

Paolo Curatolo

UOC Neuropsichiatria Infantile,
Dipartimento di Neuroscienze,
Policlinico Tor Vergata, Roma

La melatonina

Evoluzione delle applicazioni in ambito neonatologico e pediatrico

La melatonina (*N*-acetil-5-metossitriptamina) è una sostanza naturale e nell'uomo è secreta principalmente a livello cerebrale dalla ghiandola pineale (epifisi).

Sin dalla sua identificazione e dal suo isolamento dalla ghiandola pineale bovina, sono stati condotti numerosi studi per valutare la possibile utilità terapeutica di questa sostanza in diversi campi della medicina, compresa la pediatria.

La melatonina non solo interviene nella regolazione del ritmo sonno-veglia, in quanto pacemaker del ritmo circadiano legato all'alternanza luce/buio, ma ha anche proprietà cronobiotiche, cioè funziona come un orologio biologico per l'organismo umano, influenzando svariati processi di natura neuroendocrina e immunologica. La ghiandola pineale è situata a livello cerebrale sotto il corpo calloso e contiene cellule pigmentate (simili a quelle della retina) che reagiscono all'alternanza luce/buio percepita attraverso l'occhio. In base a quest'alternanza, la produzione di melatonina segue un ritmo circadiano, con un minimo durante le ore diurne e un picco durante le ore notturne, fra le 2 e le 4 di notte, ed è per questo motivo che è anche chiamata "ormone del buio" o "ormone del sonno".

Pertanto, non è sorprendente che la maggior parte delle applicazioni cliniche della melatonina in pediatria si siano focalizzate sui disturbi del sonno di diversa origine e in particolare legati al sovvertimento del ritmo circadiano.

LA MELATONINA IN PEDIATRIA

In pediatria la melatonina (Fig. 1) si è dimostrata efficace non solo nel trattamento dell'insonnia, in particolare nella sindrome della fase del sonno ritardata, ma anche nei bambini con deficit di attenzione-iperattività,

disturbi dello spettro autistico e, in generale, in tutti i disturbi del sonno associati a patologie mentali, neurologiche o ad altri disturbi medici. Le proprietà sedative della melatonina sono state utilizzate in situazioni diagnostiche che richiedono sedazione o come premedicazione in bambini sottoposti a procedure anestesologiche. Nei neonati, in particolare in quelli pretermine, la melatonina è stata utilizzata per ridurre lo stress ossidativo associato a sepsi, asfissia, distress respiratorio o stress chirurgico. Inoltre, la somministrazione attraverso l'allattamento materno o artificiale di melatonina, suoi analoghi o precursori, sembra migliorare il sonno notturno dei lattanti. È molto importante evidenziare che non sono stati segnalati effetti collaterali importanti in bambini trattati con tale sostanza.

In considerazione dei risultati ottenuti con l'utilizzo della melatonina è stata organizzata una Consensus Conference italiana a Firenze (28 novembre 2016) sull'evoluzione delle applicazioni della melatonina in ambito neonatologico e pediatrico. L'incontro ha voluto approfondire il ruolo della melatonina nei disturbi del sonno secondari ad autismo, ADHD e disabilità neurocognitive e nello stress ossidativo del prematuro. Di si-

Figura 1.

Struttura chimica della molecola della melatonina.



gnificativo interesse clinico è poi l'esperienza dell'uso di melatonina in età pediatrica nell'esecuzione di manovre diagnostiche, come la registrazione di risposte evocate uditive, l'EEG e la risonanza magnetica, evitando la sedazione. È stato infine riportato il punto di vista e l'esperienza del Pediatra di Famiglia sulle problematiche del sonno e il relativo approccio terapeutico.

LA MELATONINA NEL NEONATO, NEL BAMBINO E NELL'ADOLESCENTE

La melatonina, come sopra ricordato, esplica un ruolo fondamentale nella regolazione del sonno. Le alterazioni dei livelli di melatonina determinano disturbi del ritmo circadiano, invece la somministrazione di ormone esogeno migliora i ritmi sonno-veglia e diminuisce il tempo di addormentamento¹.

La melatonina esercita una vasta gamma di effetti:

- influenza il metabolismo basale, lo stress ossidativo, l'infiammazione e l'apoptosi;
- previene l'invecchiamento precoce e la carcinogenesi;
- influenza le funzioni cognitive, riducendo i processi neurodegenerativi e migliora i deficit della memoria di lavoro ippocampo-dipendente;
- ha proprietà analgesiche riducendo il dolore associato a endometriosi, disturbi dell'articolazione temporo-mandibolare, sindrome dell'intestino irritabile, fibromialgia, emicrania, dolore neonatale e dolore postoperatorio;
- interviene nello sviluppo del feto tramite un effetto diretto sulla placenta nello sviluppo di neuroni e glia.

L'analisi della letteratura recente sulla melatonina evidenzia un'enorme mole di lavori su bambini con disabilità neuroevolutive (autismo, ADHD ecc.), ma anche in altre situazioni come epilessia, emicrania e dolore. Gli studi su bambini in età scolare e adolescenti riguardano principalmente l'insonnia da difficoltà cronica all'addormentamento e la sindrome della fase del sonno ritardato (DSPS).

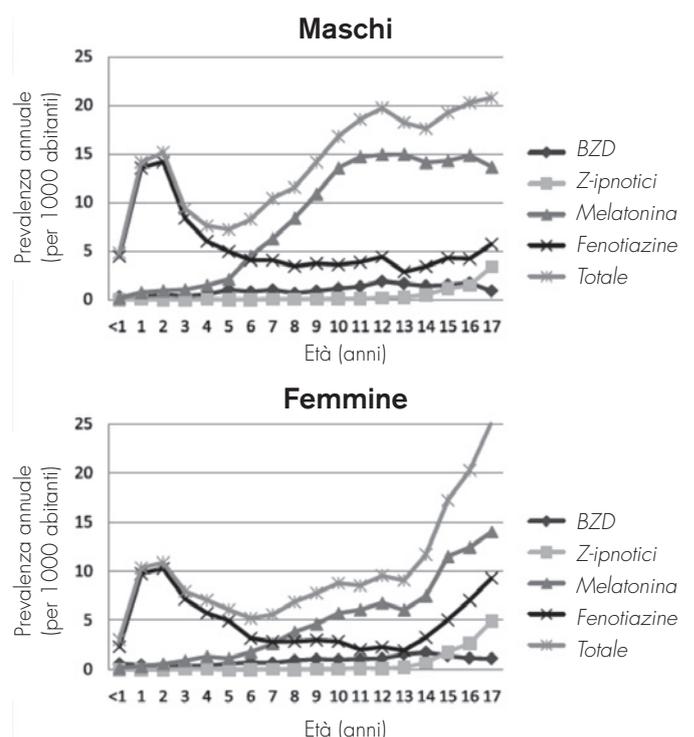
Un recente studio australiano mostra che il 56% dei pediatri prescrive melatonina principalmente ai bambini con disabilità dello sviluppo neurologico (NDD), tuttavia oltre la metà dei pediatri (54,5%) la prescrive per i bambini con uno sviluppo normale².

Questi dati sono particolarmente rilevanti se messi a confronto con un altro interessante studio condotto in Norvegia, che dimostra come l'uso di induttori del sonno in età compresa tra 0 e 17 anni sia aumentato nel periodo 2004-2011 da 8,9 a 12,3 per 1000, soprattutto grazie al raddoppio dell'utilizzo di melatonina. Ancora più interessante è che il consumo di ipnoinduttori è salito a 15 per 1000 nei bambini di 1-2 anni di età. Infine, gli autori riportano che la melatonina, durante l'anno solare considerato, è stata dispensata in maggiore quantità rispetto a tutte le altre molecole che inducono il sonno³, come mostrato nei grafici riportati in Figura 2.

Il dosaggio varia in base all'età: nei lattanti la dose è compresa tra 0,5 e 5 mg, con una media di $2,1 \pm 1,0$ mg; nei bambini varia tra 1 e 10 mg, con una media di $3,5 \pm 1,5$ mg, mentre negli adolescenti si ricorre a dosaggi tra 2 e 12 mg, con una media di $5,3 \pm 2,4$ mg. La dose iniziale più comune è 3 mg ed

Figura 2.

Prevalenza annuale dei trattamenti prescritti per i disturbi del sonno nella fascia di età 0-17, divisa per genere.



è utilizzata nel 30% dei lattanti, nel 51% dei bambini e nel 44% degli adolescenti. Le maggiori evidenze di efficacia della melatonina riguardano le difficoltà di addormentamento nei soggetti con insonnia e nella DSPS, sindrome nella quale la melatonina si è mostrata più efficace quando somministrata 3-5 ore prima del crepuscolo e quindi della sua normale produzione fisiologica. Dagli studi, non sono state evidenziate differenze significative, in termini di vantaggi apportati, tra le formulazioni a rilascio prolungato e quelle classiche a rilascio immediato.

Un dato importante che emerge da studi con follow-up prolungati, anche fino a tre anni, riguarda la sostanziale assenza di effetti collaterali rilevanti attribuibili alla melatonina, che può essere considerata quindi una sostanza sicura.

LE NUOVE FRONTIERE DELL'IPOTERMIA PLUS: UTILIZZO DELLA MELATONINA IN NEONATI ASFITTICI

Uno degli aspetti più di frontiera riguarda l'uso supplementare della melatonina in neonati asfittici trattati con ipotermia. L'asfissia perinatale, infatti, intesa come una compromissione acuta o cronica dei normali scambi gassosi materno-fetali attraverso la placenta, comporta nel neonato un danno neuronale che s'instaura nel corso di giorni e settimane secondo molteplici meccanismi.

La melatonina rappresenta un buon alleato dell'ipotermia, poiché è in grado di contrastare sia la morte neuronale da eccitotossicità, grazie alle sue proprietà antiapoptotiche, che l'infiammazione e la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), in virtù delle sue proprietà antinfiammatorie e antiossidanti. Inoltre, sono state individuate anche delle proprietà neuroprotettive indirette, connesse all'azione della melatonina sul sistema immunitario, sulla frequenza respiratoria e sulla regolazione del dolore. Un recente studio ha confrontato i valori plasmatici di melatonina, superossido dismutasi (SOD) e ossido nitrico (NO) in neonati asfittici trattati con ipotermia semplice e in neonati asfittici trattati con ipotermia associata a melatonina (ipotermia plus), somministrata per via enterale per i primi cinque giorni di vita a una dose di 10 mg/kg⁴. A cinque giorni di vita, i neonati sottoposti a ipotermia plus mostravano mag-

giori valori di melatonina plasmatica e una maggiore riduzione dei livelli di NO rispetto alla popolazione di neonati sottoposti alla sola ipotermia. All'età di sei mesi, il gruppo di neonati trattati con ipotermia plus presentava un outcome neurologico più favorevole rispetto al gruppo di neonati trattati con la sola ipotermia.

La melatonina si è dimostrata essere un farmaco sicuro, e inoltre una sua assunzione regolare non determina soppressione della secrezione endogena dell'ormone da parte della ghiandola pineale.

Va sottolineato come si stiano maturando sempre più esperienze nel trattamento dei neonati asfittici nei reparti di terapia intensiva neonatale. Ciò che emerge è che, per ottenere un outcome ottimale, è fondamentale iniziare il trattamento ipotermico il più precocemente possibile.

LA MELATONINA NELLE DISABILITÀ NEUROEVOLUTIVE

Grande attenzione è rivolta all'impiego della melatonina nelle disabilità neuroevolutive (NDD). Queste disabilità colpiscono circa il 2% della popolazione e sono associate a disfunzioni cognitive, fisiche, sensoriali ed emozionali di vario grado. Nei bambini con NDD si riscontra più frequentemente, rispetto ai bambini con uno sviluppo regolare, la presenza di insonnia di origine multifattoriale che tende alla cronicizzazione⁵.

La diagnosi e il trattamento appropriato dei disordini del sonno nei bambini con NDD sono estremamente importanti, per le conseguenze sia sui bambini sia sulla loro famiglia. Purtroppo la loro gestione è resa ancora più difficile a causa dei deficit cognitivi e di linguaggio propri di questi bambini.

I rilievi di una review sistematica e di una meta-analisi su trial clinici randomizzati e controllati con placebo su bambini con NDD hanno dimostrato che, specialmente in bambini autistici, la melatonina esogena migliora il sonno, riducendo il tempo di addormentamento o aumentando il tempo totale di sonno (mantenimento del sonno ed efficienza del sonno) o entrambi. L'efficacia e la sicurezza della melatonina sono state valutate anche in bambini con condizioni cliniche diverse, quali sindrome di Angelman, di Rett, di Smith Magenis o con ADHD. In tutti gli studi non sono stati evidenziati effetti collaterali di rilievo.

Dai dati acquisiti, oggi è risaputo che piccole dosi di

melatonina (0,5 mg) possono risultare efficaci per alcuni bambini, tuttavia i benefici tendono a diminuire per dosaggi superiori a 6 mg. Uno dei vantaggi della melatonina è che, a differenza di farmaci ipnotici, come l'idrato di cloralio e le benzodiazepine, non modifica l'architettura del sonno.

LA MELATONINA NEL BAMBINO CON DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO

Un ambito particolarmente significativo nella pratica clinica pediatrica riguarda il trattamento dei bambini con disturbi dello spettro autistico (ASD), nei quali è frequente la presenza di disturbi del sonno (intesi come minor durata totale del sonno e tempi più lunghi di addormentamento) che possono avere un impatto negativo sul comportamento diurno del bambino ⁶.

I genitori e i caregiver dei bambini con ASD dovrebbero ricevere un'appropriate educazione sull'igiene del sonno. Evidenze supportano una sovrapposizione di fattori neurobiologici e genetici alla base dei disturbi del sonno in bambini ai quali è stato diagnosticato ASD.

Uno dei meccanismi più studiati è la disregolazione del pathway della melatonina. Mutazioni dei geni che regolano la produzione di melatonina endogena sono stati implicati in alcuni casi di ASD. Tuttavia la relazione tra comorbidità dell'insonnia, livelli di melatonina e geni che regolano i livelli di melatonina endogena in ASD è complessa e richiede ulteriori studi.

Uno studio su 1518 bambini di età compresa tra 4 e 10 anni ha voluto, in particolare, determinare il numero di bambini con disturbi del sonno documentato attraverso questionari compilati da genitori e clinici. Il punteggio totale del questionario sulle abitudini del sonno dei bambini, ha evidenziato disturbi del sonno clinicamente significativi nel 71% dei casi. In circa la metà dei bambini ai quali è stato diagnosticato un disturbo del sonno, è stata prescritta una terapia e il farmaco più utilizzato è stata la melatonina ⁷.

La melatonina si è mostrata efficace nel ridurre la latenza del sonno, e può essere efficace nel trattamento di bambini con ASD ⁸. La maggior parte dei bambini con ASD risponde alla terapia con 1-3 mg di melatonina, somministrati 30 minuti prima di coricarsi. Un intervento cron-

biologico può portare a un miglioramento della qualità della vita dei bambini con ASD e della loro famiglia.

LA MELATONINA NEI DISTURBI DA TIC E NELLA SINDROME DI TOURETTE

La melatonina si è dimostrata utile anche nei disturbi da tic e nella sindrome di Tourette. La sindrome di Tourette è sempre più frequentemente riconosciuta come disturbo neuropsichiatrico comune, generalmente diagnosticata nella prima infanzia ⁹. La prevalenza stimata varia tra l'1% e il 5,26%. Questa sindrome è caratterizzata dalla presenza di tic motori multipli e uno o più tic fonici, non necessariamente simultanei.

I disturbi del sonno sono di frequente riscontro nei bambini e negli adolescenti che presentano disturbi da tic e sindrome di Tourette.

Il trattamento di prima linea raccomandato è l'intervento di tipo comportamentale, che include l'igiene del sonno e una terapia cognitivo-comportamentale. L'igiene del sonno include l'adozione di comportamenti da seguire prima di coricarsi, per favorire un sonno efficace e riposante, nonché di un orario predefinito e regolare sia per coricarsi che per il risveglio. Se dopo qualche settimana, sia l'igiene del sonno che la terapia cognitivo-comportamentale non danno risultati, dovrebbe essere consigliata la melatonina.

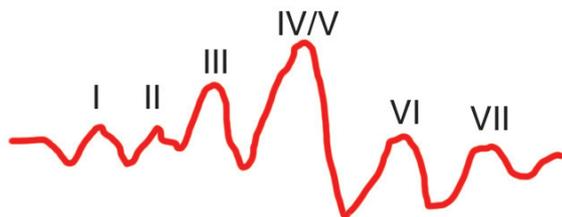
La melatonina è largamente utilizzata per i disturbi del sonno nella popolazione pediatrica e, negli ultimi anni, il suo utilizzo è in aumento anche nei bambini con ADHD ¹⁰. I dati raccolti sinora suggeriscono come questa sostanza rappresenti un'opzione terapeutica efficace e ben tollerata dai pazienti pediatrici con disturbi cronici del sonno e con sindrome di Tourette.

EFFICACIA DELLA MELATONINA IN NEURORADIOLOGIA DEL NEONATO PRETERMINE

La melatonina, dunque, esercita un ruolo terapeutico in diverse affezioni ma non solo: in virtù dei suoi effetti sedativi e analgesici trova impiego anche in diverse altre situazioni. Ad esempio è utilizzata in procedure diagnostiche nelle quali è indispensabile una sedazione ai fini dell'espletamento della metodica di indagine. Un recente campo applicativo riguarda la diagnosi precoce dell'ipoacusia infantile, una condizione che nelle Unità di

Figura 3.

Potenziali evocati uditivi registrati a seguito di uno stimolo acustico.



onda I: nervo acustico
 onda II: nuclei cocleari
 onda III: complesso olivare superiore
 onda IV: lemisco laterale
 onda V: collicolo inferiore

cura intensiva neonatale si riscontra con un'incidenza di 1-2 casi ogni 200 bambini. Per l'individuazione precoce del disturbo, fondamentale per attuare strategie in grado di evitare deficit nello sviluppo del linguaggio, è necessario ricorrere a diagnosi strumentali, come la ricerca di potenziali evocati uditivi (ABR - Auditory Brainstem Responses), che derivano dalla registrazione dell'attività bioelettrica delle strutture neuronali sottocorticali entro i primi 10 msec dopo applicazione di uno stimolo acustico adeguato (Fig. 3).

La difficoltà maggiore per i pazienti pediatrici è il dover praticare l'esame in sonno spontaneo, relativamente semplice da ottenere nei piccoli, ma più complicato soprattutto nella fascia di età compresa tra i 18 e i 72 mesi. Risulta interessante al proposito l'esperienza della UOSD di Chirurgia Protetica della Sordità Infantile dell'Ospedale Pediatrico Santobono di Napoli, dove, per facilitare il riposo nel corso dell'esame, è stato istituito un protocollo che ha previsto la somministrazione di 1 mg di melatonina 30 minuti prima del sonno notturno nel corso della settimana precedente l'esame, e 1 mg 30 minuti prima dell'esecuzione dello stesso. L'adozione di questo protocollo ha permesso di registrare una diminuzione di più del 40% degli esami ABR ripetuti per il risveglio del paziente, e una diminuzione di circa il 25% degli esami ABR che hanno richiesto una sedazione.

La melatonina si è dimostrata efficace anche in neuroradiologia nel neonato pretermine. Infatti, inducen-

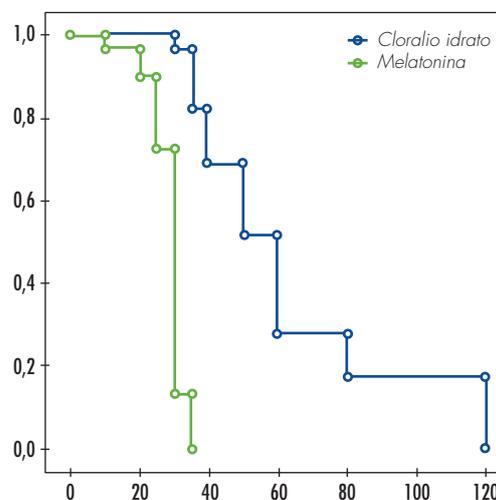
do una sonnolenza naturale, può essere utilizzata nei bambini oltre che per il trattamento dei disturbi del sonno anche per indurre il sonno prima di un EEG o di una risonanza magnetica (MRI) ¹¹. Uno studio osservazionale retrospettivo di coorte, condotto dal reparto di Neonatologia e Patologia Neonatale TIN dell'Ospedale Civile Spirito Santo di Pescara, ha coinvolto 58 neonati pretermine, che hanno ricevuto melatonina (n = 29) o cloralio idrato (n = 29) a scopo sedativo per effettuare esami di risonanza magnetica cerebrale (MRI). Come si può vedere dal grafico riportato in Figura 4, la metà dei bambini che hanno ricevuto melatonina sono risultati profondamente sedati in 20 minuti, contro 10 minuti dei bambini che hanno ricevuto cloralio idrato, quindi con un tempo di induzione significativamente maggiore (rispettivamente $25,1 \pm 10,51$, contro $12,93 \pm 4,12$ minuti, $p < 0,001$). Tuttavia il tempo di recupero è risultato significativamente minore nel gruppo trattato con melatonina ($2,24 \pm 3,42$ minuti, contro $37,41 \pm 29,23$ minuti, $p < 0,001$).

La melatonina è dunque un'alternativa interessante per indurre il sonno in bambini da sottoporre a procedure

Figura 4.

Tempo di sedazione e di recupero a seguito della somministrazione di cloralio idrato o melatonina.

Kaplan Meier → tempo di sedazione + tempo di recupero



→ 72,7% sveglia a 60 min: gruppo cloralio
 → 86,2% sveglia a 30 min: gruppo melatonina ($p < 0,001$)

neuroradiologiche, in quanto ha il vantaggio di essere priva di effetti collaterali indesiderati.

ESPERIENZE D'USO DELLA MELATONINA IN ETÀ PEDIATRICA: IL PUNTO DI VISTA DEL PEDIATRA DI FAMIGLIA

L'utilizzo di melatonina non si limita certo ai setting ospedalieri o alle situazioni cliniche più complicate, ma trova una naturale collocazione nell'attività del Pediatra di Famiglia, specialmente in merito al trattamento dei disturbi del sonno, verso i quali è sempre più frequente la richiesta di intervento da parte di tali specialisti. Questa situazione è figlia del fatto che i bambini, in confronto alle decadi precedenti, dormono meno e peggio, e ciò determina effetti negativi evidenti nella vita di tutti i giorni. I dati, raccolti con strumenti di rilevazione diretta su genitori e pediatri (sondaggi e nuovi strumenti interattivi), confermano la rilevanza del problema e la generale incapacità nel gestirlo (Figg. 5 e 6). In particolare, gli aspetti principalmente evidenziati sono: una crescente diffusione dei disturbi del sonno, nuovi stili di vita che non promuovono il sonno, patologie correlate a un sonno insufficiente e l'utilizzo di rimedi non idonei. In un campione pediatrico di 1.121 bambini da 0 a 16 anni di età, si è ricorso all'uso della melatonina come rimedio per i disturbi del sonno in circa il 4,2% dei casi. Malgrado la melatonina sia ancora poco utilizzata, i genitori la considerano efficace nel 56,8% dei casi ¹². Dal punto di vista del pediatra, da un sondaggio su 19 pediatri con una popolazione di circa 19.000 bambini (età compresa tra 0 e 16 anni), è emerso che il 64,8% considera che i disturbi del sonno siano rilevanti per la qualità della vita quotidiana.

La melatonina, nelle dosi consigliate, risulta essere una delle terapie più comunemente utilizzate dai pediatri in neonati, bambini e adolescenti con problemi di sonno. Ciò è frutto di caratteristiche farmacologiche particolarmente favorevoli che supportano la sua efficacia. Inoltre, si può affermare che la melatonina è sicura, in quanto dai risultati degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva e dello sviluppo, non si evidenziano rischi particolari per l'uomo. Emerge sempre di più l'importanza del ruolo attivo del

Figura 5.
Com'è il sonno del bambino (sondaggio sui genitori).

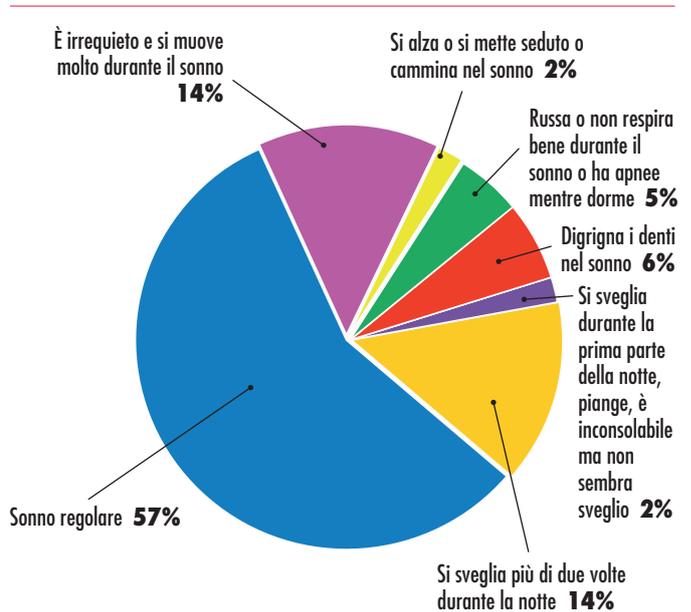
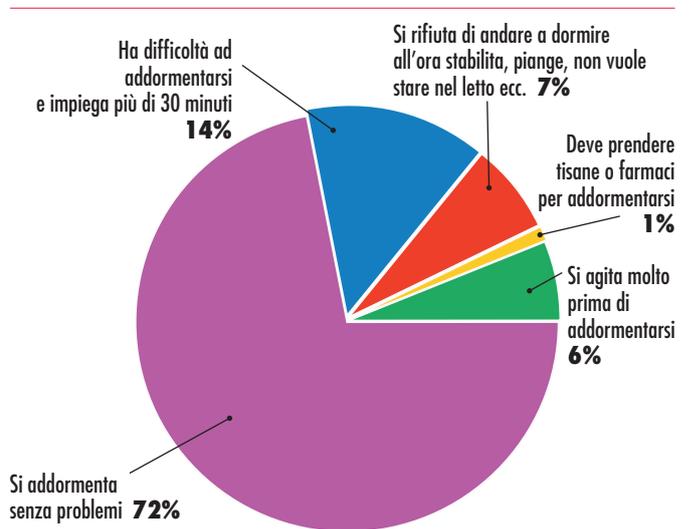


Figura 6.
Come si addormenta il bimbo (sondaggio sui genitori).



pediatra nell'identificazione del problema e nella sensibilizzazione dei genitori. Questo impegno può essere semplificato grazie a una nuova organizzazione territoriale più complessa e meglio coordinata (AFT-UUCP), che darà più spazio alla medicina di iniziativa, anche attraverso nuovi strumenti che permettono una maggiore interazione con le famiglie, nonché una connessione

più diretta e organizzata con i centri specializzati di riferimento: questo sarà utile sia per scopi educativi, sia per la gestione dei casi clinici.

Il caso della melatonina e il suo diffuso utilizzo nei pazienti pediatrici¹³ dà l'opportunità di discutere sulla questione della crescente necessità di quantificare e limitare gli eccipienti nelle formulazioni pediatriche, sulla base dei dati disponibili sulla loro sicurezza o tossicità. La tossicità degli eccipienti, infatti, può variare tra pazienti adulti e pediatrici, e anche all'interno di sottoinsiemi pediatrici, come per esempio per i neonati prematuri. L'introduzione di un qualsiasi eccipiente in medicina pediatrica richiede la valutazione di un rischio aggiuntivo. Per questo la *European Pediatric Formulation Initiative* (EuPFI) ha sviluppato un database su web (STEP - *Safety and Toxicity of Excipients for Pediatrics*), con l'obiettivo di archiviare e condividere dati tossicologici e di sicurezza, unendo sia dati clinici che non clinici sugli eccipienti. Questi dati possono essere utili per industria farmaceutica, farmacisti, medici, autorità regolatorie e per lo sviluppo di nuovi farmaci pediatrici (<http://www.eupfi.org>).

CONCLUSIONI

La melatonina è un ormone naturale, strutturalmente correlato alla serotonina. La melatonina è associata al controllo dei ritmi circadiani e la sua produzione è regolata dall'alternanza luce/buio.

Solitamente, in ambito terapeutico è utilizzata per due scopi: curare l'insonnia e trattare i disturbi di fase ritardata del sonno. Tuttavia le sue applicazioni sono molto più ampie in funzione delle peculiari attività immunomodulatrici, analgesiche, cronobiotiche e antiossidanti.

L'impiego in svariate affezioni in ambito pediatrico è corroborato da robuste evidenze e testimonianze la fiducia in questo preparato come utile e sicuro ausilio terapeutico, tanto da parte della classe pediatrica quanto della popolazione generale.

Bibliografia

¹ Bruni O, Alonso-Alconada D, Besag F, et al. *Current role of melatonin in pediatric neurology: clinical recommendations*. Eur J Paed Neurol 2015;19:122-33.

BOX

Suggerimenti da dare ai genitori per aiutare il sonno del bambino.

- Mettete il bambino nella culla o nel lettino ancora sveglio.
- Dategli un oggetto per addormentarsi.
- Seguite degli orari regolari durante il giorno.
- Cercate di instaurare un rituale per l'addormentamento.
- Separate bene le attività che fa di giorno da quelle che fa la sera o la notte.
- Insegnategli che la notte è fatta per dormire.
- Scegliete insieme le cose da fare prima di andare a dormire (es. quale pigiama mettere, quale canzoncina ascoltare ecc.).
- Ricordate al bambino con un certo anticipo quando arriva l'ora di andare a dormire.
- Durante i pasti notturni, interagite meno possibile con il bambino.
- Incoraggiate il bambino ad addormentarsi da solo.

² Heussler H, Chan P, Price AM, et al. *Pharmacological and non-pharmacological management of sleep disturbance in children: an Australian Paediatric Research Network survey*. Sleep Med 2013;14:189-94.

³ Hartz I, Furu K, Bratlid T, et al. *Hypnotic drug use among 0-17 year olds during 2004-2011: a nationwide prescription database study*. Scand J Pub Health 2012;40:704-11

⁴ Aly H, Elmahdy H, El-Dib M, et al. *Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study*. J Perinatol 2015;35:186-91.

⁵ Angriman M, Caravale B, Novelli L, et al. *Sleep in children with neurodevelopmental disabilities*. Neuropediatrics 2015;46:199-210.

⁶ Bruni O, Angriman M. *Pediatric insomnia: new insights in clinical assessment and treatment options*. Arch Ital Biol 2015;153:144-56.

⁷ Malow BA, Katz T, Reynolds AM, et al. *Sleep difficulties and medications in children with autism spectrum disorders: a registry study*. Pediatrics 2016;137:S98-S104.

⁸ Benvenuto A, Battan B, Porfirio MC, et al. *Pharmacotherapy of autism spectrum disorders*. Brain Dev 2013;35:119-27.

⁹ Rizzo R, Gulisano MG, Pellico A, et al. *Tourette syndrome and comorbid conditions: a spectrum of different severities and complexities*. J Child Neurol 2014;29:1383-9.

¹⁰ Bendz LM, Scates AC. *Melatonin treatment for insomnia in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder*. Ann Pharmacother 2012;44:185-91.

¹¹ Sury MR, Fairweather K. *The effect of melatonin on sedation of children undergoing magnetic resonance imaging*. Br J Anaesth 2006;97:220-5.

¹² Appleton RE, Gringras P. *Melatonin: helping to MEND impaired sleep*. Arch Dis Child 2013;98:216-7.

¹³ Sánchez-Barceló EJ, Mediavilla MD, Reiter RJ. *Clinical uses of melatonin in pediatrics*. Int J Pediatr 2011;2011:892624.