

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE
MESTRADO PROFISSIONAL EM GENÉTICA APLICADA À MEDICINA
ÁREA DISMORFOLOGIA

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DA SEQUÊNCIA DE
PIERRE ROBIN NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE MESTRADO PROFISSIONAL

CLÁUDIA FERNANDES LOREA

Porto Alegre, Brasil
2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE
MESTRADO PROFISSIONAL EM GENÉTICA APLICADA À MEDICINA
ÁREA DISMORFOLOGIA

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DA SEQUÊNCIA DE
PIERRE ROBIN NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE**

Orientador: Prof^a. Dr^a. Têmis Maria Félix

CLÁUDIA FERNANDES LOREA

A apresentação deste trabalho de conclusão é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil
2016

CIP - Catalogação na Publicação

Fernandes Lorea, Cláudia
CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DA SEQUÊNCIA DE PIERRE
ROBIN (SPR) NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
/ Cláudia Fernandes Lorea. -- 2016.
65 f.

Orientador: Têmis Maria Félix.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. Sequência de Pierre Robin. 2. Distúrbio
Respiratório Obstrutivo. 3. Glossoptose. 4.
Micrognatia. 5. Distração Mandibular. I. Félix, Têmis
Maria, orient. II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE**

MESTRADO PROFISSIONAL EM GENÉTICA APLICADA À MEDICINA

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

18/05/16

E FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Dr^a Paulo Ricardo Gazzola Zen
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Prof. Paulo José Cauduro Maróstica
Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente

Prof^a Lavínia Schuler Faccini
Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Têmis Maria Félix, pelo apoio neste projeto. Agradeço pela oportunidade de realizar este Mestrado Profissional e por todos os ensinamentos, sugestões e revisões deste trabalho.

À Dr^a Simone Chaves Fagundes, Dr^a Cláudia Schweiger, Dr Marcus Vinícius Collares e demais membros das equipes envolvidas no atendimento e avaliação dos pacientes, pelas explicações sobre exames complementares e procedimentos realizados.

À equipe administrativa, especialmente à Mariana Santos, pelo apoio e profissionalismo tanto na sua atuação no Mestrado Profissional quanto no Serviço Genética Médica.

À equipe de citogenética do SGM-HCPA pelo incansável trabalho que permitiu o diagnóstico de muitos pacientes.

Aos médicos contratados e professores do SGM-HCPA pelo conhecimento transmitido durante a Residência Médica.

Aos colegas e amigos de Residência em Genética Médica pela ajuda e parceria durante este período de intenso convívio: André dos Anjos, Karina Carvalho Donis, Fabiano de Oliveira Poswar, Daniele Konzen, Kalina Lopes Carneiro.

Agradeço por fim à minha família e amigos por todo o apoio, pelas sugestões e incentivo.

RESUMO

A Sequência de Pierre Robin (SPR) é definida como micrognatia, glossoptose, dificuldade respiratória associada ou não a fenda de palato. A SPR pode ser isolada ou associada a outras anomalias congênitas, fazendo parte de síndromes genéticas. **Objetivo:** Realizar uma caracterização clínica detalhada dos pacientes com diagnóstico de SPR atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), um hospital terciário de ensino no sul do Brasil. **Métodos:** Estudo retrospectivo de casos com diagnóstico de SPR atendidos no HCPA. Dados clínicos foram coletados com ênfase em dados perinatais, exame físico e exames complementares. Análise descritiva foi realizada. **Resultados:** Dentre os 80 pacientes incluídos, foram identificados 54 casos sindrômicos (67,5%). A Síndrome de Stickler e de Treacher-Collins foram as mais prevalentes, com 5 pacientes cada uma (9,2%), seguidas pela Síndrome de Richieiri-Costa-Pereira (5,5%), Síndrome de Melnick-Needles (3,7%) e Microsomia Craniofacial (3,7%). Foram identificados 21 casos (38,8%) de SPR com anomalias cardíacas associadas, sem diagnóstico genético específico, dentre os pacientes considerados sindrômicos. Foi observada uma alta taxa de necessidade de ventilação mecânica (46,3%) e de traqueostomia (32,5%). Um total de 53 (66,3%) pacientes foram submetidos à distração osteogênica de mandíbula, tratamento cirúrgico preferencial no HCPA. **Conclusão:** As características dos pacientes com SPR atendidos no HCPA foi semelhante à de estudos prévios em outros centros, com uma tendência a maior gravidade clínica.

Palavras-chave: Sequência de Pierre Robin, Sequência de Robin, micrognatia, distúrbio respiratório obstrutivo, glossoptose.

ABSTRACT

Pierre Robin Sequence (SPR) is defined as micrognathia, glossoptosis and breathing difficulties with or without cleft palate. SPR can be nonsyndromic (isolated) or syndromic (when it is associated with other major congenital anomalies or as part of a known genetic syndrome). **Objectives:** To describe in detail the clinical characteristics of patients with SPR at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a tertiary-care teaching hospital in Southern Brazil. **Methods:** Retrospective case study of patients with SPR managed at HCPA. Clinical data were collected with emphasis in perinatal information, physical examination, and additional testing. A descriptive analysis was performed. **Results:** Of 80 cases reviewed, 54 were considered syndromic (67.5%). Among syndromic diagnoses, Stickler Syndrome and Treacher-Collins Syndrome were the most common, with 5 patients each (9.2%), followed by Richieri-Costa-Pereira Syndrome (5.5%), Melnick-Needles Syndrome (3.7%) and Craniofacial Microsomia (3.7%). Twenty-one cases (38.8%) of SPR with cardiac anomalies (without a specific genetic diagnosis) were identified among patients considered syndromic. A high rate of mechanical ventilation (46.3%) and tracheostomy (32.5%) was observed. A total of 53 (66.3%) patients were subjected to mandibular distraction osteogenesis, the preferential surgical treatment at HCPA. **Conclusion:** The characteristics of the patients managed at HCPA were similar to previous studies in other tertiary hospitals, however with a tendency to more severe cases.

Key-words: Pierre Robin Sequence, Robin Sequence, micrognathia, upper airway obstruction, glossoptosis.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Definição diagnóstica da SPR de acordo com a especialidade

Tabela 2 - Síndromes que cursam com SPR com base molecular identificada, registradas no OMIM

Tabela 3 - Características da amostra

Tabela 4 - Diagnósticos dos casos de SPRs (n=54)

Tabela 5 - Anomalias citogenéticas identificadas nos casos com SPRs

Tabela 6 - Anomalias congênicas associadas à SPR no presente estudo (excluindo pacientes com síndromes clínicas definidas) n=22

Tabela 7 - Diferenças entre o grupo de SPRs e SPRns

Tabela 8 - Avaliação complementar

Tabela 9 - Intervenções clínicas e cirúrgicas

Tabela 10 - Distribuição de diagnósticos dentre os estudos

Tabela 11 - Comparação do manejo empregado entre os estudos

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

aCGH – Hibridização Comparativa do Genoma

AD – Autossômico Dominante

ADNPM – Atraso do Desenvolvimento Neuro-Psico-Motor

AR – Autossômico Recessivo

CIA – Comunicação Interatrial

CIV – Comunicação Interventricular

CREs – Elementos Cis-Regulatórios

DNPM – Desenvolvimento Neuro-Psico-Motor

DOM – Distração Osteogênica de Mandíbula

DRGE – Doença do Refluxo Gastro-Esofágico

FISH – Hibridização Fluorescente in situ

FLP – Fenda Lábio-Palatina

FOP – Forame Oval Patente

FP – Fenda Palatina

FT – Fator de Transcrição

HCNE – Elementos regulatórios em cis altamente conservados

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

MCF – Microsomia Crânio-Facial

OMIM – *Online Mendelian Inheritance in Man*

PCA – Canal Arterial Patente

PSG - Polissonografia

SNG – Sonda Nasogástrica

SPR – Sequência de Pierre Robin

SPRs - Sequência de Pierre Robin sindrômica

SPRns - Sequência de Pierre Robin não-sindrômica

SS – Síndrome de Stickler

STC – Síndrome de Treacher-Collins

SUS – Sistema Único de Saúde

TC – Tomografia Computadorizada

TQT – Traqueostomia

VAS – Vias aéreas superiores

XL – Ligado ao X

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	15
RESUMO	16
ABSTRACT	17
LISTA DE TABELAS	18
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	19
SUMÁRIO.....	21
INTRODUÇÃO.....	12
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	14
2.1 EMBRIOLOGIA	17
2.2 EPIDEMIOLOGIA.....	19
2.3 GENÉTICA	20
2.3.1. Síndrome de Stickler (SS)	24
2.3.2. Síndrome de Treacher-Collins (STC).....	25
2.3.3. Microsomia Craniofacial (MCF)	25
2.4 DENTIÇÃO.....	27
3 JUSTIFICATIVA	28
4 OBJETIVOS.....	29
5 METODOLOGIA.....	30
6 RESULTADOS	33
7 DISCUSSÃO.....	41
7.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA	41
7.2 DIAGNÓSTICOS E CITOGENÉTICA.....	41
7.3 AVALIAÇÃO COMPLEMENTAR	44
7.4 MANEJO CLÍNICO E CIRÚRGICO	45
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
APÊNDICE A	55
APÊNDICE B.....	58
APÊNDICE C.....	63

INTRODUÇÃO

A Sequência de Pierre Robin (SPR) representa uma situação clínica que pode afetar de forma potencialmente grave o desenvolvimento global dos pacientes, especialmente os neonatos. Descrita há mais de 100 anos, a SPR é ainda hoje controversa em sua definição.

Historicamente, a fenda palatina (FP) tem sido descrita como um sinal comumente associado a esta sequência, e, quando presente, o palato tem um formato longo e a fenda apresenta formato em U (SHPRINTZEN et al., 1992; GANGOPADHYAY et al., 2012). Vários estudos consideram a fenda de palato um critério indispensável a sua caracterização, utilizando a tríade: micrognatia, glossoptose e fenda palatina. Esta definição, contudo, não prioriza a repercussão clínica, uma vez que não inclui a disfunção respiratória como critério diagnóstico. A falta de consenso em relação aos critérios diagnósticos para SPR torna difícil a comparação entre os estudos (BREUGEM e VAN DER MOLEN, 2009).

Há poucas publicações sobre Sequência de Pierre Robin na população brasileira, sendo a maioria destas realizadas em um único serviço, localizado em Bauru-SP, por pesquisadores do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC-USP). Estes estudos foram focados principalmente em aspectos de tratamento desses pacientes (MARQUES et al., 1998; MARQUES et al., 2005). Ainda, um estudo prospectivo analisou a história natural da patologia e o manejo nos primeiros seis meses de vida (MARQUES et al., 2001).

Não há estudos publicados visando a caracterização clínica dos pacientes com SPR no Rio Grande do Sul.

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), por ser um centro de referência para distração óssea da mandíbula, recebe um número significativo de pacientes com SPR para avaliação. Entretanto, até o momento, não há uma caracterização clínica estruturada destes pacientes atendidos no HCPA. Essa informação é importante para um melhor atendimento clínico, através do conhecimento padronizado entre as equipes envolvidas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Em 1923, o estomatologista francês Pierre Robin (1867-1949) descreveu uma nova causa de obstrução respiratória, introduzindo à literatura o termo glossoptose, definindo-o como obstrução da faringe oral causada pelo rebaixamento da língua. Nesta publicação caracterizou clinicamente a glossoptose por dificuldade respiratória, estreitamento dos ângulos da mandíbula e retração do mento (ROBIN P., 1923). A fenda palatina associada foi mencionada por Robin em 1934 como um fator agravante à “caquexia glossoptótica”, ao comparar seus pacientes com os de Eley e Farber, pesquisadores americanos (ROBIN P., 1934).

Embora já existissem relatos prévios, como o de Saint Hilaire em 1822, Pierre Robin foi reconhecido pela sua extensa contribuição na descrição desta condição. No entanto, em publicações posteriores, Pierre Robin associou à sequência inúmeros sinais e sintomas, incluindo rosário raquíptico, apendicite e constipação. Além disso, superestimou a incidência em 3 a cada 5 crianças. Em 1960, a tríade foi conhecida como Síndrome de Pierre Robin. Nos anos 70 foi ressaltado que não se tratava de uma síndrome genética e sim de uma condição de etiologia heterogênea, causada pela micrognatia e suas consequências, sendo então proposta a denominação Sequência de Pierre Robin (RANDALL et al., 1964; EVANS et al., 2011), atualmente utilizada.

Nos últimos anos pesquisadores com interesse nesta condição tentaram reunir as definições de SPR por diversos especialistas a fim de chamar atenção às divergências presentes.

Em um estudo que reuniu a opinião de vários especialistas - incluindo geneticistas, cirurgiões plásticos, otorrinolaringologistas, pediatras, enfermeiras - sobre a definição de SPR, foi identificada ampla discordância inter e intra-especialidades (Tabela 1) (BREUGEM

e COURTEMANCHE 2010). Um estudo posterior obteve a mesma discordância entre profissionais da saúde (BASART et al., 2015).

Tabela 1 - Definição diagnóstica da SPR de acordo com a especialidade

Especialidade	Profissionais (n)	Definição mais frequente*
Cirurgia Plástica	24	11 MG, GT, problemas respiratórios 7 MG, GT, FP
Cirurgia Maxilofacial	6	3 MG, FP 2 MG, FP, GT
Otorrinolaringologia	9	6 MG, FP, GT 2 MG, FP, macroglossia
Fonoaudiologia	7	5 MG, FP, GT 1 MG, FP, problemas de alimentação e de vias aéreas
Ortodontia	7	2 MG, FP 2 MG, FP, GT
Pediatria	6	3 MG, FP, GT 1 MG, GT
Enfermagem	11	5 MG, FP, GT 1 MG, GT, problemas de vias aéreas
Genética	2	1 RG, FP 1 MG, FP, GT
Desconhecido	1	1 RG, GT, problemas de vias aéreas

Fonte: Modificado de BREUGEM e COURTEMANCHE (2010).

*MG = micrognatia; GT = glossoptose; FP = fenda palatina; RG = retrognatia. (Na coluna “Definição mais frequente” apenas as duas definições diagnósticas mais frequentes estão incluídas. O número total na coluna “Definição mais frequentes” não corresponde ao número total da especialidade).

Visando padronizar a definição de SPR para futuros estudos, foi realizada, em novembro de 2014, uma reunião para Consenso em SPR “Diagnosing, analyzing and treating Robin sequence” realizada em Utrecht – Holanda. Nesta reunião se definiu SPR como uma sequência de micrognatia, glossoptose e disfunção respiratória. Os dados do consenso estão aguardando publicação.

A SPR faz parte do quadro clínico de inúmeras síndromes genéticas e ocorre em associação a diferentes malformações, sendo conhecida como SPR sindrômica (SPRs). Quando a SPR não está associada a síndromes genéticas é considerada não-sindrômica ou isolada (SPRns).

Pacientes com SPR apresentam comorbidades com maior frequência em relação à população geral, dentre elas ressaltamos a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). O aumento do esforço inspiratório, devido à obstrução respiratória, diminui a pressão intratorácica vencendo a força do esfíncter esofágico inferior, dessa forma propiciando a passagem do conteúdo gástrico para o esôfago e brônquios, causando inflamação local. Acredita-se que esse processo gera um “ciclo vicioso”, em que o distúrbio respiratório obstrutivo propicia a DRGE e esta causa piora no quadro respiratório (ESKIIZMIR et al., 2009; SHEPHERD et al., 2010).

A desnutrição que decorre da dificuldade alimentar é de difícil manejo nestes pacientes, principalmente nos lactentes com SPR considerada grave. Dieta hipercalórica e técnicas desenvolvidas para aumentar a habilidade de alimentação podem não ser suficientes para a normalização do peso (MARQUES et al., 2008).

Além da dificuldade de deglutição e da DRGE, esses pacientes tem um alto gasto de energia para manter uma ventilação adequada, contribuindo para o baixo peso, impactando negativamente o crescimento e desenvolvimento. Muitos pacientes conseguem manter a via

aérea em vigília, porém apresentam obstrução durante o sono (GANGOPADHYAY et al, 2012).

Existe um amplo espectro de gravidade na SPR e a maioria dos pacientes pode ser tratada de maneira conservadora com mudança para o decúbito ventral. Porém a existência do crescimento mandibular compensatório é controversa e acredita-se que ocorra nos pacientes com SPR não-sindrômica, sendo improvável nos síndrômicos (MACKAY, 2011).

As intervenções mais utilizadas atualmente são tratamento postural (posição prona), intubação nasofaríngea, glossopexia, distração osteogênica da mandíbula (DOM) e traqueostomia (TQT). Não há consenso quanto ao procedimento mais seguro e eficaz nos casos que não melhoram com tratamento postural, a escolha entre os métodos ocorre de acordo com a experiência local de cada centro de atendimento. No HCPA não é realizada intubação nasofaríngea nem glossopexia. O procedimento invasivo de escolha é a DOM. As equipes que defendem o uso deste método alegam que a DOM é o único tratamento que leva em consideração o defeito inicial, a micrognatia, resolvendo a origem do problema.

Em outro centro multidisciplinar no Brasil, o HRAC-USP, a equipe possui grande experiência no uso de intubação nasofaríngea, com bons resultados clínicos (MARQUES et al., 2005).

2.1 EMBRIOLOGIA

A mandíbula se origina do primeiro arco branquial. O primeiro elemento esquelético da mandíbula a se formar é a cartilagem de Meckel (Figura 2). Sua ossificação ocorre de maneira direta (intermembranosa) ao redor da cartilagem de Meckel, sem passar pela fase cartilaginosa. A cartilagem de Meckel permite o alongamento da mandíbula e fornece uma base para vinculação da língua (TAN et al., 2013).

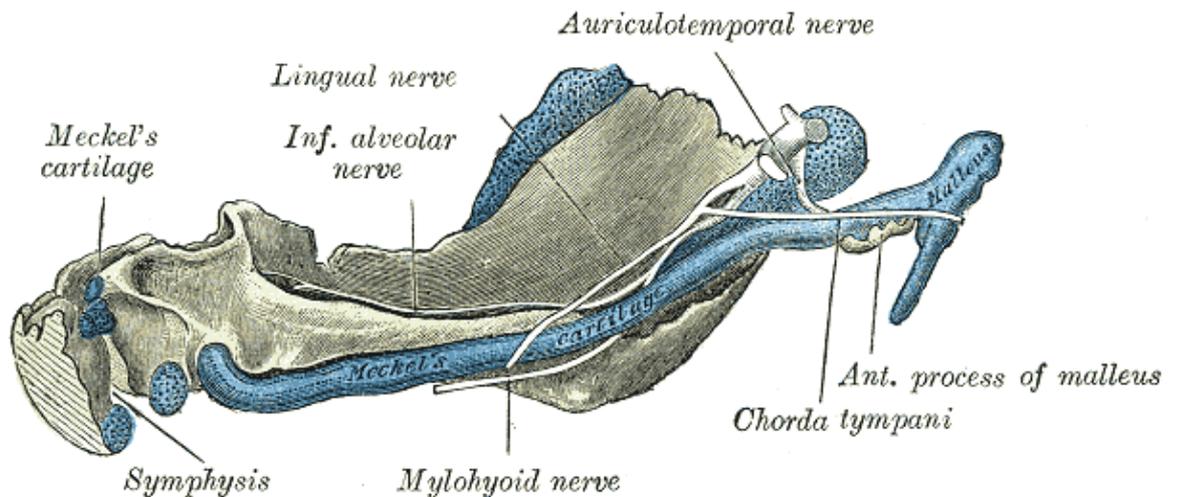


Figura 1. Anatomia da mandíbula – destaque à cartilagem de Meckel. Imagem de Henry Gray's Anatomy of the Human Body. 1918.

A importância das contrações e tónus muscular na esquelotogênese foi demonstrada em estudo realizado em fetos de camundongos. Dentre as malformações apresentadas na ausência de musculatura esquelética foi identificada a micrognatia (ROT et al., 2014).

Alterações morfológicas da mandíbula ocorrem tanto por defeito de formação quanto de crescimento da cartilagem de Meckel. Dois processos são sugeridos para a gênese da micrognatia:

- a) Alteração mecânica, ou seja, o desencadeante é externo ao esqueleto mandibular.
 - Pode ocorrer por constrição intrauterina resultando em uma deformidade ou;
 - Por defeito na função muscular, como no caso de uma doença neuromuscular, sendo a hipoplasia causada por movimentação insuficiente da musculatura facial.

- b) Efeito primário na formação e desenvolvimento da cartilagem de Meckel resultando em redução do crescimento da mandíbula. (TAN e FARLIE, 2013; SCHUBERT et al., 2005).

O palato secundário se forma devido à projeção dos processos palatinos que crescem horizontalmente, depois elevam e fusionam na linha média. Durante este processo, a língua, que se posiciona entre os processos palatinos, é empurrada para baixo, permitindo o fechamento do palato secundário (SCHUBERT et al., 2005).

Análises em modelos murinos e fetos humanos reforçam a ocorrência da FP como uma consequência facultativa da micrognatia na SPR. Quando não há um crescimento adequado da mandíbula, independente de sua etiologia, o músculo genioglosso não é tracionado para frente como seria esperado. Isto determina que a língua se posicione posteriormente e impede os processos palatinos de fusionarem, resultando em FP (LATHAM, 1966; SEEGMILLER e FRASER, 1977).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

Existem poucos estudos epidemiológicos adequados sobre a SPR. Um estudo epidemiológico de base populacional realizado na Dinamarca demonstrou uma incidência de SPR de 1 em cada 14.000 nascidos vivos. Dois terços das crianças apresentavam fenda palatina em U. Um terço dos casos apresentava anomalias associadas, sendo a síndrome mais comum, a síndrome de Stickler. Os autores não observaram diferença significativa entre os sexos (PRINTZLAU e ANDERSEN, 2004). Outro estudo avaliou as admissões na Unidade de Fenda Palatina em um hospital em Liverpool – Inglaterra por um período de 23 anos, a incidência encontrada foi de 1:8500 (BUSH e WILLIAMS, 1983). Em três estudos mais recentes, realizados nos Estados Unidos, Holanda e Alemanha, os autores encontraram incidências de 1:3120, 1:5600 e 1:8000 nascidos vivos, respectivamente (SCOTT, 2014; PAES et al., 2015; VATLACH et al., 2014). Os estudos mais recentes, acima citados, exceto

o estudo realizado na Alemanha consideraram a FP como característica necessária para o diagnóstico de SPR, sugerindo que se for utilizada a tríade originalmente descrita por Pierre Robin a incidência poderá ser ainda maior.

Está descrita uma alta incidência de gêmeos em SPR, de 9%, quando comparada com população em geral de 1%. Os gêmeos são em geral fenotipicamente discordantes, mesmo quando monozigóticos. A discordância entre gêmeos sugere a hipótese de deformidade por constrição intra-útero (HOLDER-SPINASSE et al., 2001; KNOTTNERUS et al., 2001).

2.3 GENÉTICA

Alguns fatores apontam para a etiologia genética na SPR. Pacientes com SPR frequentemente apresentam membros da família com fenda lábio-palatina (FLP) (13% - 27,7%) (MARQUES et al., 1998; HOLDER-ESPINASSE et al., 2001). A SPR pode fazer parte do quadro clínico de síndromes genéticas como Stickler, deleção 22q11, Marshall, Treacher-Collins, Catel-Manzke, Kabuki, Nager, Cornelia de Lange e decorrentes de agentes teratogênicos, como o álcool. A síndrome mais comumente associada à SPR é a síndrome de Stickler, em cerca de 11% a 22% dos casos (EVANS et al., 2011; Izumi et al., 2012).

Uma comparação entre casos da literatura e banco de dados de anomalias cromossômicas demonstrou consistência nos seguintes loci: 2q24.1-33.3; 4q32-qter; 11q21-23.1 e 17q21-24.3. Nestas regiões existem vários genes candidatos para SPR, como o *GAD67*, o *PVRL1* e o *SOX9* (JAKOBSEN et al., 2006).

Existe uma associação entre o gene *SOX9* e SPRns. O gene *SOX9* (SRY-Box9) é essencial no desenvolvimento embrionário, especialmente no desenvolvimento esquelético e do sistema reprodutivo (SELVI e PRIYANKA, 2013). A perda de função do *SOX9* causa Displasia Campomélica (DC), uma condição letal que cursa com SPR. Alterações encontradas

upstream e *downstream* ao *SOX9* e sua associação com fenótipo da SPR sugerem que a SPRns pode fazer parte de um amplo espectro de condições associadas ao *SOX9*, sendo a DC o extremo mais grave (TAN et al., 2013). Elementos cis-regulatórios (CREs) regulam genes na sua proximidade, contendo pontos de ligação para fatores de transcrição (FTs) e/ou outras moléculas regulatórias que são necessárias para ativar e manter a transcrição. São compostos por DNA, tipicamente não codificante. Promotores e “enhancers” são os tipos de CREs mais conhecidos. Os “enhancers” acentuam a expressão gênica. Acredita-se que estes estejam mais relacionados à divergência cis-regulatória por serem mais variáveis entre as espécies. Podem-se localizar *upstream*, *downstream* ou internamente ao gene alvo. Já os promotores são necessários para a iniciação da transcrição e ligam-se a reguladores altamente conservados (WITTKOPP et al., 2011). Benko et al. (2009) relatam várias linhas de evidências que reforçam a existência de um locus na região 17q24 subjacente a SPR. Foi identificada uma mutação de ponto em heterozigose em uma região do DNA evolutivamente conservada com características de “enhancer”. Esta mutação revogou a função “enhancer” *in vitro* e alterou a ligação do fator de transcrição MSX1 comparado a sequência selvagem. O MSX1 é um regulador de transcrição expresso no primeiro arco faríngeo em humanos, necessário para o desenvolvimento esquelético craniofacial. Os autores concluíram que alguns casos de SPR podem resultar de uma expressão alterada do *SOX9* devido à disrupção de CREs de muito longo alcance.

Em 2013 foi relatado mãe com fenda palatina e filha com SPR com a mesma microdeleção da região 17q24.3 a 725 kb acima da região 5' do *SOX9*. Esta região considerada um deserto gênico apresenta elementos regulatórios não codificantes altamente conservados em cis, dando suporte a hipótese de desregulação de *SOX9* na patogênese da SPR (Figura 2).

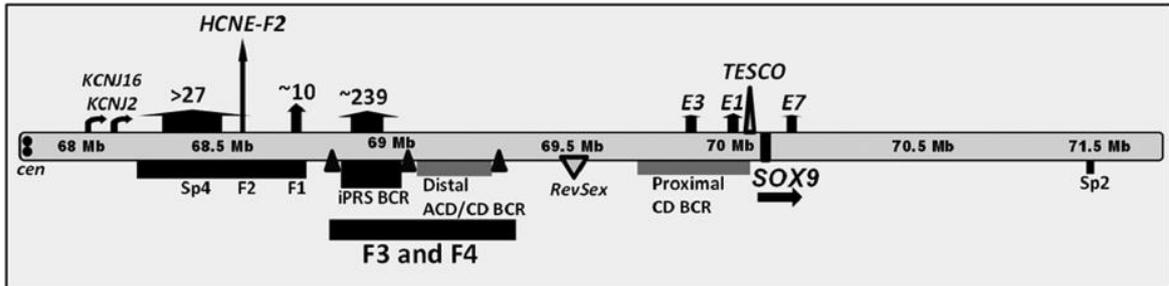


Figura 2. Mostra o “deserto” gênico em regiões *up* e *downstream* do *SOX9*. O mapeamento da microdeleção encontrada na filha [F3] e sua mãe [F4] em relação a alguns elementos regulatórios não codificantes altamente conservados em cis (HCNE) relatados e/ou “lesões” genômicas e regiões de cluster de pontos de quebra associados com SPR isolada (seta para cima, caixas pretas) (AMARILLO et al., 2013).

Existem 37 condições genéticas na base de dados *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) com registro de associação com SPR (Tabela 2). Destas, 18 tem base molecular identificada. Porém, identifica-se facilmente na literatura várias outras síndromes que cursam com SPR, dentre elas, síndrome de Treacher-Collins, síndrome de Kabuki e síndromes de microdeleção/microduplicação, não listadas nesta base de dados.

Tabela 2 - Síndromes que cursam com SPR com base molecular identificada, registradas no OMIM.

Síndrome	OMIM	Localização	Gene	Herança
Síndrome Catel-Manzke	616145	13q32.1	<i>TGDS</i>	AR?
Síndrome TARP	311900	Xp11.3	<i>RBM10</i>	XL
Síndrome Weissenbacher-Zweymuller	277610	6p21.32	<i>COL11A2</i>	AD?
Síndrome de Stickler tipo 1	108300	12q13.11	<i>COL2A1</i>	AD
Síndrome de Stickler tipo 2	604841	1p21.1	<i>COL11A1</i>	AD
Síndrome de Stickler tipo 3	184840	6p21.32	<i>COL11A2</i>	AD
Síndrome de Marshall	154780	1p21.1	<i>COL11A1</i>	AD
Osteopatia Estriata com Esclerose Craniana	300373	Xq11.2	<i>AMER1</i>	XL
CDG 1t	614921	1p31.3	<i>PGM1</i>	AR
CDG2G	611209	17q25.1	<i>COG1</i>	?
Disostose mandibulofacial, tipo Guion-Almeida	610536	17q21.31	<i>EFTUD2</i>	AD
Síndrome Cerebrocostomandibular	117650	20p13	<i>SNRPB</i>	AR/AD
Síndrome Velocardiofacial	192430	22q11.21	<i>TBX1</i>	AD
Síndrome de Glass	612313	2q33.1	<i>SATB2</i>	AD
Síndrome de anomalias múltiplas congênitas – hipotonia – crises convulsivas 2	300868	Xp22.2	<i>PIGA</i>	XL
Síndrome de Ritscher-Schinzel 1 (3C–craniofacial/cardio/cebelar)	220210	8q24.13	<i>KIAA0196</i>	AR
Síndrome de Richieri-Costa-Pereira	268305	17q25.3	<i>DDX48</i>	AR
Displasia Campomélica	114290	17q24.3	<i>SOX9</i>	AD

AR: autossômico recessivo; AD: autossômico dominante; XL: ligado ao X

Abaixo descrevemos brevemente as principais condições genéticas associadas à SPR.

2.3.1. Síndrome de Stickler (SS)

A síndrome de Stickler ou artrooftalmopatia hereditária progressiva é um distúrbio do tecido conjuntivo, causado por mutações em genes do colágeno. É classificada em três tipos de acordo com o fenótipo e base molecular:

Tipo I (*COL2A1*): achados oculares incluindo vítreo membranoso, hipoacusia leve.

Tipo II (*COL11A1*): achados oculares típicos, incluindo vítreo “beaded”, hipoacusia mais grave.

Tipo III (*COL11A2*): forma não-ocular. Indivíduos com manifestações craniofaciais e articulares e hipoacusia, mas sem achados oculares.

Há evidências de sobreposição destes fenótipos, portanto os achados clínicos não devem ser utilizados para excluir a testagem de um determinado gene (ROSE et al., 2005).

Nenhum estudo foi realizado para determinar a prevalência de SS. Dados sugerem que a incidência entre neonatos seja aproximadamente 1:7.500 a 1:9.000 (ROBIN et al., 2000).

A herança é autossômica dominante. Contudo, existem formas mais raras autossômicas recessivas. Estas foram sucessivamente classificadas em Síndrome de Stickler tipo IV (*COL9A1*), e Síndrome de Stickler tipo V (*COL9A2*) (OMIM #108300).

O diagnóstico é clínico, baseado nas características faciais típicas e órgãos afetados. Os pacientes apresentam hipoplasia da face média e frequentemente SPR com FP ou úvula bífida associada. Os achados oculares são importantes e incluem catarata de aparecimento precoce, alta miopia, descolamento de retina e anomalias do vítreo. Comumente apresentam hipoacusia e artropatia degenerativa precoce (BUCHANAN et al., 2014).

2.3.2. Síndrome de Treacher-Collins (STC)

A síndrome de Treacher-Collins ou Disostose Mandibulofacial é causada por mutações autossômicas dominantes principalmente no gene *TCOF1* e uma minoria nos genes *POLRIC* e *POLRID*.

A prevalência estimada é de 1:10.000 a 1:50.000 (KATSANIS e JABS, 2004).

O diagnóstico clínico é realizado pela história familiar (embora cerca de 60% possuam mutação *de novo*) e características craniofaciais. Apresentam fendas palpebrais oblíquas para baixo, coloboma das pálpebras inferiores com ausência de cílios, hipoplasia dos arcos zigomáticos, micrognatia, fendas faciais atípicas, microtia e outras malformações auriculares. Cerca de 40%-50% apresentam hipoacusia condutiva. Alterações oftalmológicas também são frequentes (BUCHANAN et al., 2014).

Características faciais típicas podem estar presentes já no segundo trimestre de gestação e podem ser detectadas por ultrassonografia obstétrica. Estudos sugerem que 28 a 38,5% dos pacientes com STC apresentam características compatíveis com SPR (KONSTANTINIDOU et al., 2013).

2.3.3. Microsomia Craniofacial (MCF)

A Microsomia Craniofacial representa um grupo de alterações craniofaciais que se manifesta através de um amplo espectro malformativo. É caracterizada por assimetria craniofacial com malformações que podem envolver as seguintes estruturas: orelhas, órbitas, mandíbula, nervos cranianos e tecidos moles da face. Nesta definição estão incluídos os fenótipos:

- Espectro óculo-auriculo-vertebral
- Síndrome Goldenhar
- Síndrome dos 1º e 2º arcos branquiais

- Disostose otomandibular
- Síndrome fácio-auriculo-vertebral
- Displasia facial lateral

As incidências relatadas variam de 1:3.500 a 1:20.000. Este espectro de anomalias pode resultar de diferentes insultos, como anomalias cromossômicas, mutações em um único gene, disrupções vasculares e teratógenos. Seus achados clínicos podem sobrepor-se aos de síndromes, associações e sequências conhecidas, como CHARGE, MURCS, VATER e OEIS. Pesquisadores hipotetizam que estas condições possam ser parte de um amplo espectro de anomalias.

Geralmente ocorre de forma isolada na família, com etiologia desconhecida. Existem casos com herança AD e AR. Os riscos de recorrência são empíricos. Se o probando não tem história familiar de MCF, o risco estimado para a irmandade é de 2 a 3% (HEIKE et al., 2014).

MCF é geralmente considerada uma anomalia unilateral, envolvendo estruturas da face bilateralmente em cerca de 10% dos casos. Entretanto acredita-se que na maioria dos casos considerados unilaterais o lado contralateral apresenta alguma manifestação clínica.

A característica mais comum é a hipoplasia da mandíbula. A classificação mais amplamente utilizada é a de Pruzansky (modificada por Kaban). Esta divide-se em quatro tipos:

Tipo I: o ramo da mandíbula e a articulação têmporo-mandibular (ATM) apresentam formato normal, porém são pequenos.

Tipo IIa: o ramo da mandíbula tem formato e tamanho anormal, mas a ATM está adequadamente posicionada.

Tipo IIb: o ramo da mandíbula e a ATM têm formato, tamanho e localização anormal.

Tipo III: o ramo da mandíbula, o côndilo e a ATM estão ausentes.

Vários estudos encontraram um risco aumentado para Síndrome de Apnéia Hipopnéia Obstrutiva do Sono (SAHOS). Este risco pode ser resultado da hipoplasia da mandíbula, como nos casos de SPR, causando obstrução no nível da orofaringe e supraglote (CARON et al, 2015).

2.4 DENTIÇÃO

A hipodontia pode ocorrer em uma frequência aumentada nos pacientes com SPR. É considerada uma condição multifatorial. Sua prevalência na população geral é de 3,6% a 7,2% e é geralmente unilateral, enquanto em pacientes com SPRns varia de 32,9% a 42%, sendo bilateral na maioria das vezes (ANDERSSON et al., 2015). Em crianças com SPR a agenesia de dentes permanentes ocorre mais comumente na mandíbula (hipoplásica) do que na maxila. Ausência bilateral do segundo pré-molar mandibular foi o padrão mais frequente (ANTONARAKIS e SURI, 2014).

Em estudo cefalométrico, crianças com SPRns e hipodontia mandibular apresentaram mandíbulas menores do que as que tinham dentição mandibular normal. O padrão de crescimento da mandíbula não melhora na adolescência e esta diferença de tamanho aumenta (SURI et al., 2006).

3 JUSTIFICATIVA

Pacientes com SPR são atendidos no HCPA há muitos anos por equipe multiprofissional. Nos últimos anos a instituição tornou-se Centro de Referência para esta patologia, porém até o momento não há um estudo de caracterização clínica destes casos. Portanto, faz-se necessário este estudo, permitindo melhorar o conhecimento da SPR no HCPA, o que auxiliará no diagnóstico e manejo dos casos.

4 OBJETIVOS

Caracterizar clinicamente pacientes com diagnóstico de SPR atendidos no HCPA.

4.1. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1. Descrever as anomalias associadas à SPR;
2. Identificar o diagnóstico etiológico dos casos de SPR;
3. Descrever os dados de atendimento clínico, exames complementares e tratamento realizados no HCPA.

5 METODOLOGIA

Este é um estudo transversal com amostra de conveniência.

A amostra foi selecionada através de busca ativa de casos utilizando banco de dados do prontuário eletrônico do HCPA, através dos registros de procedimentos de distração mandibular, consultorias solicitadas à equipe de genética médica e pacientes atendidos no ambulatório de dismorfologia.

Critério de inclusão: sequência de Pierre Robin (micrognatia, glossoptose - presumida clinicamente, inclusive na ausência de determinação por nasofibrobroncospia - e disfunção ventilatória, com ou sem FP).

Crítérios de exclusão: pacientes com FP isolada sem micrognatia, pacientes com micrognatia sem distúrbio respiratório obstrutivo.

Foram revisados os prontuários de pacientes com SPR, as informações foram registradas em formulário desenvolvido especificamente para este estudo (Apêndice B) e digitadas em um banco de dados utilizando o software Microsoft Excel.

Foram coletados os seguintes dados clínicos: local de nascimento, sexo, idade e local de internação do paciente na primeira avaliação, idade dos pais ao nascimento do paciente, história familiar, informações sobre o pré-natal e dados do nascimento, intercorrências clínicas neonatais, incluindo distúrbio respiratório e alimentar, desenvolvimento neuropsicomotor, presença ou não de FP, anomalias congênitas associadas, tipo de tratamento e seguimento clínico realizado.

As anomalias congênitas foram revisadas utilizando o documento “Lista de Sinais Majors e Minors” do Projeto Crânio-Face-Brasil (MONLLEÓ et al., 2013) e classificadas como menores ou maiores. As anomalias cardíacas foram oval pérvio e persistência do canal arterial foram consideradas anomalias maiores quando o peso ao nascimento foi maior ou igual a 2500g ou a idade gestacional foi maior ou igual a 37 semanas, conforme descrito na

lista de anomalias Majors e Minors acima citada. Os pacientes com SPR com 1 ou mais anomalias maiores associadas foram considerados sindrômicos.

Os dados de exames complementares foram revisados, conforme descrito abaixo:

a) Cariótipo e exame de citogenética molecular, como Hibridização Fluorescente *in situ* (FISH) ou hibridização genômica comparativa por *array* (aCGH).

b) Nasofibrobroncoscopia:

Para a avaliação da glossoptose por nasofibrobroncoscopia foi utilizada a classificação de Yellon. Esta classificação foi descrita para a população pediátrica e propõe uma graduação de 0 a 3 (YELLON et al., 2006):

0 – exame normal;

1 – prolapso da epiglote contra a parede posterior da faringe, com obstrução da via aérea, mas com posicionamento normal da base da língua;

2 – prolapso da epiglote e base da língua, mantendo apenas a ponta da epiglote visível, com obliteração da valécula;

3 – prolapso completo da língua contra a parede posterior da faringe, nenhuma porção da epiglote visível.

O procedimento é realizado sob anestesia geral e com ventilação espontânea.

c) Polissonografia (PSG):

A PSG é realizada utilizando aparelho equipamento Brainwave III com software BW analysis da empresa Neurvirtual- SP, Brasil

Foram considerados satisfatórios os exames de PSG em que o tempo total de sono foi igual ou superior a 240 minutos, os exames considerados insatisfatórios foram excluídos do

presente estudo. Para os pacientes de 0 a 13 anos foram utilizados os parâmetros descritos abaixo para estratificação da gravidade do distúrbio obstrutivo do sono.

Índice de apnéia/hipopnéia (IAH):

- 0 – 1,5: exame normal;
- 1,5 – 5: distúrbio leve;
- 5 – 10: distúrbio moderado;
- Superior a 10: distúrbio grave.

(Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono - 3 / ICSD - International Classification of Sleep Disorders). Academia Americana do Sono, 2012)

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o Software SPSS®. Foram realizadas análises descritivas. Comparações foram realizadas utilizando o teste exato de Fisher e o teste de correção de continuidade.

Considerações éticas

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (projeto número 15-0189). Foi aprovado termo para utilização de dados de prontuário e os participantes que foram reavaliados pessoalmente assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

6 RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 80 casos, destes 54 (67,%) foram considerados sindrômicos e 26 (32,5%) não-sindrômicos. Do total de pacientes 45 (56,3%) apresentaram FP. Frequentemente a FP apresentou formato em “U”, na classificação de Kriens: __hSh __ (Apêndice C).

Nesta amostra, 33 (41,2%) pacientes eram do sexo masculino. A média de idade materna e paterna ao nascimento do paciente foi 26 e 31 anos de idade, respectivamente. Foi relatada consanguinidade parental em apenas 4 casos. Em 16 casos (21,9%) havia história familiar de micrognatia, FP, FLP, FL e/ou o mesmo diagnóstico sindrômico. As características da amostra estão descritas na tabela 3.

Quarenta e seis pacientes (57,5%) foram encaminhados do interior do estado, 34 (42,5%) eram naturais de Porto Alegre e 21 (26,6%) nasceram no HCPA.

Apenas 1 caso gemelar foi encontrado, sendo os irmãos fenotipicamente discordantes.

O parto tipo cesariana foi a opção em 57,3% e a média de idade gestacional foi 37,4 semanas. O peso ao nascimento foi, em média, 2750g. Quanto à hospitalização, a mediana de permanência neonatal foi de 45 dias. Apenas 17,2 % dos recém-nascidos permaneceram em alojamento conjunto, o restante necessitou de atendimento neonatal especializado. A mediana de idade à primeira avaliação por um profissional médico das equipes envolvidas com o diagnóstico e manejo da SPR foi de 40 dias.

Quanto à etiologia, as síndromes de Stickler e de Treacher-Collins foram as mais prevalentes, cada uma representando 9,2% dentre os pacientes considerados sindrômicos, seguidas por síndrome de Richieri-Costa-Pereira (5,5%) e as síndromes de Melnick-Needles e Microsomia Craniofacial, com 2 pacientes (3,7%) cada.

Tabela 3 - Características da amostra

Característica	n/total	%
Sexo		
masculino	33/80	41,2
feminino	47/80	58,8
Naturalidade		
Porto Alegre	34/80	42,5
Outros	46/80	57,5
Consanguinidade	4/71	5,6
Recorrência Familiar*	16/73	21,9
Tipo de parto		
Vaginal	32/75	42,6
Cesariana	43/75	57,3
Gemelaridade	1/80	1,25
ADNPM	46/75	61,3
Fenda Palatina	45/80	56,25

*Inclui história familiar de FP/FLP, de SPR e de mesmo diagnóstico síndrômico.

ADNPM: atraso de desenvolvimento neuropsicomotor.

As outras síndromes, com diagnóstico clínico, encontradas foram: Síndrome TARP, Picnodisostose, Hipoplasia Femoral com Fáscias Atípica, Trigonocefalia de Optiz, síndrome 3MC, síndrome Oto-Palato-Digital tipo 2 e uma RASopatia. Em um caso de displasia óssea e outro de uma síndrome com padrão de herança ligado ao X não foi possível firmar um diagnóstico específico (Tabela 4).

Tabela 4 - Diagnósticos dos casos de SPRs (n=54)

Síndrome	Método diagnóstico	n	%●
Síndrome de Treacher-Collins	Clínico e Molecular	5	9,2
Síndrome de Stickler	Clínico	5	9,2
Síndrome de Richieri-Costa-Pereira	Clínico e Molecular	3	5,5
Síndrome de Melnick-Needles	Clínico	2	3,7
Microsomia Craniofacial	Clínico	2	3,7
Síndrome Oto-Palo-Digital tipo 2	Clínico	1	1,8
Síndrome 3MC	Clínico	1	1,8
Trigonocefalia de Optiz	Clínico	1	1,8
Síndrome TARP	Clínico	1	1,8
RASopatía	Clínico	1	1,8
Picnodisostose	Clínico e Molecular	1	1,8
Hipoplasia Femoral com FásCIAS Incomum	Clínico	1	1,8
Displasia Óssea (diagnóstico específico não definido)	Clínico	1	1,8
Talipes, SPR, criptorquidia, FOP com padrão de herança ligado ao X	Clínico	1	1,8
Anomalias cromossômicas	Citogenético Convencional e Molecular	7	13

- Porcentagem dentre os pacientes sindrômicos

Anomalias cromossômicas foram identificadas em 7 (13%) dos casos síndromicos (Tabela 5).

Tabela 5 - Anomalias citogenéticas identificadas nos casos com SPRs.

Anomalia citogenética	Principais características clínicas (em adição à SPR e ADNPM)	Método diagnóstico	N
46,XY,del7q33q36	FLP, Tetralogia de Fallot, hipotireoidismo e epilepsia	Cariótipo	1
47,XY, +18	FP, sinofre, pés tortos, microcefalia pós-natal, CIA	Cariótipo e aCGH*	1
46,XX,del18q22.1-q23	FP, microcefalia pós-natal, hérnia umbilical, camptodactilia	aCGH	1
46,XX,dup7q11.23-q22	PCA, FOP, agenesia parcial do corpo caloso, anomalias auriculares	aCGH	1
46,XY,der(4)t(4;14)(p14;q11)	Hipotonia, escoliose, implantação baixa dos cabelos, pescoço curto, pés tortos, micropênis, critorquidia bilateral	Cariótipo	1
46,XX, del2q31.1	Assimetria facial, hipoplasia de face média, microcefalia	aCGH	1
46,XY,der(4)t(1;4)(q41;q35)	Macrocrania com hidrocefalia, polimicrogiria, corpo caloso fino, epicanto bilateral, pododáctilos sobrepostos, CIA	Cariótipo	1

*aCGH foi realizado neste caso devido apresentação clínica atípica, paciente com sobrevida de 3 anos e 6m.

O cariótipo foi realizado em 73% dos casos. Não foram identificadas anomalias cromossômicas nos casos não síndrômicos por cariótipo de 400 bandas. Nenhum caso de del22q11.2 identificado clinicamente, porém apenas 6 foram testados usando o método de FISH.

Vinte e dois casos com SPRs sem diagnóstico definido apresentaram anomalias maiores associadas, sendo que malformações cardíacas estavam presentes em 21 (95,4%), representando o grupo de alterações mais frequentes (Tabela 6).

Nove pacientes foram a óbito, representando 11,25% da amostra, todos síndrômicos, determinando uma diferença significativa desta taxa em relação aos não-síndrômicos ($p=0,027$). Vale ressaltar que pacientes muito graves que foram a óbito no primeiro dia de vida ou intra-útero não foram avaliados e não estão contabilizados neste estudo. Pacientes com displasia campomélica, por exemplo, não foram incluídos por este motivo.

Não houve diferença estatisticamente significativa dos parâmetros clínicos se compararmos grupo síndrômico e não-síndrômico (Tabela 7).

Analisando apenas o grupo de pacientes com FP a porcentagem de pacientes síndrômicos (68,6%) permanece muito semelhante à da amostra total (67,5%), sem diferença entre essas proporções pelo teste chi-quadrado.

Tabela 6 - Anomalias congênitas associadas à SPR no presente estudo (excluindo pacientes com síndromes clínicas definidas) n=22

Anomalia congênita	Número de casos	%
Anomalias cardíacas	21*	
Ductus Arteriosus ou Canal Arterial	7	31,8
Patente (PCA)		
Forame Oval Patente (FOP)	12	54,5
Coarctação da Aorta	1	4,5
Comunicação Interartrial (CIA)	5	22,7
Comunicação Interventricular (CIV)	1	4,5
Anomalias do Sistema Nervoso Central		
Paquigiria	1	4,5
Hipoacusia	3	13,6
Malformação do globo ocular	1	4,5
Atresia de Esôfago	1	4,5
Criptorquidia	2	9,1
Polidactilia pós-axial	1	4,5

*O número total de casos com anomalias não corresponde à soma das diferentes anomalias, pois estas coexistem em um mesmo paciente.

Na avaliação complementar 56 pacientes (70%) foram submetidos à polissonografia. Destes, 9 foram desconsiderados por tempo de sono insuficiente. Todos os 6 pacientes que não apresentaram sinais de obstrução de VAS na PSG realizaram o exame após os 15 meses de idade. Em 41 (51,3%) pacientes foi confirmado distúrbio respiratório obstrutivo. Não foi definida a gravidade do distúrbio em 7 pacientes (3 exames externos e 4 exames pós distrator). A nasofibrobroncoscopia foi realizada em 65 (81,3%) pacientes e foi possível confirmar a glossoptose em 90% destes – em 6 exames não havia descrição do posicionamento da língua e em outros 3 exames não foi descrito o grau pelo score de Yellon (Tabela 8).

Tabela 8 - Avaliação complementar

Tipo de Avaliação	n/total	%
Tomografia Computadorizada (TC) de ossos da face	75/80	93,8
Nasofibrobroncoscopia	65/80	81,3
Glossoptose	59/65	90,7
Grau I	9/56	16,1
Grau II	22/56	39,2
Grau III	25/56	44,7
Laringo/traqueomalácea	17/62	27,4
Polissonografia	56/80	70
Distúrbio respiratório obstrutivo	41/56	73,2
Leve	8/34	23,5

Moderado	6/34	17,6
Grave	20/34	58,8

Quanto ao tratamento realizado, há relato de orientação de posição prona em apenas 17,5% dos casos. A ventilação mecânica (VM) foi necessária em 31 (46,3%) e a nutrição por sonda nasogástrica (SNG) em 51 (77,3%) neonatos. Foram submetidos a DOM 66,3% dos pacientes, 32,5% a TQT. A mediana de idade dos pacientes no momento da DOM foi de 50 dias e da traqueostomia de 95 dias de idade (Tabela 9).

Tabela 9 - Intervenções clínicas e cirúrgicas

Tipo de Intervenção	Mediana de idade do paciente (dias)	n/total	%[▪]
Clínica			
VM	*	31/67	46,3
SNG	*	51/66	77,3
Cirúrgica			
DOM	50	53/80	66,3
TQT	95	26/80	32,5

*Período neonatal

▪Porcentagem dentre os casos com informação disponível

7 DISCUSSÃO

7.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA

A elevada ocorrência de gemelaridade em populações com SPR, relatada por Jakobsen et al. em 2006, não se confirmou nesta amostra. Com apenas 1 caso (1,25%), a taxa de gemelaridade foi semelhante àquela da população em geral.

No presente estudo não foi possível coletar dados odontológicos. A hipodontia não é citada na maioria dos estudos epidemiológicos e de caracterização clínica da SPR.

Reforçando o conceito de que FP é uma característica facultativa na definição da SPR, características clínicas semelhantes foram encontradas ao compararmos os pacientes com e sem FP, incluindo a proporção de síndromicos.

7.2 DIAGNÓSTICOS E CITOGENÉTICA

Estudos recentes descreveram a porcentagem de pacientes com SPRns variando de 29,2% a 57% (RATHÉ et al., 2015; SCOTT et al., 2014). No presente estudo foi encontrada uma porcentagem de 32,5% não-sindrômicos e 67,5% de síndromicos. Dos 54 pacientes síndromicos, 31 (57,4%) receberam um diagnóstico síndromico específico (incluindo as anomalias citogenéticas). Na maior parte dos casos o diagnóstico foi clínico. Esta taxa de diagnósticos é considerada alta, semelhante a da coorte de Gomez-Ospina e Bernstein (2015).

Dentre os pacientes síndromicos, os diagnósticos mais frequentes foram síndrome de Stickler e síndrome de Treacher-Collins, com 9,2% cada (6,3% quando considerado o total da amostra). A porcentagem de SS foi inferior à relatada na literatura mais recente (11% a 22% do total das amostras) (Tabela 10). Este diagnóstico pode estar subestimado nesta amostra por não haver um protocolo avaliação oftalmológica sistemática. As dismorfias típicas de SS

podem passar despercebidas nos primeiros dias de vida. Há descrição de exame oftalmológico com fundoscopia em somente 26 prontuários (32,5%).

Tabela 10 - Distribuição de diagnósticos dentre os estudos

Referências	N	Sindrômicos (%)	Não-Sindrômicos (%)	SS (%)	STC (%)	Diagnóstico específico (%)*
Presente estudo	80	67,5	32,5	6,3	6,3	57
Gomez-Ospina e Bernstein (2015)	66	65	35	11	9	56
Basart et al. (2015)	191	62,3	37,7	14,1	2,1	59,7
Rathé et al. (2015)	48	70,8	29,2	10,4	-	20,6
Izumi et al. (2012)	125	58	42	22	-	67
Smith e Senders (2006)	60	40	60	8,3	1,7	50
Evans et al. (2006)	115	54,8	45,2	18,3	5,3	‡
Holder-Espinasse et al. (2001)	110	52	48	13,6°	2,7	35
Marques et al. (2001)	62	46,8	53,2	17,7	3,2	65,5
Shprintzen et al. (1992)	100	83	17	34	5	88

*porcentagem dentre os síndromicos.

‡ apenas foram relatados como síndromicos os pacientes com diagnóstico genético definido.

° Inclui SS e colagenopatias relacionadas.

Embora sem testagem sistemática com FISH para deleção 22q11.1, a ausência de pacientes com esta microdeleção identificados reforça a hipótese de que sua prevalência entre pacientes com SPR seja menor do que a inicialmente proposta (GOMEZ-OSPINA e BERNSTEIN, 2015), sendo provavelmente não custo-efetiva sua pesquisa em todos os pacientes.

Foram identificados 7 casos de anomalias cromossômicas (8,8%), sendo em 3 o diagnóstico realizado somente por aCGH. Este dado é semelhante àquele encontrado numa coorte holandesa de 191 pacientes (8,9%), onde o uso de aCGH é rotineiro (BASART et al., 2015).

Dentre as alterações citogenéticas foi identificado um caso de deleção do braço longo do cromossomo 18 (del18q22.1-q23), reforçando a associação desta região cromossômica com SPR, conforme sugerido recentemente por Gomez-Ospina e Bernstein (2015), que relatam 2 casos de síndrome de deleção 18qter associada a SPR.

Nos dois pacientes com material cromossômico adicional identificado no cariótipo, a análise dos pais revelou uma translocação balanceada de origem materna.

A duplicação (dup7q11.23-q22) e a deleção (del7q33-q36) do braço longo no cromossomo 7, presentes nesta amostra, não são mencionadas na literatura em associação com SPR. A síndrome de duplicação 7q11.23 está bem descrita e possui fenótipo variável, incluindo características faciais típicas, como filtro curto, lábio superior fino, olhos fundos, anomalias auriculares menores, fronte ampla, macrocefalia, micrognatia, FP e FLP. Apesar do relato de micrognatia e FP nestes casos não há observação de glossoptose ou disfunção respiratória. PCA e anomalias do corpo caloso, presentes neste caso de dup7q11.23-q22, já foram descritas nesta síndrome (MORRIS et al., 2015). Duplicações maiores envolvendo essa região foram relatadas previamente e o fenótipo parece não diferir da microduplicação típica (MERVIS et al., 2015). Com base na literatura (relatos de micrognatia e FP, embora sem

menção de glossoptose ou obstrução de VAS associada) e na descrição de nossa paciente, acreditamos que exista uma associação entre SPR e síndrome de duplicação 7q11.23.

A deleção 7q33-q36 foi identificada nesta amostra em um paciente com SPR associada à FLP bilateral e Tetralogia de Fallot. Este fenótipo já foi descrito em dois relatos de caso com deleção 7q33-q35 e foi ressaltado que há vários relatos de deleções intersticiais semelhantes, porém FLP está descrita somente nestes dois. (RUSH et al., 2015). A Tetralogia de Fallot foi relatada em um estudo pré-natal de um paciente com deleção 7q35→qter (CHEN et al., 2003).

A deleção da região 2q31.1 foi identificada em uma paciente com assimetria facial e FP. O envolvimento deste locus com FP/FLP já foi descrito, acredita-se que o gene *GAD67* possa estar envolvido na patogênese da FP (JAKOBSEN et al., 2006).

A trissomia do cromossomo 18 foi previamente descrita em associação com SPR (HSIEH et al., 1999), como no caso descrito nesta amostra.

7.3 AVALIAÇÃO COMPLEMENTAR

Uma alta porcentagem dos pacientes (93,8%) foi submetida à TC de ossos da face, geralmente para fins de preparo cirúrgico. O uso da TC 3D melhora a acurácia da avaliação e tratamento. Auxilia o planejamento da DMO e pode identificar anomalias das vias aéreas que tornariam a DOM ineficaz (HENRY e DENNY, 2015).

Não existe até o momento um escore para classificação de glossoptose que apresente uma boa correlação com a gravidade clínica dos pacientes. O escore de Yellon foi criado para a população pediátrica e por isso foi utilizado nesta amostra. Entretanto, há uma carência de um escore bem validado para estes pacientes. A nasofibrobroncoscopia é importante para a

determinação do local de obstrução e subsequente escolha do tratamento adequado (SCHWEIGER et al., 2016).

A polissonografia pode ajudar na graduação da gravidade da obstrução das vias aéreas superiores, guiando a intervenção apropriada. Estudos prospectivos utilizando a PSG na avaliação de pacientes com SPR, sua correlação com a gravidade clínica e momento ideal para sua realização são necessários (REDDY VS, 2016). Reddy (2016) propôs um algoritmo para investigação de lactentes com SPR, que sugere avaliação com oximetria para os casos mais leves, oximetria e PSG para os moderados e intervenção imediata (intubação nasofaríngea), adiando a realização da PSG, para aqueles mais graves, que apresentem dessaturações em posição prona.

7.4 MANEJO CLÍNICO E CIRÚRGICO

Em apenas 14 casos (17,5%) foi localizado registro de orientação quanto ao decúbito no prontuário, esta taxa pode ser resultado da falta de registro e também da elevada porcentagem de pacientes graves, nos quais o manejo inicial foi mais agressivo.

A alta taxa de DOM (66,3%) em relação a estudos prévios (10% a 55%) pode ser explicada por ser o método de tratamento preferencial no HCPA. A traqueostomia é utilizada em 2% a 34% dos casos na literatura, no presente estudo foi necessária em 32,5%, reforçando que há um viés de seleção para pacientes mais graves (CÔTÉ et al., 2014) (Tabela 11).

Uma recente revisão sistemática sobre manejo com DOM mostrou uma alta eficácia deste procedimento na prevenção de TQT, em situação de falha de tratamento conservador. Síndromicos tiveram um risco 4 vezes maior de falha da DOM. As razões mais comuns de ineficácia foram: obstrução em outros níveis, incluindo traqueomalácea e laringomalácea, ou apnéia central não previamente diagnosticada. Não foi determinada uma idade ideal para a

intervenção. Esta é realizada precocemente em várias instituições e parece ser segura. O sucesso foi menor em aliviar a disfunção respiratória naqueles que já estavam traqueostomizados. Ressalta-se a necessidade de mais estudos de acompanhamento por longo prazo (BREIK et al., 2016). A realização de uma avaliação criteriosa antes de intervenções invasivas é essencial, desta forma evitando a realização de procedimentos com resultados potencialmente insatisfatórios.

Tabela 11 - Comparação do manejo empregado entre os estudos

Referência	n	DOM (%)	TQT (%)	Dieta por sonda* (%)
Presente estudo	80	66,3	32,5	63,8
Gomez-Ospina e Bernstein (2015)	66	59	16,7	44
Rathé et al. (2015)	48	2,1	8,3	75
Izumi et al. (2012)	125	11,2	13,6	52
Smith e Senders (2006)	60	6,7	21,7	58,3
Evans et al. (2006)	115	-	21,7	-

As porcentagens foram calculadas utilizando o número total de pacientes da amostra.

*durante qualquer período.

A amostra representa pacientes atendidos no HCPA, um hospital terciário com um serviço de genética médica bem estabelecido, que, por este motivo, assiste a pacientes mais graves e pode concentrar maior número de pacientes sindrômicos. Os dados de prontuário são por vezes incompletos ou não estão disponíveis no prontuário eletrônico (dados prévios ao ano 2000), dificultando seu acesso. Portanto pode-se citar o viés de seleção, a falta de sistemática para investigação molecular e a obtenção de dados por revisão de prontuário dentre as principais limitações deste estudo.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A realização deste projeto permitiu uma visão geral dos diagnósticos, manifestações clínicas e manejo dos pacientes com SPR atendidos no HCPA. As características observadas foram semelhantes às de estudos prévios em outros centros, com uma tendência a maior gravidade clínica. O HCPA é uma instituição terciária de referência para tratamento com distração óssea mandibular. Casos com quadro clínico mais complexo são rotineiramente encaminhados para o HCPA, inclusive provenientes de outros hospitais terciários.

O tratamento conservador, com posição prona, é o manejo de primeira linha e deve ser sempre utilizado antes de intervenções invasivas, exceto em pacientes graves nos quais a intervenção precoce deve ser realizada.

Ressaltamos que a assistência hospitalar e ambulatorial deve ser multidisciplinar, um conceito amplamente aceito entre os autores. Esperamos que este trabalho sirva como fonte de informação sobre a população local para as equipes envolvidas no atendimento de pacientes com SPR, permitindo desta forma uma maior homogeneidade e integração nas condutas clínicas. Como frequentemente trata-se de pacientes graves com quadro clínico complexo, a reavaliação e seguimento clínico ambulatorial é indispensável para diagnóstico e manejo adequados.

Visto a alta frequência de SS e de SPR com anomalias cardíacas associadas, sugerimos a rotineira avaliação oftalmológica com fundoscopia e cardiológica, com ecocardiograma. A inclusão do aCGH na investigação genética potencialmente fornecerá mais respostas sobre a patogênese na SPRs sem diagnóstico genético específico.

Finalmente, a padronização da definição de SPR será decisiva na elaboração de futuros projetos, uma vez que possibilita a comparação entre os estudos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMARILLO I.E., Diple K.M., Quintero-Rivera F. Familial Microdeletion of 17q24.3 Upstream of SOX9 Is Associated With Isolated Pierre Robin Sequence Due to Position Effect **Am J Med Genet A.** 161A(5):1167-72. 2013.

ANDERSSON E., Feragen K.B., Mikalsen D., Kaul J., Holla T.M., Filip C. Bilateral Hypodontia in Adolescents With Pierre Robin Sequence. **The Cleft Palate–Craniofacial Journal** 52(4) pp. 452–457. Jul 2015.

ANTONARAKIS GS, Suri S. Prevalence and patterns of permanent tooth agenesis in patients with nonsyndromic Pierre Robin sequence. **Am J Orthod Dentofacial Orthop.**;145:452–460. 2014.

BASART H., Kruisinga F.H., Breugem C.C., Don Griot J.P., Hennekam R.C., Van der Horst C.M. Will the right Robin patient rise, please? Definitions and criteria during management of Robin sequence patients in the Netherlands and Belgium. **Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery**, 43 92e96. 2015.

BASART H., Paes E.C., Maas S.M., van den Boogaard M.J., van Hagen J.M., Breugem C.C., Cobben J.M., Don Griot J.P., Lachmeijer A.M., Lichtenbelt K.D., van Nunen D.P., van der Horst C.M., Hennekam R.C. Etiology and Pathogenesis of Robin Sequence in a Large Dutch Cohort. **Am J Med Genet. A.** 167A(9):1983-92. 2015.

BREIK O., Tivey D., Umaphysivam K., Anderson P. Mandibular distraction osteogenesis for the management of upper airway obstruction in children with micrognathia: a systematic review. **Int J Oral Maxillofac Surg.** S0901-5027(16)00030-8 Review. 2016.

BREUGEM C.C.; Mink van der Molen A.B. What is ‘Pierre Robin sequence’? **Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic surgery.** 62: 1555-1558. 2009.

BREUGEM C.C.; Courtemanche DJ. Robin Sequence: Clearing Nosologic Confusion. **Cleft Palate-Craniofacial Journal**. 47(2):197-200. 2010.

BUCHANAN E.P., Xue A.S., Hollier L.H. Craniofacial Syndromes. **Plastic and Reconstructive Surgery**. 134(1):128e-153e. Review. Jul 2014.

BUSH P.G.; Wiliams AJ. Incidence of the Robin Anomalad (Pierre Robin syndrome). **British Journal of Plastic Surgery**, 36(4): 434-437. 1983.

CARON C.J., Pluijmers B.I., Joosten K.F., Mathijssen I.M., van der Schroeff M.P., Dunaway D.J., Wolvius E.B., Koudstaal M.J. Obstructive sleep apnoea in craniofacial microsomia: a systematic review. **Int J Oral Maxillofac Surg**. 44(5):592-8. 2015.

CHEN C.P. Chern S.R., Chang T.Y., Tzen C.Y., Lee C.C., Chen W.L., Lee M.S., Wang W. Prenatal diagnosis of *de novo* terminal deletion of chromosome 7q. **Prenat Diagn** 23: 375–379. 2003.

CÔTÉ A., Fanous A, Almajed A, Lacroix Y. Pierre Robin sequence: Review of diagnostic and treatment challenges. **Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol**. 79(4):451-64. 2015.

ESKIIZMIR, G., Kerizian, E. Is there a vicious cycle between obstructive sleep apnea and laryngopharyngeal reflux disease? **Medical Hypotheses** 73 706–708. 2009.

EVANS A.K., R. Rahbar, G.F. Rogers, J.B. Mulliken, M.S. Volk, Robin sequence: a retrospective review of 115 patients, **Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol**. 70; 973–980. 2006.

EVANS K.N. Sie K.C., Hopper R.A., Glass R.P., Hing A.V., Cunningham M.L. Robin Sequence: From Diagnosis to Development of an Effective Management Plan. **Pediatrics**. 127;936. 2011.

GOMEZ-OSPINA, N., Bernstein J.A. Clinical, Cytogenetic, and Molecular Outcomes in a Series of 66 Patients With Pierre Robin Sequence and Literature Review: 22q11.2 Deletion is

Less Common Than Other Chromosomal Anomalies. **Am J Med Genet.** 170(4):870-80. 2015.

GANGOPADHYAY N.; Mendonça DA, Woo AS. Pierre Robin Sequence. **Semin Plast Surg.** 26(2):76-82, 2012.

HOLDER-ESPINASSE M. Abadie V, Cormier-Daire V, Beyler C, Manach Y, Munnich A, Lyonnet S, Couly G, Amiel J. Pierre Robin sequence: a series of 117 consecutive cases. **J Pediatr.**;139(4):588-90, 2001.

HEIKE C.L., Luquetti D.V., Hing A.V. Craniofacial Microsomia Overview. **GeneReviews® [Internet]**. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. 2009. Atualizado em 9 Out 2014.

HENRY C.R., Denny A.D. Reformatted 3D airway imaging in patients with airway obstruction and micrognathia. **Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery.** 43(10):2004-11. 2015.

HSIEH Y.Y., Chang C.C., Tsai H.D., Yang T.C., Lee C.C., Tsai C.H. The Prenatal Diagnosis of Pierre–Robin Sequence. **Prenat. Diagn.** 19: 567–569. 1999.

IZUMI, K. Konczal L.L., Mitchell A.L., Jones M.C. Underlying Genetic Diagnosis of Pierre Robin Sequence: Retrospective Chart Review at Two Children’s Hospitals and a Systematic Literature Review. **J Pediatr** 160:645-50. 2012.

JAKOBSEN L.P. Knudsen M.A., Lespinasse J., García Ayuso C., Ramos C., Fryns J.P., Bugge M., Tommerup N. The genetic basis of Pierre Robin sequence. **Cleft Palate Craniofacial J.** 43: 155-159. 2006.

KATSANIS S.H., JABS E.W. Treacher Collins Syndrome. **GeneReviews® [Internet]**. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. 2004. Atualizado em 30 Ag 2012.

KNOTTNERUS A.C., de Jong D.J.A., Haumann T.J., Mulder J.W. Higher incidence of twins in infants with Pierre Robin sequence. **Cleft Palate Craniofac J.** 38:284–284. 2001.

- KONSTANTINIDOU A.E., Tasoulas J., Kallipolitis G., Gasparatos S., Velissariou V., Paraskevakou H. Mandibulofacial Dysostosis (Treacher-Collins Syndrome) in the Fetus: Novel Association with Pectus Carinatum in a Molecularly Confirmed Case and Review of the Fetal Phenotype. **Birth Defects Research (Part A)** 97:774–780. 2013.
- LATHAM R.A. The pathogenesis of cleft palate associated with the Pierre Robin syndrome. An analysis of a seventeen-week human foetus. **Br J Plast Surg.** 19(3):205-14. Jul 1966.
- MACKAY, D.R. Controversies in the Diagnosis and Management of the Robin Sequence. **The Journal of Craniofacial Surgery.** 22(2):415-20. 2011.
- MARQUES I.L.; Barbieri MA, Bettiol H. Etiopathogenesis of isolated Robin sequence. **Cleft Palate Craniofac J.** 35(6):517-25. 1998.
- MARQUES I.L.; de Sousa TV, Carneiro AF, Barbieri MA, Bettiol H, Gutierrez MR. Clinical experience with infants with Robin sequence: a prospective study. **Cleft Palate Craniofac J.** 38(2):171-8. 2001.
- MARQUES IL. Sequência de Robin - protocolo único de tratamento. **Jornal de Pediatria.** 0021-7557/05/81-01/14. 2005.
- MARQUES I.L., Bettiol H., de Souza L., Barbieri M.A., Bachega M.I. Longitudinal study of the growth of infants with isolated Robin sequence considered being severe cases. **Acta Pediatr.**; 97(3):371-5. 2008.
- MCBRIDE W.A. McIntyre GT, Carroll K, Mossey PA. Subphenotyping and Classification of Orofacial Clefts: Need for Orofacial Cleft Subphenotyping Calls for Revised Classification. **Cleft Palate Craniofac J.** [Epub ahead of print]. 2015.
- MERVIS C.B., Morris C.A., Klein-Tasman B.P., Velleman S.L., Osborne L.R. 7q11.23 Duplication Syndrome. **GeneReviews®[Internet]**. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. 2015.

MONLLEÓ I.L., Fontes M.Í., Ribeiro E.M., de Souza J., Leal G.F., Félix T.M., Fett-Conte A.C., Bueno B.H., Magna L.A., Mossey P.A., Gil da Silva-Lopes V. Implementing the brazilian database on orofacial clefts. **Plast Surg Int.** 641570. 2013.

MORRIS C.A., Mervis C.B., Paciorkowski A.P., Abdul-Rahman O., Dugan S.L., Rope A.F., Bader P., Hendon L.G., Velleman S.L., Klein-Tasman B.P., Osborne L.R. 7q11.23 duplication syndrome: Physical Characteristics and Natural History. **Am J Med Genet.A.** 167(12):2916-35. 2015.

PAES E.C.; Fouché J.J., Muradin M.S., Speleman L., Kon M., Breugem C.C. Tracheostomy versus mandibular distraction osteogenesis in infants with Robin sequence: a comparative cost analysis. **Br J Oral Maxillofac Surg.**:52(3):223-9. 2014.

ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN (OMIM). Acessado pelo endereço: <www.omim.org>

PRINTZLAU A., Andersen M. Pierre Robin sequence in Denmark: a retrospective population-based epidemiological study **Cleft Palate Craniofac J.** 41(1):47-52. 2004.

RANDALL P.; Krogman W.M, Jahins S. Pierre Robin and the syndrome that bears his name. **Cleft Palate J.** 1;36:237-46. 1965.

RATHÉ M. Rayyan M., Schoenaers J., Dormaar J.T., Breuls M., Verdonck A., Devriendt K., Poorten V.V., Hens G. Pierre Robin sequence: Management of respiratory and feeding complications during the first year of life in a tertiary referral centre. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology** 79 1206–1212. 2015.

REDDY V.S. Evaluation of upper airway obstruction in infants with Pierre Robin sequence and the role of polysomnography – Review of current evidence. **Paediatric Respiratory Reviews** 17; 80–87. 2016.

ROBIN N.H., Moran RT, Ala-Kokko L. Stickler Syndrome. **GeneReviews.** [Internet®]. 2000. Atualizado em 26 nov 2014.

ROBIN P. A Fall of the base of the Tongue Considered as a New Cause of Nasopharyngeal Respiratory Impairment: Pierre Robin Sequence, a Translation. **Plastic and Reconstructive Surgery**. 93(6):1301-3. 1994.

ROBIN, Pierre. Glossoptosis due to atresia and hypotrophy of the mandible. **JAMA Pediatrics**. 48(3):541-547. 1934.

ROSE P.S., Levy H.P., Liberfarb R.M., Davis J., Szymko-Bennett Y., Rubin B.I., Tsilou E., Griffith A.J., Francomano C.A. Stickler Syndrome: Clinical Characteristics and Diagnostic Criteria. **American Journal of Medical Genetics** 138A:199–207. 2005.

ROT I., Mardesic-Brakus S., Costain W.J., Saraga-Babic M., Kablar B. Role of skeletal muscle in mandible development. **Histol Histopathol**. 29(11):1377-94. 2014.

RUSH E. T., Stevens J. M., Sanger W. G., Olney A. H. Report of a patient with developmental delay, hearing loss, growth retardation, and cleft lip and palate and a deletion of 7q34-36.1: review of distal 7q deletions. **The American Journal of Medical Genetics, Part A**. 161(7):1726–1732. 2013.

SCHUBERT J., Jahn H., Berginski M. Experimental Aspects of the Pathogenesis of Robin Sequence. **Cleft Palate–Craniofacial Journal**. 42(4), 372-376. 2005.

SCHWEIGER C., Manica D, Kuhl G. Glossoptosis. **Seminars in Pediatric Surgery**. 2016.

SCOTT, A.R., MADER N.S. Regional Variations in the Presentation and Surgical Management of Pierre Robin Sequence. **The Laryngoscope**. 124(12):2818-25. 2014.

SEEGMILLER R.E., FRASER F.C. Mandibular growth retardation as a cause of cleft palate in mice homozygous for the chondrodysplasia gene. **J Embryol Exp Morphol**. 38:227-38. 1977.

SELVI R., PRIYANKA A.M. Role of *SOX9* in the Etiology of Pierre-Robin Syndrome **Iran J Basic Med Sci**. 16(5): 700–704. 2013.

SHEPHERD K.L., James A.L., Musk A.W., Hunter M.L., Hillman D.R., Eastwood P.R. Gastro-oesophageal reflux symptoms are related to the presence and severity of obstructive sleep apnoea. **J. Sleep Res.** 20, 241–249. 2011.

SHPRINTZEN Robert J., The Implications of the Diagnosis of Robin Sequence. **The Cleft Palate-Craniofacial Journal**: 29(3): 205-209. 1992.

SMITH M.C., Senders C.W. Prognosis of airway obstruction and feeding difficulty in the Robin sequence. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol.** 70:319–24. 2006.

SURI S, Ross RB, Tompson BD. Mandibular morphology and growth with and without hypodontia in subjects with Pierre Robin sequence. **Am J Orthod Dentofacial Orthop.** 130:37–46. 2006.

TAN, T.Y.; Farlie PG. Rare syndromes of the head and face – Pierre Robin sequence. **Am J Med Genet C Semin Med Genet.**;163C(4):295-305. 2013.

TAN TY, Kilpatrick N, Farlie PG. Developmental and genetic perspectives on Pierre Robin sequence. **Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.** 9999:1–11. 2013.

VATLACH S., Maas C., Poets C.F. Birth prevalence and initial treatment of Robin sequence in Germany: a prospective epidemiologic study. **Orphanet Journal of Rare Diseases** 2014, 9:9 Disponível em: <<http://www.ojrd.com/content/9/1/9>> Acesso em: 22 mar 2016.

YELLON R.F. Epiglottic and Base-of-Tongue Prolapse in Children: Grading and Management. **The Laryngoscope.** 116:194–200. 2006.

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Estamos convidando o paciente pelo qual você é responsável a participar do projeto de pesquisa CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DA SEQUÊNCIA DE PIERRE ROBIN (SPR) NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE.

A Sequência de Pierre Robin se caracteriza por micrognatia (mandíbula pequena), glossoptose (língua posteriormente posicionada) causando obstrução respiratória. Alguns casos podem também apresentar fenda palatina.

Para participar, será preenchido um formulário com informações médicas sobre o paciente e sua família e serão realizadas fotografias. Essas fotografias poderão ser utilizadas em publicações científicas. Será realizada também, conforme aprovação de cada participante e/ou seus responsáveis, coleta de sangue para extração de DNA. Este material genético (DNA) será usado para investigação de causas genéticas, quando houver um estudo específico. Este material será armazenado no Serviço de Genética Médica do HCPA em condições apropriadas e ficará disponível para futuras pesquisas.

Não haverá custo, mas também não haverá pagamento para esta participação.

O risco previsível da participação nesta etapa do estudo está relacionado ao tempo necessário para avaliação clínica e preenchimento de dados em formulário, que ocorre durante a consulta médica (cerca de 30 minutos), e também aqueles relacionados à coleta de material biológico (sangue periférico) para futuro estudo genético (a coleta de sangue será realizada por profissional habilitado, mas pode ocasionar dor e manchas roxas no local que desaparecem em poucos dias).

Estas informações não trarão benefícios diretos para sua família, mas o conhecimento acumulado sobre todas as famílias participantes, gestação, parto, uso de medicamentos,

desenvolvimento físico e mental e aspectos genéticos, clínicos e cirúrgicos serão utilizadas para ajudar os pesquisadores a reconhecerem possíveis causas que levam a ocorrer este problema na população brasileira, e a desenvolver formas para ensinar a população como prevenir, quando possível, e como melhorar o tratamento.

A participação neste estudo é totalmente voluntária. A recusa em participar deste estudo não influenciará o atendimento do paciente neste hospital.

Os pesquisadores asseguram a confidencialidade dos dados de identificação pessoal dos participantes, os resultados serão divulgados sem a identificação dos indivíduos que participaram do estudo.

Você poderá esclarecer qualquer dúvida sobre o projeto com Dra. Têmis Maria Félix, responsável pelo projeto no HCPA, pelo telefone 51 33598011, serviço de genética médica, 3º andar. Em caso de dúvidas em relação aos aspectos éticos da pesquisa você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA pelo telefone 51 33598304, de segunda a sexta-feira das 8 às 17 horas.

Você receberá uma via deste documento e uma via ficará com o pesquisador.

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter sido esclarecimento sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar:

() concordo em participar do presente estudo APENAS na coleta de informações e fotografias para a Base de dados Clínicos e Familiares, SEM coleta de material biológico (sangue periférico).

() concordo em participar do presente estudo na coleta de informações e fotografias para a Base de dados Clínicos e Familiares e com coleta de material biológico (sangue periférico).

() concordo em participar do presente estudo e AUTORIZO o armazenamento do meu material biológico, sendo necessário meu consentimento a cada nova pesquisa, que deverá ser aprovada pelo CEP institucional e, se for o caso, pela CONEP.

Nome do paciente: _____

Local e data: _____

Nome, RG e parentesco do responsável:

Assinatura do responsável: _____

Nome do pesquisador: _____

Local e data: _____

(Assinatura do pesquisador)

APÊNDICE B

FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS

Protocolo de Registro de Pacientes com Seqüência de Pierre Robin no Hospital de Clínicas Porto Alegre (HCPA)	
IDENTIFICAÇÃO	
Nome: _____ Registro: _____ FC: _____ Endereço: _____	
1. Natural de: (1) Porto Alegre (2) Outros _____	NAT _____
2. Data Nascimento: ___/___/___ Sexo (1) feminino (2) masculino Óbito (1) não (2) sim Se sim, data: ___/___/___	DN _____ SEX _____ OBITO _____ DO _____
3. Idade primeira avaliação: ___ ___ dias	PRIAV _____
4. Unidade da primeira avaliação: (1) Internação (2) Ambulatório	UNIIV _____
5. Nome mãe: _____ Data nascimento: ___/___/___	DNM _____
6. Idade mãe ao nascimento do paciente: ___ ___	IDMAE _____
7. Nome pai _____ Data nascimento: ___/___/___	DNP _____
8. Idade do pai ao nascimento do paciente: ___ ___ anos	IDPAI _____
9. Consangüinidade: (1) não (2) sim	CONS _____
10. Outros casos na família: (1) não (2) sim Se sim, parentesco: ___	CASFAM _____ PARENT _____

DADOS PERINATAIS	
11. Local nascimento: (1) HCPA (2) outros _____	LOCNASC__
12. Parto (1) normal (2) cesariana	PARTO ____
13. Peso ao Nascimento: _____ (1) AIG (2) PIG (3) GIG Comprimento: _____ Perímetro Cefálico: _____ Apgar 1': _____ Apgar 5': _____ Idade Gestacional _____	PNQT _____ PNQUALI__ COMP _____ PC _____ APGAR1'__ APGAR5'__ IDGEST ____
14. Unidade de internação ao nascimento: (1) Alojamento conjunto (2) UTI neonatal Complicações: (1) não (2) sim Se sim, descrever: _____ Tempo de internação: ____ ____ dias	UNINT ____ COMPL ____ TEMPINT __
DADOS GESTACIONAIS	
15. Pré-natal (1) não (2) sim Se sim, número consultas: ____ ____	PRENAT ____ NCONS ____
16. Exposições substâncias: tabaco (1) não (2) sim álcool (1) não (2) sim medicações (1) não (2) sim Se sim, qual?: _____ drogas (1) não (2) sim Se sim, qual?: _____	TAB _____ ALC _____ MED _____ DROG _____
EVOLUÇÃO	
17. Dificuldade respiratória : (1) não (2) sim Se sim: idade (dias) ____ ____ VM (1) não (2) sim CPAP (1) não (2) sim O2 (1) não (2) sim	DIFRESP __ IDRESP ____ VM _____ CPAP _____ OXI _____

<p>18. Dificuldade alimentar no período neonatal (1) não (2) sim</p> <p>Recebeu dieta por: Seio materno (1) não (2) sim Mamadeira (1) não (2) sim SNG (1) não (2) sim</p>	<p>DIFALI _____</p> <p>SM _____</p> <p>MAM _____</p> <p>SNG _____</p>
<p>19. DNPM referido: normal (1) não (2) sim</p>	<p>DESREF _____</p>
<p>20. Fenda palatina: (1) não (2) sim</p> <p>Classificação Kriens: _____</p>	<p>FPALAT _____</p>
EXAMES COMPLEMENTARES (PRÉ-CIRÚRGICOS)	
<p>21. Cariótipo: (1) não (2) sim</p> <p>Alterado: (1) não (2) sim Se sim, RESULTADO _____</p>	<p>CARIO _____</p> <p>RESCAR _____</p>
<p>22. TC de crânio – OSSOS DA FACE (1) não (2) sim</p> <p>Data: ___ / ___ / ____</p> <p>Se sim, descrever: _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	<p>TCCRA _____</p> <p>DATTC _____</p>
<p>23. <u>Nasofibrobroncoscopia</u>: (1) não (2) sim</p> <p>Data: ___ / ___ / ____</p> <p>Glossoptose: (1) não (2) sim</p> <p>Se sim, especificar: (1) grau 1, (2) grau 2, (3) grau 3</p> <p>Laringomalácia/traqueomalácia: (1) não (2) sim</p>	<p>NASO _____</p> <p>DATFIB _____</p> <p>GLOS _____</p> <p>GLOSGR _____</p> <p>LARIN _____</p>
<p>24. <u>Polissonografia</u>: (1) não (2) sim</p> <p>Data do exame: ___ / ___ / ____</p> <p>Distúrbio obstrutivo: (1) não (2) sim</p> <p>Se sim, especificar: (1) leve, (2) moderado, (3) grave</p> <p>Distúrbio central: (1) não (2) sim</p> <p>Se sim, especificar: (1) leve, (2) moderado, (3) grave</p> <p>IAH: _____</p>	<p>PSG _____</p> <p>DATPSG _____</p> <p>DISTOB _____</p> <p>DISTOBGR _____</p> <p>DISTCE _____</p> <p>DISTCEGR _____</p> <p>IAH _____</p> <p>MEDOX _____</p> <p>NADIR _____</p>

Média de SPO2: _____	Nadir: _____	INDSAT _____
Índice de dessaturação: _____	Tempo com Sat.<90: _____	TEMPSAT _____
Média de EtCO2: _____	Pico de EtCO2: _____	MEDET _____
Tempo total de sono: _____	Tempo Total de registro: _____	PICOET _____
		TEMPSON _____
		TEMPREG _____
TRATAMENTO		
25. Conservador: (1) não (2) sim		CONS _____
26. Traqueostomia (1) não (2) sim Idade: ____ ____ dias		TRAQ _____ IDTRA _____
27. Supraglotoplastia (1) não (2) sim Idade: ____ ____ dias		SUPRAGL _____ IDSUP _____
28. Distração Osteogênica de Mandíbula: (1) não (2) sim Idade: ____ ____ dias		DOST _____ IDDOST _____
29. Palatoplastia: (1) não (2) sim Idade: ____ ____ dias		PALAT _____ IDPALAT _____
30. Fez acompanhamento ambulatorial no HCPA: (1) não (2) sim Foi avaliado pela equipe de genética médica: (1) não (2) sim Consultou no HCPA no último ano: (1) não (2) sim		AMBHCPA _____ CGEN _____ CHCPA _____
31. Diagnóstico: (1) Não-sindrômico (2) Síndrômico Descrever: _____ _____ _____ _____		DIAG _____

EXAME FÍSICO (REAVLIAÇÃO)	
32. Data da avaliação: ___/___/___	DAVAL_____
33. Idade na avaliação: ___ ___ dias	IDAVAL_____
34. Peso: _____ Estatura: _____ Perímetro cefálico: _____ DNPM normal (1) não (2) sim Dieta (1) VO (2) SNG/SNE (3) Gastrostomia Distúrbio ventilatório (1) não (2) sim - Se sim, necessita de (1) CNO2 (2) CPAP/BiPAP	AVPESO ____ AVEST ____ AVPC ____ ADNPM ____ DIETA____ DISVENT____ DVENTIPO_
35. Anormalidades crânio-faciais: (1) não (2) sim Se sim, descrever: _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____	ANORCF ____
36. Anormalidades em outra região anatômica: (1) não (2) sim Se sim, descrever: _____ _____ _____ _____ _____	ANOROUT__

APÊNDICE C

CLASSIFICAÇÃO DE KRIENS

Na Classificação de Kriens, cada letra representa uma região anatômica:

L: lábio (à esquerda)

A: alvéolo (à esquerda)

H: palato duro (à esquerda)

S: palato mole

H: palato duro (à direita)

A: alvéolo (à direita)

L: lábio (à direita)

Dessa forma a lateralidade do defeito é indicada na escrita, da esquerda para a direita.

Fendas incompletas são representadas por letras minúsculas, enquanto as completas por letras maiúsculas. As microformas são indicadas por um asterisco no lugar da letra correspondente a área anatômica.

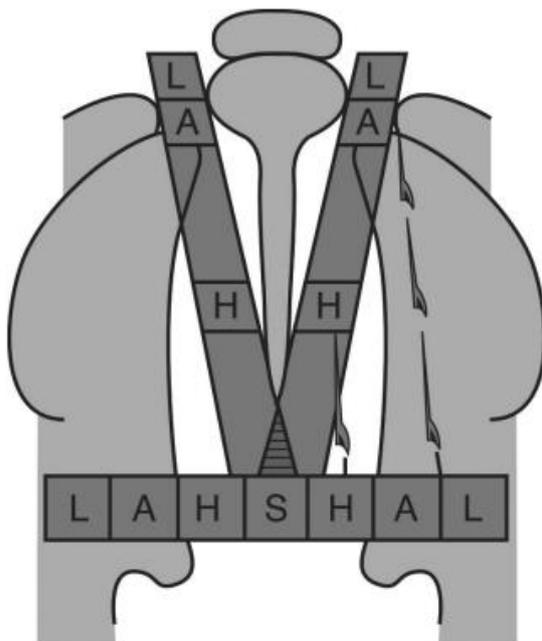


Figura 2. Diagrama LAHSHAL (McBRIDE A.W., 2015)