

O Sono e sua Relação com o Comportamento no Autismo

Luciana Pinato
Gabriela Melloni Zuculo
Leila Maria Guissoni Campos

Como citar: PINATO, L.; ZUCULO, G. M.; CAMPOS, L. M. G. O Sono e sua Relação com o Comportamento no Autismo. *In* : GIACHETI, C. M. (org.).

Avaliação da fala e da linguagem : perspectivas interdisciplinares. Marília: Oficina Universitária; São Paulo: Cultura Acadêmica, 2016. p.93-108. DOI: <https://doi.org/10.36311/2016.978-85-7983-782-1.p93-108>



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia Creative Commons Reconocimiento-No comercial-Sin derivados 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

O SONO E SUA RELAÇÃO COM O COMPORTAMENTO NO AUTISMO

Luciana PINATO

Gabriela Melloni ZUCULO

Leila Maria Guissoni CAMPOS

INTRODUÇÃO

Conceituar o ciclo sono-vigília não é uma tarefa fácil. Mesmo quando se analisam as bases neurofisiológicas ou a expressão desse comportamento, encontram-se aspectos cíclicos de atividade e repouso que variam de indivíduo para indivíduo. Além disso, a necessidade de sono varia entre os indivíduos no decurso temporal de vida, na medida em que envelhecem.

De forma geral, o sono não é apenas a ausência de vigília, mas um estado complexo e multi-dimensional.

O objetivo deste capítulo é descrever os principais aspectos da fisiologia do sono, assim como avaliar as possíveis causas e consequências da má qualidade do sono no comportamento dos indivíduos com Transtorno do Espectro Autista (TEA) e o tratamento desses distúrbios nesse grupo.

SONO-VIGÍLIA

Para se analisar parâmetros da fisiologia do sono, a polissonografia mostra, dentre outros registros, a atividade elétrica cerebral característica das diferentes fases do sono¹⁻². Embora a função que cada uma dessas fases desempenha na saúde em geral seja incerta, acredita-se que o equilíbrio entre elas seja importante para a obtenção de um sono reparador, restau-

rador e para a promoção de processos, tais como aprendizagem, memória, humor e capacidade de concentração³.

Dentre as fases de sono, encontra-se o sono chamado não REM (NREM) do inglês *rapid eye movement*, alcançado nas primeiras horas de sono e concomitante a um estado de relaxamento e diminuição do tônus muscular periférico. O sono NREM é caracterizado por uma redução de atividades fisiológicas como a respiração, o ritmo cardíaco e a pressão arterial. Com o aprofundar do sono, as ondas cerebrais se abrandam e ganham amplitude¹⁻².

Dentro do sono NREM existem diferentes estágios. Da vigília ao primeiro estágio são encontradas ondas elétricas mais lentas, porém ainda um pouco dessincronizadas. A atividade muscular também começa a abrandar nesse momento de sonolência ou transição da vigília para o sono. Pessoas nesse estágio podem experimentar espasmos musculares súbitos, precedidos por uma sensação de queda¹⁻².

Nos estágios seguintes do NREM, ocorrem mudanças nas características da atividade elétricas cerebrais, sendo observadas no eletroencefalograma (EEG) ondas mais sincronizadas. O último estágio é chamado de “sono de ondas lentas” (SWS), do inglês *slow wave sleep*, e é caracterizado pela presença de ondas cerebrais lentas intercaladas com ondas menores e mais rápidas. Nessa fase, a pressão arterial e a temperatura caem e a respiração fica mais lenta¹⁻². O sono é mais profundo, sem movimentos oculares e com diminuição da atividade muscular, embora os músculos retenham a capacidade de funcionamento. Durante o SWS, algumas crianças experimentam incontinência urinária, terrores noturnos ou sonambulismo. O SWS parece estar associado com a recuperação física, certos tipos de aprendizagem e mudanças no sistema nervoso central¹⁻². A quantidade de SWS de uma pessoa está diretamente relacionada à necessidade de sono acumulado: quanto mais tempo uma pessoa ficar acordada, mais ela ficará em SWS quando ocorrer o sono. As ondas continuam sincronizadas até entrar no sono com movimento rápido dos olhos (REM), do inglês *rapid eye movement*, a partir do qual as ondas voltam a ter aspecto dessincronizado novamente⁴.

O sono REM é assim denominado por causa dos movimentos rápidos dos olhos, que ocorrem quando o indivíduo está nessa fase de sono. É um período ativo do sono, marcado por intensa atividade cerebral. As

ondas cerebrais são rápidas e dessincronizadas, similares as do estado de vigília. A respiração torna-se mais rápida, irregular e superficial; os olhos movem-se rapidamente em várias direções e os músculos dos membros tornam-se temporariamente paralisados, já que o tônus muscular praticamente desaparece⁴. Há um aumento da frequência cardíaca e, conseqüentemente, da pressão arterial. Essa é também uma fase na qual ocorre a maioria dos sonhos e é mais difícil acordar em resposta a estímulos externos. O sono REM desempenha uma função na consolidação da memória, na síntese e organização do conhecimento e regulação do humor³.

Desta forma, quando comparado com o estado de vigília, no sono se depara com padrões de reatividade diminuída ou abolida, como visto nos comportamentos motores e sensoriais⁵.

Como diferenciar essas características fisiológicas do sono das de um estado de coma ou ainda de repouso tranquilo? A resposta é a possibilidade natural ou programada de reverter o estado de sono para a vigília de forma periódica, que não ocorre no coma. Além disso, um repouso tranquilo não equivale fisiologicamente ao caráter homeostático do sono, que é comprovadamente uma necessidade vital para o organismo. Sabe-se que a privação prolongada de sono pode representar graves comprometimentos físicos e comportamentais⁵.

A maioria dos modelos de regulação básica do sono é baseada na compreensão dos sistemas monoaminérgicos (ou seja, a serotonina, a histamina e a noradrenalina) e sistemas colinérgicos (ou seja, acetilcolina)⁶. A atividade monoaminérgica no tronco encefálico, mais elevada durante a vigília, é reduzida durante o sono NREM e está ausente no sono REM. Por outro lado, a atividade colinérgica no tronco encefálico é maior na vigília e durante o sono REM, e é mínima (ou ausente) no sono NREM⁶.

A vigília é promovida pela ativação do “sistema de ativação reticular ascendente” (SARA), composto por projeções monoaminérgicas e colinérgicas do tronco cerebral para o tálamo, hipotálamo, prosencéfalo basal e o córtex. No entanto, a diminuição do SARA não é suficiente para induzir o sono, existem ao menos dois componentes ou processos envolvidos nesta indução⁷.

A discreta sintonia entre processos homeostáticos e o chamado sistema de temporização circadiana (STC) tornaram esse comportamento cíclico, com um padrão típico de sono e vigília em adultos, em condições normais, composto por 16 horas de vigília constante durante o dia e 8 horas de sono consolidado à noite⁷⁻⁸.

A homeostase do sono é um mecanismo que regula a sincronização das fases de sono-vigília, informa que é preciso dormir e ajuda a manter o sono suficiente durante toda a noite para compensar as horas em que se está em vigília, realizando atividades diárias. Nesse contexto, quantas horas de sono você consideraria apropriado durante uma noite? Levando em consideração a atividade geral de cada indivíduo, a resposta certa para essa questão seria uma nova pergunta: como anda a qualidade do seu tempo de vigília?

A pressão homeostática para iniciar e manter o sono pode acumular-se gradualmente na mesma medida que o aumento na duração da vigília ou do episódio de sono. Por conseguinte, o padrão de sono-vigília seria determinado pela duração anterior das duas fases^{5,8}. Assim, um episódio de sono fisiologicamente adequado para o organismo será seguido por um bom desempenho físico e mental na fase de vigília.



Figura 1 - Ilustração exemplificando fatores ambientais que podem influenciar o ciclo sono-vigília

Além da questão homeostática, existem fatores ambientais, como ciclo claro/escuro e compromissos sociais, que influenciam na determinação do ciclo sono/vigília (figura 1). Porém a ideia de que o organismo reage somente a estímulos ambientais cíclicos, apesar de tentadora, não é sustentável, pois a periodicidade do ciclo sono-vigília é caracterizada como um ritmo biológico endógeno circadiano, ou seja, é capaz de se manter mesmo na ausência de pistas ambientais externas⁸. Essa capacidade é resultante de uma rede neural complexa e dinâmica constituída por um oscilador circadiano endógeno que está localizado no núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo, conhecido como relógio biológico, e por vias de entrada e de saída de informações que no conjunto formam o STC⁹.

Como funciona esse relógio endógeno e como se poderiam acertar seus “ponteiros”? Cada neurônio desse núcleo apresenta uma oscilação autônoma ao redor de 24 horas determinada por um feedback negativo de expressão dos chamados “clock genes” ou genes relógio. Estes incluem, entre outros, três genes da família *period (Per)*: *per1*, *per2* e *per3*, o gene *clock*, genes “cryptochrome” *cry1* e *cry2* e o *bmal1*, também conhecido como *Arntl*⁹⁻¹⁰. Para que esse ritmo autônomo celular seja ajustado ao ciclo claro/escuro ambiental, o NSQ recebe conexões diretas da retina, mais especificamente a partir de células ganglionares através do trato retino-hipotalâmico⁹. Esta via permite que a oscilação autônoma dos neurônios no NSQ seja ajustada pelo ciclo claro / escuro, proporcionando uma organização temporal interna para a função cíclica de todo o organismo, incluindo o ciclo sono/vigília⁹. Além de informações de luz, sinais não fóticos, incluindo alterações moleculares típicas de algumas patologias, podem influenciar o NSQ e, conseqüentemente, alterar os ritmos biológicos¹¹.

Dentre as estruturas que recebem vias de saída de informações do NSQ está a glândula pineal, que expressa o ritmo circadiano de produção e liberação do hormônio melatonina com pico no meio da noite. As altas concentrações plasmáticas de melatonina no período noturno dão a esta molécula uma função cronobiótica, sendo conhecida como o hormônio da noite e fazendo parte do STC¹².

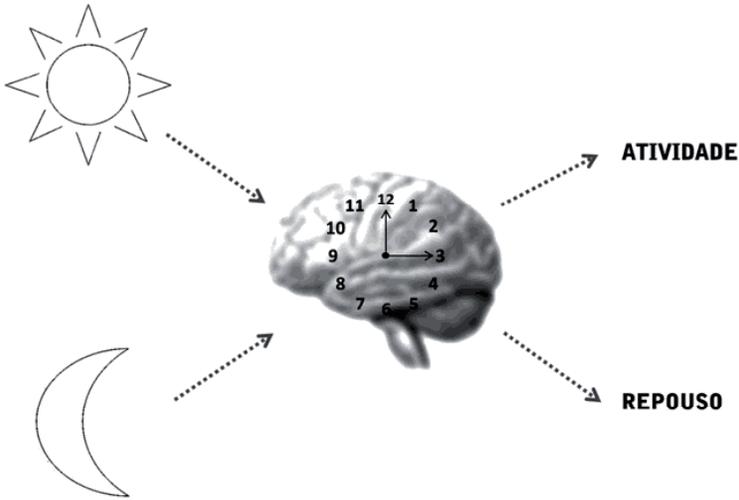


Figura 2 - Ilustração exemplificando as vias de entrada e de saída de informações e o relógio biológico que determinam o ciclo sono-vigília

DISTÚRBIOS DE SONO: CONCEITOS, CAUSAS E FORMA DE AVALIAR A SUA QUALIDADE

Poderiam os distúrbios do sono ser influenciados por alterações nos componentes do STC, como, por exemplo, por mutações em genes específicos que iriam determinar o fenótipo resultante? Possivelmente sim, como visto em polimorfismos de genes relógio que apresentam relação com distúrbios de ritmo e com fenótipos circadianos, como a matutividade e a vespertividade¹³. Os genes da família *Period* são exemplos, pois, quando apresentam polimorfismos de repetição, resultam em problemas na expressão do ciclo sono-vigília¹³.

Independente da causa, as características mais marcantes dos distúrbios do sono costumam ser: o tempo de latência aumentado, dificuldade em iniciar e/ou manter o sono, despertares noturnos e sonolência diurna¹⁴. Esses distúrbios transitórios ou permanentes têm repercussões sobre o desempenho cognitivo, comportamento, humor, capacidade de adaptação e qualidade de vida¹⁵. Já se sabe da importância do sono para a qualidade de vida¹⁶. O sono é primordial para o adequado funcionamento das funções neurocognitivas, como atenção, memória e raciocínio. Portanto

tem influência direta na aprendizagem, no comportamento, humor e no sistema imunológico¹⁶. Muitas horas de privação de sono levam à fadiga intensa, déficit de atenção, irritabilidade, alterações psicológicas, como estado alucinatório, transtornos do equilíbrio e da linguagem¹⁵.

Os distúrbios do sono estão entre as queixas médicas mais comuns na sociedade. Dentre aqueles que são relacionados à dificuldade de início e manutenção de sono estão a insônia e a sonolência excessiva diurna (SED). A primeira pode ser temporária ou crônica e costuma ser a queixa mais comum de distúrbio de sono em adultos, envolve problemas para dormir e/ou manter o sono, e/ou ter sono não reparador¹⁴. Já a SED (que é muitas vezes referida como “cansaço”) pode resultar de privação do sono, insônia e narcolepsia, além de interferir na produtividade e na qualidade de vida da pessoa. As duas últimas condições são classificadas como dissonias, consideradas distúrbios primários de sono, assim como a apneia obstrutiva do sono, que ocorre quando as vias aéreas da pessoa entram em colapso ou estão bloqueadas, o que faz com que a respiração superficial (ou pausas na respiração) perturbe o sono. Já as parassonias são manifestações da ativação do sistema nervoso central (SNC) nos músculos esqueléticos ou sistema nervoso autônomo (SNA), que interrompem o sono. Referem-se a todas as atividades anormais que podem acontecer enquanto as pessoas dormem (exceto apneia do sono), incluindo movimentos anormais relacionados ao sono, comportamentos, emoções, percepções e sonhos que podem ocorrer ao adormecer, dormindo, entre os estágios do sono ou durante a transição sono/vigília. Eles incluem distúrbios alimentares, sonambulismo, pesadelos, terror noturno, paralisia do sono, distúrbio do sono REM¹⁴.

Além destas, ainda são frequentes na população em geral os distúrbios de ritmos circadianos, presentes, por exemplo, em pessoas que trabalham no turno da noite, e a síndrome das pernas inquietas, um distúrbio neurológico que acaba por interferir no sono¹⁴.

O SONO DE INDIVÍDUOS COM TEA E SUA RELAÇÃO COM O COMPORTAMENTO

Os distúrbios de início e manutenção de sono, como a dificuldade em adormecer, a insônia, as parassonias, como os distúrbios de transição sono- vigília e dificuldade para acordar pela manhã, são os problemas de

sono mais frequentes entre as crianças com TEA¹⁷⁻¹⁸. Muitos desses distúrbios persistem no adulto jovem como padrão desordenado de sono, incluindo o sono fragmentado ou períodos prolongados sem dormir¹⁸⁻¹⁹. Como consequência dessa má qualidade de sono está a intensificação das condições clínicas dos pacientes com TEA, com a observação de uma relação direta entre a redução de horas de sono durante a noite e a gravidade dos estereótipos comportamentais, dificuldades nos relacionamentos sociais, estresse familiar e problemas de comunicação²⁰. No TEA, os distúrbios de sono mostraram influenciar negativamente o quadro comportamental, sendo mais evidente essa relação nas crianças que apresentavam SED²⁰. A forma de investigar esse padrão de sono em crianças e adolescentes com TEA ocorre por meio da utilização de dados subjetivos, tais como questionários e diários de sono e/ou dados objetivos obtidos por actigrafia e polissonografia¹⁸⁻²⁰. Os resultados têm destacado a prevalência de distúrbios do sono entre 44% a 83% dos indivíduos¹⁸⁻²⁰.

Os problemas de sono observados em pacientes com TEA interferem com a modulação neuronal, diretamente relacionada com processos fundamentais de aprendizagem²¹⁻²². A gravidade desta condição torna-se ainda mais clara quando os pais de crianças autistas relatam mudanças na qualidade do próprio sono como resultado dos problemas de sono de seus filhos. As consequências negativas dos distúrbios do sono podem, portanto, ameaçar a eficácia dos tratamentos comportamentais, como resultado da redução do desempenho da criança e da reduzida capacidade dos pais para empregar corretamente as técnicas de tratamento e estratégias aprendidas.

Quando olhado sob a perspectiva da intervenção fonoaudiológica em linguagem, o sono e os déficits de linguagem têm uma relação proporcional, e os estudos mostram que os indivíduos que têm distúrbios de sono apresentam déficits em funções neurocognitivas, que influenciam diretamente no processo de aquisição de linguagem; e os indivíduos com distúrbios de linguagem podem ter distúrbios de sono, principalmente quando se trata de uma manifestação de um transtorno neurológico ou psicológico. Portanto é de extrema importância considerar as queixas de sono e abordar questões sobre hábitos de sono na anamnese fonoaudiológica²²⁻²³.

As razões para a ocorrência comum de problemas de sono em TEA não são claras. Isto parece ser o resultado de complexas interações en-

tre fatores biológicos, psicológicos, familiares e fatores sociais / ambientais, incluindo as práticas que impedem a boa qualidade do sono. A possível existência da exacerbada sensibilidade aos estímulos sensoriais, associada a um ambiente estressante, pode resultar em crianças resistentes à hora de dormir e hiperativas, o que cursa com as altas taxas de insônia encontrada nessa população²⁴. O simples hábito de usar aparelhos eletrônicos à noite (televisão, vídeo game, computador, celular e tablet) favorece o estado de alerta e até de agitação por causa dos estímulos luminosos e sonoros²⁴. Logo, para ter um sono de qualidade, é de grande importância manter bons hábitos noturnos e manter uma rotina de sono diária.

O fato de, entre os sintomas do TEA, estar a alta prevalência de distúrbios do ciclo sono-vigília levou a um aumento, nos últimos anos, do número de estudos que investigam as causas, consequências e possíveis tratamentos destes distúrbios nessa população. As evidências indicam que as causas biológicas estão relacionadas com o desenvolvimento neurológico²⁴ ou mesmo a problemas endócrinos, tais como a produção anormal do hormônio melatonina²⁵. Após esta constatação, o uso de melatonina para o tratamento de distúrbios do sono começou a ser investigado e mostrou resultados promissores até o momento²⁶.

A melatonina, ou N-acetil-5-metoxitriptamina, é um hormônio que exerce um largo espectro de ações de organismos unicelulares para vertebrados. A sua via de síntese começa com a acetilação da serotonina, catalisada pela enzima arilalquilamina-N-acetiltransferase (AA-NAT), dando origem ao precursor N-acetylserotonina, que é depois metilada por meio da enzima hidroxindol O- metiltransferase (HIOMT), também conhecida como acetylserotonin O-metiltransferase para formar então a N-acetil-5-metoxitriptamina (melatonina). A informação fótica ambiental regula o ritmo de produção de melatonina. A informação do escuro parte da retina e atinge o NSQ, que se projeta para o núcleo paraventricular do hipotálamo, que por sua vez emite projeções à coluna intermediolateral da medula espinal. Fibras simpáticas aferentes originadas desta coluna partem para a glândula pineal e induzem a produção de melatonina através da liberação de noradrenalina. Os níveis plasmáticos deste hormônio refletem o perfil de secreção da glândula pineal, com um aumento à noite (das 20 às

23 horas), pico de secreção no meio da noite (das 2 às 4 horas) e declínio nas primeiras horas do dia (das 8 às 10 horas), já que a luz inibe esta via^{12,27}.

A melatonina produzida somente à noite é liberada no líquido cefalorraquidiano e na corrente sanguínea, marcando a fase de escuro nestes dois compartimentos. Por esta função cronobiótica, a melatonina é, por conseguinte, diretamente relacionada com a boa qualidade do sono e, ao mesmo tempo, sua baixa produção ou alteração no seu ritmo torna-se um possível marcador de distúrbios do sono^{12,27}.

Em pesquisas sobre TEA, a melatonina originalmente chamou atenção como um dos possíveis fatores etiológicos da doença com base na hipótese de que a hipersecreção desse hormônio levaria a uma cascata de distúrbios neuro-hormonais no eixo hipotalâmico-pineal-pituitária-adrenal, que, em conjunto com disfunções em outros sistemas, como o serotoninérgico, contribuiria para a sintomatologia do TEA²⁸. No entanto, pesquisas posteriores, com 24 horas de monitorização dos níveis plasmáticos e ou urinários, mostraram que pacientes com TEA apresentam, na verdade, baixos níveis noturnos de melatonina²⁵, em alguns casos inclusive nos seus pais, sugerindo uma etiologia genética para essa condição²⁹⁻³⁰.

Há uma correlação positiva entre a taxa de excreção urinária dos metabolitos de melatonina e qualidade do sono em pacientes com TEA. Ou seja, a síntese alterada de melatonina é em grande parte responsável pela dificuldade de iniciar e manter o sono nessa população, sendo que o ritmo de liberação de melatonina apresenta um pico atrasado no final da noite em indivíduos com problemas de início de sono, enquanto a redução na amplitude do ritmo de melatonina resulta em fragmentação do sono e no despertar muito cedo²⁵.

As causas da deficiência da produção noturna de melatonina em pacientes com TEA ainda são desconhecidas. Sabe-se que, em outras situações patológicas, citocinas pró-inflamatórias, que também estão em altas concentrações no TEA, podem suprimir a produção de melatonina pela glândula pineal³¹. Outros estudos têm mostrado baixa expressão e ou atividade da enzima HIOMT devido a mutações no seu gene³². Vários outros genes importantes para a regulação dos ritmos circadianos, tais como os genes relógio, também podem estar alterados no TEA²⁹⁻³⁰.

TRATAMENTO DOS DISTÚRBIOS DE SONO NO TEA

O tratamento de pacientes com TEA com ansiolíticos ou neurolépticos típicos e atípicos acabam por induzir o sono. No entanto, isso nem sempre representa um sono de qualidade e, portanto, não melhora as atividades durante a vigília, mas sim mascara o diagnóstico e a prevalência de distúrbios do sono³³.

Vários estudos têm sugerido a utilização de melatonina para o tratamento de distúrbios do sono em crianças com doenças neurológicas, perturbações do desenvolvimento e problemas neuropsiquiátricos^{26,34}. Uma vez que a concentração desse hormônio é baixa no TEA e alguns indivíduos carregam mutações em genes de enzimas envolvidos na sua síntese, a administração de melatonina poderia ser uma opção para corrigir distúrbios de sono nessa população. Estudos com administração de melatonina para o tratamento da insônia no TEA relataram resultados positivos, incluindo: redução de 50% no atraso para dormir, ou seja, na latência do sono^{26,34}; melhora significativa da duração e da qualidade do sono; e redução de despertares noturnos³⁴. Esses pacientes não só apresentaram melhor qualidade do sono, com melhoria significativa do sono em 60% dos participantes, com os problemas de sono desaparecendo em 25% das crianças, como também a consequente melhora das capacidades cognitivas, de comunicação e desempenho comportamental durante a vigília, na ausência de qualquer efeito colateral^{126,34}.

No conjunto, os dados reportados na literatura sugerem que a melatonina é um tratamento eficaz e seguro para os distúrbios do sono em TEA.

Com relação aos mecanismos pelos quais a melatonina facilita o sono em crianças com TEA, supõe-se que a melatonina sincroniza os ritmos biológicos, agindo no NSQ ou em outras áreas encefálicas, ou agiria como um ansiolítico ou sedativo. Além disso, a melatonina pode exercer efeitos não específicos de facilitadores do sono, diminuindo o ritmo cardíaco e a temperatura corporal central e promovendo o relaxamento muscular^{12,34}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste capítulo, foram descritos os principais aspectos da fisiologia do sono e as possíveis causas, consequências e tratamento dos distúrbios de sono no TEA.

Verificou-se que, no TEA, assim como em outras condições, o sono influencia todas os principais sistemas fisiológicos do corpo, incluindo a termorregulação, o metabolismo, o sistema musculoesquelético, endócrino, respiratório, cardiovascular, gastrointestinal, e imunológicos. A qualidade do sono também tem impacto na saúde mental, no comportamento, na cognição e qualidade de vida global.

Todas essas relações são bidireccionais, ou seja, muitos destes sistemas fisiológicos também podem influenciar o sono do indivíduo. A falta parcial ou total de sono e os distúrbios do sono podem mudar drasticamente o pensamento e o comportamento de um indivíduo e impactar negativamente na sua saúde física, mental e emocional.

O fato de o tratamento dos distúrbios de sono no TEA levar à melhora comportamental destes indivíduos indica a importância de sua investigação antes do início de tratamentos multidisciplinares incluindo terapias de linguagem.

REFERÊNCIAS

1. Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev.* 2006; 10(1):49-62. doi:10.1038/nrn895.
2. Huber R, Esser SK, Ferrarelli F, Massimini M, Peterson MJ, Tononi G. TMS-induced cortical potentiation during wakefulness locally increases slow wave activity during sleep. *PLoS One.* 2007; 2(3):e276. doi: 10.1371/journal.pone.0000276
3. National Sleep Foundation. The sleep-wake cycle: its physiology and impact on health. Arlington: National Sleep Foundation; 2006. [acesso em ano mês dia]. Disponível em: <https://sleepfoundation.org/sites/default/files/SleepWakeCycle.pdf>
4. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science.* 1953; 118(3062):273-4. doi: 10.1126/science.118.3062.273

5. Dement WC. History of sleep physiology and medicine. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.1-12.
6. Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci.* 2002; 3(8):591-605. doi:10.1038/nrn895.
7. Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol.* 1982; 1(3):195-204.
8. Dijk DJ, Czeisler CA. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *J Neurosci.* 1995; 15(5 Pt 1):3526-38.
9. Amir S, Stewart J. Resetting of the circadian clock by a conditioned stimulus. *Nature.* 1996; 379(6565):542-5. doi:10.1038/379542a0.
10. Kume K, Zylka MJ, Sriram S, Shearman LP, Weaver DR, Jin X, et al. mCRY1 and mCRY2 are essential components of the negative limb of the circadian clock feedback loop. *Cell.* 1999; 98(2):193-205. doi:10.1016/S0092-8674(00)81014-4.
11. Mrosovsky N. Locomotor activity and non-photoc influences on circadian clocks. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 1996; 71(3):343-72. doi: 10.1111/j.1469-185X.1996.tb01278.x.
12. Cardinali DP, Pévet P. Basic aspects of melatonin action. *Sleep Med Rev.* 1998; 2(3):175-90. doi:10.1016/S1087-0792(98)90020-X.
13. Pedrazzoli M, Louzada FM, Pereira DS, Benedito-Silva AA, Lopez AR, Martynhak BJ, et al. Clock polymorphisms and circadian rhythms phenotypes in a sample of the Brazilian population. *Chronobiol Int.* 2007; 24(1):1-8. doi:10.1080/07420520601139789.
14. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
15. O'Brien LM, Gozal D. Neurocognitive dysfunction and sleep in children: from human to rodent. *Pediatr Clin North Am.* 2004; 51(1):187-202.
16. Zuculo GM, Knap CC, Pinato L. Correlation between sleep and quality of life in cerebral palsy. *Codas.* 2014; 26(6):447-56. doi: 10.1590/2317-1782/20140201435.
17. Miano S, Ferri R. Epidemiology and management of insomnia in children with autistic spectrum disorders. *Paediatr Drugs.* 2010; 12(2):75-84. doi: 10.2165/11316140-000000000-00000.

18. Reynolds AM, Malow BA. Sleep and autism spectrum disorders. *Pediatr Clin North Am.* 2011; 58(3):685-98. doi:10.1016/j.pcl.2011.03.009.
19. Cortesi F, Giannotti F, Ivanenko A, Johnson K. Sleep in children with autistic spectrum disorder. *Sleep Med.* 2010; 11(7):659-64.
20. Fadini CC, Lamônica DA, Fett-Conte AC, Osório E, Zuculo GM, Giacheti CM, et al. Influence of sleep disorders on the behavior of individuals with autism spectrum disorder. *Front Hum Neurosci.* 2015; 9:347. doi: 10.3389/fnhum.2015.00347.
21. Schreck KA, Mulick JA, Smith AF. Sleep problems as possible predictors of intensified symptoms of autism. *Res Dev Disabil.* 2004; 25(1):57-66. doi:10.1016/j.ridd.2003.04.007.
22. Malow BA, McGrew SG. Sleep and quality of life in autism. In: Verster JC, Perumal SR, Streiner DL, editors. *Sleep and quality of life in medical illness.* Berlin: Springer; 2008. p. 221-227.
23. McGregor KK, Alper RM. Sleep disorders as a risk to language learning and use. *EBP Briefs.* 2015; 10(1):1-21.
24. Richdale AL, Schreck KA. Sleep problems in autism spectrum disorders: prevalence, nature, & possible biopsychosocial etiologies. *Sleep Med Rev.* 2009; 13(6):403-11. doi: 10.1016/j.smrv.2009.02.003.
25. Melke J, Goubran Botros H, Chaste P, Betancur C, Nygren G, Anckarsäter H, et al. Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. *Mol Psychiatry,* 2008; 13(1):90-8. doi:10.1038/sj.mp.4002016.
26. Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2011; 53(9):783-92. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.03980.x.
27. Simonneaux V, Ribelayga C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacol Rev.* 2003; 55(2):325-95. doi: 10.1124/pr.55.2.2.
28. Chamberlain RS, Herman BH. A novel biochemical model linking dysfunctions in brain melatonin, proopiomelanocortin peptides, and serotonin in autism. *Biol Psychiatry.* 1990; 28(9):773-93.
29. Hu VW, Sarachana T, Kim KS, Nguyen A, Kulkarni S, Steinberg ME, et al. Gene expression profiling differentiates autism case-controls and phenotypic variants of autism spectrum disorders: evidence for circadian rhythm dysfunction in severe autism. *Autism Res.* 2009; 2(2):78-97. doi: 10.1002/aur.73.
30. Jonsson L, Ljunggren E, Bremer A, Pedersen C, Landén M, Thureson K, Giacobini M, Melke J. Mutation screening of melatonin-related genes in

- patients with autism spectrum disorders. *BMC Med Genomics*. 2010; 3:10. doi: 10.1186/1755-8794-3-10.
31. Pinto AR, da Silva NC, Pinato L. Analyses of melatonin, cytokines, and sleep in chronic renal failure. *Sleep Breath*. 2016; 20(1):339-44. doi: 10.1007/s11325-015-1240-9.
 32. Pagan C, Botros HG, Poirier K, Dumaine A, Jamain S, Moreno S, et al. . Mutation screening of ASMT, the last enzyme of the melatonin pathway, in a large sample of patients with intellectual disability. *BMC Med Genet*. 2011; 12:17. doi: 10.1186/1471-2350-12-17.
 33. Mandell DS, Morales KH, Marcus SC, Stahmer AC, Doshi J, Polsky DE. Psychotropic medication use among Medicaid-enrolled children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2008; 121(3):e441-8. doi: 10.1542/peds.2007-0984.
 34. Guénoilé F, Godbout R, Nicolas A, Franco P, Claustrat B, Baleyte JM. Melatonin for disordered sleep in individuals with autism spectrum disorders: systematic review and discussion. *Sleep Med Rev*. 2011; 15(6):379-87. doi: 10.1016/j.smr.2011.02.001.

