

Scuola Universitaria Professionale della Svizzera Italiana
Dipartimento economia aziendale, sanità e sociale – DEASS
Corso di laurea in Cure Infermieristiche

La gestione dei disturbi del sonno nel bambino con disturbo dello spettro autistico: l'efficacia della melatonina.

Revisione della letteratura
Lavoro di Tesi (*Bachelor Thesis*)

di

Ilaria Giovannini

Direttrice di tesi: Nathalie Rossi

Anno Accademico 2018/2019

Manno, 2019

“L'autrice è l'unica responsabile dei contenuti del presente lavoro”

ABSTRACT

Background

Il sonno rappresenta una condizione essenziale per lo sviluppo dei bambini. Sfortunatamente i bambini affetti da disturbi dello spettro autistico, un disturbo del neuro-sviluppo, presentano frequenti disturbi legati alla sfera del sonno: i disturbi maggiormente manifestati sono l'insonnia e i disturbi del ritmo circadiano.

In questi casi il primo passo che deve essere fatto è un *assessment* del sonno, attraverso specifiche indagini, al fine di valutare in maniera approfondita il modello di sonno del bambino. Secondariamente si passa alla gestione del problema; sono stati esplorati diversi metodi: essi si suddividono in metodi non farmacologici e metodi farmacologici. Le strategie non farmacologiche consistono nell'instaurare una routine legata al momento del sonno e nell'attuare comportamenti che possano favorire l'induzione e il mantenimento del sonno; quando purtroppo i metodi non farmacologici non sono sufficienti a risolvere il problema è allora utile ricorrere ai metodi farmacologici: un trattamento sempre più utilizzato è il supplemento di melatonina, un ormone naturalmente prodotto dal nostro corpo che regola il ritmo sonno-veglia.

Scopo

Lo scopo di questa revisione di letteratura consiste nel definire se la melatonina esogena rappresenta un metodo efficace per trattare i disturbi del sonno in bambini affetti da disturbo dello spettro autistico.

Metodo

Per lo sviluppo di questo lavoro di ricerca è stata effettuata una revisione di letteratura, consultando le evidenze scientifiche presso le seguenti banche dati: PubMed; Medline® e ChinaEBSCO: sono quindi stati reclutati 6 articoli scientifici, considerati validi e pertinenti alla domanda di ricerca, che sono stati organizzati in pratiche tabelle, analizzati e quindi discussi.

Risultati

La presente revisione di letteratura corrobora l'efficacia della melatonina nel migliorare il sonno nei bambini con disturbi dello spettro autistico. Il presente trattamento ha infatti dimostrato di accorciare la latenza del sonno, aumentare il tempo totale di sonno, regolarizzare i ritmi circadiani e diminuire i risvegli notturni. Gli effetti benefici della melatonina sul sonno si ripercuotono secondariamente anche sul comportamento diurno del bambino e inoltre abbassano il livello di *stress* genitoriale. Per ottenere tali risultati, e dunque una buona risposta terapeutica, in alcuni casi è stato necessario adattare il dosaggio del principio attivo.

In linea generale non si sono manifestati particolari effetti collaterali: il presente trattamento si è dunque rivelato sicuro.

Parole chiave

Children OR infant – Sleep – Melatonin - Autism OR autism spectrum disorder – Insomnia – Circadian Rhythms



Figura 1: (Cocco, 2018).

SOMMARIO

1. INTRODUZIONE AL TEMA.....	5
2. BACKGROUND	6
2.1. Il sonno	6
2.2. Il bambino con disturbo dello spettro autistico	6
2.3. I disturbi del sonno nei bambini con ASD	7
2.3.1. L'insonnia	9
2.3.2. Disturbi del ritmo circadiano.....	10
2.4. Assessment del sonno	10
2.5. La gestione dei disturbi del sonno nel bambino con ASD	12
2.5.1. Metodi non farmacologici	12
2.5.2. Metodi farmacologici.....	14
2.6. La melatonina: l'ormone del sonno.....	15
2.6.1. La secrezione di melatonina nei bambini con ASD	16
2.6.2. Melatonina per dormire: terapia con melatonina	17
3. METODOLOGIA	18
3.1. La revisione di letteratura	18
3.2. Formulazione del quesito di ricerca	19
3.2.1. Applicazione PICO	19
3.3. Definizione degli obiettivi della ricerca.....	19
3.3.1. Obiettivi della ricerca	20
3.4. Gestione delle referenze bibliografiche	20
3.5. Strategie di ricerca	20
3.6. Criteri di inclusione e criteri di esclusione	21
3.6.1. Criteri di inclusione	21
3.6.2. Criteri di esclusione	21
3.7. Il metodo Evidence-Based Practice (EBP)	21
3.8. Ricerca degli articoli presso le banche dati	22
3.9. Valutazione della qualità degli studi	23
3.9.1. Tabella di valutazione	24
4. RISULTATI.....	25
4.1. Descrizione degli articoli.....	25
4.2. Caratteristiche dei partecipanti	25
4.3. Dati emersi.....	26
4.3.1. Comportamento del bambino durante le ore di sonno	26
4.3.2. Comportamento del bambino durante le ore diurne	27

4.3.3.	Forma farmaceutica e dosaggio	28
4.3.4.	Salute generale, effetti indesiderati ed eventi avversi	28
4.3.5.	Vissuti dei genitori	29
4.3.6.	Metodi utilizzati per valutare la qualità e i cambiamenti del sonno	29
5.	DISCUSSIONE	31
5.1.	Discussione dei risultati.....	31
5.2.	Limiti e punti di forza degli studi	33
6.	CONCLUSIONI	34
6.1.	Il ruolo infermieristico e le implicazioni alla pratica professionale	34
6.2.	Sostegno sul territorio	35
6.3.	Conclusioni della revisione di letteratura	36
6.4.	Conclusioni personali del lavoro.....	36
6.5.	Implicazioni future	37
7.	RINGRAZIAMENTI	38
8.	REFERENZE	39
9.	ALLEGATI	46
9.1.	Allegato 1: tabelle di organizzazione degli articoli revisionati.....	46
9.1.1.	Primo articolo: <i>Melatonin and circadian rhythms in autism: case report</i>	46
9.1.2.	Secondo articolo: <i>Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder</i>	48
9.1.3.	Terzo articolo: <i>The Use of Melatonin by Children: Parents' Perspectives</i> .	52
9.1.4.	Quarto articolo: <i>Melatonin for Sleep in Children with Autism: A Controlled Trial Examining Dose, Tolerability, and Outcomes</i>	55
9.1.5.	Quinto articolo: <i>Melatonin Versus Placebo in Children with Autism Spectrum Conditions and Severe Sleep Problems Not Amenable to Behaviour Management Strategies: A Randomised Controlled Crossover Trial</i>	58
9.1.6.	Sesto articolo: <i>Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial</i>	61

1. INTRODUZIONE AL TEMA

Attraverso questa revisione di letteratura si intende trattare il tema dei disturbi del sonno nei bambini affetti da disturbo dello spettro autistico.

Il sonno è una condizione fondamentale per la vita dell'essere umano, che risulta essere altamente importante per lo sviluppo dei bambini (Saiani & Brugnoli, 2014). Sfortunatamente i bambini affetti da disturbi dello spettro autistico presentano frequenti disturbi legati alla sfera del sonno in misura nettamente maggiore rispetto a un bambino con un normale neuro-sviluppo (Cavalieri, 2016).

Il disturbo del sonno da essi maggiormente manifestato è l'insonnia, ma sono inoltre riportati anche disturbi del ritmo circadiano, disturbi respiratori legati al sonno, parasonnie e disturbi del movimento correlati al sonno (Cavalieri, 2016; Devnani & Hegde, 2015).

In questo ambito il ruolo dell'infermiere consiste nell'aiutare, consigliare e supportare i bambini e i loro genitori, offrendo loro un'educazione in merito alla gestione dei disturbi del sonno (Inserra, Dorigo, & Volzone, 2015). La figura dell'infermiere risulta inoltre importante nella fase della definizione del problema, in quanto contribuisce ad effettuare un *assessment* dei disturbi del sonno (Cavalieri, 2016; Inserra et al., 2015).

Sono stati esplorati diversi metodi per la gestione di questa problematica: essi si suddividono in metodi non farmacologici e metodi farmacologici (Carpenito, 2015; Cavalieri, 2016). Le strategie non farmacologiche consistono nell'instaurare una *routine* legata al momento del sonno e nell'attuare comportamenti che possano favorire l'induzione e il mantenimento del sonno (Turner & Johnson, 2013). Invece, per quanto riguarda i metodi farmacologici, risulta sempre più utilizzato il supplemento di melatonina, un ormone naturalmente prodotto dal nostro corpo che regola il ritmo sonno-veglia e che sembrerebbe avere una sintesi disfunzionale nei bambini con autismo, causando disturbi del sonno (Devnani & Hegde, 2015; Reynolds et al., 2019).

2. BACKGROUND

2.1. Il sonno

Il sonno viene definito come una sospensione prontamente reversibile delle interazioni sensomotorie con l'ambiente ed è solitamente associato a scarsa attività muscolare; esso è considerato come uno dei bisogni essenziali dei mammiferi più evoluti (Community Practitioner, 2016; Saiani & Brugnoli, 2014).

Dormire è un processo dinamico che interessa numerosi aspetti della salute e dello sviluppo: ci permette di assorbire quanto abbiamo vissuto durante il giorno, inoltre ci dà la possibilità di riprenderci dalle attività fisiche svolte nel corso della giornata e ottenere nuova energia (Carter & Wrede, 2017; Ophoff et al., 2018).

Si tratta di una condizione essenziale per lo sviluppo dei bambini, così come per il loro apprendimento, la memoria, il benessere generale, l'equilibrio e la *performance* motoria (Ophoff et al., 2018; Wintersgill, 2019). Anche la funzione endocrina è influenzata dal sonno: il sonno ad onde lente è infatti associato alla secrezione dell'ormone della crescita (Wintersgill, 2019). Al contrario, la privazione e la riduzione del sonno e della sua qualità, possono avere effetti deleteri sulla crescita, sull'apprendimento e sul comportamento del bambino, influenzandone l'attenzione, la concentrazione, la memoria e la gestione delle emozioni (Inserra et al., 2015; Wintersgill, 2019).

L'architettura del sonno muta nel corso della vita: durante i primi anni di vita si verificano una serie di importanti cambiamenti evolutivi che porteranno in futuro al modello di sonno atteso in età adulta (Wise & Glaze, 2018). Nei neonati il sonno ha infatti una durata maggiore, frammentata in brevi periodi di tempo, senza un chiaro ritmo circadiano (Kirsch, 2017; Wise & Glaze, 2018); poi, intorno ai tre mesi, iniziano a sviluppare un ciclo giorno/notte: con l'aumento dell'età i periodi di sonno si allungano gradualmente, avviene così il consolidamento del riposo notturno, mentre il tempo di sonno totale e le ore trascorse a dormire durante il giorno diminuiscono (K. A. Carter et al., 2014).

L'architettura del riposo non è l'unica caratteristica ad evolvere, infatti anche il fabbisogno di sonno di un bambino varia con l'avanzare dell'età: nei primi 12 mesi di vita un bambino necessita dalle 12 alle 16 ore di sonno al giorno; un bambino tra il 1° e il 2° anno di vita ha invece un fabbisogno giornaliero che varia dalle 11 alle 14 ore trascorse dormendo; i bambini tra i 3 e i 5 anni necessitano complessivamente in un giorno dalle 10 alle 13 ore di sonno mentre i bambini in età scolastica (6-12 anni) ne necessitano dalle 9 alle 12; infine i ragazzi tra i 13 e i 18 anni hanno un fabbisogno pari alle 8-10 ore di riposo giornaliero (Hiscock & Davey, 2012; Ophoff et al., 2018). Va inoltre tenuto in considerazione che ogni bambino ha esigenze uniche, il che rende difficile dare consigli chiari e precisi su quante ore di sonno un bambino effettivamente richieda (Hiscock & Davey, 2012; Ophoff et al., 2018).

2.2. Il bambino con disturbo dello spettro autistico

Il termine "autismo" deriva dal greco e significa letteralmente "ripiegato su sé stesso" (Associazione ASI, 2011). Il disturbo dello spettro autistico, è un disturbo del neuro-sviluppo che coinvolge principalmente tre aree: il linguaggio e

la comunicazione; l'interazione sociale; e gli interessi ristretti e stereotipati (Associazione ASI, 2011; Portale autismo, 2018).

Per quanto riguarda il linguaggio e la comunicazione, il bambino può presentare difficoltà nell'apprendere a parlare o iniziare con grande ritardo, perdere un linguaggio precedentemente acquisito e utilizzare in maniera ripetitiva alcune parole e frasi (Associazione ASI, 2011). Per l'area dell'interazione sociale il bambino non ricerca il contatto visivo con gli occhi, usa la mimica e la gestualità in modo strano, non mostra interesse nei confronti degli altri bambini, non sa prendere contatto con loro in maniera adeguata, non capisce le dinamiche di gruppo e manifesta ipersensibilità o, contrariamente, iposensibilità ai contatti fisici, alla luce e ai rumori (Associazione ASI, 2011; Portale autismo, 2018). Infine coinvolge l'area degli interessi ristretti e stereotipati in quanto il bambino tipicamente ha un interesse ossessivo per determinati argomenti o oggetti, manifesta movimenti del corpo e delle mani stereotipati, presenta resistenza al cambiamento nella *routine* e percepisce l'ambiente in maniera diversa: spesso si concentra sui dettagli e manca di una visione d'insieme (Associazione ASI, 2011; Portale autismo, 2018).

Oltre ai sintomi sopra riportati, un bambino con ASD (*Autism Spectrum Disorder*), può soffrire anche di altri disturbi: tra questi assumono molta rilevanza i disturbi del sonno (Richdale & Schreck, 2009; Turner & Johnson, 2013); infatti, per molti bambini che soffrono di disturbo dello spettro autistico, un buon riposo è un concetto decisamente inafferrabile (Cocco, 2018).

2.3. I disturbi del sonno nei bambini con ASD

I bambini affetti da disturbi dello spettro autistico presentano più frequentemente, rispetto ai bambini con un normale sviluppo neurologico, disturbi legati alla sfera del sonno: tra il 44% e l'86% dei bambini con disturbo dello spettro autistico presentano un problema con il sonno, in confronto al 10% e 16% dei bambini nella popolazione generale (Cavalieri, 2016; Cocco, 2018): lo studio di Reynolds et al. (2019) ha dimostrato che i problemi di sonno nei bambini piccoli con disturbo dello spettro autistico presentano una frequenza raddoppiata (rapporto 2:1), rispetto ai bambini sani.

Tali disturbi hanno un impatto diretto sui bambini con ASD: come già detto essi presentano intrinsecamente difficoltà con le interazioni sociali, la comunicazione e il comportamento e i problemi di sonno possono complicare ed intensificare queste difficoltà; inoltre anche l'attenzione e le funzioni esecutive sono influenzate negativamente (Cavalieri, 2016). Come ulteriore conseguenza un sonno perturbato potrebbe esacerbare i comportamenti ripetitivi e stereotipati, che possono a loro volta rendere il sonno ancora più difficoltoso, andando a creare un anello ricorsivo tra causa ed effetto (Cocco, 2018).

Questa problematica riguarda non solo il bambino, bensì anche l'intera famiglia, dunque le famiglie con bambini con disturbo dello spettro autistico possono a loro volta sperimentare una diminuzione del tempo di sonno totale e una qualità del sonno inferiore (Cavalieri, 2016; Cocco, 2018).

La causa dei disturbi del sonno nei bambini con ASD è multi fattoriale: concorrono fattori genetici, ambientali, immunologici e neurologici (Devnani & Hegde, 2015; Richdale & Schreck, 2009).

Una causa è rappresentata dal fatto che i bambini autistici hanno difficoltà a leggere i segnali sociali, i quali ci aiutano a riconoscere quando è il momento del sonno, soprattutto nei primi stadi di sviluppo e, di conseguenza, potrebbero non interpretare correttamente le azioni dei loro famigliari che si preparano per andare a riposare (Sleep Help Institute, 2019).

Un altro fattore che concorre a causare disturbi del sonno nei bambini con ASD è l'ipersensibilità: poiché i bambini con autismo hanno una maggiore sensibilità, per il loro cervello può essere più difficile calmarsi abbastanza fino a potersi addormentare; inoltre, sono più inclini a essere stimolati e conseguentemente risvegliati da stimoli esterni durante la notte (Sleep Help Institute, 2019).

In aggiunta, i bambini con ASD sono particolarmente vulnerabili alle psicopatologie e hanno maggiori probabilità di soffrire di disturbo ansioso; questo fattore contribuisce a predisporli a problemi del sonno in quanto l'aumento dei livelli di ansia è associato a difficoltà della sfera del sonno (Reynolds et al., 2019; Richdale & Schreck, 2009).

Sussiste anche la problematica correlata al rallentato sviluppo di un modello di sonno maturo (Sleep Help Institute, 2019). I neonati sani generalmente dormono sia durante il giorno, sia durante la notte e si svegliano per nutrirsi; con l'aumentare dell'età i bambini dormono meno durante il giorno e dormono di più durante la notte, finché alla fine dormiranno solamente di notte: i bambini con ASD potrebbero non sviluppare modelli di sonno maturo alla stessa velocità dei loro coetanei, il che può indurli a svegliarsi più frequentemente durante la notte e ad essere più stanchi durante il giorno (Sleep Help Institute, 2019).

Una teoria sempre più evidente che contribuisce alla spiegazione dell'alta prevalenza dei disturbi del sonno in questa particolare popolazione è che i bambini con autismo hanno anomalie cerebrali che influenzano la loro capacità di regolare il sonno: questi bambini tendono infatti ad avere anomalie nella produzione di melatonina, un ormone naturale responsabile della regolazione del sonno (Cavaliere, 2016; Richdale & Schreck, 2009). Inoltre, l'area di promozione del sonno principale, ovvero l'area preottica dell'ipotalamo, utilizza il GABA come neurotrasmettitore: nell'autismo, la migrazione e la maturazione degli interneuroni GABAergici possono essere atipici, interferendo dunque con il sonno (Devnani & Hegde, 2015). Una regione di suscettibilità genetica è stata identificata sul cromosoma 15q, il quale contiene geni correlati al GABA (Devnani & Hegde, 2015).

Altri possibili fattori che potrebbero influire sui disturbi del sonno nei bambini con ASD sono i seguenti: i bambini con autismo spesso hanno comorbidità, come disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), epilessia, disturbi dell'umore e disturbi gastrointestinali i quali sono noti per compromettere il sonno; le persone con queste condizioni possono anche assumere farmaci che influenzano il sonno: ad esempio, molte persone con ADHD prendono stimolanti, che sono noti per causare insonnia (Cavaliere, 2016; Cocco, 2018). Infine, l'epilessia può interferire in modo significativo con il sonno notturno (Cavaliere, 2016; Devnani & Hegde, 2015).

I disturbi del sonno nelle persone con ASD spesso si manifestano con segni di insonnia, come ritardo nell'insorgenza del sonno, sonno frammentato manifestato da frequenti e lunghi risvegli, risvegli mattutini precoci e riduzione del sonno totale e della sua efficienza (Cavalieri, 2016; Gagnon & Godbout, 2018; Mazurek & Sohl, 2016). Il riposo nei bambini con autismo può anche essere meno rigenerativo di quanto lo sia nelle persone con uno sviluppo neuro-tipico: i bambini con ASD trascorrono infatti una minor percentuale di tempo nella fase di sonno di movimento rapido degli occhi (fase REM), la quale si definisce fondamentale per l'apprendimento e il mantenimento dei ricordi (Cocco, 2018).

Sono inoltre riportati anche altri tipi di disturbi del sonno tra cui disturbi del ritmo circadiano, parasonnie, disturbi respiratori legati al sonno e disturbi del movimento correlati al sonno (Gagnon & Godbout, 2018; Richdale & Schreck, 2009). Tuttavia, nella stesura del presente documento, verranno prevalentemente trattati il disturbo dell'insonnia e il disturbo del ritmo circadiano.

2.3.1. L'insonnia

L'insonnia è il disturbo del sonno maggiormente riportato dalle famiglie e dai bambini con disturbo dello spettro autistico (Cocco, 2018). L'insonnia è definita come la difficoltà nell'iniziare e/o mantenere il sonno e come risvegli precoci e/o frequenti con l'incapacità di ritornare a dormire (Ophoff et al., 2018). Ciò significa che i bambini presentano resistenze ad addormentarsi (senza l'intervento di un genitore), veglia frequente durante la notte con difficoltà a tornare a dormire (anche in questo caso senza l'attenzione di un genitore) o risvegli mattutini prima del normale (Ophoff et al., 2018). Il fenomeno si ripercuote sul quotidiano con conseguenze come sonnolenza, limitazioni alle attività diurne e problemi comportamentali (Ophoff et al., 2018).

L'insonnia comportamentale nei bambini si manifesta tipicamente come resistenza a coricarsi e ad addormentarsi o con frequenti risvegli notturni (J. Owens & Chervin, 2018). I problemi sopra descritti spesso coesistono, dunque molti bambini presentano sia ritardi nell'andare a dormire che risvegli notturni prolungati, i quali richiedono l'intervento dei genitori (J. Owens & Chervin, 2018).

Il problema che si presenta in caso di insonnia comportamentale correlata ad associazioni di insorgenza del sonno è generalmente un prolungato risveglio notturno che spesso si traduce in un sonno insufficiente (J. A. Owens & Moore, 2017; J. Owens & Chervin, 2018). In questo disturbo il bambino ha imparato ad addormentarsi solo in determinate condizioni o presenta specifiche associazioni di sonno che in genere richiedono l'intervento dei genitori, come ad esempio essere cullati o nutriti (J. A. Owens & Moore, 2017; J. Owens & Chervin, 2018).

Nel caso invece di insonnia comportamentale correlata all'insufficiente impostazione del limite genitoriale sono presenti comportamenti da resistenza attiva, proteste verbali e ripetute richieste al momento di coricarsi (J. A. Owens & Moore, 2017; J. Owens & Chervin, 2018). Alcuni bambini presentano paure notturne, seguite da comportamenti come il pianto e l'allontanamento dalla propria camera da letto, al fine di ottenere la rassicurazione da parte dei genitori (J. A. Owens & Moore, 2017; J. Owens & Chervin, 2018). Questo disturbo si sviluppa in genere dall'incapacità o dalla mancanza di volontà del genitore di stabilire regole e orari regolari per andare a dormire (J. A. Owens & Moore, 2017; J. Owens & Chervin, 2018).

Un altro sottotipo di insonnia riguarda l'insonnia psicofisiologica, anche a volte definita "condizionata": essa può interferire con l'insorgenza del sonno o il mantenimento di quest'ultimo nella popolazione pediatrica, soprattutto nei bambini più grandi e negli adolescenti (J. Owens & Chervin, 2018). Questo disturbo è caratterizzato dall'ansia specifica di addormentarsi o di rimanere addormentati (J. Owens & Chervin, 2018).

2.3.2. Disturbi del ritmo circadiano

I disturbi del ritmo circadiano sono anch'essi frequenti nei bambini che soffrono di ASD (Turner & Johnson, 2013). Questi problemi nascono da alterazioni dell'orologio circadiano e dal non allineamento tra le normali attività che si svolgono nelle 24h e il *timing* circadiano endogeno (Saiani & Brugnoli, 2014).

Il sonno è un processo biologico che segue un ciclo circadiano endogeno: la parola "circadiano" si riferisce a ritmi e variazioni biologiche all'interno di un ciclo di circa 24 ore (Caple, 2018; Saiani & Brugnoli, 2014). Il sistema circadiano regola il ciclo sonno-veglia e molti altri parametri fisiologici necessari per la salute e per il funzionamento ottimale, come la produzione di ormoni, la rigenerazione cellulare, la frequenza cardiaca, il metabolismo e la temperatura corporea (Caple, 2018; Damhoff & Huecker, 2018).

La temperatura corporea risulta essere quella che sembra influenzare maggiormente l'alternarsi di sonno e veglia: essa oscilla nel corso delle 24 ore e diminuisce nelle ore serali favorendo l'inizio del sonno per poi risalire nelle ore mattutine favorendo dunque il risveglio (Saiani & Brugnoli, 2014). Esistono inoltre elementi esogeni che influiscono sul ritmo sonno-veglia e contribuiscono a mantenere la circadianità: il più importante è l'alternanza luce-buio (Saiani & Brugnoli, 2014).

Il disturbo del sonno del ritmo circadiano è caratterizzato dall'incapacità di addormentarsi e può ripercuotersi su cognizione, percezione, attenzione, umore e capacità di risposta, influenzando negativamente la vita e le prestazioni quotidiane (Caple, 2018).

Un'altra caratteristica del disturbo in questione è la presenza di un sonno relativamente normale il quale si manifesta però in momenti anormali (Saiani & Brugnoli, 2014): nella maggior parte dei disturbi del ritmo circadiano, il problema è rappresentato dal fatto che il bambino non riesce a dormire nel momento previsto (Herman, 2005).

Tali disturbi sono spesso il frutto di una combinazione tra fattori fisiologici, ambientali e comportamentali (Saiani & Brugnoli, 2014).

2.4. **Assessment del sonno**

Il primo passo per aiutare un bambino con ASD che soffre di disturbi del sonno è una valutazione approfondita del problema (Herrmann, 2016). L'identificazione dei problemi del sonno nei bambini risulta essere molto importante in quanto un crescente numero di prove indica che questi possano interferire con lo sviluppo fisico, cognitivo, emotivo e sociale (Herrmann, 2016; Wise, Glaze, & Chervin, 2018).

Il miglior metodo per rilevare ed esplorare i problemi di sonno-veglia è quello di esaminare sistematicamente il modello di sonno attraverso una breve intervista

da sottoporre al bambino e/o al genitore o attraverso dei questionari (Herrmann, 2016; Saiani & Brugnoli, 2014). Gli infermieri dovrebbero porre domande incentrate sull'orario dedicato al sonno e sull'orario del risveglio, sull'ambiente della camera da letto, sui rituali e comportamenti durante il momento di coricarsi che aiutano il bambino ad addormentarsi o che possono disturbare il sonno, sul numero di risvegli durante la notte e altre domande ancora... (Herrmann, 2016).

L'anamnesi può anche essere associata a un diario del ritmo sonno-veglia, che va tenuto per 1-4 settimane; quest'ultimo va compilato di giorno in giorno e dovrebbe contenere informazioni come i diversi comportamenti di sonno e veglia sull'arco delle 24h, quali attività fisiche sono state svolte, gli orari dei pasti, il tempo e la durata dei sonnellini diurni, la *routine* serale e del momento di coricarsi, l'orario in cui il bambino cerca di addormentarsi, i risvegli durante la notte e il risveglio mattutino (Cavalieri, 2016; Saiani & Brugnoli, 2014).

I genitori solitamente durante la notte dormono, dunque possono faticare a fornire una storia completa, in quanto possono assistere solo ad alcuni eventi notturni; tuttavia la diffusa disponibilità di videocamere e *smartphone* domestici ha aumentato la possibilità di osservare episodi di movimenti o comportamenti anomali (Cavalieri, 2016; Wise et al., 2018).

La valutazione approfondita dei bambini che soffrono di disturbi del sonno può richiedere un approccio multidisciplinare, coinvolgendo medici di famiglia, pediatri in cure generali, nonché sottospecialisti in neurologia infantile, psichiatria, psicologia, otorinolaringoiatria, medicina polmonare e medicina dello sviluppo (Wise et al., 2018).

Inizialmente è opportuno chiedere al genitore o al bambino di identificare la principale lamentela relativa al sonno; frequentemente nei bambini con disturbo dello spettro autistico, i problemi comportamentali sono la principale causa che contribuisce a dormire poco (Herrmann, 2016). Tuttavia, prima di affrontare qualsiasi problema comportamentale, gli infermieri, così come gli altri operatori sanitari, devono valutare la presenza di cause organiche che possano contribuire a una cattiva qualità del sonno (Herrmann, 2016; Wise et al., 2018).

Un esame utile è la polisonnografia (PSG): essa consiste in uno strumento diagnostico per la medicina del sonno durante la quale molteplici parametri fisiologici sono continuamente e simultaneamente registrati durante un periodo di sonno, al fine di caratterizzarlo e identificare i disturbi ad esso legati (Cocco, 2018; Wise et al., 2018). Durante questo esame vengono identificati gli stadi del sonno (grazie alla combinata osservazione dell'elettroencefalogramma, dei movimenti oculari e del tono muscolare), la funzione respiratoria (valutando il flusso d'aria al naso e alla bocca, i movimenti respiratori del torace e dell'addome e l'ossimetria) e i movimenti degli arti (Cocco, 2018; Wise et al., 2018). Nel frattempo il paziente è anche sottoposto all'elettrocardiogramma; inoltre, attraverso un microfono, vengono rilevati suoni come il russare o vocalizzazioni e, attraverso una registrazione-video, vengono identificati movimenti e comportamenti durante il sonno (Wise et al., 2018). Questo esame, poiché richiede sensori, fili e attrezzature, viene solitamente eseguito in un laboratorio; per tale motivo non è sempre pratico e adeguato per i bambini con ASD, in quanto molti di loro richiedono *routine* specifiche e rigide prima di coricarsi (Cocco, 2018).

Un test del sonno meno ingombrante è l'attigrafia, la quale prevede l'uso di un dispositivo simile ad un orologio da polso per monitorare il movimento durante la notte, di solito per un periodo che può variare dai 5 ai 14 giorni (Cocco, 2018; Wise et al., 2018). Questo esame ha dimostrato di fornire informazioni ragionevoli per i modelli di sonno e veglia nei bambini e negli adulti (Wise et al., 2018). Il vantaggio dell'attigrafia rispetto alla polisonnografia è che esamina più giornate e notti all'interno dall'ambiente domestico (Wise et al., 2018).

2.5. La gestione dei disturbi del sonno nel bambino con ASD

Il secondo passo dopo aver identificato il disturbo del sonno riguarda la gestione di quest'ultimo; tuttavia gestire i problemi del sonno nei bambini con disturbo dello spettro autistico può risultare difficile per il personale sanitario e per i genitori, in quanto la mancanza di una completa comprensione delle cause alla base del problema complica la selezione di interventi efficaci (Cavalieri, 2016; Turner & Johnson, 2013).

Sono stati esplorati diversi metodi per la gestione di questa problematica: essi si suddividono in metodi non farmacologici e metodi farmacologici (Cavalieri, 2016; Cocco, 2018).

2.5.1. Metodi non farmacologici

Il miglioramento del sonno attraverso metodi non farmacologici, nonché l'implementazione di altri interventi comportamentali, possono essere impegnativi e richiedere molto tempo alle famiglie (Cavalieri, 2016; Turner & Johnson, 2013). I genitori devono infatti stabilire una nuova *routine* prima del momento di coricarsi ed essere coerenti con l'attuazione di quest'ultima, ogni sera e ogni notte (Carpenito, 2015; Cocco, 2018). Ciò richiede una grande dose di pazienza da parte dei genitori, i quali sono già emotivamente e fisicamente esausti a causa del disturbo in questione (Cavalieri, 2016). Attraverso queste strategie ci vuole tempo per osservare dei risultati positivi e, non notare miglioramenti immediati, può essere scoraggiante, influenzando l'adesione alle raccomandazioni (Cavalieri, 2016; Turner & Johnson, 2013).

Il primo *step* per la gestione e il miglioramento dei disturbi del sonno è instaurare sane abitudini del sonno, anche definite "igiene del sonno" (Cavalieri, 2016; Inserra et al., 2015). Con il termine "igiene del sonno" si intende l'insieme di comportamenti, modificabili dai genitori e dal bambino stesso, i quali promuovono una buona qualità del sonno (Inserra et al., 2015). Gli elementi che concorrono riguardano vari aspetti come l'ambiente dedicato al riposo, le attività e la *routine* che precedono il momento del sonno, nonché le attività diurne (Carpenito, 2015; Inserra et al., 2015).

La preparazione ad addormentarsi dovrebbe iniziare ogni sera alla stessa ora e prolungarsi per lo stesso tempo (Inserra et al., 2015). Risulta importante programmare il tempo che viene dedicato al sonno, evitare di giocare e divertirsi durante la notte con il bambino, come pure mantenere regolari l'orario di addormentamento serale e il risveglio mattutino (Carpenito, 2015; Inserra et al., 2015). Dovrebbero venire evitati i sonnellini diurni, molto lunghi e frequenti, soprattutto nelle ore serali (Herrmann, 2016; Inserra et al., 2015).

Il bambino deve imparare ad addormentarsi autonomamente, senza l'aiuto del genitore, possibilmente sempre attraverso le stesse modalità e nello stesso luogo: è consigliato farlo addormentare nella sua cameretta (Inserra et al., 2015; Sleep Help Institute, 2019). È raccomandabile evitare di usare il *biberon* per farlo dormire ed evitare di addormentarlo tra le braccia o in altri luoghi, spostandolo in seguito nel suo lettino, in quanto, quando si sveglierà, si troverà in un posto che immediatamente non sarà in grado di riconoscere e vorrà quindi ritornare tra le braccia del genitore per potersi riaddormentare serenamente (Inserra et al., 2015).

L'ambiente deve essere tranquillo, silenzioso e poco illuminato; la temperatura deve essere mantenuta attorno ai 20°C, perché se troppo elevata risulta non essere confortevole, disturbando il sonno; inoltre il bambino non deve mai essere troppo coperto (Carpenito, 2015; Inserra et al., 2015). Il letto deve essere adeguato alle misure del bambino e non deve contenere oggetti pericolosi, ricordando inoltre che, alcuni giochi, musiche e *carillon*, possono causare sovraeccitazioni visive o uditive che interferiscono con l'induzione del sonno (Inserra et al., 2015).

Il periodo di inattività dovrebbe essere associato a "luci spente" per favorire l'addormentarsi mentre invece al mattino si suggerisce di accendere le luci non appena il bambino si sveglia: il buio gioca un ruolo chiave nel sonno, aiutando i nostri corpi a produrre la melatonina (Carpenito, 2015; Inserra et al., 2015). In alternativa, nel caso in cui il bambino non voglia dormire con la luce completamente spenta, è possibile acquistare e utilizzare luci notturne a bassa illuminazione (Inserra et al., 2015).

Per quanto riguarda l'alimentazione è importante che il bambino non vada a letto affamato, ma allo stesso tempo che non mangi o beva troppo durante la sera (Inserra et al., 2015). Uno spuntino prima di dormire può agevolare il sonno: risultano particolarmente utili alimenti come il latte e altri prodotti caseari consumati con dei carboidrati, come i *crackers* (Inserra et al., 2015).

Sviluppare dei rituali prima di coricarsi può migliorare l'addormentamento, essi dovrebbero comprendere attività rilassanti come ad esempio la lettura di un libro, l'ascolto di musica o il bagno (Carpenito, 2015; Inserra et al., 2015). È dunque preferibile evitare attività eccitanti e attività che abbiano a che fare con uno schermo luminoso in quanto quest'ultimo contiene una "luce blu" che interferisce con la produzione di melatonina (Community Practitioner, 2016; Inserra et al., 2015). Un problema attualmente importante relativo all'igiene del sonno è infatti il facile e frequente accesso a dispositivi multimediali elettronici, come *computer*, *tablet*, *smartphone* e telefoni cellulari da parte di bambini durante la sera (Carpenito, 2015; van der Heijden, Stoffelsen, Popma, & Swaab, 2018).

Un'altra strategia comunemente usata nel trattamento dei problemi del sonno nei bambini con autismo è l'estinzione (Herrmann, 2016; Turner & Johnson, 2013). Questo metodo è caratterizzato dalla rimozione di tutte le interazioni tra genitore e bambino a partire dall'ora di andare a letto fino al momento del risveglio mattutino (Cavalieri, 2016; Turner & Johnson, 2013). Estinguendo questa relazione, diminuisce il rinforzo del comportamento distruttivo che il bambino può avviare (Herrmann, 2016). Talvolta, prima che il disturbo del sonno migliori, la terapia di estinzione può provocare attacchi di rabbia nei bambini, peggiorandone il comportamento; è dunque importante avvertire i genitori di questa reazione temporanea (Cavalieri, 2016). I genitori devono utilizzare cautamente questa strategia nel caso in cui il proprio bambino avesse comportamenti autoaggressivi

(Cavalieri, 2016). L'estinzione può essere completa oppure graduale: l'estinzione completa comporta la rimozione di tutte le interazioni tra bambino e genitore; in questa modalità, se un bambino chiama un genitore durante la notte, il genitore lo ignora fino a che non si riaddormenti, se il bambino dovesse alzarsi dal letto, vi viene riaccompagnato senza alcuna verbalizzazione (Herrmann, 2016; Turner & Johnson, 2013). L'estinzione graduale significa invece rimuovere l'interazione passo dopo passo: si lascia che il bambino pianga per qualche minuto e poi lo si consola con una comunicazione minima e confortante; ogni notte il bambino viene lasciato piangere per un minuto in più (Herrmann, 2016; Turner & Johnson, 2013).

L'ora di andare a letto sbiadita sembra anch'esso essere un metodo funzionale, esso consiste nel anticipare l'ora di andare a letto 15 minuti prima rispetto alla notte precedente (Turner & Johnson, 2013). In primo luogo i genitori stabiliscono l'orario abituale in cui il bambino si addormenterà, dopo di che cercano di anticipare quel momento di 15 minuti: questo gesto va compiuto ogni notte, fino a quando non si raggiunge l'orario desiderato ed adeguato (Cavalieri, 2016). Durante la terapia, il bambino deve essere svegliato ogni mattina alla stessa ora, non permettendogli di continuare a dormire (Cavalieri, 2016; Turner & Johnson, 2013). Il bambino, se non si addormenta, viene rimosso dal letto e impegnato in attività non stimolatorie, come il dondolio tranquillo, la lettura o qualsiasi altra attività che non ecciti il bambino: viene quindi riportato a letto dopo circa 30 minuti (Cavalieri, 2016; Herrmann, 2016).

Come metodo utilizzato vi è anche la restrizione del sonno: questa strategia comporta la limitazione del tempo di sonno del bambino a circa il 10% in meno rispetto ad un'usuale notte (Cavalieri, 2016; Turner & Johnson, 2013). L'idea è di ridurre lentamente il tempo di sonno totale, tardando l'ora di andare a letto: questo rende il bambino più stanco per la notte imminente (Cavalieri, 2016; Turner & Johnson, 2013). Quando il bambino inizia ad addormentarsi costantemente nello stesso momento, i tempi di sonno vengono gradualmente riportati verso l'orario di addormentamento inizialmente stabilito: significa dunque che inizialmente il tempo di sonno totale viene diminuito, in seguito però riaumenterà lentamente (Cavalieri, 2016). Durante la giornata nessun sonnello è permesso (Cavalieri, 2016).

Vi sono poi le terapie e i metodi complementari (Cavalieri, 2016; Mazurek & Sohl, 2016). Sono state vagliate opzioni di trattamento che fanno riferimento alla medicina complementare, tuttavia la loro efficacia non è ancora ben supportata; pertanto, si potrà valutare e dimostrare la validità di questi metodi con lo sviluppo di ulteriori studi in futuro (Cavalieri, 2016).

2.5.2. Metodi farmacologici

Se il bambino non risponde ai metodi non farmacologici, allora si possono considerare quelli farmacologici (Devnani & Hegde, 2015). I metodi farmacologici vengono spesso utilizzati in aggiunta agli interventi comportamentali sopra descritti (Cavalieri, 2016). Quando si considera un intervento farmacologico per disturbi di sonno nei bambini con ASD, colui che li prescrive deve valutare attentamente le comorbilità sottostanti del bambino, le potenziali interazioni tra un farmaco ed un altro, nonché la risposta alla sedazione (Cavalieri, 2016). Dovrebbero inoltre venire considerate prove a sostegno dell'efficacia del farmaco che si intende utilizzare,

specificatamente per la popolazione pediatrica (Devnani & Hegde, 2015). Infine va ricordato che i bambini con autismo presentano particolari sfide per la somministrazione dei farmaci, per tale motivo i genitori spesso devono essere estremamente creativi nel nascondere o mescolare i farmaci con il giusto tipo di liquido o cibo (Devnani & Hegde, 2015).

Dallo studio di Malow et al. (2016) è emerso che i bambini con autismo utilizzano comunemente farmaci per dormire (il 46% dei bambini di età compresa tra 4 e 10 anni), tra cui molti di essi ne assumono più di uno. Dei pediatri, attraverso un sondaggio, hanno riferito di prescrivere farmaci per il sonno più frequentemente a bambini con ASD (38% dei medici) rispetto a quelli con sviluppo neuro-tipico (23% dei medici) (Malow et al., 2016). Una varietà di farmaci che potenzialmente possono avere effetti collaterali sono stati assunti sia da bambini più piccoli che da quelli più grandi (Malow et al., 2016). Questa scoperta supporta la necessità di prove basate sull'evidenza di farmaci per il sonno in questa popolazione (Malow et al., 2016). Attraverso questo studio si è inoltre scoperto che i farmaci del sonno, anche se trattano con successo i disturbi ad esso legati, non influenzano favorevolmente i comportamenti diurni e la qualità della vita: non si è però stati in grado di stabilire la causalità (Malow et al., 2016).

Diversi agenti farmacologici sono stati usati per la gestione dei disturbi del sonno nei bambini con ASD, tra cui le benzodiazepine, la clonidina e la niaprazina; tuttavia questi farmaci non sono ben supportati dalla letteratura scientifica per migliorare i problemi di sonno nei bambini con ASD (Cavaliere, 2016; Devnani & Hegde, 2015). Per tale motivo l'uso di questi farmaci è lasciato alla discrezione del fornitore e alla specifica situazione medica del bambino (Cavaliere, 2016).

Un agente sempre più utilizzato per i disturbi del sonno nei pazienti pediatrici con ASD è la melatonina (Damiani, Sweet, & Sohoni, 2014; Kirkendall & Palokas, 2017). L'integrazione di melatonina esogena è uno dei trattamenti più frequentemente studiati e prescritti per l'insonnia nei bambini con disturbo dello spettro autistico: relativi a questo metodo sono stati effettuati numerosi studi per confermarne o rispettivamente confutarne la sua efficacia (Cavaliere, 2016; Devnani & Hegde, 2015).

2.6. La melatonina: l'ormone del sonno

La scoperta della melatonina avvenne nel 1917 attraverso studi effettuati sulla ghiandola pineale bovina (Claustrat & Leston, 2015; Gagnon & Godbout, 2018). La melatonina venne isolata per la prima volta soltanto nel 1958, da un ricercatore chiamato Aaron B. Lerner, specialista in dermatologia: egli si era convinto che questa sostanza potesse aiutare nel caso di alcune patologie della pelle, tuttavia ben presto il ricercatore si accorse che la melatonina non era un trattamento dermatologico efficace (Claustrat & Leston, 2015). In seguito, negli anni settanta, altri ricercatori si concentrano sul legame tra questa sostanza e il cervello, dimostrando per la prima volta gli effetti dell'ormone sul sonno (Claustrat & Leston, 2015). Le funzioni di questa sostanza sono state studiate nei bambini per la prima volta nel 1991 (Damiani et al., 2014).

La melatonina è un ormone che viene prodotto dal corpo umano soprattutto attraverso una piccola ghiandola del nostro cervello, che viene chiamata ghiandola pineale o anche detta ipofisi, la parte più profonda del nostro cervello (Gagnon &

Godbout, 2018; Tortora & Derrickson, 2011). Tuttavia, la ghiandola pineale, non è l'unica struttura a secernere la melatonina, infatti essa viene secreta anche dal tratto gastrointestinale, dai polmoni, dalla corteccia renale, dalla retina, dalla pelle e da molti altri organi ancora (Gagnon & Godbout, 2018).

La melatonina è biosintetizzata dal triptofano, che viene poi convertito in serotonina e infine in melatonina (Damiani et al., 2014; Tortora & Derrickson, 2011). Questa sostanza poi, grazie alla vascolarizzazione della ghiandola pineale, si diffonde passivamente nel sangue; viene quindi distribuita rapidamente ai tessuti corporei, inclusi il liquido cerebrospinale, la bile e la saliva, dove le sue concentrazioni superano di gran lunga quelle riscontrate nel sangue (Damiani et al., 2014). Infine la melatonina viene rapidamente metabolizzata dal fegato per poi essere eliminata dai reni sotto forma di 6-idrossimelatonina (6-SM), un metabolita che viene poi escreto tramite le urine (Damiani et al., 2014).

L'ormone in questione è il responsabile della regolazione del ritmo circadiano del nostro organismo, regolando quindi anche il ciclo sonno-veglia: la ghiandola produce questo ormone in quantità maggiore durante la notte e in quantità minore durante il giorno (Tortora & Derrickson, 2011). Inoltre la sua produzione varia anche a seconda dell'età: i bambini producono livelli di melatonina molto bassi che si normalizzano soltanto intorno al terzo mese della loro vita, per poi aumentare con l'incombere dell'età adulta (Gagnon & Godbout, 2018).

La nostra ghiandola pineale produce questa sostanza a seconda della luce, ciò significa che la concentrazione massima si presenta nelle ore più buie, ovvero tra le 2:00 e le 4:00 della notte, per poi ridursi gradualmente verso il mattino; la luce è dunque la ragione per cui durante il giorno la sua produzione risulta essere bassa (Tortora & Derrickson, 2011). In risposta a informazioni fototipiche (come ad esempio la luce del sole) provenienti dalla retina oculare, il nucleo soprachiasmatico stimola il rilascio o contrariamente la soppressione di secrezione di melatonina (Caple, 2018; Tortora & Derrickson, 2011). Squilibri nella secrezione di melatonina o nella quantità di tempo di esposizione alla luce possono dunque portare a disturbi del sonno, in particolare ad insonnia e disturbi del ritmo circadiano (Caple, 2018).

2.6.1. La secrezione di melatonina nei bambini con ASD

Nei precedenti capitoli si è discussa la questione relativa all'anormalità nella sintesi dell'ormone della melatonina nei bambini con disturbo dello spettro autistico (Cocco, 2018; Leu et al., 2011). Esiste un crescente interesse per la genetica della melatonina nell'ASD (Gagnon & Godbout, 2018). Lo studio di Gagnon & Godbout (2018) ha suggerito la presenza di *pattern* anormali nel rilascio e nella concentrazione della melatonina nei soggetti con disturbi dello spettro autistico: un'ipotesi è che una variazione genetica altera la trascrizione degli enzimi di acetilazione e metilazione, i quali sono coinvolti nella biosintesi della melatonina. Sono infatti stati dimostrati bassi livelli di melatonina notturna nei bambini con autismo (Cocco, 2018; Leu et al., 2011). Di conseguenza sono inoltre state trovate concentrazioni urinarie mattutine di 6-idrossimelatonina (6-SM) più basse nei bambini con ASD rispetto ai bambini con un normale neuro-sviluppo, suggerendo anche in questo caso la possibilità di una ridotta produzione di melatonina in soggetti con ASD (Damiani et al., 2014; Leu et al., 2011). I livelli decrescenti di 6-

SM sono stati associati ad alterazioni del sonno non REM, nonché aumento delle sonnolenza diurna (Damiani et al., 2014; Leu et al., 2011).

2.6.2. Melatonina per dormire: terapia con melatonina

L'assunzione di melatonina rappresenta quindi un prezioso sostegno per regolare i ritmi del sonno e della veglia ed oggi giorno è possibile ricorrere all'utilizzo di integratori o farmaci a base di questo ormone: per essere considerato un integratore questo non deve contenere più di un 1 mg di principio attivo (Damiani et al., 2014; Kostoglou-Athanassiou, 2013). La melatonina si trova in commercio sotto forma di compresse, gocce, tisane e *spray* e, a dipendenza del dosaggio, è possibile acquistarla al supermercato, in erboristeria oppure in farmacia (Damiani et al., 2014). Esistono inoltre due diverse formule, quella a rilascio prolungato e quella a rilascio immediato: nel caso di formulazioni a rilascio immediato è possibile rilevare l'aumento e il picco delle concentrazioni ematiche in circa un'ora; invece le formulazioni a rilascio prolungato consentono un assorbimento distribuito su 8-10 ore, permettendo così di mimare l'andamento fisiologico di secrezione dell'ormone (Canadian Paediatric Society, s.d.; Kostoglou-Athanassiou, 2013).

Ovviamente dobbiamo facilitare l'effetto e i benefici della melatonina instaurando una certa regolarità di vita e una buona alimentazione, che deve preferibilmente essere leggera di sera; inoltre è opportuno evitare le attività che implicano l'utilizzo di uno schermo prima del momento di dormire (Kostoglou-Athanassiou, 2013).

Prima di assumere questo ormone è consigliato chiedere un parere a personale professionista per capire se eventualmente l'assunzione della melatonina può avere delle interazioni con il nostro organismo, per esempio con qualche patologia o con qualche farmaco che viene abitualmente assunto (Kostoglou-Athanassiou, 2013). È inoltre necessario conoscere alcune controindicazioni e qualche effetto collaterale in quanto, pur trattandosi di una benefica sostanza, è possibile che si presentino effetti avversi: i maggiori effetti collaterali riportati sono la possibilità di avere una lieve sonnolenza durante il giorno, inoltre, in soggetti particolarmente sensibili può anche verificarsi uno stato di ansia, nervosismo o di debolezza (Damiani et al., 2014; Kostoglou-Athanassiou, 2013). Inizialmente è consigliata l'assunzione di 1 mg, se il disturbo del sonno persiste sarà necessario aumentare il dosaggio (Damiani et al., 2014; Kostoglou-Athanassiou, 2013).

Come già espresso in precedenza l'assunzione di melatonina è uno dei trattamenti che viene sempre più utilizzato per i bambini con ASD e che contemporaneamente soffrono di disturbi del sonno (Damiani et al., 2014; Kostoglou-Athanassiou, 2013). Recenti indagini indicano che il 22% dei genitori di bambini con disturbo dello spettro autistico ha usato la melatonina per trattare i disturbi del sonno e che circa il 25% dei medici ha suggerito l'utilizzo della melatonina in bambini con ASD (Damiani et al., 2014). Lo scopo principale di questa revisione di letteratura sarà di indagare se la melatonina presenta una dimostrata efficacia nel trattamento dei disturbi del sonno di bambini con autismo.

3. METODOLOGIA

3.1. La revisione di letteratura

Una revisione di letteratura consiste in una sintesi scritta dello stato delle evidenze su un problema di ricerca (Polit & Tatano Beck, 2014). Il suo principale scopo è l'integrazione di evidenze scientifiche precedentemente ricercate in modo da offrire una rassegna di conoscenze nell'ambito di un tema clinico di interesse (Polit & Tatano Beck, 2014).

Il primo passo per condurre una revisione di letteratura consiste nella scelta di un determinato argomento, delimitando un problema e formulando poi un quesito di ricerca pertinente (Polit & Tatano Beck, 2014). Per sviluppare un quesito ben formulato è utile ricorrere all'acronimo PICO, identificando dunque quattro componenti fondamentali, dove la lettera "P" corrisponde alla popolazione/paziente, la "I" indica gli interventi, la lettera "C" si riferisce a eventuali paragoni con un altro intervento, mentre la "O" consiste nell'outcome, ovvero i risultati (Polit & Tatano Beck, 2014). La fase di formulazione del quesito di ricerca è di fondamentale importanza, in quanto maggiore sarà la sua precisione, più la ricerca dei documenti sarà semplice ed esaustiva (Saiani & Brugnoli, 2010).

Se il desiderio è quello di svolgere una ricerca elettronica è opportuno identificare le parole chiave per avviare la ricerca: la parola chiave deve contenere i concetti chiave del quesito in questione, definito grazie al PICO (Saiani & Brugnoli, 2010).

Bisogna dunque procedere ricercando tramite le banche dati gli articoli da includere nella ricerca: a questo punto ci si può trovare in due differenti situazioni, ovvero quella di avere tanta o rispettivamente poca letteratura di nostro interesse, a dipendenza di ciò è necessario ridefinire i termini di inclusione ed esclusione della letteratura (Saiani & Brugnoli, 2010). La definizione dei criteri di inclusione ed esclusione dello studio è essenziale: essi permettono di reperire gli studi più adatti e specifici al preciso quesito di ricerca (Polit & Tatano Beck, 2014). I criteri di inclusione consentono di stabilire cosa si vuole ottenere dalla ricerca, quindi la popolazione ricercata, l'intervento e la misura di esito che deve apparire negli studi scelti; i criteri di esclusione consistono invece nei limiti che si vogliono applicare alla ricerca al fine di evitare di ottenere risultati non conformi (Polit & Tatano Beck, 2014; Saiani & Brugnoli, 2010).

Una volta reperiti gli articoli è necessaria la valutazione della qualità di questi ultimi: è possibile utilizzare degli strumenti che permettono di chiarire se l'articolo selezionato è utilizzabile oppure no (Polit & Tatano Beck, 2014; Zangaro & Soeken, 2007).

A questo punto si procede con l'estrapolare i dati dagli articoli precedentemente identificati come utilizzabili: può risultare utile creare delle griglie nelle quali raccogliere i dati di tutti gli studi inclusi nella ricerca; questa strategia permette infatti di ottenere un riassunto schematizzato della documentazione e dunque una chiara visione dei risultati ottenuti (Polit & Tatano Beck, 2014).

Terminata la fase dell'organizzazione dei dati si procede con l'analisi di questi ultimi, con l'obiettivo di conseguire un particolare e globale risultato rispetto alla domanda di ricerca inizialmente formulata (Polit & Tatano Beck, 2014).

Infine verranno richieste delle conclusioni critiche dove si integrano le varie nozioni apprese dai vari articoli scientifici utilizzati per la redazione della revisione (Saiani & Brugnoli, 2010).

Nella redazione di una meta-analisi è inoltre fondamentale la gestione delle referenze e delle citazioni: è opportuno scegliere una modalità di citazione coerente che venga utilizzata per l'intera ricerca (Saiani & Brugnoli, 2010).

Prima di passare alla fase conclusiva deve essere composto un titolo definitivo, il quale consisterà in una brevissima sintesi del lavoro di ricerca: deve essere semplice e chiaro (Saiani & Brugnoli, 2010).

La fase conclusiva consiste nel revisionare la revisione prodotta: va considerata una rivalutazione dei contenuti, assumendosi inoltre la responsabilità di scrivere la revisione con un buono stile, utilizzando una forma linguistica adeguata e una buona grammatica (Saiani & Brugnoli, 2010).

3.2. Formulazione del quesito di ricerca

Per stabilire il quesito di ricerca, è stato utilizzato il metodo PICO: esso rappresenta uno strumento che permette di identificare la popolazione interessata (Popolazione), l'intervento che si desidera analizzare (Intervento), un potenziale paragone con un altro intervento (Comparazione) e infine i risultati che si mirano ad ottenere attraverso la presente ricerca (*Outcome*) (Polit & Tatano Beck, 2014). Grazie all'utilizzo di questa strategia è possibile formulare una domanda ben precisa al fine di trovare una risposta pertinente ad un dato problema (Polit & Tatano Beck, 2014).

3.2.1. Applicazione PICO

P (Popolazione)	I bambini con disturbo dello spettro autistico che presentano disturbi del sonno
I (Intervento)	La somministrazione di melatonina esogena
C (Comparazione)	-
O (Outcome)	Valutare gli effetti benefici sul sonno del bambino con disturbo dello spettro autistico

Il quesito finale identificato è dunque il seguente: "Attraverso la somministrazione di melatonina esogena è possibile migliorare la qualità del sonno di bambini con disturbo dello spettro autistico?"

3.3. Definizione degli obiettivi della ricerca

Il valore di questo lavoro di bachelor consiste nell'identificare quali sono i disturbi del sonno che si presentano in bambini con disturbo dello spettro autistico, nonché nell'individuare interventi opportuni alla gestione di tale problema,

andando ad indagare, attraverso studi scientifici, se la melatonina può rappresentare un metodo di cura efficace, portando effetti benefici.

3.3.1. Obiettivi della ricerca

Gli obiettivi stipulati per il presente lavoro di ricerca sono i seguenti:

- Descrivere come si caratterizza il sonno sano nella fascia pediatrica;
- Fornire una visione globale e sintetica del disturbo dello spettro autistico;
- Capire quali sono i meccanismi che causano maggiormente disturbi del sonno nei bambini con disturbo dello spettro autistico;
- Definire le strategie per favorire il sonno in bambini con disturbo dello spettro autistico;
- Comprendere se la somministrazione della melatonina risulta essere efficace nella gestione dei disturbi del sonno del bambino affetto da disturbo dello spettro autistico.

3.4. **Gestione delle referenze bibliografiche**

Per quanto riguarda la gestione delle referenze e delle citazioni bibliografiche si è optato per l'utilizzo del metodo APA (American Psychological Association), facilitato dall'impiego di Zotero, un programma che permette di organizzare, collezionare e citare la bibliografia e la letteratura utilizzata (Zotero, s.d.).

3.5. **Strategie di ricerca**

Per lo sviluppo di questo lavoro di ricerca si è scelto di effettuare una revisione della letteratura, consultando articoli scientifici esistenti sulle banche dati in quanto sono già presenti molte evidenze e studi scientifici in merito a questa tematica: i risultati che si otterranno saranno infatti basati sul metodo EBP (*Evidence-Based Practice*) (Gagnon & Godbout, 2018).

Questa revisione di letteratura è stata effettuata ricercando articoli ed evidenze scientifiche presso specifiche banche dati; quelle maggiormente utilizzate per l'elaborazione del documento in questione sono ChinalEBSCO, PubMed e Medline®. Per la ricerca sulle banche dati è stata opportuna la selezione di alcune parole chiave (*keywords*), le quali corrispondono ai principali concetti che verranno trattati nel presente lavoro di *bachelor*. Le parole chiave sono state identificate grazie alla preformulazione del quesito di ricerca, attraverso lo strumento PICO. Queste parole saranno utili ad individuare e classificare gli articoli più pertinenti alla presente domanda di ricerca e sono le seguenti: *Children OR infant – Sleep – Melatonin - Autism OR autism spectrum disorder*.

Con l'obiettivo di selezionare gli articoli scientifici più pertinenti alla discussione sono stati chiariti i criteri di inclusione ed esclusione della presente ricerca; secondariamente è stato necessario valutare la qualità degli articoli reperiti, utilizzando la scala di valutazione descritta in uno studio diretto da Zangaro e Soeken (2007): questo strumento è adatto ad articoli scientifici sia quantitativi che qualitativi e inoltre risulta essere efficace e semplice da utilizzare.

Dopodichè, i dati presenti in tali articoli, verranno estratti ed organizzati attraverso il pratico utilizzo di schematiche tabelle riassuntive: in seguito si procederà dunque con una discussione dei dati emersi, andando a definire se e quali effetti benefici sul sonno ha mostrato l'utilizzo di melatonina esogena in bambini con disturbi dello spettro autistico.

3.6. Criteri di inclusione e criteri di esclusione

3.6.1. Criteri di inclusione

- La ricerca si svolgerà prendendo in considerazione articoli che trattano nello specifico la fascia di età pediatrica;
- Verranno dunque inclusi nello studio bambini e ragazzi che presentano disturbi legati alla sfera del sonno, concomitanti a disturbi dello spettro autistico, a cui è stata somministrata melatonina;
- Si prenderanno in considerazione articoli con anno di pubblicazione a partire dal 2009 fino al 2019;
- Per questa revisione si accettano studi provenienti da tutto il mondo, scritti in lingua italiana ed in lingua inglese.

3.6.2. Criteri di esclusione

- Saranno esclusi dalla ricerca bambini che presentano disturbi del sonno correlati a disturbi respiratori;
- Non verranno prese in considerazione revisioni di letteratura e meta-analisi.

3.7. Il metodo Evidence-Based Practice (EBP)

I professionisti della salute non possono fare affidamento a lungo sulle nozioni e sulle capacità che hanno appreso durante la loro formazione di base in quanto la rapida evoluzione scientifica può mettere in discussione l'adeguatezza e l'efficacia di determinati interventi precedentemente imparati (Saiani & Brugnoli, 2014). Tale consapevolezza rende dunque molto importante l'aggiornamento continuo dei professionisti della cura in merito alle innovazioni ed ai cambiamenti riportati in letteratura, conducendoli ad agire attraverso una strategia EBP (Saiani & Brugnoli, 2014). Il metodo *Evidence-Based Practice*, tradotto in italiano come "pratica basata sulle evidenze", consiste nel basare le decisioni cliniche ed assistenziali su prove di efficacia provenienti dalla ricerca sanitaria e clinica: la ricerca comprende sia studi sperimentali che dimostrano l'efficacia di un farmaco o di un intervento, ma anche studi osservazionali e studi qualitativi (Saiani & Brugnoli, 2014).

3.8. Ricerca degli articoli presso le banche dati

Banca dati	Stringa di ricerca	Articoli trovati	Articoli scelti
PubMed	<p><i>Child AND Melatonin AND Autism spectrum disorder AND Sleep disorders</i></p> <p>Pubblicazione: ultimi 10 anni</p>	<p>Nr. 37</p> <p>Di questi 37, solo 3 sono stati ritenuti pertinenti; gli altri 34 non rispondevano al quesito di ricerca oppure si trattava di revisioni sistematiche; un quarto articolo è poi stato reperito grazie alla funzione "Similar Articles"</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Melatonin and circadian rhythms in autism: Case report;</i> 2. <i>Melatonin for sleep in children with autism: a controlled trial examining dose, tolerability, and outcomes.</i> 3. <i>Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder.</i> 4. <i>The Use of Melatonin by Children: Parents' Perspectives</i>
Medline®	<p><i>Child AND Melatonin AND Autism spectrum disorders AND Sleep disorders</i></p> <p>Pubblicazione: ultimi 10 anni</p>	<p>Nr. 77</p> <p>Di questi 77, solo 5 sono stati considerati pertinenti; gli altri 72 non rispondevano al quesito di ricerca oppure rappresentavano revisioni sistematiche</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder;</i> 2. <i>Melatonin and circadian rhythms in autism: Case report;</i> 3. <i>Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial;</i> 4. <i>Melatonin for sleep in children with autism: a controlled trial examining dose, tolerability, and outcomes;</i> 5. <i>Melatonin versus placebo in children with autism spectrum conditions and severe sleep problems not amenable to behaviour management strategies: a randomised controlled crossover trial.</i>

Chinal EBSCO	<i>Child AND Melatonin AND Autism spectrum disorders AND Sleep disorders</i> Pubblicazione: ultimi 10 anni	Nr. 27 Di questi 27 ne è stato mantenuto 1; gli altri 26 non risultavano pertinenti al quesito di ricerca, oppure si trattava di revisioni sistematiche.	1. <i>Melatonin versus placebo in children with autism spectrum conditions and severe sleep problems not amenable to behaviour management strategies: a randomised controlled crossover trial;</i>
-----------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Alcuni degli articoli ritenuti validi sono apparsi più volte nelle varie banche dati; dunque il risultato finale della presente revisione di letteratura si baserà in totale su un numero di 6 differenti articoli.

Sono state consultate anche altre banche dati tra cui Wiley Online Library, Nursing Reference Center Plus e Springer Link; tuttavia queste non hanno prodotto risultati maggiori, considerati utili, rispetto a quelli descritti in precedenza.

3.9. Valutazione della qualità degli studi

La valutazione della qualità degli articoli selezionati rappresenta una componente fondamentale della revisione di letteratura: essa viene utilizzata con lo scopo di esaminare le potenziali minacce alla validità dei risultati degli studi scelti (Zangaro & Soeken, 2007). Si è optato di utilizzare la scala di valutazione della qualità degli articoli descritta in uno studio condotto da Zangaro e Soeken (2007), la quale include dieci domande: le prime nove prevedono la risposta sì/no; la decima ammette invece tre opzioni di risposta, ovvero bassa/moderata/alta e riflette un risultato generale delle risposte fornite alle precedenti nove domande (Zangaro & Soeken, 2007). Lo schema originale è il seguente (Zangaro & Soeken, 2007):

1. *Research question(s) clearly stated?*
2. *Participants in sample were described?*
3. *Type of facility where study was conducted was stated?*
4. *Method of data collection was described?*
5. *Response rate was provided?*
6. *Operational definition of the outcome variable was clearly stated?*
7. *Instrument used to measure job satisfaction was described or identified?*
8. *Other instruments used to measure concepts were described or identified?*
9. *Sample reliability for the job satisfaction instrument was provided?*
10. *Overall study quality rating*

Tuttavia osservando questo schema si nota che alcuni punti sono specifici per il tema affrontato nello studio diretto da Zangaro e Soeken (2007), mentre altri sono idonei solo nel caso di studi qualitativi. Si è dunque deciso di modificare alcuni indicatori, in modo da ottenere uno schema appropriato e pertinente al tipo di articoli inclusi nella presente meta-analisi: gli *items* esclusi sono il 6, il 7 e il 9.

Conseguentemente alle modifiche apportate al presente schema, il punteggio massimo non avrà più un valore di 9 punti, bensì sarà di 6; sono dunque stati modificati proporzionalmente anche i *range* che definiscono la valutazione generale della qualità dello studio: con la soddisfazione di 1-2 indicatori la qualità

dell'articolo verrà considerata bassa; con 3-4 sarà moderata; mentre con 5-6 sarà considerato un articolo di alta qualità (Zangaro & Soeken, 2007).

La scala di valutazione modificata e in seguito utilizzata per la valutazione degli articoli utilizzati nel presente lavoro di ricerca è quindi la seguente:

1. La domanda di ricerca è chiaramente dichiarata?
2. I partecipanti del campione sono stati descritti?
3. Il tipo di struttura in cui si è svolto lo studio è stato descritto?
4. Il metodo utilizzato per raccogliere i dati è stato descritto?
5. Il tasso di risposta è stato fornito?
6. Altri strumenti utilizzati per misurare i concetti sono stati descritti o identificati?
7. Valutazione generale della qualità dello studio (*Score*)

3.9.1. Tabella di valutazione

Articoli	Domande						Score
	1	2	3	4	5	6	
(Zuculo, Gonçalves, Brittes, Menna-Barreto, & Pinato, 2017)	Sì	Sì	No	Sì	Sì	Sì	5/6
(Gringras et al., 2017)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	6/6
(Waldron, Spark, & Dennis, 2016)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	5/6
(Malow et al., 2012)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	6/6
(Wright et al., 2011)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	6/6
(Cortesi et al., 2012)	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	6/6

4. RISULTATI

4.1. Descrizione degli articoli

Per la presente revisione di letteratura sono stati revisionati in totale sei articoli, ricercati come descritto precedentemente presso le banche dati: uno di questi consiste in un *case report*; tre di essi sono invece degli studi randomizzati controllati (RCT); un altro consiste in uno studio esplorativo qualitativo; mentre nel caso di un ultimo articolo si tratta di uno studio controllato *dose escalation*.

La data di pubblicazione degli articoli è compresa in un *range* di sei anni: l'articolo meno recente risale all'anno 2011, mentre quello più recente all'anno 2017. Gli articoli revisionati sono stati valutati qualitativamente in maniera critica attraverso il questionario esposto da Zangaro e Soeken (2007); tutti i sei articoli hanno presentato uno *score* che varia dal punteggio 5/6 (2 articoli; ~33%) al punteggio 6/6 (4 articoli; ~66%): in generale tutti gli studi sono quindi stati valutati di alta qualità.

La provenienza degli articoli analizzati è diversificata: uno dei presenti studi (Gringras et al., 2017) è stato condotto in vari centri situati negli Stati Uniti e in Europa (Regno Unito, Francia, Paesi Bassi e Finlandia); lo studio di Wright et al. (2011) è invece stato condotto unicamente nel Regno Unito; un altro studio (Cortesi et al., 2012) si è svolto unicamente in Italia, presso l'università di Roma; per quanto riguarda invece lo studio di Waldron et al. (2016), esso è stato attuato in Australia; l'articolo scritto da Malow et al. (2014) è stato sviluppato negli Stati Uniti; infine purtroppo per uno dei sei articoli (Zuculo et al., 2017) non è stata specificata la località in cui si è svolto. Dal punto di vista contestuale tutti gli studi sono stati realizzati al domicilio; organizzando in seguito dei colloqui per valutarne i dati emersi presso dei servizi o delle strutture.

4.2. Caratteristiche dei partecipanti

Gli studi esaminati, come definito nei criteri di inclusione, prendono in considerazione la fascia pediatrica, affetta simultaneamente da disturbi del sonno (insonnia e disturbi del ritmo circadiano) e disturbo dello spettro autistico. Nello specifico l'età dei bambini considerati negli studi varia dai 2 ai 16 anni, fatta eccezione per lo studio di Gringras et al. (2017) in cui l'età maggiore riferita è di 17,5 anni, sfiorando dunque lievemente dalla fascia pediatrica.

Come patologia di base tutti i bambini studiati presentano una diagnosi di ASD; tuttavia nello studio di Waldron et al. (2016) due bambini hanno riportato la diagnosi unicamente di un ritardo dello sviluppo: gli altri bambini studiati nel presente articolo soffrono invece di autismo o sospetto di autismo, in alcuni casi associati a comorbilità quali ADHD, sindrome di Tourette e ritardo dello sviluppo.

Alle famiglie in alcuni casi, prima di procedere all'inizio vero e proprio dello studio, è stata impartita un'educazione comportamentale che li aiutasse ad attuare delle strategie non farmacologiche atte a favorire il sonno del loro bambino: nello studio di Gringras et al. (2017), precedentemente alle 13 settimane di studio, i partecipanti sono stati sottoposti a 4 settimane di interventi e consulenza comportamentali, assicurandosi così che i bambini suscettibili alla terapia comportamentale venissero esclusi dallo studio; anche nello studio di Malow et al. (2012), durante la prima settimana, i genitori hanno ricevuto un'ora di formazione sul sonno; infine nello studio di Wright et al. (2011) i ricercatori si sono assicurati che a tutti i partecipanti fosse stata offerta un'adeguata gestione comportamentale

del disturbo, offrendo loro inoltre un aggiornamento in merito a quest'ultima. Nello studio di Cortesi et al. (2012) invece la terapia comportamentale era oggetto dello studio stesso, in quanto uno dei loro obiettivi consisteva nel determinare se l'associazione della terapia comportamentale alla terapia con melatonina, avesse effetti benefici maggiori rispetto ai due interventi attuati singolarmente.

4.3. Dati emersi

Analizzando i risultati ottenuti nei diversi articoli revisionati, è possibile osservare delle tematiche comuni emerse nei vari studi; in particolare gli argomenti ricorrenti sono i seguenti: il cambiamento del comportamento del bambino durante le ore di sonno; la variazione nel comportamento del bambino durante le ore diurne; la forma farmaceutica e il dosaggio utilizzati; la valutazione degli eventi avversi e degli effetti indesiderati; i vissuti riportati dai genitori e infine i vari metodi utilizzati per monitorare i cambiamenti legati al sonno. Qui di seguito sono dunque state create delle categorie, per organizzare in maniera ordinata i diversi risultati.

4.3.1. Comportamento del bambino durante le ore di sonno

In generale tutti i 6 articoli che sono stati considerati per la presente revisione di letteratura si sono concentrati sui seguenti cambiamenti relativi al sonno, emersi dopo il trattamento con la melatonina: la latenza del sonno e la durata del sonno. Tuttavia, in alcuni studi sono stati inoltre valutati anche elementi ulteriori come la regolarizzazione del ritmo circadiano, i risvegli notturni e il risveglio mattutino.

Per quanto riguarda il tempo totale di sonno, nello studio di Gringras et al. (2017) è emerso che, rispetto al tempo di sonno abituale, i bambini sottoposti a terapia con melatonina hanno dormito in media 57,50 minuti supplementari rispetto ai 9,14 minuti riportati dal gruppo di bambini trattati con placebo; anche nello studio di Wright et al. (2011) sono stati riportati risultati simili, dove nel trattamento con melatonina il tempo di sonno totale è migliorato di 52,30 minuti; parallelamente, dallo studio di Malow et al. (2012), è emerso che la durata totale del sonno è migliorata significativamente dopo la somministrazione di melatonina.

In merito alla latenza del sonno, dallo studio scientifico di Gringras et al. (2017) è emerso che dopo la 13esima settimana di trattamento essa è migliorata notevolmente, infatti i bambini si addormentavano in media 39,60 minuti prima, rispetto ai bambini trattati con placebo che avevano dimostrato un miglioramento di soli 12,51 minuti; ugualmente nello studio di Wright et al. (2011) nel gruppo trattato con melatonina la latenza del sonno è migliorata in media di 46,70 minuti; nello studio condotto da Malow et al. (2012) la latenza del sonno ha dimostrato un miglioramento significativo già dopo la prima settimana di trattamento con principio attivo.

Rispetto alla questione dei risvegli notturni, nello studio condotto da Wright et al. (2011) non sono stati osservati cambiamenti significativi. Nel caso invece del risveglio mattutino, lo studio di Gringras et al. (2017) ha dimostrato che i bambini trattati con melatonina non hanno sofferto di risvegli precoci, anzi: i bambini trattati con melatonina si sono risvegliati lievemente più tardi rispetto a quelli trattati con placebo, tuttavia non si trattava di una differenza significativa.

Nello studio condotto da Cortesi et al. (2012) è emerso che, sebbene i risultati ottenuti dalla combinazione di melatonina e terapia comportamentale

fossero maggiori al singolo utilizzo di uno di essi, la melatonina somministrata singolarmente dimostrasse maggiore efficacia rispetto alla sola terapia comportamentale sia nella durata di sonno totale, sia nella latenza del sonno, come pure nei risvegli notturni.

La variazione dei ritmi circadiani è stata valutata specificamente nello studio condotto da Zuculo et al. (2017), dal quale è emerso che dopo i 20 giorni di trattamento attivo, il bambino ha riportato cambiamenti nelle abitudini del sonno, aumentando la durata di quest'ultimo e riducendo i risvegli notturni: questo risultato rafforza dunque l'EBP sull'efficacia della terapia con melatonina, per sincronizzare il ritmo circadiano e per il miglioramento della qualità del sonno; inoltre anche nello studio di Gringras et al. (2017) è risultato che la durata del ciclo del sonno dei bambini sottoposti a trattamento con melatonina era aumentato in media di 77,93 minuti, rispetto ai 25,45 minuti dei bambini trattati con placebo.

Nello studio di Waldron et al. (2016) la melatonina è stata descritta come un trattamento efficace a migliorare il sonno ed i disturbi ad esso legato in termini generali: alcuni genitori l'hanno infatti descritta come un trattamento efficace per aiutare il bambino ad addormentarsi, altri invece hanno affermato che aiutasse i loro figli nel mantenimento del sonno.

4.3.2. Comportamento del bambino durante le ore diurne

Oltre ad analizzare il comportamento notturno, e dunque nelle ore dedicate al sonno, sono state analizzate anche le ripercussioni diurne sulla condotta del bambino dopo aver seguito il trattamento a base di melatonina: per fare ciò i vari autori si sono serviti di questionari specifici come la CBCL (*checklist* del comportamento del bambino) (Malow et al., 2012; Zuculo et al., 2017); la RBS-R, ovvero la scala del comportamento ripetitivo riveduta (Malow et al., 2012); nonché la DBC (*checklist* dello sviluppo comportamentale) (Wright et al., 2011).

Zuculo et al. (2017) nel loro studio hanno riportato che l'analisi comportamentale, dopo i 20 giorni di trattamento con melatonina, ha rivelato alcuni cambiamenti: vi sono infatti stati miglioramenti nel contesto delle interazioni sociali e del pensiero; tuttavia si è però registrato un peggioramento legato alle esternalizzazioni, manifestando infrangimento delle regole ed aggressività; gli altri aspetti del comportamento non hanno mostrato variazioni. Nello studio di Waldron et al. (2016) i genitori dei bambini sottoposti allo studio hanno anch'essi affermato che, a seguito del trattamento con la melatonina, vi è stato un miglioramento del comportamento diurno del loro bambino migliorando dunque anche la qualità della vita. Parallelamente, nello studio condotto da Malow et al. (2012), le varie scale utilizzate per la valutazione comportamentale del bambino sono migliorate significativamente. Wright et al. (2011) con il loro studio, confrontando i gruppi trattati con il placebo e quelli trattati con la melatonina, sono giunti alla conclusione che è emersa una differenza significativa tra le due parti, dimostrando miglioramenti comportamentali ulteriori nel gruppo a cui è stata somministrata la terapia attiva. In termini generali è dunque possibile osservare che, gli studi che hanno considerato anche il comportamento diurno del bambino, hanno mostrato miglioramenti, eccezione fatta per lo studio di Zuculo et al. (2017), dove si sono verificati peggioramenti nell'area delle esternalizzazioni.

I due studi non menzionati, ovvero quello di Gringras et al. (2017) e di Cortesi et al. (2012), non hanno espresso considerazioni e riferimenti specifici relativi alla condotta del bambino durante le ore diurne.

4.3.3. Forma farmaceutica e dosaggio

Negli articoli revisionati si possono osservare formulazioni diverse di melatonina, come pure variazioni di dosaggio. Per quanto riguarda la forma farmaceutica, durante il corso di alcuni studi si è ricorso all'utilizzo di compresse (Cortesi et al., 2012; Gringras et al., 2017; Zuculo et al., 2017); sia nello studio di Cortesi et al. (2012) che in quello di Gringras et al. (2017), si trattava di compresse di melatonina a rilascio controllato/prolungato. Malow et al. (2012) per il loro studio hanno invece scelto di utilizzare una soluzione liquida di melatonina. Infine, Wright et al. (2011) e Waldron et al. (2016), non hanno specificato quale forma farmaceutica è stata utilizzata.

Relativamente al dosaggio di melatonina, anch'esso era diversificato a dipendenza degli studi presi in considerazione: in generale però il dosaggio variava da un minimo di 1 mg fino a raggiungere un dosaggio massimo di 12 mg. In alcuni studi il dosaggio è rimasto lo stesso durante tutta l'indagine (Cortesi et al., 2012; Zuculo et al., 2017); altri invece hanno adeguato il dosaggio in base alla risposta terapeutica ottenuta dal bambino, al fine di raggiungere una dose efficace, adattata e personalizzata per ogni partecipante (Gringras et al., 2017; Malow et al., 2012; Waldron et al.; Wright et al., 2011): Malow et al. (2012) nel loro studio hanno specificato che l'età e il peso del bambino non influivano sulla risposta ai differenti dosaggi di melatonina.

4.3.4. Salute generale, effetti indesiderati ed eventi avversi

I vari articoli revisionati, al fine di determinarne la sicurezza della melatonina, si sono inoltre occupati di monitorare la salute generale dei partecipanti durante il corso del trattamento, registrando eventuali effetti indesiderati ed eventi avversi, verificatosi dopo l'assunzione della terapia. Su sei articoli, solamente due non hanno trattato questo argomento: si tratta degli studi condotti da Zuculo et al. (2017) e da Waldron et al. (2016), i quali non hanno fatto riferimenti specifici a tale tematica. Al contrario, lo studio di Gringras et al. (2017) si è posto come obiettivo di ricerca, quello di valutare la sicurezza del trattamento con melatonina (nello specifico delle compresse pediatriche a rilascio prolungato di melatonina). La sicurezza del farmaco è stata considerata valutando segni e sintomi emergenti dal trattamento, eventi avversi, parametri vitali, esame obiettivo e misure corporee: è quindi emerso che alcuni sintomi che si sono presentati, erano già noti sintomi dei bambini con ASD (ad esempio agitazione e sbalzi d'umore) o più in generale disturbi tipici della fascia pediatrica (ad esempio infezioni del tratto respiratorio, tosse e vomito); altri sintomi non tipici si sono invece verificati a carico del sistema nervoso e comprendevano sonnolenza e mal di testa; infine, per quanto riguarda i parametri vitali, le misure corporee e lo sviluppo, non sono emersi cambiamenti significativi (Gringras et al., 2017).

Malow et al. (2012) nel loro studio hanno segnalato che solo un bambino ha presentato un possibile effetto avverso lieve (feci molli) legato alla somministrazione della melatonina: tutti gli altri partecipanti invece hanno tollerato il trattamento senza difficoltà. Wright et al. (2011), nel loro studio hanno a loro volta considerato aspetti legati alla salute generale e agli effetti collaterali, somministrando questionari specifici. In merito alla salute generale, tra i due gruppi studiati, non si sono verificati cambiamenti significativi; anche per quanto riguarda gli effetti collaterali non si sono verificate differenze significative tra il gruppo

trattato con placebo e quello trattato con melatonina, tuttavia alcuni effetti come la sonnolenza diurna, la riduzione dell'appetito, la riduzione della vigilanza e la diarrea si sono verificati con una frequenza lievemente maggiore nel gruppo trattato con melatonina: in generale è dunque possibile affermare che non si sono verificati gravi eventi avversi (Wright et al., 2011). Infine dallo studio condotto da Cortesi et al. (2012) è emerso che la melatonina è stata ben tollerata e non sono stati segnalati o osservati eventi avversi; parallelamente anche gli esami ematici e quelli delle urine non hanno mostrato anomalie: nessun partecipante ha quindi dovuto interrompere lo studio a causa di effetti collaterali.

4.3.5. Vissuti dei genitori

I genitori sono risultati partecipanti attivi dei diversi studi, in quanto hanno contribuito alla raccolta dei dati e hanno avuto inoltre la possibilità di esprimere le loro sensazioni.

La tematica correlata ai vissuti dei genitori è stata principalmente presa in considerazione nello studio di Waldron et al. (2016), il quale è basato su interviste che analizzano le prospettive dei genitori in merito all'assunzione di melatonina da parte dei loro bambini: essi hanno riferito che, precedentemente all'utilizzo della presente terapia, avevano provato una forte sensazione di *stress* e disperazione, che andavano ad incidere sul funzionamento diurna dell'intera famiglia; in seguito all'utilizzo della terapia con melatonina i genitori hanno riportato che il loro *stress* era stato alleviato, migliorando la loro qualità di vita e ripristinando il funzionamento dell'ambiente familiare. I genitori si sono inoltre sentiti rassicurati dal fatto che il farmaco in questione fosse un ormone naturale presente nel nostro corpo, permettendo loro di aumentare il dosaggio nel caso fosse necessario; molti genitori hanno anche commentato il costo elevato del trattamento, che tuttavia è stato percepito in proporzione minore, rispetto ai benefici ottenuti; infine hanno espresso il desiderio di poter ottenere maggiori informazioni rispetto a questa terapia da parte degli specialisti (Waldron et al., 2016).

La presente tematica tuttavia è emersa anche nello studio di Malow et al. (2012), dove per valutare questo aspetto si è utilizzata la versione breve dell'indice di *Parenting Stress* (PSI-SF), la quale è migliorata significativamente dopo l'assunzione di melatonina.

4.3.6. Metodi utilizzati per valutare la qualità e i cambiamenti del sonno

Al fine di monitorare il ritmo e la qualità del sonno prima e dopo la somministrazione di melatonina, la maggior parte degli studi ha utilizzato l'attigrafia (Cortesi et al., 2012; Gringras et al., 2017; Malow et al., 2012; Zuculo et al., 2017). Gringras et al. (2017) hanno utilizzato l'attigrafia come strumento di misurazione obiettiva secondario, per valutare il tempo totale di sonno e la latenza del sonno; gli attigrafi venivano indossati dai partecipanti dal momento in cui assumevano la terapia, fino al momento di accensione delle luci al mattino: il monitoraggio tramite attigrafia è risultato impegnativo in quanto la maggioranza dei partecipanti ha rifiutato di indossare il dispositivo durante uno o entrambi i periodi e/o lo ha tolto durante la notte. Nello studio di Malow et al. (2012), il dispositivo attigrafico è stato indossato dai partecipanti per tutte le 17 settimane e considerava principalmente le seguenti variabili: latenza del sonno, tempo totale di sonno, efficienza del sonno e risvegli notturni. Anche nello studio condotto da Cortesi et al. (2012) tutti i

bambini sono stati monitorati attraverso l'attigrafia: le misurazioni ottenute attraverso questo metodo consistevano nel tempo trascorso dal momento in cui i genitori spegnevano la luce al primo momento di sonno, la durata del sonno, i risvegli notturni e la loro durata. Solo due studi non si sono serviti di questo metodo, ovvero lo studio di Waldron et al. (2016) e quello di Wright et al. (2011): il primo non ha utilizzato l'attigrafia in quanto lo studio si è occupato di valutare la percezione dei genitori in merito all'utilizzo di melatonina, anziché di definire con precisione gli effetti che questa aveva sui *pattern* sonno-veglia del bambino. Il secondo ha invece specificato di non aver usato tale strumento come misura oggettiva del sonno in quanto si è ritenuto che, siccome i bambini con ASD avrebbero potuto trovare questo dispositivo interessante o fastidioso, questo avrebbe potuto interferire con il sonno stesso; inoltre, dato che studi precedenti mostrano un'alta correlazione tra l'attigrafia e il diario compilato dai genitori, si è deciso di non utilizzarla (Wright et al., 2011).

In concomitanza all'utilizzo dell'attigrafia o singolarmente, molti degli studi revisionati si sono inoltre serviti del diario del sonno che in genere veniva compilato dai genitori o dal *caregiver* (Cortesi et al., 2012; Gringras et al., 2017; Wright et al., 2011; Zuculo et al., 2017).

Infine, si è anche ricorso all'utilizzo di questionari validati come il CSDI, ovvero l'indice di disturbo del sonno composito (Gringras et al., 2017); il CSHQ, ovvero il questionario sulle abitudini di sonno dei bambini (Cortesi et al., 2012; Malow et al., 2012); nonché l'SDQ, ovvero il questionario sulle difficoltà del sonno (Wright et al., 2011),

5. DISCUSSIONE

5.1. Discussione dei risultati

I bambini affetti da disturbo dello spettro autistico sono noti per presentare problematiche legate alla sfera del sonno, manifestando nella maggior parte dei casi insonnia e irregolarità dei ritmi circadiani (Cavalieri, 2016; Gagnon & Godbout, 2018). Molte volte, nonostante vengano messe in atto strategie comportamentali al fine di ridurre questi disturbi, il problema persiste ed è dunque necessario passare all'utilizzo di una terapia farmacologica; nella presente ricerca si è deciso di intraprendere una cura farmacologica che sfruttasse un naturale ormone prodotto dal nostro corpo: la melatonina (Devnani & Hegde, 2015).

Gli studi revisionati, i quali si sono tutti serviti di un preparato a base di melatonina, corroborano l'efficacia di quest'ultima nel migliorare il sonno nei bambini con disturbi dello spettro autistico (Cortesi et al., 2012; Gringras et al., 2017; Malow et al., 2012; Waldron et al., 2016; Wright et al., 2011; Zuculo et al., 2017). Il presente trattamento ha infatti dimostrato di accorciare la latenza del sonno (ovvero il periodo che passa dal momento in cui il bambino viene accompagnato a letto, al momento in cui si addormenta) (Cortesi et al., 2012; Gringras et al., 2017; Malow et al., 2012; Waldron et al., 2016; Wright et al., 2011), aumentare il tempo totale di sonno (Cortesi et al., 2012; Gringras et al., 2017; Malow et al., 2012; Wright et al., 2011), regolarizzare i ritmi circadiani (Gringras et al., 2017; Zuculo et al., 2017), ritardare lievemente il risveglio mattutino (Gringras et al., 2017) e diminuire i risvegli notturni (Gringras et al., 2017; Waldron et al., 2016; Zuculo et al., 2017).

Il sonno perturbato ha un impatto diretto sulla vita diurna del bambino (Cavalieri, 2016); a tale proposito è possibile affermare che gli effetti benefici della melatonina ottenuti sul sonno si ripercuotono secondariamente anche sul comportamento diurno del bambino ottimizzando la qualità di vita di quest'ultimo (Malow et al., 2012; Waldron et al., 2016; Wright et al., 2011) e migliorandone le relative interazioni sociali (Zuculo et al., 2017). In termini generali è infatti possibile affermare che il comportamento diurno del bambino ha mostrato miglioramenti: solamente in un caso isolato si sono verificati peggioramenti nell'area delle esternalizzazioni, dove sono stati manifestati comportamenti aggressivi e trasgressione delle regole (Zuculo et al., 2017).

I disturbi del sonno tuttavia non riguardano solo il bambino, bensì l'intera famiglia, che, a sua volta, può soffrire di una diminuita qualità di vita (Cocco, 2018). In merito a ciò la melatonina si è dimostrata utile anche nell'abbassamento del livello di *stress* genitoriale (Malow et al., 2012): alcuni genitori hanno infatti riferito che dopo aver introdotto la terapia con la melatonina la loro qualità di vita è nettamente migliorata, così come il funzionamento familiare è stato ripristinato (Waldron et al., 2016). Un unico punto negativo commentato dai genitori è stato riguardo ai costi elevati del trattamento: tuttavia tali spese sono state percepite minori, rispetto al beneficio ottenuto dalla melatonina (Waldron et al., 2016).

Il trattamento con melatonina è disponibile in forme farmaceutiche ed in dosaggi diversi: le forme farmaceutiche disponibili sul mercato sono le soluzioni liquide (sciroppi e gocce), le compresse, le tisane e gli *spray* (Damiani et al., 2014). Negli studi si è ricorso in particolare all'utilizzo di alcune varianti

sopradescritte: compresse a rilascio immediato (Zuculo et al., 2017) ed a rilascio controllato (Cortesi et al., 2012; Gringras et al., 2017) e soluzioni liquide di melatonina (Malow et al., 2012); tuttavia in alcuni casi questo dato non è stato specificato (Waldron et al., 2016; Wright et al., 2011), per tale motivo è possibile pensare che siano state utilizzate anche altre composizioni. Nonostante le diverse formulazioni non sono emersi dati che inducono a pensare che una forma farmaceutica possa essere più efficace rispetto ad un'altra.

Anche il dosaggio è variabile ed adattabile alla situazione del bambino, ottenendo dunque una terapia individualizzata che tiene conto delle caratteristiche e della risposta terapeutica di colui che assume il presente trattamento (Gringras et al., 2017; Malow et al., 2012; Waldron et al., 2016; Wright et al., 2011). È stato dimostrato che l'età e il peso del bambino non influiscono sulla risposta ai differenti dosaggi di melatonina (Malow et al., 2012).

Quando si intraprende una cura farmacologica è doveroso conoscere alcune controindicazioni del trattamento (Damiani et al., 2014; Kostoglou-Athanassiou, 2013); tuttavia in generale è possibile affermare che la melatonina non ha evocato particolari effetti indesiderati, bensì le problematiche parallele che si sono sviluppate erano già noti disturbi di questa particolare casistica o più in generale della fascia pediatrica, come ad esempio agitazione, sbalzi d'umore e infezioni del tratto respiratorio (Gringras et al., 2017); solamente in casi isolati si sono verificati effetti secondari possibilmente riconducibili alla melatonina: questi erano rappresentati da sonnolenza (Gringras et al., 2017; Wright et al., 2011) e feci molli (Malow et al., 2012). Molti genitori inoltre si sono sentiti rassicurati, dal punto di vista della sicurezza del farmaco, dal fatto che si trattasse di una terapia naturale, in quanto la melatonina è un ormone sintetizzato dalla ghiandola pineale, fisiologicamente presente nel corpo dell'essere umano (Waldron et al., 2016).

Viene dunque confermata la sicurezza di questo farmaco; tuttavia è sempre meglio rivolgersi a specialisti del campo prima di intraprendere una terapia autogestita, tenendo sempre conto delle caratteristiche individuali di ciascuna persona (Gringras et al., 2017; Kostoglou-Athanassiou, 2013).

È da ricordare che è bene assicurarsi che prima di passare ad una terapia farmacologica, seppur considerata una terapia naturale, si siano precedentemente adottate delle strategie comportamentali volte ad agevolare una buona qualità del sonno; per tale motivo è importante che i genitori ricevano un'educazione in merito a queste strategie e siano a conoscenza delle attuali raccomandazioni affinché possano attuarle e trarne beneficio: di fondamentale importanza è l'instaurarsi di una buona routine del sonno (Cavalieri, 2016; Inserra et al., 2015). Nel caso questi accorgimenti si fossero dimostrati inefficaci, è allora possibile intraprendere una cura medicamentosa (Gringras et al., 2017; Malow et al., 2012; Wright et al., 2011). Va comunque sempre considerato che l'unione di una terapia comportamentale con la terapia a base di melatonina si è rivelata maggiormente efficace rispetto alla singola adozione di una di tali strategie (Cortesi et al., 2012).

L'oggettivizzazione dei dati è stata resa possibile grazie a metodi strumentali e grazie a dei questionari. Nella maggior parte dei casi si è ricorso all'utilizzo dell'attigrafia, un dispositivo poco ingombrante che fornisce informazioni utili a definire i modelli di sonno e veglia nei bambini e negli adulti e che permette di analizzare più periodi di sonno, durante più notti (Cortesi et al., 2012; Gringras

et al., 2017; Malow et al., 2012; Zuculo et al., 2017). Tuttavia tale apparecchio, seppur non invasivo, potrebbe risultare fastidioso in questa particolare categoria di soggetti, interferendo dunque con il sonno stesso (Wise et al., 2018; Wright et al., 2011). Si è inoltre resa indispensabile la valutazione tramite diario del sonno, effettuata giorno per giorno dai genitori o dal *caregiver*, al fine di rendere i dati il più esaustivi possibile e cercando di smascherare eventuali artefatti derivati dall'attigrafia (Cortesi et al., 2012; Gringras et al., 2017; Wright et al., 2011; Zuculo et al., 2017).

5.2. Limiti e punti di forza degli studi

I limiti di questi studi sono dati dal fatto che i presenti si sono svolti in un periodo circoscritto di tempo, per tale motivo non è stato possibile determinare se l'effetto della melatonina possa scomparire durante un lungo periodo di somministrazione, con la necessità di un aggiustamento della dose a causa di un assuefazione (Cortesi et al., 2012; Zuculo et al., 2017). Tuttavia, a tale proposito, lo studio di Gringras et al. (2017) ha previsto un'evoluzione dello stesso, nel quale si valuta l'efficacia e la sicurezza a lungo termine della terapia a base di melatonina: tale ricerca è stata condotta da Maras et al. (2018).

In alcuni studi non è stato incluso un gruppo placebo, per tale motivo non è possibile affermare con certezza che in tali ricerche i risultati ottenuti derivassero sicuramente dall'assunzione di melatonina (Malow et al., 2012; Waldron et al., 2016; Zuculo et al., 2017); tuttavia negli studi in cui è stato incluso un gruppo trattato con placebo, i risultati di efficacia del presente principio attivo sono stati confermati (Cortesi et al., 2012; Gringras et al., 2017; Wright et al., 2011).

Altri limiti sono invece rappresentati dai criteri di esclusione dai vari studi; infatti i risultati positivi del trattamento con melatonina, non sono generalizzabili a quei bambini che assumono medicinali che potrebbero interferire con il sonno, in quanto tale aspetto negli studi rappresentava un criterio di esclusione dalla ricerca (Cortesi et al., 2012; Gringras et al., 2017; Malow et al., 2012; Wright et al., 2011); sono anche stati esclusi bambini che presentassero disturbi complementari non inerenti il sonno o disturbi del sonno che non riguardassero l'insonnia e i disturbi del ritmo circadiano, dunque, anche in questo caso, non è possibile confermare e commentare l'efficacia della melatonina per questa categoria di bambini (Cortesi et al., 2012; Gringras et al., 2017; Malow et al., 2012; Wright et al., 2011).

Come punto di forza vi è il fatto che l'attendibilità dei risultati derivati dagli studi revisionati è ottimizzata dal fatto che essi sono stati condotti in più aree geografiche e in alcuni casi su vasti campioni di popolazione (Cortesi et al., 2012; Gringras et al., 2017; Malow et al., 2012). Al contrario nello specifico dello studio di Zuculo et al. (2017) il limite è dato dall'assenza di un gruppo di controllo.

6. CONCLUSIONI

6.1. Il ruolo infermieristico e le implicazioni alla pratica professionale

Secondo il profilo di competenze dell'infermiere SUP (2011), è possibile riconoscere 7 principali ruoli legati alla presente figura professionale, ovvero: "Ruolo di esperto in cure infermieristiche" "Ruolo di comunicatore", "Ruolo di membro di un gruppo di lavoro", "Ruolo di *manager*", "Ruolo di promotore della salute (*Health Advocate*)", "Ruolo di apprendente ed insegnante" ed infine "Ruolo legato all'appartenenza professionale".

Nel "Ruolo di esperto in cure infermieristiche" emerge una competenza che definisce il fatto che l'infermiere "È responsabile delle cure infermieristiche e rileva la necessità di cure di individui e gruppi in ogni fase di vita...", a tale proposito, attraverso lo scritto in questione, ho avuto modo di esercitare la competenza di occuparmi della fascia pediatrica affetta da ASD, rilevandone i relativi bisogni, ovvero il bisogno di sonno e di riposo; inoltre viene ribadito che gli infermieri "Offrono ai pazienti e ai familiari consulenza infermieristica, basandosi su conoscenze scientifiche aggiornate...", infatti il presente lavoro di ricerca, il quale è basato su conoscenze scientifiche attuali, mi ha permesso di capire quanto sia fondamentale per un infermiere rimanere costantemente aggiornato, al fine di offrire delle cure efficaci e scientificamente valide, inoltre mi è anche stato permesso di sviluppare la capacità di ricercare documenti aggiornati presso le banche dati (Scuole Universitarie Svizzere, 2011).

Nel "Ruolo di membro di un gruppo di lavoro" si ribadisce che gli infermieri "...sono promotori di cure infermieristiche individuali ottimali, orientate al paziente.": riguardante tale competenza, la presente ricerca mi ha fornito l'occasione per riflettere sul fatto che ogni bambino, così come ogni vita umana, presenta caratteristiche differenti e per tale motivo è necessario offrire un trattamento individualizzato ed orientato verso ciascun individuo (Scuole Universitarie Svizzere, 2011).

In merito al "Ruolo di promotore della salute" si esplicita che gli infermieri "Si impegnano per le problematiche legate alla salute e alla qualità della vita, negli interessi dei pazienti e delle loro persone di riferimento", ho infatti avuto modo di comprendere che il sonno perturbato influisce notevolmente sulla qualità di vita del bambino e della sua famiglia: di conseguenza ho quindi potuto impegnarmi nel ricercare soluzioni al fine di attenuare e/o risolvere tale problematica, migliorando il vissuto del curato e dei suoi *caregiver*, sviluppando dunque la competenza sopracitata.

Riguardante il "Ruolo di apprendente e insegnante" è presente una competenza la quale specifica che gli infermieri "Riconoscono la necessità di apprendimento di pazienti e del loro *entourage*...": il lavoro mi ha infatti consentito di capire quanto possa risultare utile saper coinvolgere e formare i genitori ad attuare determinati interventi non farmacologici al fine di favorire un buon sonno per il loro bambino, sostenendoli ed accompagnandoli durante questo lungo percorso (Scuole Universitarie Svizzere, 2011).

Infine, correlato al "Ruolo legato all'appartenenza professionale", si osserva la competenza che gli infermieri "Sottopongono la propria pratica professionale a una valutazione e riflessione costante...", infatti, grazie al presente elaborato, ho potuto esercitare la capacità di valutare costantemente gli interventi applicati, nonché la loro efficacia (Scuole Universitarie Svizzere, 2011).

In conclusione è fondamentale riconoscere che comprendere le conseguenze dei disturbi del sonno è importante per tutti gli operatori sanitari, in particolare per gli infermieri, i quali trascorrono una significativa quantità di tempo con il bambino ed i suoi genitori (Cavalieri, 2016; Inserra et al., 2015). Gli infermieri sono infatti in una posizione basilare nell'assistenza ai soggetti con sonno disturbato, è quindi necessario che essi abbiano le competenze per educare in merito all'igiene del sonno poiché disturbi legati a questa sfera possono influenzare negativamente la qualità di vita del bambino stesso e della sua famiglia (Inserra et al., 2015).

Il ruolo dell'infermiere nell'assistere i genitori di bambini che soffrono di un disturbo dello spettro autistico in merito ai problemi della sfera del sonno è quello di prepararli per un percorso difficile, sostenendoli ed aiutandoli ad essere fiduciosi e ottimisti (Cavalieri, 2016). Inoltre nella pratica clinica, gli infermieri possono trattare e consigliare trattamenti non farmacologici, discussi precedentemente nel capitolo relativo alla "Gestione dei disturbi del sonno nel bambino con disturbo dello spettro autistico" nella sezione "metodi non farmacologici" (Cavalieri, 2016).

Gli infermieri svolgono un ruolo prezioso nell'educare i genitori; infatti, nel tempo, l'educazione genitoriale contribuisce alla diminuzione dei problemi del sonno nei bambini con ASD (Cavalieri, 2016; Inserra et al., 2015). Oltre ad educare ed essere di supporto, gli infermieri devono informare i genitori sulla prognosi, fornendo aspettative realistiche sul miglioramento dei problemi del sonno, in quanto ciò predisporrà meglio i genitori a lavorare sulla problematica (Cavalieri, 2016). Inoltre l'infermiere deve sapere riconoscere il momento in cui è necessario suggerire agli assistiti di rivolgersi a un centro di disturbi del sonno per un'approfondita valutazione della situazione (Inserra et al., 2015).

Infine gli infermieri pediatrici devono essere consapevoli del potenziale impatto negativo dato dalla distruzione di una buona qualità del sonno non solo nei bambini, bensì anche nei genitori, riconoscendo i loro segni di stanchezza (Inserra et al., 2015).

6.2. Sostegno sul territorio

A cui poter far riferimento, in Ticino, vi è il centro di medicina del sonno di Lugano, esso è uno dei 30 centri riconosciuti dalla Società Svizzera di Ricerca sul Sonno, Medicina del Sonno e Cronobiologia (EOC, 2017). Questo centro è abilitato alla diagnosi e alla cura di tutti i disturbi del sonno dall'età neonatale, fino all'età anziana (EOC, 2017).

Un altro punto di riferimento sul nostro territorio è rappresentato dall'Associazione Autismo Svizzera Italiana (ASI), nato per volontà di un gruppo di genitori, con il fine di aiutarsi reciprocamente ad affrontare le difficoltà dei propri figli (Associazione ASI, 2011). Con il passare degli anni l'associazione è costantemente cresciuta, estendendo il campo d'intervento e gli obiettivi, sviluppando numerose attività e servizi sia come punto di riferimento, sia nell'affiancamento delle persone che vivono con il disturbo dello spettro autistico (Associazione ASI, 2011). ASI è una sezione dell'associazione mantello Autismo Svizzera (*Autismus Schweiz*) e collabora con la Fondazione ARES e UNIS (Associazione ASI, 2011).

La Fondazione ARES si occupa di studiare ed attuare misure d'intervento, dalla prima infanzia all'età adulta, per l'assistenza di persone con autismo, con altri disturbi pervasivi dello sviluppo e con disturbi del comportamento correlati a

difficoltà nell'ambito della comunicazione e dell'interazione sociale; anch'essa rappresenta un'associazione di supporto per famiglie e bambini con disturbo dello spettro autistico (Fondazione ARES, s.d.).

UNIS è l'Unità Operativa Multidisciplinare dell'Organizzazione Sociopsichiatrica Cantonale (OSC) volta ad attuare interventi diretti su bambini e ragazzi con disturbi dello spettro autistico; è composta da operatori specializzati e professionisti ed agisce in tutta l'area del cantone (UNIS, s.d.). UNIS svolge il suo intervento sia in fase diagnostica, sia nella presa a carico abilitativo-terapeutica, principalmente presso le loro strutture, ma con la possibilità di operare in altri contesti come la casa, la scuola, i servizi di educazione speciale e gli ambienti ricreativi e di socializzazione (UNIS, s.d.). Le prestazioni sono prese a carico dalla cassa malati (LAMal) o dall'Assicurazione Invalidità, qualora presente (UNIS, s.d.).

6.3. Conclusioni della revisione di letteratura

I disturbi del sonno sono una problematica comune dei bambini affetti da ASD (Cavalieri, 2016): tale questione necessita di essere ben gestita in quanto si ripercuote negativamente sulla vita diurna del bambino, così come su quella dei suoi genitori, abbassando la qualità di vita dell'intero nucleo familiare (Cavalieri, 2016). È possibile far fronte a tale problematica in diverse maniere, attraverso strategie comportamentali e strategie farmacologiche (Cocco, 2018; Inserra et al., 2015). La melatonina ha dimostrato di essere un trattamento farmacologico efficace e ben tollerato dal bambino; inoltre tale terapia è stata accettata positivamente dai genitori, i quali la hanno considerata utile e sicura (Gringras et al., 2017; Waldron et al., 2016).

La presente revisione di letteratura ha permesso di rispondere in maniera chiara e positiva al quesito di ricerca, raggiungendo dunque lo scopo principale del lavoro: è infatti stato provato che la melatonina esogena rappresenta un metodo efficace per trattare i disturbi del sonno in bambini affetti da disturbo dello spettro autistico.

Anche i rimanenti obiettivi prefissati ed esplicitati nel capitolo "metodologia" sono stati raggiunti: inizialmente, nel capitolo "*background*" è infatti stato descritto come si caratterizza il sonno sano nella fascia pediatrica ed è inoltre stata fornita una breve descrizione del disturbo dello spettro autistico; grazie agli approfondimenti consultati e riportati è inoltre possibile risalire ai meccanismi i quali possono causare disturbi del sonno nei bambini con disturbo dello spettro autistico; per quanto riguarda invece l'obiettivo relativo alle strategie che favoriscono il sonno nei bambini con ASD, tale tematica è stata largamente approfondita e trattata in più capitoli, sottolineando l'importanza degli interventi non farmacologici, uniti, quando necessario, ad una terapia medicamentosa.

6.4. Conclusioni personali del lavoro

Elaborare il presente lavoro di *Bachelor* non si è rivelato per niente facile, in quanto questo percorso ha rappresentato per me una prima esperienza con uno scritto come quello in questione; tuttavia i temi trattati hanno suscitato in me un forte interesse, permettendomi di esplorare l'argomento da me scelto con curiosità e coinvolgimento. Redigendo questo elaborato ho avuto l'opportunità di arricchire le mie conoscenze ed imparare molte nuove nozioni, le quali sicuramente in un

futuro potranno rivelarsi utili: ho appreso molto sia dal punto di vista metodologico, sia dal punto di vista dell'argomento trattato. Da un punto di vista del tema trattato, esplorando questo argomento ho avuto la fortuna di apprendere quanto sia effettivamente importante il sonno per un bambino; nonostante io abbia trattato nello specifico la fascia pediatrica affetta da disturbi dello spettro autistico, ho potuto prendere realmente coscienza di quanto sia vitale dormire per l'essere umano, infatti, non per niente, questa attività rappresenta un bisogno fondamentale per la vita. Invece, dal punto di vista della metodologia, ammetto che inizialmente non è stato facile capire le diverse tappe necessarie per sviluppare un lavoro di ricerca; tuttavia mi sono documentata con diversi libri di testo che mi sono risultati molto utili a concludere la presente tesi di *Bachelor*.

Il presente scritto mi ha permesso inoltre di riflettere sull'importanza di rimanere in costante aggiornamento al fine di poter offrire delle cure ed un'assistenza efficaci ed attuali: nella pratica infermieristica sarà infatti sempre fondamentale documentarsi in merito alle ultime evidenze scientifiche, facendo dunque riferimento al metodo EBP.

La mia speranza è che questo lavoro di ricerca, oltre ad essere una preziosa fonte di insegnamenti per me stessa, possa essere un aiuto ed uno spunto per i professionisti del settore e per le famiglie di bambini con autismo e che essi possano dunque trarne beneficio.

6.5. Implicazioni future

Gli studi revisionati si sono occupati di valutare l'efficacia del trattamento a base di melatonina in un determinato periodo di tempo, su bambini affetti da disturbo dello spettro autistico: non sono quindi state valutate somministrazioni a lungo termine e su campioni di popolazione sani. In futuro potrebbe dunque risultare utile ed interessante revisionare degli studi che si sono posti come obiettivo quello di valutare l'efficacia della melatonina a lungo termine, come ad esempio la ricerca condotta da Maras et al. (2018), così come studi che valutano l'efficacia del presente trattamento anche su bambini sani.

7. RINGRAZIAMENTI

Per elaborare il presente lavoro ho impiegato molte energie e mi è stato richiesto molto impegno: è stato un incarico lungo che mi ha dato numerose soddisfazioni ma che in alcuni momenti mi ha anche destabilizzata e sconfortata; per tale motivo è mia premura ringraziare di cuore tutte le persone che hanno camminato al mio fianco durante questo percorso lungo ed impegnativo.

Prima di tutto ringrazio molto la mia direttrice di tesi Nathalie Rossi che, con molta pazienza, disponibilità e professionalità, mi ha guidata durante la stesura del lavoro, consigliandomi ed indirizzandomi.

Inoltre ci tengo con tutto il cuore a ringraziare la mia famiglia, in particolare i miei genitori Carlo e Paola e mia sorella Elena, che, oltre a permettermi di svolgere questo percorso di studi, mi sono sempre stati vicini, credendo in me, supportandomi e confortandomi nei momenti più difficili, senza giudicarmi né pressandomi, bensì essendoci sempre: nel bene e nel male. La loro presenza per me si è sempre rivelata fondamentale e mi ha permesso di arrivare fino qui, portando a termine il presente lavoro ma anche raggiungendo moltissimi altri traguardi della mia vita.

È mio desiderio ringraziare anche la mia migliore amica Veronica e il mio ragazzo Yeison, in quanto sono stati per me un'enorme fonte di energia e rassicurazione emotiva, aiutandomi a superare gli ostacoli, ascoltandomi, sopportandomi e confortandomi: senza di loro il tutto sarebbe stato ancor più difficile, invece, con la loro costante presenza, mi hanno fornito le forze per concludere questo cammino.

Infine, essendo questa la chiusura di un importante capitolo, voglio ringraziare le mie compagne di classe a cui sono più affezionata in quanto durante questi ultimi anni sono state la mia seconda famiglia, con cui ho passato molto tempo, momenti di gioia e momenti di *stress* e difficoltà: con loro ho condiviso sensazioni ed emozioni comuni e mi dispiace molto doverci separare; colgo quindi l'occasione per augurare loro il meglio dalla vita, professionale e non.

Voglio inoltre ringraziare tutti quei docenti che, con la loro passione e l'amore per la professione infermieristica, hanno saputo trasmettermi molti valori, molti insegnamenti e la voglia di proseguire nel percorso da me scelto.

8. REFERENZE

Associazione ASI. (2011). L'Autismo. Recuperato 25 febbraio 2019, da Autismo

Svizzera italiana website:

<http://www.autismo.ch/index.php?node=290&lng=1&rif=cd7181eca5>

Canadian Paediatric Society. (s.d.). Melatonin for the management of sleep disorders in

children and adolescents | Canadian Paediatric Society. Recuperato 18 febbraio

2019, da [https://www.cps.ca/en/documents/position/melatonin-sleep-disorders-](https://www.cps.ca/en/documents/position/melatonin-sleep-disorders-children-adolescents)

[children-adolescents](https://www.cps.ca/en/documents/position/melatonin-sleep-disorders-children-adolescents)

Caple, C. (2018). Circadian Rhythm Sleep Disorder: An Overview. *CINAHL Nursing*

Guide. Recuperato da

<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ccm&AN=T701489&site=ehost-live>

Carpenito, L. J. (2015). *Diagnosi infermieristiche: applicazione alla pratica clinica*. (6°

ed.). Milano: Casa editrice Ambrosiana.

Carter, J. C., & Wrede, J. E. (2017). Overview of Sleep and Sleep Disorders in Infancy and Childhood. *Pediatric Annals*, *46*(4), e133–e138.

<https://doi.org/10.3928/19382359-20170316-02>

Cavalieri, A. (2016). Sleep Issues in Children with Autism Spectrum Disorder. *Pediatric*

Nursing, *42*(4), 169–188.

Claustrat, B., & Leston, J. (2015). Melatonin: Physiological effects in humans.

Neurochirurgie, *61*(2), 77–84. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2015.03.002>

Cocco, A. (2018). *I problemi di sonno nell'autismo, spiegati!* Recuperato da

<http://www.divisioneautismocastelmonte.com/2018/08/i-problemi-di-sonno-nellautismo-spiegati.html>

Community Practitioner. (2016). *Sweet DREAMS*. *89*(11), 32–34.

- Cortesi, F., Giannotti, F., Sebastiani, T., Panunzi, S., & Valente, D. (2012). Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: A randomized placebo-controlled trial. *Journal of Sleep Research, 21*(6), 700–709.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2012.01021.x>
- Damhoff, T. C., & Huecker, M. R. (2018). Sleeplessness And Circadian Disorder. *StatPearls*. Recuperato da <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534238/>
- Damiani, J. M., Sweet, B. V., & Sohoni, P. (2014). Melatonin: An option for managing sleep disorders in children with autism spectrum disorder. *American Journal of Health-System Pharmacy, 71*(2), 95–100. <https://doi.org/10.2146/ajhp130215>
- Devnani, P. A., & Hegde, A. U. (2015). Autism and sleep disorders. *Journal of Pediatric Neurosciences, 10*(4), 304–307. <https://doi.org/10.4103/1817-1745.174438>
- EOC. (2017, luglio 27). Centro del sonno - Ente Ospedaliero Cantonale. Recuperato 27 febbraio 2019, da <https://www.eoc.ch/Centri-specialistici/NSI/Neurologia/centri-specialistici/Centro-del-sonno.html>
- Fondazione ARES. (s.d.). FONDAZIONE ARES. Recuperato 27 febbraio 2019, da Fondazione ARES website: <http://www.fondazioneares.com/index.php?id=358>
- Gagnon, K., & Godbout, R. (2018). Melatonin and Comorbidities in Children with Autism Spectrum Disorder. *Current Developmental Disorders Reports, 5*(3), 197–206.
<https://doi.org/10.1007/s40474-018-0147-0>
- Gringras, P., Nir, T., Breddy, J., Frydman-Marom, A., & Findling, R. L. (2017). Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 56*(11), 948-957.e4.
<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.09.414>

- Herrmann, S. (2016). Counting Sheep: Sleep Disorders in Children With Autism Spectrum Disorders. *Journal of Pediatric Health Care : Official Publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners*, 30(2), 143–154. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedhc.2015.07.003>
- Hiscock, H., & Davey, M. (2012, dicembre 16). Sleep disorders in infants and children - Hiscock - 2018 - *Journal of Paediatrics and Child Health* - Wiley Online Library. Recuperato 11 gennaio 2019, da <https://onlinelibrary-wiley-com/doi/10.1111/jpc.12033>
- Insera, A., Dorigo, M., & Volzone, A. (2015). Qualità del sonno del bambino e della famiglia in relazione alla bedtime routine. *Children's Nurses: Italian Journal of Pediatric Nursing Science / Infermieri dei Bambini: Giornale Italiano di Scienze Infermieristiche Pediatriche*, 7(1), 21–26.
- Kirkendall, N., & Palokas, M. (2017). Behavioral and/or pharmacological interventions for managing sleep disturbances in children with autism spectrum disorder: An umbrella review protocol. *JBI Database of Systematic Reviews & Implementation Reports*, 15(10), 2495–2501. <https://doi.org/10.11124/JBISRIR-2016-003310>
- Kirsch, D. (2017). *Stages and architecture of normal sleep*. Recuperato da https://www-uptodate-com/contents/stages-and-architecture-of-normal-sleep?search=fasi%20del%20sonno&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- Kostoglou-Athanassiou, I. (2013). Therapeutic applications of melatonin. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 4(1), 13–24. <https://doi.org/10.1177/2042018813476084>
- Leu, R., Beyderman, L., Botzolakis, E., Surdyka, K., Wang, L., & Malow, B. (2011). Relation of Melatonin to Sleep Architecture in Children with Autism. *Journal of*

- Autism & Developmental Disorders*, 41(4), 427–433.
<https://doi.org/10.1007/s10803-010-1072-1>
- Malow, B. A., Adkins, K. W., McGrew, S. G., Wang, L., Goldman, S. E., Fawkes, D., & Burnette, C. (2012). Melatonin for Sleep in Children with Autism: A Controlled Trial Examining Dose, Tolerability, and Outcomes. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(8), 1729–1737. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1418-3>
- Malow, B. A., Katz, T., Reynolds, A. M., Shui, A., Carno, M., Connolly, H. V., ... Bennett, A. E. (2016). Sleep Difficulties and Medications in Children With Autism Spectrum Disorders: A Registry Study. *Pediatrics*, 137 Suppl 2, S98–S104. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2851H>
- Maras, A., Schroder, C. M., Malow, B. A., Findling, R. L., Breddy, J., Nir, T., ... Gringras, P. (2018). Long-Term Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 28(10), 699–710. <https://doi.org/10.1089/cap.2018.0020>
- Mazurek, M., & Sohl, K. (2016). Sleep and Behavioral Problems in Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 46(6), 1906–1915. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2723-7>
- Ophoff, D., Slaats, M. A., Boudewyns, A., Glazemakers, I., Van Hoorenbeeck, K., & Verhulst, S. L. (2018). Sleep disorders during childhood: A practical review. *European Journal of Pediatrics*, 177(5), 641–648. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3116-z>
- Owens, J. A., & Moore, M. (2017). Insomnia in Infants and Young Children. *Pediatric Annals*, 46(9), e321–e326. <https://doi.org/10.3928/19382359-20170816-02>

- Owens, J., & Chervin, R. (2018). *Behavioral sleep problems in children*. Recuperato da <https://www-uptodate-com./contents/behavioral-sleep-problems-in-children?>
- Polit, D. F., & Tatano Beck, C. (2014). *Fondamenti di ricerca infermieristica* (8° ed.). Milano: Mc Graw Hill Education.
- Portale autismo. (2018). Autismo: Cos'è, definizione, cause e diagnosi precoce - Portale Autismo. Recuperato 25 febbraio 2019, da <https://www.portale-autismo.it/definizione-di-autismo/>
- Reynolds, A. M., Soke, G. N., Sabourin, K. R., Hepburn, S., Katz, T., Wiggins, L. D., ... Levy, S. E. (2019). Sleep Problems in 2- to 5-Year-Olds With Autism Spectrum Disorder and Other Developmental Delays. *Pediatrics*, *143*(3), e20180492. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0492>
- Richdale, A., & Schreck, K. (2009). *Sleep problems in autism spectrum disorders: Prevalence, nature, & possible biopsychosocial aetiologies*. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2009.02.003>
- Saiani, L., & Brugnoli, A. (2010, gennaio). *Come scrivere una revisione della letteratura*. Università degli studi di Verona.
- Saiani, L., & Brugnoli, A. (2014). *Trattato di cure infermieristiche* (2° ed., Vol. 1). Napoli: Idelson Gnocchi.
- Scuole Universitarie Svizzere. (2011, maggio 9). *Competenze finali per le professioni sanitarie SUP*. Recuperato da <file:///C:/Users/ilagi/Downloads/Competenze%20professionali%20specifiche%20CURE.pdf>
- Sleep Help Institute. (2019). Autism Spectrum Disorder and Sleep: Common Issues and Treatment Options. *Sleep Help*. Recuperato da <https://www.sleephelp.org/autism-asd/>

- Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2011). *Principi di anatomia e fisiologia* (7° ed.). Milano: Casa editrice Ambrosiana.
- Turner, K. S., & Johnson, C. R. (2013). Behavioral Interventions to Address Sleep Disturbances in Children With Autism Spectrum Disorders: A Review. *Topics in Early Childhood Special Education, 33*(3), 144–152.
<https://doi.org/10.1177/0271121412446204>
- UNIS. (s.d.). Unità di sviluppo - OSC (DSS) - Repubblica e Cantone Ticino. Recuperato 27 febbraio 2019, da Repubblica e Cantone Ticino website:
<https://www4.ti.ch/dss/dsp/osc/chi-siamo/unita-di-sviluppo/>
- Van Der Heijden, K. B., Stoffelsen, R. J., Popma, A., & Swaab, H. (2018). Sleep, chronotype, and sleep hygiene in children with attention-deficit/hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, and controls. *European Child & Adolescent Psychiatry, 27*(1), 99–111. <https://doi.org/10.1007/s00787-017-1025-8>
- Waldron, A. Y., Spark, M. J., & Dennis, C. M. (2016). The Use of Melatonin by Children: Parents' Perspectives. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine, 12*(10), 1395–1401.
<https://doi.org/10.5664/jcsm.6198>
- Wintersgill, G. (2019). Waking up to the Child Sleep Crisis. *Community Practitioner, 92*(1), 38–41.
- Wise, M., & Glaze, D. (2018). *Sleep physiology in children*. Recuperato da https://www-uptodate-com/contents/sleep-physiology-in-children?search=tumore%20sonno%20bambini&source=search_result&selectedTitle=18~150&usage_type=default&display_rank=18
- Wise, M., Glaze, D., & Chervin, R. (2018). *Assessment of sleep disorders in children*. Recuperato da <https://www-uptodate-com/contents/assessment-of-sleep->

disorders-in-

children?search=assessment%20of%20sleep%20disorder&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

- Wright, B., Sims, D., Smart, S., Alwazeer, A., Alderson-Day, B., Allgar, V., ... Miles, J. (2011). Melatonin versus placebo in children with autism spectrum conditions and severe sleep problems not amenable to behaviour management strategies: A randomised controlled crossover trial. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 41(2), 175–184. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1036-5>
- Zangaro, G. A., & Soeken, K. L. (2007). A meta-analysis of studies of nurses' job satisfaction. *Research in Nursing & Health*, 30(4), 445–458. <https://doi.org/10.1002/nur.20202>
- Zuculo, G., Gonçalves, B. S. B., Brittes, C., Menna-Barreto, L., & Pinato, L. (2017). Melatonin and circadian rhythms in autism: Case report. *Chronobiology International*, 34(4), 527–530. <https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1308375>

9. ALLEGATI

9.1. Allegato 1: tabelle di organizzazione degli articoli revisionati

9.1.1. Primo articolo: *Melatonin and circadian rhythms in autism: case report*

Autore e data	Gabriela Zuculo, Bruno S.B. Gonçalves, Clay Brittes, Luiz Menna-Barreto e Luciana Pinato 2017
Titolo	<i>Melatonin and circadian rhythms in autism: case report</i>
Design	Studio descrittivo – <i>case report</i>
Scopo	Lo scopo di questo studio consiste nel determinare se la melatonina ha effetti sulla regolazione del ritmo circadiano e sul comportamento, in un bambino affetto da disturbo dello spettro autistico.
Campione e setting	Questo studio si basa su un caso clinico di un bambino di 11 anni e 4 mesi, di sesso maschile, con diagnosi di sindrome di Asperger, secondo DSM-IV, o lieve ASD, secondo i criteri del DSM-IV. Al momento della raccolta dei dati, il ragazzo stava frequentando il sesto anno di scuola elementare. La madre del bambino riferì che suo figlio aveva difficoltà ad iniziare e mantenere il sonno. A quel tempo il bambino stava assumendo una compressa al giorno di clorpromazina da 25 mg.
Metodi e strumenti	Al ragazzo, per un totale di 30 giorni, sono state somministrate delle compresse, circa 30 minuti prima di coricarsi: nei primi 10 giorni la compressa era un placebo, mentre nei 20 giorni successivi si trattava di una compressa di melatonina da 3 mg. L'attività motoria è stata registrata tramite attigrafia e i dati sono stati scaricati su un <i>computer</i> per poi essere analizzati secondo uno specifico algoritmo. I dati registrati dall'attigrafo sono poi stati resi esaustivi anche grazie all'utilizzo del diario del sonno. Per la valutazione del comportamento è stata utilizzata la <i>checklist</i> del comportamento del bambino (CBCL), compilata dalla madre del partecipante: si tratta di uno strumento che contiene diverse scale che valutano l'attenzione, il comportamento sociale, il pensiero, le interiorizzazioni (ansia e disturbi somatici) e le esternalizzazioni (infrangimento delle regole, aggressività...). L'inventario delle valutazioni è stato applicato tre volte: prima dell'inizio della somministrazione del placebo, dopo 10 giorni di uso del placebo e dopo 20 giorni di somministrazione di melatonina: i punteggi sono stati classificati come non clinici (normalità), clinici e <i>borderline</i> (al limite).
Risultati	Durante i primi 10 giorni di trattamento con placebo il ritmo circadiano di riposo/attività ha mostrato un <i>pattern</i> irregolare. L'ultimo giorno di raccolta dei dati (dopo 20 giorni di utilizzo della melatonina), la madre ha invece riportato cambiamenti nelle abitudini del sonno del bambino, principalmente nell'ultima settimana, con un aumento della durata del sonno e un minor numero di risvegli notturni. L'analisi comportamentale ha invece mostrato che i risultati rimangono invariati dopo la somministrazione del placebo; tuttavia, dopo 20 giorni di somministrazione di melatonina, sono stati rilevati alcuni cambiamenti secondo la <i>checklist</i> CBCL: vi è stato un miglioramento nel contesto delle interazioni sociali e nel contesto del pensiero. Contrariamente i punteggi dei problemi di esternalizzazione sono peggiorati, passando dalla categoria <i>borderline</i> a quella delle condizioni cliniche; le altre scale non hanno mostrato cambiamenti.

	Questi risultati rafforzano l'EBP sull'efficacia della terapia con la melatonina per la sincronizzazione dei ritmi endogeni e per il miglioramento della qualità del sonno e di conseguenza anche del comportamento.
Criticità e punti di forza	In questo particolare disegno di studio (<i>case report</i>) il limite è dato dall'assenza di un gruppo di controllo. Inoltre sono necessari ulteriori studi per chiarire se l'effetto della melatonina sui ritmi circadiani possa scomparire durante un lungo periodo di somministrazione con la necessità di un incremento della dose.
Score	5/6: studio di alta qualità

9.1.2. Secondo articolo: *Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder*

Autore e data	Paul Gringras, Tali Nir, John Breddy, Anat Frydman-Marom e Robert L. Findling 2017
Titolo	<i>Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder</i>
Design	Studio randomizzato controllato (RCT), in doppio cieco
Scopo	Lo scopo di questo studio è di valutare l'efficacia e la sicurezza delle nuove compresse pediatriche di melatonina a rilascio prolungato, rispetto al placebo, per l'insonnia in bambini e adolescenti con ASD, con o senza disordine da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) e disturbi neurogenetici (NGD).
Campione e setting	<p>I partecipanti sono bambini con un età compresa tra i 2 e i 17,5 anni, affetti da quanto segue: ASD diagnosticato dal medico secondo i criteri del DSM-5 o DSM-IV e problemi di sonno (minimo 3 mesi di sonno alterato) riferiti in base ai rapporti dei genitori e alla storia medica del paziente. Sono stati arruolati un totale di 267 partecipanti, di cui solo 125 sono stati randomizzati; di essi solo 119 sono stati sottoposti al trattamento e solo 95 di questi ultimi hanno completato la fase in doppio cieco.</p> <p>I criteri di esclusione includevano: persone con altri disturbi del sonno (ad esempio con apnea notturna moderata o grave); l'utilizzo di farmaci vietati o di melatonina, durante le 2 settimane prima dello <i>screening</i>; allergia alla melatonina o al lattosio; mancata risposta alla melatonina (Circadin®) in uno studio precedente; ragazze in età adolescenziale e sessualmente attive che non stavano usando contraccettivi, in gravidanza, o che stavano allattando al seno.</p> <p>Lo studio è stato condotto in 14 centri negli Stati Uniti (196 partecipanti, 73,4%) e in 10 centri in Europa (71 partecipanti, 26,6%): Regno Unito, Francia, Paesi Bassi e Finlandia.</p>
Metodi e strumenti	<p>Il presente studio comprende: un <i>run-in</i> con placebo della durata di 2 settimane, a singolo cieco; uno studio di efficacia e sicurezza randomizzato in doppio cieco della durata di 13 settimane che prevede il trattamento con PedPRM (melatonina a rilascio prolungato) oppure con placebo; e in seguito un trattamento <i>open-label</i> della durata complessiva di 2,2 anni, comprendente 13 settimane di PedPRM, altre 78 settimane di trattamento con PedPRM (aumentandone la sua dose di 10 mg) e infine 2 settimane di trattamento con placebo (per valutarne gli effetti di ritiro). Tuttavia con il presente articolo si intende riportare ed osservare unicamente il periodo in doppio cieco (13 settimane di trattamento con PedPRM/placebo).</p> <p>Un totale di 125 bambini e adolescenti il cui sonno non è riuscito a migliorare solo sull'intervento comportamentale sono stati randomizzati in doppio cieco al fine di ricevere la terapia con melatonina a rilascio prolungato (PedPRM; 2 mg, aumentati a 5 mg) oppure un placebo, per la durata di 13 settimane.</p> <p>Precedentemente a queste 13 settimane di randomizzazione, i bambini senza una storia documentata di intervento comportamentale per la gestione dei disturbi del sonno, sono stati sottoposti a 4 settimane di</p>

	<p>consulenza-intervento comportamentale: questo periodo ha assicurato che, i bambini i cui disturbi del sonno erano suscettibili al trattamento non farmacologico, non venissero randomizzati, inoltre è servito da <i>wash-out</i> da eventuali farmaci ipnotici.</p> <p>I bambini quindi considerati idonei sono stati inseriti in un <i>run-in</i> di 2 settimane, in singolo cieco, con placebo: dopo questo periodo, se avevano ancora disturbi del sonno, sono stati assegnati in modo casuale (in rapporto 1:1), via randomizzazione, a una categoria di trattamento, per ricevere PedPRM o placebo, per il periodo di trattamento in doppio cieco di 13 settimane.</p> <p>Le mini-compresse di placebo erano identiche, nell'aspetto e nella formulazione, a quelle di PedPRM: la dose iniziale corrispondeva a 2 mg una volta al giorno; dopo 3 settimane di trattamento sono state valutate le variabili del sonno e, se il paziente non mostrava miglioramenti, la dose è stata aumentata a 5 mg. I pazienti hanno quindi proseguito lo studio con 2 o 5 mg di melatonina/placebo per le restanti 10 settimane: alla fine delle 13 settimane di trattamento è stata effettuata una valutazione di efficacia.</p> <p>Le misure per valutare il sonno includevano il diario del sonno (SND) e l'indice di disturbo del sonno composito (CSDI): quest'ultimo consiste in uno strumento convalidato che valuta la frequenza e la durata dei problemi del sonno segnalati dai genitori. Il mezzo di valutazione primario era tuttavia la variazione rispetto all'abituale tempo di sonno totale, dopo 13 settimane di trattamento, riferito tramite il diario del sonno.</p> <p>Le variabili del sonno riferite da genitori sono state valutate usando un questionario validato (SND) che doveva essere compilato ogni mattina dal <i>caregiver</i>. Altre variabili secondarie considerate sono state il cambiamento rispetto all'abituale durata media dei risvegli notturni, il numero medio di tali risvegli e il ciclo di sonno con la durata più lunga.</p> <p>La sicurezza del farmaco è stata monitorata durante lo studio valutando segni e sintomi emergenti dal trattamento, eventi avversi, segni vitali ed effettuando l'esame obiettivo. Per valutare lo stato di salute e lo stato di sviluppo dei bambini sono stati usati metodi appropriati per l'età, come la scala di Tanner e i percentili di indice di massa corporea.</p> <p>L'attigrafo è stato incluso nello studio come strumento di misurazione obiettivo secondario, al fine di valutare il tempo totale di sonno e il tempo di latenza del sonno: gli attigrafi sono stati distribuiti ai partecipanti e da essi indossati dal momento in cui assumevano la terapia, fino a quando le luci si accendevano al mattino.</p>
Risultati	<p><u>Partecipanti:</u> Un totale di 95 partecipanti hanno completato la fase in doppio cieco: il tasso di completamento dello studio era più alto nel gruppo che ha assunto la compressa di PedPRM (85,0%), rispetto al gruppo a cui è stato somministrato il placebo (67,7%).</p> <p><u>Efficacia:</u> Lo studio ha dimostrato effetti statisticamente significativi nei bambini trattati con PedPRM rispetto a quelli trattati con placebo, sul cambiamento rispetto all'abituale tempo totale di sonno medio dopo 13 settimane di trattamento: entro la fine delle 13 settimane, i bambini hanno dormito in media 57,50 minuti in più nel gruppo trattato con PedPRM (n° 52), rispetto ai 9,14 minuti nel gruppo trattato con placebo (n° 48). Il miglioramento del tempo totale di sonno e le differenze significative tra gli effetti del trattamento con PedPRM e del placebo erano già evidenti alla 3^a settimana.</p> <p>Dopo 13 settimane di trattamento in doppio cieco, anche la latenza del sonno è migliorata significativamente con l'assunzione di PedPRM</p>

<p>rispetto al trattamento con placebo. Entro la fine del periodo di trattamento di 13 settimane, i bambini si sono addormentati in media 39,60 minuti più velocemente nel gruppo trattato con PedPRM, rispetto ai 12,51 minuti nel gruppo trattato con placebo: anche in questo caso il miglioramento nella latenza del sonno e le significative differenze tra gli effetti di PedPRM e placebo, erano già evidenti alla 3^a settimana.</p> <p>Entro la fine del periodo in doppio cieco di 13 settimane, la durata del ciclo di sonno è aumentata in media di 77,93 minuti nel gruppo trattato con PedPRM, rispetto a 25,45 nel gruppo trattato con placebo: il miglioramento era evidente dopo 3 settimane di trattamento e significativamente maggiore rispetto al placebo.</p> <p>Non ci sono state altre differenze statisticamente significative negli effetti del trattamento valutati tramite il diario del sonno.</p> <p>Alla fine del periodo in doppio cieco, l'ora di andare a dormire nel gruppo trattato con PedPRM non era significativamente anticipata rispetto al gruppo trattato con placebo. È importante sottolineare che il trattamento con PedPRM non ha indotto un risveglio precoce: i bambini si sono svegliati un po' più tardi nel trattamento con PedPRM rispetto a quelli del gruppo trattato con placebo, ma non in modo significativo.</p> <p><u>Escalation della dose:</u> Dopo 3 settimane di trattamento il 59% dei partecipanti (33 su 56) nel gruppo trattato con PedPRM e l'80% dei partecipanti (49 su 61) nel gruppo trattato con placebo ha aumentato la dose da 2 mg a 5 mg. In generale, i partecipanti al gruppo PedPRM che hanno risposto alla dose di 2 mg hanno mantenuto tale risposta per l'intero periodo in doppio cieco di 13 settimane, mentre il sottogruppo di partecipanti che non rispondevano abbastanza alla dose di 2 mg ha mostrato miglioramenti marcati nelle variabili del sonno dopo l'aumento della dose.</p> <p><u>Attigrafi:</u> Nonostante gli sforzi per garantire l'aderenza, il monitoraggio dell'attigrafia è stato impegnativo in questa popolazione e la maggioranza dei partecipanti (75% nel PedPRM e 77% nel gruppo placebo) ha rifiutato di indossare il dispositivo durante uno o entrambi i periodi e/o lo ha tolto durante la notte.</p> <p><u>Indice composito per disturbi del sonno (CSDI):</u> il gruppo trattato con PedPRM ha mostrato un miglioramento maggiore del disturbo generale del sonno rispetto al gruppo trattato con placebo. Nel gruppo che ha assunto PedPRM, c'è stato un miglioramento significativo rispetto al modello di sonno del bambino, alle tendenze al beneficio del "<i>problem-solving</i>" e del "<i>co-sleeping</i>"; non ci sono state differenze statisticamente significative tra i gruppi di trattamento per nessuno dei rimanenti punteggi valutati con il questionario CSDI.</p> <p><u>Valutazione di sicurezza:</u> durante la fase in doppio cieco, sono emersi eventi avversi in 51 partecipanti trattati con PedPRM e in 50 partecipanti nel gruppo trattato con placebo: questi effetti erano simili tra i due gruppi ed erano noti sintomi nei bambini con ASD (ad esempio agitazione e sbalzi d'umore) o nella fascia pediatrica (ad esempio infezioni del tratto respiratorio superiore, tosse, dispnea e vomito). I disturbi del sistema nervoso erano più comuni nel gruppo trattato con PedPRM (41,7% contro 21,5%); la differenza è stata determinata principalmente da sonnolenza e mal di testa. Durante la fase in doppio cieco, eventi gravi sono stati segnalati da 13 partecipanti (21,7%) nel PedPRM e 13 (20,0%) nel gruppo placebo, con <i>pattern</i> simili.</p> <p>Non ci sono state differenze significative tra PedPRM e placebo per le variazioni medie della pressione sanguigna, della frequenza cardiaca, della frequenza respiratoria o della temperatura corporea. Nel</p>

	<p>complesso, non vi sono state differenze clinicamente significative tra PedPRM e placebo per peso, altezza o indice di massa corporea. Nella fase in doppio cieco di 13 settimane, non vi era alcuna differenza apparente tra PedPRM e placebo nel cambiamento rispetto alla situazione iniziale dei punteggi di sviluppo di peli pubici, seno e genitali. Di 16 partecipanti con una storia di epilessia nello studio, solo uno aveva avuto un attacco (crisi di assenza non grave): ciò è accaduto durante il trattamento con placebo.</p> <p><u>Conclusioni:</u> questo studio ha mostrato che la melatonina pediatrica a effetto prolungato è più efficace del placebo nell'aumentare il tempo di sonno totale e riducendo la latenza del sonno. Entrambe queste azioni benefiche di PedPRM sul sonno sono state stabilite entro 3 settimane e mantenute per tutte le 13 settimane di trattamento. Non sono stati segnalati problemi di sicurezza imprevisti e gli effetti avversi sono stati pochi e lievi, con solo mal di testa e sonnolenza diurna aumentati nel gruppo di trattamento attivo rispetto al gruppo placebo, inoltre non vi è stato alcun aumento o comparsa di crisi. Contrariamente alle solite difficoltà sperimentate dai bambini con ASD dovute alle formulazioni in compresse, la <i>compliance</i> era eccellente senza la necessità di schiacciare o sciogliere PedPRM (che avrebbe eliminato le proprietà di rilascio prolungato).</p> <p>Questo studio corrobora i potenziali benefici della melatonina esogena sul sonno nei bambini e negli adolescenti con ASD.</p>
Criticità e punti di forza	<p>Lo studio ha previsto un'evoluzione la quale andrà a valutare l'efficacia e la sicurezza di questa terapia somministrata a lungo termine (Maras et al., 2018). Inoltre questo studio è stato effettuato su un ampio campione e in più aree geografiche: questo aumenta l'affidabilità dei risultati.</p>
Score	6/6: studio di alta qualità

9.1.3. Terzo articolo: *The Use of Melatonin by Children: Parents' Perspectives*

Autore e data	Amy Y. Waldron; M. Joy Spark e Christina M. Dennis 2016
Titolo	<i>The Use of Melatonin by Children: Parents' Perspectives</i>
Design	Si tratta di uno studio esplorativo qualitativo, adatto ad esplorare le prospettive degli altri.
Scopo	L'obiettivo dello studio è quello di esplorare le percezioni e le esperienze dei genitori, i cui bambini hanno assunto la melatonina per migliorare il sonno, valutando inoltre quali sono stati i fattori influenzanti e le ragioni che li hanno portati alla decisione di somministrare la melatonina a loro figlio.
Campione e setting	<p>I partecipanti (genitori) venivano inclusi se avessero più di 18 anni, avessero la capacità di parlare, leggere e scrivere in inglese e avessero un bambino di età inferiore ai 18 anni che stava utilizzando o avesse utilizzato in precedenza la melatonina per almeno un mese.</p> <p>Sono stati intervistati 13 genitori (11 madri e 2 padri) con un totale di 16 figli, incluso un gruppo di gemelli, i quali avevano un'età compresa tra 5 e 13 anni. Tutti i bambini avevano un disturbo dello sviluppo neurologico; 14 presentavano autismo o un sospetto di autismo, in alcuni casi con comorbidità di ADHD/sindrome di Tourette/ritardo dello sviluppo; mentre gli altri due soffrivano solo di un ritardo dello sviluppo.</p> <p>I bambini dei genitori intervistati riportavano problemi di sonno tra cui ritardo nell'addormentamento e insonnia.</p> <p>Tutti i bambini erano in cura con terapia a base di melatonina (1mg – 12 mg) per favorire l'insorgenza del sonno: i genitori intervistati hanno affermato che essi non avevano avuto effetti collaterali durante il precedente utilizzo di questa terapia.</p> <p>Le interviste sono state condotte da un intervistatore, in Australia, in un luogo che era conveniente per il partecipante, che comprendeva la casa del partecipante, La Trobe University o un angolo tranquillo di un caffè.</p>
Metodi e strumenti	<p>In Australia i prodotti di melatonina sono disponibili solo in farmacia, il progetto di ricerca era quindi pubblicizzato ai genitori attraverso una farmacia metropolitana ed una regionale: i <i>poster</i> sono stati esposti nelle farmacie per informare i genitori dello studio e le lettere di invito sono state fornite ai genitori su richiesta, con incluso il prodotto alla melatonina. I genitori hanno espresso il desiderio di partecipare allo studio restituendo le loro informazioni di contatto all'Università, utilizzando la busta prepagata fornita. Sono stati quindi contattati telefonicamente per determinare l'idoneità della partecipazione e in seguito è stata organizzata un'intervista.</p> <p>Le interviste sono state condotte tra luglio e ottobre 2013; l'analisi dei dati è iniziata dopo il primo colloquio e ha continuato durante tutto il periodo di raccolta dei dati con l'adattamento dell'intervista dopo ogni colloquio. Ciò ha permesso di approfondire temi inattesi emersi durante le interviste, che sono poi stati analizzati negli incontri successivi, consentendo una riflessione più chiara delle percezioni dei genitori sull'uso della melatonina da parte dei loro bambini.</p> <p>È quindi stata intrapresa l'analisi tematica delle interviste, un metodo che consentiva l'organizzazione dei dati e l'identificazione di temi ricorrenti, tramite codifica aperta e successiva codifica assiale: la codifica aperta è</p>

	<p>stata utilizzata per sviluppare categorie iniziali e la specificità di queste categorie è stata migliorata utilizzando la successiva codifica assiale. Si è anche utilizzato il controllo da parte dei membri: ciò significa che i temi emersi dalla loro intervista sono stati a essi rinviati al fine di verificarne l'accuratezza.</p> <p>La raccolta dei dati è continuata fino alla saturazione teorica.</p>
Risultati	<p>Alla fine sono state condotte undici interviste della durata di 30-90 minuti, dalle quali sono emersi sei temi principali che sono poi stati suddivisi in tre grandi categorie: la vita prima della melatonina; ovvero le ragioni per dare melatonina e la percezione di essa; la vita con melatonina, dunque l'efficacia e il costo; ed infine il futuro, quindi l'utilizzo a lungo termine e il desiderio di maggiori informazioni e migliori relazioni con i prescrittori.</p> <p><u>La vita prima della melatonina</u></p> <p><i>Motivi per dare la melatonina:</i> il trattamento farmacologico, compresa la melatonina, non era il trattamento di prima linea utilizzato dai genitori e spesso si ricorreva ad esso quando sentivano di non poter più gestire la situazione. I genitori erano riluttanti a dare un farmaco, specialmente se questo non era naturale. I trattamenti comportamentali e omeopatici che erano stati provati ed utilizzati erano stati percepiti come inefficaci. Una volta che i genitori percepirono che tutte le possibili opzioni "naturali" erano state provate, si cercò un trattamento farmacologico. Prima che la melatonina fosse introdotta, ogni partecipante descriveva lo <i>stress</i> che il disturbo del sonno del loro bambino aveva sull'intera famiglia, nonché la loro disperazione nel trovare una soluzione: molti di loro hanno attribuito la mancanza di sonno come fattore precipitante per il comportamento diurno scadente. La mancanza di sonno dei genitori ha reso il loro funzionamento diurno più impegnativo e le semplici attività quotidiane sono diventate più difficili. I partecipanti avevano provato un senso di disperazione prima dell'utilizzo della melatonina, non solo a causa dell'impatto negativo di sonno disturbato su tutta la famiglia, ma anche perché tutte le tecniche tentate in precedenza avevano fallito.</p> <p><i>La naturalezza percepita della melatonina:</i> Quando è stato suggerito il trattamento con melatonina, la sua accettabilità è aumentata se il medico del bambino o la ricerca indipendente avevano descritto la melatonina come un ormone naturale del corpo umano. Il fatto che la melatonina esogena fosse percepita come naturale veniva spesso descritto come rassicurante, e molti genitori erano increduli che un composto naturale efficace fosse disponibile e in grado di ripristinare il funzionamento della famiglia.</p> <p><u>Vita con Melatonina</u></p> <p><i>Efficacia:</i> la melatonina è risultata immediatamente efficace nell'alleviare i disturbi del sonno di 15 bambini: da alcuni genitori è stata segnalata per aiutare i bambini ad addormentarsi e da altri per mantenere il sonno del loro bambino. I genitori hanno inoltre descritto un miglioramento del comportamento diurno del loro bambino: il ciò ha ulteriormente alleviato lo <i>stress</i> dei genitori e ha contribuito a ripristinare la qualità di vita. L'efficacia della melatonina ha prodotto un senso di sollievo per il fatto che, dopo anni di difficoltà, finalmente era stata scoperta una soluzione. Incredulità ed emozioni positive sono state sperimentate dopo l'introduzione di questa terapia. Alcuni genitori hanno tentato di testare l'effetto placebo dando al loro figlio una sostanza che sembrava essere melatonina, senza dirlo al bambino; tuttavia, con questa strategia, non è stato osservato alcun effetto di induzione del sonno. Quando i genitori hanno smesso di usare la melatonina per un breve periodo, per provare l'effetto, sono state osservate risposte diverse: in alcuni bambini l'effetto della melatonina è durato per alcuni giorni dopo la sospensione della melatonina, in altri invece l'effetto</p>

	<p>terminò immediatamente. Il disturbo del sonno stesso è stato descritto in modo diverso tra le famiglie, alcuni genitori hanno descritto disturbi dell'insorgenza del sonno, mentre altri hanno descritto disturbi nel mantenimento del sonno: la melatonina è stata considerata efficace indipendentemente dal tipo di disturbo del sonno. L'aumento della dose di melatonina, laddove era necessario, è stato percepito come sicuro e accettabile, grazie alla naturalezza attribuita al farmaco. L'uso della melatonina è stato anche visto come un modo per fornire ai genitori il tempo di riposarsi durante la notte.</p> <p><i>Costo:</i> ogni partecipante intervistato ha commentato il costo della melatonina, che in Australia non è sovvenzionata dal governo. Molti dei partecipanti avevano una copertura sanitaria privata ed erano in grado di reclamare una parte dei costi; nonostante ciò, la melatonina era ancora percepita come costosa. Alcune famiglie hanno evitato l'onere dei costi ottenendo la melatonina da un sito <i>online</i>. Nonostante i costi elevati, tutti i genitori hanno percepito i benefici della melatonina proporzionalmente maggiori.</p> <p><u>Futuro</u></p> <p><i>Utilizzo a lungo termine:</i> i genitori avevano opinioni divergenti su quanto a lungo avrebbero lasciato che il loro bambino assumesse la melatonina; alcuni erano felici che il bambino usasse la melatonina a tempo indeterminato, altri erano incerti e ritenevano che la melatonina fosse un intervento da utilizzare a breve termine. Queste percezioni sembravano dipendere dalla gravità del disturbo del sonno: maggiore era l'impatto negativo, maggiore era l'accettabilità dell'uso a lungo termine. La durata prevista del trattamento dipendeva anche dalla quantità di ricerca effettuata dal partecipante e quindi se fossero state trovate informazioni sull'uso di questo farmaco a lungo termine. Nel complesso, molti hanno considerato i benefici della melatonina superiori alle conseguenze che si sarebbero potute sviluppare a lungo termine. Molti partecipanti hanno espresso il desiderio di maggiori informazioni sulla melatonina e sul suo uso a lungo termine, per consentire loro di prendere decisioni consapevoli.</p> <p><i>Desiderio di maggiori informazioni e relazioni migliori con i prescrittori:</i> i genitori non solo hanno espresso il desiderio di avere maggiori informazioni sulla melatonina, bensì hanno ritenuto che i medici di famiglia dovrebbero essere più informati sulla melatonina e dovrebbero essere consapevoli dell'impatto negativo della mancanza di sonno sulla vita quotidiana: i genitori hanno percepito che i medici di base hanno scarse conoscenze in merito alla melatonina. Per i partecipanti l'accesso alle informazioni relative alla melatonina è stato difficile, essi hanno quindi espresso il desiderio che i professionisti della salute fossero in grado di fornire loro maggiori informazioni.</p> <p><u>Conclusione:</u></p> <p>Il disturbo del sonno nei bambini è un problema reale e dannoso che molte famiglie vivono e la melatonina è stata percepita come un'opzione efficace per il miglioramento dei disturbi del sonno nel bambino e nel migliorare il loro comportamento, nonché nel ripristinare il funzionamento della famiglia.</p>
Criticità e punti di forza	Dato che i disturbi del sonno che affliggono i bambini vanno ad influire sul benessere generale della famiglia, è interessante ascoltare il parere di quest'ultima sulla terapia con melatonina.
Score	5/6: articolo di alta qualità

9.1.4. Quarto articolo: *Melatonin for Sleep in Children with Autism: A Controlled Trial Examining Dose, Tolerability, and Outcomes*

Autore e data	Beth A. Malow; Karen W. Adkins; Susan G. McGrew; Lily Wang; Suzanne E. Goldman; Diane Fawkes e Courtney Burnette 2012
Titolo	<i>Melatonin for Sleep in Children with Autism: A Controlled Trial Examining Dose, Tolerability, and Outcomes</i>
Design	Studio pilota: <i>Controlled trial - studio open-dose-escalation</i>
Scopo	Lo scopo di questo studio è quello di esaminare la dose, la tollerabilità e i risultati ottenuti dall'utilizzo della melatonina per la gestione dei disturbi del sonno in bambini con disturbo dello spettro autistico. L'obiettivo principale dello studio è valutare la possibile efficacia terapeutica della melatonina.
Campione e setting	<p>Per mezzo di cliniche e della comunità (ad esempio, società locale di autismo, scuole pubbliche), sono stati distribuiti dei volantini dati ai potenziali partecipanti, accompagnati da lettere ed e-mail ai professionisti a cui hanno fatto riferimento: sono stati reclutati bambini di età compresa tra 3 e 10 anni con una diagnosi clinica di disturbo dello spettro autistico, i cui genitori hanno riportato un ritardo di 30 minuti o più nell'insorgenza del sonno, in tre o più notti a settimana. Un coordinatore dello studio era responsabile dello <i>screening</i> di tutti i potenziali partecipanti al fine di garantire che i suddetti criteri fossero soddisfatti. I genitori di questi bambini hanno fornito il consenso informato e sono stati arruolati nel protocollo per iniziare le procedure di studio. I bambini al momento della ricerca erano liberi da farmaci psicotropi: è stata consentita solo l'assunzione di farmaci antistaminici e farmaci per la stitichezza. I genitori hanno concordato di evitare cambiamenti nei farmaci attuali o l'inizio di nuovi farmaci durante il periodo di partecipazione allo studio.</p> <p>Sono stati arruolati 46 partecipanti, ma solo 24 hanno completato tutte le procedure di studio.</p> <p>Sono stati esclusi dallo studio i bambini con sindrome X-fragile, sindrome di <i>Down</i>, neurofibromatosi o complesso sclerosi tuberosa e bambini che avevano avuto un attacco epilettico non febbrile non provocato negli ultimi due anni.</p>
Metodi e strumenti	<p>Il periodo studiato è della durata di 17 settimane. Durante la prima settimana i genitori hanno ricevuto un'ora di formazione strutturata sul sonno da parte del ricercatore principale. I genitori hanno ricevuto istruzioni relative all'orario adeguato di coricarsi e di svegliarsi e riguardo all'attigrafia. I bambini in questa fase sono stati sottoposti all'attigrafia per confermare che la latenza del sonno era di almeno 30 minuti in tre o più notti durante una settimana.</p> <p>In seguito, una fase di acclimatazione della durata di 1-2 settimane ha preceduto la somministrazione di melatonina supplementare: durante questa fase i genitori hanno dato ai loro bambini un liquido inerte, 30 minuti prima di andare a dormire, che era aromatizzato simile alla melatonina, al fine di abituare il bambino all'assunzione di un farmaco liquido prima di andare a letto. Dopo questo periodo ai bambini è stata quindi somministrata una soluzione liquida di melatonina (Natrol®), 30 minuti prima di andare a dormire, in base a un protocollo di dosaggio. La logica di questo progetto era di determinare la minor dose che fosse efficace e ben tollerata. Ai bambini è stato inizialmente somministrato 1 mg di melatonina per 3 settimane: se si è verificata una risposta soddisfacente si è continuato a</p>

	<p>somministrate l'attuale dosaggio di melatonina fino alla fine delle 14 settimane; al contrario, se non si è verificata una risposta soddisfacente alla dose di 1 mg, la dose è stata aumentata a 3 mg per tre settimane; se non si è verificata una risposta soddisfacente alla dose di 3 mg, la melatonina è stata aumentata a 6 mg per tre settimane; se non si è verificata una risposta soddisfacente alla dose di 6 mg, la melatonina è stata aumentata a 9 mg per tre settimane. Nelle ultime due settimane, il bambino ha continuato ad assumere la dose con cui si è ha ottenuto una risposta soddisfacente. Durante le 14 settimane di somministrazione di melatonina, ogni settimana ai genitori è stato chiesto di rivedere la scala degli effetti collaterali: al termine di ogni settimana sono stati contattati dal coordinatore per valutare quanto emerso da questa scala.</p> <p>I risultati sono stati misurati grazie all'attigrafia e grazie ai metodi di indagine compilati dai genitori: tutti i bambini indossavano il dispositivo Actiwatch® durante il protocollo di 17 settimane; il genitore ha inoltre compilato un diario del sonno giornaliero durante il protocollo di 17 settimane al fine di completare l'interpretazione dei dati ottenuta attraverso l'attigrafia. Per ciascun partecipante i parametri del sonno sono stati calcolati in ciascuna fase dello studio (basale, acclimatazione, trattamento): la principale variabile considerata era la latenza del sonno, tuttavia sono state esaminate variabili di risultato secondarie, come il tempo di sonno totale, l'efficienza del sonno (tempo di sonno totale/tempo a letto) e i risvegli notturni. Per quanto riguarda invece i moduli di indagine compilati dai genitori, questi ultimi hanno completato una serie di sondaggi i quali includevano il questionario sulle abitudini di sonno dei bambini (CSHQ), la <i>checklist</i> del comportamento del bambino (CBCL), la scala del comportamento ripetitivo riveduta (RBS-R) e la versione breve dell'indice di <i>Parenting Stress</i> (PSI-SF). Per ciascuna scala, per ogni partecipante, sono poi state confrontate le variazioni <i>pre</i> e <i>post</i>-trattamento.</p>
Risultati	<p>Dall'attigrafia è emerso che la latenza del sonno nei periodi di dosaggio di 1 mg e 3 mg ha mostrato che la risposta soddisfacente è stata raggiunta entro la prima settimana di trattamento. La durata del sonno, i risvegli notturni e l'efficienza del sonno non erano invece significativamente differenti con il trattamento con 1 mg - 3 mg di melatonina.</p> <p>Tutti i 24 bambini che hanno completato le procedure di studio hanno ottenuto una risposta soddisfacente alla melatonina a dosi comprese tra 1 mg e 6 mg. Sette bambini hanno ottenuto una risposta soddisfacente a 1 mg, 14 a 3 mg e solo 3 hanno richiesto 6 mg. L'età o il peso del bambino non erano associati alla risposta alla dose di melatonina.</p> <p>Dal questionario CSHQ è emerso che la durata totale del sonno è migliorata significativamente dopo il trattamento con melatonina. Anche la <i>checklist</i> del comportamento del bambino (CBCL), la scala del comportamento ripetitivo (RBS-R) e l'indice <i>Parenting Stress</i> (PSI-SF) sono migliorati significativamente dopo l'assunzione di melatonina.</p> <p>Solo un bambino ha presentato possibili effetti avversi lievi legati alla preparazione della melatonina (feci molli): tutti gli altri bambini hanno tollerato la melatonina senza difficoltà.</p> <p><u>Conclusioni:</u> da questo studio <i>open-dose-escalation</i> di melatonina supplementare è emerso che la maggior parte dei bambini ha risposto a una dose da 1 mg o 3 mg somministrata 30 minuti prima di andare a dormire, mostrando un miglioramento della latenza del sonno; questo miglioramento è stato osservato entro la prima settimana di somministrazione della dose efficace. Il farmaco è stato ben tollerato con effetti collaterali minimi e nessun cambiamento nei valori di laboratorio. In conclusione è possibile</p>

	<p>affermare che, grazie ai dati raccolti con l'attigrafia e con le indagini completate dai genitori focalizzate sul sonno e sul comportamento, sono emersi cambiamenti positivi grazie alla somministrazione di melatonina.</p>
Criticità e punti di forza	<p>Questi risultati forniscono informazioni uniche sul dosaggio, sulla tollerabilità e la sicurezza e sulle misure di <i>outcome</i> per l'uso della melatonina nei bambini in età pre-puberale con disturbo dello spettro autistico. I punti di forza del <i>design</i> utilizzato includono: partecipanti limitati a coloro che soddisfano i criteri clinici e di ricerca per l'ASD; dimensioni del campione relativamente grandi rispetto agli studi precedenti; protocollo standardizzato di educazione del sonno dei genitori somministrato prima del trattamento con melatonina; uso di misure oggettive di esito primario (attigrafia); <i>screening</i> per le comorbidità mediche che possono contribuire all'insonnia; valutazione dell'effetto del sonno migliorato sugli esiti comportamentali; e popolazione con ASD con intelligenza normale. I limiti sono invece: la mancanza di risultati significativi su alcune scale comportamentali e la non inclusione di un gruppo placebo; risultati meno generalizzabili alla popolazione autistica con ritardo del sonno, in cui alcuni bambini assumono farmaci (ad esempio antidepressivi e stimolanti) che interferiscono con il sonno o con enzimi epatici che metabolizzano la melatonina; e la non possibilità di commentare il dosaggio, la sicurezza e la tollerabilità della melatonina nei bambini di età superiore ai 10 anni o che sono entrati nella pubertà.</p>
Score	6/6: studio di alta qualità

9.1.5. Quinto articolo: *Melatonin Versus Placebo in Children with Autism Spectrum Conditions and Severe Sleep Problems Not Amenable to Behaviour Management Strategies: A Randomised Controlled Crossover Trial.*

Autore e data	Barry Wright; David Sims; Siobhan Smart; Ahmed Alwazeer; Ben Alderson-Day; Victoria Allgar; Clare Whitton; Heather Tomlinson; Sophie Bennett; Jenni Jardine; Nicola McCaffrey; Charlotte Leyland; Christine Jakeman e Jeremy Miles 2011
Titolo	<i>Melatonin Versus Placebo in Children with Autism Spectrum Conditions and Severe Sleep Problems Not Amenable to Behaviour Management Strategies: A Randomised Controlled Crossover Trial.</i>
Design	Studio controllato randomizzato (RCT) in doppio cieco - <i>crossover</i>
Scopo	L'obiettivo principale di questo studio è di confrontare la melatonina con il placebo, utilizzati insieme alla gestione comportamentale, nei bambini con disturbi dello spettro autistico, per il miglioramento della latenza del sonno, i risvegli notturni multipli e il tempo di sonno totale.
Campione e setting	<p>I bambini eleggibili per questo studio erano coloro che presentavano diagnosi di disturbo dello spettro autistico e che erano stati indirizzati per gravi problemi di sonno ai pediatri o ai servizi di salute mentale per bambini e adolescenti. Le diagnosi di ASD sono state fatte sulla base dei criteri diagnostici di ricerca dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (ICD-10).</p> <p>I bambini sono stati inclusi nello studio se presentavano disturbi del sonno come insonnia, latenza del sonno e eccessivi risvegli notturni o un tempo di sonno totale ridotto. Altri disturbi del sonno come terrori notturni, sonnambulismo o allucinazioni notturne non sono stati al centro di questa ricerca. Inoltre, poiché la gestione comportamentale dei disturbi del sonno è di solito la prima linea di trattamento, sono stati inclusi solo i bambini nei quali tale strategia non è risultata efficace. La fascia di età studiata era dai 3 ai 16 anni.</p> <p>I criteri di esclusione includevano i bambini precedentemente o attualmente trattati con la melatonina, quelli attualmente in terapia con farmaci psicotropi e quelli affetti da disturbi dello sviluppo o neurologici correlati, come la sindrome X-fragile o la sindrome di Rett.</p> <p>Sono quindi stati randomizzati 20 bambini (16 maschi e 4 femmine): 14 avevano autismo, 4 avevano autismo atipico e 2 avevano la sindrome di Asperger; l'età media era di 9 anni. Solo 16 bambini hanno completato lo studio.</p> <p>Lo studio è stato condotto in 4 centri specializzati, con esperienza nel trattamento di bambini con disturbi dello sviluppo e disturbi del sonno, che coprono le aree di York e Selby, Bradford e Airedale, Bolton e Harrogate. I centri fanno tutti parte di una rete di ricercatori sulla salute mentale infantile nel nord dell'Inghilterra.</p>
Metodi e strumenti	<p>Alle famiglie che hanno soddisfatto i criteri di inclusione sono state fornite le informazioni relative al contatto con i servizi clinici locali; se volevano procedere venivano indirizzati a una clinica di ricerca o potevano scegliere di incontrare un assistente di ricerca per ulteriori informazioni. Sono state seguite le procedure <i>standard</i> per il consenso informato.</p> <p>Gli interventi precedenti sono stati discussi con tutti i partecipanti per essere sicuri che a tutti loro fosse stata offerta un'adeguata gestione comportamentale e un supporto genitoriale per gestire tali problemi; poi, a</p>

tutte le famiglie a cui era stata data un'appropriata consulenza di gestione comportamentale, è stata offerta una sessione di aggiornamento. Come parte del supporto clinico, le famiglie hanno inoltre compilato diari del sonno per un periodo di un mese, per accertare il livello del disturbo del sonno; un mese dopo questi sono stati esaminati: il bambino è entrato nella fase dello studio della terapia solo se ha soddisfatto i criteri di inclusione e ha mostrato problemi di sonno significativi. Questi bambini sono poi stati assegnati a uno dei due bracci (gruppo A / gruppo B) utilizzando la randomizzazione in doppio cieco. Il disegno di studio è mostrato nella seguente tabella:

Gruppo	1 mese	3 mesi	1 mese	3 mesi	1 mese
Mese	1	2-3-4	5	6-7-8	9
A	Nessuna terapia	Melatonina	Washout	Placebo	Nessuna terapia
B		Placebo		Melatonina	

Per lo studio sono stati utilizzati un farmaco e un placebo fabbricati su richiesta. Ai genitori di ogni bambino sono stati dati un opuscolo informativo sullo studio, una confezione di farmaci ed una di placebo con le istruzioni. Inizialmente venivano somministrati 2 mg, 30-40 minuti prima del sonno programmato; la dose è poi stata aumentata dal genitore di 2 mg, ogni tre notti, fino a raggiungere una dose massima di 10 mg; nel caso in cui fosse stato raggiunto un sonno "buono" con una dose minore, il bambino è stato stabilizzato a tale dose. Il placebo abbinato seguiva lo stesso protocollo. Il placebo è stato fabbricato per essere in apparenza identico al farmaco attivo.

I cambiamenti nei modelli di sonno sono stati valutati utilizzando i diari del sonno, che sono stati completati giornalmente per 9 mesi dai genitori e poi raccolti da un ricercatore ogni mese. I diari documentavano l'inizio della *routine* della buonanotte, il momento in cui la capsula veniva assunta, i periodi di sonno, i risvegli notturni e il momento di risveglio mattutino. Inoltre, ulteriori aspetti del sonno, della salute e del comportamento, sono stati valutati utilizzando i seguenti questionari: questionario sulle difficoltà del sonno (SDQ); *checklist* dello sviluppo comportamentale (DBC); questionario sulla salute generale (GHQ); una scala completata dal genitore o dal *caregiver* principale riguardante la propria salute generale; e questionario sugli effetti collaterali (SEQ).

Le misure di *outcome* primario sono state definite come: 1) La latenza del sonno misurata in base al tempo trascorso dall'inizio della *routine* per andare a dormire, al sonno (è stato anche misurato il tempo trascorso dall'assunzione del farmaco, al sonno); 2) Tempo di sonno totale; 3) Numero di risvegli. I risultati secondari includevano i punteggi dei questionari e il conteggio degli effetti collaterali.

Risultati

Dati del diario del sonno: Indipendentemente dal gruppo di partenza, durante il trattamento con melatonina, rispetto a quello con placebo, è emersa una riduzione della latenza del sonno in media di 46,70 minuti; inoltre si è notata una diminuzione in media di 51,70 minuti durante il trattamento con melatonina, rispetto al placebo, per il tempo trascorso dall'assunzione del farmaco al sonno. C'è stata una significativa differenza tra la melatonina e il placebo anche per la durata del sonno: nel trattamento con melatonina il tempo di sonno totale è aumentato in media di 52,30 minuti. Per quanto riguarda i risvegli notturni, non ci sono invece state differenze significative. Per i 16 partecipanti che hanno completato entrambe le fasi dello studio, 12 partecipanti hanno raggiunto la dose massima di 10 mg quando assumevano il placebo, rispetto ai soli 6 partecipanti in trattamento con melatonina: la dose finale media di melatonina era 7 mg e variava da 2 a 10 mg. Questo studio mostra che la melatonina migliora il sonno in modo significativo in un gruppo

	<p>in cui la terapia comportamentale non è risultata efficace: sono stati osservati cambiamenti significativi per la latenza del sonno e il tempo di sonno totale, ma non per il numero di risvegli notturni.</p> <p><u>Checklist dello sviluppo comportamentale (DBC)</u>: confrontando i gruppi trattati con melatonina e con placebo, è emersa una differenza statisticamente significativa per la variazione del punteggio totale: con una differenza media di 6 punti.</p> <p><u>Questionario sulle difficoltà del sonno (SDQ)</u>: È emersa una differenza tra trattamento con melatonina e placebo, per quanto riguarda le difficoltà di sonno: si sono mostrati punteggi più bassi per il gruppo di trattamento con melatonina rispetto al trattamento con placebo.</p> <p><u>Questionario sugli effetti collaterali (SEQ)</u>: Confrontando la melatonina e il placebo, non ci sono state differenze statisticamente significative nelle frequenze di nessuno degli effetti indesiderati riportati sul questionario degli effetti collaterali (sonnolenza diurna, vertigini, mal di testa, vomito, dolori addominali, riduzione dell'appetito, umore basso, ansia, irritabilità, riduzione della vigilanza, confusione, pianto, diarrea, costipazione, eruzioni cutanee, mal di gola, mal d'orecchie, asma, febbre o convulsioni, lieve tremore o altro). Vi erano quattro effetti collaterali che apparivano "mai presenti" più spesso nel braccio placebo rispetto al braccio della melatonina: sonnolenza diurna (melatonina 35,3%, placebo 68,8%); riduzione dell'appetito (melatonina 35,3%, placebo 50%); riduzione della vigilanza (melatonina 58,8%, placebo 81,3%); e diarrea (melatonina 70,6%, placebo 87,5%). Queste differenze non erano statisticamente significative, ma le riportiamo qui per ulteriori studi da considerare. Non ci sono state invece differenze significative tra le segnalazioni di enuresi notturna. In generale non si sono verificati seri eventi avversi. Non sono stati segnalati casi di convulsioni o attacchi asmatici durante il processo.</p> <p><u>Questionario sulla salute generale (GHQ)</u>: il punteggio medio del questionario sulla salute generale alla fine del periodo di melatonina era 1,4; mentre alla fine del placebo era 3,2: la differenza media nel punteggio totale tra il trattamento e il placebo era 1,8 (4,3 DS). Questo non era un cambiamento statisticamente significativo.</p>
Criticità e punti di forza	<p>In questo studio non si è utilizzata l'attigrafia come misura oggettiva del sonno: il metodo è stato considerato, ma dato che i bambini con autismo potrebbero trovare l'apparecchio attigrafico interessante o fastidioso, si è pensato che sarebbe stato in grado di interferire con il sonno. Dato che studi precedenti mostrano una correlazione molto alta tra l'attigrafia e il diario del sonno compilato dai genitori, si è deciso di non usarla.</p> <p>Nonostante notevoli sforzi e messa in rete, sono stati reclutati solo 20 partecipanti. Il reclutamento si è rivelato difficile a causa del gran numero di bambini con autismo che stavano già assumendo melatonina.</p> <p>Tuttavia, sono stati riscontrati alti livelli di significatività che mostrano i benefici della melatonina rispetto al placebo per migliorare il sonno nei pazienti con disturbi dello spettro autistico.</p>
Score	6/6: studio di alta qualità

9.1.6. Sesto articolo: *Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial*

Autore e data	Flavia Cortesi; Flavia Giannotti; Teresa Sebastiani; Sara Panunzi e Donatella Valente 2012
Titolo	<i>Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial</i>
Design	Studio randomizzato controllato (RCT)
Scopo	Gli obiettivi dello studio erano, in primo luogo, determinare l'efficacia dei tre trattamenti attivi in confronto al placebo. In secondo luogo l'obiettivo era invece quello di confrontare la terapia combinata (melatonina + terapia comportamentale) con la sola terapia della melatonina o con la sola terapia comportamentale.
Campione e setting	<p>I criteri di inclusione erano: età tra i 4 e i 10 anni; diagnosi di ASD; latenza di inizio del sonno e veglia dopo l'insorgenza del sonno maggiore a 30 minuti, che si sono verificati in 3 o più notti a settimana; e assenza di altre gravi condizioni neurologiche, psichiatriche o mediche. Questi criteri dovevano essere soddisfatti 3 mesi prima dello <i>screening</i> e di nuovo durante il periodo di rodaggio della registrazione quotidiana dei dati del sonno da parte dei genitori della durata di 14 giorni. Nessun soggetto era obeso e i genitori non riportavano disturbi respiratori durante il sonno o disturbi del movimento del sonno al momento dello studio. Tutti i soggetti erano liberi da medicinali da almeno 6 mesi prima dell'inizio dello studio e per tutto lo studio. Durante lo <i>screening</i> iniziale i genitori hanno completato la <i>checklist</i> del comportamento del bambino, al fine di escludere i comportamenti associati e le comorbidità psichiatriche osservati frequentemente nei bambini ASD: i bambini che hanno riportato un punteggio superiore a 70 non sono stati inclusi in questo studio. I bambini attualmente in psicoterapia o che ricevono altri interventi comportamentali, così come le famiglie attualmente in terapia familiare, non sono stati arruolati.</p> <p>Più di 185 bambini hanno soddisfatto i criteri di inclusione: 160 pazienti sono stati randomizzati; di questi, 144 hanno completato lo studio, ma solo 134 sono risultati adatti per le analisi. 35 bambini hanno ricevuto la terapia combinata, 34 la sola terapia di melatonina, 33 la sola terapia comportamentale e 32 il placebo.</p> <p>I partecipanti sono stati indirizzati al Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria dello Sviluppo presso l'Università di Roma "La Sapienza".</p>
Metodi e strumenti	Il comportamento del sonno è stato valutato utilizzando il questionario sulle abitudini di sonno dei bambini (CSHQ) somministrato ai genitori. Ogni bambino è inoltre stato monitorato attraverso l'attigrafia; è stato altamente raccomandato che i genitori registrassero simultaneamente un diario del sonno per monitorare e correggere i potenziali artefatti e guasti: se i genitori annotavano sul diario del sonno che il loro bambino era malato o aveva avuto una notte insolita, i dati della notte venivano scartati. Le misurazioni del sonno ottenute attraverso l'attigrafia sono state il tempo trascorso dal momento in cui i genitori annotavano di aver spento le luci al primo momento di sonno misurato con l'attigrafo, la durata totale del sonno (esclusa la latenza del sonno e i risvegli dopo l'insorgenza del sonno), il numero di risvegli notturni e la loro durata. È stata calcolata anche l'efficienza del sonno, valutando il

	<p>rapporto tra il tempo totale di sonno e il tempo totale nel letto. I genitori, al momento di andare a letto e durante i risvegli notturni di cui erano a conoscenza, venivano istruiti a controllare il loro bambino ogni 5 minuti, per controllare se era sveglio o addormentato: se dormiva veniva loro chiesto di annotare il sonno del loro bambino in blocchi di 30 minuti.</p> <p>Dopo la valutazione iniziale, i partecipanti sono stati assegnati casualmente a uno dei 4 interventi terapeutici: i soggetti nei gruppi melatonina e placebo, nonché i loro medici, non erano al corrente di quale terapia stessero ricevendo.</p> <table border="1" data-bbox="448 495 1441 1458"> <tr> <td data-bbox="448 495 943 1458"> <p><u>Terapia comportamentale:</u> basandosi su ricerche precedenti è stato progettato un programma di trattamento comportamentale per ridurre l'insonnia in bambini con ASD. Dopo la valutazione iniziale, ogni famiglia che ha ricevuto la terapia comportamentale ha partecipato a quattro sedute settimanali di trattamento individuale somministrate presso la clinica universitaria ambulatoriale, ciascuna della durata di circa 50 minuti. Il trattamento consisteva in un intervento multifattoriale focalizzato sul sonno che coinvolgeva componenti cognitive, comportamentali ed educative: la componente cognitiva era focalizzata ad aiutare a riconoscere la cognizione distorta del sonno e mirava a modificare credenze e atteggiamenti disfunzionali sul sonno; le componenti comportamentali ed educative invece consistevano in una serie di istruzioni orali sulla gestione del sonno di un bambino, l'identificazione delle condizioni di sonno disadattive specifiche del paziente e l'implementazione di metodi per sostituire le cattive abitudini del sonno con comportamenti più appropriati. Inoltre i genitori hanno partecipato a sessioni di terapia comportamentale personalizzate ogni semestre: il focus delle sessioni di mantenimento era sul consolidamento delle strategie di trattamento apprese durante la terapia iniziale e sullo sviluppo di metodi per affrontare l'insonnia residua. Le sedute sono state condotte da psicologi esperti.</p> </td> <td data-bbox="943 495 1441 1010"> <p><u>Terapia con melatonina:</u> ai partecipanti assegnati al gruppo melatonina, è stata somministrata per via orale (circa alle 21:00 di ogni sera) una dose di melatonina a rilascio controllato da 3 mg; le modifiche alla dose non erano consentite. Il prodotto utilizzato in questo studio contiene un preparato di melatonina di elevata purezza (99,9%), formulato per fornire 1 mg di principio attivo a rilascio rapido e 2 mg a rilascio controllato per un periodo di 6 ore dopo l'assunzione: i partecipanti si sono incontrati presso la clinica ambulatoriale ogni 2 settimane per una riunione di 15 minuti per segnalare gli effetti avversi e per ottenere le pillole di dosaggio per le successive 2 settimane.</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="448 1010 943 1294"></td> <td data-bbox="943 1010 1441 1294"> <p><u>Placebo:</u> i partecipanti assegnati a questo gruppo sono stati trattati secondo un protocollo identico a quelli che ricevono farmaci attivi: il placebo è stato realizzato nella stessa formulazione della melatonina e non vi sono differenze di aspetto, odore o sapore tra le pillole attive e inattive.</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="448 1294 943 1458"></td> <td data-bbox="943 1294 1441 1458"> <p><u>Terapia combinata:</u> i partecipanti appartenenti a questo gruppo hanno ricevuto sia melatonina che terapia comportamentale.</p> </td> </tr> </table> <p>Per valutare l'aderenza alle raccomandazioni è stato chiesto ai genitori quanti giorni alla settimana hanno seguito il regime di tale terapia: i bambini che non hanno assunto più del 20% del farmaco e che non hanno seguito le raccomandazioni della terapia comportamentale sono stati considerati non conformi.</p> <p>I risultati primari consistevano nella differenza tra i gruppi nel cambiamento medio dall'inizio alla fine del trattamento nel tempo totale di sonno, nella latenza del sonno e nei risvegli notturni. I dati sono inoltre stati analizzati statisticamente utilizzando un sistema computerizzato.</p>	<p><u>Terapia comportamentale:</u> basandosi su ricerche precedenti è stato progettato un programma di trattamento comportamentale per ridurre l'insonnia in bambini con ASD. Dopo la valutazione iniziale, ogni famiglia che ha ricevuto la terapia comportamentale ha partecipato a quattro sedute settimanali di trattamento individuale somministrate presso la clinica universitaria ambulatoriale, ciascuna della durata di circa 50 minuti. Il trattamento consisteva in un intervento multifattoriale focalizzato sul sonno che coinvolgeva componenti cognitive, comportamentali ed educative: la componente cognitiva era focalizzata ad aiutare a riconoscere la cognizione distorta del sonno e mirava a modificare credenze e atteggiamenti disfunzionali sul sonno; le componenti comportamentali ed educative invece consistevano in una serie di istruzioni orali sulla gestione del sonno di un bambino, l'identificazione delle condizioni di sonno disadattive specifiche del paziente e l'implementazione di metodi per sostituire le cattive abitudini del sonno con comportamenti più appropriati. Inoltre i genitori hanno partecipato a sessioni di terapia comportamentale personalizzate ogni semestre: il focus delle sessioni di mantenimento era sul consolidamento delle strategie di trattamento apprese durante la terapia iniziale e sullo sviluppo di metodi per affrontare l'insonnia residua. Le sedute sono state condotte da psicologi esperti.</p>	<p><u>Terapia con melatonina:</u> ai partecipanti assegnati al gruppo melatonina, è stata somministrata per via orale (circa alle 21:00 di ogni sera) una dose di melatonina a rilascio controllato da 3 mg; le modifiche alla dose non erano consentite. Il prodotto utilizzato in questo studio contiene un preparato di melatonina di elevata purezza (99,9%), formulato per fornire 1 mg di principio attivo a rilascio rapido e 2 mg a rilascio controllato per un periodo di 6 ore dopo l'assunzione: i partecipanti si sono incontrati presso la clinica ambulatoriale ogni 2 settimane per una riunione di 15 minuti per segnalare gli effetti avversi e per ottenere le pillole di dosaggio per le successive 2 settimane.</p>		<p><u>Placebo:</u> i partecipanti assegnati a questo gruppo sono stati trattati secondo un protocollo identico a quelli che ricevono farmaci attivi: il placebo è stato realizzato nella stessa formulazione della melatonina e non vi sono differenze di aspetto, odore o sapore tra le pillole attive e inattive.</p>		<p><u>Terapia combinata:</u> i partecipanti appartenenti a questo gruppo hanno ricevuto sia melatonina che terapia comportamentale.</p>
<p><u>Terapia comportamentale:</u> basandosi su ricerche precedenti è stato progettato un programma di trattamento comportamentale per ridurre l'insonnia in bambini con ASD. Dopo la valutazione iniziale, ogni famiglia che ha ricevuto la terapia comportamentale ha partecipato a quattro sedute settimanali di trattamento individuale somministrate presso la clinica universitaria ambulatoriale, ciascuna della durata di circa 50 minuti. Il trattamento consisteva in un intervento multifattoriale focalizzato sul sonno che coinvolgeva componenti cognitive, comportamentali ed educative: la componente cognitiva era focalizzata ad aiutare a riconoscere la cognizione distorta del sonno e mirava a modificare credenze e atteggiamenti disfunzionali sul sonno; le componenti comportamentali ed educative invece consistevano in una serie di istruzioni orali sulla gestione del sonno di un bambino, l'identificazione delle condizioni di sonno disadattive specifiche del paziente e l'implementazione di metodi per sostituire le cattive abitudini del sonno con comportamenti più appropriati. Inoltre i genitori hanno partecipato a sessioni di terapia comportamentale personalizzate ogni semestre: il focus delle sessioni di mantenimento era sul consolidamento delle strategie di trattamento apprese durante la terapia iniziale e sullo sviluppo di metodi per affrontare l'insonnia residua. Le sedute sono state condotte da psicologi esperti.</p>	<p><u>Terapia con melatonina:</u> ai partecipanti assegnati al gruppo melatonina, è stata somministrata per via orale (circa alle 21:00 di ogni sera) una dose di melatonina a rilascio controllato da 3 mg; le modifiche alla dose non erano consentite. Il prodotto utilizzato in questo studio contiene un preparato di melatonina di elevata purezza (99,9%), formulato per fornire 1 mg di principio attivo a rilascio rapido e 2 mg a rilascio controllato per un periodo di 6 ore dopo l'assunzione: i partecipanti si sono incontrati presso la clinica ambulatoriale ogni 2 settimane per una riunione di 15 minuti per segnalare gli effetti avversi e per ottenere le pillole di dosaggio per le successive 2 settimane.</p>						
	<p><u>Placebo:</u> i partecipanti assegnati a questo gruppo sono stati trattati secondo un protocollo identico a quelli che ricevono farmaci attivi: il placebo è stato realizzato nella stessa formulazione della melatonina e non vi sono differenze di aspetto, odore o sapore tra le pillole attive e inattive.</p>						
	<p><u>Terapia combinata:</u> i partecipanti appartenenti a questo gruppo hanno ricevuto sia melatonina che terapia comportamentale.</p>						
<p>Risultati</p>	<p>Confronti tra prima e durante il trattamento hanno rivelato che i soggetti in tutti e 3 i gruppi attivi erano migliorati maggiormente rispetto a quelli trattati con placebo: tuttavia i dati suggeriscono che il gruppo trattato con terapia combinata ha avuto una tendenza maggiore a produrre tassi di miglioramento rispetto a uno di quelli trattati con una terapia singola.</p> <p>Va però notato che la sola terapia con la melatonina era più efficace della sola terapia comportamentale nel migliorare il ritardo nell'insorgenza del sonno, i risvegli notturni e la durata del sonno. La terapia comportamentale</p>						

	<p>sembrava essere leggermente più efficace nel ridurre la sottoscala dell'ansia del sonno.</p> <p>La melatonina è stata ben tollerata e non sono stati segnalati o osservati effetti avversi; gli esami del sangue e le analisi delle urine non hanno mostrato anomalie e nessuno ha dovuto interrompere lo studio a causa di effetti collaterali. Inoltre, nessuno dei genitori ha riportato una perdita di risposta al farmaco durante il periodo di trattamento.</p> <p>I risultati di questo ampio studio randomizzato controllato di 12 settimane con placebo mostrano l'efficacia sia della melatonina che della terapia cognitivo-comportamentale nel trattamento dell'insonnia del sonno nei bambini con ASD. Coloro che hanno ricevuto un trattamento attivo sono riusciti a mantenere il sonno in modo più efficiente rispetto a quelli del gruppo placebo. Tuttavia, dei tre trattamenti attivi, la melatonina in combinazione con terapia cognitivo-comportamentale, è stata la più efficace nel ridurre i sintomi di insonnia, seguita dal solo melatonina e poi dal gruppo con terapia comportamentale, rispetto al gruppo placebo.</p> <p>I risultati di questo studio indicano che tutte le tre opzioni di trattamento possono essere raccomandate: viene riportata l'efficacia della melatonina a rilascio controllato nell'iniziare e mantenere il sonno; la terapia comportamentale ha leggermente migliorato la latenza del sonno, ma è stata meno efficace nel migliorare il mantenimento del sonno. Tuttavia, la terapia combinata (terapia comportamentale + melatonina) produce ulteriori miglioramenti.</p>
<p>Criticità e punti di forza</p>	<p>I risultati ottenuti attraverso questo studio estendono quelli di precedenti ricerche, che hanno studiato l'efficacia della melatonina da sola, sia in forma rapida che in formulazione a rilascio prolungato.</p> <p>Alcune limitazioni di questo studio dovrebbero essere prese in considerazione: innanzitutto, questo studio ha valutato solo gli effetti del trattamento durante una durata limitata di 12 settimane, non riuscendo a valutare l'efficacia a medio e lungo termine e il guadagno del trattamento dopo l'interruzione di quest'ultimo; in secondo luogo, i risultati non possono essere generalizzati ai pazienti che hanno altri disturbi, i quali sono stati esclusi dal protocollo; in terzo luogo, i genitori hanno accettato di rispettare il regime di trattamento, il che implica una certa motivazione che potrebbe non essere presente in tutti i casi: pertanto, i risultati attuali possono essere di parte e potrebbero sovrastimare o sottostimare l'efficacia dei trattamenti. Infine, i disturbi del sonno come la sindrome da apnea ostruttiva del sonno o i movimenti periodici degli arti sono stati esclusi clinicamente, ma non è stato eseguito alcuno <i>screening</i> con polisonnografia, quindi non si può escludere che alcuni di questi pazienti possano essere stati arruolati nello studio.</p>
<p>Score</p>	<p>6/6: articolo di alta qualità</p>

Lavoro di Tesi approvato in data:.....