

Manejo dos principais distúrbios do sono em pediatria

Management of the main sleep disturbances in pediatric population

Ana Elisa Ribeiro Fernandes¹, Cristiane Fumo dos Santos²

RESUMO

1. Sociedade Brasileira de Pediatria / Sociedade Mineira de Pediatria
2. Sociedade Brasileira de Pediatria

Os distúrbios do sono são a quarta queixa mais comum nos consultórios pediátricos. Um sono de quantidade ou qualidade inadequados pode comprometer o desenvolvimento físico, cognitivo, emocional, neurocomportamental e social da criança, além de prejudicar o sono e a dinâmica de toda a família. É fundamental que o pediatra saiba diagnosticar, tratar ou encaminhar uma criança com distúrbio de sono. Porém a formação em medicina do sono na graduação e na residência, não só Brasil, ainda é insuficiente. O objetivo deste artigo é relatar o manejo dos principais distúrbios de sono a serem reconhecidos pelo pediatra.

Palavras-chave: Distúrbios do Sono na Infância. Distúrbios do Início e Manutenção do Sono. Apneia Obstrutiva do Sono. Distúrbios do Sono por Sonolência Excessiva. Parasomnias. Distúrbios do Movimento relacionado ao Sono. Distúrbio do Ritmo Circadiano.

ABSTRACT

Sleep disorders are the fourth most common complaint in Pediatric clinics. Inadequate quantity or quality of sleep compromises a child's growth and cognitive, emotional, neurobehavioral and social development. In addition they can impair sleep and the dynamics of the whole family. It is essential that pediatricians know how to diagnose, treat or refer a child with a sleep disorder. However, training in Sleep Medicine at university and residency is still insufficient, not only in Brazil but also worldwide. The aim of this article is to report on the management of the main sleep disorders in order to be recognized by pediatricians.

Keywords: Sleep Initiation and Maintenance Disorders. Sleep Apnea Syndromes. Sleep. Child. Narcolepsy. Parasomnias. Sleep Disorders Circadian Rhythm, Restless Legs Syndrome.

INTRODUÇÃO

Os distúrbios do sono são queixas comuns no consultório pediátrico acometendo cerca de uma em cada quatro crianças. A identificação e o adequado manejo desses distúrbios são importantes, já que prejuízos quantitativos ou qualitativos no sono podem comprometer o desenvolvimento físico, cognitivo, emocional, neurocomportamental e social.

Embora o pediatra geral deva perguntar e orientar sobre o sono, apenas 18% dos pediatras americanos consideram-se devidamente treinados para tal¹.

O objetivo deste artigo é relatar os principais distúrbios de sono a serem reconhecidos pelo pediatra.

INSÔNIA

É definida como dificuldade de iniciar o sono, despertares noturnos frequentes e/ou prolongados ou despertar precoce, com impacto negativo no dia-a-dia da criança e/ou da família. É dividida em aguda (duração menor que três meses) e crônica (ao menos três vezes por semana por três meses). O diagnóstico é realizado a partir dos seis meses devido ao comportamento de sono polifásico antes desta idade².

A prevalência é de cerca de 20% a 30%³, podendo trazer prejuízos no funcionamento diurno (alterações no comportamento, cognição, humor, e socialização) e na dinâmica familiar (perturbação no sono dos pais, falta de controle materno, sintomas depressivos, distúrbios psiquiátricos e aumento do risco de abuso infantil)⁴⁻⁷.

A principal causa de insônia na infância é comportamental, devendo-se excluir problemas médicos como doença do refluxo gastroesofágico, dor, alergias. Relaciona-se com associações inadequadas para iniciar o sono como mamadeira, colo, presença dos pais e dificuldade de se estabelecer limites (resistência na hora de dormir com inúmeros pedidos depois que as luzes se apagam - mais histórias, abraços, bebidas, idas ao banheiro).

Em adultos, o tratamento de escolha é a terapia cognitivo comportamental (TCC) e os medicamentos utilizados mostram baixa eficácia. Em pediatria, evidências apoiam que a TCC também produz mudanças positivas, confiáveis e duradouras no sono e no bem-estar da criança e da família⁸. Embora haja preocupação quanto aos efeitos negativos da insônia sobre saúde mental das crianças e dos pais, estudos prospectivos e longitudinais não conseguiram demonstrá-los em longo prazo^{9,10}. Antes de iniciar qualquer intervenção comportamental é importante investigar como é a rotina de sono da criança, como atividades realizadas logo antes de dormir, horários, associações usadas para início do sono.

São usadas duas abordagens no tratamento não farmacológico:

- Extinção não modificada: colocar a criança no berço ou na cama, sair e ignorar comportamentos de protesto. Embora altamente eficaz, a adesão é baixa.

- Extinção gradual: pais ignoram o comportamento da criança na hora de dormir por períodos de tempo determinados, somente no início da noite ou durante todo o período de sono. Mais aceita pelos pais.

Variações na extinção gradual incluem: permanência dos pais no quarto na hora de dormir e diminuição da atenção (manter o contato físico com a criança; após um período, sentar numa cadeira sem contato físico; em seguida mover a cadeira para longe do berço ou da cama, até que a criança seja capaz de adormecer sozinha).

O objetivo desses métodos é permitir o desenvolvimento de auto-regulação para adormecer de forma independente. A maioria das crianças melhorará os despertares noturnos em 3 a 7 dias¹¹. Os pais precisam ser consistentes e alertados sobre a possibilidade do comportamento de protesto aumentar temporariamente.

Na criança com resistência na hora de dormir, a definição de limites claros e firmes é fundamental. Usar reforço positivo pode motivar pré-escolares a permanecer em seu quarto à noite e/ou adormecer sem exigir a presença dos pais¹².

DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO

São classificados em apneia obstrutiva, apneia central, hipoventilação e hipoxemia. Em pediatria, os principais são de origem obstrutiva (ronco, síndrome de resistência das vias aéreas e apneia obstrutiva do sono) e central (incluindo a apneia da prematuridade). Os distúrbios obstrutivos são mais comuns, sendo mandatório a polissonografia (PSG) para seu diagnóstico².

O ronco indica uma limitação da entrada de ar e quando não está acompanhado de apneia é chamado de ronco primário. O simples fato da criança roncar pode comprometer o aprendizado^{13,14}, contribuir para a hiperatividade (OR = 2,8), inatenção (OR 4,4) e sonolência diurna (OR 10,7)¹⁵. Também pode levar a consequências metabólicas como aumento da pressão arterial, da glicemia, insulinemia e índice HOMA, que auxilia no diagnóstico da resistência a insulina¹⁶.

Uma limitação maior do fluxo é chamada síndrome da resistência das vias aéreas. Acomete geralmente adolescentes magros e causa sonolência diurna e cansaço. A prevalência é pouco conhecida, pois a marcação dos eventos que a caracterizam não é obrigatória na PSG.

A apneia obstrutiva do sono (AOS) acontece quando a criança apresenta ausência total (apneia) ou parcial do fluxo aéreo (hipopneia). Para o diagnóstico utiliza-se o número de eventos respiratórios obstrutivos que ocorrem por hora (índice de apneia hipopneia - IAH) durante a PSG. A classificação da gravidade não se baseia apenas no IAH, mas também no valor do nadir da oxi-hemoglobina, no pico de CO₂ e no tempo de sono com CO₂ acima de 50mmHg, devendo-se sempre considerar o critério mais grave atingido segundo a tabela abaixo (Tabela 1).

Pode-se identificar 3 fenótipos nas crianças com AOS:

- magros com aumento de tonsilas e/ou adenoide: tipo clássico e mais comum.
- obesos: com ou sem aumento de tonsilas e/ou adenoide.
- doenças genéticas ou craniofaciais que aumentam o risco de AOS.

O tratamento, diferente da população adulta, é sempre voltado para o quadro de obstrução de via aérea: corticoide tópico nasal e/ou inibidores de antileucotrienos¹⁷ ou cirurgia.

Complementação do tratamento com avaliação odontológica e/ou fonoaudiológica muitas vezes se faz necessária.

O tratamento com pressão positiva raramente é utilizado em pediatria. Restringe-se aos casos graves enquanto se aguarda a cirurgia, quando há contraindicação ou não há indicação cirúrgica ou persistência de AOS após o tratamento inicial. Obesidade e síndromes genéticas são fatores de risco para apneia residual.

Dentre as causas centrais, destacam-se a prematuridade e as síndromes de hipoventilação central congênita cujo manejo deve ser realizado em conjunto com o pneumologista, neonatologista e médico do sono².

Tabela 1 – Diagnóstico da AOS na criança.

	IAH (EVENTOS/H)	NADIR SPO ₂ (%)	PICO P _{ET} CO ₂ (MMHG)	%TTS COM P _{ET} CO ₂ > 50
RONCO PRIMÁRIO	1	> 92	< 53	< 10
AOS LEVE	1 < 5	> 92	< 53	< 10
AOS MODERADA	5 < 10	86 – 91	> 53	10 -24
AOS GRAVE	10	75	> 65	≥ 50

IAH = Índice De Apneia Hipopneia, P_{ET}CO₂ = medida do CO₂, %TTS = porcentagem do tempo total de sono, AOS = Apneia Obstrutiva Do Sono. (Fonte: Sheldon, 2014¹⁸)

DISTÚRBIOS CENTRAIS DA HIPERSONOLÊNCIA

Hipersonolência é a incapacidade de se manter acordado e alerta durante o dia, resultando em ataques incontroláveis de sono, por pelo menos três meses. Em crianças, pode se apresentar como desatenção, labilidade emocional, hiperatividade ou diminuição do desempenho escolar².

A Narcolepsia é a causa mais comum de sonolência diurna excessiva (SDE), podendo vir associada com cataplexia (60% a 75%) em resposta a uma emoção forte (risos, sobressalto ou raiva), alucinações hipnogógicas / hipnopômicas, sono noturno perturbado e paralisia do sono¹⁹.

É rara (0,025% a 0,050%), com pico de incidência entre 10 e 19 anos. Estudos indicam que os sintomas começaram durante a infância em mais da metade dos adultos diagnosticados²⁰. Preocupante é o relato de atraso no diagnóstico de até 15 anos^{20,21}. Fatores genéticos e ambientais desempenham papel etiológico. A perda de hipocretina (neurotransmissor importante na regulação sono-vigília) e a presença de HLA DQB1*0602 em mais de 90% das pessoas com a doença indicam base auto-imune^{21,22}.

O diagnóstico requer história clínica detalhada e PSG seguida do teste de múltiplas latências do sono (TMLS)¹⁹.

A PSG é importante para excluir outros distúrbios do sono que podem ser causas de SDE. Achados anormais do TMLS (sonolência aumentada e presença de REM precoce) não são específicos, podendo ser causados por outros distúrbios do sono, condições médicas, uso medicamentos e substâncias ou privação do sono²³. Um critério alternativo para o diagnóstico é a dosagem de hipocretina no líquido cefalorraquidiano menor que 110pg/mL^{2,22}.

O tratamento inclui medidas não farmacológicas e farmacológicas. O não farmacológico inclui cochilos programados, boa higiene do sono, evitar alimentos ricos em

açúcar refinado (para redução da sonolência diurna), evitar comportamentos de risco (uso de drogas e álcool), fazer atividade física regular supervisionada (melhor atenção e controle de peso), apoio emocional e educacional.

Atualmente, nenhuma medicação utilizada para o tratamento em adultos é aprovada para crianças. Os promotores de vigília, modafinil e armodafinil, são terapia de primeira linha para SDE. Antidepressivos tricíclicos

(ADT), inibidores da recaptção seletiva de serotonina (ISRS) e inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN) são usados para tratar a cataplexia. O oxibato de sódio (não liberado no Brasil) é o único tratamento para a cataplexia aprovado pelo FDA^{23,24}.

DISTÚRBIOS DO RITMO CIRCADIANO SONO VIGÍLIA

Ritmo circadiano é um processo biológico endógeno que oscila em aproximadamente 24 horas. É controlado pelo núcleo supraquiasmático no hipotálamo anterior. Distúrbios do ritmo circadiano (DRCS) ocorrem quando o tempo circadiano natural da pessoa difere dos horários de vigília e sono exigidos socialmente^{2,25}. Zeitgebers (em alemão “doadores de tempo”) são pistas ambientais que mantêm as pessoas sincronizadas com o relógio de 24 horas. Incluem luz, interações sociais, horário de alimentação, atividade e temperatura. A preferência por matutividade ou vespertinidade pode começar na infância²⁶.

DRCS podem levar a SDE e dificuldade de iniciar o sono no horário desejado. Estima-se que 5% a 10% dos pacientes com insônia crônica têm distúrbio de atraso de fase, caracterizado por dificuldade em adormecer antes da meia-noite e em acordar pela manhã. É o DRCS mais comum, com prevalência estimada de 0,17% na população geral e de 7% a 16% entre adolescentes e adultos jovens. Cerca de 40% dos pacientes têm história familiar positiva, indicando uma predisposição genética. Na adolescência, ocorre atraso fisiológico da secreção da melatonina, do início do sono e do horário da temperatura corporal mínima, dificultando o despertar²⁵.

O distúrbio irregular do ritmo sono-vigília ocorre quando o tempo de sono é desorganizado, com múltiplos períodos de sono e vigília ao longo das 24 horas. É comum em crianças com atraso de desenvolvimento, com lesão cerebral traumática ou outros problemas psiquiátricos. Pode ser causado por oscilação circadiana central enfraquecida, diminuição da exposição às pistas ambientais ou degeneração dos neurônios do núcleo supraquiasmático²⁵. Tratamento inclui exposição à luz programada, melatonina, evitar cochilos, atividades sociais e físicas ao longo do dia e boa higiene do sono²⁷.

Pacientes com distúrbio de avanço de fase têm dificuldade em permanecer acordados das 18h às 21h e acordam bem entre 2h e 5h. É menos comum em crianças, ocorrendo apenas em 1% da população²⁵.

PARASSONIAS

É a dissociação entre os estados de sono e vigília caracterizada por eventos físicos ou experiências indesejáveis durante o sono².

Distúrbios do despertar (parassonias do sono NREM) ocorrem devido a um despertar incompleto do sono profundo associado a uma resposta ausente ou inapropriada aos esforços de controlar a criança. As imagens de sonho são limitadas ou ausentes. O funcionamento cognitivo é mínimo, associando-se à amnesia total ou parcial. Correm mais no primeiro terço da noite (estágio N3). Podem ser desencadeados ou prolongados por estímulos como som e toque. Os olhos em geral estão abertos, há dificuldade em despertar a criança, pode haver confusão ou desorientação por alguns minutos. Não há associação com transtornos psiquiátricos ou neurodegenerativos. Possuem fatores predisponentes e precipitantes (privação de sono, estresse, dormir em ambientes não familiares, febre, viagens e AOS). Medicamentos como lítio, anticolinérgicos, hipnóticos e fenotiazínicos podem deflagrar os episódios. Podem ser divididos em despertar confusional, sonambulismo e terror noturno².

O Despertar confusional ocorre com a criança no leito, sentada, olhando ao redor de uma maneira desorientada. A prevalência é de 17,3%, sendo mais comum entre dois e treze anos e reduzindo após os cinco anos².

No Sonambulismo há deambulação ou comportamentos complexos fora do leito, rotineiros ou inapropriados como urinar em uma lixeira. A criança está desorientada no tempo e no espaço, a fala é arrastada. Agressão defensiva contra a pessoa que tenta conter o sonâmbulo pode ocorrer. A prevalência é de cerca de 40 %, sendo mais comum entre seis e dezesseis anos de idade. Fatores genéticos têm papel importante (risco triplica quando ambos os pais têm história positiva)².

No Terror noturno ocorre despertar autonômico com midríase, taquicardia, taquipneia ou diaforese; é comum um grito de susto e manifestações de medo intenso. A criança quando acordada, apresenta-se confusa, desorientada e inconsolável. A prevalência é de até 25% em crianças menores que cinco anos (maior entre quatro e doze anos)².

O tratamento envolve educação da família sobre fisiopatogenia, fatores deflagradores e exacerbadores e medidas de segurança. O tratamento farmacológico é feito com o clonazepam (supressor de N3) e somente indicado quando há alto risco de lesões ou perturbações no ambiente familiar.

No Distúrbio comportamental do sono REM (uma Parassonia do REM) há episódios de atuação durante os sonhos (em geral, ricos em ação, com conteúdos violentos ou de confrontação) e aumento da atividade muscular durante o sono REM². Em crianças, associa-se com narcolepsia, tumores cerebrais e distúrbios do neurodesenvolvimento, sendo comum a sobreposição com as parassonias NREM. Antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptção seletiva de serotonina, inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina, mirtazapina, inibidores da acetilcolinesterase, beta bloqueadores e seleginina podem ser fatores precipitantes^{2,28}.

Pesadelos ocasionais são comuns em crianças pré-escolares. Tipicamente ocorrem no terço final da noite, havendo descrição detalhada do cenário assustador. São classificados como distúrbios se recorrentes e associados a comprometimento social, ocupacional ou clínico. Sempre pesquisar abuso infantil nestes casos².

A Enurese é a micção involuntária durante o sono em

crianças acima de cinco anos de idade, pelo menos duas vezes por semana, por pelo menos três meses. Na primária, a criança nunca permaneceu seca à noite por mais de seis meses; na secundária, sim. Há um alto limiar de despertar ocorrendo em qualquer estágio do sono. Distúrbios do sono, como AOS, podem predispor a enurese e seus tratamentos podem reduzi-la ou eliminá-la².

As parassonias podem ser confundidas com epilepsias com manifestações noturnas. A epilepsia hipermotora (epilepsias de lobo frontal, temporal ou fronto-temporal) pode se manifestar com comportamento complexo durante o sono. Achados na vídeo-PSG podem auxiliar a distinguir estes eventos. As parassonias se iniciam com comportamentos semelhantes à vigília (olhos abertos, olhar fixo, bocejo, elevação da cabeça) e predominam nas primeiras três horas da noite. Os fenômenos ictais, todavia, sempre possuem componente estereotipado.

DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO RELACIONADO AO SONO

A síndrome das pernas inquietas (SPI) é um distúrbio sensoriomotor caracterizado pelo desejo irresistível de movimentar o corpo para aliviar as sensações desconfortáveis, ocorrendo durante o descanso, sentado ou dormindo. Apresenta ritmo circadiano, com piora à noite, dificultando o início do sono. Atinge cerca de 2% das crianças. Histórico familiar de SPI foi detectado em 90,9% dos pacientes.

Atenção, sono, humor, cognição e qualidade de vida são afetados. Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, sintomas depressivos e ansiosos são comorbidades comuns. A dor é uma apresentação comum na SPI pediátrica, ocorrendo em 45% das crianças (frequentemente diagnosticada como dores de crescimento)².

O diagnóstico definitivo em crianças pode ser feito a partir de cinco anos, porque é necessário, além dos critérios de adultos (Tabela 2), que elas descrevam o desconforto com as próprias palavras (exemplos: “muita energia nas pernas”, “cócegas”, “parecem aranhas rastejando sobre minhas pernas”). Não havendo descrição do sintoma, deve atender aos quatro critérios essenciais de adultos e dois de três critérios de suporte (um distúrbio do sono, ter parente de primeiro grau com SPI, índice de movimento periódico de pernas no sono na PSG aumentado). O diagnóstico é mais difícil em crianças mais novas e/ou com atraso de desenvolvimento. Nestes casos, a PSG é recomendada^{2,29}.

Tabela 2 – Diagnóstico da SPI em adultos

Urgência de mover as pernas acompanhada de desconforto
Início ou piora no repouso
Parcialmente ou totalmente aliviada pelo movimento
Ocorre predominantemente à noite

(Fonte: Picchietti, 2013²⁹)

Movimentos periódicos dos membros são um conjunto de quatro dorsiflexões dos pés, com duração entre 0,5 e 10,0 segundos a cada 5 a 90 segundos. Um índice de cinco

ou mais por hora é anormal em pacientes pediátricos.^[47,49] Estão presentes em aproximadamente 80% dos pacientes com SPI. Um índice aumentado associado a queixas de sono, sem outras alterações na PSG, sugere distúrbio do movimento periódico de membros no sono e associa-se a alterações sistêmicas (aumento da pressão arterial e taquicardia)³⁰. São fatores exacerbadores: privação do sono, sono irregular, baixa dosagem de ferritina, uso de nicotina, álcool, anti-histamínicos, antidepressivos serotoninérgicos e neurolépticos.

O tratamento é não farmacológico e farmacológico. Não há medicamentos aprovados pelo FDA para tratamento em crianças. A terapia com ferro é considerada como primeira linha visando manter a ferritina sérica superior a 50 ng/mL. Agonistas da dopamina são aprovados pelo FDA para SPI em adultos³⁰.

O bruxismo noturno caracteriza-se pela presença regular e repetitiva de movimentos de atrito entre os dentes durante o sono, com consequente desgaste anormal dos mesmos. Há relatos de fadiga ou dor muscular transitória pela manhã, cefaleia predominando sobre as regiões temporais ou travamento da mandíbula ao despertar. Os bruxismos de origem primária são frequentes na infância (prevalência entre 14 e 17%). Pode estar associado a outros distúrbios do sono como a AOS, representando um epifenômeno de um quadro clínico mais grave².

CONCLUSÃO

As pesquisas e a formação em medicina do sono vêm avançando nos últimos anos. Há evidências sobre os prejuízos que um sono de qualidade e/ou quantidade inadequados trazem para saúde em geral do ser humano, além de repercussões durante o dia. Em crianças e adolescentes, estes prejuízos podem ser ainda maiores. O pediatra deve sempre considerar a abordagem do período de sono para um cuidado integral das crianças e adolescentes.

REFERÊNCIAS

1. Faruqi F, Khubchandani J, Price JH, Bolyard D, Reddy R. Sleep Disorders in Children: A National Assessment of Primary Care Pediatrician Practices and Perceptions. *Pediatrics*. 2011, 128 (3) 539-546.
2. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
3. Blader JC, Koplewicz HS, Abikoff H, *et al*. Sleep problems of elementary school children. A community survey. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:473-80.
4. Spruyt K, O'Brien LM, Cluydts R, *et al*. Odds, prevalence and predictors of sleep problems in schoolage normal children. *J Sleep Res* 2005;14:163-76.
5. Chung KF, Kan KKK, Yeung WF. Insomnia in adolescents: prevalence, help-seeking behaviors, and types of interventions. *Child and Adolescent Mental Health* 2014;19:57-63.
6. Short MA, Gradisar M, Gill J, *et al*. Identifying adolescent sleep problems. *PLoS One* 2013;8:e75301.
7. Hysing M, Pallesen S, Stormark KM, *et al*. Sleep patterns and insomnia among adolescents: a population-based study. *J Sleep Res* 2013;22:549-56.
8. Paine S, Gradisar M. A randomised controlled trial of cognitive-behaviour therapy for behavioural insomnia of childhood in school-aged children. *Behav Res Ther* 2011;49:379-88.
9. American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders, 2nd edition: diagnostic and coding manual. Westchester (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2005.
10. Sadeh R, Anders TF. Infant sleep problems: origins, assessment. *Infant Mental Health Journal* 1993;14:17-34.
11. Dewald JF, Meijer AM, Oort FJ, *et al*. The influence of sleep quality, sleep duration and sleepiness on school performance in children and adolescents: a meta-analytic review. *Sleep Med Rev* 2010;14: 179-89.
12. Simola P, Liukkonen K, Pitkaranta A, *et al*. Psychosocial and somatic outcomes of sleep problems in children: a 4-year follow-up study. *Child Care Health Dev* 2014;40:60-7.
13. Hunter SJ, Gozal D, Smith DL, Philby MF *et al*. Effect of sleep-disordered breathing severity on cognitive performance measures in a large community cohort of young school-aged children. *Am J Respir Crit Care Med*, 194, n. 6, p. 739-747, Sep 15 2016.
14. Biggs SN, Walter IM, Jackman AR, Nisbet IC *et al*. Longitudinal impact of resolution of snoring in young children on psychosocial functioning. *J Pediatr*, 167, n. 6, p. 1272-1279.e1271, Dec 2015.
15. Brockmann PE, Urschitz MS, Schlaud M, Poets CF. Primary snoring in school children: prevalence and neurocognitive impairments. *Sleep Breath*, 16, n. 1, p. 23-29, Mar 2012.
16. Khalyfa A, Gharib SA, Kim J, Capdevila OS *et al*. Peripheral blood leukocyte gene expression patterns and metabolic parameters in habitually snoring and non-snoring children with normal polysomnographic findings. *Sleep*, 34, n. 2, p. 153-160, Feb 1 2011.
17. Tapia IE, Marcus CL, McDonough JM, Kim JY *et al*. Airway resistance in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*, 39, n. 4, p. 793-799, Apr 1 2016.
18. Sheldon S, Ferber R, Kryger M, Gozal D. Principle and Practice of Pediatric Sleep Medicine. 2nd Edition. Elsevier Inc. 2014
19. Maski K, Owens JA. Insomnia, parasomnias and narcolepsy in children: clinical features, diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2016;15(11):1170-81.
20. Thorpy MJ, Kriger AC. Delayed diagnosis of narcolepsy: characterization and impact. *Sleep Med* 2014;15(5):502-7.
21. Scammell TE. Narcolepsy. *N Engl J Med* 2015;373:2654-62.
22. Littner MR, Kushida C, Wise M, *et al*. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency

- test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep* 2005;28:113–21.
23. Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, *et al.* The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 2002;59:1553–62.
 24. Bhattarai J, Sumerall S. Current and future treatment options for narcolepsy: a review. *Sleep Sci* 2017;10:19–27
 25. Zee P, Attarian H, Videnovic A. Circadian rhythm abnormalities. *American Academy of Neurology*, 2013. *Continuum (Minneap Minn)* 2013;19(1):132–47.
 26. Iglowstein I, Jenni OG, Molinari L, *et al.* Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends. *Pediatrics* 2003;111:302–7.
 27. Meltzer L, Crabtree V. *Pediatric sleep problems, a clinician’s guide to behavioral interventions.* Washington, DC: American Psychological Association; 2015.
 28. Singh S, Kaur H, Singh S, *et al.* Parasomnias: A Comprehensive Review. *Cureus* 2018;10(12):1-9.
 29. Picchietti DL, Bruni O, De Weerd A, *et al.* Pediatric restless legs syndrome diagnostic criteria: an update by the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Med* 2013;14(12):1253-59.
 30. Walters AS, Rye DB. Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease stroke. *Sleep* 2009;32(5):589–97.