

Síndrome de Ondine

OLIVEIRA, Ana Carolina da Rocha Pereira Canto*; DUARTE, Marcelo Silva**

*Fisioterapeuta, Especialista em Fisioterapia Pneumo funcional - FRASCE.

**Fisioterapeuta, Professor Celso Lisboa e FRASCE, Mestre em fisioterapia UNIMEP SP.

RESUMO

A síndrome de Ondine, consiste em uma síndrome de hipoventilação central congênita, na qual o controle autônomo da respiração está ausente ou alterado durante o sono, por uma disfunção do sistema nervoso central, na ausência de patologias primárias que a justifiquem. É uma patologia pouco freqüente, que pode ser sub-diagnosticada, devido sua vasta expressividade de sinais clínicos, em acordo com os graus de severidade apresentado. Sua fisiopatologia ainda não está completamente esclarecida, mas acredita-se que ocorram alterações genéticas, durante o desenvolvimento do sistema nervoso central no período embrionário. O diagnóstico correto e precoce é de extrema importância, a fim de que possamos evitar as situações de hipóxia e hipercapnia, presentes nesta síndrome, que podem gerar lesões cerebrais irreversíveis e modificar o prognóstico do indivíduo portador. O tratamento consiste em oferecer acompanhamento multidisciplinar, já que podemos encontrar patologias secundárias associadas, bem como suporte ventilatório adequado, sendo a ventilação não invasiva (VNI) um método comprovadamente eficaz. O presente estudo realizou uma revisão de literatura de artigos científicos, que abordam como tema a síndrome de Ondine.

Palavras- chave: síndrome de Ondine, hipoventilação central e ventilação não invasiva.

ABSTRACT

The syndrome of Ondine, consists of a syndrome of congenital central hippo ventilation in which the independent control of the breath absent or is modified during sleep, for a disorders of the central nervous system, in the absence of primary pathologies justify that it. It is a little frequent pathology, that can sub-be diagnosis, had its vast expressivities of clinical signals, in agreement with the degrees of presented severity. Its physiopathology not yet completely is clarified, but it is given credit that genetic alterations occur, during the development of the central nervous system the embryo period. The correct and precocious diagnosis is of extreme importance, so that let us can prevent the situations of hypoxia and hippercapnia, gifts in this syndrome, that can generate irreversible cerebral injuries and modify the prognostic of the carrying individual. The treatment consists of offering accompaniment to multidiscipline, since we can find pathologic secondary associates, as well as adequate ventilator support, being the not invasive ventilation (VNI) a efficient method. The presented monograph, carried through a revision of scientific article literature, that they approach as subject the syndrome of Ondine.

Words key: syndrome of Ondine, central hippo ventilation and not invasive ventilation.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Ondine, é um distúrbio da respiração, que ocorre pela incapacidade do sistema nervoso autônomo em manter o *drive* respiratório de forma adequada, principalmente durante o sono, e nos casos mais graves, até quando o indivíduo estiver desperto, interrompendo o padrão normal da ventilação e os padrões normais do sono. O mecanismo pelo qual a síndrome ocorre, ainda não está totalmente estabelecido, porém acredita-se que ocorra uma alteração na embriogênese da crista neural, bem como mutações genéticas em vários genes, desencadeando manifestações clínicas diversificadas, o que poderia sub-estimar seu diagnóstico e reduzir a taxa de incidência.

O tratamento ser multidisciplinar, já que podem ocorrer patologias associadas, bem como suporte ventilatório adequado durante o sono, sendo este ofertado por meio de ventilação mecânica invasiva, via traqueostomia, ou por ventilação não invasiva.

DESENVOLVIMENTO

As cristas neurais são estruturas pluri-potentes e transitórias, que originam os tecidos neuronal, endócrino, paraendócrino, craniofacial, pigmentar e cardíaco. São formadas, pelo espessamento da membrana ectodérmica e fechamento do tubo neural. Darão origem a inúmeras estruturas embrionárias, incluindo o sistema nervoso periférico (raízes dorsais) e seus gânglios (sistema nervoso autônomo), e as alterações na sua formação, estão diretamente relacionadas a amplo espectro de malformações congênitas, com manifestações clínicas distintas. Estas alterações, são conhecidas como neurocristopatias, que englobarão os distúrbios do crescimento, desenvolvimento e migração das cristas neurais, sendo estes mecanismos controlados por estímulos da endotelina., tendo como repercussões mais comuns a síndrome da hipoventilação central congênita ou síndrome de Ondine, doença de Hirschsprung e neuroblastoma congênito (MAZOTTI *et al*, 2002).

O período de sono no ser humano possibilita a recomposição das potencialidades físicas e funcionais do organismo, sendo o maior beneficiado o sistema nervoso central, pois é nesta fase que os estoques de neurotransmissores se recompõem, ocorre a remodelagem das sinapses e receptores, consolidação da memória, a partir da síntese protéica neuronal, o bloqueio dos reflexos motores de ajuste, o raciocínio e quase todos os comportamentos. Durante o sono, ocorre predomínio do sistema nervoso parassimpático, resultando em uma diminuição do ritmo metabólico sistêmico, da produção de toxinas tissulares, como o lactato, das funções cardíacas, renais, endócrinas e digestivas. Neste momento, a respiração passa a ser uma atividade de regulação involuntária de máxima prioridade biológica, onde na sua fase REM somente o diafragma está em funcionamento (ALVES,2002).

A fase de vigília, é controlada por estruturas como a formação reticular do bulbo anterior e tálamo, que conduzirão os estímulos por todo o córtex cerebral. Se caracteriza, pela atividade tônica do sistema reticular ativador e pela chegada de estímulos sensoriais a substância reticular por fibras colaterais aferentes, sendo os estímulos mais vigorosos os acústicos e dolorosos. Também é controlada por substâncias circulantes no líquido e sangue, como a epinefrina (CULEBRAS, 1998).

O processo de transição do sono, com a vigília é regulado pelo núcleo supraquiasmático hipotalâmico, localizado acima do quiasma óptico, que atua como relógio biológico. Este núcleo alinha o ciclo sono/vigília com as necessidades metabólicas do organismo, através dos sistemas neuro-hormonais, serotoninérgicos, dopaminérgicos e noradrenérgicos, sendo a glândula pineal a responsável pela liberação da melatonina que é o hormônio responsável pela indução do sono. Este processo inicia-se pela captação de luz por células ganglionares da retina, que possuem os receptores de melatonina, estimulando ou inibindo a produção deste hormônio, que atuará em diversas áreas cerebrais, se difundindo tanto por difusão no líquido como pela corrente sanguínea (ALOÉ *et al*, 2005).

Franco;Taverna (2002), a fase NREM do sono se caracteriza pela predominância da atividade parassimpática, que leva a redução das atividades de quase todos os sistemas do organismo, principalmente o cardíaco e o respiratório. Se subdivide em quatro fases, a sonolência, que é o processo de transição de vigília para o sono em si, sono leve, na qual se desperta com facilidade e sono moderado e profundo, onde é mais difícil despertar a criança. Nesta fase do sono ocorre um aumento na liberação do hormônio do crescimento pela hipófise, o que explicaria alterações no crescimento de crianças com distúrbios do sono.

Segundo Bergantim (2003), a fase REM é controlada pelos centros reticulares mesencefálicos ascendentes, e ocupa cerca de 20% do tempo total do sono. Caracteriza-se por

movimentos oculares rápidos, diminuição da captação dos estímulos sensoriais, atonia de músculos esqueléticos e respiratórios, exceto diafragma, por alteração no potencial de ação dos motoneurônios, o que poderia gerar estenose de vias aéreas, abalos musculares de pequena intensidade e estruturação dos mecanismos de aprendizagem e memória. Os sonhos ocorrem predominantemente nesta fase, o que indicaria maior predominância da atividade cerebral. Nesta fase do sono, ocorre alternância de predomínio do sistema nervoso simpático e parassimpático, resultando em oscilações de frequência cardíaca, pressão arterial, fluxo sanguíneo coronariano, cerebral e peniano, além do decréscimo do impulso ventilatório, tornando a função ventilatória mais vulnerável.

Por volta da 36ª semana de gestação, o feto já desenvolveu um dos principais moduladores do ritmo circadiano, os núcleos supraquiasmáticos, porém as conexões responsáveis pelo funcionamento efetivo deste sistema, ainda estão imaturos. Antes do nascimento, o ciclo circadiano do feto está atrelado ao da mãe. Ao nascer, o bebê passa a controlar este ciclo, que apresenta-se disperso e imaturo, na ausência do marcapasso materno. Neste momento, a melatonina passa a ser liberada logo após o fechamento ocular e também pelo leite materno, o que ocasionaria o sono logo após a mamada, tendo este uma duração média de 18 a 20 horas por dia. Com três semanas de vida eles passam a dormir menos, com algum predomínio no período noturno, com dois meses de idade eles conseguem dormir cerca de cinco horas por noite sem interrupção, tendo este padrão estabelecido aos três meses, aos seis meses o tempo médio de sono reduz para 14 horas diárias, aos oito meses dois pequenos períodos de sono diurno. No final do primeiro ano de vida, a maioria das crianças dorme cerca de 12 horas ao dia, sendo 9 a 10 horas à noite e 1 a 2 horas durante o dia em dois períodos. O padrão de sono durante o primeiro ano de vida, está relacionado com o desenvolvimento e maturação acelerada do sistema nervoso que ocorre nesta fase, apresentando as maiores variações interpessoais de suas características. Isto se deve aos hábitos familiares, as condições ambientais e a crescente personalidade da criança, bem como, pelo fato da criança aprender a iniciar e interromper as fases do sono (MENNA-BARRETO; WEY, 2007).

Segundo Balbini *apud* Marcus *et al* (1997), os distúrbios do sono, podem ocasionar repercussões sérias no organismo como a hipertensão arterial, que está relacionada diretamente com a gravidade da apnéia, vasoconstrição da artéria pulmonar, por hipercapnia aumentando a sobrecarga do ventrículo direito, podendo causar cor pulmonale, miocardiopatia dilatada e insuficiência cardíaca secundária, isquemia cerebral secundária a hipóxia, podendo ainda ter o surgimento de arritmias, bloqueios atrioventriculares e fibrilação atrial, bem como alterações no crescimento, também são relatadas devido a diminuição da produção do hormônio de crescimento e metabolismo, pelo aumento de catecolaminas, cortisol e insulina devido a uma descarga simpática, durante a apnéia e também funções cognitivas, estariam prejudicadas já que e no sono que ocorrem os mecanismos de organização e estruturação dos mecanismos sinápticos, conforme comprovação por estudo de caso de 41 crianças afetadas por distúrbios do sono.

A respiração humana é controlada por dois mecanismos; o autônomo, controlado pelo bulbo, localizado no tronco cerebral, onde o centro bulbar é responsável pela iniciação e ritimicidade das incursões, o centro pneumotácico, que controla o desligamento dos sinais inspiratórios e o centro apnêustico, produzindo espasmos inspiratórios prolongados e ininterruptos e o voluntário, controlado pelo córtex cerebral. Os quimiorreceptores são as estruturas responsáveis pela estimulação dos centros respiratórios, se subdividem em centrais, localizados a nível de tronco cerebral, sensíveis a variação de Ph, por alterações na PaCO² e os periféricos, localizados a nível de corpos carotídeos e aórticos, sensíveis a diminuição da PaO² arterial e em menor proporção do Ph. Esses quimiorreceptores estimulam os centros respiratórios localizados a nível de tronco, controlando a respiração de forma autônoma ou química. O controle voluntário predomina em relação ao controle autônomo em alguns casos, como na hiperventilação, gerando um aumento na frequência respiratória, porém na

hipoventilação é mais difícil ocorrer porque ela seria interrompida por fatores metabólicos. Durante o sono, ocorre a diminuição da sensibilidade dos quimiorreceptores e inibição dos neurônios bulbares, sendo o único controle da respiração em funcionamento o autônomo, dessa forma neste momento a respiração dependerá de fatores químicos e da ativação dos quimiorreceptores centrais e periféricos para acontecer. Esses fenômenos são bem tolerados por pessoas normais, porém em indivíduos portadores de distúrbios do sono podem acarretar sérias complicações (MARTINS *et al*, 2007).

Segundo Choi *et al* (2006), a síndrome de Ondine, caracteriza-se por uma falha no controle autônomo da respiração, manifestando-se principalmente, por um déficit de sensibilidade à hipercapnia e uma sensibilidade variável à hipóxia, dos quimiorreceptores centrais, localizados no tronco cerebral, levando a indivíduos portadores desta síndrome a apresentar frequentemente episódios de apnéia e cianose, sem que haja sinais de insuficiência respiratória, estas alterações se tornam evidentes principalmente durante o sono. Concomitantemente a este fato, encontramos a diminuição do número de receptores dos neurotransmissores serotoninérgicos e muscarínicos. Esta síndrome, freqüentemente está associada a infecção dos plexos mioentéricos e sub-mucoso do trato digestivo, podendo estes doentes apresentar refluxo gastroesofágico, hipomotilidade intestinal e doença de Hirschsprung, que quando associada a síndrome de Ondine, recebe a denominação de síndrome de Haddad.

Para Berry- Kravis *et al* (2006), a síndrome de Ondine é uma desordem única do controle respiratório, que comumente está associada a doença de Hirschsprung, em 20% dos casos e a presença de tumores oriundos da crista neural, como o neuroblastoma, em 6% dos casos. Apresentando sintomas como alterações freqüentes na freqüência cardíaca, constipação intestinal severa, disfagia, alterações pupilares e também um decréscimo da temperatura basal do organismo.

Para Samdani (2007), a retenção de CO² e sensibilidade diminuída ao O², geralmente são negligenciadas durante o sono, podendo a criança estar hipercápica e apresentar cianose, por períodos prolongados, sem que haja mecanismos de compensação como o aumento ou diminuição da freqüência respiratória, podendo desencadear tardiamente o cor pulmonale e hipertensão pulmonar.

Para Raggio (2007), a Síndrome de Ondine, se associa a um grupo heterogêneo de neurocristopatias, decorrentes do surgimento de fenótipos anormais, oriundos de alterações nas vias de transmissão RET e endotelina, que são responsáveis pela migração de células da crista neural, durante a formação do sistema nervoso central e por mutações genéticas em diversos genes, sendo o *PHOX2b*, o principal responsável pelo surgimento desta síndrome. Se caracteriza pela incapacidade do sistema nervoso autônomo, em manter a função ventilatória adequada, principalmente na fase REM do sono e nos casos mais graves até quando despertos, na ausência de doenças do tronco cerebral, neuromusculares, metabólicas, pulmonar ou cardíacas que a justifiquem. Estas considerações foram elucidadas, durante um estudo de caso de um recém-nascido do sexo feminino, que apresentou os sinais e sintomas descritos acima, desde o momento do nascimento.

O mecanismo fisiopatológico da doença ainda não está totalmente elucidado. Recentemente, através de estudos genéticos pode-se identificar, alterações nas vias RET tirosinoquinase e endotelina, que são moduladoras do desenvolvimento da crista neural e do sistema parassimpático, além de mutações heterozigóticas em diversos genes, sendo o *PHOX 2b*, o principal responsável pelo surgimento desta síndrome. Associado a este fato temos a presença de outros membros da mesma família acometidos pela mesma síndrome, podendo estes permanecer assintomáticos ou sub diagnosticados. A precocidade do surgimento do quadro e sua associação com a doença de Hirschsprung, nos leva a confirmar a existência de um componente genético na sua origem (WALLISS, 2008).

Para Culebras (2006), os distúrbios do sono, como a síndrome de Ondine, constituem um fator de risco para enfermidades cardiovasculares e cerebrais, sendo tanto o infarto agudo

do miocárdio, quanto o acidente vascular cerebral, mais freqüentes durante o sono ou imediatamente após. É um fator contribuinte também para a hipertensão arterial sistêmica e conseqüentemente um fator indireto para o risco de alterações hemodinâmicas das funções cardíacas e cerebrais, podendo ocorrer ainda, arritmias, bloqueios atrioventriculares e fibrilação atrial, quando a saturação de oxigênio decrescer abaixo de 65%. Além disso, pode-se evidenciar que durante os episódios de hipoventilação ocorre uma diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, no território da artéria cerebral média. Esta diminuição de fluxo, poderia gerar lesões isquêmicas irreversíveis nos territórios irrigados por esta artéria. Também evidenciamos nestes indivíduos, níveis aumentados de fibrinogênio, ptn.C reativa, interleucina e inibidor do ativador de plasminogênio, alterações no endotélio, hipotonia muscular, dificuldade na deglutição e sucção e sudorese(CULEBRAS, 2006).

Para Casey *et al* (2007), atualmente, estima-se que a incidência seja de 1: 200.000 nascimentos, embora seja bastante provável que estes dados sejam subestimados, devido ao desconhecimento desta síndrome por parte da classe médica e, também por se tratar de uma doença que pode ser sub-diagnosticada pela variabilidade das manifestações clínicas.

A síndrome de Ondine, é uma entidade clínica de difícil diagnóstico e manejo, devido a sua baixa incidência. No passado estes doentes apresentavam diversos graus de atraso no desenvolvimento psicomotor, no crescimento estrutural, cor pulmonale, quadros convulsivos com seqüelas devido aos episódios de hipoxemia e etc. Atualmente, estas seqüelas vem diminuindo, graças ao diagnóstico precoce e ao suporte domiciliar intensivo durante as 24 horas do dia, contando com a presença de diversos especialistas, bem como ao avanço das medidas de suporte ventilatório, porém o prognóstico destes pacientes é limitado devido as complicações do uso prolongado da ventilação mecânica(OTONELLO *et al*,2004).

O diagnóstico da síndrome de Ondine, deve ser feito por meio de critérios excludentes, a fim de eliminar quaisquer patologias, de tronco cerebral, metabólicas, neuromusculares, pulmonares ou cardíacas, que possam cursar com hipoventilação alveolar. Este deve se basear, na existência de um quadro de hipoventilação alveolar durante o sono, associado a hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 60$ mmHg), nos primeiros meses de vida, associado a alterações na polissonografia, que ajudará a quantificar a gravidade da doença como recomenda a Academia Americana de Pediatria (PEREIRA;PESSOA, 2005).

Para Bacheti(2006), devemos levar também em consideração, a possibilidade de miopatias, miastenia gravis, alterações da anatomia torácica, disfunções diafragmáticas, cardiopatias congênitas e síndrome de Moebius.

Para auxiliar na exclusão de patologias de base, que poderão desencadear a síndrome de Ondine e auxiliar na confirmação do diagnóstico, devemos efetuar exames complementares como: Proteína C reativa, exame citoquímico do líquido cefalorraquidiano, estudo de metabopatias, polissonografia, sendo conveniente repetir a cada quatro meses, nos dois primeiros anos de vida, e a cada seis meses até completar três anos e depois anualmente, e em doentes com mais de três anos para acompanhar as alterações do sono no decorrer do crescimento, ressonância nuclear magnética cranial e espinhal, ecocardiografia, videofluoroscopia, fibrobroncoscopia, sendo que em doentes traqueostomizados, preconiza-se a avaliação de um otorrino a cada 6 meses, e a cada 24 meses uma broncoscopia para avaliar e eliminar granulomas acima do estoma e hipertrofia das amídalas e adenóides. (BALBINI *et al*,2005).

Segundo o Centro de Estudos do Genoma Humano na Arábia Saudita (2005), desde 2003, através de técnicas de biologia molecular, foi possível estabelecer nos portadores desta síndrome, a existência de mutações genéticas nos genes, *PHOX2b*, *RET*, *GDNF*, *EDN3* e *BDNF*, sendo o *PHOX 2b*, mais precisamente no seu terceiro eixo, no cromossomo 4p12, o principal responsável pelo surgimento desta síndrome. Sendo esta uma herança autossômica dominante.

Vanderlaan(2004), evidenciou através de um estudo com 196 possíveis portadores desta síndrome, que a terapêutica deve se basear em um suporte multidisciplinar, contando com apoio de cardiologista, neurologista, otorrino, endocrino, gastro, oftalmo, pneumologista, psicólogos, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, enfermeiros, assistente social e nutricionista, porém na maioria dos casos a presença desses profissionais não se faz presente. Associado a presença da equipe multidisciplinar, as famílias irão necessitar de treinamento específico para cuidar destes doentes que irão necessitar de suporte ventilatório invasivo ou não e de monitorização domiciliar com oximetria e capnógrafo, pois estes doentes podem não apresentar sinais clínicos de esforço respiratório, perante uma situação de comprometimento do drive.

A ventilação adequada depende do equilíbrio entre a capacidade de contração da musculatura respiratória e a demanda do indivíduo, além de um comando respiratório central eficaz. Qualquer patologia que comprometa esse balanço pode levar a falência ventilatória e prejuízo nas trocas gasosas. A abordagem dos distúrbios do sono, com uso de pressão positiva nas vias aéreas é atualmente a forma mais utilizada para o tratamento de síndromes relacionadas ao sono. Os portadores desses distúrbios, desde os severamente atingidos, quanto as formas mais leve, aderem de forma bastante aceitável ao uso de pressão positiva, sendo este submetido a uma segunda polissonografia, para estabelecer a pressão adequada. As complicações do uso da pressão positiva geralmente são raras e previsíveis (SILVA;PACHITO, 2006).

Para Silva (2003), a ventilação não invasiva (VNI), surge como alternativa terapêutica e está bem indicada para pacientes que apresentam uma função bulbar normal, ou próximo do normal, e que possam respirar independentemente do aparelho por algum espaço de tempo. Trata-se de ventilação pulmonar mecânica, sem a utilização de via aérea artificial, como o tubo endotraqueal ou cânula de traqueostomia, sendo oferecida através de máscara facial, evitando assim, que haja as eventuais complicações da ventilação mecânica. Um dos seus principais objetivos é o aumento da capacidade residual, da ventilação alveolar, prevenção de atelectasias, preservação dos mecanismos de defesa das vias aéreas, a deglutição e linguagem.

Orvay *et al* (2006), elucidou através da realização de estudos de caso de dois recém-nascidos do sexo feminino, que apresentaram manifestações clínicas compatíveis com a síndrome de Ondine, que a ventilação invasiva por meio de traqueostomia, para pacientes que necessitem de ventilação mecânica por tempo prolongado, mesmo que somente no período noturno é o tratamento a ser eleito nos três a cinco primeiros anos de vida, sendo necessário adotar como modo o assisto-controlado, tendo em vista os casos de insucesso, em crianças com menos de cinco anos, tratadas com vni. Já nas crianças acima de 5 anos, que podem retirar a traqueostomia, a ventilação não invasiva, com dois níveis de pressão (Bipap), apresenta-se como o tratamento mais eficaz, desde que se ajuste os valores de acordo com a necessidade da criança.

O pacemaker diafragmático é uma medida utilizada para melhorar a mobilidade diafragmática, aumentando a ventilação alveolar destes pacientes que apresentam um grau severo da síndrome de Ondine. É uma técnica utilizada em pacientes que tem de 1 a 2 anos de vida e que necessitam de ventilação mecânica durante 24 horas por dia, sendo as principais desvantagens o custo, o mal estar associado ao uso do pacemaker e a necessidade das diversas intervenções cirúrgicas para revisão e substituição do pacemaker. Frequentemente, estes pacientes com grau severo apresentam uma hipotonia acentuada e dificuldade de sucção, devendo ser nutridos por meio de sonda nasointestinal e quando este aporte se faz necessário por muito tempo é indicado a gastrostomia. Eles também apresentam um refluxo gastroesofágico muito acentuado sendo necessários medidas anti-refluxos ou até mesmo técnicas cirúrgicas para correção, necessitando de acompanhamento de um gastroenterologista (ORVAY; ÓDNA, 2005).

CONCLUSÃO

A terapêutica da síndrome de Ondine deve proporcionar ao paciente, uma melhor qualidade de vida, através de um suporte multidisciplinar, com a presença de especialistas capazes de suprir as necessidades impostas pelos casos mais graves desta síndrome; bem como um suporte ventilatório adequado, que inicialmente deve ser por meio de ventilação mecânica invasiva, através de traqueostomia e posteriormente por meio de VNI.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALI, Sarah *et al.* Congenital Failure of Autonomic Control. Centre for Arab Genomic Studies. Arábia Saudita. Disponível em : <http://www.google.com.br>. Acesso em 10 de Agosto de 2008.

ALÓÉ, F. *et al.* Mecanismos do ciclo sono-vigília. **Rev Bras Psiquiatr.** São Paulo.2005;27(Supl I):33-9

ALVES, Rosana *et al.* Desordens da respiração na criança durante o sono: revisão. **Rev.de Pediatria.** São Paulo.SP. 2002;24(1/2):38-49

BACHETTI, Tiziana *et al.* Brainstem Anomalies in Two Patients Affected by Congenital. **Central Hypoventilation Syndrome.** Itália. 2006

BALBINI, Aracy P.S. *et al.* Atualização em síndrome da apnéia obstrutiva do sono na infância. **Rev. Bras. de Otorrinolaringologia.** São Paulo. SP. V.71, n.1, 74-80, jan./fev. 2005

BALBINI, Aracy P.S. *et al.* Pediatras e os distúrbios do sono na criança. **Rev Assoc. Méd. Bras.** São Paulo.SP.2005; 51(2): 80-6

BERGANTIM, Rui F.C. *et al.* Sono Rem e ontogênese. **Rev.Pt.de Psicossomática.** Portugal. Pt. v.5, nº2, Julho/Dezembro. 2003

BERRY-KRAVIS, Elizabeth M. *et al.* Congenital central hypoventilation syndrome: *phox2b* mutations and phenotype. **American Thoracic Society.** Chicago. United States of American. 2006

CASEY, Kenneth R. *et al.* Sleep-Related Hypoventilation/Hypoxemic syndromes.American **College of Chest Physicians.** Disponível em: (<http://www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml>). Acesso em 20 de Outubro de 2008

CHOI, Jin H. *et al.* Congenital central hypoventilation syndrome combined with Hirschsprung disease diagnosed in the neonatal period. **Korean Journal of pediatrics.** V.49.nº 4. Korea.2006.

CULEBRAS, A. Síndrome de apnea del sueño: soluciones a corto plazo y riesgo cerebrovascular a largo plazo. New York. United states of american. **Rev.neurol.** 2006; 42: 34-41.

CULEBRAS, A. La Neurosomnologia: vanguardia de la neurologia. **Rev. Espanhola de Neurologia.** Espanha.V.13, nº 7, Agosto/ Setembro. 1998

FRANCO, Adriana C; TAVERNA, Michelle. Estado de vigília permanente em alunos do Curso de Enfermagem da Universidade Tuiuti do Paraná. Paraná. **Tuiuti: Ciência e Cultura**, n. 36, FCBS 04, pp. 35-58, Curitiba, nov. 2002

MARTINS, Andréa B. *et al.* Síndrome da apnéia-hipopnéia obstrutiva do sono. Fisiopatologia. **Jornal Brás.de Pneumol.** São Paulo. 2007;33(1):36-43

MAZOTTI, Ana F.T. *et al.* DOENÇA DE HIRSCHSPRUNG. Departamento de Ciências Morfológicas. Disciplina de Genética Humana. **Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre**. Pp 108.Porto Alegre. Rio Grande do Sul. 2002.

MENNA-BARRETO, L;WAY, Daniela. Ontogênese do sistema de temporização – a construção e as reformas dos ritmos biológicos ao longo da vida humana. **Psicologia USP** São Paulo, 2007, 18(2), 133-153.

ORVAY, J.A. Costa *et al.* Ventilação não invasiva em lactentes com síndrome de Ondine: uma indicação correcta?. Barcelona. **Es. An Pediatr** (ed. port.) 2006;1(1):52-4.

ORVAY, J.A.C; ÓDNA, M.P. Síndrome de Ondine:diagnóstico e acompanhamento.Barcelona. **Es. An Pediatr** (ed. port.) 2006;1(1):35-41

OTONELLO, G *et al.* Congenital and late onset central hypoventilation syndromes: diagnostic pitfalls and therapeutic strategies. ITALY. **J PEDIATR.** 2003;29:433-436

PEREIRA Jr, José C; PESSOA, José H.L. Síndrome da apnéia/hipopnéia do sono: uma visão pediátrica. **Rev Paulista de Pediatria.** São Paulo. 2005;23(4);184-91.

RAGGIO, Victor. *et al.* Maldición de Ondina: Apresentação de un caso clinico. **Arch Pediatr Urug** 2007; 78(1): 29-34

SAMDANI, P.G. *et al.* Congenital Central Hypoventilation Syndrome. **Indian Journal of Pediatrics.** India. V.74. October.2007.

SARDON *et al.* Control de la respiración. Unidad de Neumología Infantil. **Servicio de Pediatría. Hospital Donostia. San Sebastián.** Espanha. 2007

SILVA, Dafne C.B.*et al.* Ventilação não invasiva em pediatria:Artigo de revisão. São Paulo.SP. **Jornal de Pediatria** - Vol.79, Supl.2, 2003

SILVA, Gerusa; PACHITO, A. *et al.* Abordagem terapêutica dos distúrbios respiratórios do sono: Tratamento com ventilação não invasiva (CPAP, BiPAP e AUTO-CPAP).Medicina, Ribeirão Preto. **Simpósio: Distúrbio respiratórios do sono.**39 (2): 212-217, abr./jun. 2006 Capítulo VI

VANDERLAAN, M. *et al.* Epidemiologic Survey of 196 Patients With Congenital Central Hypoventilation Syndrome. **Soc. Pediatric Pulmonology** 37:217–229 (2004)

WALLIS, C. Congenital Central Hypoventilation Syndrome. British Paediatric **Respiratory Society.** Disponível em: <http://www.bpold.co.uk/linkedbpold.cond2.pdfgoogle.com.br>. Acesso em 12 de Setembro de 2008.