mais frequentemente, resistência na hora de ir dormir, ansiedade, dificuldades em adormecer e diminuição da duração total de repouso.

Por fim, existe um terceiro cenário possível que defende que os problemas de sono são condições completamente independentes da PEA, mas relacionados com as suas comorbilidades mais frequentes. Assim, nestas crianças, é importante avaliar a relação entre as perturbações do sono e comorbilidades como: apneia obstrutiva do sono, obstipação, obesidade, doença de refluxo gastroesofágico⁶¹, ansiedade e depressão (que podem manifestar-se por pensamentos intrusivos e preocupações durante os momentos prévios ao repouso, conduzindo à dificuldade em adormecer⁶⁷), PHDA e epilepsia, onde as convulsões podem exacerbar as alterações dos padrões de sono⁴⁶.

Uma perspetiva etiológica, que combina estas três componentes, foi baseada num modelo antigo de Spielman (1987) e reconstruída por Souders, em 2017⁶⁸. Esta menciona que as crianças com PEA são sensíveis a fatores predisponentes, precipitantes e perpetuadores para o desenvolvimento de problemas de sono. Os elementos de vulnerabilidade fisiopatológicos e as possíveis comorbilidades, mencionados acima, constituem os fatores predisponentes. O stresse ambiental causado pelas alterações intrínsecas ao fenótipo clínico da PEA, como a hipersensibilidade a estímulos sensoriais ou os pensamentos intrusivos, característicos da doença, e o stresse psicológico causado por eventuais dificuldades na escola ou alguma doença, constituem os fatores precipitantes. Como tentativa de melhorar estes distúrbios, os pais introduzem fatores perpetuadores no quotidiano da criança, como por exemplo, deitar-se na cama ao seu lado até ela adormecer ou permitir à criança dormir uma sesta depois de chegar da escola que, paradoxalmente, agravam a situação. Assim, será sempre necessário auxílio de profissionais de saúde para identificar os fatores precipitantes, na criança, e os perpetuadores, realizados pelos pais, de forma a organizarem, em conjunto, um esquema terapêutico.

4.3 Impacto

Existe, na bibliografia, perante a tentativa de correlação entre as perturbações do sono e a PEA, a apreciação de dois pontos de vista importantes: em primeiro lugar, as perturbações do sono podem preceder e agravar os sintomas de PEA; em segundo lugar, as perturbações do sono podem ocorrer como consequência da doença subjacente^{50,66}. Para perceber qual destas hipóteses, ou se ambas, são plausíveis, Verhoeff, em 2018⁵, procedeu a um estudo que revelou que as perturbações do sono podem, de facto, fazer parte das comorbilidades associadas à PEA e, inclusivamente, ser uma das primeiras manifestações em crianças, mais tarde diagnosticadas com PEA⁶⁹, no entanto, não despoletam nem agravam a sintomatologia típica desta doença. Há registos de ocorrência de novas manifestações clínicas na sequência do período de sono insuficiente, tais como: agressividade, impulsividade, irritabilidade, agitação psicomotora^{7,38,54,70}, ansiedade, depressão e variações de humor^{38,49,50,52,70,71,72}.

Este conjunto de complicações do foro neuropsiquiátrico leva a que as famílias redefinam as suas prioridades conforme as necessidades da criança, podendo originar perturbações de ansiedade e/ou irregularidades de todo o quotidiano familiar, outrora organizado⁷³.

Em 2018, Johnson⁶ referencia os pais como elementos de relevo neste cenário de sofrimento. Os progenitores das crianças com PEA podem ter uma qualidade de sono muito inferior à dos pais das crianças saudáveis. Quando os seus filhos, para além da doença de base, têm comorbilidades relacionadas com o sono, a qualidade do sono dos pais agrava consideravelmente, podendo até levar a sintomas de depressão, verificáveis, principalmente, por parte da mãe.

4.4 Diagnóstico precoce das perturbações do sono em crianças com PEA e sua influência

O diagnóstico precoce das perturbações do sono em crianças com PEA é particularmente importante, dado o grande impacto que estas podem ter no comportamento da criança durante o dia e na qualidade de vida dos membros da sua família. De forma a diagnosticar precocemente os problemas de sono, deve ser feito o seu rastreio em todas as crianças com PEA^{6,7}.

Para que seja possível este diagnóstico, é necessária a realização de uma cuidadosa história clínica que deve conter informação acerca da duração e da qualidade do sono; existência ou não de horários para dormir e para acordar; frequência de despertares noturnos e de sestas diurnas e alterações de comportamento durante o dia. Outra hipótese é a realização de um diário de sono que deve incluir os fatores predisponentes, os precipitantes e os perpetuadores⁷⁴. Idealmente, deve conter a hora a que a criança vai para a cama e a que adormeceu; o número de vezes que acordou durante a noite e quanto tempo demorou a voltar a adormecer; a hora a que a criança acordou e a que se levantou e o número de sestas diurnas. Este diário deve ser realizado durante 7 a 14 dias consecutivos. Os questionários de sono, realizados aos pais ou cuidadores, são ferramentas que fornecem ao profissional de saúde informação acerca dos hábitos de sono da criança correspondentes a duas semanas de diários de sono e dos seus comportamentos durante o dia⁷⁴. Na população portuguesa, é utilizado o *Children's Sleep Habits Questionnaire* (CSHQ-PT) que demonstrou eficácia, em termos psicométricos, em crianças com perturbações do sono e PHDA. O ponto de corte do questionário americano original (41) não demonstrou ser adequado para a população portuguesa pelo facto de existirem comportamentos com influência cultural, que são avaliados com cotações mais elevadas na população portuguesa. Assim, no CHSQ-PT, considera-se o ponto de corte de 48⁷⁵.

No entanto, a dependência apenas do testemunho do(a) cuidador(a), pode tornar-se problemática, visto que existe sempre informação que se perde, por esquecimento ou por subestimação, mesmo não intencional. Assim, Elrod, em 2015⁷⁶, e Veatch, em 2017⁶³, mencionam a possibilidade de iniciarem uma análise do sono partilhada que consistiria numa combinação de uma avaliação subjetiva, a partir dos cuidadores ou pais (*caregiver-reported*) e de uma objetiva, a partir da actigrafia (ACT) (*actigraphy-based*)⁷⁷.

Durante a actigrafia, a partir de um dispositivo colocado no pulso, regista-se o tempo total na cama, o tempo total do sono e sua eficácia, a latência e o tempo que a criança demora a acordar a partir do momento em que adormece⁷⁸. Para além de ser utilizada em contexto de investigação, serve para monitorizar a resposta a determinadas terapêuticas³². Deve ser realizada durante uma a duas semanas, sendo que são recomendados diários de sono suplementares durante este período, de forma a que, caso aconteça algum erro no dispositivo, o profissional de saúde tenha sempre

informação para orientar a criança e para que possa diferenciar momentos de sossego diurnos de estados de sono, registados da mesma forma no dispositivo⁴².

Para além da ACT, existe ainda a Polissonografia (PSG) que, apesar de mais antiga, regista-se como o *gold standard* para a análise do sono. Este método consiste no registo da arquitetura de uma noite de sono e eventuais patologias, em contexto de laboratório, sendo, por essa razão, um método difícil de realizar em crianças com PEA⁵⁹. A actigrafia, por outro lado, tem a capacidade de registar informação correspondente a múltiplas noites, a partir de casa, constituindo uma vantagem para elas⁴².

Withrow, em 2018⁷⁹, ao comparar a PSG com a ACT, concluiu que, ao longo de 7 noites de ACT, foram registados: um aumento ligeiro do tempo total de sono na cama e a dormir e uma diminuição significativa do tempo que a criança demora a acordar a partir do momento em que adormece (18 minutos), em relação à PSG, em contexto de laboratório. Para além disto, concluiu-se também que a ACT demonstrou ser um exame muito mais confortável e com um método de registo menos intrusivo que a PSG.

Ferreira, em 2017⁷⁸, refere que o registo de um aumento da duração total do sono, na ACT, poderá estar relacionado com a impossibilidade de registar um despertar da criança sem que haja movimento, levando a que, quando a criança acorda, o aparelho continue a registar um período de sono apenas pelo facto de ela não se ter mexido.

4.5 Abordagens terapêuticas

Estratégias não farmacológicas

Devnani, em 2015⁷⁴, propõe algumas atitudes terapêuticas.

Para se chegar a uma estratégia terapêutica eficaz, deve começar-se por avaliar as rotinas noturnas e as variáveis ambientais que possam estar a afetar o bem-estar da criança, tais como a temperatura e os estímulos visuais do quarto e a textura do pijama.

De forma a melhorar a sintomatologia vinculada à hipersensibilidade a estímulos externos, característica destas crianças, várias estratégias terapêuticas sensoriais e

comunicativas têm sido estudadas como ferramenta de relaxamento. Destacam-se: a música, a aromaterapia, almofadas para os olhos, massagens, cobertores com peso e almofadas específicas, histórias antes de dormir, sequências ou cartões visuais.

Uma estratégia proposta com vista a melhorar o estabelecimento de uma rotina noturna saudável, consiste em arquitetar, em articulação com os cuidadores e os outros elementos da família, um horário que contenha horas razoáveis e fixas correspondentes à altura de jantar, tomar banho, brincar e ir para a cama. Esta rotina ajuda a criança a relaxar e a preparar-se para dormir. Se, depois desta estrutura a criança, mesmo assim, está na cama e não consegue adormecer, a mãe ou o pai deve esperar mais alguns minutos e entrar no quarto para ver como ela está. Esta verificação não deve durar mais de um minuto e deve incluir um toque ligeiro, apenas um gesto de apoio, como um abraço, no caso de estarmos perante uma criança mais velha e/ou que responda positivamente a este tipo de contacto. Depois, pode-se afirmar de forma gentil, mas firme “está tudo bem, é hora de dormir, estás bem” ou uma frase similar que incute uma sensação de segurança e bem-estar à criança. Por fim, o quarto deve ser abandonado até ao próximo momento de verificação ou até ela adormecer. Destaca-se a importância de perceber que há uma grande probabilidade do seu comportamento agravar durante alguns dias e só depois se começar a registar melhorias⁷³. Este plano passaria por treinar os pais ou tutores a desenvolver estes hábitos noturnos familiares. Mais tarde, com o tempo, o objetivo seria proporcionar a estas famílias uma higiene de sono cada vez mais saudável e, eventualmente, uma erradicação das perturbações de sono que prejudicavam o bem-estar de todos^{5,46}. Um estudo recente, posto em prática por Postorino, em 2017⁸⁰, apoia a eficácia desta estratégia de treino e sugere a sua recomendação precoce.

Por fim, destaca-se a importância de proceder à identificação de possíveis comorbilidades que possam estar a afetar o sono, tais como: obstipação, apneia obstrutiva do sono, obesidade, DRGE, ansiedade, depressão, epilepsia e PHDA⁷⁴.

Vários investigadores evidenciaram que o exercício físico é uma prática que pode vir a melhorar os problemas de sono em crianças com PEA. Há estudos que revelaram que, em crianças com PEA, o exercício físico aeróbio e o treino muscular dirigido, têm um impacto imediato muito positivo na melhoria da dificuldade em adormecer, na qualidade do sono em si, na mobilidade diurna e na função cognitiva destas crianças^{81,82,83}.

Estratégias farmacológicas

Segundo as Normas de Orientação Clínica da Direção Geral de Saúde relativas à PEA (2019)²⁵, as crianças com PEA, que apresentem alterações do sono, devem ser medicadas com melatonina, como terapêutica de primeira linha, ou com risperidona, na ausência de eficácia da melatonina.

As crianças com PEA, segundo alguns investigadores, têm níveis diminuídos de melatonina e, sendo assim, a sua administração tem-se mostrado útil nas crianças com alterações na fase inicial do sono, ou seja, com dificuldade em adormecer^{61,84,85}.

Alguns investigadores concluíram que, em crianças com sintomatologia ansiosa e perturbações do sono, o tratamento farmacológico da ansiedade tem um efeito benéfico na higiene do sono⁸⁶. Desta forma, coloca-se a hipótese de as crianças com PEA e perturbações do sono, beneficiarem, igualmente, com a terapêutica ansiolítica⁸⁷. No entanto, apesar de constituir uma ideia promissora, é necessária uma investigação aprofundada, sempre tendo em consideração as adaptações protocolares a que as necessidades das crianças com PEA e ansiedade obrigam.

Conclusões

As perturbações do sono são comorbilidades frequentemente encontradas nas crianças com PEA, registando-se como as mais comuns: a insónia, as parassónias, as perturbações respiratórias do sono, as perturbações de movimento no sono e a hipersónia de causa central.

Esta revisão revelou uma tendência em considerar que a etiologia das perturbações do sono nas crianças com PEA, não sendo totalmente conhecida, é multifatorial, englobando causas fisiopatológicas, intrínsecas ao fenótipo clínico da PEA e independentes a este quadro.

Recentes investigações apontam para o facto de as perturbações do sono não desencadearem, nem agravarem a sintomatologia típica da PEA, mas sim serem uma das manifestações iniciais em crianças, mais tarde diagnosticadas com PEA. Estas alterações ao nível do sono podem levar a alterações de comportamento, entre as quais: impulsividade, irritabilidade, agitação psicomotora, ansiedade, depressão e variações de humor.

O diagnóstico destas perturbações, a partir de diários e questionários da qualidade do sono, bem como da actigrafia, deve ser realizado precocemente a partir do rastreio de alterações dos padrões de sono em todas as crianças com PEA, de forma a minimizar o mais possível, as consequências nefastas para a criança e para a família.

Apesar de se dar prioridade à terapêutica não farmacológica, com melhoria da rotina noturna e diminuição dos estímulos ambientais incomodativos para a criança, vários estudos têm concluído que a administração de melatonina tem utilidade, principalmente nas crianças com PEA com alterações na fase inicial do sono.

Agradecimentos

À Dr^a. Alexandra Oliveira, pelo apoio e motivação constantes e incondicionais.

À Professora Doutora Guiomar Oliveira, pelo exemplo de profissionalismo e pedagogia que, um dia, espero alcançar.

Ao meu pai, pelo carinho, paciência, pelas palavras de confiança e por todas as críticas construtivas.

À minha mãe, pela preocupação e incentivo incessantes.

Ao meu irmão, pela sensação de tranquilidade que sempre me transmitiu.

Aos meus avós, pela inspiração e pela proteção, longe ou perto.

À minha família de praxe e aos amigos que permaneceram ao meu lado durante esta viagem, sempre dispostos a expressarem o seu orgulho em mim e a aplaudirem de pé as minhas conquistas.

Referências bibliográficas

1. APA. (2013). DSM V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th edition). Washington DC: American Psychiatric Association.
2. Hassan MM, Mokhtar HM. Investigating autism etiology and heterogeneity by decision tree algorithm. *Informatics in Medicine Unlocked*. 2019;16.
3. Agrawal S, Rao SC, Bulsara MK, Patole SK. Prevalence of autism spectrum disorder in preterm infants: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;142(3):e20180134.
4. Lima CR. Perturbação do Espectro do Autismo: contributos para a caracterização do desenvolvimento da comunicação e da linguagem. PhD [dissertação]. Universidade de Lisboa; 2018.
5. Verhoeff ME, Blanken LME, Kocevskaja D, Mileva-Seitz VR, Jaddoe VVW, White T, Verhulst F, Luijk MPCM, Tiemeier H. The bidirectional association between sleep problems and autism spectrum disorder: a population-based cohort study. *Molecular Autism*. 2018;9(1):8.
6. Johnson CR, Smith T, DeMand A, Lecavalier, Evans V, Gurka V, et al. Exploring sleep quality of young children with autism spectrum disorder and disruptive behaviors, *Sleep Medicine*. 2018;44:61-66.
7. Tyagi V, Juneja M, Jain R. Sleep Problems and Their Correlates in Children with Autism Spectrum Disorder: An Indian Study. *J Autism Dev Disord*. 2019;49:1169-1181.
8. Hodges H, Fealko C, Soares N. Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. *Transl Pediatr*. 2020:S55-S65.
9. Oliveira GG. Epidemiologia do autismo em Portugal: um estudo de prevalência da perturbação do espectro do autismo e de caracterização de uma amostra populacional de idade escolar. PhD [dissertação]. Universidade de Coimbra; 2005.
10. Loomes R, Hull L, Mandy WPL. What is the male-to- female ratio in autism spectrum disorder? A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56:466-474.

11. Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, King B, McCracken J, State M. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(2):237-257.
12. Hadjipanayi C. Conceptual knowledge and sensitization on Asperger's syndrome based on the constructivist approach through virtual reality. *Heliyon*, issue 6. 2020;6:e04145.
13. Ruzzo EK, Pérez-Cano L, Jung JY, Wang L, Kashef-Haghighi D, Hartl C, et al. Inherited and de novo genetic risk for autism impacts shared networks *Cell*. 2019;178(4):850-866
14. Yoo H. Genetics of autism spectrum disorder: current status and possible clinical applications. *Exp Neurobiol*. 2015;24:257.
15. Sztainberg Y, Zoghbi HY. Lessons learned from studying syndromic autism spectrum disorders. *Nat Neurosci*. 2016;19:1408-1417.
16. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(18):e6696.
17. Bjørk M, Riedel B, Spigset O, Veiby G, Kolstad E, Daltveit AK, Gilhus NE. Association of folic acid supplementation during pregnancy with the risk of autistic traits in children exposed to antiepileptic drugs in utero. *JAMA Neurol*. 2018;75(2):160-168.
18. Xiang AH, Wang X, Martinez MP, Page K, Buchanan TA, Feldman RK. Maternal type 1 diabetes and risk of autism in offspring *JAMA*. 2018;320(1):89-91.
19. Choi GB, Yim YS, Wong H, Kim S, Kim H, Kim SV, et al. The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring *Science*. 2016;351:933-939.
20. Croen LA, Qian Y, Ashwood P, Zerbo O, Schendel D, Pinto-Martin J, et al. Infection and fever in pregnancy and autism spectrum disorders: findings from the study to explore early development. *Autism Res* 2019;12(10):1551-1561.

21. Schieve LA, Tian LH, Drews-Botsch C, Windham GC, Newschaffer C, Daniels JL, et al. Autism spectrum disorder and birth spacing: findings from the study to explore early development (SEED). *Autism Res.* 2018;11(1):81-94.
22. Kim SH, Hus V, Lord C. Autism Diagnostic Interview-Revised. *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders.* 2013:345–349.
23. Carr T. Autism Diagnostic Observation Schedule. *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders.* 2013:349–356.
24. Lefort-Besnard J, Vogeley K, Schilbach L, Varoquaux G, Thirion B, Dumas G, Bzdok D. Patterns of autism symptoms: hidden structure in the ADOS and ADI-R instruments. *Transl Psychiatry.* 2020;30;10(1):257.
25. Portugal, Ministério da Saúde. Direção Geral de Saúde. Portal DGS. Normas de Orientação Clínica relativas à PEA [em linha] Lisboa. 2019. Consultado a: 14.12.2020. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0022019-de-23042019-pdf.aspx>
26. Wyatt JK, Goldstein CA, Eichler AF. Overview of circadian sleep-wake rhythm disorders. UpToDate. 2020. [em linha]. Consultado a: 05.12.2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-circadian-sleep-wake-rhythm-disorders>
27. Wise MS, Glaze DG, Chervin RD, Eichler AF. Sleep physiology in children. UpToDate. 2020. [em linha]. Consultado a: 10.12.2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/sleep-physiology-in-children>
28. Williams KE, Nicholson JM, Walker S, Berthelsen D. Early childhood profiles of sleep problems and self-regulation predict later school adjustment. *British Journal of Educational Psychology.* 2016;86(2):331-350.
29. Arriaga C, Brito S, Gaspar P, Luz A. Hábitos e Perturbações do Sono: Caracterização de uma Amostra Pediátrica na Comunidade. *Acta Pediátrica Portuguesa.* 2015;46:367-375.
30. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders*, 3rd ed.; American Academy of Sleep Medicine: Darien, IL, USA. 2014.

31. Owens JA, Chervin RD, Hoppin AG. Behavioral sleep problems in children. UpToDate. 2020. [em linha]. Consultado a: 05.01.2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/behavioral-sleep-problems-in-children>
32. Wise MS, Glaze DG, Chervin RD, Hoppin AG. Assessment of sleep disorders in children. UpToDate. 2020. [em linha]. Consultado a: 25.10.2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-sleep-disorders-in-children>
33. Dye TJ, Jain SV, Kothare SV. (2015). Central Hypersomnia. Seminars in Pediatric Neurology. 2015;22(2):93–104.
34. Thorpy MJ. Classification of sleep disorders. Neurotherapeutics. 2012;9(4):687-701.
35. Meltzer LJ, Mindell JA. Sleep and Sleep Disorders in Children and Adolescents. Psychiatric Clinics of North America, 2006;29(4):1059–1076.
36. Vaughn BV, Avidan AY, Eichler AF. Approach to abnormal movements and behaviors during sleep. UpToDate. 2020. [em linha]. Consultado a: 20.12.2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-abnormal-movements-and-behaviors-during-sleep>
37. Richdale AL, Schreck KA. Sleep problems in autism spectrum disorders: Prevalence, nature, & possible biopsychosocial aetiologies. Sleep Medicine Reviews. 2009;13(6):403-411.
38. May T, Cornish K, Conduit R, Rajaratnam SM, Rinehart NJ. Sleep in high-functioning children with autism: longitudinal developmental change and associations with behavior problems. Behav. Sleep Med. 2015;13:2-18.
39. Mina TH, Lahti M, Drake AJ, Rääkkönen K, Minnis H, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Prenatal exposure to very severe maternal obesity is associated with adverse neuropsychiatric outcomes in children. Psychol Med 2017;47(2):353-362.

40. Harskamp-van Ginkel MW, Kool RE, van Houtum L, Belmon LS, Huss A, Chinapaw MJM, Vrijkotte TGM. Potential determinants during 'the first 1000 days of life' of sleep problems in school-aged children, *Sleep Medicine*. 2020;69:135-144.
41. Reynaud E, Vecchierini MF, Heude B, Charles MA, Plancoulaine S. Sleep and its relation to cognition and behaviour in preschool-aged children of the general population: a systematic review. *Journal of Sleep Research*. 2017;27(3):e12636.
42. Maski K, Scammell TE, Eichler AF. Insufficient sleep: Evaluation and management. *UpToDate*. 2020. [em linha]. Consultado a: 25.11.2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/insufficient-sleep-evaluation-and-management>
43. Fletcher FE, Foster-Owens MD, Conduit R, Rinehart NJ, Riby DM, Cornish KM. The developmental trajectory of parent-report and objective sleep profiles in autism spectrum disorder: associations with anxiety and bedtime routines. 2017;21:493-503.
44. Silva FG, Silva CR, Braga LB, Neto AS. Hábitos e problemas do sono dos dois aos dez anos: estudo populacional. *Acta Pediátrica Portuguesa*. 2013;44(5):196-202.
45. Moore M, Evans V, Hanvey G, Johnson C. Assessment of sleep in children with autism spectrum disorder. *Children (Basel)*. 2017;4(8).
46. Mazzone L, Postorino V, Siracusano M, Riccioni A, Curatolo P. The Relationship between Sleep Problems, Neurobiological Alterations, Core Symptoms of Autism Spectrum Disorder, and Psychiatric Comorbidities. *Journal of Clinical Medicine*. 2018;7(5):102.
47. Zaidman-Zait A, Zwaigenbaum L, Duku E, Bennett T, Szatmari P, Mirenda P. et al. Factor analysis of the children's sleep habits questionnaire among preschool children with autism spectrum disorder. *Research in Developmental Disabilities*. 2020;97.
48. Sivertsen B, Posserud M, Lundervold AJ, Hysing M. Sleep problems in children with autism spectrum problems: A longitudinal population-based study. 2012;16:139-150

49. Hollway JA, Aman MG, Butter E. Correlates and Risk Markers for Sleep Disturbance in Participants of the Autism Treatment Network. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2013;43(12):2830-2843.
50. Goldman SE, Richdale AL, Clemons T, Malow BA. Parental Sleep Concerns in Autism Spectrum Disorders: Variations from Childhood to Adolescence. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2012;42(4):531–538.
51. Hodge D, Carollo TM, Lewin M, Hoffman CD, Sweeney DP. Sleep patterns in children with and without autism spectrum disorders: Developmental comparisons. *Research in Developmental Disabilities*. 2014;35(7):1631-1638.
52. Fadini CC, Lamonica DA, Fett-Conte AC, Osorio E, Zuculo GM, Giacheti CM, Pinato L. Influence of sleep disorders on the behavior of individuals with autism spectrum disorder. *Front. Hum. Neurosci*. 2015;9:347.
53. Humphreys JS, Gringras P, Blair PS, Scott N, Henderson J, Fleming PJ, et al. Sleep patterns in children with autistic spectrum disorders: a prospective cohort study. *Arch Dis Child*. 2014;99(2):114-118.
54. Hirata I, Mohri I, Kato-Nishimura K, Tachibana M, Kuwada A, Kagitani-Shimono K, et al. Sleep problems are more frequent and associated with problematic behaviors in preschoolers with autism spectrum disorder. *Research in Developmental Disabilities*. 2016;49-50:86-99.
55. Aathira R, Gulati S, Tripathi M, Shukla G, Chakrabarty B, Sapra S, et al. Prevalence of sleep abnormalities in Indian children with Autism Spectrum Disorder; a cross sectional study. *Pediatric Neurology*. 2017.
56. Taylor MA, Schreck KA, Mulick JA. Sleep disruption as a correlate to cognitive and adaptive behavior problems in autism spectrum disorders. *Research in Developmental Disabilities*. 2012;33(5):1408-1417.
57. Tomarken AJ, Han GT, Corbett BA. Temporal patterns, heterogeneity, and stability of diurnal cortisol rhythms in children with autism spectrum disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;62:217-226.

58. Carmassi C, Palagini L, Caruso D, Masci I, Nobili L, Vita A, Dell'Osso L. Systematic review of sleep disturbances and circadian sleep desynchronization in autism spectrum disorder: Toward an integrative model of a self-reinforcing loop. *Front. Psychiatry*. 2019;10:366.
59. Yavuz-Kodat E, Reynaud E, Geoffroy MM, et al. Validity of Actigraphy Compared to Polysomnography for Sleep Assessment in Children With Autism Spectrum Disorder. *Front Psychiatry*. 2019;10:551.
60. Tordjman S, Anderson GM, Bellissant E, Botbol M, Charbuy H, Camus F, et al. Day and nighttime excretion of 6-sulphatoxymelatonin in adolescents and young adults with autistic disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(12):1990-1997.
61. Reynolds AM, Soke GN, Sabourin KR, Hepburn S, Katz T, Wiggins LD, et al. Sleep Problems in 2- to 5-Year-Olds With Autism Spectrum Disorder and Other Developmental Delays. *Pediatrics*. 2019;143(3):e20180492.
62. Ibanez LV, Kobak K, Swanson A, Wallace L, Warren Z, Stone WL. Enhancing Interactions during Daily Routines: A Randomized Controlled Trial of a Web-Based Tutorial for Parents of Young Children with ASD. *Autism Res*. 2018;11:667-678.
63. Mazurek MO, Petroski GF. Sleep problems in children with autism spectrum disorder: Examining the contributions of sensory over-responsivity and anxiety. *Sleep Med*. 2015;16:270-279.
64. Veatch JO, Sutcliffe JS, Warren ZE, Keenan BT, Potter MH, Malow BA. Shorter Sleep Duration is Associated with Social Impairment and Comorbidities in ASD. *Autism Res*. 2017;10(7):1221-1238.
65. Chouchou F, Khoury S, Chauny JM, Denis R, Lavigne GJ. Postoperative sleep disruptions: a potential catalyst of acute pain? *Sleep Med Rev*. 2014;18(3):273-282.
66. Tudor ME, Hoffman CD, Sweeney DP. Children with autism: sleep problems and symptom severity. *Focus Autism Dev Dis*. 2012;27(4):254-262.
67. Krämer M, Seefeldt WL, Heinrichs N, Tuschen-Caer B, Schmitz J, Wolf OT, Blechert J. Subjective, autonomic, and endocrine reactivity during social stress in children with social phobia. *J. Abnorm. Child Psychol*. 2012;40:95-104.

68. Souders MC, Zavodny S, Eriksen W, Sinko R, Connell J, Kerns C, et al. Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder. *Current Psychiatry Reports*. 2017;19(6):34.
69. Deliens G, Leproult R, Schmitz R, Destrebecqz A, Peigneux P. Sleep Disturbances in Autism Spectrum Disorders. *Review Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2015;2(4):343-356.
70. Mazurek MO, Sohl K. Sleep and Behavioral Problems in Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorder*. 2016;46(6):1906–1915.
71. Sikora DM, Johnson K, Clemons T, Katz T. The relationship between sleep problems and daytime behavior in children of different ages with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2012;130(2):S83-S90.
72. Park S, Cho SC, Cho IH, Kim BN, Kim JW, Shin MS, et al. Sleep Problems and Their Correlates and Comorbid Psychopathology of Children with Autism Spectrum Disorders. *Res. Autism Spectr. Disord*. 2012;6:1068-1072.
73. Hoffman CD, Sweeney DP, Lopez-Wagner MC, Hodge D, Nam CY, Botts BH. Children with Autism. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*. 2008;23(3):155-165.
74. Devnani PA, Hegde AU. Autism and sleep disorders. *Journal of pediatric neurosciences*. 2015;10(4):304-307.
75. Parreira AF, Martins A, Ribeiro F, Silva FG. Validação Clínica da Versão Portuguesa do Questionário de Hábitos de Sono das Crianças (CSHQ-PT) em Crianças com Perturbações do Sono e PHDA. *Acta Med Port* 2019;32(3):195-201.
76. Elrod MG, Hood BS. Sleep differences among children with autism spectrum disorders and typically developing peers: a meta-analysis. *J. Dev. Behav. Pediatr*. 2015;36:166-177.
77. Bangerter A, Chatterjee M, Manyakov NV, Ness S, Lewin D, Skalkin A, et al. Relationship Between Sleep and Behavior in Autism Spectrum Disorder: Exploring the Impact of Sleep Variability. *Frontiers in Neuroscience*. 2020;14.

78. Ferreira AC, Braz M, Santos C, Travassos C, Rodrigues M, Teixeira F, et al. Actigraphy and polysomnography: similarities and differences. *Sleep Medicine*. 2017;40:40-96.
79. Withrow D, Roth T, Koshorek G, Roehrs T. Relation between ambulatory actigraphy and laboratory polysomnography in insomnia practice and research. *Journal of Sleep Research*. 2019:e12854.
80. Postorino V, Sharp WG, McCracken CE, Bearss K, Burrell TL, Evans AN, Scahill LA. Systematic Review and Meta-analysis of Parent Training for Disruptive Behavior in Children with Autism Spectrum Disorder. *Clin. Child Fam. Psychol. Rev*. 2017;20:391-402.
81. Brand S, Jossen S, Holsboer-Trachsler E, Pühse U, Gerber M. Impact of aerobic exercise on sleep and motor skills in children with autism spectrum disorders—A pilot study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2015;11:1911-1920.
82. Wachob D, Lorenzi DG. Brief report: Influence of physical activity on sleep quality in children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2015.
83. Tse CYA, Lee HP, Chan KSK, Edgar BV, Wilkinson-Smith A, Lai WHE. Examining the impact of physical activity on sleep quality and executive functions in children with autism spectrum disorder: A randomized controlled trial. *Autism*, 2019;136236131882391.
84. Malow BA, Adkins KW, McGrew SG, Wang L, Goldman SE, Fawkes D, et al. Melatonin for sleep in children with autism: A controlled trial examining dose, tolerability, and outcomes. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2012;42(8):1729-1737.
85. Zhang L, Guo HL, Zhang HQ, Xu TQ, He B, Wang ZH, et al. Melatonin prevents sleep deprivation-associated anxiety-like behavior in rats: role of oxidative stress and balance between GABAergic and glutamatergic transmission. *Am J Transl Res*. 2017;9(5):2231-2242.

86. Alfano CA, Ginsburg GS, Kingery JN. Sleep-related problems among children and adolescents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(2):224-32.
87. Nadeau JM, Arnold EB, Keene AC, Collier AB, Lewin AB, Murphy TK, Storch EA. Frequency and Clinical Correlates of Sleep-Related Problems Among Anxious Youth with Autism Spectrum Disorders. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2015;46(4):558-66.