

Artigo revisão

Síndrome da Apneia Obstrutiva no Sono na Infância Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Children

Regina Terse Ramos¹

RESUMO

Esta revisão tem por objetivo apresentar os novos conhecimentos, baseados em evidências, sobre a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) em crianças e assim delinear aspectos da sua epidemiologia, fisiopatologia, sintomas clínicos, diagnóstico e terapêutica. Foram pesquisados no Medline artigos relacionados ao tema, publicados entre 2002 e 2012, selecionando-se apenas aqueles considerados relevantes.

A SAOS em crianças é uma condição frequente, que afeta 1-5% de crianças não obesas e sem outras comorbidades associadas. O aumento na taxa de obesidade tem contribuído para significativas mudanças na prevalência da doença e na apresentação clínica. Há evidências de que o estresse oxidativo e processos inflamatórios locais e sistêmicos são mecanismos envolvidos na fisiopatologia da morbidade associada à SAOS. A adenotonsilectomia é o tratamento de escolha para a SAOS infantil, mas ela pode não ser tão eficaz como previamente imaginado. Alternativas terapêuticas não cirúrgicas começam a emergir e podem tornar-se um componente essencial no tratamento da SAOS infantil.

É importante que os profissionais da área de saúde persigam os sinais e sintomas da SAOS em crianças com o propósito de detecção precoce dos casos e para que se coloque em prática a prevenção das morbidades a longo prazo.

Descritores: Apneia do sono tipo obstrutiva/diagnóstico; Apneia do sono tipo obstrutiva/tratamento; Apneia de sono tipo obstrutiva/epidemiologia; Polissonografia.

ABSTRACT

This review aims to present the most recent knowledge-based evidence related to obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in children and to delineate aspects of its epidemiology, pathophysiology, clinical symptoms, diagnosis and therapy.

We searched the Medline database for articles related to the theme, published between 2002 and 2012, selecting only those considered relevant.

In children, OSAS is a common condition that affects approximately 1-5% of non-obese children without associated comorbidities. The increase in the rate of obesity has contributed to significant changes in the prevalence and clinical presentation of OSAS. There is some evidence that the mechanisms involved in the pathophysiology of OSAS-associated morbidity include oxidative stress, as well as local and systemic inflammatory processes. Although adenotonsillectomy is the treatment of choice in children, it might not be as effective as previously thought. Nonsurgical therapeutic alternatives are emerging and could come to constitute an essential tool in the treatment of OSAS in children.

It is important that health professionals investigate the signs and symptoms of OSAS in children, with the aim of early case detection, and put into practice measures for the prevention of long-term morbidity.

Keywords: Sleep apnea, obstructive/diagnosis; Sleep apnea, obstructive/therapy; Sleep apnea, obstructive/epidemiology; Polysomnography.

1. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Regina Terse Ramos. Sede Mater da FMB. Praça XV de novembro, S/N, Largo do Terreiro de Jesus, CEP: 40025-010, Salvador, BA, Brasil. Tel. 55 71 3283-5565, Fax: 55 71 3283-5566. E-mail: reginaterse@gmail.com.

INTRODUÇÃO

Pesquisas atuais ressaltam a importância da qualidade do sono na infância para a promoção do bem-estar, do aprendizado e do desenvolvimento mental e assegurar uma vida saudável na fase adulta (1). Durante a infância, o sono insuficiente determina alterações neurocomportamentais e cognitivas que interferem com a qualidade de vida da criança e de toda a sua família (1,2). Entre 25% e 46% da população infantil poderão apresentar algum tipo de transtorno do sono; estima-se que os distúrbios respiratórios do sono (DRS) acometam de 1-3% dessa população (3).

Os DRS foram inicialmente descritos cerca de um século atrás e então redescobertos na criança por Guilleminault et al. em 1976 (4), sendo somente agora reconhecidos como um problema de saúde pública (5). Dos DRS, o mais frequente e diagnosticado é a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS). Essa é uma condição grave na criança, diferindo daquela nos adultos, particularmente em relação à distribuição por gênero, fisiopatologia, manifestações clínicas, características polissonográficas e abordagens terapêuticas (6). Atualmente, com o aumento da prevalência da obesidade infantil em todo o mundo, surge um fenótipo variante da SAOS em crianças que muito lembra o fenótipo de adultos com a doença (7). Entretanto, a despeito da alta prevalência e de um distinto padrão dentro da pediatria, este campo da medicina ainda é comumente negligenciado pelos pediatras, clínicos e diferentes especialistas médicos (8). O presente artigo faz uma revisão da epidemiologia e da fisiopatologia da SAOS em crianças, delinea as manifestações clínicas associadas, assim como as abordagens diagnósticas e terapêuticas direcionadas à mesma.

EPIDEMIOLOGIA DA SAOS

A epidemiologia da SAOS infantil não tem sido precisamente estabelecida devido a limitações metodológicas com respeito aos diferentes critérios diagnósticos adotados em diversos estudos e pelo baixo número de estudos de base populacional. O ronco habitual é um achado praticamente universal nas crianças com SAOS, muito embora haja pouca confiabilidade diante de uma história clínica negativa de roncos. A prevalência de ronco e SAOS pode ser prevista utilizando-se questionários estruturados com esse objetivo; assim, em estudos de base populacional (9), com amplos tamanhos amostrais, observou-se uma prevalência de SAOS de 11,7% em crianças que roncavam três ou mais vezes por semana. Em publicações recentes (10), estima-se que a proporção de crianças com ronco habitual (que roncam três ou mais vezes por semana) com SAOS gira em torno de 3:1 a 5:1. Vários autores descrevem uma prevalência de SAOS que varia de 1-5% em crianças (11), acontecendo desde o recém-nascido até o adolescente. A maior prevalência ocorre em pré-escolares, entre 2 e 8 anos de idade, o que co-

incide com o pico de maior crescimento do tecido linfóide, e na adolescência; dados da literatura sugerem que as proporções de SAOS entre os gêneros em crianças pré-púberes são de 1:1, possivelmente pela não influência dos hormônios sexuais nessa faixa etária (12). Em crianças pós-púberes, a distribuição lembra a predominância do sexo masculino nos adultos (13,14).

FISIOPATOLOGIA DA SAOS

O DRS abrange um espectro de padrões respiratórios anormais durante o sono, caracterizado por ronco e aumento do esforço respiratório. Dependendo da gravidade da obstrução da via aérea superior (VAS), esses padrões respiratórios podem ser classificados como ronco primário, caracterizado pela presença do ronco sem alterações fisiológicas e complicações associadas; síndrome da resistência da VAS, uma variação da SAOS, caracterizada por períodos de aumento da resistência da VAS e aumento do esforço respiratório durante o sono, associado a roncos, fragmentação do sono, sonolência diurna excessiva e redução do desempenho neurocognitivo; hipoventilação obstrutiva, na qual os achados prévios se associam à hipercapnia; e, finalmente, SAOS, a qual será o objeto de toda nossa discussão (6,14,15).

A SAOS na infância é caracterizada por episódios recorrentes de obstrução completa ou parcial das VAS que ocorrem durante o sono, resultando em hipoxemia e hipercapnia intermitentes, despertares recorrentes e ruptura do sono (11,16). O achado fisiopatológico essencial é o aumento da resistência da VAS durante o sono, quando se percebe uma complexa interação entre uma via aérea predisposta ao colapso e a compensação neuromuscular. O aumento da resistência dessa via aérea durante o sono ocorre devido a uma combinação entre hipertrofia dos tecidos moles, distúrbios craniofaciais, fraqueza neuromuscular e/ou obesidade (6). O colapso da faringe ocorre com mais frequência no espaço retropalatal na orofaringe, ao nível do palato mole (14). Como a faringe não possui ossos ou cartilagens, a sua permeabilidade é o resultado do equilíbrio entre a pressão inspiratória negativa e a força muscular abduzora da faringe. Quando as paredes apenas se tocam, surge o ronco. Havendo colapso parcial, aparecem as hipopneias, e, se o colapso for total, aparecem as apneias. As apneias obstrutivas em crianças são mais frequentes e mais prolongadas durante o sono REM (6,14,15). A ocorrência de frequentes despertares, em resposta às apneias, permite recuperar a permeabilidade da faringe mas, por outro lado, sustenta a base para a fragmentação do sono e o comprometimento neurocognitivo frequentemente observados em crianças (17). Há referências de que episódios repetidos de hipóxia-normóxia induzem a uma excessiva produção de radicais livres de oxigênio, de citocinas pró-inflamatórias circulantes, como IL-6, IL-8 e IFN- γ , e de moléculas de adesão endotelial, alterações essas que promovem lesão arterial generalizada e favorecem a ocorrência de problemas cardiovasculares (6,18). Há relatos de valores elevados de fibrinogênio em crianças

roncadoras, assim como de leucotrienos, em tecidos de adenoides e amígdalas de crianças com SAOS moderada e grave (6,19). Portanto, estes episódios deflagram certos mecanismos, como ativação do sistema simpático, estresse oxidativo, disfunção endotelial, aumento da agregação plaquetária, desregulação metabólica e inflamação (18).

QUADRO CLÍNICO

Vários dos achados clínicos essenciais diferem marcadamente a SAOS na criança daquela no adulto. Um importante achado na criança é uma variedade de possíveis manifestações da síndrome clínica. Algumas podem apresentar excessiva sonolência diurna, mas a maioria não tem sonolência (14). Algumas são obesas; outras crianças demonstram crescimento sub-ótimo ou dificuldade para crescer. Algumas crianças com SAOS grave apresentam tecido adenotonsilar pequeno, enquanto algumas, com hipertrofia do mesmo, apresentam quadros leves ou mesmo até completamente assintomáticos (14,20). As queixas mais comuns na infância são o ronco e a dificuldade para respirar durante o sono; algumas crianças poderão não apresentar o ronco clássico mas sim uma respiração ruidosa e difícil; podem apresentar respiração bucal e frequentes episódios de infecções do trato respiratório superior e de otite média (6,14,20). Dentre as condições médicas associadas à SAOS, citamos paralisia cerebral, síndrome de Down, mucopolissacaridose, laringomalácia, hipotireoidismo e hemoglobinopatia do tipo SS (21). Os principais sinais e sintomas associados à SAOS são apresentados no Quadro 1 (11).

Quadro 1 - Apresentação clínica da síndrome da apneia obstrutiva do sono em crianças.

Sintomas diurnos	Sintomas noturnos
Hiperatividade	Ronco habitual (≥ 3 vezes/semana)
Falta de concentração	Pausas respiratórias assistidas pelos pais
Agressividade	Dificuldade em respirar durante o sono
Sonolência excessiva	Sono inquieto com frequentes despertares
Problemas de aprendizado	Sudorese noturna
Respiração oral	Enurese e terror noturno

DIAGNÓSTICO

A marca principal dos DRS é o ronco noturno (11); logo, intuitivamente, esperaríamos que dados de uma boa anamnese e de exame físico pudessem realmente prever a SAOS. Entretanto, uma meta-análise recentemente realizada revelou que somente 55% de todas as crianças com suspeita diagnóstica de SAOS, através de avaliação clínica, obtiveram confirmação polissonográfica (22). Conforme as recomendações da Academia Americana de Medicina do Sono (23), a polissonografia

durante toda a noite deverá ser indicada quando houver a suspeita clínica de SAOS na criança. Ela também possibilitará excluir outros distúrbios respiratórios associados ao sono, como também determinará a gravidade da mesma (21). Os critérios polissonográficos pediátricos, adotados para o diagnóstico e a gravidade de SAOS, são aqueles que consideram apneias as crianças com índice de apneia-hipopneia (IAH) ≥ 1 eventos/h (6).

A oximetria de pulso teria um grande papel no diagnóstico de SAOS se todos os eventos obstrutivos estivessem associados às dessaturações de oxigênio. A ocorrência de uma apneia obstrutiva não requer uma dessaturação de oxigênio associada; portanto, a análise da oximetria noturna poderá erroneamente classificar uma criança com SAOS como normal. Foi demonstrado que dessaturações da oxi-hemoglobina têm baixa sensibilidade em detectar SAOS, o que faz da oximetria um pobre teste de triagem para DRS (24).

Exames complementares devem ser solicitados a fim de se estabelecer o possível sítio de alterações estruturais relacionadas. A nasofaringolaringoscopia permite avaliar as alterações estruturais da VAS (21). A Tomografia computadorizada (TC) e a ressonância nuclear magnética (RNM) têm seu uso limitado em pediatria, não só pelos altos custos, mas também pela exposição à radiação, na TC, e pela necessidade de sedação das crianças, interferindo com a dinâmica das VAS, na RNM (25).

Mais recentemente, Gozal et al. (26), estudando o papel de biomarcadores como métodos potenciais em rastrear DRS em crianças, identificaram as proteínas urinárias uromodulina, orosomucoide-1, caliceína e urocortina-3 como potenciais marcadores para diferenciar o ronco primário na SAOS.

Novas tecnologias têm sido descritas para a detecção da fragmentação do sono e assim possibilitar a realização do diagnóstico diferencial entre ronco primário, síndrome da resistência da VAS e SAOS, como a tonometria de artéria periférica e o tempo de trânsito de pulso, instrumentos não invasivos que detectam despertares autonômicos associados a eventos respiratórios, ambos marcadores de atividade simpática mas ainda de uso limitado em pediatria (25).

COMPLICAÇÕES E TRATAMENTO

A SAOS não tratada pode resultar em séria morbidade. Sequelas graves, anteriormente observadas, parecem ser menos comuns atualmente devido ao diagnóstico precoce e tratamento (4). Os DRS podem desencadear significativas morbidades que afetam o sistema nervoso central, sistema cardiovascular, sistema metabólico e o crescimento somático, interferindo com a qualidade de vida (6,11,18). A hipóxia intermitente que ocorre durante o sono em crianças com SAOS pode induzir a elevações das pressões arteriais sistêmicas e pulmonar principalmente durante o sono, e tais eventos podem levar à disfunção ventricular direita (7,18,20).

A escolha da terapia a ser adotada será direcionada pela etiologia subjacente, gravidade, história natural e opções terapêuticas viáveis para que se proporcione uma melhora na patência da VAS. Considera-se a adenotonsilectomia como a primeira linha de tratamento quando existe hipertrofia adenotonsilar (11,16). A falta de resposta ao tratamento cirúrgico e a recorrência dos sintomas em alguns pacientes sugerem que a SAOS na infância seja decorrente também de fatores neuromusculares e dinâmicos, principalmente naquelas crianças com condições subjacentes, como síndrome de Down, alterações craniofaciais e com SAOS mais grave, que certamente irão requerer um tratamento adicional após a cirurgia (6).

Quando a cirurgia não é eficaz, principalmente em crianças obesas, nos casos moderados a graves de SAOS pediátrica e em casos de SAOS residual após o procedimento cirúrgico, assim como naqueles não elegíveis para procedimento cirúrgico, a terapia com pressão positiva contínua nas vias aéreas é geralmente instituída (11). Essa é a mais comum terapia não cirúrgica, pela qual a disfunção da VAS é compensada por um "stenting" no lúmen faringiano; entretanto, sua aderência em crianças implica em uma limitação desse tratamento (24).

Existem crianças situadas na zona cinzenta, caracterizada por quadros leves, onde se questiona a relação risco-benefício da adenotonsilectomia ou o uso da pressão positiva contínua. Uma abordagem terapêutica tem consistido no uso de corticosteroides nasais, de drogas antagonistas de receptores de leucotrienos ou mesmo a associação de ambas, as quais têm se mostrado efetivas em melhorar a SAOS residual após a adenotonsilectomia (6,11). Kheirandish-Gozal et al. (27), em 2008, realizaram um estudo duplo-cego, randomizado e cruzado, no qual o uso de budesonida nasal foi comparado ao de placebo por 6 semanas. Observou-se, no grupo de tratamento, uma diminuição expressiva no IAH e o efeito positivo dos corticosteroides intranasais persistiram por no mínimo 8 semanas após o uso descontinuado do mesmo. Em outro estudo não randomizado aberto (28), envolvendo crianças com SAOS leve (IAH entre 1 e 5 eventos/h) que receberam montelucaste por 16 semanas, observou-se uma redução do tecido adenotonsilar e do IAH. Entretanto, permanece sem resposta qual o tempo de duração da resposta às medicações e qual a duração ideal da terapêutica médica utilizada.

REFERÊNCIAS

1. Bruni O. The importance of sleep for children's well being. *Sleep Medicine*. 2010; 11:599-600.
2. O'Brien LM, Mervis CB, Holbrook CR, Bruner JL, Klaus CJ, Rutherford J et al. Neurobehavioral implications of habitual snoring in children. *Pediatrics*. 2004;114:44-9.
3. Pascual Sánchez MT, Velasco LH, Guijarro PA. Obstructive sleep-related respiratory disorders in children. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2010;61(Supl 1):3-6.
4. Guilleminault C, Eldridge F, Simmons FB, Dement WC.

Em relação ao tratamento ortodôntico e ortopedia facial, existem poucos estudos que tenham avaliado sua efetividade em crianças. Aparelhos ortodônticos específicos são utilizados em determinadas alterações craniofaciais a fim de reduzir a resistência da via aérea e melhorar a eficácia da função neuromotora, tanto para o avanço mandibular nos casos de mandíbula de tamanho pequeno, com ou sem mau posicionamento mandibular, como para o rápido avanço mandibular, em casos de mandíbulas estreitas (24).

No âmbito das novas terapias, o fornecimento de ar umidificado e aquecido através de uma cânula nasal aberta, denominado insuflação nasal, tem sido estudado como uma alternativa ao uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas em crianças com SAOS. É possível que essa terapêutica tenha uma aplicação sobretudo nas crianças que necessitem de baixos níveis de pressão; entretanto, a aceitação e a aderência a longo prazo dessa nova prática ainda é desconhecida (29).

Quando todas as medidas possíveis para o tratamento tenham falhado para tratar a SAOS moderada a grave ou enquanto aguardamos a realização da cirurgia craniofacial, a traqueostomia poderá ser realizada para o alívio da obstrução da VAS (24).

Finalmente, devemos nos atentar para o tratamento das condições médicas subjacentes, como a perda de peso nas crianças com sobrepeso e obesas e o tratamento da asma, rinite alérgica, distúrbios da tireóide e refluxo gastroesofágico, pois o tratamento dessas condições melhora os resultados do tratamento da SAOS (30).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SAOS na criança é uma condição frequente e causa sérias morbidades. O achado essencial é o aumento da resistência da VAS durante o sono, resultando em fechamento parcial ou completo dessa via aérea durante o mesmo, o que irá resultar em aumento do esforço respiratório, fragmentação do sono e alterações nas trocas dos gases arteriais. Recomenda-se a polissonografia noturna para o diagnóstico da SAOS. A escolha terapêutica baseia-se na etiologia, gravidade e nas opções viáveis para a melhora da patência da VAS. Muitos consideram a adenotonsilectomia como a primeira linha de tratamento; entretanto, o uso de corticosteroides nasais e de antileucotrienos será útil em muitos casos.

5. Sleep apnea in eight children. *Pediatrics*. 1976; 58:23-30.
6. Reuveni H, Simon T, Tal A, Elhayany A, Tarasiuk A. Health care services utilization in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2002;110:68-72.
7. Katz ES, D'Ambrosio CM. Pediatric Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Clin Chest Med*. 2010;31:221-234.
8. Dayyat E, Kheirandish-Gozal L, Sans Capdevila O, Maarafeya MM, Gozal D. Obstructive sleep apnea in children: relative contributions of body mass index and

- adenotonsillar hypertrophy. *Chest*. 2009; 136:137-44.
8. Tamay Z, Akcay A, Kilic G, Suleyman A, Ones U, Guler N. Are physicians aware of obstructive sleep apnea in children? *Sleep Medicine*. 2006; 7:580-84.
 9. Kaditis AG, Finder J, Alexopoulos EI, Starantzis K, Tanou K, Gampeta S et al. Sleep-disordered breathing in 3,680 Greek children. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37:499-509.
 10. Tang JP, Rosen CL, Larkin EK, DiFiori JM, Arnold JL, Surovec SA et al. Identification of sleep-disordered breathing in children: variation with event definition. *Sleep*. 2002; 25:72-79.
 11. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J et al. Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *American Academy of Pediatrics. Pediatrics*. 2012;130:576-84.
 - Trata-se de um guia prático, voltado para atenção primária, que provê recomendações sobre o diagnóstico e manejo da SAOS em crianças e adolescentes, com foco na criança com SAOS associada à hipertrofia adenotonsilar e/ou obesidade.
 12. Contencin P, Guilleminault C, Manach Y. Long-term follow-up and mechanisms of Obstructive Sleep Apnea (OSA) and related syndromes through infancy and childhood. *Inter J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67(Suppl 1):119-23.
 13. Bandla P; Huang J; Karamessinis L; Kelly A; Pepe M; Samuel J e al. Puberty and upper airway dynamics during sleep. *Sleep*. 2008;31:534-41.
 14. Katz ES, D'Ambrosio CM. Pathophysiology of Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:253-262.
 15. Malik V, Smith D, Lee-Chiong TL Jr. Respiratory Physiology During Sleep. *Sleep Med Clin*. 2012;7:497-505.
 - * Os autores discorrem sobre o controle da ventilação durante o sono e como se processa a respiração dormindo.
 16. Schechter MS: Section on Pediatric Pulmonology, Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Technical report: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2002;109(4):e69.
 17. Bourke RS, Anderson V, Yang JS, Jackman AR, Killedar A, Nixon GM et al. Neurobehavioral function is impaired in children with all severities of sleep-disordered breathing. *Sleep Med*. 2011;12:222-9.
 18. O'Driscoll DM, Foster AM, Ng ML, Yang JS, Bashir F, Nixon GM et al. Acute Cardiovascular changes with obstructive events in children with sleep disordered breathing. *Sleep*. 2009;32:1265-71.
 19. Vicente González E, Leza IA, Maltrana García JA, Facerías EA, García AO. Physiopathology of sleep-disordered breathing in children. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2010;61(Supl 1):14-21.
 20. Dayyat E, Kheirandish-Gozal, Gozal D. Childhood Obstructive Sleep Apnea: One or Two Distinct Disease Entities? *Sleep Med Clin*. 2007;2:433-44.
 21. Muzumdar H, Arens R. Diagnostic issues in pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:263-73.
 22. Brietzke SE, Katz ES, Roberson DW: Can history and physical examination reliably diagnose pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome? A systematic review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131:827-32.
 23. Aurora N; Zak RS; Karippot A; Lamm CI; Morgenthale TI; Auerbach SH et al. Practice Parameters for the Respiratory Indications for Polysomnography in Children. *Sleep*. 2011;34:379-88.
 24. Kaditis A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Algorithm for the diagnosis and treatment of pediatric OSA: A proposal of two pediatric sleep centers. *Sleep Medicine*. 2012; 13:217-27.
 - ** Os autores propõem a criação de um algoritmo para o diagnóstico e tratamento da SAOS na infância, baseando-se na queixas dos pais, na presença ao exame físico de hipertrofia adenotonsilar, obesidade, alterações craniofaciais ou doenças neuromusculares, destacando-se a importância da polissonografia noturna e por fim comentando as várias abordagens terapêuticas.
 25. Friedman NR. Novel methods to diagnose obstructive sleep apnea in children. *Operative Techniques in Otolaryngology- Head and Neck Surgery*. 2012; 23:79-83.
 - * A polissonografia e testes diagnósticos alternativos são apresentados, em adição à avaliação clínica, para diagnóstico dos distúrbios respiratórios do sono.
 26. Gozal D, Jortani S, Snow AB, Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Kim J, et al. Two-dimensional differential in-gel electrophoresis proteomic approaches reveal urine candidate biomarkers in pediatric obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:1253-6.
 27. Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Intranasal budesonide treatment for children with mild obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2008;122:e149-55.
 28. Goldbart AD, Goldman JL, Veling MC, Gozal D. Leukotriene modifier therapy for mild sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172:364-370.
 29. McGinley B, Halbower A, Schwartz AR, Smith PL, Patil SP, Schneider H. Effect of a high-flow open nasal cannula system on obstructive sleep apnea in children. *Pediatrics*. 2009;124:179-88.
 30. Ann C. Halbowera, Brian M. McGinleyb and Philip L. Smith. Treatment alternatives for sleep-disordered breathing in the pediatric population. *Curr Opin Pulm Med*. 2008,14:551-8.