

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE FILOSOFIA E CIÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FONOAUDIOLOGIA

ANA LUIZA DECANINI MIRANDA DE SOUZA

EFEITO DA MELATONINA NO SONO E COMPORTAMENTO EM CRIANÇAS
COM TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE

Marília

2023

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE FILOSOFIA E CIÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FONOAUDIOLOGIA

ANA LUIZA DECANINI MIRANDA DE SOUZA

EFEITO DA MELATONINA NO SONO E COMPORTAMENTO EM CRIANÇAS
COM TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fonoaudiologia da Faculdade de Filosofia e Ciências – UNESP- Campus de Marília-SP, para obtenção do título de Doutor em Fonoaudiologia.

Área de concentração: Distúrbios da Comunicação Humana.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Luciana Pinato.

Marília

2023

S729e

Souza, Ana Luiza Decanini Miranda de

Efeito da melatonina no sono e comportamento em crianças com transtorno do déficit de atenção com hiperatividade / Ana Luiza Decanini Miranda de Souza. -- Marília, 2023

53 p. : il., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Filosofia e Ciências, Marília

Orientadora: Luciana Pinato

1. Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade.. 2. Melatonina. 3. Ciclo Sono-vigília. 4. Neurodesenvolvimento. 5. Comportamento. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Filosofia e Ciências, Marília. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Impacto Potencial desta Pesquisa

O Impacto científico desta pesquisa é de fornecer dados para o estabelecimento de tratamento farmacológico adjuvante (uso da melatonina) para a melhora da qualidade do sono e de comportamentos associados em indivíduos com transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH).

Potential Impact of this Research

The scientific impact of this research is to provide data for the establishment of adjuvant pharmacological treatment (use of melatonin) to improve sleep quality and associated behaviors in individuals with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).

ANA LUIZA DECANINI MIRANDA DE SOUZA

**EFEITO DA MELATONINA NO SONO E COMPORTAMENTO EM CRIANÇAS
COM TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fonoaudiologia, Área de Concentração Distúrbios da Comunicação Humana, da Faculdade de Filosofia e Ciências, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Campus de Marília (SP), para obtenção do título de Doutor em Fonoaudiologia.

Área de concentração: Distúrbios da Comunicação Humana.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: _____
Prof.^a Dr.^a. Luciana Pinato
Universidade Estadual Paulista – UNESP FFC/Marília-SP.

Examinadora: _____
Prof.^a Dr.^a. Célia Maria Giacheti
Universidade Estadual Paulista – UNESP FFC/Marília-SP.

Examinadora: _____
Prof.^a Dr.^a. Isabela Bazzo da Costa
Universidade de Marília - UNIMAR

Examinadora: _____
Prof.^a Dr.^a. Dionisia Aparecida Cusin Lamonica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Marília, 27 de outubro de 2023.

Dedico este trabalho ao meu pai Nelson (*in memoriam*) e à minha mãe Rose por me proporcionarem uma educação de qualidade e por me ensinarem o significado de família, amor, respeito e gratidão.

AGRADECIMENTOS

"O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001".

À minha orientadora Prof.^a Dr.^a Luciana Pinato por quem tenho tanta admiração e gratidão. Obrigada por me proporcionar tantos momentos de conhecimento desde o meu primeiro dia no laboratório e por ter confiado e acreditado em mim. Sou grata pela oportunidade e o privilégio de ser orientada por você.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.

Ao Programa e professores do Pós-graduação em Fonoaudiologia por todo acolhimento e ensinamento.

À professora Dr.^a Célia Maria Giacheti por toda a oportunidade de aprender com sua sabedoria.

Aos membros da banca, Prof.^a Dr.^a Célia Maria Giacheti, Prof.^a Dr.^a Isabela Bazzo da Costa e a Prof.^a Dr.^a Dionisia Aparecida Cusin Lamonica por colaborarem disponibilizando tempo e dedicação, contribuindo com vossas sabedorias para a melhoria desse trabalho.

Ao Centro Especializado de Reabilitação II (CER II) - Campus Marília, e a todos os membros do Laboratório de Estudos, Avaliação e Diagnóstico Fonoaudiológico (LEAD-FFCUNESP) e à professora Dra. Simone Aparecida Capellini pelo acolhimento em seu Laboratório de Investigação dos Desvios da Aprendizagem (LIDA-FFC-UNESP), pelo apoio e ensinamento durante todo o processo de coleta de dados desse estudo.

Ao Prof. Dr. Clay Brites (*in memoriam*) por todo apoio e contribuição com seu conhecimento. Obrigada por deixar esse rico legado sobre o TDAH.

À prof.^a Dr.^a Mahara Proença pela contribuição e ensinamentos.

Aos pais e crianças que confiaram em nós e que disponibilizaram tempo e paciência durante todo o período de coleta de dados e espera dos resultados obtidos.

À Maria Clara Helena do Couto por todo apoio, parceria e ajuda em todas as etapas deste estudo, você foi essencial para que tudo isso acontecesse. Muito obrigada por tudo.

Aos membros e amigos do Laboratório de Estudos NeuroIn em especial Nathani Cristina da Silva, Maria Clara Helena do Couto, Isabela Meneses, Leila Maria Guissoni Campos e Caio Sérgio Galina Spilla por todo apoio, aprendizado, companheirismo e por representarem o real significado da palavra equipe e pela companhia durante incansáveis dias e noites de muito trabalho, vocês são essenciais.

Aos professores da Fisioterapia Unimar que um dia me acolheram como aluna e alguns

anos depois como docente do curso, obrigada por toda a parceria e apoio, vocês são essenciais. Um agradecimento especial ao meu Coordenador Mauro Audi e a minha amada “prô” Andréa Maria Abud Priedols pelo apoio e amizade.

À Prof^a. Dr^a. Leila Maria Guissoni Campos, por quem tenho tanta gratidão, carinho, respeito e admiração.

À minha mãe Rose Maria, por sempre me apoiar e acreditar em mim, por ser esse amor, meu aconchego, meu porto seguro. Essa conquista é nossa.

E ao meu amor da vida Caio Sérgio, obrigada por ser você, obrigada por ter você. “Tu é trevo de quatro folhas, é manhã de domingo à toa, conversa rara e boa, pedaço de sonho que faz meu querer acordar pra vida” AnaVitória.

RESUMO

Introdução: O Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) é um distúrbio do neurodesenvolvimento que apresenta a tríade de sintomas: hiperatividade, déficit de atenção e impulsividade. Problemas de sono são muito frequentes em crianças com TDAH e podem agravar problemas cognitivos e comportamentais. Os distúrbios de sono (DS) podem ter causa multifatorial, incluindo alterações em genes e neurotransmissores do sistema de temporização circadiano e hormônios como a melatonina. Quando baixos níveis são detectados, a suplementação com melatonina pode ser indicada para melhora da qualidade do sono e consequente melhora do comportamento, atenção e memória. No TDAH os resultados ainda são incipientes com a necessidade de dados mais completos em que se investigue os níveis de melatonina endógeno, sua relação com DS e efeitos do tratamento com melatonina no sono e no comportamento. **Objetivos:** Avaliar o conteúdo de melatonina, e caracterizar os distúrbios de sono e o comportamento antes e após o tratamento com melatonina em crianças com TDAH. **Métodos:** O conteúdo de melatonina salivar foi avaliado em crianças de seis a 14 anos de idade com diagnóstico de TDAH e crianças com desenvolvimento típico (DT) por meio do método ELISA. A presença de distúrbios de sono foi avaliada em crianças com TDAH por meio da Escala de Distúrbios de Sono para Crianças (EDSC) e por actigrafia, e o comportamento foi investigado por meio do Questionário de Capacidades e Dificuldades (SDQ), antes e após o tratamento com placebo seguido por melatonina (3mg). **Resultados:** O conteúdo noturno de melatonina do grupo TDAH (11,65[5,4-21,9]) foi menor que o do grupo DT (16,91[12,9-25,63]) ($p < 0,05$). Este conteúdo apresentou relação com o distúrbio de sonolência excessiva diurna. Houve diminuição dos escores da sonolência excessiva diurna (SED), distúrbio de início e manutenção do sono (DIMS), distúrbio de transição sono-vigília (DTSV) e no escore total da EDSC após tratamento com melatonina. **Conclusões:** Crianças com TDAH apresentaram menor conteúdo noturno de melatonina em comparação com as crianças com desenvolvimento típico. Houve melhora neste distúrbio, assim como em outros parâmetros da qualidade do sono após o tratamento com melatonina. O quadro comportamental apresentou melhora quanto a hiperatividade, problemas de relacionamento com os colegas e comportamento pró-social após o tratamento com melatonina.

Palavras-chave: Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade. Melatonina. Ciclo Sono-vigília. Neurodesenvolvimento. Comportamento.

ABSTRACT

Introduction: Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder characterized by a triad of symptoms: hyperactivity, attention deficit, and impulsivity. Sleep problems are highly prevalent in this population and can exacerbate cognitive and behavioral issues. Sleep disorders (SD) can have a multifactorial cause, including alterations in genes and neurotransmitters of the circadian timing system and hormones like melatonin. When low levels are detected, melatonin supplementation may be indicated to improve sleep quality and subsequently enhance behavior, attention, and memory. In ADHD, results are still preliminary, with a need for more comprehensive data to investigate endogenous melatonin levels, their relationship with SD, and the effects of melatonin treatment on sleep and behavior.

Objectives: To evaluate melatonin content and characterize sleep disorders and behavior before and after melatonin treatment in children with ADHD.

Methods: Salivary melatonin content was assessed in children aged seven to 14 years with a diagnosis of ADHD and typically developing (TD) children using the ELISA method. The presence of sleep disorders in children with ADHD was evaluated using the Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC) and actigraphy, and behavior was assessed using the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) before and after treatment with placebo followed by melatonin (3mg).

Results: The nighttime melatonin content in the ADHD group (11,65[5,4-21,9]) was lower than the nighttime content in the TD group (16,91[12,9-25,63]) ($p < 0.05$). This content was related to excessive daytime sleepiness disorder. There was a decrease in scores for SED, DIMS, DTSV, and the total score of the SDSC after melatonin treatment.

Conclusions: Children with ADHD exhibited lower nighttime melatonin content compared to typically developing children. There was an improvement in this disorder, as well as in other parameters of sleep quality after melatonin treatment. Behavioral issues, including hyperactivity, peer relationship problems, and prosocial behavior, improved after melatonin treatment.

Keywords: Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Melatonin. Sleep-Wake Cycle. Neurodevelopment. Behavior.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 1 - Tempo de sono recomendado por idade em horas	22
Figura 1 - Delineamento do estudo. Esquema mostrando a divisão dos participantes em dois grupos TDAH e DT	26
Tabela 2 - Tempo e etapas da actigrafia	26
Quadro 1 - Classificação dos distúrbios de sono segundo os resultados (pontuação) da Escala de Distúrbios de Sono para Crianças (EDSC)	27
Quadro 2 - Parâmetros de classificação baseados nos resultados (pontuação) do Questionário de Capacidades e Dificuldades (SDQ) e de cada subescala de comportamento	28
Tabela 3 - Amostra de saliva dia e amostra de saliva noite para análise do conteúdo de melatonina dos grupos TDAH e DT	30
Figura 2 - Análise do conteúdo de melatonina	31
Tabela 4 - Porcentagem de participantes com indicativos de distúrbios do sono no grupo TDAH pré tratamento e pós tratamento com melatonina	32
Tabela 5 - Pontuações do grupo TDAH, pré tratamento e pós tratamento com melatonina na Escala de Distúrbios do Sono para Crianças (EDSC)	33
Tabela 6 - Comparação dos parâmetros de actigrafia entre as diferentes etapas do protocolo	35
Tabela 7 - Percentuais de crianças pré tratamento e pós tratamento com melatonina com pontuação nas subescalas do SDQ e score total do SDQ	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA-NAT	arilalquilamina-N-acetiltransferase
CER II	Centro Especializado de Reabilitação II
CID-10	Classificação Internacional de Doenças
DD	Distúrbio do Despertar
DIMS	Distúrbios de Início e Manutenção Sono
DRS	Distúrbios Respiratórios do Sono
DS	Distúrbios de Sono
DSM - 5	Manual de Diagnóstico e Estatística de Desordens Mentais 5
DSM -5 - TR	Manual de Diagnóstico e Estatístico de Desordens Mentais 5 revisado
DSM - IV	Manual de Diagnóstico e Estatística de Desordens Mentais IV
DSM- IV- TR	Manual de Diagnóstico e Estatística de Desordens Mentais IV revisado
DT	Desenvolvimento Típico
DTSV	Distúrbios da Transição Sono-Vigília
ECPS	Escala de comportamento pró-social
EDSC	Escala de distúrbios de sono em crianças
EH	Escala de hiperatividade
EPC	Escala de problema de conduta

EPRC	Escala de problemas de relacionamento com os colegas
ESSE	Escala de sintomas emocionais
FFC	Faculdade de Filosofia e Ciências
HIOMT	hidroxi-indol-O-metiltransferase
HS	Hiperhidrose do Sono
IL-2	Interleucina-2
IL-6	Interleucina-6
LEAD	Laboratório de Estudos, Avaliação e Diagnóstico Fonoaudiológico
LIDA	Laboratório de Investigação dos Desvios da Aprendizagem
MEL	Melatonina
NAS	N-acetilserotonina
OMS	Organização Mundial de Saúde
SDQ	Questionário de Capacidades e Dificuldades
SED	Sonolência Excessiva Diurna
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade
TEA	Transtorno do Espectro Autista
TNF	Fator de necrose tumoral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH)	16
2.1.1 Diagnóstico e Quadro Clínico	16
2.1.2 Epidemiologia.....	18
2.1.3 Etiologia	18
2.1.4 Tratamento.....	19
2.2 Ciclo Sono-Vigília e outros Ritmos Circadianos	20
2.2.1 Melatonina.....	22
3 JUSTIFICATIVA	24
4 OBJETIVO	23
4.1 Objetivos Específicos	23
5 MATERIAL E MÉTODO	24
5.1 Aspectos Éticos	24
5.2 Casuística.....	24
5.3 Desenvolvimento	25
5.4 Instrumentos	26
5.4.1 Dosagem de Melatonina	26
5.4.2 Escala de Distúrbios de Sono para Crianças (EDSC).....	27
5.4.3 Questionário de Capacidades e Dificuldades (SDQ).....	28
5.4.4 Actigrafia.....	28
5.5 Análise dos Resultados	29
6 RESULTADOS	29
6.1 Análise de melatonina salivar.....	29
6.2 Análise dos distúrbios do sono pré e pós tratamento com melatonina em crianças com TDAH por meio da EDSC.....	31
6.3 Correlação dos parâmetros de sono e o conteúdo endógeno de melatonina em indivíduos com TDAH	33
6.4 Análise dos parâmetros do ciclo sono-vigília por actigrafia	33
6.5 Caracterização do comportamento pré tratamento e pós tratamento com melatonina em crianças com TDAH por meio do questionário de capacidades e dificuldades (SDQ).....	35
7 DISCUSSÃO	36
8 CONCLUSÕES	40
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) é um distúrbio neurodesenvolvimental que afeta cerca de 5% da população infantil (Drechsler et al., 2020). Caracteriza-se pela tríade de sintomas: inatenção, hiperatividade e impulsividade, que podem ter um impacto negativo em diversos aspectos da vida diária (Posner et al., 2020).

O diagnóstico atual é baseado nos critérios do Manual de Diagnóstico e Estatístico de Desordens Mentais 5 revisado (DSM-5-TR). A análise clínica considera a manifestação da tríade de sintomas antes dos 12 anos de idade: inatenção, hiperatividade e impulsividade (Andrade; Silva, 2018; DSM-5-TR, 2023), e também pode ser classificado em três subtipos: predominantemente desatento, predominantemente hiperativo-impulsivo e tipo combinado. Além disso, a classificação pode incluir níveis de gravidade: Leve, quando há poucos sintomas; Moderado, quando os sintomas resultam em prejuízos sociais e profissionais leves; e Grave, quando os sintomas causam prejuízos funcionais entre leves e moderados (DSM-5-TR, 2023).

Além disso, crianças com TDAH frequentemente apresentam comorbidades como transtornos de aprendizagem, linguagem, depressão, ansiedade e distúrbios dos ritmos biológicos, o que pode tornar o diagnóstico ainda mais complexo (Katzman et al., 2017; Brites, 2018; DSM-5-TR, 2023).

A etiologia do TDAH é multifatorial e envolve fatores neurofisiológicos, como disfunções nas vias de dopamina, noradrenalina e serotonina (Meneses et al., 2011), bem como fatores genéticos (Kian et al., 2022), ambientais e prematuridade (Zeng et al., 2018; Darwish; Elgohary; Nosair, 2018; Sandgren; Brummer, 2018).

O tratamento envolve intervenção interdisciplinar com suporte fonoaudiológico, psicopedagógico, terapia psicobiológica e cognitivo comportamental, apoio escolar e, por vezes, terapia farmacológica com psicoestimulantes (Mattos, 2015; Ferreira; Santos; Ribeiro, 2017).

O uso de psicoestimulantes tem como objetivo aumentar os níveis de dopamina e noradrenalina (Moran et al., 2019; Ornoy; Koren, 2021), melhorando processos cognitivos e comportamentais (Chang et al., 2019) com possibilidade de efeitos colaterais, como redução do apetite, aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, dor abdominal, dor de cabeça e insônia (Cortese, 2020).

Seja como um efeito colateral da medicação utilizada ou uma característica intrínseca, o fato é que de 25% a 70% das crianças com TDAH apresentam queixas relacionadas ao sono,

incluindo insônia, aumento da latência para pegar no sono, resistência a ir para a cama, despertares noturnos, síndrome das pernas inquietas, sono fragmentado, sonolência excessiva durante o dia e distúrbios respiratórios do sono (Wajszilber; Santiseban; Gruber, 2018; Cortese, 2020). Além disso, a presença de distúrbios do sono é conhecida por agravar déficits de aprendizagem, memória, concentração, problemas de comportamento, alterações de humor, fluência verbal, imunidade e metabolismo (Becker et al., 2019; Becker, 2020). Entre as características intrínsecas do TDAH que influenciam negativamente na qualidade do sono estão problemas comportamentais, como ansiedade, depressão e hiperatividade (Owens et al., 2013), e um possível déficit na produção de melatonina, um hormônio endógeno regulador do sono e dos ritmos biológicos, produzido à noite pela glândula pineal (Punja et al., 2016).

Em condições normais, a síntese e a secreção da melatonina iniciam-se entre as 20:00h e as 23:00h, atingindo o pico entre as 2:00h e as 4:00h, após o qual diminui, mantendo-se em níveis baixos durante todo o dia (Lack; Wright., 2007; Da Silveira Cruz Machado et al., 2021). Essa variação cíclica circadiana pode ser quantificada na urina, saliva e plasma com resultados confiáveis e comparáveis (Faassen; Bischoff; Kema, 2017). Uma vez sintetizada, a melatonina é liberada na corrente sanguínea e no líquido cefalorraquidiano, alcançando diversos órgãos, e exerce não apenas seu efeito cronobiótico, mas também efeitos cardioprotetores, anti-inflamatórios, antioxidantes, imunomodulatórios e anticancerígenos (Asghari; Moloudizargari; Bahadar, 2016; Xie et al., 2017; Braam et al., 2018).

Quando administrada farmacologicamente, a melatonina é conhecida por melhorar a qualidade do sono, o comportamento, a atenção e a memória em várias situações (Butte; Pappas, 2007; Schwichtenberg; Malow, 2015). No contexto do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH), já foi relatada a melhora na qualidade do sono, com redução da latência para iniciar o sono e aumento no tempo total de sono após o uso de melatonina (Cortese et al., 2013; Owens et al., 2013; Schwichtenberg; Malow, 2015; Bruni; Angriman, 2015; Golmirzaei et al., 2016). No entanto, até o momento, os resultados não permitiram concluir se a melhora do sono se traduziu em melhorias no comportamento (Mohammadi et al., 2012; Van Maanen et al., 2017).

Considerando que os efeitos da melatonina podem variar dependendo da dose e do tempo de uso, e que ainda não foi estabelecida uma dosagem padrão para crianças com TDAH, há uma necessidade premente de novos estudos que investiguem os efeitos de diferentes protocolos de administração de melatonina no sono e no comportamento dessa população.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH)

Em 1902 o médico pediatra britânico George Frederick Still caracterizou crianças com comportamentos impulsivos, desatentos e agressivos e correlacionou tais comportamentos com alterações neurofisiológicas, encefalopatias e fatores hereditários (Still, 1902).

Algumas teorias foram criadas com o objetivo de elucidar a dinâmica funcional do transtorno. Tais teorias apresentavam questões psicológicas como a "teoria inibitória comportamental", "modelo de cognitivo energético", "teoria de autorregulação", "aversão à resposta tardia", "modelo de memória de trabalho", "aversão ao atraso" e função executiva (Brites, 2018; Wagner; Rohde; Trentini, 2016).

Em 1932, os pesquisadores Kramer, Hans e Pollnow descreveram uma síndrome hipercinética em crianças parecida com as características do TDAH e o termo foi adotado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (Neumärker, 2005).

Em 1937, o médico Charles Bradley descreveu que uma droga anfetamínica diminuía sintomas do TDAH (Strohl; Bradley, 2011) e em 1960 foi aprovado o uso do metilfenidato em transtornos comportamentais em crianças (Faraone et al., 2021).

A partir da década de 70 até os dias atuais os critérios para o diagnóstico do TDAH evoluíram com escalas e avaliações clínicas que abrangem sintomas clínicos e o histórico familiar (Faraone et al., 2021).

2.1.1 Diagnóstico e Quadro Clínico

O diagnóstico do TDAH é realizado a partir de avaliações comportamentais e psicológicas (DSM-5, 2013; Mattos, 2016). Os sintomas devem se manifestar antes dos 12 anos de idade e em mais de um ambiente, o que torna necessário a atuação e avaliação de equipe interdisciplinar composta por médico, fonoaudiólogo, psicólogo e o pedagogo (DSM -5, 2013; Sibley; Mitchell; Becker, 2016).

Os critérios para o diagnóstico foram inseridos no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais IV (DSM-IV) e na versão atualizada no ano 2000 (DSM-IV-TR) surgiu a classificação em três subtipos: predominantemente desatento, predominantemente hiperativo-impulsivo e tipo combinado.

Em 2013, com a publicação do DSM-5 o transtorno foi incorporado na sessão de Transtornos do Neurodesenvolvimento e foram mantidos os critérios de sintomas com a tríade: hiperatividade, desatenção e impulsividade (DSM-5, 2013; Araújo; Neto, 2014).

Em 2023, a versão revisada do DSM-5 acrescentou a classificação da gravidade do transtorno em: Leve, sendo considerado o indivíduo que apresenta poucos sintomas; Moderado, quando os sintomas resultam em pequenos prejuízos sociais e profissionais; Grave, quando há sintomas com prejuízos funcionais entre leve e moderado (DSM-5-TR, 2023).

O CID-10 também inseriu o TDAH nos transtornos do neurodesenvolvimento e substituiu a nomenclatura de transtorno hipercinético por TDAH e acrescentou os sintomas de déficit de atenção e hiperatividade-impulsividade (Reed et al., 2019).

Para a classificação no subtipo Desatento o indivíduo deve apresentar por, pelo menos seis meses ou mais, os seguintes sintomas: não presta atenção em detalhe e comete erros por descuidos em atividades escolares e no trabalho; tem dificuldade em manter atenção em tarefas ou atividades lúdicas; parece não escutar quando alguém fala diretamente; não segue instruções e não finaliza atividades escolares ou do trabalho; tem dificuldade de organizar tarefas; evita envolver-se em atividade que exija esforço mental e prolongado; perde objetos; distrai-se com estímulos externos; esquece suas atividades cotidianas (DSM-5, 2013).

O subtipo Hiperativo - Impulsivo é caracterizado também pela persistência de seis ou mais sintomas por pelo menos seis meses que refletem em atividades sociais como: remexe e batuca as mãos ou os pés ou se mexe na cadeira; levanta-se da cadeira em situações que a orientação é de permanecer sentado; corre ou sobe em locais e situações que são inapropriadas; tem dificuldade em se envolver em atividades de lazer de uma forma calma; não fica parado por muito tempo; fala demais; não respeita turnos de fala; tem dificuldade para esperar sua vez; interrompe ou se interrompe (DSM-5, 2013).

No subtipo combinado determina-se que o indivíduo apresenta sintomas tanto dos critérios de déficit de atenção quanto de hiperatividade e impulsividade por no mínimo seis meses (DSM-5, 2013; Cortese; Coghill, 2018).

Os sintomas do transtorno tornam-se mais evidentes na idade escolar (Oerbeck et al., 2020) e muitas vezes estão acompanhados de depressão, transtorno de ansiedade, transtorno de oposição, transtorno de conduta, obsessivo-compulsivo (Katzman et al., 2017; Mohammadi et al., 2021), transtornos de aprendizagem (Dupaul; Gormley; Laracy, 2013; Dorneles et al., 2014), alterações na linguagem (Kieling; Rohde, 2012), alterações sensório-perceptivas, na habilidade motora e espacial (Kieling; Rohde, 2012).

Comportamentos desafiadores e antissociais também se relacionam com o TDAH e junto a eles o indivíduo que tem o diagnóstico do transtorno apresenta irritabilidade e dificuldade de relacionamento (Mulraney et al., 2017; Dayan; Khoury-Kassabri; Pollak, 2022).

2.1.2 Epidemiologia

A prevalência do TDAH é estimada em aproximadamente 5 % das crianças (Drechsler et al., 2020) com maior prevalência no sexo masculino com 5,2% do que no feminino 2,7% (Mohammadi et al., 2021). Estes percentuais variam a depender da faixa etária (9,4% das crianças de dois a 17 anos) (Danielson et al., 2018) ou do país de origem (entre 7,5% e 18,5% em escolares na Espanha) (Canals et al., 2021).

Em relação aos subtipos foi descrita, em crianças, maior prevalência do subtipo Desatento (5,1%), seguido do Combinado (3,3%) e Hiperativo-Impulsivo (2,9%) na faixa de seis a 12 anos de idade (Willcutt et al., 2012).

2.1.3 Etiologia

A etiologia do TDAH é multifatorial resultante de alterações neurobiológicas, genéticas e ambientais (Zeng et al., 2018).

Alterações em sinapses e neurotransmissores como dopamina, noradrenalina e serotonina (Meneses et al., 2011; De La Fuente et al., 2013) estão relacionadas aos prejuízos em funções executivas de planejamento, organização, atenção e cognição (Faraone et al., 2015; Oliveira et al., 2016).

Alterações neuroanatômicas como redução volumétrica no lobo pré-frontal, frontal superior, giro pré central, núcleo caudado, putâme, globo pálido, amígdala, hipocampo corpo caloso, hipocampo e cerebelo também foram descritas (Cao, 2010; Shaw, 2012; Hoogman et al., 2019).

Dentre os fatores ambientais a exposição pré-natal a substâncias tóxicas como o chumbo, bifenilpoliclorado, mercúrio, nicotina e zinco (Williams; Ross 2007; Sciberras et al., 2017) complicações durante o parto (Banerjee; Middleton; Faraone, 2007) o estresse e o índice de massa corporal materno (Sciberras et al., 2017; Jenabi et al., 2019) e a falta do aleitamento materno (Zeng et al., 2018) foram relacionados ao TDAH. Fatores como prematuridade e baixo peso ao nascer também foram sugeridos (Johnson et al., 2010; Sucksdorff et al., 2015).

A investigação genética está em crescimento, mas há uma necessidade de compreender

o significado clínico e biológico dos resultados. Sabe-se que há grande prevalência da herdabilidade entre familiares com TDAH correspondendo a cerca de 80% dos casos (Banerjee; Middleton; Faraone, 2007), com a chance de aumento de duas a oito vezes entre irmãos (Faraone et al., 2000). Apesar disso, atualmente, não há justificativa para testes genéticos de rotina no TDAH devido ao poder preditivo limitado. Várias classes diferentes de variantes genômicas foram identificadas como associadas ao risco de TDAH (Thapar, 2015). Essas variantes incluem variantes de sequência de DNA comuns (definidas como >5% de frequência populacional) chamadas polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), mas as associações só foram relatadas quando milhares de SNPs são combinados em um escore de risco genético composto (Hamshere et al., 2013). Mutações cromossômicas sutis, como deleções e duplicações raras (definidas como <1% de frequência), chamadas variantes do número de cópias (CNVs), também estão associadas ao risco de TDAH, com efeito potencializado, mas são incomuns (Williams et al., 2010).

Alterações imunes também vem sendo associadas à etiologia do TDAH (Darwish et al., 2018) incluindo alterações em níveis de mediadores inflamatórios como as citocinas TNF, IL-2 e IL-6 reguladoras de processos inflamatórios e respostas imunológicas (Wang et al., 2022).

Alterações na microbiota intestinal e no eixo de comunicação entre cérebro e trato gastrointestinal tanto do feto (Vuong et al., 2017; Cenin et al., 2017) quanto da mãe (Cryan; Dinan, 2012) também estão sendo descritas como relacionadas ao TDAH (Sandgren; Brummer, 2018).

2.1.4 Tratamento

O tratamento do TDAH requer atuação interdisciplinar para a melhora dos sintomas com terapias fonoaudiológica, psicobiológica, cognitivo-comportamental e psicopedagógica, muitas vezes associadas a terapia medicamentosa (Caye et al., 2019).

Os resultados de grandes ensaios de intervenções sobre TDAH, como o estudo de tratamento multimodal de crianças com TDAH (MTA) (The MTA Cooperative Group, 1999) sugerem que o tratamento farmacológico é o que oferece maior benefício para os principais sintomas de TDAH, mas que a combinação com o tratamento intensivo comportamental pode proporcionar melhoras nos sintomas associados e níveis de funcionamento, bem como promover a necessidade de doses mais baixas dos medicamentos (Sonuga-Bake et al., 2013).

Mudanças em hábitos alimentares e suplementação vitamínica melhoram os sintomas

de TDAH em um grau modesto (Hawkey et al., 2014).

As evidências dos maiores efeitos benéficos de intervenções comportamentais apenas em conjunto com tratamento farmacológico (Mongia; Hechtman, 2012) explicam o fato de cerca de 90% das crianças com TDAH fazerem uso de psicoestimulantes (Isiten et al., 2016; Danielson et al., 2018).

Tais fármacos, modulam as ações de neurotransmissores como a dopamina e em doses adequadas atuam na redução da hiperatividade e da impulsividade e contribuem na melhora da atenção, memória operacional e funções executivas (Spencer; Klein; Berridge, 2011). Apesar dos efeitos benéficos, há possíveis efeitos colaterais como a redução de apetite, cefaleia, ansiedade, irritabilidade, sudorese, insônia e desenvolvimento de dependência química (Mattos, 2015; Cortese, 2020).

2.2 Ciclo sono - vigília e outros Ritmos Circadianos

Dentro dos processos fisiológicos fundamentais para a saúde está o ciclo sono-vigília, fenômeno rítmico, complexo, resultado da interação entre o processo homeostático dos níveis de adenosina e o sistema de temporização circadiano (Borbely et al., 2016).

Os padrões do ciclo sono-vigília se estabelecem de forma progressiva do nascimento até a adolescência (Rana et al., 2019; Mason et al., 2021) influenciado por fatores genéticos biológicos e ambientais (Galland et al., 2012; Dunster et al., 2023).

O sono é um modulador do neurodesenvolvimento que influencia o desempenho cognitivo, o humor, comportamento, o aprendizado, a memória, a linguagem e os sistemas metabólico e imunológico impactando diretamente a qualidade de vida (Fadini et al., 2015; Landmann et al., 2015; Santoro et al., 2016).

Para que haja um bom desempenho entre o estado de alerta e as funções executivas, a *National Sleep Foundation*, preconiza que o tempo de sono para crianças de seis a 13 anos de idade seja de nove a 11 horas de sono por dia, não sendo recomendado menos que sete e mais de 12 horas. Para adolescentes de 14 a 17 anos de idade o tempo de sono recomendado é de oito a 10 horas e não se recomenda menos que sete e mais de 11 horas de sono por dia (Tabela 1) (Hirshkowitz et al., 2015). O tempo ideal de latência de sono é de até 20 minutos (AASM, 2015).

Tabela 1. Tempo de sono recomendado por idade em horas

Idade	Tempo de Sono Recomendado, h	Tempo de Sono Não Recomendado, h
Crianças com idade escolar 6 à 13 anos	9 à 11 horas	< 7 horas > 12 horas
Adolescentes 14 à 17 anos	8 à 10 horas	< 7 horas > 10 horas

Adaptado de Hirshkowitz et al., 2015

Os distúrbios do sono têm alta prevalência entre crianças e adolescentes com transtornos do neurodesenvolvimento e doenças genéticas (Horner; Peever, 2017; Beck; Feinstein, 2016) e sua presença acaba por agravar: problemas comportamentais, de humor, cognitivos e imunológicos (Wajszilber; Santiseban; Gruber, 2018; Franklin et al., 2018; Esposito et al., 2019).

De acordo com Academia Americana de Medicina do Sono os principais distúrbios de sono são: insônia, distúrbios respiratórios do sono, hipersonia central, distúrbios do ritmo circadiano, parassonias e distúrbio do movimento no sono (AAMS, 2014; Bruni; Angriman, 2015). Já em crianças, os mais comuns são: apneia obstrutiva do sono, despertares noturnos, terror noturno, insônia, distúrbios de início do sono e síndrome das pernas inquietas (Esposito et al., 2019).

Crianças com TDAH apresentam maior prevalência de distúrbios de sono (de 25% à 70%) que crianças com desenvolvimento típico (Hodgkins et al., 2013; Gamble et al., 2013; Miano et al., 2014) quer sejam por características intrínsecas (Owens, 2008) ou pelo uso de psicoestimulantes (Spruyt; Gozal, 2011).

Os principais distúrbios do sono observados são: latência de sono, resistência para deitar-se, despertares noturnos, síndrome das pernas inquietas, sonolência excessiva diurna, sono fragmentado e distúrbios respiratórios do sono (Miano et al., 2014; Wajszilber; Santiseban; Gruber, 2018).

Estes distúrbios têm sido descritos por meio da aplicação de questionários aos pais (Melegari et al., 2016) ou por métodos objetivos como a polissonografia (Baglioni et al., 2016) e a actigrafia (Singh; Zimmerman, 2015). A actigrafia é mais utilizada quando se pretende obter o registro contínuo por vários dias de parâmetros como a latência de início do sono, eficiência de sono e tempo total de sono (Melegari et al., 2020).

2.2.1 Melatonina

Conhecida como hormônio regulador do sono e dos ritmos biológicos, a Melatonina (MEL) é produzida a noite pela glândula pineal e secretada imediatamente na corrente sanguínea e no líquido (Xie et al., 2017; Braam et al., 2018). Apresenta além do efeito cronobiótico, os efeitos cardioprotetor, anti-inflamatório, antioxidante, imunomodulatório, antitumoral e regulador do metabolismo (Neto; Castro, 2008; Asghari et al., 2016).

A síntese da melatonina é iniciada com a conversão do triptofano em serotonina, posteriormente convertida em N-acetilserotonina (NAS). Na sequência ocorre uma reação de acetilação mediada pela enzima arilalquilamina-N-acetiltransferase (AA-NAT) e uma metilação mediada pela enzima hidroxil-indol-O-metiltransferase (HIOMT) convertendo a NAS em MEL (Simonneau; Ribelayga, 2003; Claustrat; Brun; Chazot, 2005).

O ciclo claro/escuro é o principal fator modulador desta síntese. Na fase escura ocorre a liberação da via noradrenérgica que induz a síntese na glândula pineal. Na fase de claro, a informação luminosa captada nos neurônios ganglionares da retina alcança o núcleo supraquiasmático, principal oscilador endógeno circadiano que por sua vez projeta a informação inibitória para o núcleo paraventricular bloqueando a via noradrenérgica que levaria à síntese na glândula pineal (Simonneau; Ribelayga, 2003).

A secreção da melatonina inicia-se assim ao anoitecer, e o pico de secreção ocorre entre às 2hrs e 4hrs depois do qual inicia-se a queda até 8hrs permanecendo em níveis plasmáticos baixos durante o dia (Claustrat; Brun ; Chazot, 2005; Lack; Wright, 2007).

Esta molécula pode ser quantificada na urina, saliva e plasma (Arent et al., 2006; Faassen; Bischoff; Kema, 2017) com níveis que variam ao longo da vida. Em humanos a produção tem início entre três e quatro meses de idade aumentando de forma progressiva durante a infância e atingindo o seu pico entre oito e 10 anos. No decorrer da puberdade e ao longo da vida adulta esses níveis acabam diminuindo de forma gradativa e progressiva (Poza et al., 2022).

Os poucos estudos que realizaram a dosagem de melatonina em crianças com TDAH e crianças com desenvolvimento típico não mostraram diferenças no conteúdo noturno, mas sim alterações em relação ao ritmo dia/noite neste conteúdo (Nováková et al., 2011; Molina-Carballo et al., 2013; Cubero-Millán et al., 2014).

Nos casos onde há comprovado déficit no conteúdo, o uso exógeno de melatonina é considerado um método seguro e eficaz para melhora da latência, duração e qualidade do sono (Buscemi et al., 2006; Chang et al., 2016). Apesar de ainda não estar claro que esta população

apresenta estes deficits, alguns estudos já exploraram seu uso. O uso de melatonina exógena em crianças com TDAH em uma dosagem de 3 a 6mg levou a redução significativa no tempo para início do sono e aumento na duração do tempo total de sono (Cortese et al., 2013; Owens; Gruber, 2013; Owens et al., 2013; Schwichtenberg; Malow, 2015; Bruni; Angriman, 2015; Golmirzaei et al., 2016), porém os resultados até agora não permitiram concluir se a melhora no sono refletiu em melhora comportamental (Van Der Heijden et al., 2007, Mohammadi et al., 2012; Van Maanen et al., 2017).

Considerando-se que a melatonina pode apresentar diferentes efeitos a depender da dose e tempo de uso e que a dosagem padrão para uso em crianças com TDAH não foi estabelecida, futuros estudos devem investigar os efeitos de diferentes protocolos de seu uso no sono e no comportamento desta população.

3. JUSTIFICATIVA

Sabe-se que o sono é fundamental em diversas funções humanas, como modulador do sistema imunológico e metabólico, funções cognitivas, emocionais e comportamentais.

Considerando que as alterações nos ritmos circadianos e do ciclo sono vigília são associados ao quadro comportamental de indivíduos com TDAH, e que a melatonina, hormônio que apresenta dentre outras a função de modulação do ciclo sono vigília, pode estar alterada nesta população, torna-se importante investigar se os distúrbios do sono no TDAH, estariam relacionados ao conteúdo de melatonina. Além disso, é importante estabelecer se o efeito do tratamento com essa molécula no sono altera o quadro comportamental em indivíduos com TDAH. Espera-se contribuir para que novas estratégias terapêuticas possam ser encontradas para minimizar o impacto dos distúrbios de sono e permitir uma melhor qualidade de vida para essa população.

4. OBJETIVO

Dosar o conteúdo de melatonina, e caracterizar os distúrbios de sono e o comportamento antes e após o tratamento com melatonina em crianças com TDAH.

4.1 Objetivos Específicos

- ✓ Quantificar o conteúdo dia/noite de melatonina em crianças com TDAH e compará-lo com crianças com desenvolvimento típico.

- ✓ Avaliar a possível correlação entre o conteúdo de melatonina e os parâmetros de sono em crianças com TDAH.
- ✓ Caracterizar a qualidade do sono de indivíduos com TDAH por meio de actigrafia e da escala de distúrbios de sono em crianças (EDSC) antes e após o tratamento com melatonina.
- ✓ Caracterizar o comportamento de indivíduos com TDAH por meio do Questionário de Capacidades e Dificuldades (*Strengths and Difficulties Questionnaire, SDQ*) antes e após o tratamento com melatonina.
- ✓ Avaliar a possível correlação dos parâmetros de sono e do comportamento em indivíduos com TDAH antes e após o tratamento com melatonina.

5. MATERIAL E MÉTODO

5.1 Aspectos Éticos

Esse projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Filosofia e Ciências da UNESP – Campus Marília, parecer 3.640.355. A participação das crianças no estudo foi condicionada ao aceite e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos pais ou responsáveis e do Termo de Assentimento de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS 466/2012).

5.2 Casuística

Participaram deste estudo 57 crianças, sendo 29 crianças de nove a 14 anos de idade com o diagnóstico de TDAH, dessas, oito crianças apresentaram o tipo predominantemente desatento, 16 predominantemente combinado e cinco predominantemente hiperativas. A população clínica foi proveniente da instituição pública Centro Especializado de Reabilitação II (CER II) – Faculdade de Filosofia e Ciências da UNESP – Campus Marília, diagnosticadas por neurologista e avaliadas por uma equipe multidisciplinar do Laboratório de Investigação dos Desvios da Aprendizagem (LIDA-FFC-UNESP) e do Laboratório de Estudos, Avaliação e Diagnóstico Fonoaudiológico (LEAD). Quanto ao uso de psicoestimulantes, 13 crianças com TDAH utilizavam ritalina® e uma utilizava venvanse®. Participaram também 28 crianças com desenvolvimento típico (DT), recrutadas em escolas regulares do município de Marília.

Os critérios de inclusão no grupo TDAH foram: Crianças de seis a 14 anos de idade, com o diagnóstico médico de TDAH e que não faziam uso de medicamentos para induzir o sono e de betabloqueadores que influenciam na síntese da produção de melatonina.

Os critérios de inclusão adotados para o grupo DT foram: Crianças de seis a 14 anos de idade com desenvolvimento típico com ausência de queixa escolar, ausência de histórico de doenças neurológicas e psiquiátricas, ausência de problemas comportamentais e de sono que não faziam uso de medicamentos para induzir o sono e de betabloqueadores que influenciam na síntese da produção de melatonina.

Os grupos foram compostos por oito meninas e 21 meninos com TDAH e nove meninas e 19 meninos em DT ($p = 0,71$) (TDAH $9,4 \pm 1,9$ anos vs. DT $9,4 \pm 1,8$ anos; $p = 0,83$).

5.3 Desenvolvimento

As 57 crianças foram avaliadas por meio da escala de sono e questionário de comportamento. A dosagem de melatonina foi realizada em 18 crianças com TDAH e 19 crianças com DT. destas, 10 crianças com TDAH realizaram todas as etapas do estudo com a dosagem, o uso da actigrafia, avaliação por meio da escala de comportamento e sono pré e pós tratamento com melatonina.

A expectativa inicial seria promover o tratamento com melatonina em todas as crianças do grupo TDAH. Durante o desenvolvimento do projeto, várias crianças foram excluídas do estudo por falta de adesão ao protocolo ou por problemas técnicos nos actígrafos. Assim, 10 crianças com TDAH ($9,4 \pm 2,4$ anos de idade) completaram o protocolo e foram incluídos no presente estudo com as avaliações do sono e comportamento antes e depois do tratamento com melatonina (Tabela 2). A melatonina na dosagem de 3mg ou o placebo foram administrados em gotas 30 minutos antes do horário habitual de dormir.

A escolha dos tempos de tratamento de melatonina e de uso de actigrafia no período pré-tratamento, placebo e melatonina foi baseada nos tempos mínimos necessários para se obter efeitos segundo resultados da literatura e do nosso grupo de pesquisa (Zuculo et al., 2017).

Os frascos de placebo e melatonina eram idênticos, às soluções tinham o mesmo sabor e as crianças e os responsáveis não tinham conhecimento sobre a ordem da administração até o final do experimento e apresentação do relatório da pesquisa.

Os pais ou responsáveis pelas crianças responderam a Escala de Distúrbios de Sono para Crianças (EDSC) e o Questionário de Capacidades e Dificuldades (*Strengths and Difficulties Questionnaire, SDQ*) pré e pós uso de melatonina (Figura 1). A coleta de dados foi realizada durante o período letivo das crianças.

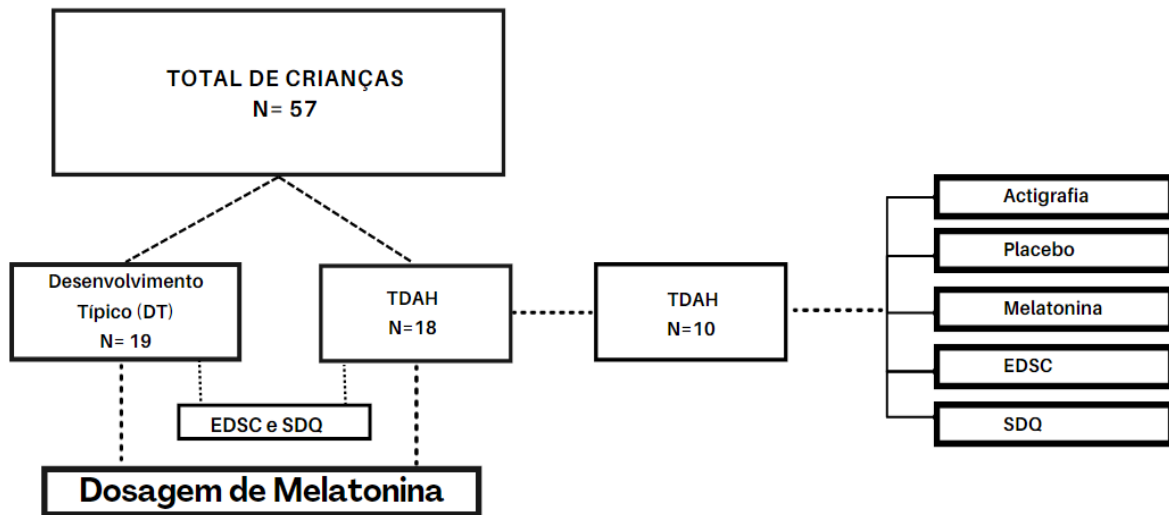


Figura 1. Delineamento do estudo. Esquema mostrando a divisão dos participantes em dois grupos TDAH (N= 18) e DT (N=19). No grupo TDAH um subgrupo de crianças N=10 as quais passaram por tratamento com placebo seguido de melatonina e as avaliações do sono e comportamento antes e depois dos tratamentos.

Tabela 2. Tempo e etapas da actigrafia.

DIAS DE ACTIGRAFIA	ETAPAS
7 DIAS	PRÉ-TRATAMENTO
7 DIAS	PLACEBO
10 DIAS	TRATAMENTO COM MELATONINA

5.4 Instrumentos

5.4.1 Dosagem de Melatonina

A dosagem de melatonina salivar foi realizada por ELISA antes do início do tratamento. A saliva foi coletada com o uso de pequenos rolos de algodão (Salivetes™) às 13:00h e à 01:00h em ambiente domiciliar. A coleta noturna foi realizada com o auxílio de luz

de baixa intensidade para não bloquear a síntese de melatonina. O material coletado foi protegido da luz para evitar a degradação da melatonina e armazenado a -20° até o momento da análise laboratorial.

A análise da melatonina salivar foi realizada por meio da metodologia Elisa seguindo o protocolo indicado pelo fabricante (IBL, Alemanha). As concentrações foram expressas em pg/mL.

5.4.2 Escala de Distúrbios de Sono para Crianças (EDSC)

A Escala de Distúrbios de Sono para Crianças (EDSC) é um instrumento de avaliação de distúrbios de sono para indivíduos de três a 18 anos, validada e traduzida para o português brasileiro (Ferreira, 2009). A escala contém 26 itens pontuados de um (nunca), dois (ocasionalmente), três (algumas vezes), quatro (quase sempre) e cinco (sempre), de acordo com a frequência nas últimas seis semanas. As pontuações mais altas indicam maior gravidade dos sintomas clínicos. A soma das seis subescalas fornece uma pontuação global de distúrbio do sono (Quadro 1).

Quadro 1: Classificação dos distúrbios de sono segundo os resultados (pontuação) da Escala de Distúrbios de Sono para Crianças (EDSC).

SUBESCALAS	QUESTÕES	ACEITÁVEL
DIMS- Distúrbios de iniciação e manutenção do sono Duração do sono; latência do sono; ir para a cama sem sono; dificuldade para adormecer; adormecer sem ansiedade; despertar noturno e dificuldade em adormecer.	1,2,3,4,5,10,11	ATÉ 21
DRS – Distúrbios respiratórios do sono Dificuldade respiratória; apneia do sono e ronco.	13,14,15	ATÉ 06
DD – Distúrbios do despertar Sonambulismo, terror noturno e pesadelos.	17,20,21	ATÉ 11
DTSV- Distúrbios da transição sono-vigília hypnic jerks”; distúrbios do movimento;alucinações hipnagógicas; hipercinesias noturnas e bruxismo.	6,7,8,12,18,19	ATÉ 23
SED- Sonolência excessiva diurna Dificuldade em acordar; acordar cansada; paralisia do sono e sonolência diurna.	22,23,24,25,26	ATÉ 19
HS- Hiperhidrose do Sono:Adormecer suando; transpirar durante a noite.	9,16	ATÉ 07
Escore total		ATÉ 39

5.4.3 Questionário de Capacidades e Dificuldades (SDQ)

O Questionário de Capacidades e Dificuldades é um instrumento de rastreio comportamental para indivíduos de três a 16 anos (Goodman, 1997), validado no Brasil (Fleitlich; Cortázar; Goodman, 2000) e utilizado em estudos anteriores (Stivanin; Scheuer; Assumpção, 2008; Carballo et al., 2018). Preenchido pelos pais ou responsáveis das crianças. O SDQ é composto por 25 itens divididos em cinco subescalas: sintomas emocionais, problemas de conduta, hiperatividade, problemas de relacionamento com os colegas e comportamento pró-social. Cada item é pontuado em zero (0) para falso, um (1) para mais ou menos verdadeiro e dois (2) para verdadeiro. As pontuações de cada uma das subescalas variam de zero a 10 resultando em uma classificação das crianças como “normal” (onde não há dificuldade na subescala), “limítrofe” (quando a criança apresenta alguma dificuldade que precisa ser observada) e “anormal” (quando a criança apresenta importante dificuldade que necessita de intervenção). O escore total do SDQ é o resultado da soma das subescalas (com exceção da escala comportamento pró-social) e variam de zero a 40, indicando também a classificação normal, limítrofe e anormal (Quadro 2).

Quadro 2. Parâmetros de classificação baseados nos resultados (pontuação) do Questionário de Capacidades e Dificuldades (SDQ) e de cada subescala de comportamento.

SUBESCALAS	NORMAL	LIMÍTROFE	ANORMAL
ESSE - Escala de sintomas emocionais	0-3	4	5 -- 10
EPC- Escala de problema de conduta	0-2	3	4--10
EH - Escala de hiperatividade	0-5	6	7--10
EPRC- Escala de problemas de relacionamento com os colegas Peer Problems Scale	0-2	3	4--10
ECPS - Escala de comportamento pró-social Prosocial Scale.	6--10	5	0-4
Pontuação total das dificuldades	0-13	14-16	17-40

Fonte: Souza, 2019.

5.4.5 Actigrafia

A actigrafia é um modelo de avaliação objetiva do ciclo atividade e repouso e do ciclo sono e vigília, ela registra a atividade motora por um sistema de acelerômetro, a temperatura corporal e a exposição à luz durante o período de uso (Gonçalves et al., 2014; Hvolby, 2015; Brites et al., 2017; Zuculo et al., 2017). Em nosso estudo, o Actígrafo foi utilizado por 10

crianças do grupo TDAH por 24 dias. Após o período de utilização, os dados foram analisados por meio do Software ActStudio-Condor que permitiu a análise dos seguintes parâmetros: hora que deitou, hora que levantou, tempo total de sono, latência de sono, eficiência do sono, WASO (tempo que permaneceu acordado após o início do sono) e despertares.

5.5 Análise dos Resultados

Para a análise dos resultados foi utilizado o software estatístico SPSS Statistics 28.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). A normalidade na distribuição dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. Os dados da EDSC, SDQ e actigrafia foram apresentados como mediana (intervalo interquartil 25-75%) e o conteúdo de melatonina como média (desvio padrão). Para variáveis contínuas, o teste t não pareado ou o teste de Mann-Whitney foram utilizados para comparar os grupos TDAH e DT. Para variáveis categóricas, foi utilizado o teste Qui-Quadrado para comparar os grupos e comparar a proporção de sujeitos classificados de acordo com o ponto de corte de cada variável. Os coeficientes de Pearson ou Spearman foram utilizados para analisar as correlações. As variáveis que se relacionaram significativamente com os padrões de sono na correlação única (variáveis contínuas) ou apresentaram diferenças significativas na presença ou ausência de distúrbios do sono entre as categorias (variável dicotômica) no grupo TDAH foram selecionadas para serem incluídas no modelo multivariável. A regressão múltipla stepwise foi realizada para identificar contribuintes independentes para a variável dependente (SDSC total) nos distúrbios do sono de crianças com TDAH. O teste Wilcoxon foi utilizado para a comparação entre os parâmetros de sono e comportamento antes e depois do uso de melatonina. Foi estabelecido $p < 0,05$ para significância estatística.

6. RESULTADOS

6.1 Análise de melatonina salivar.

Os resultados da análise da melatonina referem-se ao conteúdo de melatonina em saliva coletada durante o dia (13:00h) e noite (01:00h) em 18 crianças com diagnóstico de TDAH e 19 crianças com DT.

O conteúdo de melatonina noite do grupo TDAH (11,65[5,4-21,9]) foi menor que o conteúdo noite do grupo DT (16,91[12,9-25,63]) (Tabela 3). Não houve diferença no conteúdo de melatonina dia entre o grupo TDAH (2,45[1,04-5,35]) e o grupo DT (2,47 [1,46-3,79])p

=0,99 (Tabela 3). Houve diferença entre os conteúdos dia e noite dentro de cada grupo ($p < 0,0001$) (Figura 2A).

Ao utilizar a mediana do grupo DT (16,9 pg/mL) como ponto de corte para o nível de melatonina noturno esperado, 72,8% do grupo com TDAH apresentaram conteúdo noturno de melatonina inferior ao esperado para a idade e 27,8% apresentaram conteúdo igual ou superior o ponto de corte ($p = 0,16$). Além disso, ao analisar cada perfil individualmente, verifica-se que no grupo TDAH existem vários indivíduos sem diferença dia/noite no conteúdo de melatonina (Figura 2B).

Tabela 3. conteúdo de melatonina salivar (dia e noite) dos grupos crianças com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e desenvolvimento típico (DT)

AMOSTRA DE SALIVA	TDAH vs. DT	VALOR DE P
NOITE	(11,65[5,4-21,9] vs. 16,91[12,9-25,63])	$p < 0,05$
DIA	(2,45[1,04-5,35]) vs. (2,47 [1,46-3,79])	$p = 0,99$

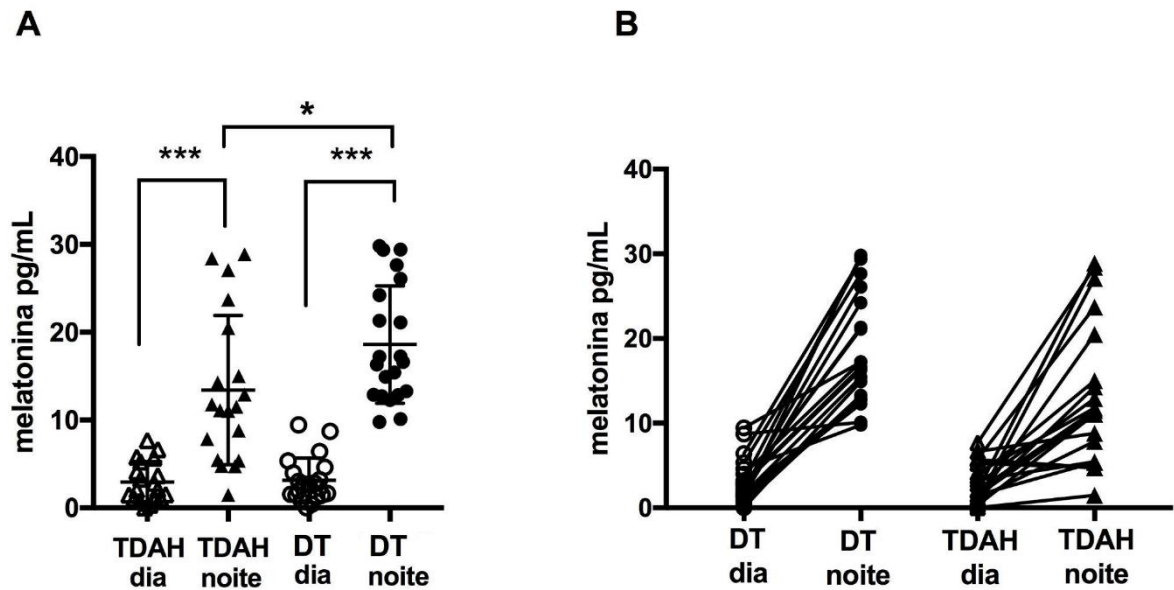


Figura 2. Análise do conteúdo de melatonina. Análise comparativa do conteúdo de melatonina dia e noite nos grupos de crianças com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e desenvolvimento típico (DT) e. Em A, comparação estatística mediana dos grupos. Em B, variações individuais dia/noite. N=18 no grupo TDAH e N=19 no grupo DT. * $p < 0,05$, **** $p < 0,0001$.

6.2 Análise dos distúrbios do sono pré e pós-tratamento com melatonina em crianças com TDAH por meio da EDSC.

Os resultados aqui referem-se a análise dos distúrbios do sono segundo a EDSC realizada em 10 crianças com TDAH que foram avaliadas antes e depois do tratamento com melatonina.

Quando analisado o score total da EDSC, o qual define o indicativo de distúrbios de sono, o percentual de crianças com o escore total da EDSC acima do limiar para indicativo de distúrbios de sono no pré-tratamento foi de 100% e no pós-tratamento com melatonina foi de 50% (Tabela 4). Em relação às seis diferentes subescalas de distúrbios de sono caracterizadas pela EDSC, foi demonstrado que 30% das crianças com TDAH apresentaram o DIMS no pré-tratamento e 10% no pós-tratamento, 50% apresentaram o DRS no pré-tratamento e 40% no pós tratamento e 10% apresentaram DD no pré-tratamento e 0% no pós tratamento (Tabela 4).

Tabela 4 . Porcentagem de participantes com indicativos de distúrbios do sono no grupo TDAH pré-tratamento e pós-tratamento com melatonina.

	Ponto de corte EDSC	PRÉ-TRATAMENTO N= (10)	PÓS-TRATAMENTO N= (10)
DIMS	21	30%	10%
DRS	06	50%	40%
DD	11	10%	0%
DTSV	23	0%	0%
SED	19	0%	0%
HS	07	30%	30%
ESCORE TOTAL	39	100%	50%

Legenda: DIMS: distúrbio de início e manutenção do sono, DRS: distúrbio respiratório de sono, DD: distúrbio do despertar, DTSV: distúrbio de transição sono-vigília, SED: sonolência excessiva diurna, HS: hiperidrose de sono, Escore total para distúrbios de sono.

Houve diminuição no escore total da EDSC pré-tratamento (58 [46-76]) e pós-tratamento (40[35-52]), ($p < 0.05$) e nas subescalas: DIMS pré-tratamento (18 [10-23]) e pós-tratamento 9 [7-17] ($p < 0.05$), DTSV pré-tratamento (14 [12-16]) e pós-tratamento 10 [6-13] ($p < 0.05$), SED pré-tratamento (12 [9-16]) e pós-tratamento (7 [5-10]) ($p < 0.05$) (Tabela 5).

Tabela 5 . Pontuações do grupo TDAH, pré-tratamento e pós-tratamento com melatonina, na Escala de Distúrbio do Sono para Crianças (EDSC) N=10.

	PRÉ-TRATAMENTO	PÓS-TRATAMENTO
	N= (10)	N= (10)
DIMS*	18 [10-23]	9 [7-17]
DRS	7 [3-9]	5 [3-9]
DD	4 [3-7]	3 [3-4]
DTSV*	14 [12-16]	10 [6-13]
SED*	12 [9-16]	7 [5-10]
HS	4 [2-10]	2 [2-8]
ESCORE TOTAL*	58 [46-76]	40 [35-52]

Legenda: DIMS - Distúrbios do Sono de Início e Manutenção do Sono; DRS - Distúrbios Respiratórios do Sono; DD - Distúrbios do Despertar; DTSV - Distúrbios da Transição Sono-Vigília; SED - Sonolência Excessiva Diurna; HS - Hiperhidrose do Sono.* $p < 0.05$; ** $p < 0.001$.

Em relação ao tempo total de sono pela EDSC houve aumento entre o pré-tratamento (8[8-9]) e pós tratamento (10[9-10]), $p=0,01$. Não houve diferença estatística entre a latência de sono pré-tratamento (18[15-45]) e pós tratamento (5[4-6]).

6.3 Correlação dos parâmetros de sono e o conteúdo endógeno de melatonina em indivíduos com TDAH.

A investigação entre a possível relação do conteúdo endógeno de melatonina e os distúrbios e parâmetros de sono investigados mostraram haver correlação negativa entre o conteúdo noturno de melatonina e o distúrbio de SED em crianças com TDAH ($p= 0,04$, $r= -0,50$).

6.4 Análise dos parâmetros do ciclo sono-vigília por actigrafia.

Em relação a hora que deitou (em horas e minutos) não houve diferença estatística na comparação entre o pré-tratamento (22.4 [21.3-23.2]) vs. placebo (21.6[21.2-22.3]), mas houve

diferença estatística na comparação do placebo (21.6 [21.2-22.3]) vs. tratamento com melatonina (21.1 [20.3-22.1]) ($p < 0.05$) (Tabela 6).

A latência para iniciar o sono apresentou diferença quando comparado as etapas pré-tratamento (21[10-25]) com placebo (6[5-12]) ($p < 0.05$), mas não houve diferença estatística quando comparadas as etapas de placebo (6 [5-12]) vs. tratamento com melatonina (5 [4-6]) (Tabela 6).

A eficiência do sono apresentou aumento entre as etapas: pré-tratamento (88[86-91]) vs. placebo (91 [88-93]) ($p < 0.05$), e também apresentou aumento entre as etapas de placebo (91 [88-93]) vs. tratamento com melatonina (97 [94-98]*) ($p < 0.05$) (Tabela 6).

No parâmetro WASO não houve diferença entre o pré-tratamento (42 [27-57]) vs. placebo (40 [27-55]), mas houve diminuição do WASO entre a etapa de placebo (40 [27-55]) vs. tratamento com melatonina (12 [4-24]*) ($p < 0.05$) (Tabela 6).

No número de despertares não houve diferença entre o pré-tratamento (9 [6-11]) vs. placebo (9 [6-11]), mas houve diminuição na comparação entre placebo (9 [6-11]) vs. tratamento com melatonina (2 [1-4]*) ($p < 0.05$) (Tabela 6).

Tabela 6. Comparação dos parâmetros de actigrafia entre as diferentes etapas do protocolo.
ETAPAS DE REGISTRO DA ACTIGRAFIA

Parâmetros ciclo sono-vigília	Pré-tratamento	Placebo	Tratamento com melatonina
Hora que deitou (h)	22.4 [21.3-23.2]	21.6 [21.2-22.3]	21.1 [20.3-22.1]*
Hora que levantou (h)	6.3 [5.9-7.2]	6.3 [5.9-7.2]	6.3 [5.2-7.1]
Tempo total de sono (h)	7.2 [6.8-7.9]	8.0 [7.1-8.5]	8.2 [8.1-8.5]
Latência de sono (min)	21 [10-25]	6 [5-12]*	5 [4-6]
Eficiência do sono (%)	88 [86-91]	91 [88-93]*	97 [94-98]*
WASO (min)	42 [27-57]	40 [27-55]	12 [4-24]*
Despertares (n°)	9 [6-11]	9 [6-11]	2 [1-4]*

Legenda: WASO: tempo que permaneceu acordado após início de sono (em minutos). * $p < 0.05$

6.5 Caracterização do comportamento pré-tratamento e pós-tratamento com melatonina em crianças com TDAH por meio do questionário de capacidades e dificuldades (SDQ).

Houve diminuição do escore da escala de hiperatividade (EH) na comparação entre a avaliação pré-tratamento (9 [8-10]) vs. pós tratamento (7[4-8]) ($p < 0,02$) (Tabela 7).

Houve diminuição do escore da escala de problemas de relacionamento com os colegas (EPRC) entre a avaliação pré-tratamento (7 [2-7]) vs. pós-tratamento (2 [1-7]) ($p < 0.017$) (Tabela 7).

Na análise da escala de comportamento pró-social (ECPS) em que quanto maior a pontuação melhor o comportamento das crianças, houve aumento do escore da escala entre a

avaliação pré-tratamento (6 [4-7]) e pós tratamento (10 [9-11]) ($p < 0.08$) (Tabela 7).

Tabela 7. Percentuais de crianças pré-tratamento e pós-tratamento com melatonina com pontuação nas subescalas do SDQ e escore total do SDQ

SUBESCALAS	PRÉ-TRATAMENTO N= (10)	PÓS-TRATAMENTO N= (10)
ESSE	6 [4-10]	4 [2-10]
EPC	6 [4-8]	4 [2-6]
EH*	9 [8-10]	7 [4-8]
EPRC**	7 [2-7]	2 [1-7]
ECPS***	6 [4-7]	10 [9-11]
TOTAL SDQ	24 [21-35]	16 [13-28]

Legenda: ESSE: Escala de sintomas emocionais, EPC: Escala de problema de conduta, EH: Escala de hiperatividade, EPRC: Escala de problemas de relacionamento com os colegas, ECPS: Escala de comportamento pró-social, Escore Total: Pontuação total das dificuldades. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

7. DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo, que avaliou os níveis endógenos de melatonina durante o dia e a noite em crianças com TDAH e em crianças com desenvolvimento típico, indicaram que as crianças com TDAH apresentaram menor conteúdo noturno de melatonina em comparação com as crianças com desenvolvimento típico.

Estudo anterior que quantificou os níveis de melatonina antes do tratamento com psicoestimulantes não identificou diferenças significativas nos níveis de melatonina plasmática noturna entre crianças com TDAH e aquelas com desenvolvimento típico (Molina-Carballo et al., 2013).

No entanto, a comparação entre os resultados desses dois estudos não é possível devido às diferenças metodológicas significativas. No presente estudo, as amostras de melatonina foram coletadas às 13h00 durante o dia e à 1h00 da madrugada, na ausência de luz. Em contraste, Molina-Carballo e colaboradores coletaram amostras de sangue às 09h00 e às 20h00, e não há informações disponíveis sobre se a amostra noturna foi coletada na presença ou ausência de luz.

Os níveis de melatonina no organismo exibem uma clara ritmicidade circadiana, com secreção aumentando durante a noite e atingindo seu pico por volta das 2h00 ou 3h00 da manhã. Durante o dia, a produção de melatonina é inibida e, conseqüentemente, seus níveis diminuem

significativamente (Vasey; McBride; Penta, 2021). Ao dosar a melatonina em horários como às 09h00 e às 20h00, o estudo não captura os picos naturais de secreção noturna desse hormônio. Além disso, a falta de informações sobre as condições de coleta noturna, é um complicador, pois a presença de luz artificial durante a coleta noturna pode suprimir a secreção de melatonina, levando a resultados potencialmente imprecisos.

Os resultados do presente estudo mostrando o déficit no conteúdo noturno de melatonina em crianças com TDAH, também estão em concordância com algumas descobertas da literatura que sugerem a possibilidade de alterações na produção e sinalização da melatonina nessa população. Um estudo anterior identificou mutações em genes relacionados à via de síntese da melatonina, como da enzima ASMT, e em receptores de melatonina, como o MTNR1A, em pacientes com TDAH (Chaste et al., 2011). Essas mutações foram associadas à completa inativação desses componentes da via de melatonina. Portanto, essas descobertas indicam que indivíduos com TDAH podem ter uma predisposição genética que afeta a produção e a sinalização da melatonina (Chaste et al., 2011).

No que diz respeito à investigação da ritmicidade dia/noite, é importante observar que, embora ambos os grupos tenham apresentado diferenças na média do conteúdo de melatonina durante o dia em comparação com a noite, notou-se que várias crianças no grupo com TDAH não demonstraram variação significativa no conteúdo de melatonina entre os períodos diurno e noturno. Essa observação sugere a possibilidade de uma alteração no ritmo de liberação de melatonina nessa população.

Um estudo anterior já havia explorado essa hipótese de alteração no ritmo de liberação de melatonina, utilizando o conceito de "dim light melatonin onset" (DLMO), que se refere ao momento em que a secreção endógena de melatonina começa em condições de baixa luminosidade. Esse estudo relatou que o DLMO estava atrasado em indivíduos com TDAH (Van Andel et al., 2021). Esses achados indicam a possibilidade de uma disfunção na regulação do ritmo circadiano da melatonina em crianças com TDAH, o que pode contribuir para compreender as alterações de sono observadas nessa população (Van Andel et al., 2021).

Quando realizado a correlação entre os distúrbios do sono e o conteúdo endógeno de melatonina, o presente estudo encontrou que existe uma relação negativa entre o atraso na produção de melatonina e a sonolência excessiva diurna (SED).

Em indivíduos saudáveis o ritmo de melatonina está alinhado com outros ritmos circadianos (Vasey; McBride; Penta, 2021; Grigg-Damberger; Ralls, 2013). Crianças que apresentam um atraso na secreção e do pico de melatonina têm como característica um sono fragmentado durante a noite, distúrbios de latência de sono e vigília mais tardia (Lebourgeois;

Carskadon; Akacem, 2013) e como consequência elas podem apresentar sonolência diurna (Coogan et al., 2017).

No presente estudo, 100% das crianças com TDAH apresentavam distúrbios de sono na primeira avaliação. Um estudo anterior apontou que 70% das crianças com TDAH podem apresentar indicativos de distúrbios do sono quando comparadas a crianças com desenvolvimento típico (Cortese et al., 2013; Becker, 2020). Estes altos percentuais levam a busca por tratamentos que melhorem esta condição.

A melatonina exógena, ao contrário da maioria dos medicamentos para o tratamento de distúrbios de sono, tem como ponto positivo pouco potencial de gerar dependência e sua suplementação é considerada um método seguro e eficaz na melhora de DS em crianças (Geoffroy et al., 2015; Chang et al., 2016).

Diversos estudos vêm explorando os possíveis efeitos da melatonina exógena na melhora dos distúrbios de sono e nos sintomas do TDAH (Bloch; Mulqueen, 2014). Os resultados atualmente disponíveis indicam que a melatonina pode ser eficaz no tratamento de distúrbios de sono no TDAH e, em geral, é bem tolerada. No entanto, faltam definições científicas sobre a dosagem, horário de ingestão e tempo de administração ideal para crianças. Além da definição se a melhora do quadro de sono teria relação com a melhora comportamental.

No intuito de contribuir para esclarecer estes pontos, o presente estudo avaliou se os parâmetros do sono e do comportamento das crianças com TDAH seriam alterados após o tratamento com melatonina.

Os resultados mostraram percentuais menores de crianças com indicativo de distúrbios de sono após tratamento com melatonina. Foi constatado que as crianças com TDAH apresentaram melhora, com menor escore nas subescalas de SED, DIMS, DTSV e no escore total da EDSC após o tratamento com a melatonina. O tratamento com melatonina também diminuiu o horário de ir para cama, o tempo acordado e o número de despertares depois do início do sono e aumentou a eficiência do sono.

Em uma meta-análise sobre o uso de melatonina e placebo em distúrbios do sono concluiu-se que houve melhora em relação a qualidade do sono com redução da latência do sono e aumento no tempo total de sono em crianças que receberam melatonina (Ferracioli; Qawasmi; Bloch, 2013).

O tratamento com melatonina em crianças também apresentou resultados positivos em relação a redução de início de sono e tempo total de sono (Owens; Gruber; Brown, 2013). Provavelmente o efeito da melatonina na melhora dos DS deve-se a sua ação reguladora dos ritmos circadianos (Mohammadi et al., 2012).

Em estudo com doses menores de melatonina (1 mg) não encontraram diferença significativa nos parâmetros da actigrafia (Checa-Roz et al., 2023). Já estudos com doses parecidas com a utilizada no presente estudo (de 3 mg a 6 mg de acordo com o peso corporal), mostrou redução significativa em relação a latência de início de sono, despertares noturnos, um aumento no tempo total de sono e eficiência do sono (Van Der Heijden et al., 2007; Rzepka-Migut; Paprocka, 2020).

Um resultado a ser discutido foi a melhora significativa na latência de sono durante o uso do placebo. Esses efeitos indiretos de substâncias que são biologicamente inertes e procedimentos inativos são denominados de efeitos placebos (Požgain; Požgain; Degmečić, 2014) e são importantes para possibilitar a distinção entre os os efeitos farmacológicos dos efeitos considerados de sugestão (Haflīðadóttir et. al, 2021).

Quanto às possíveis melhoras no quadro comportamental após a melhora da qualidade do sono, no presente estudo foi encontrado melhora significativa em relação a hiperatividade, problemas de relacionamento com os colegas e aumento na escala de comportamento pró social após o tratamento com melatonina.

Estudos apontam uma relação entre sono e comportamento mesmo em crianças típicas (Bergwerff; Luman; Osterlaan, 2016), e ressalta que alterações no sono como na qualidade ou quantidade podem causar problemas em aspectos comportamentais como humor e atenção (Masi et al., 2019).

Sabe-se que os distúrbios de sono tem uma relação bidirecional com o TDAH. Neste contexto, piores DS podem resultar em piores sintomas comportamentais dessas crianças (Brand; Kirov, 2011) refletindo assim nas atividades diurnas das crianças e interferindo nos processos de aprendizagem, memória, atenção e também no humor (Van Dongen et al., 2003; Yoon; Shapiro, 2012). Os achados na literatura apontam para a necessidade de uma intervenção no sono como tratamento adjuvante ao tratamento do TDAH (Brand; Kirov, 2011; Singh; Zimmerman, 2015). Em crianças de seis a 12 anos de idade com TDAH e com distúrbios de início do sono foi administrado melatonina de 3mg a 6mg e verificou-se melhora a latência de início do sono, humor e comportamento (Hoebert et al., 2009). Por outro lado, alguns estudos não relataram mudança em relação aos sintomas do grupo TDAH após melhora da qualidade do sono (Weiss et al., 2006).

Como limitações do presente estudo destacamos o tamanho da amostra, o qual impossibilitou algumas análises estatísticas e a investigação sobre a possível relação entre o uso contínuo de psicoestimulante e a qualidade do sono. Alguns autores referem bons resultados em relação a associação da terapia com psicoestimulantes e melatonina (Masi et al., 2019),

outros apontam que estes medicamentos causam um aumento na latência de início do sono e de insônia em crianças com TDAH (Galland; Trioo; Taylor, 2010).

8. CONCLUSÕES

Por meio deste trabalho foi possível observar que a dosagem do conteúdo de melatonina noturna das crianças com TDAH foi menor em comparação à crianças com desenvolvimento típico.

Essa diminuição do conteúdo de melatonina apresentou relação com o distúrbio de sonolência excessiva diurna (SED).

Após o tratamento com melatonina foi identificado uma melhora deste distúrbio assim com em outros parametros relacionados a qualidade do sono.

Em relação aos aspectos comportamentais, após o tratamento com melatonina foi houve melhora no quadro de hiperatividade, problemas de relacionamento com os colegas e no comportamento pró-social.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Academy of Sleep Medicine (AASM) International classification of sleep disorders (ICSD), 3ª ed., 2014.

American Academy of Sleep Medicine (AASM), International classification of sleep disorders-ICSD. 3ª ed., 2015.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5th ed. Washington, 2013.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed. rev). Washington, 2023.

American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais:- DSM-5. 5ª ed. Porto Alegre: **Artmed Editora**, 2013.

ANDRADE, E.; SILVA, A importância do trabalho psicomotor junto às crianças com diagnóstico de TDAH. **Fac.Sant'Ana em Revista**,v.4, n.2 p. 51-65, 2018.

ARAUJO, A.C.; NETO, L. F. A nova classificação Americana para os Transtornos Mentais: o DSM-5. **Rev. bras. ter. comport. Cogn.**, v. 16, n. 1, p. 67-82. 2014 .

ARENDRT, J.; SKENE, D.J. Melatonin as a chronobiotic. **Sleep Med Rev.**, v.9, n.1, p.25-39, 2006.

ASGHARI, M. H.; MOLOUDIZARGARI, M.; BAHADAR, M. A review of the protective effect of melatonin in pesticide-induced toxicity.**Expert Opinion Drug Metabolism e Toxicology**. v.13, n. 5, p. 545-54,2016.

BAGLIONI, C., et al. Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research. **Psychol Bull.**, v.142, n. 9, p. 969-90, 2016.

BANERJEE, T.D.; MIDDLETON, F.; FARAONE, S.V. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. **Acta Paediatr.**, v.9, p.1269-74, 2007.

BECK, B. A.; FEINSTEIN, J.A. Management of sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders: a review. **Pharmacotherapy**, v.36, n.1, p. 84–98, 2016.

BECKER, S. P., et al. Shortened sleep duration causes sleepiness, inattention, and oppositionality in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: Findings from a crossover sleep restriction/extension study. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v.58, p.433-42, 2019.

BECKER, S.P. ADHD and sleep: recent advances and future directions. **Curr Opin Psychol**. v.34, p. 50-56, 2020.

BERGWERFF, C. E.; LUMAN, M.; OSTERLAAN, J. No objectively measured sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Journal Sleep Research**, v.25, n.5, p.534-540, 2016.

BIEDERMAN, J., et al. Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. Patterns of comorbidity in probands and relatives in psychiatrically and pediatrically referred samples. **Arch Gen Psychiatry**, v. 49, p.728 –38, 1992.

BLOCH, M. H.; MULQUEEN, J. Nutritional supplements for the treatment of ADHD. **Child Adolesc Psychiatr Clin N Am**, v.23, n.4, p. 883-97, 2014.

BORBÉLY, A. A. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. **J Sleep Res.**, v. 25, n.2, p.131–143, 2016.

BRAAM, W.et al. Low maternal melatonin level increases autism spectrum disorder risk in children.**Res DevDisabil.** , v. 18, p. 42-8,2018.

BRAND, S.; KIROV, R. Sleep and its importance in adolescence and in common adolescent somatic and psychiatric conditions. **Int. J. Gen. Med.**, v.4, p. 425-42,2011.

BRITES, C. **Estudo comparativo de registros actigraficos em tres pacientes com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH): Efeitos da intervenção medicamentosa.** 2018. 113f. Tese de doutorado em Ciências Médicas - **Universidade Estadual de Campinas -UNICAMP - Campinas - SP**, 2018.

BRITES, C., et al. Comparison between Actigraphic Records, the Evaluation of Behavior and Attention, and the Use of Psychostimulants in ADHD Patients: A Pilot Study. **Psych.**, v.8, n..12, p. 1976-87, 2017.

BRUNI, O.; ANGRIMAN, M. Pediatric insomnia: new insights in clinical assessment and treatment options. **Archives ItaliennesBiologie**, v.153, n. 2, p.144-156, 2015.

BUSCEMI, N. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. **BMJ (Clinical research ed.)**, v.332, n. 7538, p. 385-93, 2006.

BUTTE, M.; PAPPAS, B. A. Pinealectomy causes hippocampal CA1 and CA3 cell loss: reversal by melatonin supplementation. **NeurobiologyAgingJournal**, v. 28, n.2, p.306-313, 2007.

CANALS SANS, J., et al. Prevalence and Epidemiological Characteristics of ADHD in Pre-School and School Age Children in the Province of Tarragona, Spain. **Journal of attention disorders**, v.25, n.13, p.1818–33, 2021.

CAO, Q., et al. The macrostructural and microstructural abnormalities of corpus callosum in children with attention deficit/hyperactivity disorder: a combined morphometric and diffusion tensor MRI study. **Brain Res.**, v. 1310, p. 172-80, 2010.

CARBALLO, J. J., et al. Screening for the ADHD Phenotype Using the Strengths and Difficulties Questionnaire in a Clinical Sample of Newly Referred Children and Adolescents. **Journal of attention disorders.**, v. 22, n.11, p.1032-1039, 2018.

CAYE, A., et al. Treatment strategies for ADHD: an evidence-based guide to select optimal treatment. **Mol Psychiatry**, v. 24, n. 3, p. 390-408, 2019.

CENIT, M. C., et al. Gut microbiota and attention deficit hyperactivity disorder: new perspectives for a challenging condition. **Eur Child Adolesc Psychiatry**, v. 26, n. 9, p. 1081-92, 2017.

CHANG, Y.S., et al. Melatonin supplementation for children with atopic dermatitis and sleep disturbance: a randomized clinical trial. **JAMA Pediatr.**, v. 170, n.1, p.35-42, 2016.

CHANG, Z., et al. Risks and Benefits of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medication on Behavioral and Neuropsychiatric Outcomes: A Qualitative Review of Pharmacoepidemiology Studies Using Linked Prescription Databases. **Biological psychiatry**, v.86, n.5, p.335–343, 2019.

CHASTE, P., et al. Genetic variations of the melatonin pathway in patients with attention-deficit and hyperactivity disorders. **J Pineal Res.**, v.51, n.4, p.394-9, 2011.

CHECA-ROS, A. et al. Low Doses of Melatonin to Improve Sleep in Children with ADHD: An Open-Label Trial. **Children (Basel, Switzerland)**, v.10, n.7, p.1121, 2023.

CLAUSTRAT, B.; BRUN, J.; CHAZOT, G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. **Sleep Med Rev**, v. 9, p. 11-24, 2005.

COOGAN, A. N.; MCGOWAN, N. M. A systematic review of circadian function, chronotype and chronotherapy in attention deficit hyperactivity disorder. **Attention deficit and hyperactivity disorders**, v.9, n.3, p.129-147, 2017.

CORTESE, S., et al Assessment and management of sleep problems in youths with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, v.52, n.8, p.784-96, 2013.

CORTESE, S. Pharmacologic Treatment of Attention Deficit-Hyperactivity Disorder. **The New England journal of medicine**, v.383, n.11, p. 1050-56, 2020.

CORTESE, S.; COGHILL, D. Twenty years of research on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): looking back, looking forward. **Evidence-based mental health**, v. 21, n.4, p. 173–76, 2018.

CRYAN, J.F.; DINAN, T.G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. **Nature reviews Neuroscience**, v.3, n.10, p.701-12, 2012.

CUBERO-MILLÁN, I. et al. Methylphenidate ameliorates depressive comorbidity in ADHD children without any modification on differences in serum melatonin concentration between ADHD subtypes. **Int J Mol Sci**, v.15, n.9, p. 17115-129, 2014.

DA SILVA CRUZ-MACHADO, S. et al. Disrupted nocturnal melatonin in autism: Association with tumor necrosis factor and sleep disturbances. **Journal of pineal research**, v. 70, n.3, p. 12715, 2021.

DANIELSON, M. L., et al. A national description of treatment among United States children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. **J Pediatr.**, n.192, p.240-46, 2018.

DARWISH, A.H.; ELGOHARY, T.M.; NOSAIR, N.A. Serum Interleukin-6 Level in Children With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). **J Child Neurol.**, v.34, n.2, p.61-7, 2018.

DAYAN, H.; KHOURY-KASSABRI, M; POLLAK, Y. The Link between ADHD Symptoms and Antisocial Behavior: The Moderating Role of the Protective Factor Sense of Coherence. *Brain Sciences*, v. 12, n. 10, p. 1336, 2022.

DE LA FUENTE A., et al. A review of attention-deficit/ hyperactivity disorder from the perspective of brain networks. **Front Hum Neurosci.**, v.7, n. 11, p.192, 2013.

DORNELES, B.V., et al. Impacto do DSM-5 no diagnóstico de transtornos de aprendizagem em crianças e adolescentes com TDAH: um estudo de prevalência. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, n.27, v.4, p. 759-67, 2014.

DRECHSLER R. ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents. **Neuropediatrics**. v.51, n.5, p.315-35, 2020.

DUNSTER, G.P., et al. Daytime light exposure is a strong predictor of seasonal variation in sleep and circadian timing of university students **J Pineal Res.**, v. 74, n. 2, p.128-43 2023.

DUPAUL, G.J.; GORMLEY, M.J.; LARACY, S.D. Comorbidity of LD and ADHD: implications of DSM-5 for assessment and treatment. **J Learn Disabil.**, v.46, n.1, p.43-51, 2013.

ESPOSITO S., et al. Pediatric sleep disturbances and treatment with melatonin. **J Transl Med.**, v.17, n. 1, p.77, 2019.

FAASSEN, M.; BISCHOFF, R.; KEMA, I.P. Relationship between plasma and salivary melatonin and cortisol investigated by LC-MS/MS. **Clin Chem Lab**, v.28, n.9, p.1340-48, 2017.

FADINI, C.C. et al. Influence of sleep disorders on the behavior of individuals with autism spectrum disorder. **Frontiers in human neuroscience**. v.9, a.347, 2015.

FARAONE, S.V. et al. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. **Neurosci Biobehav Rev.**, v.128, p.789-818, 2021.

FARAONE, S.V., et al. Family study of girls with attention deficit hyperactivity disorder. **Am J Psychiatry**, v. 157, p.1077- 83, 2000.

FARAONE, S.V.; ASHERSON, P.; BANASCHEWSKI, T. et al. Attention deficit/hyperactivity disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, p. 15020, 2015.

FERRACIOLI-ODA, E.; QAWASMI, A.; BLOCH, M.H. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. **PloS one**, v. 8, n.5, p. 63773, 2013.

FERREIRA, S. S.; SANTOS, T. S.; RIBEIRO, P.D. Aspectos terapêuticos do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade – TDAH. Anais VII seminário e III congresso direito e medicina - direitos de personalidade. v.4, n.5, p. 118-34, 2017.

FERREIRA, V. R. **Escala de Distúrbios do Sono em Crianças: tradução, adaptação cultural e validação**. 2009. 109 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Universidade Federal de São Paulo- UNIFESP, São Paulo, 2009.

FLEITLICH, B.; CORTÁZAR, P. G.; GOODMAN, R. Questionário de capacidades e dificuldades (SDQ). **Infanto-Revista de Neuropsiquiatria da Infância e Adolescência**, v.8, p.1,44-50, 2000.

FRANKLIN, A.M., et al. Correlation between sleep profile and behavior in individuals with specific learning disorder. **CoDAS** , 2018.

GALLAND, B.C., et al. Normal sleep patterns in infants and children: a systematic review of observational studies. **Sleep Med Rev.**, v.16, n. 3, p. 213-22, 2012.

GALLAND, B.C.; TRIPP, E.G.; TAYLOR, B.J. The sleep of children with attention deficit hyperactivity disorder on and off methylphenidate: a matched case-control study. **J Sleep Res.**, v.19, p. 366-73, 2010.

GAMBLE, K.L., et al. Delayed sleep timing and symptoms in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled actigraphy study. **Chronobiology International**, v. 30, n. 4, p. 598-606, 2013.

GEOFFROY, P.A., et al. Melatonin and Melatonin Agonists as Adjunctive Treatments in Bipolar Disorders. **Curr Pharm Des.**, v.21, n.23, p. 3352-8, 2015.

GOLMIRZAEI, J. et al. E. Psychopharmacology of attention-deficit hyperactivity disorder: effects and side effects. **CurrPharm**, v. 22, n.5, p.590-594, 2016.

GONÇALVES, B.S., et al. Nonparametric methods in actigraphy. **Sleep Science**. v.7, n.3, p.158-64, 2014.

GOODMAN, R. The strengths and difficulties questionnaire: A research note. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v.38, p. 581-86, 1997.

GRIGG-DAMBERGER, M.; RALLS, F. Treatment strategies for complex behavioral insomnia

in children with neurodevelopmental disorders. **Curr Opin Pulm Med.**, v.19, n.6, p.616–625, 2013.

HAFLIÐADÓTTIR; S.H., et al. Placebo response and effect in randomized clinical trials: meta-research with focus on contextual effects. **Trials.** v.26, n.22, p. 493, 2021.

HAMSHERE, M.L.; et al. High loading of polygenic risk for ADHD in children with comorbid aggression. **Am J Psychiatry.** v.17, p.909-40, 2013.

HAWKEY, E; NIGG, J.T. Omega-3 fatty acid and ADHD: blood level analysis and meta-analytic extension of supplementation trials. **Clin Psychol Rev.** v. 34, p. 496-505, 2014.

HIRSHKOWITZ, M., et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. **Sleep Health.**, v.1, n.1, p.40-43, 2015.

HODGKINS, P.; SETYWAN, J.; MITRA, D. et al. Management of ADHD in children across Europe: patient demographics, physician characteristics and treatment patterns. **European Journal Pediatrics**, v.172, p. 895-906, 2013..

HOEBERT, M., et al. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. **J Pineal Res**, v. 47, n. 1, p. 1-7, 2009.

HOOGMAN, M., et al. Brain Imaging of the Cortex in ADHD: A Coordinated Analysis of Large-Scale Clinical and Population-Based Samples. **Am J Psychiatry**, v.176, n. 7, p. 531-42, 2019.

HORNER, R.L.; PEEVER, J.H. Brain Circuitry Controlling Sleep and Wakefulness. **Sleep Neurology**, v.23, n.4, p. 955-72, 2017.

HVOLBY, A. Associations of sleep disturbance with ADHD: implications for treatment. **Atten Defic Hyperact Disord.**, v.7, n.1, p.1-18, 2015.

ISITEN, H. N., et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. **Gut.**, v.63, n. 4, p.559-66, 2016.

JENABI, E., et al. The maternal pre-pregnancy BMI and the risk of ADHD among children and adolescents: A systematic review and meta-Analysis. **Korean J Pediatr.**, v. 62, n. 10, p. 374-79, 2019.

JOHNSON, S.; et al. Psychiatric disorders in extremely preterm children: longitudinal finding at age 11 years in the EPICure study. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v.49, n.5, p. 453–63, 2010.

KATZMAN, M. A., et al. Adult ADHD and comorbid disorders: Clinical implications of a dimensional approach. **BMC Psychiatry**, v. 17, n. 1, p. 1-15, 2017.

KIAN, N.; SAMIEEFAR, N.; REZAEI, N. Prenatal risk factors and genetic causes of ADHD in children. **World journal of pediatrics : WJP**, v.18, n.5, p. 308–19, 2022.

KIELING, R.;ROHDE, L. A. ADHD in children and adults: diagnosis and prognosis. **Current topics in behavioral neurosciences**, v. 9, p. 1–16, 2012.

LACK, L.C.; WRIGHT, H.R. Chronobiology of sleep in humans. **Cell Mol Life Sci**, v. 64, p. 1205-1215, 2007.

LANDMANN N., et al. REM sleep and memory reorganization: Potential relevance for psychiatry and psychotherapy. **Neurobiol Learn Mem**, v.122, p.28-40, 2015.

LEBOURGEOIS, M.K.; CARSKADON, M.A.; AKACEM, L.D. Circadian phase and its relationship to nighttime sleep in toddlers. **J Biol Rhythms**. v.28, p. 322-31, 2013.

MASI, G., et al. Effects of melatonin in children with attention-deficit/hyperactivity disorder with sleep disorders after methylphenidate treatment. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v.15, p.663-67, 2019.

MASON, G. M., et al. Sleep and human cognitive development. **Sleep Med Rev.**, n.57, p.101-472, 2021.

MATTOS, P. Painel brasileiro de especialistas sobre diagnóstico do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em crianças. **Rev. Psiquiatr**, v. 28, No. 1, p. 50-60, 2015.

MATTOS, P. Painel brasileiro de especialistas sobre diagnóstico do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em crianças. **Rev. Psiquiatr**, v. 28, No. 1, p. 50-60, 2016.

MELEGARI, M. G. et al. Actigraphic Sleep Pattern of Preschoolers WithADHD. **Journal of Attention Disorders**, 2016.

MELEGARI, M. G., et al. Relations Between Sleep and Temperament in Preschool Children With ADHD. **J. Atten Disord**, v.24, n.4, p.535-44, 2020.

MENESES, U.M. et al. Spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model for ADHD: a short overview. **Rev Neurosci.**, v.22, n.3, p.365-71, 2011.

MIANO, S.; PERAITA-ANDRADOS, R. Pediatric Insomnia: clinical, diagnosis and treatment. **Rev. Neurol**, v. 58, p. 35-42, 2014.

MOHAMMADI, M. R., et al. Melatonin effects in methylphenidate treated children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized double blind clinical trial. **Iranian journal of psychiatry**, v.7, n.2, p.87-92, 2012.

MOHAMMADI, M. R., et al. Prevalence of ADHD and Its Comorbidities in a Population-Based Sample. *Journal of attention disorders*, v.25, n.8, p. 1058-67, 2021.

MOLINA-CARBALLO, A., et al. Methylphenidate effects on blood serotonin and melatonin levels may help to synchronize biological rhythms in children with ADHD. **J Psychiatric Res**, v.47, n.3, p.377-83, 2013.

MONGIA M; HECHTMAN L. Cognitive behavior therapy for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of recent randomized controlled trials. **Curr Psychiatry Rep**. v14, p.561-67, 2012.

MORAN, L. V., et al. Psychosis with Methylphenidate or Amphetamine in Patients with ADHD. **The New England journal of medicine**, n.380, v.12, p.1128-38, 2019.

MULRANEY, M., et al. Do early internalizing and externalizing problems predict later irritability in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder?. **Journal of psychiatry**, v.51, n.4, p.393-02, 2017.

NETO, J. A. S. N.; CASTRO, B. F. Melatonina, ritmos, biológicos e sono - uma revisão da literatura. **Rev. Bras. Neurol.**, v. 44, n. 1, p. 5-11, 2008.

NEUMÄRKER, K.J. The Kramer-Pollnow syndrome: a contribution on the life and work of Franz Kramer and Hans Pollnow. **Hist Psychiatry**, v.4, n. 64, p. 435-51, 2005.

NOVÁKOVÁ, M., et al. Salivary melatonin rhythm as a marker of the circadian system in healthy children and those with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Chronobiology international**, v. 28, n.7, p. 630–637, 2011.

OERBECK, B., et al. Early predictors of ADHD: evidence from a prospective birth cohort. **J Atten Disord.**, v. 24, n. 12, p.1685-92, 2020.

OLIVEIRA,D.B. et. al. Prevalência do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em uma Escola Pública da cidade de Salvador, Bahia. **Rev. Ciênc. Méd. Biol.**, v. 15, n. 3, p. 354-58, 2016.

ORNOY, A.; KOREN, G. The Effects of Drugs used for the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) on Pregnancy Outcome and Breast-feeding: A Critical Review. **Current neuropharmacology**, v.19, n.11, 1794–1804, 2021.

OWENS, J. Classification and epidemiology of childhood sleep disorders. **Prim Care**, v.35, p.533-46, 2008.

OWENS, J., et al. Future research directions in sleep and ADHD: report of a consensus working group. **Journal of Attention Disorders**, v. 17, n.7, p. 550-564, 2013.

OWENS, J.; GRUBER, R.; BROWN, T. Future research directions in sleep and ADHD: report of a consensus working group. **J Atten Disord.**, v.17, p.550-64, 2013.

POSNER, J., POLANCZYK, G.V.; SONUGA-BARKE, E. Attention-deficit hyperactivity disorder. **Lancet.**, v.395, p.450-62, 2020.

POZA, J. J., et al. Melatonin in sleep disorders. **Neurologia**, v.37, n.7, p.575- 85, 2022.

POŽGAIN, I.; POŽGAIN, Z.; DEGMEČIĆ, D. Placebo and nocebo effect: a mini-review. **Psychiatria Danubina**, v.26, n.2, p.100-107, 2014.

PUNJA, S., et al. Melatonin in Youth: N-of-1 trials in a stimulant-treated ADHD Population (MYNAP): study protocol for a randomized controlled trial. **Trials.**, v. 29, n.17, p.375, 2016.

RANA, M., et al. Sleep in children: physiology and update of a literature review. **Medicina**, v.79, n.3, p. 25–28, 2019.

REED, G.M., et al. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. **World Psychiatry**, v.18, p. 3-19, 2019.

RZEPKA-MIGUT, B.; PAPROCKA, J. Efficacy and Safety of Melatonin Treatment in Children with Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder- A Review of the Literature. **Brain sciences**, v.10, n.4, p. 219, 2020.

SANDGREN, A.M.; BRUMMER, R.J.M. ADHD-originating in the gut? The emergence of a new explanatory model. **Med Hypotheses**, v.120, p.135-45, 2018.

SANTORO, S.D., et al. Correlations between behavior, memory, sleep-wake and melatonin in Williams-Beuren syndrome. **Physiology Behavior**, v.159, p. 14-19, 2016.

SCHWICHTENBERG, A. J.; MALOW, B. A. Melatonin Treatment in Children with Developmental Disabilities. **Sleep Medicine Clinics**, v.10, n.2, p.1181-1877, 2015.

SCIBERRAS, E., et al. Prenatal Risk Factors and the Etiology of ADHD-Review of Existing Evidence. **Curr Psychiatry Rep.**, v.19, n.1, p.1-8, 2017.

SHAW, M., et al. A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: effects of treatment and non treatment. **BMC Med.**, v. 10, p. 99, 2012.

SIBLEY, M. H.; MITCHELL, J. T.; BECKER, S. P. Method of adult diagnosis influences estimated persistence of childhood ADHD: a systematic review of longitudinal studies. **The lancet. Psychiatry**, v. 3, n.12, p.1157-65. 2016.

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.**, v.55, n.2, p.325-95, 2003.

SINGH, K.; ZIMMERMAN, A. W. Sleep in Autism Spectrum Disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. **Seminars in pediatric neurology**, v.22, n.2, p.113–25, 2015.

SONUGA-BARKE, E.J.S., et al. the European ADHD Guidelines Group Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. **Am J Psychiatry**, v.170, p.275-289, 2013.

SOUZA, A.L.M.D. **Comportamento e Sono em Crianças com Transtorno Do Déficit De Atenção Com Hiperatividade**. 2019.65f. Dissertação (Mestrado Em Fonoaudiologia) - Universidade Estadual Paulista “Júlio De Mesquita Filho” - Faculdade De Filosofia E Ciências –Unesp, Marília –SP, 2019.

SPENCER, R. C.; KLEIN, M. R.; BERRIDGE, C. W. Psychostimulants Act within the Prefrontal Cortex to Improve Cognitive Function. **Biological Psychiatry**.v.72, n.3, p.221-227, 2011.

SPRUYT, K.; GOZAL, D. Sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Expert Rev Neurother**, v.11, n.4, p. 565–77, 2011.

STILL, G.F. Some abnormal psychological conditions in childhood. **Lancet**, v.1, p.1008, 1902.

STIVANIN, L.; SCHEUER, C. I.; SSUMPCÃO JR F. B. SDQ (Strengths and Difficulties Questionnaire): identificação de características comportamentais de crianças leitoras. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 24, n.4, p.407-13, 2008.

STROHL, M. P. Bradley's Bensedrine studies on children with behavioral disorders. **The Yale journal of biology and medicine**, v. 84, n.1, p. 27–33, 2011.

SUCKSDORFF M., et al. Preterm Birth and Poor Fetal Growth as Risk Factors of Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. **Pediatrics**, v.136, n.3, p.599-608, 2015.

THAPAR, A. et al. A. Rutter's child and adolescent psychiatry. **John Wiley & Sons**, 2017.
The MTA Cooperative Group Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. **Arch Gen Psychiatry**. 56: 1073-1086, 1999.

VAN ANDEL, E., et al. Effects of chronotherapy on circadian rhythm and ADHD symptoms in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and delayed sleep phase syndrome: a randomized clinical trial. **Chronobiol Int**. v.38, n.2, p.260-269, 2021.

VAN DER HEIJDEN K.B., et al. Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. **J. Am. Acad. Child Adolescent Psychiatry**, v.46, n.2, p.233-41, 2007.

VAN DONGEN, H. P., et al. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. **Sleep**, v.26, n.2, p.117-26, 2003.

VAN MAANEN, A., et al. Classical conditioning for preserving the effects of short melatonin treatment in children with delayed sleep: a pilot study. **Nat Sci Sleep**. v.9, n.9, p. 67-79, 2017.

VASEY, C., MCBRIDE, J.; PENTA, K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. **Nutrients**, v.13, n.10, p. 3480, 2021.

VUONG, H.E., et al. The Microbiome and Host Behavior. **Annu. Rev. Neurosci.**, v. 40, p. 21-49, 2017.

WAGNER, F.; ROHDE, L. A; TRENTINI, C. M. Neuropsicologia do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade: Modelos Neuropsicológicos e Resultados de Estudos Empíricos. **Psico-USF**, v. 21, n. 3, p. 573-82, 2016.

WAJSZILBER, D.; SANTISEBAN, J. A.; GRUBER, R. Sleep disorders in patients with ADHD: impact and management challenges, **Nature and Science of Sleep** , v.10, p. 453-80, 2018.

WANG, L. J., et al. Gut microbiota and plasma cytokine levels in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Translational psychiatry**, v.12, n.1, p.76, 2022.

WEISS, M. D., et al. Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. **J. Am. Acad. Child Adolescent Psychiatry.**, v.45, n.5, p.512-19, 2006.

WILLCUTT, E.G., et al. Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. **J Abnormal Psychology**, v. 121, n.4, p. 991-1010, 2012.

WILLIAMS, J.H.; ROSS, L. Consequences of prenatal toxin exposure for mental health in children and adolescents: a systematic review. **Eur. Child. Adolesc. Psychiatry**, v.16, p. 243–53, 2007.

XIE, Z., et al. Uma revisão de distúrbios do sono e melatonina . **Neurological Research**, v. 39, p 559-65, 2017.

YOON, S.Y.; JAIN, U.; SHAPIRO, C. Sleep in attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adults: Past, present, and future. **Sleep Med Ver**, v.16, p.371-88, 2012.

ZENG, Y.; TANG, Y.; TANG, J. et al. Association between the different duration of breastfeeding and attention deficit/hyperactivity disorder in children: a systematic review and meta-analysis. **Nutr Neurosci**. v.21, p.1-13, 2018.

ZUCULO, G. M., et al. Melatonin and circadian rhythms in autism: Case report. **Chronobiology International**, v. 34, n. 4, p. 527-530, 2017.