Leticia Maria Santoro Franco Azevedo Soster

**Análise da microarquitetura do sono (padrão alternante cíclico) na
polissonografia de crianças com enurese noturna monossintomática**

Tese apresentada à
Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo
para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Neurologia

Orientadora: Dra. Rosana
Souza Cardoso Alves

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Azevedo Soster, Leticia Maria Santoro Franco

Análise da microarquitetura do sono (padrão alternante cíclico) na polissonografia de crianças com enurese noturna monossintomática / Leticia Maria Santoro Franco Azevedo Soster. -- São Paulo, 2015.

Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.

Orientadora: Rosana Souza Cardoso Alves.

Descritores: 1.Polissonografia 2.Fases do sono/fisiologia 3.Transtornos do sono/fisiopatologia 4.Transtornos do despertar do sono 5.Enurese noturna/fisiopatologia 6.Ritmo circadiano/fisiologia 7.Nível de alerta/fisiologia 8.Periodicidade 9.Eletroencefalografia 10.Parassonias 11.Adolescente 12.Criança

USP/FM/DBD-377/15

Dedicatória

*Aos meus pais, Eurico e Lana, e ao Fernando pelo
incondicional amor, apoio, presença e suporte. Isso não teria sido possível
sem vocês.*

Agradecimentos especiais

À minha orientadora, Dra. Rosana Cardoso Alves, pela amizade construída ao longo deste trabalho, pela atenção, carinho, acolhimento e principalmente, por acreditar em mim e apoiar minhas ideias.

Ao Dr Oliviero Bruni, pela disponibilidade em ensinar CAP, rever minhas análises, refazer comigo as análises estatísticas e discutir incessantemente todos os assuntos que tive dúvida.

À Dra. Eliana Garzon, por me ensinar neurofisiologia com maestria, mas principalmente pelo exemplo profissional, pela grande participação na minha formação, por me mostrar os caminhos, me dar oportunidades, incentivar e estar sempre pronta a discutir e aconselhar.

À Dra. Vera Hermina Kalika Koch, por me acolher como uma filha na equipe que liderava, e confiar no meu trabalho.

À Simone Fagundes Nascimento Sammour, minha querida amiga, que foi o coração de todo este trabalho com as crianças enuréticas, e que, cuidando dos pacientes, permitiu que eu focasse as energias no estudo do sono, estando sempre disposta a discutir e ajudar em tudo o que foi necessário.

À Adrienne Suri Lebl e Rita Pavione, por fazerem mais forte o grupo multidisciplinar.

À Dra Stella Tavares e ao Dr Flávio Alóe (*in memorian*), pela paciência, carinho e dedicação com que me ensinaram a Medicina do Sono.

Ao Dr Raffaele Ferri, pelas análises estatísticas e estar disponível para tirar minhas dúvidas.

À Luana Novelli, pela ajuda com os exames enquanto eu aprendia a analisar CAP.

Às técnicas Karina Nodare, Priscila Borges e Maria Inês Lopes, por realizarem os exames de PSG com dedicação e cuidado primorosos.

Aos amigos da Seção de Eletroencefalografia, especialmente Dra. Joaquina Andrade, por me apoiar e compreender minhas ausências no período de execução deste trabalho.

Aos amigos e professores da Neurologia Infantil e da Medicina do Sono pelos ensinamentos, pela torcida e por me inspirarem na profissão.

À equipe do SADT do ICr, que deu o suporte que necessitávamos para a realização dos exames, em especial à Elaine Fittipaldi e à Enfermeira Maria de Fátima Oliveira.

À minha família, que entendeu todos os momentos em que eu estava distante (ou que roubava nossa mãe!) para a execução deste trabalho.

À Isamoura Nakahara, por seu amor imenso, pelo carinho em me receber em sua sala e toda ajuda no processo de recrutamento dos pacientes controles.

À FAPESP, Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo, pelo apoio financeiro ao trabalho, projeto da Dra. Vera Hermina Kalika Koch, sob protocolo 2011/17589-1.

*“Viver é crer que o mundo tem jeito – e fazer-se um
operário da mudança.”*

Tenório Telles

Normatização adotada

Referências - adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos de periódicos de acordo com *List of Journals indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUCAO	1
1.1 O Sono na Criança.....	2
1.1.1. O Padrão normal do sono na criança	2
1.1.1 A Neurobiologia do sono e o papel do despertar	5
1.2 Transtornos do despertar na criança	9
1.2.1 Enurese Noturna	10
1.2.1.1 Definição	10
1.2.1.2 Fisiopatologia	11
1.2.1.3 Comorbidades	12
1.2.1.3.1 Transtorno do Deficit de Atenção e Hiperatividade	12
1.2.1.3.2 Transtornos Respiratórios do Sono.....	14
1.3 Enurese noturna e sono.....	15
1.3.1 Estudos de estrutura do sono no paciente com enurese.....	16
1.3.2 Análise do sono através do Padrão Alternante Cíclico - <i>Cyclic Alternating Pattern: CAP</i>	17
1.3.2.1 Neurofisiologia e neurobiologia do CAP	25
2 RELEVÂNCIA E OBJETIVO	32

3	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	36
4.1	Procedimento para seleção dos pacientes	36
4.2	Definição da amostra	36
4.2.1	Grupo com Enurese Noturna.....	36
4.2.1.1	Critérios de inclusão.....	37
4.2.1.2	Critérios de exclusão.....	37
4.2.2	Grupo controle.....	37
4.2.2.1	Critérios de inclusão.....	38
4.2.2.2	Critérios de exclusão.....	38
4.3	Avaliação clínica de triagem.....	38
4.4	Avaliação do quadro relacionado ao sono.....	39
4.4.1	Escala de Distúrbios de Sono para Crianças - <i>Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC)</i>	39
4.4.2	Questionário de Berlim - <i>Berlin Questionnaire (BQ)</i>	39
4.4.3	Escala de Sonolência de Epworth	40
4.4.4	Diário de sono	40
4.4.5	Polissonografia de noite inteira	40
4.5	Análise estatística	43
5	DESENHO DO ESTUDO.....	45
6	RESULTADOS	47
6.1	Idade e sexo	47
6.2	Questionários do sono.....	48
6.2.1	Escala de sonolência de Epworth e Questionário de Berlin ...	48

6.2.2	Escala de distúrbios de sono para crianças	48
6.3	Diário de sono	48
6.4	Índice de apneia e hipopneia	49
6.5	Macroarquitetura do sono	49
6.6	Microarquitetura do sono	51
7	DISCUSSÃO	57
8	CONCLUSÕES	64
9	ANEXOS	66
	Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética	67
	Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	69
	Anexo C – Escala de Distúrbios de Sono em Crianças	72
	Anexo D – Questionário de Berlim	74
	Anexo E – Escala de Sonolência de Epworth	76
	Anexo F – Diário de Sono	77
10	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	78

LISTA DE ABREVIATURAS

s segundos

h hora

Hz Hertz

μV microvolts

mm milímetros

min minutos

LISTA DE SIGLAS

NREM	Sono não <i>Rapid Eye Movement</i>
REM	Do inglês <i>Rapid Eye Movement</i>
EN	Enurese noturna
EEG	Eletroencefalograma
ENM	Enurese noturna monossintomatica
ENNM	Enurese noturna não monossintomatica
ICCS	Do inglês <i>International Children Continence Society</i>
SAOS	Síndrome da apneia obstrutiva do sono
MPM	Movimento periódico dos membros
CAP	Do inglês, <i>Cyclic Alternating Pattern</i>
AASM	Do inglês, American Academy of Sleep Medicine
ECG	Eletrocardiograma
TDAH	Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade
DP	Desvio padrão
IAH	Índice de apneia e hipopneia
TRS	Transtorno Respiratório do Sono
TIB	Do inglês, <i>time in bed</i> , tempo de cama
SPT	Do inglês, <i>sleep period time</i> , período de tempo de sono
TST	Do inglês, <i>total sleep time</i> , tempo total de sono
SOL	Do inglês, <i>sleep onset latency</i> , latência para o início de sono
SS-h	Do inglês, <i>stage shift</i> , mudanças de estágios, por hora de sono
WASO	Do inglês, <i>wake after sleep onset</i> , tempo de vigília após o início do sono
SWS	Do inglês, <i>slow wave sleep</i> , sono de ondas lentas, ou N3
F3	Eletrodo frontal esquerdo
C3	Eletrodo central esquerdo
O1	Eletrodo occipital esquerdo
A2	Eletrodo auricular direito
A1	Eletrodo auricular esquerdo
F4	Eletrodo frontal direito

C4	Eletrodo central direito
O2	Eletrodo occipital direito
ICr	Instituto da Criança
FDS	Fim de semana
ANCOVA	Análise de covariância
NS	Não significativa

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Página de 60s do exame de PSG mostrando em cinza as fases de ativação eletrocortical A (fases CAP A). Figura extraída do exame de paciente enurético do atual estudo. 18

Figura 2. Representação esquemática da fase A1 do CAP, onde são observadas ativações eletrocorticais em frequências lentas, delta, sem modificação no tônus ou eletrocardiograma. 19

Figura 3. Representação esquemática da fase A2 do CAP, onde são observadas ativações eletrocorticais em frequências lentas, delta, beta e alfa, com leve modificação no tônus e eletrocardiograma. 20

Figura 4. Representação esquemática da fase A3 do CAP, onde são observadas ativações eletrocorticais em frequências rápida, beta e alfa, com modificação no tônus e aumento eletrocardiograma, além de artefato de movimentação..... 21

Figura 5. Representação esquemática de uma sequência CAP em página de 90s de PSG, com análise do espectro de onda de cada subtipo CAP..... 22

Figura 6. Histograma de distribuição do número de fases CAP A (somados a cada 5min) ao longo da noite de sono. Em branco a fase A1 e em preto as fases A2+A3. Histograma obtido do exame de criança normal participante do estudo..... 23

Figura 7. Distribuição das taxas de CAP (A1 e A2+A3) segundo a idade. 25

Figura 8. Hipnograma evidenciando uma noite de sono, com as marcações das fases CAP em barras verticais..... 28

Figura 9. Distribuição da microarquitetura do sono ao longo da noite em um paciente enurético. Fases de sono descritas à esquerda e barra de tempo com divisão a cada 20 minutos e hastes coloridas sobre o hipnograma representando fases CAP (em vermelho A1)..... 53

Figura 10. Histograma de distribuição do número de fases CAP A (a cada 5min) ao longo da noite de sono em paciente com EN, evidenciando grande quantidade de CAP A1 em relação a A2 e A3. Em branco a fase A1 e em preto as fases A2+A3..... 53

Figura 11. Histograma de distribuição das fases do CAP entre o sono de não ondas lentas (N1 e N2, NSWs) e sono de ondas lentas (N3, SWS), comparando-se o grupo controle e o enurético em cada situação. ... 54

Figura 12. Distribuição dos intervalos entre as fases CAP nos estágios N1 e N2 (S1 e S2) e N3 (SWS) nos controles e enuréticos..... 55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição dos pacientes e controles segundo média de idade. 48

Tabela 2. Distribuição dos pacientes e controles segundo idade de IAH. 49

Tabela 3. Distribuição dos pacientes e controles segundo os parâmetros de macroestrutura do sono. 50

Tabela 4. Distribuição dos pacientes e controles segundo os itens de análise da microestrutura do sono. 52

RESUMO

Azevedo Soster, LMSF. **Análise da microarquitetura do sono (padrão alternante cíclico) na polissonografia de crianças com enurese noturna monossintomática** [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Introdução: A enurese noturna (EN) é considerada como a eliminação de urina no período noturno, de forma involuntária, em indivíduos com cinco ou mais anos de idade em pelo menos duas noites no mês até todas as noites. EN pode ser do tipo monossintomática, quando ocorre na ausência de outros sintomas, ou não monossintomática, na presença de sintomas de vesicais diurnos. Apesar de historicamente conhecida com uma desordem psiquiátrica, a EN monossintomática está incluída na Classificação Internacional dos Transtornos de 2012 como uma parassonia podendo ocorrer em qualquer fase do sono, porém predominantemente no sono não REM. Está comumente associada a hiperatividade vesical, produção excessiva de urina e falha em acordar após o enchimento vesical. Apesar de ocorrer no sono, a avaliação do sono pelos padrões usuais falhou em encontrar justificativa para este processo patológico. A análise da microestrutura do sono é uma ferramenta mais refinada e precisa que pode auxiliar na busca do mecanismo neurofisiológico que justifica este processo. **Objetivo:** Analisar os padrões de microarquitetura de sono através do Padrão alternante Cíclico (CAP) nas crianças com EN monossintomática para melhor compreensão das bases neurofisiológicas da EN. **Metodologia:** Trinta e seis crianças sendo, 22 enuréticos e 14 controles com idade variando entre sete e 17 anos de idade, que satisfizeram os critérios de inclusão, foram submetidas a triagem clínica e laboratorial, avaliados quanto aos aspectos do sono, com uso de diários de sono, das escalas de Berlin, *Sleep Scale for Children* (SDSC) e Escala de Sonolência de Epworth e posteriormente submetidos ao estudo polissonográfico completo de noite inteira, com a avaliação do CAP. **Resultados:** As escalas de sonolência e de Berlin não evidenciaram anormalidades, o SDSC evidenciou apneia em 11/22 (50%), hiperidrose em 2/22 (9%) e transtorno da transição vigília-sono, do despertar e do início e manutenção de sono em 1/22 (4,5%) cada. A análise da estrutura do sono mostrou maiores números de despertares ($p<0,001$) e de sono N2 ($p=0,0025$) além de maior quantidade de sono N3 ($p<0,0001$) do que nos controles. A microestrutura do sono evidenciou aumento da fase A1 ($p=0,05$), porém de forma mais contundente, redução das fases A2 e A3 ($p<0,0001$), mesmo com a taxa de CAP igual à dos controles normais. **Conclusão:** Crianças com EN possuem sono com comorbidades (avaliado pelo SDSC) e menos fases CAP A2 e A3, significando uma redução no seu mecanismo de despertar e que ainda não havia sido demonstrado num estudo de PSG com análise das variáveis comuns. Este é o primeiro estudo que demonstra tal fenômeno.

Descritores: 1. Enurese Noturna Monossintomática, 2. Instabilidade do Sono, 3. Padrão Alternante Cíclico, 4. Criança.

SUMMARY

Azevedo Soster, LMSF. **Sleep microstructure analysis (Cyclic Alternating Pattern) in children with monosymptomatic nocturnal enuresis** [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

Introduction: Nocturnal enuresis (NE) is defined as the lack of nocturnal urine control, in individuals with five or more years old for at least two nights in a month, but up to every night. EN can be monosymptomatic (ENM), when it occurs in the absence of other symptoms or non monosymptomatic in the presence of diurnal renal symptoms. Although historically known as a psychiatric disorder, ENM is included in the International Classification of Sleep Disorders 2012 as a parasomnia. It can occur at any sleep stage but predominantly in non-REM sleep. EN is commonly associated to bladder hyperactivity, excessive urine production and/or failure to wake up after bladder filling. Despite the occurrence in sleep, standard sleep evaluation has failed to find abnormalities. The analysis of sleep microstructure is a refined and more accurate tool that can help find the neurophysiological mechanism underlying this process. **Purpose:** To evaluate sleep microarchitecture through Cyclic Alternating Pattern (CAP) analysis in children with monosymptomatic NE and provide a better understanding of the neurophysiological basis of EN. **Methods:** After IRB approval, 36 children, 22 with NE and 14 controls aged between seven and 17 years old who met the inclusion criteria were submitted to clinical and laboratory screening, evaluated for aspects of sleep, using sleep logs, Berlin Questionnaire (BQ), Sleep Scale for Children (SDSC) and Epworth Sleepiness Scale (ESS) and submitted to a full polysomnographic study, with evaluation of CAP. **Results:** ESS and BQ evidenced no abnormalities, the SDSC showed mild sleep apnea in 11/22 (50%), hyperhidrosis in 2/22 (9%) and disorder of the sleep-wake transition, awakening and initiation and maintenance sleep in 1/22 (4.5%) each. Analysis of sleep macrostructure showed higher numbers of awakenings ($p < 0.001$) and N2 sleep ($p = 0.0025$) as well as greater amount of sleep N3 ($p < 0.0001$) when compared to controls. Sleep microstructure showed an increase in A1 phase ($p = 0.05$), and reduction of A2 and A3 ($p < 0.0001$). CAP rate was the same for both enuretic and controls. **Conclusion:** Children with EN may present sleep comorbidities (measured by SDSC) and less A2 and A3 CAP phases, meaning a reduction in its wake regulation. This is the first study to acknowledge this phenomenon.

Descriptors: 1. Monosymptomatic Nocturnal Enuresis, 2. Sleep Instability, 3. Cyclic Alternating Pattern, 4. Child.

1. Introdução

1. INTRODUCAO

1.1 O Sono na Criança

1.1.1. O Padrão normal do sono na criança

O sono é a atividade primária do cérebro durante o desenvolvimento, e tem importante papel no bem estar e funcionamento cerebral adequado durante o dia ^{1,2}. Alterações na quantidade de sono obtida durante a noite e na sua qualidade apresentam importante impacto no funcionamento cognitivo (inatenção, déficit de concentração, prejuízos acadêmicos), bem como emocional (problemas comportamentais, alterações dos mecanismos de compensações emocionais) ².

Sob aspectos físicos e neurofisiológicos, o sono divide-se em dois estágios: REM (*Rapid Eye Movement*), onde há registro de movimentos oculares rápidos e atonia e em NREM (*Non Rapid Eye Movement*) onde estes movimentos oculares não ocorrem, e o tônus, apesar de reduzido, se mantém. O sono NREM por sua vez, apresenta uma subdivisão, determinada a partir de elementos neurofisiológicos obtidos em análise da atividade elétrica cerebral (EEG). Essa subdivisão compreende o sono NREM1 (N1), mais superficial, caracterizado por movimentos oculares lentos, alentecimento das ondas cerebrais e de alguns elementos fásicos como ondas do vértex; o NREM2 (N2), já com registro de maior quantidade elementos fásicos (fusos e complexos K) e o NREM3 (N3), quando se observa grande quantidade de ondas lentas, na menor faixa que o cérebro humano consegue produzir, chamada delta.

O sono humano está subordinado a um duplo controle: ritmicidade circadiana e processos homeostáticos. A ritmicidade circadiana está ligada à consolidação do sono, bem como à sua duração e distribuição ^{3, 4}, enquanto os

processos homeostáticos envolvem fatores neurais que aumentam durante a vigília e decaem ao longo do sono. Este duplo controle (particularmente a ritmicidade) sofre variações também ao longo da vida.

Ao nascimento, o bebê ainda segue o ritmo cíclico materno. Após as primeiras semanas e ao aumento da exposição à luz solar, inicia um ciclo de sono próprio, mesmo que inicialmente com padrão mais irregular durando em média de 13 a 14 horas por dia, com variação de 10 a 19 horas. Sabe-se que os bebês em aleitamento materno exclusivo dormem de uma a três horas a menos que os que se alimentam com mamadeira ⁵. Os períodos de sono são separados por uma a duas horas de trechos de vigília e os ciclos se iniciam pelo sono equivalente ao sono REM (conhecido como sono ativo).

O lactente (de dois a 12 meses) dorme cerca de nove a dez horas por noite, com média de sonecas diurnas de três a quatro horas de duração. Numa contagem total chegam a dormir de 12 a 13 horas, porém com grande variação individual e populacional⁶. As sonecas vão se tornando menos frequentes, inicialmente quatro e depois uma por dia, com duração de 30 a 120 minutos. Por volta do sexto mês, estas sonecas predominam no período da manhã, durando, em média 30 a 45 minutos e o intervalo habitual de 90 a 120 minutos entre elas até cerca do décimo mês⁵. A partir desta idade, a exposição à luz solar e os elementos socioambientais como horários de alimentação, diversão, apresentam o papel influenciador mais importante na determinação do ciclo de sono ao longo das 24 horas. Ainda nesta faixa etária, o ciclo se inicia pelo sono NREM, para em seguida apresentar períodos de sono REM, já se assemelhando, neste aspecto, ao sono na idade adulta. Estes ciclos ultradianos, ou seja, com duração diferente de 24 horas, duram cerca de 90 a 120 minutos. Os elementos neurofisiológicos que caracterizam os vários estágios do sono (NREM1, NREM2, NREM3 e REM), estão presentes nos registros dos lactentes, com algumas características próprias da idade, já sendo possível fazer a classificação dos estágios do sono como no adulto⁷.

No pré-escolar(um a três anos de idade), o período noturno de sono tem a duração de nove horas e meia a dez horas e meia. As sonecas contudo, a partir do

18º mês de vida, diminuem somando de duas a três horas ao longo do dia. Com três anos apenas 50% das crianças apresentam sonecas diurnas e o tempo total de sono nas 24 horas do dia varia de 11 a 13 horas. Fatores socioambientais passam a ter maior importância como influenciador do ciclo sono-vigília, uma vez que com um ano de vida já houve aquisição de marcha sem apoio, melhor desenvolvimento da fala (com alguma capacidade de expressão mais elaborada) e maior autonomia nas atividades da vida diária.

O escolar (três a cinco anos) já apresenta um sono noturno bem estabelecido, com duração de nove a dez horas, com apenas uma ou nenhuma soneca diurna. A partir deste momento a criança já adquiriu mais independência social e motora e apresenta mais contundente capacidade de escolhas, fato que influencia no sono diurno e noturno.

Dos seis aos 12 anos, já não se observam mais sonecas diurnas e o período de sono noturno dura de nove a dez horas. Com a predominância do sono no período da noite associada ao fato de já se observar um padrão de atividade elétrica cerebral semelhante ao da idade adulta, em termos de distribuição e frequência desta atividade, o padrão circadiano de sono nesta faixa etária vai se aproximando do padrão do adulto.

Dos 12 aos 18 anos, o período noturno de sono passa a ser de nove horas. Contudo, principalmente por influência ambiental, na prática este período é mais curto variando de sete a sete horas e meia. Este padrão resulta num débito de sono de cerca de duas horas a cada noite, que se acumula ao longo da semana escolar e acaba por ser compensado durante o dia. O padrão de sono do adolescente irá se caracterizar, portanto, por um atraso fisiológico de influência ambiental, de cerca de duas horas por noite, que associado influências hormonais e puberais no ciclo circadiano e na secreção de melatonina aumenta o alerta no período pré sono, potencializando a tendência a atrasar ainda mais a fase do sono.

Após a transição da infância para a idade adulta, ocorrida no período da adolescência, o padrão de sono se estabiliza, tendo uma média de oito horas por noite, sem variações entre sexos.

Os ciclos de sono NREM e REM apresentam alternâncias ao longo do período principal de sono, sendo que na primeira metade da noite predominam as fases de sono NREM. O sono se inicia pela fase NREM, seguindo ciclos em média, de 90 minutos que se mantém relativamente constante durante a noite. Ele é iniciado pelo estágio N1, o qual persiste por poucos minutos, sendo apenas uma fase transicional. Habitualmente segue-se ao sono fase dois (N2), já um pouco mais profundo. No primeiro ciclo da noite o registro do sono N2 dura de dez a 25 minutos e com o passar da noite, a atividade elétrica cerebral vai ficando cada vez mais lenta, e quando atinge 20% de um período de 30 segundos inicia-se a fase N3 do sono – durando de 20-40 minutos no primeiro ciclo da noite⁸.

Depois deste primeiro ciclo, novas fases de N3 podem ocorrer, gradativamente menores, com duração de um a dois minutos, enquanto fases de N2 apresentam duração de cinco dez minutos. Após estes períodos, iniciam-se os trechos de sono REM, que neste momento duram de um a sete minutos e aparecem de 70 a 120 minutos após o início do sono. Com o passar da noite, os ciclos NREM/REM continuam a se alternar, sendo menor a quantidade de sono N3 e maior a quantidade de sono REM^{8, 9}.

1.1.1 A Neurobiologia do sono e o papel do despertar

O padrão noturno do sono não é um processo linear, apresentando comportamento complexo que envolve o sistema nervoso central em diferentes níveis em momentos distintos^{10, 11}. Para manter o controle de ritmicidade circadiana, balanço homeostático e interação ultradiana REM-NREM o cérebro procura uma

estabilidade interna¹², porém ainda assim seguindo a dinâmica da trajetória do sono. Este controle é obtido através de mecanismos do sistema de despertar que protege a arquitetura do sono de agentes desestabilizadores do mesmo, sejam eles externos ou internos^{11, 13}.

As alternâncias diárias da vigília para os estágios REM e NREM do sono, estão sob o controle de processos interconectados que incluem o controle do tempo do início do sono: o balanço homeostático entre vigília e sono, a interação ultradiana entre os sonos REM-NREM⁴.

As oscilações eletroencefalográficas que ocorrem no sono são geradas pelo tálamo e córtex cerebral, duas regiões intimamente ligadas por projeções recíprocas¹⁰. O tálamo é a maior porta de entrada para o fluxo de informações em direção ao córtex e a primeira estação na qual sinais aferentes podem ser bloqueados por inibição durante o sono. Este mecanismo contribui para as alternâncias que o cérebro é submetido enquanto passa do estado de vigília para o de sono.

Os neurônios tálamo corticais usam oscilações como um meio de ajustar o balanço homeostático de correntes iônicas e mecanismos regulatórios¹⁴. Os disparos ritmados também mantêm os neurônios do prosencéfalo no estado de prontidão bioquímica para uma rápida transição para o despertar¹⁵.

Sistemas neuronais diferentes promovem portanto, alerta e sono. Enquanto o hipotálamo posterior produz o alerta, a estimulação elétrica do hipotálamo anterior e do prosencéfalo basal adjacente induz o sono. A ação indutora do sono dessas regiões é mediada por neurônios GABAérgicos, chamados células REM on. Acredita-se que a produção de sono por células REMon se dá por inibição das células histaminérgicas do hipotálamo posterior, assim como as células do núcleo reticular oval pontino do tronco modulam o alerta¹⁶. Elas são muito ativas no sono NREM e inativas no sono REM e vigília¹⁷. A manutenção da vigília depende dos sistemas modulatórios colinérgicos e noradrenérgicos¹⁸. Há uma diminuição geral na taxa de disparo da maioria dos neurônios modulatórios do tronco (NE, 5HT, e ACh)

com início do sono NREM e que seriam responsáveis por desconectar o córtex das aferências sensoriais. O sono REM é gerado pela interação de neurônios do mesencéfalo caudal e ponte com neurônios do bulbo e prosencéfalo¹⁷. A alternância entre o sono NREM e REM é resultado a ação equilibrada, baseada no funcionamento cíclico das estruturas do tronco¹⁹.

Os neurônios talâmicos podem operar em dois modos de acordo com os estados funcionais de vigília do encéfalo²⁰. Os sistemas modulatórios difusos controlam rítmicos do tálamo os quais por sua vez, controlam muitos ritmos EEG do córtex cerebral¹⁵. O disparo tônico promove alerta e dessincronização no EEG, refletindo o processamento do estímulo sensorial. O modo oscilatório está relacionado a sincronização cortical, originando atividade rítmica durante o sono ou sonolência que filtra a entrada de informação sensorial favorecendo interações recíprocas com o córtex durante o sono¹⁰. O marcapasso para a ocorrência do disparo oscilatório dos núcleos talâmicos é o núcleo reticular do tálamo, cujas células podem oscilar, promovendo sincronização ou dessincronização cortical²¹.

As ondas cerebrais são geradas por atividades neuronais dependentes da intensidade de despolarização e da mudança de voltagem da membrana neuronal, seguida por hiperpolarização expressa por ondas lentas²². No sono NREM, a hiperpolarização progressiva das células talamocorticais promove o gradativo aparecimento de ondas lentas¹⁰. O sono de ondas lentas resulta da combinação da oscilação lenta intracortical e sincronização tálamo cortical expressos por ondas lentas na faixa delta geradas pelos núcleos talâmicos¹⁰. As oscilações lentas (menores do que 1Hz de frequência), originadas no córtex, desencadeiam e agrupam os fusos e oscilações delta¹². Os sistemas intratalâmico e tálamo cortical são responsáveis pela mudança do modo de funcionamento tônico para oscilatório além dos sistemas colinérgicos e aminérgicos do tronco encefálico envolvidos nas propriedades sinápticas de membranas²³. Registros intracelulares in vivo mostram uma associação entre atividade oscilatória lenta e rápida (faixas beta e gama), que pode ocorrer durante o sono de ondas lentas. As oscilações lentas apresentam alta densidade no córtex pré frontal e órbita frontal com propagação anteroposterior,

ocorrem de maneira gradativa ao longo da noite e refletem momentos de maior sincronização do EEG^{24, 25}. Os despertares são produzidos através de ativação do tronco e do prosencéfalo basal, interrompendo as oscilações lentas, trazendo mudanças globais no meio extraneuronal com modificações nos parâmetros de fluxo sanguíneo cerebral e glial²⁶.

Despertares são episódios transitórios de ativação cerebral durante o sono que envolvem o córtex de forma difusa, regulados pela relação entre os neurônios corticais e subcorticais²⁷. Apesar de considerados por muitos autores como respostas a eventos disruptivos, os despertares são também observados na ausência de estímulos detectáveis^{28, 29}. Além dos despertares convencionais, outros padrões eletroencefalográficos (EEG) como complexos K e surtos delta³⁰ são associados a uma ativação análoga, porém das funções vegetativas e somatomotoras, sendo considerados por alguns autores como uma despertar parcial, uma pré ativação que leva ao despertar clássico ou expressão do despertar subcortical.

Para explicar as consequências clínicas dos transtornos do sono, os três processos de regulação do sono – circadiano, homeostático e ultradiano – foram integrados na definição do sistema de despertar^{11, 31}.

Um transtorno do sono é uma interferência neste perfil. Independentemente de como e porque ele ocorre, a elicitação de despertares significa uma resposta adaptativa a este sistema regulatório do sono e que tende a remover o efeito negativo deste estímulo e restabelecer o equilíbrio interno. O sistema de despertar apresenta portanto um duplo papel, tanto protegendo quanto regulando a duração e o aprofundamento do sono de acordo com demandas internas e externas do indivíduo, provendo a necessária "despertabilidade"³². Este comportamento de dupla via é obtido através de uma variedade de respostas, as quais o cérebro no sono consegue articular de forma hierarquicamente graduada garantindo uma adaptação rápida aos estímulos que estejam interferindo na sua integridade.

O conceito de cérebro e corpo descansando durante o sono é, portanto,

errôneo, uma vez que o cérebro permanece ativo inclusive determinando respostas adaptativas a informações que possam interferir nas condições em que se encontra, seja modificando o estágio do sono, as respostas somatomotoras ou autonômicas. Isso é obtido através das ativações graduais nas frequências da atividade elétrica cerebral medidas através do eletroencefalograma (EEG)³³.

Na criança esses conceitos são especialmente importantes uma vez que muitas modificações maturacionais na estrutura do sono acontecem incluindo particularmente a redistribuição dos estágios. A integridade do sono é essencial para o desenvolvimento cerebral e sua interrupção constante leva a efeitos diurnos como dificuldades escolares, agitação e irritabilidade.

1.2 Transtornos do despertar na criança

Alteração no padrão de sono, incluindo perda de sono é um evento endêmico em todo o mundo¹, chegando a níveis de incidência de 10 a 33% da população³⁴⁻³⁶. Estudos indicam que as crianças não estão obtendo a quantidade de sono que necessitam^{37, 38}, bem como os distúrbios do sono na infância tem sido queixas mais comuns dos pais, atingindo níveis de até 10-17% dos mesmos queixando que seus filhos apresentam algum problema de sono¹.

Os transtornos ocorridos durante o período de sono podem ser de manifestação respiratória, motora ou comportamental, e potencialmente levam a consequências não apenas noturnas, mas também diurnas. Ocorrem durante os períodos de sono REM e de sono NREM.

A maioria dos transtornos ocorridos durante o sono na infância (predominantemente as parassonias) ocorrem durante o sono NREM^{5, 39}, sendo as mais comuns o sonambulismo, o terror noturno e o despertar confusional.

Menos comumente descrita como um problema médico, a enurese noturna (EN) é bastante incidente, de três a 15%^{34-36, 40-44}, e vem ganhando papel de destaque nos estudos a partir das observações de seus possíveis mecanismos fisiopatológicos no sono e do impacto que pode ter na vida da criança e do adolescente.

1.2.1 Enurese Noturna

1.2.1.1 Definição

A enurese é descrita como a falta de controle da urina numa criança normal, durante o sono em idade que já deveria ter adquirido o controle esfinteriano⁴⁵. O episódio de enurese deve ocorrer pelo menos em duas noites no mês, pode acontecer todas as noites, inclusive mais de uma vez por noite. EN pode ser classificada como monossintomática (ENM), quando ocorre na ausência de outros sintomas, ou não monossintomática (ENNM), na presença de sintomas vesicais diurnos (urgência, incontinência e urge-incontinência). Outra classificação define a EN como primária, na ausência de prévio controle esfinteriano noturno e secundária, após prévio controle esfinteriano por pelo menos seis meses⁴⁵. Mais prevalente no sexo masculino, a EN tem pico de incidência dos seis aos dez anos de idade, podendo permanecer em um a dois por cento até a idade adulta⁴³. Frequentemente afeta vários membros de uma família com 77%, 43% e 15%, em indivíduos com ambos os pais enuréticos, enurese em um dos genitores ou em nenhum progenitor, respectivamente. A elevada incidência familiar motivou estudos de análises de segregação, e observou-se a associação com os cromossomos 4, 8q, 12q, 13q e 22q, e modo de herança autossômica dominante com alta penetrância⁴⁶. Sugere-se que a EN se constitua em entidade geneticamente heterogênea com influências de fatores ambientais, somáticos, psicossociais, incluindo estresse psicológico.

1.2.1.2 Fisiopatologia

Em termos fisiológicos, várias tentativas já foram realizadas para definir melhor por que em algumas crianças a perda de urina no período noturno se mantém presente após os 5 anos e em outras não, uma vez que este evento é considerado como algo presente em crianças normais, que não apresentam outro tipo de problema. Para que ocorra o processo de micção normal, a sensação de plenitude vesical, que antecede o esvaziamento da bexiga, ativa centros pontinos da micção levando à contração do músculo detrussor da bexiga e relaxamento dos esfíncteres uretrais e dos músculos do assoalho pélvico, permitindo a liberação de urina⁴⁷. O episódio de enurese ocorre, portanto, quando o enchimento vesical e os consequentes estímulos sensoriais que ele promove não levam a um despertar, com esvaziamento vesical involuntário durante o sono. Baixa capacidade vesical funcional ou instabilidade da musculatura detrussora podem estar envolvidos na gênese do evento da enurese.

A secreção de hormônio antidiurético pela hipófise no período noturno promove redução da produção de urina. Ausência ou insuficiência da arginina vasopressina se constitui como outro fator envolvido na gênese da enurese noturna (EN) e de poliúria noturna⁴⁸. Além disso, a excessiva ingestão de líquidos no período vespertino e noturno, bem como a privação de sono podem também promover poliúria noturna⁴⁹⁻⁵¹. A falta de liberação de HAD durante o sono, instabilidade e/ou diminuição da capacidade da bexiga e da incapacidade de despertar do sono pela sensação da bexiga cheia integram a tríade patogênica da enurese proposta por Butler em 2000⁵². Os três fatores apresentam portanto, influências em diferentes graus e estão envolvidos na gênese do episódio enurético. A esta tríade somam-se observações que demonstram que muitos pacientes não respondedores às terapias existentes, apresentam sintomas de incoordenação motora com dificuldades nas atividades diárias e escolares⁵³ atribuídos à imaturidade dos núcleos do tronco

cerebral, *locus coeruleus* e região lateral do centro pontino da micção⁵⁴. A imaturidade no núcleo responsável pela inibição das contrações involuntárias da bexiga, favorece o episódio enurético durante o sono^{49, 53, 55}. Os fatores associados a esta aquisição tardia do controle central sobre o funcionamento vesical são baixo peso ao nascer, baixa estatura, atraso no desenvolvimento motor e de coordenação motora fina, atraso na fala e desenvolvimento da linguagem, e deficiência na percepção espacial e visuomotora⁵⁵. Apesar dessa associação, a cura da enurese não se relacionou a modificação da maturação funcional desses centros⁵⁵.

Nas últimas duas décadas, o mecanismo envolvendo regulação e fisiologia vesicais e de produção de urina, bem como os aspectos psicológicos foram bem estabelecidos⁵⁶, contudo, nos últimos anos, estudos envolvendo o sono, padrão, fisiologia e interação dos ciclos do sono favoreceram a ideia da multifatorialidade do problema^{49, 57}.

1.2.1.3 Comorbidades

Alguns estudos epidemiológicos mostram que além de multifatorial, a EN apresenta associações com: constipação⁵⁸, hipercalciúria⁵⁹, transtornos psicológicos e baixa autoestima^{60, 61}, parassonias⁶², migrânea⁶³, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), distúrbios de aprendizagem, problemas comportamentais^{64, 65} e transtorno respiratório do sono^{66, 67}.

1.2.1.3.1 Transtorno do Deficit de Atenção e Hiperatividade

Estudos mostram que grupos heterogêneos de pessoas com enurese (sem

diferenciar mono e não monossintomática), em até 40% dos casos observados em centros terciários (68) apresentam alta correlação com TDAH, especialmente do subtipo com predomínio desatento (TDAH IA)⁶⁹. Okur e colaboradores examinaram a frequência TDAH em EN monossintomática e encontraram que em 53% das crianças com EN apresentavam TDAH e apenas 12% dos controles normais apresentavam também este diagnóstico⁷⁰. A prevalência de TDAH na população geral é de 5%⁷¹.

Crianças com TDAH e/ou EN comumente apresentam transtornos no funcionamento executivo, especialmente na regulação comportamental dos problemas⁷². Estudo recente⁶⁸, realizado em centro terciário, avaliando o perfil neuropsicológico de crianças com EN monossintomática mostrou que 80% delas apresentavam pelo menos uma dificuldade: psicológica, motora ou neurológica). No mesmo trabalho, 26,6% das crianças apresentaram TDAH, metade destes de predomínio desatento.

O TDAH é conhecido como uma disfunção que exerce de efeito negativo na "despertabilidade e sinalização do tronco cerebral, o que pode resultar em dificuldade para identificar os sinais de enchimento vesical nas crianças com EN. Tradicionalmente, a correlação entre EN e TDAH é mais proeminente nas crianças que além de EN apresentam sintomas diurnos, eliminações difuncionais e enurese secundária^{69, 73}. O estudo de Wande Walle (68) contudo, mostra que esta incidência é também elevada nas crianças com EN monossintomática, através da investigação do funcionamento executivo. A regulação do comportamento é uma medida da função executiva, que mede a capacidade da criança em flexibilizar o raciocínio e regular as emoções controlando os seus impulsos. De acordo com os professores, o maior número de eliminações à noite correlacionou-se a mais problemas na regulação comportamental. Isso levaria a um aumento na quantidade de sinais para a bexiga e como resultado, a criança fica exausta e falha em otimizar suas funções executivas diurnas⁶⁸.

1.2.1.3.2 Transtornos Respiratórios do Sono

Transtornos respiratórios do sono (TRS) são condições tem sido gradativamente reconhecidos como causa de morbidade mesmo em crianças pequenas. Com prevalência estimada em um a quatro por cento, TRS resultam de redução do calibre da via aérea superior combinado a menor tônus muscular e maior colapsabilidade da via aérea superior⁷⁴. TRS na criança se difere do adulto de várias formas, incluindo apresentação e modalidades de tratamento. A apresentação mostra-se diferente de acordo com a idade da criança e varia desde roncos até enurese noturna e irritabilidade⁷⁵.

Os TRS mais incidentes são os do subtipo obstrutivo, central ou relacionado à hipoventilação. Os transtornos obstrutivos mais comuns são a síndrome apneia obstrutiva do sono (SAOS) com incidência igual a um terço da incidência de asma⁷⁶ e diferem do adulto por apresentar menos alteração na arquitetura do sono, sintomas diurnos como agitação e atraso no crescimento pondero estatural. A SAOS é classificada na infância a partir do índice de apneia e hipopneia obstrutivas avaliado ao exame de polissonografia, onde os eventos obstrutivos devem vir acompanhados de queda de 30% do sinal de entrada de ar na medida de cânula de pressão nasal associado a microdespertar ou queda de saturação (hipopneias), ou então queda de 90% no sinal de entrada de ar na medida de temperatura, termistor (apneia obstrutiva)⁷⁷. A classificação, baseada na quantidade de eventos obstrutivos (índice de apneia e hipopneia – IAH) por hora de sono, divide-se em:

- a) Apneia leve: se o IAH variar entre 1 e 5/h de sono e vier associado a dessaturação, não sendo portanto, um índice patológico se não acompanhar-se de repercussão clínica;
- b) Apneia moderada: IAH entre 5 e 10/h de sono, a despeito de outras alterações ao exame de PSG;

- c) Acima de 10/h, índice grave, também não importando a presença ou não de repercussão à PSG.

A correlação entre EN e apneia tanto em adultos e crianças é suportada pela melhora ou até completa resolução do quadro enurético após tratamento do quadro respiratório do sono (seja por adenotonsilectomia ou corticoesteróides intranasais) ^{78, 79} e por estudos que mostram que crianças com ronco habitual apresentam mais enurese do que a população que não ronca ⁸⁰. Em crianças com EN refratária encontrou-se sinais subclínicos de TRS, o que poderia explicar um braço da tríade fisiopatológica de Butler: o alto limiar para despertar. Estudo recente mostrou que crianças com EN apresentam níveis médios mais altos de IAH, por aumento no número de hipopneias ⁶⁷. Outro estudo mostrou que a EN foi associada a presença de SAOS moderada a grave após ajuste para hipertrofia adenotonsilar, obesidade, gênero e idade ⁸¹.

Para compreender o desfecho da EN após adenotonsilectomia para tratamento de SAOS em crianças com EN, estudo recente mostrou que o quadro de enurese se resolveu após cirurgia em metade dos casos que apresentavam SAOS após a retirada de amígdalas e adenoide. Aqueles que obtiveram cura da EN após o procedimento apresentavam maior quantidade de despertares relacionado à apneia do que os que não obtiveram cura ⁸².

1.3 Enurese noturna e sono

Várias condições clínicas que interfiram na qualidade e quantidade do sono, apresentam potencial para determinar sintomas diurnos, como a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), movimentos periódicos dos membros (MPM) e enurese noturna. Num estudo de 2008, Gozmen e colaboradores ⁸³ verificaram que os enuréticos consideram seu sono ruim, comparado aos controles, pois são

ansiosos com relação ao risco de urinare durante o sono e de ter seu sono interrompido pelo evento urinário.

1.3.1 Estudos de estrutura do sono no paciente com enurese

Historicamente conhecida como um fenômeno psiquiátrico ⁵⁶ nos últimos 20 anos a enurese vem ganhando espaço de estudo na tentativa de se entender a diferença do sono das crianças e adolescentes com e sem EN. Muitos estudos com questionários tentaram acessar subjetivamente os limiares de despertar destes indivíduos, que por observação parecem ser mais elevados que os dos controles, quando por exemplo, comparados com outras pessoas da mesma família que acordam ao som do alarme noturno de enurese sem que o indivíduo estudado acorde ^{57, 84} ou até a estímulos auditivos controlados ^{85, 86}.

Entretanto, os estudos que contém dados mais objetivos como os polissonográficos, falharam em demonstrar diferenças entre os parâmetros de sono habitualmente estudados no exame (latências de sono, porcentagem de estágios do sono, número de despertares), tendo os indivíduos enuréticos, sono polissonograficamente normal ^{87, 88}, quando comparados a crianças não enuréticas e sem significativas diferenças entre o sono de uma noite sem episódio enurético e outra noite molhada ⁸⁹. Não são portanto, sonos mais profundos, como poderia se esperar a partir das observações clínicas e de familiares.

Estas informações levam a crer que provavelmente existe um outro marcador/elemento neurofisiológico não estudado ou não conhecido, que demonstre fisiopatologicamente este alto limiar para despertar. O correlato neurofisiológico para a baixa “despertabilidade” de crianças enuréticas provavelmente encontra-se no tronco encefálico e na atividade do sistema nervoso autônomo (vias responsáveis pelo centro neurológico da micção - pelo centro pontino da micção - e do despertar - via sistema reticular) ⁵⁷.

Alguns relatos mostraram atraso maturacional do sistema nervoso central em pacientes com ENM observados em estudos neurofisiológicos, como alteração na resposta à hiperventilação no eletroencefalograma de repouso⁹⁰ aumento da latência do P300 no estudo de potencial evocado somatossensitivo⁹¹ e aumento da latência interpico das ondas I-III e I-V nos estudos de potenciais evocados auditivos. Além dos estudos neurofisiológicos, tem-se tentado demonstrar este atraso do desenvolvimento maturacional do cérebro através de estudos de ressonância magnética funcional(54)que resultaram em anormalidades na área 10 de Broadman e no giro frontal inferior, relacionadas a tomada de decisão no que concerne ao esvaziamento vesical, podendo levar a dificuldade em segurar a urina, causando micção em momentos inadequados. Também foram observadas alterações no córtex pré-frontal, que podem influenciar a transmissão do sinal interno para controle vesical.

Unindo-se as observações clínicas de baixa “despertabilidade”, estudos neurofisiológicos e de ressonância funcional mostrando atraso maturacional aos estudos polissonográficos tradicionais normais, impõe-se a necessidade de pormenorizar o estudo da atividade elétrica cerebral durante o sono. Nos últimos 10-15 anos o estudo do padrão de microarquitetura do sono, incluindo as alterações eletroencefalográficas que não levam a despertares e não são contabilizadas na polissonografia de rotina vem sendo realizados. Resultados atuais demonstram presença de padrões alternantes cíclicos (CAP) no sono de crianças com algumas condições clínicas, como transtornos de aprendizagem e epilepsias⁹².

1.3.2 Análise do sono através do Padrão Alternante Cíclico - *Cyclic Alternating Pattern: CAP*

A análise do sono, nos padrões utilizados e consagrados mundialmente, inclui identificação dos elementos do mesmo, no intuito de classificar o sono em

suas diferentes fases: não REM e REM. A análise do CAP, é uma forma de olhar para os elementos fásicos repetitivos do padrão eletroencefalográfico do sono NREM⁹³⁻⁹⁵. Pode ser considerado um análogo dos movimentos oculares fásicos e das modificações do tônus registrados no sono REM, mas que não estão incluídos nos estudos de rotina do sono(96). É caracterizado por sequências repetitivas de ativações eletrocorticais (fases A) que são distinguíveis da atividade eletroencefalográfica de base (fase B) e que se repetem várias vezes ao longo da noite, podendo ser interrompidas por presença de sono estável, chamadas fases não CAP (NCAP), durando mais do que 60 segundos (Figura1). As sequências de CAP são equitativamente distribuídas durante a noite e a porcentagem de tempo de sono que o CAP ocupa (taxa de CAP) é considerada como marcador fisiológico da instabilidade do sono^{93, 97, 98}.

Figura 1. Página de 60s do exame de PSG mostrando em cinza as fases de ativação eletrocortical A (fases CAP A). Figura extraída do exame de paciente enurético do atual estudo.

Os elementos intermitentes, fásicos, constituem uma fase A, quando demonstram aumento em um terço na amplitude quando comparado a atividade de base e incluem⁹⁹:

- Ritmo na frequência alfa;
- Sequências de transientes agudizados do vértex;
- Sequências de dois ou mais complexos K;

- d) Surtos delta no sono de ondas lentas (estágio 3 do sono não REM - N3);
- e) Ativações corticais transitórias (microdespertares).

As convenções destas análises subdividem estas respostas fásicas em A1, A2 e A3 que se alternam com os padrões estáveis na frequência teta-delta, chamados fase B. Os subtipos são divididos de acordo com a frequência dos elementos que o compõe ⁹³:

- a) A1 é caracterizado por seqüências de complexos K ou surtos na frequência delta, com mínima dessincronização e sem efeitos cardiorrespiratórios (Figura 2);

Figura 2. Representação esquemática da fase A1 do CAP, onde são observadas ativações eletrocorticais em frequências lentas, delta, sem modificação no tônus ou eletrocardiograma.

- b) A2 é composto por mistura de complexos K com atividade na frequência alfa ou beta além de aumento moderado no tônus muscular ou na frequência cardiorrespiratória (Figura 3);

Figura 3. Representação esquemática da fase A2 do CAP, onde são observadas ativações eletrocorticais em frequências lentas, delta, beta e alfa, com leve modificação no tônus e eletrocardiograma.

- c) A3 é caracterizado por padrões de dessincronização, associados a modificações nas frequências cardíacas ou respiratórias, por vezes associados a artefatos de movimentação (Figura 4).

Figura 4. Representação esquemática da fase A3 do CAP, onde são observadas ativações eletrocorticais em frequências rápida, beta e alfa, com modificação no tônus e aumento eletrocardiograma, além de artefato de movimentação.

A Figura 5, extraída da análise de Parrino e colaboradores ³¹, mostra de forma gráfica, em uma página de 90 segundos de PSG, cada um dos tipos de ativação, A1, A2 e A3 e nos quadros superpostos, o espectro das ondas que a compõem (frequência em Hertz no eixo horizontal e amplitude em μV^2 no eixo vertical).

Figura 5. Representação esquemática de uma sequência CAP em página de 90s de PSG, com análise do espectro de onda de cada subtipo CAP.

Ao longo da noite, as fases A apresentam uma distribuição hierárquica sendo A1 predominante na primeira metade do sono NREM com progressivo aumento ao passar das fases mais superficiais para as mais profundas do sono (Figura 6), como se estivesse envolvido num processo de evolução e manutenção da sincronização da atividade elétrica cerebral. Por outro lado, as fases A2 e A3 (mais instáveis), fisiologicamente predominam na porção final do ciclo de sono NREM, quando interrompem a sincronização do EEG e “preparam” o sono para uma fase mais dessincronizada, o sono REM^{24, 100}.

Figura 6. Histograma de distribuição do número de fases CAP A (somados a cada 5min) ao longo da noite de sono. Em branco a fase A1 e em preto as fases A2+A3. Histograma obtido do exame de criança normal participante do estudo.

Na infância, sabe-se que dos três aos seis anos de idade várias modificações na estrutura do sono ocorrem, as quais incluem redistribuição dos estágios de sono NREM e suas proporções ¹⁰¹. Nas crianças menores, o padrão de modificação de frequência de EEG associado a despertar é a mudança para uma atividade ritmada primariamente na faixa teta e mais tardiamente, com a maturação cerebral, na faixa alfa ⁷. Fato considerado, o critério de classificação e análise do CAP foi modificado para esta faixa etária, colocando-se as atividades ritmadas na faixa teta, paroxísticas, como um equivalente a faixa alfa do adulto, para caracterizar os subtipos A2 e A3 do CAP (associado ou não a diferentes graus de atividade eletromiográfica) ¹⁰². Os pré-escolares apresentam taxa de CAP menor do que relatado previamente em outras faixas etárias ^{97, 103}, no entanto, permanece a tendência de aumento progressivo da taxa de CAP com o aprofundar do sono. Comparando-se com os escolares, os pré-escolares apresentam menor porcentagem de A1 e um aumento “compensatório” de A2 e este achado pode significar um marcador indireto de maior instabilidade do sono ou do processo de desenvolvimento maturacional que ocorre nesta idade. A estrutura temporal do CAP ao longo da noite de sono pode ser avaliada pela distribuição dos intervalos entre o início de fases A consecutivas ²⁴. A análise da distribuição dos intervalos A1 nesta idade mostrou clara periodicidade com picos de intervalos relativamente regulares de cerca de 25 segundos, enquanto o mesmo não foi observado entre as fases A2 e A3 ¹⁰².

Nas crianças de seis a dez anos, a estrutura do sono já atingiu características

semelhantes às dos adultos, com relativa estabilidade entre os padrões de sono. Nestas, a taxa de CAP mostra-se progressivamente aumentada com o aprofundar do sono, tendo maiores valores durante o sono de ondas lentas, N3 ⁷. O tempo de CAP de maior duração é observado durante o sono N2 e secundariamente durante o sono N1. As fases B e a quantidade de ciclos CAP não sofrem diferenças em duração ao longo da noite e as fases A mostram maior duração no sono N3 do que nas outras fases do sono NREM (N1 e N2). As fases mais numerosas são as A1, seguidas por A3 e posteriormente, A2. Com relação à distribuição das fases A em cada estágio do sono NREM, o subtipo A1 é observado mais frequentemente em N3, seguido por N2 e por último em N1. O subtipo A3 é mais frequente nos sonos N1 e N2 e o A2 não apresenta incidência diferente em nenhuma das fases do sono ¹⁰⁰.

Ainda nesta faixa etária (seis a dez anos), a análise do intervalo entre as fases A mostra uma distribuição normal com pico em 25 segundos especificamente para as fases A1 e sem tempo específico para as fases A2 e A3, semelhante ao observados nos pré escolares ¹⁰². O aumento da taxa de CAP no sono N3 e o maior percentual de A1 nos escolares levanta o questionamento do significado do CAP considerando as diferentes faixas etárias: nos mais jovens predomina a fase A1 e nos de maior idade, as fases A2 e A3. O aumento de A1 não necessariamente significa que o sono está interrompido, mas sim que os mecanismos homeostáticos executam um número maior de oscilações para manter a função reparadora do sono ^{100, 104}.

Nos pré púberes, as modificações comportamentais no padrão de sono determinam alterações no padrão eletrográfico, representadas pela redução na atividade teta e delta que afeta a microestrutura do sono. Uma avaliação de crianças de oito a 12 anos, classificadas de acordo com os estágios maturacionais de Tanner 2 e 3 ¹⁰⁵, mostrou maior taxa de CAP do que nos estudos de crianças de seis a dez anos, talvez por maior estágio de Tanner ou por nele envolver faixa etária superior (dos dez aos 12 anos ainda não foi estabelecido) ¹⁰⁰.

Colocados de forma sucinta, os padrões de CAP mostram a seguinte distribuição: A1 aumenta no pré escolar até o escolar com progressivo decréscimo

até a idade adulta. Os subtipos A2 e A3 por sua vez, seguem tendência contrária: menor do pré escolar ao escolar com aumento progressivo do escolar à idade adulta, seguindo a mesma tendência dos despertares ¹⁰⁶. A taxa entre A1 e A2/A3 é maior no escolar evidenciando que o sono nesta idade pode ser considerado o padrão ouro de qualidade por conta da duração, continuidade e características reparadoras ¹⁰⁷. A Figura 7, extraída de Bruni e colaboradores ¹⁰⁰, mostra esta distribuição dos subtipos A1, A2 e A3 do CAP em relação à idade, onde HVS: bebês com padrão de sono lento e de alta voltagem – do inglês *high voltage slow*, SW_spindle: bebês com fuso de sono - do inglês *spindle* - e padrão lento, 1-3yrs, 1 a 3 anos de idade, *Preschool*, *School*, *Peripubertal*, *Adolescent*, *Adult*, *Middle age*, *Elderly*, do inglês pré escolares, escolares, pré-púberes, adolescentes, adultos, idade intermediária e idosos, respectivamente):

Figura 7. Distribuição das taxas de CAP (A1 e A2+A3) segundo a idade.

1.3.2.1 Neurofisiologia e neurobiologia do CAP

Os componentes rápidos e lentos da atividade elétrica são a expressão de certos graus de ativação cerebral ²⁹. Padrões lentos, rápidos e multifásicos no EEG evidenciam duas principais características do sono NREM: 1, distribuição

pseudoperiódica e 2, organização hierárquica. A análise da estrutura temporal identificou, no sono NREM, períodos mantidos de despertabilidade cíclica nos quais despertares mencionados acima, se arranjam num ritmo bifásico de 20-40s, definidos como o CAP ¹⁰⁸. Dessa forma, o CAP é caracterizado por essas sequências cíclicas de ativação eletrocortical (fases A) seguido pelos períodos de desativação (fases B). A organização hierárquica dos eventos de despertares é baseada na composição de cada uma destas fases A:

- 1) A1: eventos sinconizados com baixo impacto nas atividades autonômicas e somatomotoras;
- 2) A2: mistura de eventos sincronizados e dessincronizados com uma influência intermediária nas atividades somatomotoras;
- 3) A3: eventos dessincronizados, com importante impacto nas atividades somatomotoras e autonômicas.

O CAP está presente em pessoas normais e conforme evidenciado anteriormente, varia conforme a idade ^{97, 102, 103, 105}. A observação destes padrões mostra que são similares a outras oscilações do funcionamento cerebral ¹⁰⁹⁻¹¹², além de poderem ser elicitados por estímulo ⁹⁸ ou por fatores perturbadores ¹⁰⁸, podem ter origem interna como reguladores do padrão de sono ⁹³. A maioria das transições dos estágios são na verdade acompanhadas por sequencias CAP ¹¹³. O padrão de CAP pode inclusive ser influenciado pela primeira noite de exame em laboratório, o conhecido efeito primeira noite: um estudo em adultos avaliou em duas noites consecutivas o padrão de CAP e concluiu que a taxa de CAP e de A2 reduzem-se na segunda noite de sono ¹¹⁴.

A taxa de CAP (quantidade de tempo ocupado por períodos CAP no sono NREM) varia também de acordo com a complexidade estrutural de cada ciclo REM/NREM, ordenadas de acordo com o perfil noturno do sono. Os padrões lentos, rápidos e multifásicos são diferentemente distribuídos durante os momentos ascendentes e descendentes de sincronização do EEG ^{29, 93, 115} sugerindo um papel fisiológico distinto no desenvolvimento da arquitetura do sono.

As séries temporais de distribuição das fases A e despertares são conectadas com os mecanismos circadianos, homeostáticos e ultradianos da regulação do sono. Em particular, as fases A1 representam a propensão para o sono de ondas lentas e seguem o exponencial declínio do processo homeostático, parcialmente corrigido pela pressão circadiana de sono que caracteriza os dois primeiros ciclos de sono NREM. Ao contrário, os subtipos A2 e A3 são a expressão os precursores do sono REM e despertares isolados em REM são traços espontâneos da consolidação dos estágios. A interconexão destes elementos fásicos segue a alternância cíclica dos processos ultradianos. Essas duas fases são portanto, representantes dos elementos de mais instabilidade do sono.

Pesquisas clínicas e básicas demonstraram flutuações infralentas no sono afetado por alterações na atividade EEG ^{4, 12}, eventos fásicos ¹¹⁶, anormalidades epiléticas³² e transtornos com manifestação periódica ¹¹⁷. Essas observações evidenciaram que durante o sono o cérebro gera oscilações ultralentas (0,02-0,2Hz) como substrato para as modificações cíclicas no córtex e/ou excitabilidade subcortical, e são capazes de recrutar grande quantidade de redes neuronais gerando uma ligação entre estruturas corticais e subcorticais ^{109, 110}.

A dinâmica dessas oscilações induzem a conectividade funcional em áreas distantes por apresentarem ritmicidade em comum, mesmo quando as ligações sinápticas são fracas ¹¹⁰. Evidências mostram que os eventos eletrocorticais transitórios das fases A do CAP são agrupados e sincronizados com a mesma ritmicidade das oscilações infralentas ¹¹². Além disso, o sono está sob a influência de vários mecanismos regulatórios que interferem na sua ciclicidade ⁴. Sob pressão desta interação temporal o cérebro mostra classes diferentes de oscilação sejam sincronizações lineares ou não lineares. As propriedades de ativar e desativar as fases A e B do CAP, como se fossem análogos ao batimentos cardíacos, podem ativar a sincronia entre grupos neuronais e levar a um estado de progressão do sono NREM. Cada ciclo CAP pode ser considerado como um segmento funcional que passo a passo vai levando à evolução do padrão de sono ⁹³. Adicionalmente, a

quantidade e o tempo de distribuição das diferentes fases A e despertares apresentam implicações nos mecanismos regulatórios homeostáticos e ultradianos.

Em um histograma de sono convencional, os subtipos A1 concentram-se nos dois ou três primeiros ciclos de sono e na porção descendente do sono NREM (Figura 8), enquanto os subtipos A2 e A3 predominam nos momentos de superficialização e despertares. Na Figura 8, extraída de Bruni e colaboradores ¹⁰⁰, nota-se a representação do A1 (predominando nas porções descendentes e ricos em atividade delta) e A2, A3 e/ou microdespertares (registradas nas porções ascendentes), bem como as fases B, ricas em fusos de sono ¹⁰⁰. O cerne dos episódios de sono mostra alternância repetidas de picos de atividade delta ¹¹⁸. No entanto, mesmo em indivíduos normais, pode-se observar múltiplos picos de atividade delta no mesmo ciclo de sono. Esse fenômeno é conhecido como perfil de ativação das ondas muito lentas (1Hz) e ocorre como consequência dos *inputs* do tronco cerebral. Este processo de desenvolvimento do sono é obtido pelo aumento de A1 e interrompido por A2 e A3 ¹¹⁹. A repetidas tentativas de restaurar o perfil homeostático induz um aumento da taxa de CAP e é a melhor evidência de sono não restaurador na maioria dos transtornos do sono ¹²⁰.

Figura 8. Hipnograma evidenciando uma noite de sono, com as marcações das fases CAP em barras verticais.

As análises espectrais do subtipo do CAP A1 mostram um pico de frequência variando de 0,25-2,5Hz ^{121, 122}, porém com a maioria sendo menor do que 1Hz. Por esta razão sugere-se que os surtos dos subtipos A1 apresentam um efeito “agrupador” nas oscilações cerebrais lentas ⁹³. Recentemente demonstrou-se que estas ondas originam-se das regiões pré frontais e órbito frontais ¹²² e se propagam para o restante do lobo frontal ¹²³, sugerindo haver uma ligação entre a função de vigília do córtex pré frontal e a atividade delta desta região durante o sono. A banda de frequência de 0.5–1 Hz EEG nos primeiros ciclos de sono é ligada a performance em testes neuropsicológicos que avaliam as áreas pré frontais ¹²⁴. Esse ritmo parece refletir maior necessidade específica de “neutralização” sensorial da região pré frontal, que é muito ativa na vigília ^{29, 125, 126}. Por outro lado, esta região exhibe redução do fluxo sanguíneo durante o sono, durante os períodos em que predomina a atividade delta ¹²⁷ que indica um estado mais profundo de sono ¹²⁸. A proeminência das ondas lentas nas regiões pré frontais é a expressão da intensificação do sono nesta área, que está envolvida na maioria dos processos de aprendizagem e atividades comportamentais ^{129, 130} e passa por importante potencialização nos períodos de vigília ¹³¹. Assim, o aumento do processo homeostático durante o sono NREM na primeira porção da noite é conectado não apenas à restauração do sono NREM ¹³¹, e o CAP A1 está envolvido neste processo.

Comparando-se os subtipos A1 com A2 e A3 do CAP e microdespertares, observa-se diferentes bandas de ondas e mapeamento cortical. No subtipo A2 há combinação de dois picos de ondas: 0,25 a 2,5Hz e o segundo, menor, que inclui atividade teta e alfa. Nos subtipo A3 há dominância de pico porvolta de 9Hz com expressão predominante nas regiões parietooccipitais ¹²². Ambos os subtipos A2 e A3 estão mais concentrados na porção ascendente do ciclo de sono e em 20 minutos precedendo o sono REM ⁹³. Esse padrão de ativação de A2 e A3 no sono evidencia dois diferentes pontos de vista: o registro de ondas nas frequências mais rápidas, classificadas pela AASM com microdespertares, seriam reações a interrupções indesejadas ao sono, e por outro lado, despertares espontâneos fariam parte do sono normal por estarem sob controle biológico cerebral ^{128, 132}. Na maioria

dos estudos observa-se que há coexistência de ondas lentas, sigma, alfa e de frequências rápidas na maior parte do sono, em momentos específicos da noite de sono ¹¹⁹.

O sono noturno apresenta uma alternância de fases NREM e REM em quatro a seis ciclos a noite que duram cerca de 90 minutos. Estes dois estágios de sono ocorrem por interação neuronal de duas populações de neurônios diferentes e complementares: *REMon* e *REMOff* ¹⁹. A interação destas células é refletida na arquitetura do sono ^{128, 133, 134}. A dinâmica do CAP pode ser vista como um nível intermediário entre atividades celulares, sistemas neuronais e macroestrutura do EEG no sono. A dominância da atividade de ondas lentas e manutenção do sono profundo NREM de acordo com os processos homeostáticos sugere influência das células aminérgicas *REMOff* operando na primeira porção do sono NREM; a prevalência de atividade rápida antes do início do sono REM sugere a influência de atividade colinérgica *REMon* que disparam no final do sono NREM e início do sono REM.

2. Relevância e objetivo

2 RELEVÂNCIA E OBJETIVO

Os mecanismos fisiopatológicos da EN ainda não são bem compreendidos e a importância deste estudo está em buscar explicações neurofisiológicas plausíveis para este processo patológico. Ainda que haja aspectos maturacionais, como observado através dos estudos de ressonância magnética, até o momento não se demonstraram alterações na organização do sono quando se estuda o sono de forma convencional. A análise da microarquitetura do sono representa uma ferramenta adicional para o estudo neurofisiológico da EN. Assim, o objetivo deste estudo foi a análise dos padrões de microarquitetura de sono (CAP) nas crianças com EN monossintomática para dar melhor compreensão das bases neurofisiológicas da EN e assim contribuir para o estabelecimento de eventuais medidas terapêuticas.

3. Objetivos específicos

3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar o padrão do sono de crianças com enurese noturna monossintomática através de questionário estruturado;
- Analisar a macroarquitetura do sono de crianças com enurese noturna monossintomática e comparar com as obtidas em crianças normais;
- Analisar as taxas de CAP no sono das crianças com enurese noturna monossintomática e comparar com as obtidas em crianças normais;
- Comparar os subtipos de CAP nas crianças com enurese noturna monossintomática e nos controles normais;
- Definir se há diferente despertabilidade no sono dos pacientes enuréticos comparado com controles normais.

4. Casuística e Métodos

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Procedimento para seleção dos pacientes

Os pacientes foram provenientes do projeto intitulado “Avaliação comparativa da eficácia do uso isolado e combinado de alarme noturno e desmopressina no tratamento da enurese noturna monossintomática – Protocolo CapPesq 0649/10”, aprovado pelo comitê de Ética da Instituição (Anexo A) o qual previu a seleção a partir de sua inscrição no grupo de enurese noturna, que se fez por meio de agências divulgadoras (página de internet no Instituto da Criança - ICr - e do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo). Pacientes e responsáveis compareceram na instituição para serem esclarecidos e convidados a participar da referida pesquisa, assinando, para tanto, o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo B).

Os pacientes do grupo controle foram selecionados a partir de crianças da comunidade, cujos pais se voluntariam a participar do estudo e não apresentavam queixas pediátricas, neurológicas, nefrológicas ou psicológicas.

4.2 Definição da amostra

4.2.1 Grupo com Enurese Noturna

Crianças e adolescentes de ambos os sexos, que procuraram espontaneamente o grupo de enurese, e satisfizeram os seguintes critérios:

4.2.1.1 Critérios de inclusão

- a. Idade superior a seis anos e inferior a 17 anos;
- b. Nunca ter obtido controle completo da urina durante a noite;
- c. Ter pelo menos dois episódios de enurese noturna durante o mês;
- d. Ter controle total da urina no período diurno;
- e. Não terem sido submetidos a tratamento prévio para EN.

4.2.1.2 Critérios de exclusão

Foram considerados critérios de exclusão

- a. Diagnóstico prévio de doença de qualquer etiologia que tenha manifestação ou interferência durante o sono: atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, condições físicas que dificultem a locomoção, epilepsia, transtorno da hiperatividade/déficit de atenção (TDAH) e apneia do sono;
- b. Transtornos do funcionamento vesical, doenças que cursem com perda urinária: enurese associada a síndromes genéticas, EN secundária a doenças de base como hipercalciúria, diabetes melitus, *diabetes insipidus*, anemia falciforme, hipertensão arterial, insuficiência renal crônica.
- c. Eficiência de sono na avaliação polissonográfica menor do que 85% (tempo de sono, dividido pelo tempo de registro de exame, multiplicado por 100).

4.2.2 Grupo controle

Crianças e adolescentes de ambos os sexos, convidados a participar, e que satisfizeram os seguintes critérios:

4.2.2.1 Critérios de inclusão

- f. Idade superior a seis anos e inferior a 17 anos;
- g. Ter obtido controle completo da urina durante a noite até a idade de 5 anos;
- h. Não apresentar episódios de enurese noturna esporádicos durante o mês há pelo menos um ano;
- i. Ter controle total da urina no período diurno;
- j. Não terem sido submetidos a tratamento prévio para EN.

4.2.2.2 Critérios de exclusão

- d. Diagnóstico prévio de doença de qualquer etiologia que tenha manifestação ou interferência durante o sono: atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, condições físicas que dificultem a locomoção, epilepsia, transtorno da hiperatividade/déficit de atenção (TDAH) e apneia do sono;
- e. Transtornos do funcionamento vesical, doenças que cursem com perda urinária: enurese associada a síndromes genéticas, EN secundária a doenças de base como hipercalcúria, diabetes melitus, *diabetes insipidus*, anemia falciforme, hipertensão arterial, insuficiência renal crônica.
- f. Eficiência de sono na avaliação polissonográfica menor do que 85% (tempo de sono, dividido pelo tempo de registro de exame, multiplicado por 100).

4.3 Avaliação clínica de triagem

Após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, pacientes de ambos os grupos passaram por uma triagem para confirmação dos critérios de inclusão, por meio de entrevista com o responsável, avaliação nefrológica, fisioterápica e psicológica e exames complementares (conforme previsto

no projeto 0649/10, Anexo II), e após resultados normais, foram encaminhados a avaliação neurológica.

4.4 Avaliação do quadro relacionado ao sono

Foi obtida história clínica neuropediátrica, seguida por exame físico neurológico completo. Após esta análise foram aplicados com os pais e em algumas ocasiões com auxílio do próprio paciente, os questionários (devidamente validados para o português):

4.4.1 Escala de Distúrbios de Sono para Crianças - *Sleep Disturbance Scale for Children* (SDSC)

Desenvolvida em 1996, por Bruni e colaboradores ⁷¹, e validada para o português em 2009 ^{135, 136}, esta escala versa sobre vários aspectos de padrões comportamentais relacionados ao sono infantil. É reconhecida como um instrumento reprodutível e válido, além de ser capaz de fazer distinção entre os seis grupos de distúrbios do sono mais comuns na criança e no adolescente: desordens de iniciar e manter o sono, transtornos respiratórios relacionados ao sono, transtornos do despertar, desordens da transição sono-vigília, sonolência excessiva diurna e hiperidrose no sono (Anexo C).

4.4.2 Questionário de Berlim - *Berlin Questionnaire* (BQ)

Ferramenta amplamente utilizada para triagem de distúrbios respiratórios relacionados ao sono ^{137, 138}. Inclui a análise de dez itens, organizados em 3 categorias, incluindo roncos e apneias presenciadas, sonolência diurna, hipertensão arterial sistêmica e presença de obesidade. Inclui ainda dados de idade, sexo, altura,

peso, circunferência cervical e etnia. Está validada para a língua portuguesa desde 2011 ⁷⁴ (Anexo D).

4.4.3 Escala de Sonolência de Epworth

Escala desenvolvida com base na necessidade de quantificar as queixas de sonolência excessiva diurna ¹³⁹, observando a propensão a adormecer em determinadas situações, tanto com envolvimento de atividades quanto em ambientes soporíferos. Varia de zero a 24 seu resultado, sendo níveis acima de dez considerados sonolência excessiva. Está adequadamente validada para o português desde 2009 ¹⁴⁰ e na infância, utiliza-se uma versão com pouca modificação, cuja estrutura mantém-se a mesma: troca-se um item “sentado após almoço sem uso de álcool”, por “sentado após o almoço” e “parado dentro de um carro, no trânsito” por “realizando uma tarefa ou dever de casa”, uma vez que presume-se que a criança não faça uso de álcool ou dirija carro (Anexo E).

4.4.4 Diário de sono

Os pais foram orientados a realizar diários do sono, para melhor avaliação do padrão do mesmo e dos hábitos das crianças. Todas as crianças participantes do estudo preencheram este diário pelo período de quatro semanas (Anexo F).

4.4.5 Polissonografia de noite inteira

Realizada em outra data, em ambiente hospitalar no Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr HCFMUSP); a vídeo polissonografia, foi obtida com uso do polígrafo

EMBLA N7000[®], aparelho com taxa de amostragem de 1000Hz, avaliando simultaneamente atividade elétrica cerebral através de EEG, utilizando-se filtros de 0,5 a 70Hz, eletrodos submentonianos, tibiais, monitorização de atividade cardíaca através de eletrocardiograma (ECG), cintas torácica e abdominal, fluxo nasal através de cânula de pressão nasal e termistor, além de pulso e saturação de oxigênio com oxímetro de pulso, seguindo normas de 2012 da Academia Americana de Medicina do Sono (AASM). Para análise das variáveis o mesmo critério publicado em 2012 foi utilizado ¹⁴¹.

- Seguindo esse manual, utilizou-se a divisão de épocas a cada 30 segundos e os seguintes parâmetros foram avaliados:
- Tempo na cama (do inglês, *time in bed*, TIB);
- Tempo do período do sono (*sleep period time*, SPT), que é o tempo compreendido entre o início e o fim do sono;
- Tempo total de sono (*total sleep time*, TST), definido como o tempo entre o início e o fim do sono, descontadas as épocas de vigília;
- Latência de sono (*sleep latency*, SL), momento do apagar das luzes até as primeiras duas épocas consecutivas de sono;
- Latência de sono REM (*REM latency*, RL), tempo do início do sono até a primeira época de sono REM;
- Índice de alternâncias de estágios do sono (SS/h);
- Número de despertares por hora de sono (*Aweakenings*, AWK/h);
- Eficiência do sono, que é a porcentagem calculada entre o tempo total de sono e o tempo em cama, multiplicado por 100;
- Tempo de vigília após o início do sono (*wake after sleep onset*, WASO);
- Porcentagem de tempo em cada estágio do sono (N1, N2, N3 e REM), calculada dividindo-se o tempo de sono em cada estágio pelo tempo total de sono;

A análise do CAP foi realizada no aplicativo RemLogic 3.2 (*BioLogic System Corp, USA*), utilizando-se os critérios estabelecidos por Terzano et al. ⁹⁹ no

Atlas de Regras e Técnicas para avaliação do CAP e sua análise em gráficos e tabelas através do aplicativo de análise de sono HypnoLab 1.2[®] (SWS Soft, Itália).

Para a análise, recomenda-se a avaliação em épocas de 60s, com a calibração de 50 μ V/7mm, constante de tempo de 0,1s e filtro de alta frequência em 70 μ V. As derivações utilizadas foram as mesmas da avaliação da macroestrutura: F3-A2, C3-A2, O1-A2 e F4-A1, C4-A1, O2-A1, alocadas no couro cabeludo segundo a distribuição universalmente estruturada do Sistema 10-20, de colocação de eletrodos¹⁴².

Os parâmetros avaliados foram:

- Taxa de CAP: porcentagem de tempo total de sono NREM ocupado por sequências CAP;
- Porcentagem e duração de cada subtipo de fase A (1, 2 e 3):
- Índice de A1: número de fases A1 por hora de sono NREM, N1, N2 e N3;
- Índice de A2: número de fases A2 por hora de sono NREM, N1, N2 e N3;
- Índice de A3: número de fases A3 por hora de sono NREM, N1, N2 e N3;
- Duração das fases B;

No exame de polissonografia, também foi analisado o índice de apneia e hipopneia que serviu como critério de exclusão, e foi calculado segundo os critérios a AASM: soma-se todos os eventos respiratórios ao longo da noite (apneias e hipopneias), dividindo-se este valor pelo número de horas dormidas. O evento respiratório foi definido através da redução do sinal de entrada do estímulo estudado. Estudou-se quatro estímulos: pressão, fluxo de entrada do ar na via aérea superior, movimentação torácica e movimentação abdominal. Estas medidas foram transcritas em gráficos, os quais tiveram suas amplitudes, morfologia e frequências analisados. Pelo critério da AASM, a queda do sinal da pressão nasal maior do que 30%, com duração superior a 2 ciclos respiratórios, seguida de um evento de

microdespertar ou dessaturação, é considerada hipopneia. A queda de 90% no sinal que traduz o fluxo, pelo mesmo tempo citado anteriormente, traduz um evento de apneia obstrutiva, enquanto que o decréscimo em 90% do sinal de quaisquer dos transdutores de cinta torácica ou abdominal, associado ao de pressão e fluxo nasais, caracteriza uma apneia central. Com a possibilidade de haver quadro de apneia associado a outros eventos durante a noite, inclusive impedindo uma adequada noite de sono, este índice foi levado em consideração quando da seleção dos pacientes. O IAH de um a cinco configura apneia leve (nem sempre com conotação patológica, conforme descrito na introdução), de cinco a dez, moderada, e acima de dez, apneia grave.

4.5 Análise estatística

Realizou-se análise descritiva dos aspectos demográficos através da mediana, média e desvio padrão para variáveis contínuas. Análise comparativa entre as variáveis utilizando teste *T de Student* para variáveis contínuas e teste exato de Fisher para variáveis categóricas. Adotado nível de significância de 5% ($p < 0,005$) em todos os testes estatísticos de variável independente.

Utilizada análise multivada ANCOVA para parear idade, sexo e IAH entre os grupos, com modelo de análise linear. Apresentação do gráfico de comparação, construiu-se por Wisker Boxplot.

5. Desenho do estudo

5 DESENHO DO ESTUDO

Trinta e seis crianças sendo, 22 enuréticos e 14 controles com idade variando entre sete e 17 anos de idade, que satisfizeram os critérios de inclusão, foram submetidas a triagem clínica e laboratorial.

Após o diagnóstico clínico e laboratorial (por neurologista, nefrologista, psicólogo e fisioterapeuta, com auxílio de exames complementares, previstos no projeto de CAPEPesq número 0649/10), os pacientes foram avaliados quanto aos aspectos do sono, com uso de diários de sono, das escalas de Berlin, *Sleep Scale for Children* e Escala de Sonolência de Epworth Modificada. Uma vez avaliados, foram submetidos ao de estudo polissonográfico completo de noite inteira, com a avaliação do CAP.

6. Resultados

6 RESULTADOS

Apesar de história e exames físico detalhados, dentre os enuréticos, inicialmente 47 crianças foram avaliadas, e após exames laboratoriais previstos no Projeto CapPesq 0649/10, 11/47 (23,40%) apresentaram problemas renais e urológicos aos exames (um com hipercalciúria, três com hiperatividade detrusora, quatro com urge-incontinência e três com perdas diurnas). Nove (19,14%) pacientes apresentaram IAH acima de 5/h (considerados apneicos) e cinco (10,75%) pacientes não obtiveram o mínimo de 85% de eficiência de sono na noite de exame. Assim, por estes motivos, 25 crianças do grupo enurese foram excluídas.

Dentre o grupo de controles normais, 16 crianças foram recrutadas e realizaram a polissonografia, porém, dois apresentaram eficiência de sono na PSG menor do que 85%, sendo, portanto, excluídos do estudo.

Após estas exclusões, vinte e dois pacientes e 14 controles normais completaram a avaliação do presente estudo.

6.1 Idade e sexo

Foram avaliadas 22 pacientes, com idade variando entre seis e 14 anos, média de 10 anos para o sexo masculino e 8,8 para o feminino.

Para a análise dos dados foram utilizados 14 controles, seis meninos e oito meninas, com médias de idade de 12 e 12,7, respectivamente, como demonstrado na Tabela 1. Análise estatística pelo método do Qui Quadrado foi realizada com esses dados, resultando num nível de significância (p) de 0.0109.

	Pacientes n=22	DP	Controles n=14	DP	p
Idade	9.64	2.70	12.07	2.37	0.0109

Tabela 1. Distribuição dos pacientes e controles segundo média de idade.

6.2 Questionários do sono

6.2.1 Escala de sonolência de Epworth e Questionário de Berlin

Em ambos grupos com EN e controles, a escala de sonolência de Epworth não evidenciou nenhuma criança com índice acima de 11, ou seja, resultado normal, e o questionário de Berlin também não mostrou resultado anormal.

6.2.2 Escala de distúrbios de sono para crianças

No grupo com EN, a escala de distúrbios do sono para crianças (SDSC), 11/22 apresentaram índice anormal na categoria de transtorno respiratório do sono (50%), 2/22 (9%) responderam positivamente às questões de hiperhidrose, 1/22 (4,5%) assinalaram resposta positiva nas seguintes categorias: transição do sono e vigília, transtornos do despertar e transtornos do início e manutenção do sono, cada. A pontuação total, contudo, mostrou valor anormal apenas em 2/22 (9%).

No grupo controle, todas as 14 crianças apresentaram respostas normais, em todas as subescalas bem como no índice total.

6.3 Diário de sono

No intuito de melhor conhecer o padrão de sono das crianças, todas as participantes do estudo preencheram o diário de sono pelo período de quatro

semanas, onde anotavam hora de dormir, acordar e sonecas. No grupo com EN, com relação à hora de dormir, nota-se, uma tendência das crianças a dormirem após as 22h, sendo 64,9% delas durante a semana e 85,7% no fim de semana (FDS). Sonecas diurnas não foram registradas pois ocorriam somente no período escolar.

Para as crianças do grupo controle, obteve-se apenas uma (7,14%) que dormia após as 22h e a restante antes deste horário. No fim de semana, sete (50%) dormiam após este horário, de forma ocasional.

6.4 Índice de apneia e hipopneia

Ainda que tenham sido excluídos pacientes com índice de apneia anormais, optou-se por utilizar um grupo controle com os níveis de índice de apneia e hipopneia (IAH) semelhantes, no intuito de parear esta variável e analisar apenas a microestrutura do sono. A Tabela 2 mostra os pacientes pareados para idade com os controles e com IAH, e o nível de significância estatística obtido através do teste *T* de *Student*.

	Pacientes N=22	DP	Controles N=14	DP	p
Idade	9.64	2.70	12.07	2.37	0.0109
IAH	1.51	0.91	1.27	0.90	0.4361

Tabela 2. Distribuição dos pacientes e controles segundo idade de IAH.

Com este grupo controle definido, iniciou-se a análise das variáveis envolvidas na definição da arquitetura do sono.

6.5 Macroarquitetura do sono

A análise da arquitetura do sono baseou-se nos critérios da AASM de 2012, já citados, tendo como resultados, o tempo de cama (TIB - período que o paciente permanece na cama, a despeito de dormir ou não); o tempo total de

registro, compreendido entre os momentos de apagar e ascender as luzes (SPT); o tempo total de sono (TST); a latência para o início do sono (SOL); o número de vezes em que foi observada alternância de estágios do sono por hora (SS-h); a quantidade de despertares por hora (AWN-h); a eficiência do sono (SE%); o tempo de vigília após o início do sono (WASO) e o percentual de cada uma das fases do sono (N1, N2, N3 ou SWS e REM) (Tabela 3).

Em todos os exames obtidos do grupo de crianças enuréticas, foi observado o evento da própria enurese na noite de polissonografia.

Como, embora pequeno, ainda havia certo grau de diferença entre os grupos, para os itens idade, IAH e sexo, no intuito de minimizar esta diferença, foi utilizada a análise variada ANCOVA (fator de correção representado como F nas Tabelas 1 e 2), utilizando-se como covariáveis idade, sexo e IAH. Os valores de p assinalados como NS foram considerados como não significativos.

	Enuréticos (n=22)		Controles (n=14)		F	p
	Média	DP	Média	DP.		
Tempo de cama, min	456,7	35,55	475,4	13,71	10,996	0,0024
Tempo do período sono, min	437,7	38,46	452,6	30,75	7,648	0,0096
Tempo total de sono, min	395,8	46,81	415,9	48,91	3,891	0,06
Latência de sono, min	17,7	13,55	19,5	24,24	0,071	NS
Latência de sono REM, min	153,7	54,98	153,7	62,95	0,540	NS
Mudanças de estágios/hora	11,5	2,98	9,8	3,08	4,133	0,05
Despertares/hora	5,8	1,93	3,2	1,48	13,406	0,00096
Eficiência de sono, %	86,5	6,25	87,4	9,45	0,227	NS
Vigília, %	9,8	4,37	8,1	8,64	0,317	NS
Estágio N1, %	4,3	1,57	5,0	3,21	0,665	NS
Estágio N2, %	50,1	5,79	43,4	7,39	10,883	0,0025
Estágio N3, %	21,6	4,14	29,6	5,26	23,583	0,000035
Estágio REM, %	14,2	3,21	13,9	5,39	0,044	NS

Tabela 3. Distribuição dos pacientes e controles segundo os parâmetros de macroestrutura do sono.

Apesar das tentativas de obtenção de um grupo controle sem diferenças estatísticas com o grupo de pacientes, os parâmetros de TIB, SPT, TST, SL, mudanças de estágios e despertares por hora não seguiram o padrão desejado, sendo os enuréticos aqueles que mais obtiveram alterações (menores tempos em cama e dormindo, apesar das latências de sono adequadas, maior quantidade de despertares). As fases de sono N2 e N3 apresentaram também diferenças estatisticamente significativas.

6.6 Microarquitetura do sono

A Tabela 4 mostra os dados obtidos na análise da microestrutura do sono e evidencia as várias diferenças encontradas entre estes dois grupos. Embora a taxa de CAP tenha sido diferente entre ambos, em detrimento do grupo dos pacientes enuréticos, esta diferença não mostrou-se estatisticamente significante; porém ao ser subdividida nos estágios de sono, as fases mais profundas, N2 e N3, mostraram diferenças inversamente proporcionais: nos enuréticos, menor taxa em N2 e maior em N3 significam aumento da taxa de CAP nesta fase de sono (N3) e diminuição em N2.

Com relação ao índice de cada subtipo de CAP, o percentual de A1 mostrou-se aumentado nos enuréticos, evidenciando maior quantidade de ativações eletrocorticais lentas nos pacientes. Os percentuais e índices de A2 e A3 (fases CAP que significam maior instabilidade de sono, sendo A3 o microdespertar em si), foram menores nos enuréticos, diferença estatisticamente significante.

A duração média das fases CAP A2 e A3 é maior nos enuréticos, corroborando as informações acima, onde se vê menor quantidade destas fases, porém mais longas. A duração da fase B não mostra diferença entre os grupos.

	Enuréticos (n=22)		Controles (n=14)		F	p
	<i>Média</i>	<i>DP</i>	<i>Média</i>	<i>DP</i>		
Taxa de CAP, %	38,3	9,75	58,0	32,34	4,928	0,036
no estágio N1	5,3	6,38	11,3	13,43	0,489	NS
no estágio N2	23,9	8,51	49,9	22,51	13,276	0,0012
no estágio N3	77,9	17,83	60,5	17,71	9,167	0,0056
A1%	93,7	2,80	76,6	20,06	4,668	0,04
A2%	3,8	1,89	15,9	5,64	42,877	0,000001
A3%	2,5	1,88	12,2	10,33	8,198	0,0084
Índice de A1	52,7	15,28	58,3	25,24	0,189	NS
Índice de A2	2,1	1,51	10,9	4,96	37,945	0,000002
Índice de A3	0,7	0,55	8,6	8,25	9,483	0,005
Duração média de A1, s	5,4	2,02	5,3	0,41	0,053	NS
Duração média de A2, s	10,8	4,24	6,8	1,10	7,862	0,0096
Duração média de A3, s	13,0	5,15	6,1	1,56	8,401	0,0077
Duração média de B, s	22,4	4,10	22,3	3,10	0,009	NS
Duração média dos ciclos, s	28,1	2,93	27,7	3,01	0,036	NS
Duração média das sequências, s	334,4	137,21	283,3	99,66	1,298	NS

Tabela 4. Distribuição dos pacientes e controles segundo os itens de análise da microestrutura do sono.

A Figura 9 foi obtida a partir da análise de um dos pacientes do grupo de enuréticos e evidencia a distribuição das fases CAP relacionando-as aos momentos do sono, representados através de barras e hipnograma, respectivamente. Esta ilustração evidencia a maior quantidade de CAP A1 (barras em vermelho) e a intensa redução das fases A2 e A3 (barras azuis e verdes). O mesmo também é representado no histograma da Figura 10, que diferencia A1 em branco e A2 somado a A3 em preto.

Figura 9. Distribuição da microarquitetura do sono ao longo da noite em um paciente enurético. Fases de sono descritas à esquerda e barra de tempo com divisão a cada 20 minutos e hastas coloridas sobre o hipnograma representando fases CAP (em vermelho A1).

Figura 10. Histograma de distribuição do número de fases CAP A (a cada 5min) ao longo da noite de sono em paciente com EN, evidenciando grande quantidade de CAP A1 em relação a A2 e A3. Em branco a fase A1 e em preto as fases A2+A3.

Na Figura 11 pode-se observar a diferença na quantidade de A1 e A2 obtida através da comparação entre o grupo de enuréticos e os controles, durante o sono N1 e N2 (colocado como NSWS, *non slow wave sleep*). As fases do CAP no sono N3 (SWS) mostram pequena diferença.

Figura 11. Histograma de distribuição das fases do CAP entre o sono de não ondas lentas (N1 e N2, NSWS) e sono de ondas lentas (N3, SWS), comparando-se o grupo controle e o enurético em cada situação.

A Figura 12 mostra a distribuição dos intervalos aplicados à curva normal, observados entre as fases CAP, nos estágios mais superficiais de sono (S1 e S2, equivalentes a N1 e N2) e no estágio mais profundo (SWS, do inglês *slow wave sleep*, equivalente ao N3), intervalos estes subdivididos em classes de 5s cada, evidenciando aumento dos intervalos mais curtos, de 10 a 35s, nos pacientes em todas as fases do sono, porém acentuadamente maior na fase de sono de ondas lentas (N3). Mostra também, menor quantidade de intervalos longos, de 55 a 80s em N3 e de 70s e acima de 110s em N1 e N2.

Figura 12. Distribuição dos intervalos entre as fases CAP nos estágios N1 e N2 (S1 e S2) e N3 (SWS) nos controles e enuréticos.

7. Discussão

7 DISCUSSÃO

Conforme exposto na seção Resultados, as crianças foram avaliadas do ponto de vista clínico e polissonográfico, com alguns dados congruentes com a literatura e outros dados inéditos, que serão discutidos a seguir.

Com relação ao questionário Escala de Distúrbios de Sono para Crianças, a metade dos pacientes mostrou positividade com relação aos transtornos respiratórios do sono e isso vai de encontro com os valores de IAH encontrados nos exames de PSG realizados. A associação de enurese e apneia do sono vem sendo cada vez mais estudada, tanto em adultos quanto em crianças^{78, 145} sendo reforçada pela melhora dos episódios enuréticos após tratamento - cirurgia ou corticoterapia nasal - e resolução dos quadros de apneia^{78, 79}. Estudos populacionais também mostram maior incidência de enurese em crianças que roncam⁸⁰. Estudo recente com crianças apresentando enurese refratária mostra sinais subclínicos de transtornos respiratórios do sono, com maior frequência de hipopneias, porém com variáveis de estrutura do sono à PSG, normais⁶⁷. Adicionalmente, outro estudo mostrou associação de EN e apneia moderada e grave após ajuste dos dados para hipertrofia adenotonsilar, obesidade, gênero e idade⁸¹. A relação entre apneia, EN e despertares foi avaliada em estudo recente, que mostrou resolução do quadro de EN após tratamento cirúrgico para hipertrofia adenotonsilar em metade das crianças: aquelas que apresentavam mais despertares causados pela apneia⁸², evidenciando que, se tinham sono mais “superficializável”, representado pelo aumento de despertares.

Os outros dados positivos obtidos no SDSC, hiperhidrose (9%), transtornos da transição do sono e vigília, do despertar bem como do início e manutenção do sono (4,5% cada) evidenciam a possível presença de outras comorbidades associadas ao quadro multifatorial que compõe a EN. Isso mostra, embora o presente estudo tenha um número limitado de crianças, que o sono dos enuréticos é bastante afetado (artigo submetido à revista *European Journal of Pediatric*

Neurology, aguardando análise para publicação), não sendo um sono tranquilo. De acordo com Gozmen et al.⁸³, as próprias crianças com EN consideram seu sono de má qualidade.

As 22 crianças com enurese avaliadas neste estudo, após exclusão de outros diagnósticos associados à EN, não apresentaram respostas positivas nos questionários de Berlin^{137, 138} e de sonolência de Epworth^{139, 140}, apesar de índices de IAH em média, acima de 1 (considerados apneicos leves). Isto reflete, tanto a não acurácia da escala de Berlin para esta faixa etária e para casos subclínicos, tal como a ausência de sintomas de sonolência nas crianças com transtornos de sono¹⁴³. O fato de suas respostas dependerem de relato de acompanhantes também pode prejudicar a exatidão das mesmas¹⁴⁴.

Os dados de arquitetura do sono encontrados no presente estudo mostram maiores valores de tempo de cama, tempo do período de sono e tempo total de sono nas crianças normais. Percebeu-se durante o estudo uma certa resistência em deitar por parte dos pacientes com EN e, principalmente, os eventos e hábitos de acordar à noite destes pacientes, o que pode justificar esta diferença. Este comportamento já foi relatado em um estudo de actigrafia com pacientes enuréticos⁴¹, onde observou-se que o sono destas crianças pode ser fragmentado pelo próprio evento da enurese e que, numa condição crônica de privação de sono, seus limiares para despertar aumentam, dificultando ainda mais o acordar para ir ao banheiro. Esse estudo entretanto⁴¹, mostrou maior sonolência nas crianças com EN não encontrada no presente estudo.

No presente estudo, o número de despertares por hora e de mudanças de estágio foi superior nas crianças com EN quando comparado com as normais. Apesar de pesquisas prévias descreverem algumas alterações menores na estrutura do sono nessas crianças quando comparadas a não enuréticas^{146, 147} e outros não^{62, 148}, os itens de despertares e mudanças de estágios nos estudos citados não sofreu alteração. Em exames de polissonografia hospitalar não foi observada alteração do sono quando comparada noite seca e noite molhada⁸⁸, o mesmo ocorrendo quando o estudo foi realizado na casa do paciente⁶². O presente estudo,

todavia, mostra esta diferença que pode dar-se tanto pela ansiedade da criança com relação ao episódio enurético (todos os pacientes apresentaram enurese no exame), pela presença dos pais no momento do exame, porém principalmente pelo evento de enurese em si que fez com que as crianças se levantassem e quisessem mudar as vestimentas.

As fases do sono NREM observadas entre os grupos mostraram uma diferença paradoxal: aumento de N2 e redução de N3 no grupo enurético, o contrário do que se esperaria, pois a média de idade do grupo controle foi mais alta (9,64 versus 12,07) e dever-se-ia portanto, evidenciar menos e não mais N3 ⁹. Essa diferença já foi descrita em um estudo que avaliou o sono de crianças com enurese grave ¹⁴⁹, e deveu-se provavelmente ao fato de as crianças com EN não apresentarem sono de ondas lentas de forma contínua, e sim constituído por surtos de ondas lentas (que compõem o CAP A1). Outro aspecto a ser considerado foi salientado por Thottan e colaboradores ⁶⁶ quando reavaliaram polissonografias de crianças com apneia do sono e enurese, submetidas à cirurgia de adenotonsilectomia para controle da apneia, encontrando que as crianças que obtiveram melhora da EN apresentavam à PSG pré operatória maior quantidade de N2, em detrimento de N3, quando comparadas àquelas que não obtiveram melhora da enurese. Isso reforça o argumento de que, quanto mais elementos mais lentos ao exame (sejam N3 e/ou A1), menor é a capacidade de despertar mesmo que após estímulos. Assim, quanto menos profundo for o sono da criança, representada por mais N2 e menos N3, maior sua chance de cura da EN após resolução de evento associado, como a apneia.

O comportamento dos pacientes enuréticos com relação ao sono, pode também influenciar nesta diferença entre N2 e N3, uma vez que demoram mais a aceitar ir para a cama e, quando dormem, acordando mais vezes a noite, pelo próprio evento da enurese, que foi registrado em todas as noites de exame. Além disso, como foi um exame realizado com os pais presentes, e nem sempre estas crianças dormem com os pais, muitos se mostraram animados e até ansiosos por estarem ao lado de seus pais.

A análise do CAP evidenciou maior valor na taxa de CAP nos controles, porém com baixo valor de p. No grupo controle contudo, o DP apresentou valor mais alto, devido que observou-se a presença de um indivíduo fora da curva das médias, sem o qual a taxa de CAP seria semelhante em ambos os grupos. Os achados mais importantes nos pacientes com EN contudo, são os de aumento da taxa de CAP em N3, redução em N2 e a desproporção dos subtipos com aumento de A1 em detrimento de A2 e A3 (fases com frequências mais rápidas). Isso evidencia a menor despertabilidade destas crianças, e este dado corrobora a observação dos pais e pesquisas prévias que evidenciavam o mesmo fenômeno^{85, 150}.

Como ressaltamos na introdução, esta pesquisa é a primeira a analisar o CAP em crianças com EN, não há como avaliá-lo com outros estudos em enuréticos; existem porém, estudos prévios que já evidenciavam, apesar de parâmetros clássicos de PSG normais, a possibilidade de eventos que de alguma forma interrompiam a integridade do sono daquelas crianças além do próprio evento da enurese. Estes estudos avaliaram a instabilidade do sono através da variabilidade da frequência cardíaca^{151, 152} e também evidenciaram maior instabilidade durante o período em que estavam dormindo. Outro aspecto observado no sono das crianças com EN foi a presença de movimentos periódicos de membros⁵¹, em um estudo que avaliou apenas casos refratários (sem excluir comorbidades) de um centro terciário; no estudo, ao contrário do encontrado na literatura e das observações parentais de maior limiar para despertar, os autores que observaram em todos, exceto em um caso, houve aumento da quantidade de movimentos periódicos de membros inferiores. Assim, advogam o contrário do pensamento vigente: que os limiares para despertar são na realidade mais baixos, pois haveria maior quantidade de movimentos de membros; infelizmente, a avaliação não incluiu grupo controle e como citado anteriormente, apresentou um importante viés de aferição ao incluir pacientes de um centro terciário, sem avaliação clínica e laboratorial de comorbidades associadas à EN.

Apesar da EN ser classificada como parassonia, algumas diferenças podem ser observadas com relação à microestrutura do sono demonstrada nas

parassonias (particularmente no terror noturno): as parassonias evidenciam aumento da taxa de CAP à custa de A1, porém aparente redução na duração e aumento na quantidade das fases B durante o sono de ondas lentas ^{153, 154}. Este fato corrobora a ideia de que a maior alternância de amplitudes estaria levando a maior fragmentação do sono; além disso, a inabilidade de regular as constantes flutuações de amplitude levaria a superposição de estágios do sono e vigília e, conseqüentemente, ao evento de parassonia ¹⁵⁵. Outra diferença observada no padrão de CAP de crianças com parassonia, desta vez estudando sonambulismo, é que elas apresentam um aumento na taxa de CAP, igualmente de todos os subtipos: A1, A2 e A3 ¹⁵⁶; porém neste estudo havia relato de transtorno respiratório do sono, que por si, reduz a taxa de A1 ¹⁵⁷. Apesar da associação já bem estabelecida entre transtorno respiratório do sono ^{156, 158} e parassonia, padrões diferentes de CAP entre os dois mostram que a atividade elétrica cerebral se comporta de modo diferente. A associação de ambas as situações pode, contudo, evidenciar que despertares recorrentes (como aqueles causados pela apneia) podem ser fatores precipitantes para o aparecimento dos eventos motores, conforme já havia sido descrito por Broughton em 1968 ¹⁵⁹.

Embora tenhamos observado menor quantidade de ciclos A2 e A3, as suas durações foram maiores do que nos controles. Este achado mostra ainda mais a dificuldade dessas crianças em manter o padrão de ativação de fases A, num mecanismo tudo ou nada: ou produz fases longas (e até despertares completos conforme evidenciado do estudo de macroestrutura), ou sono com poucas oscilações. Associando-se ao fato de que a fase A1 é um elemento de maior projeção nas regiões cerebrais anteriores e A3 nas posteriores ¹²², a maior duração de A2 e A3 demonstra mais uma vez a fragilidade deste sono, pois associada ao aumento de A1, evidencia que as flutuações de despertares não são intensas o suficiente para produzir uma ativação nas áreas posteriores do cérebro e, conseqüentemente, o despertar. Evidencia, portanto, uma capacidade menor de manter a ciclicidade endógena das fases do sono, uma vez que oscilam apenas com curtos intervalos e não conseguem “sustentar” a ciclicidade endógena nos períodos mais longos.

A ideia de que o aumento proporcional de A1 possa significar maior ativação das regiões cerebrais anteriores é corroborada pelo estudo de ressonância magnética funcional ^{54, 160}: em 66 exames de crianças com EN, associando estes dados à avaliações neuropsicológicas, observou-se anormalidades das funções do lobo frontal (giro inferior e médio esquerdo) e da conexão cerebelo tálamo frontal semelhante ao observado em crianças com TDAH. O aumento paradoxal de A1 pode estar associado à ativação das áreas frontais, de forma compensatória. O tálamo teria portanto, um papel de relê do impulso aferente de enchimento vesical que através de sua função moduladora das oscilações lentas (menores do que 1Hz) ativaria a via anterior para o córtex frontal, deixando de realizar a ativação da via posterior, que se ativada produziria o despertar, mantendo então o sono, com maior teor de A1, porém com eventos de enurese.

Pelo ponto de vista neurológico e neurofisiológico, o fato de associar-se as alterações eletrocorticais com localizações topográficas (maior ativação de regiões frontais e quase inativação das regiões posteriores) e de neurotransmissores responsáveis por tal metabolismo, pode nos fornecer ideias sobre possíveis intervenções terapêuticas: modulação do tálamo, ativar ou utilizar mais as áreas posteriores do cérebro ou até melhora no perfil dos neurotransmissores, aumentando o metabolismo colinérgico que ativaria células REM *on* e consequentemente aumento de A2 e A3 (tornando o sono mais despertável) ou até reduzindo o metabolismo aminérgico, reduzindo o teor de A1. Outra possibilidade terapêutica estaria na tentativa de restaurar o desbalanço entre sono e microdespertares observado na EN, lançando mão da regulação da serotonina, promotora de sono. Desta forma, a utilização de L 5 hidroxí triptofano, como modulador deste metabolismo, que é precursor da serotonina, poderia ser útil, como o é nos casos de terror noturno ¹⁶¹, quando equilibra as alternâncias das ativações corticais.

8. Conclusões

8 CONCLUSÕES

A enurese é multifatorial e o atual trabalho tenta adicionar informações fisiológicas para auxílio na condução e diagnóstico do quadro e possíveis eventos associados.

- O questionário estruturado evidenciou a possibilidade da presença de comorbidades, como apneia do sono, mesmo que leve e, embora não tenha sido objetivo inicial do trabalho, seus resultados evocaram informações relevantes, motivo do artigo apresentado como apêndice nesse trabalho.
- A macroarquitetura evidenciou maior quantidade de sono N2 e redução de N3 no grupo enurético quando comparado a controles sem enurese, pareados para idade, sexo e IAH.
- A análise da microarquitetura do sono demonstrou que as crianças com enurese possuem a mesma taxa de CAP porém menos fases A2 e A3 quando comparadas a controles normais, pareados para idade, sexo e IAH.
- Comparando-se os subtipos de ativação do CAP observou-se que, apesar da taxa total semelhante, diferenças importantes entre os grupos: nas crianças com EN quase todas as ativações foram do subtipo A1 em detrimento de A2 e A3.
- Conclui-se que nas crianças com EN há redução no mecanismo de despertar, corroborando as informações dos pais de que não conseguem acordar suas crianças; porém este dado, ainda não havia sido demonstrado num estudo de PSG com análise das variáveis comuns. Os presentes achados demonstram uma falha no mecanismo regulatório, evidenciando a maior fragilidade e instabilidade do sono dessas crianças.

9. Anexos

9 ANEXOS:

Anexo A: Aprovações no Comitê de Ética

Anexo B: Termo de consentimento livre e esclarecido

Anexo C: *Sleep Disturbance Scale for Children* (SDSC)

Anexo D: *Berlin Questionnaire* (BQ)

Anexo E: Escala de Sonolência de Epworth

Anexo F: Diário de sono

Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética

HC

902

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 02/02/2011, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0649/10**, intitulado: "**AVALIAÇÃO COMPARATIVA DA EFICÁCIA DO USO ISOLADO E COMBINADO DE ALARME NOTURNO E DESMOPRESSINA NO TRATAMENTO DA ENURESE NOTURNA MONOSSINTOMÁTICA**" apresentado pelo Departamento de **PEDIATRIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Vera H. Koch**

Pesquisador (a) Executante: **Simone Fagundes**

CAPPesq, 04 de Fevereiro de 2011

]

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

902

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Ao

Departamento de Pediatria

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa-CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU** na sessão de 05.09.12 a execução do subprojeto intitulado "**Análise da microarquitetura do sono (padrão alternante cíclico) na polissonografia de pacientes com enurese noturna monossintomática**" que será tese de Doutorado da aluna **Letícia Maria Santoro Franco Azevedo Soster**, tendo como orientadora **Profa. Dra. Umbertina Conti Reed** e a **Dra. Rosana Cardoso Alves** e como Co-orientadora **Dra. Eliana Garzon**.

O referido projeto faz parte do **Protocolo de Pesquisa nº 0649/10**, intitulado "**AVALIAÇÃO COMPARATIVA DA EFICÁCIA DO USO ISOLADO E COMBINADO DE ALARME NOTURNO E DESMOPRESSINA NO TRATAMENTO DA ENURESE NOTURNA MONOSSINTOMÁTICA**" tendo como Responsável a **Profa. Dra. Vera H. Koch**.

CAPPesq, 05 de Setembro de 2012

PROF. DR. LUIZ EUGÊNIO GARCEZ LEME
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE CEP: TELEFONE: (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE CEP: TELEFONE: (.....)

ANÁLISE DA MICROARQUITETURA DO SONO (PADRÃO ALTERNANTE CÍCLICO) DE CRIANÇAS COM ENURESE NOTURNA MONOSSINTOMÁTICA

PESQUISADOR: Leticia Maria Santoro Franco Azevedo Soster

CARGO/FUNÇÃO: Médica INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: CRM 122544

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto da Criança do HCFMUSP

AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO

RISCO MÍNIMO x

RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO

RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 2 anos.

O objetivo desta pesquisa é avaliar a presença de um padrão de atividade cerebral no sono de crianças com problemas de urinarem na cama a noite. Inicialmente, o paciente fará uma avaliação com neurologista pediátrico, nefrologista pediátrico, fisioterapeuta e com psicólogo para saber se ele tem o problema de urinar na cama enquanto dorme e se o seu problema é apenas este. Após esta

avaliação, será feito um exame chamado polissonografia, que consiste em colocar eletrodos na cabeça, no rosto, no tórax e na perna do paciente, além de cintas no tórax, abdome e sensor de oxigênio no dedo. O exame será feito durante uma noite de sono com o objetivo de registrar a atividade de cada uma dessas regiões. O exame não apresenta desconforto ou risco, e podem beneficiar o voluntário com eventual diagnóstico de outros problemas relacionados ao sono. O voluntário terá acesso a qualquer tempo às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas. O voluntário tem liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência. Os dados desse estudo são confidenciais, sigilosos e privados; e serão utilizados apenas para a pesquisa. O HCFMUSP disponibilizará seus serviços para tratar eventuais patologias diagnosticadas pela pesquisa. Em caso de intercorrências, entrar em contato com Dra. Leticia Maria Santoro Franco Azevedo Soster no Laboratório de Neurofisiologia Clínica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas, na Rua Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, nº 255, Cerqueira César, CEP: 01246-903; telefone: 2661-8596.

Acredito ter sido suficientemente esclarecido a respeito das informações que li ou foram lidas para mim. Discuti com os pesquisadores sobre a decisão de participação do (a) menor neste estudo e, ficaram claros os propósitos do mesmo, os procedimentos a serem realizados, as garantias de confidencialidade e de esclarecimento permanente. Ficou claro também que a participação é isenta de despesas e que também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Caso haja qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Concordo voluntariamente que o (a) menor participe deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

Declaro que obtive de forma apropriada, livre e voluntária as informações necessárias e concordo com a participação do (a) menor assinando o presente termo de consentimento livre e esclarecido.

São Paulo, de de .

Assinatura do Sujeito da Pesquisa ou Responsável Legal

Assinatura do Pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Anexo C – Escala de Distúrbios de Sono em Crianças

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO- FACULDADE DE MEDICINA

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

ESCALA DE DISTÚRBIOS DE SONO EM CRIANÇAS

Nome da criança: _____ Idade: _____ Data: ____/____/____

Instruções: Este questionário permitirá compreender melhor o ritmo sono-vigília de sua criança e avaliar se existem problemas relativos a isto. Procure responder todas as perguntas. Ao responder considere cada pergunta em relação aos últimos 6 meses de vida da criança. Preencha ou faça um "X" na alternativa (resposta) mais adequada. Para responde as questões abaixo, sobre sua criança , leve em conta a seguinte escala:

1. Quantas horas a criança dorme durante a noite	(1) 9-11 horas	(2) 8-9 horas	(3) 7-8 horas	(4) 5-7 horas	(5) Menos de 5h
2. Quanto tempo a criança demora para adormecer	(1) Menos de 15 min	(2) 15-30 min	(3) 30-45 min	(4) 45-60 min	(5) Mais de 60min

	Nunca	Ocasionalmente (1 ou 2 x por mês)	Algumas vezes (1 ou 2 por semana)	Quase sempre (3 ou 5 x por semana)	Sempre (todos os dias)
3. A criança não quer ir para cama para dormir					
4. A criança tem dificuldade para adormecer					
5. Antes de adormecer a criança está agitada, nervosa ou sente medo					
6. A criança apresenta "movimentos bruscos", Repuxões ou tremores ao adormecer					
7. Durante a noite a criança faz movimentos rítmicos com a cabeça e o corpo					
8. A criança diz que está vendo "coisas estranhas um pouco antes de adormecer					
9. A criança transpira muito ao adormecer					
10. A criança acorda mais de duas vezes durante a noite					
11. A criança acorda durante a noite e tem dificuldade em adormecer novamente					
12. A criança mexe-se continuamente durante o sono					
13. A criança não respira bem durante o sono					
14. A criança pára de respirar por alguns instantes durante o sono					

15. A criança ronca					
16. A criança transpira muito durante a noite					
17. A criança levanta-se e senta-se na cama ou anda enquanto dorme					
18. A criança fala durante o sono					
19. A criança range os dentes durante o sono					
20. Durante o sono a criança grita angustiada, sem conseguir acordar					
21. A criança tem pesadelos que não lembra no dia seguinte					
22. A criança tem dificuldade em acordar pela manhã					
23. Acorda cansada, pela manhã					
24. Ao acordar a criança não consegue movimentar-se ou fica como se estivesse paralisada por uns minutos					
25. A criança sente-se sonolenta durante o dia					
26. Durante o dia a criança adormece em situações inesperadas sem avisar					

Pontuação

Distúrbios de Início e Manutenção do Sono (somar os escores dos itens 1, 2, 3, 4, 5, 10, 11)	Aceitável até 21	
Distúrbios Respiratórios do Sono (somar os escores dos itens 13, 14, 15)	Aceitável até 06	
Distúrbios do Despertar (somar os escores dos itens 17, 20, 21)	Aceitável até 11	
Distúrbios da Transição Sono-Vigília (somar os escores dos itens 6, 7, 8, 12, 18, 19)	Aceitável até 23	
Sonolência Excessiva Diurna (somar os escores dos itens 22, 23, 24, 25, 26)	Aceitável até 19	
Hiperhidrose do Sono (somar os escores dos itens 9, 16)	Aceitável até 07	
Escore Total (somar os 6 escores parciais)		

Anexo D – Questionário de Berlim

Berlin Questionnaire

Altura _____m Peso _____kg Idade _____

Sexo Masculino/Feminino

Escolha a resposta correcta para cada questão

Categoria 1:

1. Ressoa? a. Sim b. Não c. Não sei

Se ressona:

O seu ressonar é:

Ligeiramente mais alto do que a sua respiração

Tão alto como quando fala

Mais alto do que quando fala

Tão alto que pode ser ouvido noutras divisões da casa

Com que frequência ressona?

Quase todos os dias

3-4 vezes por semana

1-2 vezes por semana

1-2 vezes por mês

Nunca ou quase nunca

O seu ressonar alguma vez incomodou outras pessoas?

Sim

Não

Não sei

5. Alguma pessoa notou que parava de respirar durante o sono?

Quase todos os dias

3-4 vezes por semana

1-2 vezes por semana

1-2 vezes por mês

Nunca ou quase nunca

Categoria 2

Com que frequência se sente cansado ou fatigado depois de uma noite de sono?

Quase todos os dias

3-4 vezes por semana

c. 1-2 vezes por semana

d. 1-2 vezes por mês

e. Nunca ou quase nunca

Durante o dia, sente-se cansado, fatigado ou sem capacidade para o enfrentar?

Quase todos os dias

3-4 vezes por semana

1-2 vezes por semana

1-2 vezes por mês

e. Nunca ou quase nunca

8. Alguma vez adormeceu enquanto dirigia?

a. Sim b. Não

Se respondeu sim:

Com que frequência é que isso ocorre?

Quase todos os dias

3-4 vezes por semana

1-2 vezes por semana

1-2 vezes por mês

e. Nunca ou quase nunca

Categoria 3

10. Tem hipertensão arterial? a. Sim b. Não c. Não sei

Pontuação do Questionário de Berlim:

Categoria 1: itens 1, 2, 3, 4 e 5

Item 1 – se a resposta foi sim – 1 ponto

Item 2 – se a resposta foi c ou d – 1 ponto

Item 3 – se a resposta foi a ou b – 1 ponto

Item 4 – se a resposta foi a – 1 ponto

Item 5 – se a resposta foi a ou b – 2 pontos

Pontuação

Categoria 1 é positiva se a pontuação é maior ou igual a 2 pontos

Categoria 2: itens 6, 7 e 8 (item 9 deve ser considerado separadamente)

Item 6 – se a resposta foi a ou b – 1 ponto

Item 7 – se a resposta foi a ou b – 1 ponto

Item 8 – se a resposta foi a – 1 ponto

Categoria 2 é positiva se a pontuação é maior ou igual a 2 pontos

Categoria 3 é positiva se a resposta ao item 10 é sim ou se o índice de massa corporal (IMC) do doente é superior a 30kg/m²

Doente de alto risco para SAOS: duas ou mais categorias com pontuação positiva

Doente de baixo risco para SAOS: nenhuma ou apenas uma categoria com pontuação positiva

Anexo E – Escala de Sonolência de Epworth

Escala de sonolência de EPWORTH (ESS-BR), adaptada para crianças

Nome: _____

Data: _____ Idade (anos) _____

Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações?

Considere o modo de vida que você/seu filho tem levado recentemente. Mesmo que você/seu filho não tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder cada questão.

0 = nunca cochilaria

1 = pequena probabilidade de cochilar

2 = probabilidade média de cochilar

3 = grande probabilidade de cochilar

Situação

Sentado e lendo

Assistindo TV

Sentado, quieto, em um lugar público (por exemplo, em um teatro, reunião ou palestra)

Andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro

Deitado para descansar a tarde quando a situação permite

Sentado e falando com alguém

Sentado quieto após o almoço

Fazendo tarefa de casa ou uma prova

10. Referências Bibliográficas

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mindell JA, Owens J, Alves R, Bruni O, Goh DYT, Hiscock H, et al. Give children and adolescents the gift of a good night's sleep: A call to action. *Sleep Medicine*. 2011 Mar;12(3):203-4.
2. Dewald JF, Meijer AM, Oort FJ, Kerkhof GA, Bogels SM. The influence of sleep quality, sleep duration and sleepiness on school performance in children and adolescents: A meta-analytic review. *Sleep Medicine Reviews*. 2010 Jun;14(3):179-89.
3. Dijk D-J, Czeisler CA. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *The Journal of neuroscience*. 1995;15(5):3526-38.
4. BORBÉLY AA, ACHERMANN P. Concepts and models of sleep regulation: an overview. *Journal of sleep research*. 1992;1(2):63-79.
5. Mindell JA, Owens JA. A clinical guide to pediatric sleep: diagnosis and management of sleep problems: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
6. Galland BC, Taylor BJ, Elder DE, Herbison P. Normal sleep patterns in infants and children: A systematic review of observational studies. *Sleep Medicine Reviews*. 2012 Jun;16(3):213-22.
7. Grigg-Damberger M, Gozal D, Marcus CL, Quan SF, Rosen CL, Chervin RD, et al. The visual scoring of sleep and arousal in infants and children. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(2):201-40.
8. Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep: an overview. *Principles and practice of sleep medicine*. 2000;4:13-23.
9. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep-New York Then Westchester*. 2004;27:1255-74.
10. Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*. 1993;262(5134):679-85.

11. Terzano MG, Parrino L, Smerieri A, Carli F, Nobili L, Donadio S, et al. CAP and arousals are involved in the homeostatic and ultradian sleep processes. *J Sleep Res.* 2005 Dec;14(4):359-68.
12. Steriade M, Nuñez A, Amzica F. Intracellular analysis of relations between the slow (< 1 Hz) neocortical oscillation and other sleep rhythms of the electroencephalogram. *The Journal of Neuroscience.* 1993;13(8):3266-83.
13. Halasz P, Ujaszasi J. Spectral features of evoked micro-arousals. Phasic events and dynamic organization of sleep Raven Press, New York. 1991:85-100.
14. LeMasson G, Marder E, Abbott L. Activity-dependent regulation of conductances in model neurons. *Science.* New York Then Washington. 1993; 259:1915.
15. Steriade M, Timofeev I, Grenier F. Natural waking and sleep states: a view from inside neocortical neurons. *Journal of neurophysiology.* 2001;85(5):1969-85.
16. Trentin MM. Padrão alternante cíclico nas epilepsias do lobo temporal. 2007.
17. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of neural science: McGraw-Hill New York; 2000.
18. Glenn LL, Steriade M. Discharge rate and excitability of cortically projecting intralaminar thalamic neurons during waking and sleep states. *The Journal of Neuroscience.* 1982;2(10):1387-404.
19. Hobson JA, McCarley RW, Wyzinski PW. Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science.* 1975;189(4196):55-8.
20. Steriade M, Llinás RR. The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay. *Physiol rev.* 1988;68(3):649-742.
21. Contreras D, Destexhe A, Sejnowski TJ, Steriade M. Spatiotemporal patterns of spindle oscillations in cortex and thalamus. *The Journal of neuroscience.* 1997;17(3):1179-96.
22. Steriade M. Coherent oscillations and short-term plasticity in corticothalamic networks. *Trends in neurosciences.* 1999;22(8):337-45.
23. McCormick DA, Huguenard JR. A model of the electrophysiological properties of thalamocortical relay neurons. *Journal of Neurophysiology.* 1992;68(4):1384-400.
24. Ferri R, Bruni O, Miano S, Plazzi G, Spruyt K, Gozal D, et al. The time structure of the cyclic alternating pattern during sleep. *Sleep.* 2006 May;29(5):693-9.

25. Ferri R, Rundo F, Bruni O, Terzano MG, Stam CJ. Regional scalp EEG slow-wave synchronization during sleep cyclic alternating pattern A1 subtypes. *Neurosci Lett*. 2006 Sep;404(3):352-7.
26. Amzica F, Massimini M. Glial and neuronal interactions during slow wave and paroxysmal activities in the neocortex. *Cerebral Cortex*. 2002;12(10):1101-13.
27. Association ASD. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep*. 1992;15(2):173-84.
28. Boselli M, Parrino L, Smerieri A, Terzano MG. Effect of age on EEG arousals in normal sleep. *Sleep*. 1998;21(4):351-8.
29. Halász P, Terzano M, Parrino L, Bódizs R. The nature of arousal in sleep. *J Sleep Res*. 2004 Mar;13(1):1-23.
30. Terzano M, Mancina D, Salati M, Costani G. The cyclic alternating pattern as a physiologic component of normal NREM sleep. *Sleep: Journal of Sleep Research & Sleep Medicine*. 1985.
31. Parrino L, Ferri R, Bruni O, Terzano MG. Cyclic alternating pattern (CAP): The marker of sleep instability. *Sleep Medicine Reviews*. 2012 Feb;16(1):27-45.
32. Parrino L, Halasz P, Tassinari CA, Terzano MG. CAP, epilepsy and motor events during sleep: the unifying role of arousal. *Sleep Med Rev*. 2006 Aug;10(4):267-85.
33. Chouvarda I, Mendez MO, Rosso V, Bianchi AM, Parrino L, Grassi A, et al. Predicting EEG complexity from sleep macro and microstructure. *Physiol Meas*. 2011 Aug;32(8):1083-101.
34. Fricke-Oerkermann L, Plueck J, Schredl M, Heinz K, Mitschke A, Wiater A, et al. Prevalence and course of sleep problems in childhood. *Sleep*. 2007 Oct 1;30(10):1371-7.
35. Faruqui F, Khubchandani J, Price JH, Bolyard D, Reddy R. Sleep Disorders in Children: A National Assessment of Primary Care Pediatrician Practices and Perceptions. *Pediatrics*. 2011 Sep;128(3):539-46.
36. Bower WF, Moore KH, Shepherd RB, Adams RD. The epidemiology of childhood enuresis in Australia. *British Journal of Urology*. 1996 Oct;78(4):602-6.
37. Olds T, Maher C, Blunden S, Matricciani L. Normative Data on the Sleep Habits of Australian Children and Adolescents. *Sleep*. 2010 Oct 1;33(10):1381-8.

38. Mindell JA, Meltzer LJ, Carskadon MA, Chervin RD. Developmental aspects of sleep hygiene: Findings from the 2004 National Sleep Foundation Sleep in America Poll. *Sleep Medicine*. 2009 Aug;10(7):771-9.
39. Duchna H. Sleep-related breathing disorders--a second edition of the International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) of the American Academy of Sleep Medicine (AASM)]. *Pneumologie* (Stuttgart, Germany). 2006;60(9):568.
40. Wen JG, Wang QW, Chen Y, Wen JJ, Liu K. An epidemiological study of primary nocturnal enuresis in Chinese children and adolescents. *European Urology*. 2006 Jun;49(6):1107-13..
41. Cohen-Zrubavel V, Kushnir B, Kushnir J, Sadeh A. Sleep and Sleepiness in Children with Nocturnal Enuresis. *Sleep*. 2011 Feb 1;34(2):191-4.
42. Tai H-L, Chang Y-J, Chang SC-C, Chen G-D, Chang C-P, Chou M-C. The epidemiology and factors associated with nocturnal enuresis and its severity in primary school children in Taiwan. *Acta Paediatrica*. 2007 Feb;96(2):242-5.
43. Kajiwara M, Inoue K, Kato M, Usui A, Kurihara M, Usui T. Nocturnal enuresis and overactive bladder in children: An epidemiological study. *International Journal of Urology*. 2006 Jan;13(1):36-41.
44. Gur E, Turhan P, Can G, Akkus S, Sever L, Guzeloz S, et al. Enuresis: Prevalence, risk factors and urinary pathology among school children in Istanbul, Turkey. *Pediatrics International*. 2004 Feb;46(1):58-63.
45. Nevéus T, von Gontard A, Hoebeke P, Hjälmås K, Bauer S, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *The Journal of urology*. 2006;176(1):314-24.
46. Loeys, Bart, et al. "Does monosymptomatic enuresis exist? A molecular genetic exploration of 32 families with enuresis/incontinence. *BJU international* 90.1 (2002): 76-83.
47. Chapple CR, MacDiarmid SA, Patel A. *Urodynamics made easy*: Elsevier Health Sciences; 2012.
48. Sová MB, Birkás O, Flynn MJ, Cort JH. Desmopressin in the management of nocturnal enuresis in children: a double-blind study. *Pediatrics*. 1978;62(6):970-4.
49. Neveus T. The role of sleep and arousal in nocturnal enuresis. *Acta Paediatrica*. 2003;92(10):1118-23.

50. De Guchtenaere A, Walle CV, Van Sintjan P, Raes A, Donckerwolcke R, Van Laecke E, et al. Nocturnal polyuria is related to absent circadian rhythm of glomerular filtration rate. *The Journal of urology*. 2007;178(6):2626-9.
51. Dhondt K, Raes A, Hoebeke P, Van Laecke E, Van Herzeele C, Walle JV. Abnormal sleep architecture and refractory nocturnal enuresis. *The Journal of urology*. 2009;182(4):1961-6.
52. Butler RJ, Holland P. The three systems: a conceptual way of understanding nocturnal enuresis. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2000 Aug;34(4):270-7.
53. Gontard A, Freitag CM, Seifen S, Pukrop R, Röhling D. Neuromotor development in nocturnal enuresis. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2006;48(9):744-50.
54. Lei D, Ma J, Du X, Shen G, Tian M, Li G. Spontaneous brain activity changes in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis: A resting-state fMRI study. *Neurourology and Urodynamics*. 2012 Jan;31(1):99-104.
55. Baeyens D, Roeyers H, Naert S, Hoebeke P, Walle JV. The impact of maturation of brainstem inhibition on enuresis: a startle eye blink modification study with 2-year followup. *The Journal of urology*. 2007;178(6):2621-5.
56. El-Defrawi MH, Arnin SE-G. Social Competencies, Behavioral, Psychological and Cognitive Correlates in Children with Nocturnal Enuresis. *Egyptian Journal of Psychiatry* (Print). 1997;20:n1.
57. Neveus T. Enuretic sleep: deep, disturbed or just wet? *Pediatric Nephrology*. 2008 Aug;23(8):1201-2.
58. O'Regan S, Yazbeck S, Hamberger B, Schick E. Constipation a commonly unrecognized cause of enuresis. *American journal of Diseases of Children*. 1986;140(3):260-1.
59. Pace G, Aceto G, Cormio L, Traficante A, Tempesta A, Lospalluti M, et al. Nocturnal enuresis can be caused by absorptive hypercalciuria. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 1999;33(2):111-4.
60. Coppola G, Costantini A, Gaita M, Saraulli D. Psychological correlates of enuresis: a case-control study on an Italian sample. *Pediatric Nephrology*. 2011;26(10):1829-36.
61. Ellington EE, McGuinness TM. Mental health considerations in pediatric enuresis. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2012;50(4):40-5.

62. Bader G, Nevéus T, Kruse S, Sillén U. Sleep of primary enuretic children and controls. *Sleep*. 2002;25(5):579-83.
63. Carotenuto M, Esposito M, Pascotto A. Migraine and enuresis in children: An unusual correlation? *Medical hypotheses*. 2010;75(1):120-2.
64. Biederman J, Santangelo SL, Faraone SV, Kiely K, Guite J, Mick E, et al. Clinical Correlates of Enuresis in ADHD and Non - ADHD Children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1995;36(5):865-77.
65. Yang T-K, Huang K-H, Chen S-C, Chang H-C, Yang H-J, Guo Y-J. Correlation between clinical manifestations of nocturnal enuresis and attentional performance in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of the Formosan Medical Association*. 2013 Jan;112(1):41-7.
66. Thottam PJ, Kovacevic L, Madgy DN, Abdulhamid I. Sleep architecture parameters that predict postoperative resolution of nocturnal enuresis in children with obstructive sleep apnea. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2013;122(11):690-4.
67. Nevéus T, Leissner L, Rudblad S, Bazargani F. Respiration during sleep in children with therapy - resistant enuresis. *Acta Paediatrica*. 2013.
68. Van Herzeele C, Dhondt K, Roels S, Raes A, Groen L-A, Hoebeke P, et al. Neuropsychological functioning related to specific characteristics of nocturnal enuresis. *Journal of pediatric urology*. 2015.
69. Baeyens D, Roeyers H, Hoebeke P, Verte S, Van Hoecke E, Walle JV. Attention deficit/hyperactivity disorder in children with nocturnal enuresis. *The Journal of urology*. 2004;171(6):2576-9.
70. Okur M, Ruzgar H, Erbey F, Kaya A. The evaluation of children with monosymptomatic nocturnal enuresis for attention deficit and hyperactivity disorder. *International journal of psychiatry in clinical practice*. 2012;16(3):229-32.
71. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®): *American Psychiatric Pub*; 2013.
72. Baeyens D, Roeyers H, Hoebeke P, Antrop I, Mael R, Walle JV. The impact of attention deficit hyperactivity disorders on brainstem dysfunction in nocturnal enuresis. *The Journal of urology*. 2006;176(2):744-8.
73. Raghavan S, Mahadevan S, Kattimani S. Enuresis among children with inattentive ADHD—a potential marker for a distinct sub-group. *Asian journal of psychiatry*. 2013;6(1):83-4.
74. Sinha D, Guilleminault C. Sleep disordered breathing in children. 2010.

75. Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L, Dayyat E, Gozal D. Pediatric obstructive sleep apnea: complications, management, and long-term outcomes. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008;5(2):274-82.
76. Marcus CL. Sleep-disordered breathing in children. *Current opinion in pediatrics*. 2000;12(3):208-12.
77. Medicine AAoS, Iber C. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
78. Weider DJ, Sateia M, West R. Nocturnal enuresis in children with upper airway obstruction. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1991;105(3):427-32.
79. Alexopoulos EI, Kaditis AG, Kostadima E, Gourgoulisanis K. Resolution of nocturnal enuresis in snoring children after treatment with nasal budesonide. *Urology*. 2005;66(1):194.
80. Sakellaropoulou AV, Hatzistilianou MN, Emporiadou MN, Aivazis VT, Goudakos J, Markou K, et al. Association between primary nocturnal enuresis and habitual snoring in children with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Arch Med Sci*. 2012;8(3):521-7.
81. Alexopoulos EI, Malakasioti G, Varlami V, Miligkos M, Gourgoulisanis K, Kaditis AG. Nocturnal enuresis is associated with moderate-to-severe obstructive sleep apnea in children with snoring. *Pediatric research*. 2014.
82. Kovacevic L, Wolfe-Christensen C, Lu H, Toton M, Mirkovic J, Thottam PJ, et al. Why does Adenotonsillectomy Not Correct Enuresis in All Children with Sleep Disordered Breathing? *The Journal of urology*. 2014;191(5):1592-6.
83. Gozmen S, Keskin S, Akil I. Enuresis nocturna and sleep quality. *Pediatric Nephrology*. 2008 Aug;23(8):1293-6.
84. Neveus T, Hetta J, Cnattingius C, Tuvemo T, Lackgren G, Olsson U, et al. Depth of sleep and sleep habits among enuretic and incontinent children. *Acta Paediatrica*. 1999 Jul;88(7):748-52.
85. Wolfish N, Pivik R, Busby K. Elevated sleep arousal thresholds in enuretic boys: clinical implications. *Acta paediatrica*. 1997;86(4):381-4.
86. Jenkins PH, Lambert MJ, Nielsen SL, McPherson DL, Wells MG. Nocturnal task responsiveness of primary nocturnal enuretic boys: a behavioral approach to enuresis. *Children's Health Care*. 1996;25(2):143-56.

87. Mikkelsen EJ, Rapoport JL, Nee L, Gruenau C, Mendelson W, Gillin JC. Childhood enuresis: I. Sleep patterns and psychopathology. *Archives of General Psychiatry*. 1980;37(10):1139.
88. Nevéus T, Stenberg A, Läckgren G, Tuvemo T, Hetta J. Sleep of children with enuresis: a polysomnographic study. *Pediatrics*. 1999;103(6):1193-7.
89. Gillin J, Rapoport J, Mikkelsen E, Langer D, Vanskiver C, Mendelson W. EEG sleep patterns in enuresis: a further analysis and comparison with normal controls. *Biological psychiatry*. 1982;17(8):947.
90. Toros F, Ozge A, Bozlu M, Cayan S. Hyperventilation response in the electroencephalogram and psychiatric problems in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2003 Nov;37(6):471-6.
91. Iscan A, Ozkul Y, Unal D, Soran M, Kati M, Bozlar S, et al. Abnormalities in event-related potential and brainstem auditory evoked response in children with nocturnal enuresis. *Brain & Development*. 2002 Oct;24(7):681-7. P.
92. Benbir G, Kutlu A, Gozubatik-Celik G, Karadeniz D. CAP Characteristics Differ in Patients With Arousal Parasomnias and Frontal and Temporal Epilepsies. *J Clin Neurophysiol*. 2013 Aug;30(4):396-402.
93. Terzano MG, Parrino L. Origin and Significance of the Cyclic Alternating Pattern (CAP). *Sleep Med Rev*. 2000 Feb;4(1):101-23. PubMed PMID: 12531162. ENG.
94. Terzano MG, Parrino L, Smerieri A, Chervin R, Chokroverty S, Guilleminault C, et al. Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. *Sleep Medicine*. 2001 Nov;2(6):537-53.
95. Novelli L, Ferri R, Bruni O. Sleep cyclic alternating pattern and cognition in children: A review. *Int J Psychophysiol*. 2013 Jul..
96. Ferré A, Guilleminault C, Lopes MC. Cyclic alternating pattern as a sign of brain instability during sleep. *Neurologia*. 2006 Jul-Aug;21(6):304-11. P
97. Parrino L, Boselli M, Spaggiari MC, Smerieri A, Terzano MG. Cyclic alternating pattern (CAP) in normal sleep: polysomnographic parameters in different age groups. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1998 Dec;107(6):439-50.
98. Terzano MG, Mancina D, Salati MR, Costani G, Decembrino A, Parrino L. The cyclic alternating pattern as a physiologic component of normal NREM sleep. *Sleep*. 1985;8(2):137-45.

99. Terzano MG, Parrino L, Smerieri A, Chervin R, Chokroverty S, Guilleminault C, et al. Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. *Sleep Med.* 2001 Nov;2(6):537-53. PubMed PMID: 14592270. eng.
100. Bruni O, Novelli L, Miano S, Parrino L, Terzano MG, Ferri R. Cyclic alternating pattern: A window into pediatric sleep. *Sleep Med.* 2010 Aug;11(7):628-36.
101. Kahn E, Fisher C, Edwards A, Davis DM. 24-Hour sleep patterns: a comparison between 2-to 3-year-old and 4-to 6-year-old children. *Archives of general psychiatry.* 1973;29(3):380-5.
102. Bruni O, Ferri R, Miano S, Verrillo E, Vittori E, Farina B, et al. Sleep cyclic alternating pattern in normal preschool-aged children. *Sleep.* 2005;28(2):220-30.
103. Bruni O, Ferri R, Miano S, Verrillo E, Vittori E, Della Marca G, et al. Sleep cyclic alternating pattern in normal school-age children. *Clin Neurophysiol.* 2002 Nov;113(11):1806-14. PubMed PMID: 12417235. eng.
104. Hirshkowitz M. Arousals and anti-arousals. *Sleep medicine.* 2002;3(3):203-4.
105. Lopes MC, Rosa A, Roizenblatt S, Guilleminault C, Passarelli C, Tufik S, et al. Cyclic alternating pattern in peripubertal children. *Sleep.* 2005 Feb 1;28(2):215-9.
106. Terzano MG, Parrino L, Rosa A, Palomba V, Smerieri A. CAP and arousals in the structural development of sleep: an integrative perspective. *Sleep Med.* 2002 May;3(3):221-9.
107. Carskadon MA, Keenan S, Dement WC. Nighttime sleep and daytime sleep tendency in preadolescents. *Sleep and its disorders in children.* 1987:43-52.
108. Terzano M, Parrino L, Fioriti G, Spaggiari M, Piroli A. Morphologic and functional features of cyclic alternating pattern (CAP) sequences in normal NREM sleep. *Functional neurology.* 1985;1(1):29-41.
109. Buzsáki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. *science.* 2004;304(5679):1926-9.
110. Huupponen E, Himanen S-L, Hasan J, Värri A. Sleep depth oscillations: an aspect to consider in automatic sleep analysis. *Journal of medical systems.* 2003;27(4):337-45.
111. Penttonen M, Nurminen N, Miettinen R, Sirviö J, Henze D, Csicsvari J, et al. Ultra-slow oscillation (0.025 Hz) triggers hippocampal afterdischarges in Wistar rats. *Neuroscience.* 1999;94(3):735-43.

112. Vanhatalo S, Palva JM, Holmes M, Miller J, Voipio J, Kaila K. Infraslow oscillations modulate excitability and interictal epileptic activity in the human cortex during sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(14):5053-7.
113. Chouvarda I, Mendez MO, Alba A, Bianchi AM, Grassi A, Arce-Santana E, et al. Nonlinear analysis of the change points between A and B phases during the Cyclic Alternating Pattern under normal sleep. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2012;2012:1049-52.
114. Moser D, Kloesch G, Fischmeister FP, Bauer H, Zeitlhofer J. Cyclic alternating pattern and sleep quality in healthy subjects—Is there a first-night effect on different approaches of sleep quality? *Biological psychology*. 2010;83(1):20-6.
115. Ferrillo F, Gabarra M, Nobili L, Parrino L, Schiavi G, Stubinski B, et al. Comparison between visual scoring of cyclic alternating pattern (CAP) and computerized assessment of slow EEG oscillations in the transition from light to deep non-REM sleep. *Journal of clinical neurophysiology*. 1997;14(3):210-6.
116. Steriade M, Amzica F. Coalescence of sleep rhythms and their chronology in corticothalamic networks. *Sleep research online: SRO*. 1997;1(1):1-10.
117. Parrino L, Boselli M, Buccino GP, Spaggiari MC, Di Giovanni G, Terzano MG. The cyclic alternating pattern plays a gate-control on periodic limb movements during non-rapid eye movement sleep. *Journal of clinical neurophysiology*. 1996;13(4):314-23.
118. Feinberg I, March JD. Cyclic delta peaks during sleep: result of a pulsatile endocrine process? *Archives of general psychiatry*. 1988;45(12):1141-2.
119. Merica H, Fortune RD. State transitions between wake and sleep, and within the ultradian cycle, with focus on the link to neuronal activity. *Sleep medicine reviews*. 2004;8(6):473-85.
120. Terzano MG, Parrino L. Clinical applications of cyclic alternating pattern. *Physiology & behavior*. 1993;54(4):807-13.
121. Barcaro U, Bonanni E, Maestri M, Murri L, Parrino L, Terzano MG. A general automatic method for the analysis of NREM sleep microstructure. *Sleep Med*. 2004 Nov;5(6):567-76.
122. Ferri R, Bruni O, Miano S, Terzano MG. Topographic mapping of the spectral components of the cyclic alternating pattern (CAP). *Sleep Medicine*. 2005;6(1):29-36.
123. Massimini M, Rosanova M, Mariotti M. EEG slow (~ 1 Hz) waves are associated with nonstationarity of thalamo-cortical sensory processing in the sleeping human. *Journal of neurophysiology*. 2003;89(3):1205-13.

124. Anderson C, Horne JA. Prefrontal cortex: links between low frequency delta EEG in sleep and neuropsychological performance in healthy, older people. *Psychophysiology*. 2003;40(3):349-57.
125. Maquet P, Dive D, Salmon E, Sadzot B, Franco G, Poirrier R, et al. Cerebral glucose utilization during sleep-wake cycle in man determined by positron emission tomography and [18 F] 2-fluoro-2-deoxy-d-glucose method. *Brain research*. 1990;513(1):136-43.
126. Nofzinger EA, editor Functional neuroimaging of sleep. *Seminars in neurology*; 2005.
127. Braun A, Balkin T, Wesensten N, Carson R, Varga M, Baldwin P, et al. Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. *Brain*. 1997;120(7):1173-97.
128. De Gennaro L, Ferrara M, Spadini V, Curcio G, Cristiani R, Bertini M. The cyclic alternating pattern decreases as a consequence of total sleep deprivation and correlates with EEG arousals. *Neuropsychobiology*. 2002;45(2):95-8.
129. Petit D, Gagnon J-F, Fantini ML, Ferini-Strambi L, Montplaisir J. Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders. *Journal of psychosomatic research*. 2004;56(5):487-96.
130. Ferri R, Huber R, Aricò D, Drago V, Rundo F, Ghilardi MF, et al. The slow-wave components of the cyclic alternating pattern (CAP) have a role in sleep-related learning processes. *Neurosci Lett*. 2008 Feb;432(3):228-31.
131. Tononi G, Cirelli C. Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain research bulletin*. 2003;62(2):143-50.
132. Pivik R, Harman K. A reconceptualization of EEG alpha activity as an index of arousal during sleep: all alpha activity is not equal. *Journal of sleep research*. 1995;4(3):131-7.
133. Ferri R, Parrino L, Smerieri A, Terzano MG, Elia M, Musumeci SA, et al. Non-linear EEG measures during sleep: effects of the different sleep stages and cyclic alternating pattern. *Int J Psychophysiol*. 2002 Mar;43(3):273-86.
134. Merica H, Gaillard J-M. A study of the interrupted REM episode. *Physiology & behavior*. 1991;50(6):1153-9.
135. Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, Romoli M, Innocenzi M, Cortesi F, et al. The sleep disturbance scale for children (SDSC) construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *Journal of Sleep Research*. 1996 Dec;5(4):251-61.

136. Ferreira VR, Carvalho LBC, Ruotolo F, de Moraes JF, Prado LBF, Prado GF. Sleep Disturbance Scale for Children: Translation, cultural adaptation, and validation. *Sleep Medicine*. 2009 Apr;10(4):457-63.
137. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Annals of Internal Medicine*. 1999 Oct 5;131(7):485-+.
138. Vaz AP, Drummond M, Caetano Mota P, Severo M, Almeida J, Carlos Winck J. Translation of Berlin Questionnaire to Portuguese language and its application in OSA identification in a sleep disordered breathing clinic. *Revista Portuguesa De Pneumologia*. 2011 Mar-Apr;17(2):59-65.
139. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *Jornal Brasileiro De Pneumologia*. 2009 Sep;35(9):877-83.
140. Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth sleepiness scale: Failure of the MSLT as a gold standard. *Journal of Sleep Research*. 2000 Mar;9(1):5-11.
141. Berry R, Brooks R, Gamaldo C, Harding S, Marcus C, Vaughn B. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, version 2.0. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine. 2012.
142. Klem GH, Lüders HO, Jasper H, Elger C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1999;52(suppl.):3.
143. Dahl RE, editor The impact of inadequate sleep on children's daytime cognitive function. *Seminars in pediatric neurology*; 1996: Elsevier.
144. Gregório PB, Athanazio RA, Bitencourt AGV, Neves FBSC, Terse R, Hora F. Symptoms of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in children. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2008;34(6):356-61.
145. Brooks LJ, Topol HI. Enuresis in children with sleep apnea. *The Journal of pediatrics*. 2003;142(5):515-8.
146. Finley W. An EEG study of the sleep of enuretics at three age levels. *Clin Electroencephalogr*. 1971;2:35-9.
147. Hunsballe JM. Increased delta component in computerized sleep electroencephalographic analysis suggests abnormally deep sleep in primary monosymptomatic nocturnal enuresis. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2000;34(5):294-302.

148. Weinmann H. Telemetric recording of sleep rhythms in enuretic children. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1968;24(4):391.
149. Yeung CK, Diao M, Sreedhar B. Cortical arousal in children with severe enuresis. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(22):2414-5.
150. Chandra M, Saharia R, Hill V, Shi Q. Prevalence of diurnal voiding symptoms and difficult arousal from sleep in children with nocturnal enuresis. *The Journal of urology*. 2004;172(1):311-6.
151. Fujiwara SK, H. Tsukayama, S. Nakahara, S. Haibara, M. Fujita, N. Isobe, K. Tamura, J. Evaluation of the autonomic nervous system function in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis-power spectrum analysis of heart rate variability using 24-hour Holter electrocardiograms. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2001;35(5):350-6.
152. Unalacak M, Aydin M, Ermis B, Ozeren A, Sogut A, Demirel F, et al. Assessment of cardiac autonomic regulation in children with monosymptomatic nocturnal enuresis by analysis of heart rate variability. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2004;204(1):63-9.
153. Bruni O, Ferri R, Novelli L, Finotti E, Miano S, Guilleminault C. NREM sleep instability in children with sleep terrors: the role of slow wave activity interruptions. *Clin Neurophysiol*. 2008 May;119(5):985-92. PubMed PMID: 18313981. eng.
154. Guilleminault C. Hypersynchronous slow delta, cyclic alternating pattern and sleepwalking. *Sleep*. 2006 Jan;29(1):14-5. PubMed PMID: 16453974. eng.
155. Parrino L, Halasz P, Tassinari CA, Terzano MG. CAP, epilepsy and motor events during sleep: the unifying role of arousal. *Sleep medicine reviews*. 2006;10(4):267-85.
156. Guilleminault C, Kirisoglu C, da Rosa AC, Lopes C, Chan A. Sleepwalking, a disorder of NREM sleep instability. *Sleep Med*. 2006 Mar;7(2):163-70.
157. Kheirandish-Gozal L, Miano S, Bruni O, Ferri R, Pagani J, Villa MP, et al. Reduced NREM sleep instability in children with sleep disordered breathing. *Sleep-New York Then Westchester-*. 2007;30(4):450.
158. Espa F, Ondze B, Deglise P, Billiard M, Besset A. Sleep architecture, slow wave activity, and sleep spindles in adult patients with sleepwalking and sleep terrors. *Clinical neurophysiology*. 2000;111(5):929-39.
159. Broughton RJ. Sleep disorders: disorders of arousal? Enuresis, somnambulism, and nightmares occur in confusional states of arousal, not in "dreaming sleep.". *Science*. 1968;159(3819):1070-8.

160. Yu B, Sun H, Ma H, Peng M, Kong F, Meng F, et al. Aberrant whole-brain functional connectivity and intelligence structure in children with primary nocturnal enuresis. *PloS one*. 2013;8(1):e51924.
161. Bruni O, Ferri R, Miano S, Verrillo E. L-5-Hydroxytryptophan treatment of sleep terrors in children. *European journal of pediatrics*. 2004;163(7):402-7.