

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Medicina Ciências Cirúrgicas**

Daniele Walter Duarte

**Sequência de Pierre Robin: um estudo morfológico da mandíbula, suas implicações na gênese e gravidade da doença; e no manejo cirúrgico.**

Porto Alegre, 2020

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Medicina Ciências Cirúrgicas**

Daniele Walter Duarte

**Sequência de Pierre Robin: um estudo morfológico da mandíbula, suas implicações na gênese e gravidade da doença; e no manejo cirúrgico.**

**Orientador:** Prof. Dr. Marcus Vinicius Martins Collares

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2020

### CIP - Catalogação na Publicação

Duarte, Daniele Walter  
Sequência de Pierre Robin: um estudo morfológico da  
mandíbula, suas implicações na gênese e gravidade da  
doença e no manejo cirúrgico. / Daniele Walter Duarte.  
-- 2020.  
116 f.  
Orientador: Marcus Vinicius Martins Collares.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2020.

1. síndrome de Pierre Robin. 2. sequência de Pierre  
Robin. 3. morfologia. 4. mandíbula. 5. distração  
osteogênica da mandíbula. I. Collares, Marcus Vinicius  
Martins, orient. II. Título.

Daniele Walter Duarte

**Sequência de Pierre Robin: um estudo morfológico da mandíbula, suas implicações na gênese e gravidade da doença; e no manejo cirúrgico.**

**Orientador:** Prof. Dr. Marcus Vinicius Martins Collares

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

**BANCA EXAMINADORA:**

Prof. Dr. Carlos Roberto Galia  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul/ Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Prof. Dr. Ciro Paz Portinho  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul/ Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Claudia Schweiger  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Prof. Dr. Eduardo Grossmann  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

## **Dedicatória**

À família de ontem, de hoje e de amanhã, com todo o meu amor.

Eu sou. E um somos nós.

## **Agradecimentos**

O resultado deste trabalho é fruto de estudo intenso e colaboração de inúmeros colegas, amigos e professores. É fruto de um caminho trilhado desde 2014, quando decidi que após a residência médica em cirurgia plástica iria me especializar em Cirurgia Crânio-maxilo-facial no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), e tive o primeiro contato com os pacientes da patologia que motivou esse trabalho, aos quais vai o meu primeiro agradecimento.

Gostaria de agradecer a todos os professores que fizeram parte dessa jornada. Em especial ao Dr. Gustavo Juliani Faller e ao Dr. Ciro Paz Portinho, colegas incansáveis na busca de excelência no tratamento dos pacientes com anomalias crânio-maxilo-faciais. E ao professor de todos nós, pioneiro no tratamento destas crianças em nosso estado, no Brasil e também no mundo, Prof. Dr. Marcus Vinicius Martins Collares, não por acaso, o orientador desse trabalho. Agradecer não apenas pelos ensinamentos, mas também por serem inspiração diária na busca da melhora pessoal e profissional constante.

Também gostaria de agradecer aos médicos residentes do Serviço de Cirurgia Plástica do HCPA, com os quais convivo diariamente em intensa troca de conhecimentos e aprendizado. Bem como ao acadêmico de medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Matheus Franco Machado, que colaborou com a busca de dados para esse trabalho.

Igualmente fundamentais para a realização desse trabalho, foram o serviço de Radiologia do HCPA, através do Dr. Iran Joel Fleith; o serviço de consultoria estatística do HCPA, com a colaboração do Rogério Boff Borges; e a colaboração de Rogélio Carpes Pinheiro, designer, que vem trabalhando e colaborando brilhantemente com nosso serviço em inúmeros projetos.

Agradeço também ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, às aulas de bioética com o Prof. José Roberto Goldim, às aulas cursadas no Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia ainda durante meu mestrado e posteriormente no doutorado, e ao Serviço de Cirurgia Plástica do Hospital Ernesto Dornelles. A soma de conhecimentos adquiridos com essas pessoas certamente colaborou no resultado final desse trabalho.

Por fim, agradeço à minha família, Gisela Marlise Walter, Alaour Candida Duarte e Alex Walter Duarte. Amo vocês sem ressalvas.

*“Sempre permaneça aventureiro. Por nenhum momento se esqueça de que a vida pertence aos que investigam. Ela não pertence ao estático; ela pertence ao que flui. Nunca se torne um reservatório, sempre permaneça um rio. ”*

*Rajneesh Chandra Mohan Jain, Osho*

*“Stay hungry, stay foolish. ”*

*Steve Jobs, do livro homônimo de Rashmi Bansal*

## SUMÁRIO

<b>Lista de Abreviaturas</b> .....	10
<b>Lista de Ilustrações</b> .....	11
<b>Resumo</b> .....	14
<b>Abstract</b> .....	16
<b>Introdução</b> .....	18
<b>Revisão da Literatura</b> .....	21
1. A Sequência de Pierre Robin .....	22
2. Diagnóstico .....	23
2.1 Micrognatia .....	23
2.2 Glossoptose .....	24
2.3 Disfunção Respiratória .....	25
2.4 Fenda Palatina.....	26
3. Principais Modalidades de Tratamento .....	28
3.1 Distração Osteogênica da Mandíbula.....	29
3.2 Tubo Nasofaríngeo .....	32
3.3 Adesão Lábio Língua.....	32
3.4 Liberação Subperiosteal do Soalho da Boca.....	33
3.5 Placas Palatais- Tübingen Plate .....	33
3.6 Traqueostomia.....	33
4. Estudos Comparativos de Diferentes Tratamentos .....	33
5. A Mandíbula .....	34
6. Sequência de Pierre Robin e Morfologia Mandibular .....	35
6.1 Efeitos da Distração na Morfologia Mandibular .....	37
7. Considerações sobre Epidemiologia e Bioestatística para este Trabalho.	39
<b>Justificativa</b> .....	40
<b>Hipóteses</b> .....	40
<b>Objetivos</b> .....	41
Geral .....	41
Específicos.....	41
<b>Referências</b> .....	41
<b>Artigo em Português</b> .....	50
<b>Artigo em Inglês</b> .....	75
<b>Considerações Finais</b> .....	96



<b>Perspectivas</b> .....	96
<b>Anexos</b> .....	98
1. Anexo 1: Projeto.....	98
2. anexo 2: Carta de Aprovação.....	113

## LISTA DE ABREVIATURAS

### Português

ALL	Adesão lábio língua
Co	Côndilo
DECS	Descritores em Saúde
DOM	Distração osteogênica da mandíbula
DP	Desvio padrão
Go	Gônio
IAH	Índice de apneia e hipopneia
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IIQ	Intervalo interquartil
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências
$\mu$	Média
Md	Mediana
Me	Mento
Nadir	Saturação mínima de oxigênio
Pg	Pogônio
RC	Razão de Chances
SPR	Sequência de Pierre Robin
3D	Três dimensões
TC	Tomografia computadorizada
TNF	Tubo nasofaríngeo

### Inglês

AHI	Apnea hypopnea index
CI	Confidence interval
CPA	Continuous positive airway pressure
CT	Computed tomographic
GEE	Generalized estimating equations
IQR	Interquatile range
$\mu$	Mean
Md	Median
MDO	Mandibular distraction osteogenesis
MeSH terms	Medical Subject Heading
OR	Odds ratio
PRS	Pierre Robin Sequence
SD	Standard deviation
SciELO	Scientific Eletronic Library Online
3D	Three dimensions
TP	Tübingen plate

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### Figuras

- Figura 1:** Imagem esquemática das inclinações dos vetores de distração. Linhas pontilhadas representam as osteotomias e plano mandibular está em vermelho.....53
- Figura 2:** Osteotomia em L invertido (distrator com caixa invertida) (A), osteotomia oblíqua em ângulo (B) para vetores horizontais/ oblíquos e osteotomia horizontal em ramo para vetores verticais (C).....53
- Figura 3:** Figura esquemática dos pontos anatômicos utilizados e as medidas realizadas.....55
- Figura 4:** Mandíbula de paciente com SPR isolado, sindrômico e controle em vista lateral e inferior.....61
- Figura 5:** Exemplos de mandíbula considerada com ramo pequeno e mandíbula considerada com corpo pequeno e respectivos vetores de distração vertical e horizontal/ oblíquo.....64

### Tabelas

- Tabela 1:** Dados demográficos pacientes com SPR (n= 80) e controles (n=46).....57
- Tabela 2:** Resultados da concordância inter- examinador para as medidas tomográficas (n=34).....58
- Tabela 3:** Comparação da morfologia mandibular de pacientes com SPR (n= 80) e controles (n= 46).....59
- Tabela 4:** Comparação de pacientes com SPR isolados (n=58), sindrômicos (n=22) e grupo controle (n=46).....59
- Tabela 5:** Resultados de morfologia mandibular de pré e pós-operatório de DOM (n=31 pacientes) e resultados de polissonografia (n=15).....62
- Tabela 6:** Comparação da Morfologia mandibular entre vetores horizontais e verticais no pré e no pós-operatório.....63
- Tabela 7:** Comparação entre morfologia mandibular no pré e pós-operatório para o mesmo vetor.....63
- Tabela 8:** Regressão logística multinomial com análise univariada e multivariada conforme quatro grupos de severidade de disfunção respiratória com a categoria de referência IAHL <10.....65

## Gráficos

<b>Gráfico 1:</b> Bland- Altman para ramo direito e ramo esquerdo.....	58
<b>Gráfico 2:</b> Bland- Altman para corpo direito e corpo esquerdo.....	58
<b>Gráfico 3:</b> Bland- Altman para o ângulo gonial direito e ângulo gonial esquerdo.....	58
<b>Gráfico 4:</b> Média das medidas de ramo controlado para sexo, idade e lado conforme grupos.....	60
<b>Gráfico 5:</b> Média das medidas do corpo controlado para sexo, idade e lado conforme grupos.....	60
<b>Gráfico 6:</b> Média das medidas de ângulo gonial controlado para sexo, idade e lado conforme grupos.....	60
<b>Gráfico 7:</b> Média das medidas de ângulo sinfisial controlado para sexo, idade e lado conforme grupos.....	61

## Quadros

<b>Quadro 1:</b> Pontos de Referência e definição para as medidas da mandíbula....	54
<b>Quadro 2:</b> Organograma da casuística.....	56

## Figures

<b>Figure 1:</b> Schematic figure of vectors slants.....	77
<b>Figure 2:</b> The three osteotomy approaches: inverted L (distractor with inverted boxes) (A), the oblique osteotomy (B) for horizontal/ oblique vectors and horizontal osteotomy for the vertical vectors (C) .....	78
<b>Figure 3:</b> Schematic view of Landmarks and Measurements.....	79
<b>Figure 4:</b> Examples of mandibles of an isolated PRS, syndromic PRS, and control, respectively.....	84
<b>Figure 5:</b> Examples of patients with a mandible considered with predominantly short ramus and its vertical vector and one with a mandible considered with a short body and its horizontal vector.....	86

## Tables

<b>Table 1:</b> Demographics of PRS patients (80) and controls (46).....	81
<b>Table 2:</b> Comparison between PRS patients (80) and controls (46) for mandibular measurements.....	81

<b>Table 3:</b> Comparison between isolated PRS (58), syndromic PRS (22) and control (46) for mandibular measurements.....	82
<b>Table 4:</b> Pre- and Post-MDO mandibular morphology (n=31) and results of polysomnography (n=15).....	84
<b>Table 5:</b> Comparison of pre- and post- MDO mandibular morphology between horizontal and vertical vectors.....	84
<b>Table 6:</b> Comparison of pre- and post- MDO mandibular morphology for the same vector.....	85
<b>Table 7:</b> Multinomial logistic regression in the univariate and multivariate analysis according to four categories of respiratory obstruction severity, reference category (AHI<10).....	87

## Graphics

<b>Graphic 1:</b> Ramus measurement means comparison controlled by sex, age (37.04 days) and side for isolated PRS, syndromic PRS and controls.....	82
<b>Graphic 2:</b> Body measurement means comparison controlled by sex, age (37.04 days) and side for isolated PRS, syndromic PRS and controls.....	82
<b>Graphic 3:</b> Gonial angle measurement means controlled by sex, age (37.04 days) and side for isolated PRS, syndromic PRS and controls.....	83
<b>Graphic 4:</b> Symphysial angle measurement means controlled by sex, age (37.04 days) and side for isolated PRS, syndromic PRS and controls.....	83

## Charts

<b>Chart 1:</b> Definition of Landmarks and Measurements.....	79
---	----

## RESUMO

**Introdução:** A sequência de Pierre Robin (SPR) consiste na associação de micrognatia, glossoptose e disfunção respiratória. A micrognatia é o ponto de partida da doença, porém poucos estudos investigaram a morfologia mandibular nesses pacientes e suas implicações na gênese, gravidade da doença e no tratamento cirúrgico através da distração osteogênica da mandíbula (DOM).

**Objetivos:** Revisar a literatura quanto à morfologia mandibular nos pacientes com SPR no contexto diagnóstico, de tratamento e suas implicações na gravidade da doença. Descrever a morfologia mandibular da coorte de pacientes atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre nesses cenários e comparar com a literatura.

**Metodologia:** Revisão da literatura quanto ao tratamento da SPR nos últimos 10 anos e quanto à morfologia mandibular nas bases de dados PUBMED e LILACS/Scielo. Os dados da literatura foram comparados com resultados dos pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre de 2009 a 2020, no qual foram avaliadas comparativamente as tomografias de face de 80 pacientes com SPR isolados e sindrômicos abaixo de 3 meses e 46 controles ajustados para sexo, idade e lado. As medidas morfológicas mandibulares pré e pós DOM e vetores de distração também foram avaliados, bem como a relação entre o tamanho da mandíbula e a gravidade da disfunção respiratória. Dados epidemiológicos foram coletados retrospectivamente e as medidas feitas prospectivamente no sistema IMPAX 6, AGFA HealthCare.

**Resultados:** As mandíbulas dos pacientes com SPR diferiram significativamente dos controles, com ramos e corpos menores e ângulo sinfisial maior em conformidade com a literatura (mandíbula arredondada). Nos SPR sindrômicos, além do corpo, os ramos foram marcadamente hipoplásicos. O aumento no comprimento da mandíbula foi protetor e o diagnóstico sindrômico aumentou o risco para a necessidade de suporte ventilatório em análise univariada. Na análise multivariada, apenas o diagnóstico sindrômico manteve essa relação significativamente. A DOM melhorou a disfunção respiratória dos pacientes, e tanto vetores horizontais/ oblíquos quanto verticais promoveram alongamento ósseo efetivo em direção vertical e horizontal.

**Conclusões:** Nossos dados reforçam as diferenças morfológicas mandibulares dos pacientes com sequência de Pierre Robin comparadas a controles demonstradas em estudos prévios,

destacam a relação entre diagnóstico sindrômico e a possível relação entre micrognatia e a disfunção respiratória. Além disso, demonstram a efetividade de vetores verticais, pouco aplicados segundo a literatura, em promover tanto ganho vertical e como horizontal.

**Palavras-chave:** sequência de Pierre Robin, síndrome de Pierre Robin, morfologia, mandíbula, distração osteogênica da mandíbula, disfunção respiratória, revisão.

## ABSTRACT

**Introduction:** The Pierre Robin sequence (PRS) refers to the triad of micrognathia, glossoptosis, and respiratory obstruction. Micrognathia is the root of the problem; however, the mandibular morphology and its implications in genesis, disease severity, and treatment using mandibular distraction osteogenesis (MDO) are poorly understood. **Objectives:** The goal is to review the literature regarding PRS mandibular morphology in diagnosis and treatment and its implications on the disease severity. Then analyze mandibular morphology in the cohort of patients from Hospital de Clínicas de Porto Alegre in all these scenarios and compare to the literature. **Methods:** The literature was reviewed for PRS treatment in the last ten years as well as for mandibular morphology using PUBMED and LILACS/Scielo databases. Data from the literature review were compared with the results of Hospital de Clínicas de Porto Alegre cohort in which the computed tomographic (CT) data of 80 SPR patients and controls under 90 days of life were compared adjusting for age, sex and side. Mandibular measurements of pre and post-MDO as well as its vectors were compared and the relationship between the mandible and the severity of respiratory dysfunction was investigated. Patient demographics were obtained from medical records and the CT scans were analyzed prospectively using the Hospital IMPAX 6 system, from AGFA HealthCare. **Results:** PRS patients had ramus and body mandibular length shorter and larger symphyseal angle than controls (round mandibles) in accordance with the literature. Syndromic PRS patients had ramus length shorter than isolated PRS and controls. Both mandibular length and syndromic diagnosis were related to the need for ventilatory support in univariate analysis, but only the syndromic diagnosis maintained this association significantly in multivariate analysis. MDO relieved respiratory obstruction effectively, and both horizontal/oblique and vertical vectors increased length in vertical and horizontal directions. **Conclusions:** Our results reinforce PRS mandibular features discussed by previous authors; highlight the relationship of syndromic diagnosis with worse respiratory presentation and the possible relationship of mandible length with more severe respiratory obstruction. This study also points out the efficacy of vertical vectors,



rarely indicated in the literature, in promoting lengthening in the vertical and horizontal directions.

**Keywords:** Pierre Robin sequence, Pierre Robin syndrome, morphology, mandible, mandibular distraction osteogenesis, respiratory obstruction, review.

## INTRODUÇÃO

A sequência de Pierre Robin (SPR) é descrita como a associação de micrognatia (mandíbula pequena), glossoptose e disfunção respiratória que pode ou não estar acompanhada de fenda palatina (1). Apesar de seu descritor em saúde (DECS) ser síndrome de Pierre Robin, a maioria dos estudiosos sobre o assunto considera que o termo sequência é mais adequado uma vez que caracteriza o fato de tudo iniciar com uma mandíbula anormalmente pequena, que leva à retrusão da língua e à consequente obstrução da via aérea (2) (3).

Ao longo dos anos, múltiplas terapêuticas foram propostas na literatura para corrigir o problema e proteger essas crianças de hipoxemia e todas as consequências deletérias advindas dela. Durante muito tempo, instituições que manejam esse tipo de paciente tenderam a tratamentos conservadores com base na crença de que com o crescimento mandibular haveria melhora espontânea do problema (4) (5) (6). No entanto, com a experiência crescente de vários grupos no mundo que tratam essa doença, foi possível compreender que o problema, se não tratado, persiste a longo prazo (7) (8) (9) com prejuízos não mensuráveis a esses pacientes, que podem ter um curso favorável ou seguir com inúmeros problemas em consequência da má oxigenação. A taxa de mortalidade, segundo estudos recentes, gira em torno de 10-16% e não está associada diretamente à obstrução respiratória, mas sim, relaciona-se mais comumente com anomalias cardíacas, nervosas ou com alterações em dois ou mais sistemas associados (10) (11).

Nesse contexto, nota-se que entre os grupos com maior volume de pacientes tratados houve a mudança clara das condutas, sendo procedimentos mais conservadores substituídos em favor da intervenção cirúrgica através da distração osteogênica da mandíbula (DOM) (12) (13). A DOM consiste no alongamento ósseo gradual da mandíbula e é o único tratamento que atua de forma direta sobre a morfologia mandibular, fator inicial que desencadeia a sequência. Essa mudança na conduta terapêutica desses centros é decorrência não apenas das últimas evidências de que a mandíbula dessas crianças tem crescimento normal, mas não compensatório, o que na maioria dos casos não é suficiente para corrigir a disfunção respiratória; mas também da crescente experiência dos centros com a cirurgia de distração osteogênica (14) (15). Com

o aumento da segurança e familiarização desses profissionais com o procedimento, esse passou a ser indicado com maior facilidade.

Contudo, apesar de cada vez mais realizado, esse tratamento ainda é baseado em critérios subjetivos, uma vez que não há parâmetros de medida que estabeleçam quando uma mandíbula é micrognata (16). Os critérios de micrognatia são feitos hoje visualmente, comparando o posicionamento maxilar com o mandibular através do chamado *jaw index* ou índice mandibular; e através de análise subjetiva da tomografia de face e reconstrução em três dimensões (3D) (16). O diagnóstico é baseado no contexto clínico, exame de polissonografia comprovando a disfunção respiratória, exame de videonasofaringoscopia, idealmente com indução de sono, para avaliar a glossoptose (retroposicionamento da língua); mas depende também da experiência do profissional que avalia o caso. Inclusive, para profissionais pouco experientes, uma mandíbula pequena avaliada na tomografia ou clinicamente pode não ser detectada em pacientes biretrusos, com ambas maxila e mandíbula pequenas, uma vez que nesse caso o *jaw index* pode ser normal e a face também se torna normal a olhos não treinados.

Felizmente, o estudo da mandíbula dos pacientes com SPR vem despertando maior interesse nos últimos anos. Inicialmente acreditava-se que a micrognatia era prioritariamente consequente de um corpo diminuído. Estudos subsequentes trouxeram a informação de que pacientes síndrômicos, especialmente na síndrome de Treacher Collins (17), tendem a ter ângulos mais obtusos e ramos mais comprometidos do que o corpo mandibular isoladamente. E mais recentemente, autores mostraram que a mandíbula dos pacientes com SPR tem todos os componentes morfológicamente alterados e menores, e surpreendentemente, mostraram que o ramo foi o componente mais prejudicado (18). Contudo, a maioria desses estudos foi realizada com um número pequeno de pacientes, sem separar pacientes síndrômicos e não-síndrômicos. Outra questão são os controles utilizados, que não são representantes da população normal. No entanto, submeter crianças sem patologias à irradiação esbarra em questões éticas (16) que dificultam a obtenção desta informação.

Diante disso, fica clara a necessidade de um melhor entendimento da morfologia mandibular desses pacientes não só na gênese do problema, mas também em suas implicações no tratamento. Assim, no caso de aplicarmos a

distração osteogênica, os vetores de alongamento ósseo possam ser planejados da forma mais eficiente possível no sentido de desobstruir a via aérea nesses indivíduos. Não há informações de como os diferentes componentes mandibulares concorrem e se inter-relacionam para explicar a gravidade da disfunção respiratória, por exemplo. Além disso, poucos autores investigaram como a morfologia mandibular desses pacientes se comporta quando submetida à distração com diferentes vetores (19) (20).

Nosso hospital é referência e pioneiro no tratamento dessa patologia desde 2000 (21), com aproximadamente 20 anos de experiência em distração osteogênica neonatal em pacientes síndrômicos e não-síndrômicos e com diferentes vetores de distração conforme a morfologia mandibular.

## REVISÃO DA LITERATURA

Foram geradas duas buscas no PUBMED e LILACS/ Scielo para a presente revisão, uma para revisão da patologia e seu tratamento e outra para a patologia e a mandíbula. Foram utilizados termos associados à estratégia de operadores booleanos e filtros. O termo [tiab] limitou as buscas a título e abstract, para excluir artigos versando sobre outras patologias. Artigos em línguas diferentes do inglês, português ou espanhol foram excluídos.

Os descritores em saúde (DECS) encontrados para a primeira busca foram: síndrome de Pierre Robin e terapêutica, sendo utilizados nas bases de língua inglesa seus correspondentes “MeSH terms”. Porém, essa pesquisa resultou em grande perda de artigos. Dessa forma, após várias tentativas, a estratégia de busca que resultou em mais artigos de interesse foi a combinação dos termos: Robin Sequence [tiab] OR Robin Syndrome [tiab] OR Pierre Robin [tiab] AND treatment NOT case report. Para esta busca foi utilizado o filtro: nos últimos 10 anos, para dados mais atuais de tratamento. Esta busca gerou 288 artigos. Títulos e abstracts foram revisados sendo excluídos artigos que não eram de interesse.

Os descritores da segunda busca seriam síndrome de Pierre Robin e mandíbula, porém também resultando em perda de artigos. Para essa busca os termos foram: Robin Sequence [tiab] OR Robin Syndrome [tiab] OR Pierre Robin [tiab] AND mandible NOT case report para revisão de artigos versando quanto à mandíbula dos pacientes com sequência de Pierre Robin, que gerou 448 artigos. Nesta busca não foi utilizado nenhum filtro.

Abaixo resume-se a informação dos artigos encontrados explanando brevemente sobre a doença, diagnóstico e opções de tratamento; e subsequentemente informações mais pormenorizadas sobre a morfologia da mandíbula. Essa revisão é contextualizada e comparada com as condutas em nossa instituição, uma vez que os conceitos gerais sobre a doença não são abordados no artigo cujo foco é a morfologia mandibular. Ao final, uma breve revisão de conceitos epidemiológicos e estatísticos importantes para a avaliação dos resultados desse trabalho. A versão do artigo em inglês foi simplificada em relação à em português, para adequações às normas para publicação internacional.

## 1. A Sequência de Pierre Robin

*“As these children generally present vagosympathicoendocrine instability, they walk and talk late. They are often considered lazy, when they are in reality merely sick children who will become normal and active after proper treatment.”*

*Pierre Robin, 1934*

A sequência de Pierre Robin (SPR) foi descrita pelo estomatologista francês homônimo como a associação de disfunção respiratória, glossoptose (retroposicionamento da língua) e micrognatia (mandíbula de tamanho menor) (1). Apenas tempos depois, a associação dessa patologia com fenda palatina foi descrita (2). Pierre Robin foi quem sagrou o termo micrognatia, mas a doença já havia sido relatada previamente por Fairbairn em 1846, Shukoswsky em 1911 e Hilaire em 1922 (1).

Essa patologia é chamada de sequência preferencialmente à síndrome por acreditar-se que resulte de uma sequência de eventos que inicia com uma mandíbula de pequeno tamanho, o que leva a língua a ficar alta e retroposicionada já durante o desenvolvimento da face. Esse retroposicionamento da língua, além de provocar disfunção respiratória ao nascimento, na décima primeira semana de vida intra-uterina pode impedir as paredes do palato, que são inicialmente verticalizadas, de rotarem e fundirem-se no centro; o que leva alguns casos a terem fenda palatina associada ao problema. A fenda palatina nesses pacientes tende a ter formato de U pela impressão da língua no palato, diferente da fenda em V dos pacientes com fenda palatina isolada. Inclusive, Collares *et al.* mostraram que a remoção da língua do meio da fenda com a distração mandibular, um dos tratamentos propostos para esse problema, altera o formato da fenda desses pacientes para a forma de V facilitando a palatoplastia posterior a ser realizada (22).

A incidência na população é incerta, os últimos estudos falam em uma incidência entre 1:5.000 (23) até 1:14.000 nascimentos (1). Os critérios para estabelecer o diagnóstico da SPR infelizmente variam entre as instituições, o que deixa as estimativas de incidência ainda mais incertas, com muitos centros incluindo a presença de fenda palatina como condição para o diagnóstico (2).

Diante dessas dificuldades, em 2016 foi proposto um consenso diagnóstico multidisciplinar bem como início de propostas para um consenso de tratamento (16). Contudo, ainda há muita controvérsia na literatura quanto a esse

último, e mesmo com os esforços em uniformizar os critérios diagnósticos, ainda há dificuldades em atingir essa primeira meta (24).

A SPR pode acontecer de forma isolada ou como parte de várias síndromes, mais comumente a síndrome de Stickler (25) (26), mas também várias outras como síndrome de Treacher Collins, Nager, Kabuki, microsomia craniofacial uni e bilateral entre outros. Também pode se associar com outras malformações, sem fechar critérios para uma síndrome, sendo chamada de SPR-plus. Estima-se que 26-83% dos pacientes possuam síndrome associadas (1).

Os sintomas de obstrução de via aérea nesses pacientes ocorrem já ao nascimento ou após, aos esforços como para se alimentar, e é difícil prever a evolução dos mesmos. Alguns pacientes podem ter melhora do quadro com medidas conservadoras, enquanto outros necessitarão de intervenções. O objetivo primário do seu tratamento é manter a patência da via aérea e normalizar a alimentação facilitando ganho de peso (27).

## **2. Diagnóstico**

### **2.1 Micrognatia**

Há várias formas de investigar a presença de micrognatia. As principais delas são as cefalometrias, que fazem apenas uma avaliação bidimensional e as tomografias computadorizadas, onde através das reconstruções em 3D podemos ter uma avaliação mais completa do paciente. Porém, esses métodos têm a desvantagem de expor as crianças à radiação e são, muitas vezes, evitados no intuito de acompanhar o crescimento mandibular, que acaba sendo acompanhado pela comparação maxilo-mandibular (*jaw index* ou índice mandibular). O índice mandibular é calculado pela multiplicação da sobremordida (medida em milímetros entre as gengivas superior e inferior) com a divisão entre a medida da arcada superior e com a arcada inferior (16). Essa medida, contudo, reflete a retrognatia, mas não necessariamente a micrognatia.

Diante disso, outros métodos de avaliação de micrognatia e de acompanhamento desses pacientes vêm sendo investigados. A fotogrametria 3D, por exemplo, parece ter boa correlação com medidas da tomografia (28),

porém não substitui essa última. Desse modo, a fotogrametria pode ser um método interessante para acompanhar o crescimento mandibular, evitando tomografias computadorizadas frequentes nessas crianças.

O método preferencial, contudo, ainda é a tomografia de face com reconstrução 3D, na qual mandíbula e maxila podem ser melhor avaliadas morfolologicamente. Esse é o exame pré-operatório que guia o planejamento de alongamento ósseo em nosso hospital (21).

Quanto à relação entre micrognatia e disfunção respiratória, encontramos o estudo de Morice *et al.* (29) que avaliou a severidade da retrognatia com a severidade da disfunção respiratória sem achar relação significativa entre eles. Porém, sua base para classificar a retrognatia foi através de fotos de perfil que, da mesma forma que o índice mandibular, não refletem necessariamente a micrognatia.

## 2.2 Glossoptose

É a queda da língua para trás e para baixo em direção à parede posterior da faringe, enquanto essa última fica parada, causando obstrução da via aérea. Essa condição deve ser diferenciada da faringomalácea, na qual há o colapso de ambas as paredes posterior e anterior (23).

Há consenso de que a avaliação dos pacientes com SPR deve incluir a videonasofaringoscopia, idealmente com sono induzido, para avaliação da via aérea superior, uma vez que múltiplas alterações podem estar presentes, como diagnóstico diferencial e mesmo concomitantemente à glossoptose (30). Estima-se que em torno de 30% dos pacientes terão outras alterações de via aérea presentes.

Em 2006, Yellon (31) propôs uma classificação para glossoptose, que é a utilizada em nossa instituição:

**Grau 0:** Via aérea normal.

**Grau 1:** Prolapso da epiglote contra a parede posterior.

**Grau 2:** Prolapso da epiglote e base da língua com apenas a ponta da epiglote visível e obliteração da valécula.

**Grau 3:** Prolapso completo da base da língua contra a parede posterior da faringe sem epiglote visível.



Apesar dos esforços em classificar o grau de glossoptose nesses pacientes, os estudos que tentaram correlacionar o grau de glossoptose com os sintomas clínicos de disfunção respiratória, falharam em encontrar relação significativa (32) (33). No entanto, Manica *et al.* (34) encontraram essa relação para os pacientes com sintomas mais graves, inclusive estando esse grupo relacionado à maior dificuldade de acesso à via aérea durante o exame.

### 2.3 Disfunção Respiratória

A disfunção respiratória nesses pacientes pode ser detectada já ao nascimento, ou desencadeada posteriormente, principalmente com dificuldades para alimentar-se. Manobras de protrusão da mandíbula podem ser realizadas para verificar alívio da obstrução. Em casos em que não há melhora com posição supina e outras manobras, há necessidade de investigação em centros de referência (16).

Algumas classificações, conforme a gravidade dos sintomas clínicos, são propostas na literatura. Caouette-Laberge *et al.* (35) propõem 3 graus de gravidade, os quais relaciona com a mortalidade com base na análise de 125 pacientes e identifica também a prematuridade e outras malformações associadas como preditores adicionais de mortalidade. Cole *et al.* (36), da mesma forma, propõem uma classificação de gravidade conforme avaliação clínica dos pacientes; que pode ser utilizada para balizar a conduta. Abaixo a classificação de Cole *et al.*, usada em nossa Instituição.

**Grau 1:** sem transtorno respiratório com medidas conservadoras como posição supina, sem dificuldades para se alimentar e glossoptose inconsistente.

**Grau 2:** transtorno respiratório intermitente, leve com manobras de posicionamento, glossoptose consistente, a alimentação precipita sintomas.

**Grau 3:** Transtorno respiratório moderado a grave mesmo com manobras posicionais, glossoptose consistente, não consegue se alimentar.

Porém, o padrão-ouro para avaliação de obstrução respiratória em crianças é a polissonografia (37), que mede o número de apneias e hipopneias mistas, obstrutivas e centrais através do índice de apneia e hipopneia (IAH) entre outros parâmetros do sono. O IAH mede o número de eventos dividido por horas

de sono. A polissonografia também avalia a saturação do paciente durante todo exame.

O IAH, em pacientes pediátricos, é considerado leve de 1-5, moderado entre 5-10 e grave acima de 10 pela maioria dos autores (38) (39). Porém, outras classificações para gravidade também são propostas (16) (40).

O IAH é o desfecho utilizado para medir gravidade da disfunção respiratória na maioria dos estudos sobre apneia do sono tanto em crianças como em adultos. Porém, Manica *et al.* (41) avaliaram os parâmetros de polissonografia em uma coorte de pacientes com SPR na qual destaca que, embora todos os parâmetros tenham se relacionado com a gravidade da disfunção conforme critérios clínicos de Cole *et al.* (36), os parâmetros relacionados com a saturação foram os mais fortes. Nesse estudo o critério que se relacionou mais fortemente com a apresentação clínica foi o percentual de tempo do exame abaixo da saturação de oxigênio de 90% (41). Importante salientar que em pacientes mais graves pode ser necessária intubação ou traqueostomia, impedindo a realização desse exame. Resnik *et al.* (42) avaliaram SPR sindrômico e pacientes com SPR isolado não encontrando diferenças entre os parâmetros polissonográficos pré-operatórios entre os grupos.

#### 2.4 Fenda Palatina

Está presente em ao redor de 50 a 80% dos casos. Não é obrigatória sua presença para o diagnóstico da doença. É descrita classicamente como em formato de U causada pela impressão da língua no palato, porém nem sempre possui esse formato (16).

Há um consenso de que a fenda palatina clássica em formato de U dos pacientes com SPR seria tecnicamente mais difícil de tratar por ser mais larga do que a fenda em V dos pacientes com fenda palatina isolada. Reforçando esse conceito, Stransky *et al.* (43) compararam pacientes com SPR isolada com os pacientes de fenda palatina, encontrando piores desfechos de fonação nos portadores de SPR.

Quando comparamos os resultados de fonação pós-palatoplastia em crianças sindrômicas e SPR isolada, encontramos resultados contraditórios. Há

autores que encontram piores desfechos em sindrômicos (44), há os que encontraram melhores desfechos em sindrômicos (45) e há outros que não encontraram diferenças entre os grupos (46). Não foram encontrados também, preditores claros de pior prognóstico de fala, que não parecem se relacionar nem com o grau de micrognatia, nem com a gravidade da insuficiência respiratória (47).

Também há relatos de maiores riscos de complicações respiratórias com o fechamento do palato nessas crianças, sendo que alguns autores sugerem retardar a palatoplastia nesses pacientes (48). Porém, importante salientar que nesse estudo que sugere retardar o fechamento do palato, as crianças foram tratadas com tubo nasofaríngeo e não com alternativas cirúrgicas que corrigem a micrognatia como a DOM.

Diante das controvérsias, é incerto qual o papel da fenda palatina e seu impacto na disfunção respiratória quando presente nesses pacientes. Sobral *et al.* (49), por exemplo, estudaram pacientes com fenda palatina isolada, não SPR, submetidos à palatoplastia na infância, encontrando índice de apneia do sono maior nesses pacientes do que na população normal na fase da dentição mista. Esse achado faz questionar se a palatoplastia diminuiria o espaço aéreo e a fenda aberta manteria o espaço aéreo maior, sendo protetora. No entanto como foi realizado na dentição mista, esse achado poderia também ser justificado por uma atresia maxilar pós-operatória. Contudo, nos pacientes com sequência de Pierre Robin não temos apenas o efeito da fenda palatina como no caso desses estudos em fenda isolada, temos uma inter-relação complexa entre fenda, glossoptose e micrognatia.

Nesse sentido, os resultados são contraditórios e de difícil interpretação. Alguns autores referem piora com a palatoplastia (48), que faz considerar que a presença de fenda palatina poderia ser mesmo protetora para disfunção respiratória. Porém, não há só estudos mostrando piora da função respiratória com a palatoplastia. Há até mesmo um estudo sugerindo uma melhora da disfunção respiratória com o fechamento da fenda palatal (50). Esse último achado, apesar de contraditório, poderia ser explicado pelo fato de a palatoplastia em um paciente com glossoptose poder colaborar com a anteriorização da língua, o que levaria a essa melhora respiratória inesperada, principalmente nos pacientes mais graves.

Em nossa prática temos conduta em concordância com o estudo de Costa *et al.* (51). Nesse estudo encontrou-se taxa de complicações semelhantes pós-palatoplastia em pacientes com fenda isolada e pacientes com SPR; desde que excluída disfunção respiratória importante (IAH<5) no pré-operatório dos pacientes com SPR. Em nossa instituição fazemos o fechamento da fenda palatina apenas após *screening* com polissonografia confirmando IAH<5 (21).

### 3. Principais Modalidades de Tratamento

Várias modalidades de tratamento são propostas na literatura conforme a gravidade da disfunção respiratória, mas essas medidas variam muito de acordo com a experiência de cada centro com relação às diferentes técnicas disponíveis (52). Essa falta de consenso reflete a grande dificuldade em manejar esta doença, com espectro bem variável de gravidade. As condutas iniciais para casos mais leves são conservadoras como medidas posicionais como a de decúbito pronado e oferta de oxigênio contínuo e, por vezes, com pressão positiva, *continuous airway positive pressure*, o CPAP. Em pacientes sem respostas às medidas iniciais outras medidas podem ser tomadas como tubo nasofaríngeo, placa palatal obturadora, placa obturadora palatal com extensão velar (*Tübingen palatal plate*), essas consideradas menos invasivas; até procedimentos cirúrgicos como a adesão lábio língua, distração osteogênica da mandíbula (DOM) e a liberação subperiosteal do soalho da boca, todas no intuito de evitar a traqueostomia (53) (54).

Lee *et al.* descrevem o protocolo do *The Hospital for Sick Kids* em Toronto/ Canadá que tende a ser mais conservador e a utilizar a adesão lábio língua antes do uso da DOM, porém teve uma média de hospitalização de 64 dias para os pacientes (53).

De todas essas medidas, a única modalidade de tratamento que atua diretamente no problema inicial da sequência (mandíbula pequena), é a DOM. Essa técnica encontra defensores e críticos, principalmente com base na incerteza sobre o comportamento do crescimento mandibular nos neonatos com SPR. Muita controvérsia existiu em relação a um possível crescimento mandibular compensatório (*catch up growth*). Nesse sentido as pesquisas

apontam que com o crescimento há melhora do quadro respiratório (4), porém, a mandíbula destas crianças nunca atinge o tamanho adequado se comparada a pacientes normais, sem intervenção cirúrgica. Dos estudos longitudinais que avaliaram isso, apenas 2 mostram *catch up growth* (5) (6), sendo que um deles incluiu apenas 5 pacientes (Matsuda *et al.*) (5). Todos os demais referem crescimento em taxa similar a pacientes normais, ou seja, a mandíbula permanece menor do que os padrões de normalidade ao final do crescimento (7) (8) (55) (56) (57).

Em revisão recente, Resnick *et al.* (14) avaliaram os tratamentos diferentes em pacientes com SPR e verificaram que nos centros de alto volume (maior ou igual a 5 casos no ano) a DOM é o tratamento mais indicado no caso de cirurgia.

### 3.1 Distração Osteogênica da Mandíbula (DOM)

Ilizarov é creditado por ser o primeiro a demonstrar as bases científicas e eficácia clínica da distração osteogênica em ossos longos de extremidades (58). Os resultados deste trabalho foram posteriormente aplicados ao esqueleto craniofacial. Em maio de 1989, McCarthy, com base em experimentos caninos de aplicação da distração osteogênica em mandíbulas, realizou o primeiro estudo clínico no qual a distração mandibular foi realizada em um paciente com microssomia craniofacial unilateral (58). Após estes relatos, a DOM se difundiu largamente para aplicação também nos pacientes com SPR após as primeiras publicações referentes ao seu uso em neonatos como em Collares *et al.* (21), Denny *et al.* (59) e Monasterio *et al.* (60).

Pode ser feita através de aparelhos externos ou semi-internos (1), e até com material absorvível (61). Os externos têm a vantagem de serem mais fáceis de colocar e de remover, sendo a retirada em procedimento rápido sob sedação. Os internos são mais confortáveis ao paciente por não ficarem expostos, não deixarem marcas dos orifícios dos pinos, mas sob o ônus de necessitar de uma nova cirurgia com anestesia para remoção. Os absorvíveis agregariam a vantagem de não ficarem expostos e não precisarem de anestesia para remoção

(62), mas são aparelhos mais caros. Davidson *et al.* (63) compararam o uso de distratores externos e internos referindo vantagens em termos psicológicos, de cicatrizes e de menos complicações aos internos. Contudo, esse estudo incluiu pacientes mais velhos, e não apenas neonatos, que é o caso dos pacientes com SPR. Em nossa prática, preferimos aparelhos externos que são bem tolerados em neonatos, diferente do contexto em crianças mais velhas, com custo muito menor e por evitar uma segunda cirurgia para remoção (21).

Após a cirurgia segue um período de latência de 1 a 7 dias, em nossa Instituição de 1 dia; período de ativação a uma taxa de 1- 2mm/ dia, em nossa Instituição 1mm/dia, até classe III oclusal (crista alveolar mandibular 2-3mm à frente da maxilar); e seguida de período de consolidação óssea de 4-10 semanas, em nossa Instituição de 4 semanas (21) (64).

As complicações desse tratamento incluem lesão de germes molares, lesão nervosa tanto do nervo alveolar inferior, quanto do nervo marginal da mandíbula, perda do distrator, não consolidação óssea, infecção, cicatrizes e falha com necessidade de nova distração (65) (66). Essas complicações variam conforme a técnica utilizada (67). A complicação mais comum, e felizmente de fácil tratamento, é a infecção de sítio cirúrgico. (68)

Crianças tratadas com DOM melhoram o ganho de peso e os padrões respiratórios (69) (70). Esse tratamento em pacientes com SPR isolada tendem a ter melhores resultados do que em pacientes sindrômicos (71), que enfrentam mais falhas e eventos respiratórios após distração (72) (73). Flores *et al.* (74) estudaram os preditores de falha de distração encontrando refluxo gastroesofágico, palato intacto (ausência de fenda palatina) (75), idade maior do que 30 dias, intubação pré-operatória, anomalias neurológicas e alterações associadas de via aérea que não a laringomalácia como associadas a desfecho negativo. Nesse trabalho a falha foi considerada: necessidade de traqueostomia, IAH pós-operatório > 20 ou óbito (74).

Apesar das falhas, os resultados da DOM em geral são os melhores relatados dentre os tratamentos e com resultados demonstrados de forma consistente. Em recente metanálise de 2017, Noller *et al.* (76) mostraram a melhora dramática da disfunção respiratória pós-distração em 37 estudos. Resultados comprovados por Yanyan *et al.* em outra metanálise de 2019 de dois ensaios clínicos randomizados (77). Também importante salientar que a DOM

tem benefício mesmo em pacientes com laringomalácia concomitante. Em torno de 30% dos pacientes SPR têm anomalias de via aérea associada, sendo a laringomalácia a principal delas. Não se deve perder a chance de tratar esses pacientes segundo Tholpady *et al.* (78) em seu estudo, o qual sugere inclusive benefício da distração osteogênica sobre a própria laringomalácia. Da mesma forma, é um procedimento cirúrgico seguro no período neonatal, já nos primeiros dias de vida (79).

Em relação à técnica, a DOM é usada para SPR e outras anomalias craniofaciais e pode ser feita com diferentes osteotomias e vetores. Ow e Cheung (67) fizeram uma metanálise de 178 artigos com um total de 1.185 pacientes com 539 distrações unilaterais e 646 distrações bilaterais. Nesse artigo eles revisam todas as osteotomias e vetores de distração com suas vantagens e desvantagens. Eles descrevem as osteotomias em L invertido e vertical sobre o ramo, ambas com vetores oblíquos/ horizontais, como as mais comuns em SPR. Eles também citam a osteotomia oblíqua sobre o ângulo com vetor horizontal/oblíquo e a horizontal sobre o ramo com vetor vertical como possíveis osteotomias em SPR, mas referem essas últimas como as mais incomuns. Flores *et al.* (80), da mesma forma citam o vetor vertical como muito incomum, pois a micrognatia nos pacientes com SPR seria prioritariamente às custas de corpo mandibular curto. Apesar disso, alguns autores (81) (82) utilizam vetores prioritariamente verticais com bons resultados. Em nossa prática, utilizamos todas essas abordagens, exceto a vertical sobre o ramo com vetor horizontal/ oblíquo. Contudo, em caso de vetores oblíquos/horizontais, damos preferência sempre que possível à osteotomia em L invertido (83) à oblíqua sobre o ângulo, para proteção do nervo alveolar inferior e germes molares (21).

A DOM é o tratamento que mais cresce, em comparação com os outros, e a discussão hoje gira em termos de vetores e planejamento virtual (84) (85). Mao *et al.* compararam uso de guias em três dimensões (3D) e guias manuais para distração mandibular com vantagens para as guias 3D quanto ao tempos cirúrgico, permanência hospitalar e mais rápida retirada da ventilação artificial (85). Planejamento virtual para estimar o alongamento ideal na distração também tem sido proposto através do cálculo do volume aéreo (86). Independente da técnica de distração, esse parece ser o tratamento mais lógico, por agir na causa inicial da sequêcia (80) e é o tratamento de eleição em nossa

instituição sempre que necessária a intervenção cirúrgica (21), com resultados de melhora importante na disfunção respiratória dos pacientes (87).

### 3.2 Tubo Nasofaríngeo (TNF)

O tubo nasofaríngeo consiste na introdução de um tubo flexível, em geral com 3 a 3,5 cm, através da narina da criança com fixação através de micropores no intuito de evitar obstrução da via aérea (88). É considerado um método efetivo em proteger a via aérea dos pacientes, porém, mais da metade dos pacientes precisam de intervenção cirúrgica após sua remoção. Além disso, está associado a complicações como deslocamento do tubo, eventualmente com obstrução, irritação laríngea se deslocamento para baixo (89) e até erosão de asa nasal. Indicado apenas por curtos períodos.

E mesmo com relatos de eficácia, o TNF deve ser visto com cautela mesmo para o uso em curtos períodos. Salmen (90), em sua tese em um centro de referência brasileiro com larga experiência nesse tratamento, demonstrou que, apesar da melhora clínica durante o tratamento, nas 17 crianças estudadas a apneia obstrutiva (medida em polissonografia) foi identificada como grave antes, durante e depois do tratamento.

### 3.3 Adesão Lábio Língua (ALL)

É a primeira escolha cirúrgica em alguns Centros. Envolve a tração anterior da língua com pontos laterais ao lábio, liberação do frênulo da língua em casos limítrofes, e fixação de sua parte ventral ao lábio inferior. A taxa de sucesso é em torno de 71 a 89%, segundo estudos (91) (92) (93), sendo considerado um procedimento eficaz (94).

Complicações incluem deiscência da sutura, infecção, cicatriz no lábio inferior, edema de língua entre outros. Além disso, dificulta a alimentação e é criticada por ter eficácia limitada a longo prazo (91) (92) (93).



### 3.4 Liberção Subperiostal do Soalho da Boca (LSB)

Descrita por Delorme *et al.* em 1986 (95), se baseia na ideia de que a obstrução ocorre por uma rotação posterior da língua. Então se procede à liberação do ventre anterior do digástrico, milo-hioideo, gênio-hioideo e genioglossos para promover uma rotação anterior da língua. Apesar de alguns relatos de eficácia (95), é pouco realizado.

### 3.5 Placas Palatais- *Tübingen Plate* (TP)

Placa com extensão velar usada em alguns centros alemães (89). Indicada se índice de apneia/hipopneia (IAH) maior que 3. Em estudo recente, foi avaliada através do índice mandibular indicando um certo nível de *catch up growth* em pacientes que a utilizaram (54). É pouco difundido no resto do mundo, apesar de que os relatos de resultados positivos com seu uso vêm crescendo nas últimas publicações.

### 3.6 Traqueostomia

Traqueostomia é a forma direta de garantir patência estável da via aérea. Porém, esse procedimento está sujeito a inúmeras complicações como traqueomalácia, pneumonia crônica, estenose traqueal, comprometimento da interação social, requer cuidados de enfermagem complexos, além da mortalidade associada à obstrução da traqueostomia. Além disso, a traqueostomia em termos de custos, se considerados os cuidados complexos envolvidos, é mais cara do que outras intervenções (13).

## 4. Estudos Comparativos de Diferentes Tratamentos

A maioria dos estudos comparou a distração osteogênica da mandíbula com a adesão lábio língua. Estudos recentes mostram vantagens para a DOM em aliviar a disfunção respiratória, conforme medidas de polissonografia (13) (96) (97). Flores *et al.* (96) compararam DOM e ALL mostrando que a DOM teve

melhores desfechos em pacientes com SPR isolada quanto à saturação de oxigênio, índice de apneia e hipopneia e necessitaram menos de traqueostomia. Esse estudo (96), como o estudo de Greathouse *et al.* (13), foram coortes retrospectivas nas quais fica claro que o uso da ALL foi substituído pela DOM, pois as cirurgias de ALL foram feitas até 2004, a partir dessa data apenas DOM foram realizadas, provavelmente por seus autores estarem convencidos da melhor eficácia dessa última. Em recente enquete realizada pelo *American Cleft Palate- Craniofacial Association* revelou que 48% dos 87 respondedores preferem a DOM como tratamento cirúrgico de escolha, e muitos cirurgiões experientes têm migrado da ALL para DOM referindo melhores resultados para essa última (15). Almajed *et al.* (97) revisaram estudos sobre tratamento cirúrgico em SPR encontrando 46 adequados sobre DOM, 18 sobre ALL, 3 sobre LSB, e 3 comparando DOM e ALL, reforçando os melhores resultados e maior consistência inclusive em número de estudos publicados para a DOM.

Apesar disso, alguns autores insistem em fluxogramas com todos os tratamentos. Logjes *et al.* (98), por exemplo, compararam qualidade de vida entre DOM e ALL sem encontrar diferenças conforme a escala *Glasgow Childrens Inventory Score*. Hicks *et al.* (99), da mesma forma, propõem um algoritmo de tratamento e descrevem sua casuística. Esses autores usam todos os recursos incluindo ALL ou DOM e mesmo tubo nasofaríngeo, mas não deixam claro quando optam por um ou outro tratamento.

Em termos de custo-efetividade, comparações entre traqueostomia e distração, mostram vantagens para a cirurgia de distração osteogênica (100) (101).

Em suma, ainda há controvérsias quanto aos múltiplos tratamentos possíveis, mas há uma tendência clara e crescente à indicação de DOM, no caso de necessidade de cirurgia.

## **5. A Mandíbula**

É uma estrutura derivada do primeiro arco branquial a partir da proeminência mandibular, dentro da qual se forma a divisão mandibular do nervo trigêmeo. Derivadas da crista neural, o primeiro elemento formado dentro do processo mandibular é a cartilagem de Meckel, que será a base da formação da mandíbula. Na sexta semana após a concepção, um centro de ossificação em

cada metade da mandíbula se forma próximo à bifurcação do nervo alveolar inferior e artéria (102).

A partir daí a ossificação membranosa ocorre com as células progenitoras da crista neural que se diferenciam diretamente em osso, formando o ramo dorsalmente e o corpo ventralmente. Entre a sétima e oitava semana se forma o disco articular e cabeça da mandíbula, e na décima primeira semana uma cápsula articular já é perceptível. Uma cartilagem secundária dissociada à cartilagem de Meckel, dá origem ao processo coronoide e à cabeça da mandíbula (côndilo). Após o desenvolvimento dessas estruturas, seu crescimento continua conforme peso e idade gestacional (102).

Liu *et al.* (103) estudaram as mandíbulas de 24 meninos e 24 meninas normais através de cefalogramas dos 0,4 anos até os 5 anos de idade. Note que 0,4 anos corresponde a 4,8 meses. Os pacientes com SPR são tratados já nos primeiros dias de vida, no período neonatal (30 dias de vida). Casos mais leves acabam sendo tratados mais tarde, mas ainda dentro de 3-4 meses. Mas mesmo fora da idade em investigação para a presente revisão, o estudo de Liu *et al.* traz dados importantes como o fato de homens e mulheres diferirem quanto à morfologia mandibular desde os 4,8 meses. Também constatou que a velocidade de crescimento mandibular é maior nos primeiros seis meses e após decresce, e que o ramo é o seu componente de maior crescimento, sendo também o componente mais imaturo. Esse crescimento mais acelerado do ramo contribui para um fechamento do ângulo gonial, à medida que a mandíbula cresce. Esses dados reforçam a necessidade de controle para sexo e idade, ao comparar diferentes grupos de pacientes com SPR e controles quanto à morfologia mandibular, e chamam a atenção para o fator de confusão do crescimento mandibular na comparação de pré e pós-operatório, que também deve ser considerado em nosso estudo.

## **6. Sequência de Pierre Robin e Morfologia Mandibular**

Dentro do processo explicitado acima de desenvolvimento mandibular, muitos eventos poderiam levar a um fenótipo de SPR. Dentro do espectro da doença, é importante diferenciar os pacientes com SPR isolada, dos pacientes

sindrômicos e dos chamados SPR- plus (paciente com anomalias associadas, mas sem síndrome identificável) (102).

Dentre as causas extrínsecas ficariam as intra- uterinas compressivas por oligodrâminio, má implantação embriológica, útero pequeno ou pouco distensível. Dentre as intrínsecas há uma gama enorme de influências genéticas desconhecidas que podem resultar tanto em SPR isolada, síndrômica ou SPR-plus. E ainda existem as causas musculares e neuromusculares, como ocorre na distrofia miotônica congênita, na síndrome de Moebius e na síndrome de Carey-Fineman-Ziter (102).

Os estudos em morfologia mandibular se iniciaram com exames cefalométricos, para acompanhar principalmente o crescimento mandibular, com a limitação de imagens bidirecionais (6) (7). Mais recentemente, os estudos tomográficos com reconstrução 3D vieram adicionar mais informações sobre a morfologia mandibular.

Destacamos entre os estudos em tomografia 3D o estudo de Zellner *et al.*, (18) que compararam através de tomografia 3D as mandíbulas de crianças com SPR (n=15) com controles (n=15) pareados por idade e sexo concluindo que na SPR a mandíbula tem menor volume, ramo mais curto e ângulo mais obtuso do que os controles sem patologia mandibular. Porém, esse estudo não esclarece como foram selecionados os controles sem patologia mandibular (18). Eles também avaliam os resultados da distração osteogênica concluindo que nos pacientes com SPR há aumento significativo do corpo, mas não do ramo em comparação com controles. Isso porque os vetores utilizados nesse estudo são prioritariamente horizontais, variando entre 1 e 21 graus em linha paralela com a borda inferior do corpo mandibular.

Em concordância com os achados de Zellner *et al.* (18) sobre o comprometimento do ramo mandibular, Mao *et al.* (104) verificaram que ao comparar paciente cirúrgicos com não-cirúrgicos, os primeiros tinham ramo menor e corpo maior do que os últimos. Susarla *et al.* (105) por sua vez, com achados semelhantes aos demais, compararam 20 pacientes com SPR e 11 controles e encontraram mandíbulas com corpo e ramos menores, ângulos goniais mais obtusos e um ângulo sinfisial mais achatado.

Chung *et al.* (17) chamam atenção para as diferenças entre pacientes síndrômicos com Treacher Collins e não-sindrômicos, demonstrando que nos

primeiros os ramos são mais hipoplásicos e os ângulos goniais mais obtusos. Rogers *et al.* (106) usaram exames cefalométricos para comparar pacientes com SPR isolado, sindrômicos e controles, com achados semelhantes quanto ao ramo mandibular nos sindrômicos. Infelizmente, Zellner *et al.* (18), Mao *et al.* (104) e Susarla *et al.* (105) não fizeram essa diferenciação importante entre sindrômicos e não-sindrômicos dentro do grupo de pacientes com SPR estudado, o que dificulta a interpretação de seus resultados.

Ciente da escassez de estudos morfológicos da mandíbula em pacientes com SPR bem como de métodos de medida adequados, Gao *et al.* (107) propõem um método novo e complexo de avaliação tridimensional morfológica da mandíbula em pacientes com SPR isolado. Nesse estudo eles avaliam vários pontos anatômicos mandibulares e identificam basicamente 3 grupos de morfologia mandibular diferentes: um grupo com corpo pequeno, um segundo grupo com corpo pequeno e ângulo gonial obtuso e um terceiro grupo com ramo e corpo pequenos. Com base nesses dados propõe 3 diferentes osteotomias para cada grupo identificado. Novamente um estudo que não considera pacientes com SPR sindrômicos.

### 6.1 Efeito da Distração na Morfologia Mandibular

Poucos estudos sobre distração e seus efeitos na morfologia mandibular são encontrados na literatura. A maioria compara desfechos de espaço aéreo, melhora na disfunção respiratória (87), mas não as medidas morfológicas da mandíbula no pós-operatório.

Entre os autores que investigaram a morfologia mandibular pós-distração destacamos o estudo de Pfaff *et al.* (108), que comparam pacientes no pré e pós-operatório de distração mostrando incremento de 113,3% no volume mandibular, melhora da simetria e um volume mandibular final significativamente maior se comparado a controles normais. Adicionalmente Susarla *et al.* (109) investigaram a mandíbula não do ponto de vista volumétrico, mas verdadeiramente morfológico mostrando que as maiores alterações ocorrem anteriormente ao ângulo gonial, tornando o formato mandibular mais parabólico e mais similar a controles normais. Destaca-se, porém, que os marcos de medida

utilizados por esses autores e a nomenclatura diferiram dos demais autores que estudaram o tema (18) (17). Mahrous *et al.* (110) também compararam resultados de pré e pós-operatório de distração mostrando aumento de 141% no espaço aéreo, 15-20% no tamanho do ramo e 5-30% no tamanho do corpo. Nesse estudo destacam que o uso de distratores unidirecionais aplicados nas maleáveis mandíbulas neonatais, resulta numa boa relação maxilo-mandibular final.

Zellner *et al.* (18), como exposto acima, demonstraram normalização do volume mandibular pós distração, aumento do corpo e pouca mudança no ramo com vetores oblíquos/ horizontais. Esses mesmos autores em outro estudo (19) ainda investigaram diferenças de morfologia após o uso de vetor horizontal e oblíquo, não encontrando grandes diferenças em termos de aumento de espaço aéreo e alongamento ósseo. Porém, não investigaram vetores verticais. Nesse estudo, considerava como horizontal o vetor de 1 a 10 graus e oblíquos os vetores acima de 10 graus, sendo o máximo 21 graus. Ou seja, nesse caso, a comparação foi de vetores praticamente iguais. Em nossa prática utilizamos vetores horizontais/ oblíquos, que consideramos semelhantes por terem a mesma função de alongamento de corpo e vetores prioritariamente verticais (mais de 45 graus de rotação de um plano paralelo da borda do corpo mandibular), para alongamento de ramo (21). Algo ainda não discutido apropriadamente na literatura, mas que mostrou-se eficaz desde as primeiras casuísticas apresentadas por Denny *et al.* (59), em artigo subsequente desses mesmos autores (81) e também na experiência de outros autores (82). Na revisão de Ow *et al.* (67) sobre vetores de distração isso também fica explicitado conforme citado anteriormente nesse texto, ao classificarem a osteotomia horizontal sobre o ramo com vetor vertical como abordagem incomum para neonatos com obstrução respiratória.

O estudo de Zellner *et al.* (19), apesar de suas limitações metodológicas e de utilizar vetores ditos diferentes, apesar da pouca diferença de inclinação entre eles (20), foram os únicos na literatura que se propuseram a comparar diferentes vetores de distração.

## **7. Considerações sobre Epidemiologia e Bioestatística para este Trabalho.**

Sobre estudos de coorte é importante destacar que os estudos podem ser retrospectivo, prospectivos ou serem resultado de um misto de coleta prospectiva e retrospectiva (111). Importante salientar que as coortes históricas (retrospectivas) se comparadas às coortes contemporâneas (prospectivas) geram evidência de menor qualidade (112), uma vez que o pesquisador não controla a qualidade das aferições. Nem sempre as aferições são medidas simultaneamente, como no caso das coortes mistas, nas quais há aferições feitas prospectivamente e retrospectivamente. Uma regra razoável seria classificar um estudo em prospectivo se a medida de exposição não pode ser influenciada pela doença, e em retrospectivo se ocorrer o oposto. Neste caso, em estudos mistos, há análises que poderão ser classificadas em prospectivas e outras em retrospectivas (111).

Uma característica central para distinguir estudos prospectivos de retrospectivos é a ordem no tempo na qual a exposição e desfecho são coletados. Nos estudos nos quais a exposição é medida perguntando sobre a recordação do evento é possível que ocorra o viés de recordação (111). Esse tipo de situação é muito comum em estudos de caso- controle, o que faz com que estes mereçam o rótulo de retrospectivos. Porém, nem todos os estudos de caso- controle envolvem recordação. Alguns estudos se baseiam no registro da exposição nos prontuários médicos antes da ocorrência do desfecho, neste caso, esses estudos poderiam ser mais apropriadamente classificados em prospectivos (111).

Para as análises estatísticas e confecção desse trabalho e artigos, bibliografia adicional foi utilizada (113) (114) (115), bem como para as considerações finais (116).

## JUSTIFICATIVA

Há plausibilidade biológica para afirmar que o tamanho mandibular se relaciona com a gravidade da disfunção respiratória nos pacientes com SPR, apesar de os estudos prévios não confirmarem essa informação. O entendimento desta inter-relação é importante para entender os mecanismos de obstrução respiratória e planejar o tratamento desses pacientes. Poucos estudos compararam a morfologia mandibular com pacientes sem patologia mandibular e mesmo entre pacientes sindrômicos e não sindrômicos, e os que fizeram, têm um número pequeno de casos e/ou falhas metodológicas. Investigações da morfologia mandibular após o tratamento de distração osteogênica também são escassos, o que motivou esse estudo da morfologia mandibular em múltiplos cenários.

## HIPÓTESES

**Hipótese conceitual (H1):** Os diferentes componentes da mandíbula, ramo, corpo, ângulo gonial e sinfisial que compõem sua morfologia diferem morfologicamente entre pacientes com SPR e a população normal, entre pacientes sindrômicos e não sindrômicos e se alteram no pós-operatório de distração mandibular. O tamanho mandibular se relaciona com a gravidade da obstrução aérea nesses pacientes.

**Hipótese operacional (H0):** Os diferentes componentes da mandíbula, ramo, corpo, ângulo gonial e sinfisial que compõem sua morfologia não diferem morfologicamente entre pacientes com SPR e a população normal, entre pacientes sindrômicos e não sindrômicos e não se alteram no pós-operatório de distração mandibular. O tamanho mandibular não se relaciona com a gravidade da obstrução aérea nesses pacientes.



## OBJETIVOS

### Geral

Avaliar a morfologia da mandíbula de pacientes com SPR e suas implicações no diagnóstico e gênese, na gravidade da disfunção respiratória e no tratamento da doença.

### Específicos

- Comparar a morfologia mandibular com controles submetidos a tomografias de ossos da face por causas não relacionadas à patologia mandibular.
- Comparar a morfologia mandibular entre pacientes com SPR isolado e sindrômicos.
- Avaliar a ação da distração osteogênica na morfologia mandibular, incluindo diferentes vetores de distração.
- Avaliar se a morfologia se relaciona com o grau de disfunção respiratória.

## REFERÊNCIAS

1. Hsieh ST, Woo AS. Pierre Robin Sequence. *Clin Plast Surg*. 2019 Apr;46(2):249–59.
2. Breugem CC, Mink van der Molen AB. What is “Pierre Robin sequence”? *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS*. 2009 Dec;62(12):1555–8.
3. Breugem CC, Courtemanche DJ. Robin sequence: clearing nosologic confusion. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*. 2010 Mar;47(2):197–200.
4. Ehsan Z, Kurian C, Weaver KN, Pan BS, Huang G, Hossain MM, et al. Longitudinal Sleep Outcomes in Neonates With Pierre Robin Sequence Treated Conservatively. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2019 Mar 15;15(3):477–82.
5. Matsuda A, Suda N, Motohashi N, Tsuji M, Ohyama K. Skeletal characteristics and treatment outcome of five patients with Robin sequence. *Angle Orthod*. 2006 Sep;76(5):898–908.
6. Figueroa AA, Glupker TJ, Fitz MG, BeGole EA. Mandible, tongue, and airway in Pierre Robin sequence: a longitudinal cephalometric study. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*. 1991 Oct;28(4):425–34.
7. Suri S, Ross RB, Tompson BD. Craniofacial morphology and adolescent facial growth in Pierre Robin sequence. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod*. 2010 Jun;137(6):763–74.

8. Daskalogiannakis J, Ross RB, Tompson BD. The mandibular catch-up growth controversy in Pierre Robin sequence. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod*. 2001 Sep;120(3):280–5.
9. Eriksen J, Hermann NV, Darvann TA, Kreiborg S. Early postnatal development of the mandible in children with isolated cleft palate and children with nonsyndromic Robin sequence. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*. 2006 Mar;43(2):160–7.
10. Costa MA, Tu MM, Murage KP, Tholpady SS, Engle WA, Flores RL. Robin sequence: mortality, causes of death, and clinical outcomes. *Plast Reconstr Surg*. 2014 Oct;134(4):738–45.
11. Logjes RJH, Haasnoot M, Lemmers PMA, Nicolaije MFA, van den Boogaard M-JH, Mink van der Molen AB, et al. Mortality in Robin sequence: identification of risk factors. *Eur J Pediatr*. 2018;177(5):781–9.
12. Flores RL, Tholpady SS, Sati S, Fairbanks G, Socas J, Choi M, et al. The surgical correction of Pierre Robin sequence: mandibular distraction osteogenesis versus tongue-lip adhesion. *Plast Reconstr Surg*. 2014 Jun;133(6):1433–9.
13. Greathouse ST, Costa M, Ferrera A, Tahiri Y, Tholpady SS, Havlik RJ, et al. The Surgical Treatment of Robin Sequence. *Ann Plast Surg*. 2016 Oct;77(4):413–9.
14. Resnick CM, LeVine J, Calabrese CE, Padwa BL, Hansen A, Katwa U. Early Management of Infants With Robin Sequence: An International Survey and Algorithm. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2019 Jan;77(1):136–56.
15. Li W-Y, Poon A, Courtemanche D, Verchere C, Robertson S, Bucevska M, et al. Airway Management in Pierre Robin Sequence: The Vancouver Classification. *Plast Surg Oakv Ont*. 2017 Feb;25(1):14–20.
16. Breugem CC, Evans KN, Poets CF, Suri S, Picard A, Filip C, et al. Best Practices for the Diagnosis and Evaluation of Infants With Robin Sequence: A Clinical Consensus Report. *JAMA Pediatr*. 2016 01;170(9):894–902.
17. Chung MT, Levi B, Hyun JS, Lo DD, Montoro DT, Lisiecki J, et al. Pierre Robin sequence and Treacher Collins hypoplastic mandible comparison using three-dimensional morphometric analysis. *J Craniofac Surg*. 2012 Nov;23(7 Suppl 1):1959–63.
18. Zellner EG, Reid RR, Steinbacher DM. The Pierre Robin Mandible is Hypoplastic and Morphologically Abnormal. *J Craniofac Surg*. 2017 Nov;28(8):1946–9.
19. Zellner EG, Mhlaba JM, Reid RR, Steinbacher DM. Does Mandibular Distraction Vector Influence Airway Volumes and Outcome? *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2017 Jan;75(1):167–77.
20. Resnick CM, Williams WB. Commentary: Does Mandibular Distraction Vector Influence Airway Volumes and Outcome? *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2017 Jan;75(1):178–9.
21. Collares MVM, Pinto R de A, Berlim GL, Portinho CP. Use of osteogenic mandibular distraction in neonates with severe airway obstruction. *Braz J Craniomaxillofacial Surg*. 2000;3(2):7–12.
22. Collares MVM, Duarte DW, Sobral DS, Portinho CP, Faller GJ, Fraga MM. Neonatal Mandibular Distraction Osteogenesis Reduces Cleft Palate Width and Lengthens Soft Palate, Influencing Palatoplasty in Patients With Pierre Robin Sequence. *J Craniofac Surg*. 2016 Jul;27(5):1267–72.

23. Schweiger C, Manica D, Kuhl G. Glossoptosis. *Semin Pediatr Surg*. 2016 Jun;25(3):123–7.
24. van Nunen DPF, van den Boogaard M-JH, Breugem CC. Robin Sequence: Continuing Heterogeneity in Nomenclature and Diagnosis. *J Craniofac Surg*. 2018 Jun;29(4):985–7.
25. Evans AK, Rahbar R, Rogers GF, Mulliken JB, Volk MS. Robin sequence: a retrospective review of 115 patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006 Jun;70(6):973–80.
26. Karempelis P, Hagen M, Morrell N, Roby BB. Associated syndromes in patients with Pierre Robin Sequence. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020 Apr;131:109842.
27. Gómez OJ, Barón OI, Peñarredonda ML. Pierre Robin Sequence: An Evidence-Based Treatment Proposal. *J Craniofac Surg*. 2017 Dec 6;
28. Basart H, Suttie M, Ibrahim A, Ferretti P, van der Horst CMAM, Hennekam RC, et al. Objectifying Micrognathia Using Three-Dimensional Photogrammetric Analysis. *J Craniofac Surg*. 2018 Nov;29(8):2106–9.
29. Morice A, Soupre V, Mitanchez D, Renault F, Fauroux B, Marlin S, et al. Severity of Retrognathia and Glossoptosis Does Not Predict Respiratory and Feeding Disorders in Pierre Robin Sequence. *Front Pediatr* [Internet]. 2018 Nov 20 [cited 2020 Mar 14];6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6256711/>
30. Manica D, Schweiger C, Sekine L, Fagondes SC, Kuhl G, Collares MVM, et al. The role of flexible fiberoptic laryngoscopy in Robin Sequence: A systematic review. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg*. 2017 Feb;45(2):210–5.
31. Yellon RF. Epiglottic and base-of-tongue prolapse in children: grading and management. *The Laryngoscope*. 2006 Feb;116(2):194–200.
32. de Sousa TV, Marques IL, Carneiro AF, Bettiol H, Freitas JA de S. Nasopharyngoscopy in Robin sequence: clinical and predictive value. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*. 2003 Nov;40(6):618–23.
33. Manica D, Schweiger C, Sekine L, Fagondes SC, Kuhl G, Collares MVM, et al. Diagnostic accuracy of current glossoptosis classification systems: A nested cohort cross-sectional study. *The Laryngoscope*. 2018;128(2):502–8.
34. Manica D, Schweiger C, Sekine L, Fagondes SC, Gasparin M, Levy DS, et al. Severity of clinical manifestations and laryngeal exposure difficulty predicted by glossoptosis endoscopic grades in Robin sequence patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016 Nov;90:270–5.
35. Caouette-Laberge L, Bayet B, Larocque Y. The Pierre Robin sequence: review of 125 cases and evolution of treatment modalities. *Plast Reconstr Surg*. 1994 Apr;93(5):934–42.
36. Cole A, Lynch P, Slator R. A new grading of Pierre Robin sequence. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*. 2008 Nov;45(6):603–6.
37. Savini S, Ciorba A, Bianchini C, Stomeo F, Corazzi V, Vicini C, et al. Assessment of obstructive sleep apnoea (OSA) in children: an update. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2019 Oct;39(5):289–97.
38. Brockmann PE, Schaefer C, Poets A, Poets CF, Urschitz MS. Diagnosis of obstructive sleep apnea in children: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2013 Oct;17(5):331–40.
39. Ng DK, Chan C-H. A review of normal values of infant sleep polysomnography. *Pediatr Neonatol*. 2013 Apr;54(2):82–7.

40. Reddy VS. Evaluation of upper airway obstruction in infants with Pierre Robin sequence and the role of polysomnography - Review of current evidence. *Paediatr Respir Rev*. 2016 Jan;17:80–7.
41. Manica D, Schweiger C, Sekine L, Fagondes SC, Kuhl G, Collares MVM, et al. Association of polysomnographic parameters with clinical symptoms severity grading in Robin sequence patients: a cohort nested cross-sectional study. *Sleep Med*. 2018;43:96–9.
42. Resnick CM, Calabrese CE. Is Obstructive Apnea More Severe in Syndromic Than Nonsyndromic Patients With Robin Sequence? *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2019 Dec;77(12):2529–33.
43. Stransky C, Basta M, Solot C, Cohen M, Low DW, Larossa D, et al. Do patients with Pierre Robin sequence have worse outcomes after cleft palate surgery? *Ann Plast Surg*. 2013 Sep;71(3):292–6.
44. Patel KB, Sullivan SR, Murthy AS, Marrinan E, Mulliken JB. Speech outcome after palatal repair in nonsyndromic versus syndromic Robin sequence. *Plast Reconstr Surg*. 2012 Oct;130(4):577e–84e.
45. Witt PD, Myckatyn T, Marsh JL, Grames LM, Dowton SB. Need for velopharyngeal management following palatoplasty: an outcome analysis of syndromic and nonsyndromic patients with Robin sequence. *Plast Reconstr Surg*. 1997 May;99(6):1522–9; discussion 1530-1534.
46. de Buys Roessingh AS, Herzog G, Cherpillod J, Trichet-Zbinden C, Hohlfeld J. Speech prognosis and need of pharyngeal flap for non syndromic vs syndromic Pierre Robin Sequence. *J Pediatr Surg*. 2008 Apr;43(4):668–74.
47. Morice A, Renault F, Soupre V, Chapuis C, Trichet Zbinden C, Kadlub N, et al. Predictors of speech outcomes in children with Pierre Robin sequence. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg*. 2018 Mar;46(3):479–84.
48. Opdenakker Y, Swennen G, Pottel L, Abeloos J, Nagy K. Postoperative Respiratory Complications After Cleft Palate Closure in Patients With Pierre Robin Sequence: Operative Considerations. *J Craniofac Surg*. 2017 Nov;28(8):1950–4.
49. Sobral DS, Faller GJ, Collares MVM. Respiratory Polysomnographic Findings in Patients Treated Primarily for Unilateral Cleft Lip and Palate. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*. 2018;55(2):287–91.
50. Carpes AF. Avaliação polissonográfica e endoscópica em crianças com sequência de Robin isolada submetidas a palatoplastia [Internet] [text]. Universidade de São Paulo; 2015 [cited 2020 Mar 30]. Available from: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5132/tde-04022016-105508/>
51. Costa MA, Murage KP, Tholpady SS, Flores RL. Airway compromise following palatoplasty in Robin sequence: improving safety and predictability. *Plast Reconstr Surg*. 2014 Dec;134(6):937e–45e.
52. MacLean JE. Understanding the Spectrum of Treatment Options for Infants With Pierre Robin Sequence and Airway Obstruction. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2019 Mar 15;15(3):373–4.
53. Lee M, Ho ES, Forrest CR. Pierre Robin Sequence: Cost-Analysis and Qualitative Assessment of 89 Patients at the Hospital for Sick Children. *Plast Surg Oakv Ont*. 2019 Feb;27(1):14–21.

54. Wiechers C, Buchenau W, Arand J, Oertel A-F, Peters K, Müller-Hagedorn S, et al. Mandibular growth in infants with Robin sequence treated with the Tübingen palatal plate. *Head Face Med*. 2019 Jun 22;15(1):17.
55. Eriksen J, Hermann NV, Darvann TA, Kreiborg S. Early postnatal development of the mandible in children with isolated cleft palate and children with nonsyndromic Robin sequence. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*. 2006 Mar;43(2):160–7.
56. Hermann NV, Kreiborg S, Darvann TA, Jensen BL, Dahl E, Bolund S. Craniofacial morphology and growth comparisons in children with Robin Sequence, isolated cleft palate, and unilateral complete cleft lip and palate. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*. 2003 Jul;40(4):373–96.
57. Hermann NV, Kreiborg S, Darvann TA, Jensen BL, Dahl E, Bolund S. Early craniofacial morphology and growth in children with nonsyndromic Robin Sequence. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*. 2003 Mar;40(2):131–43.
58. McCarthy JG, Katzen JT, Hopper R, Grayson BH. The first decade of mandibular distraction: lessons we have learned. *Plast Reconstr Surg*. 2002 Dec;110(7):1704–13.
59. Denny A, Kalantarian B. Mandibular distraction in neonates: a strategy to avoid tracheostomy. *Plast Reconstr Surg*. 2002 Mar;109(3):896–904; discussion 905-906.
60. Monasterio FO, Drucker M, Molina F, Ysunza A. Distraction osteogenesis in Pierre Robin sequence and related respiratory problems in children. *J Craniofac Surg*. 2002 Jan;13(1):79–83; discussion 84.
61. Breugem C, Paes E, Kon M, Mink van der Molen AB, van der Molen ABM. Bioresorbable distraction device for the treatment of airway problems for infants with Robin sequence. *Clin Oral Investig*. 2012 Aug;16(4):1325–31.
62. Burstein FD, Williams JK. Mandibular distraction osteogenesis in Pierre Robin sequence: application of a new internal single-stage resorbable device. *Plast Reconstr Surg*. 2005 Jan;115(1):61–7; discussion 68-69.
63. Davidson EH, Brown D, Shetye PR, Greig AVH, Grayson BH, Warren SM, et al. The evolution of mandibular distraction: device selection. *Plast Reconstr Surg*. 2010 Dec;126(6):2061–70.
64. Hong P. A clinical narrative review of mandibular distraction osteogenesis in neonates with Pierre Robin sequence. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011 Aug;75(8):985–91.
65. Scott AR, Tibesar RJ, Lander TA, Sampson DE, Sidman JD. Mandibular distraction osteogenesis in infants younger than 3 months. *Arch Facial Plast Surg*. 2011 May 1;13(3):173–9.
66. Steinberg JP, Brady CM, Waters BR, Soldanska M, Burstein FD, Thomas JE, et al. Mid-Term Dental and Nerve-Related Complications of Infant Distraction for Robin Sequence. *Plast Reconstr Surg*. 2016 Jul;138(1):82e–90e.
67. Ow ATC, Cheung LK. Meta-analysis of mandibular distraction osteogenesis: clinical applications and functional outcomes. *Plast Reconstr Surg*. 2008 Mar;121(3):54e–69e.
68. Murage KP, Costa MA, Friel MT, Havlik RJ, Tholpady SS, Flores RL. Complications associated with neonatal mandibular distraction osteogenesis in the treatment of Robin sequence. *J Craniofac Surg*. 2014 Mar;25(2):383–7.

69. Paes EC, Mink van der Molen AB, Muradin MSM, Speleman L, Sloot F, Kon M, et al. A systematic review on the outcome of mandibular distraction osteogenesis in infants suffering Robin sequence. *Clin Oral Investig*. 2013 Nov;17(8):1807–20.
70. Tahiri Y, Viezel-Mathieu A, Aldekhayel S, Lee J, Gilardino M. The effectiveness of mandibular distraction in improving airway obstruction in the pediatric population. *Plast Reconstr Surg*. 2014 Mar;133(3):352e–9e.
71. Gary CS, Marczewski S, Vitagliano PM, Sawh-Martinez R, Wu R, Steinbacher DM. A Quantitative Analysis of Weight Gain Following Mandibular Distraction Osteogenesis in Robin Sequence. *J Craniofac Surg*. 2018 May;29(3):676–82.
72. Zhang RS, Lin LO, Hoppe IC, Bartlett SP, Taylor JA, Swanson JW. Risk Factors for Perioperative Respiratory Failure following Mandibular Distraction Osteogenesis for Micrognathia: A Retrospective Cohort Study. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143(6):1725–36.
73. Ali-Khan S, Runyan C, Nardini G, Shetye P, Staffenberg D, McCarthy JG, et al. Treacher Collins Syndrome and Tracheostomy: Decannulation Using Mandibular Distraction Osteogenesis. *Ann Plast Surg*. 2018;81(3):305–10.
74. Flores RL, Greathouse ST, Costa M, Tahiri Y, Soleimani T, Tholpady SS. Defining failure and its predictors in mandibular distraction for Robin sequence. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg*. 2015 Oct;43(8):1614–9.
75. Murage KP, Tholpady SS, Friel M, Havlik RJ, Flores RL. Outcomes analysis of mandibular distraction osteogenesis for the treatment of Pierre Robin sequence. *Plast Reconstr Surg*. 2013 Aug;132(2):419–21.
76. Noller MW, Guillemineault C, Gouveia CJ, Mack D, Neighbors CL, Zaghi S, et al. Mandibular advancement for pediatric obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg*. 2018 Aug;46(8):1296–302.
77. Yanyan M, Min Y, Xuemei G. Mandibular advancement appliances for the treatment of obstructive sleep apnea in children: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2019;60:145–51.
78. Tholpady SS, Costa M, Hadad I, Havlik RJ, Socas J, Matt BH, et al. Mandibular distraction for Robin sequence associated with laryngomalacia. *J Craniofac Surg*. 2015 May;26(3):826–30.
79. Tahiri Y, Greathouse ST, Tholpady SS, Havlik R, Sood R, Flores RL. Mandibular Distraction Osteogenesis in Low-Weight Neonates with Robin Sequence: Is It Safe? *Plast Reconstr Surg*. 2015 Nov;136(5):1037–44.
80. Flores RL. Neonatal mandibular distraction osteogenesis. *Semin Plast Surg*. 2014 Nov;28(4):199–206.
81. Denny AD. Distraction osteogenesis in Pierre Robin neonates with airway obstruction. *Clin Plast Surg*. 2004 Apr;31(2):221–9.
82. Andrews BT, Fan KL, Roostaeian J, Federico C, Bradley JP. Incidence of concomitant airway anomalies when using the university of California, Los Angeles, protocol for neonatal mandibular distraction. *Plast Reconstr Surg*. 2013 May;131(5):1116–23.
83. Chen W, Davidson EH, Maclsaac ZM, Kumar A. Mapping the Mandibular Lingula in Pierre Robin Sequence: A Guide to the Inverted-L Osteotomy. *J Craniofac Surg*. 2015 Sep;26(6):1847–52.

84. Resnick CM. Virtual Surgical Planning for Mandibular Distraction in Infants with Robin Sequence. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017 Jun;5(6):e1379.
85. Mao Z, Zhang N, Cui Y. Three-dimensional printing of surgical guides for mandibular distraction osteogenesis in infancy. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Mar;98(10):e14754.
86. Humphries LS, Yates EK, Mhlaba JM, Collins JM, Baroody FM, Reid RR. Airway Volume Simulation in Virtual Mandibular Distraction: A Cohort Study. *Plast Reconstr Surg*. 2018;141(4):1003–9.
87. da Costa AL, Manica D, Schweiger C, Kuhl G, Sekine L, Fagondes SC, et al. The effect of mandibular distraction osteogenesis on airway obstruction and polysomnographic parameters in children with Robin sequence. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg*. 2018 Aug;46(8):1343–7.
88. Mondini CCSD, Marques IL, Fontes CMB, Thomé S. Nasopharyngeal intubation in Robin sequence: technique and management. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*. 2009 May;46(3):258–61.
89. Kochel J, Meyer-Marcotty P, Wirbelauer J, Böhm H, Kochel M, Thomas W, et al. Treatment modalities of infants with upper airway obstruction--review of the literature and presentation of novel orthopedic appliances. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*. 2011 Jan;48(1):44–55.
90. Salmen ICDM. Avaliação da dificuldade respiratória na sequência de Robin: estudo clínico e polissonográfico [Internet] [text]. Universidade de São Paulo; 2015 [cited 2020 Mar 30]. Available from: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/61/61132/tde-07032016-170138/>
91. Denny AD, Amm CA, Schaefer RB. Outcomes of tongue-lip adhesion for neonatal respiratory distress caused by Pierre Robin sequence. *J Craniofac Surg*. 2004 Sep;15(5):819–23.
92. Kirschner RE, Low DW, Randall P, Bartlett SP, McDonald-McGinn DM, Schultz PJ, et al. Surgical airway management in Pierre Robin sequence: is there a role for tongue-lip adhesion? *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*. 2003 Jan;40(1):13–8.
93. Broucqsault H, Lamblin M-D, Hosana G, Fayoux P. Evaluation of the efficacy of tongue-lip adhesion in Pierre Robin sequence. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2017 Nov 28;
94. Mermans JF, Lissenberg-Witte BI, Van Gogh CDL, Broers CJM, Van Hagen JM, Strijers RLM, et al. Tongue Lip Adhesion in the Treatment of Robin Sequence: Respiratory, Feeding, and Surgical Outcomes. *J Craniofac Surg*. 2018 Nov;29(8):2327–33.
95. Caouette-Laberge L, Borsuk DE, Bortoluzzi PA. Subperiosteal release of the floor of the mouth to correct airway obstruction in pierre robin sequence: review of 31 cases. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*. 2012 Jan;49(1):14–20.
96. Flores RL, Tholpady SS, Sati S, Fairbanks G, Socas J, Choi M, et al. The surgical correction of Pierre Robin sequence: mandibular distraction osteogenesis versus tongue-lip adhesion. *Plast Reconstr Surg*. 2014 Jun;133(6):1433–9.
97. Almajed A, Viezel-Mathieu A, Gilardino MS, Flores RL, Tholpady SS, Côté A. Outcome Following Surgical Interventions for Micrognathia in Infants With Pierre Robin Sequence: A Systematic Review of the Literature. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*. 2017;54(1):32–42.
98. Logjes RJH, Mermans JF, Paes EC, Muradin MSM, Don Griot JP, Breugem CC. Assessment of Health-Related Quality of Life in Robin Sequence: A Comparison of

- Mandibular Distraction Osteogenesis and Tongue-Lip Adhesion. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143(5):1456–65.
99. Hicks KE, Billings KR, Purnell CA, Carter JM, Bhushan B, Gosain AK, et al. Algorithm for Airway Management in Patients With Pierre Robin Sequence. *J Craniofac Surg*. 2018 Jul;29(5):1187–92.
  100. Paes EC, Fouché JJ, Muradin MSM, Speleman L, Kon M, Breugem CC. Tracheostomy versus mandibular distraction osteogenesis in infants with Robin sequence: a comparative cost analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Mar;52(3):223–9.
  101. Runyan CM, Uribe-Rivera A, Karlea A, Meinzen-Derr J, Rothchild D, Saal H, et al. Cost Analysis of Mandibular Distraction versus Tracheostomy in Neonates with Pierre Robin Sequence. *Otolaryngol -- Head Neck Surg*. 2014 Nov 1;151(5):811–8.
  102. Logjes RJH, Breugem CC, Van Haaften G, Paes EC, Sperber GH, van den Boogaard M-JH, et al. The ontogeny of Robin sequence. *Am J Med Genet A*. 2018;176(6):1349–68.
  103. Liu Y-P, Behrents RG, Buschang PH. Mandibular growth, remodeling, and maturation during infancy and early childhood. *Angle Orthod*. 2010 Jan;80(1):97–105.
  104. Mao Z, Zhang N, Shu L, Cui Y. Imaging characteristics of the mandible and upper airway in children with Robin sequence and relationship to the treatment strategy. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2020 Feb 20 [cited 2020 Mar 6];0(0). Available from: [https://www.ijoms.com/article/S0901-5027\(20\)30054-0/abstract](https://www.ijoms.com/article/S0901-5027(20)30054-0/abstract)
  105. Susarla SM, Vasilakou N, Kapadia H, Egbert M, Hopper RA, Evans KN. Defining mandibular morphology in Robin sequence: A matched case-control study. *Am J Med Genet A*. 2017 Jul;173(7):1831–8.
  106. Rogers GF, Rogers G, Lim AAT, Mulliken JB, Padwa BL. Effect of a syndromic diagnosis on mandibular size and sagittal position in Robin sequence. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2009 Nov;67(11):2323–31.
  107. Gao Z, Chen Y, Li F, Li H, Liu J, Wu W, et al. A Novel Geometric Morphometric Analytical Method for Classifying Mandibular Morphology in Infants With Isolated Pierre Robin Sequence. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2020 Jan 7;
  108. Pfaff MJ, Metzler P, Kim Y, Steinbacher DM. Mandibular volumetric increase following distraction osteogenesis. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS*. 2014 Sep;67(9):1209–14.
  109. Susarla SM, Evans KN, Kapadia H, Vasilakou N, Egbert MA, Hopper RA. Distraction Osteogenesis Normalizes Mandibular Body-Symphysis Morphology in Infants With Robin Sequence. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2018;76(1):169–79.
  110. Mahrous Mohamed A, Al Bishri A, Haroun Mohamed A. Distraction osteogenesis as followed by CT scan in Pierre Robin sequence. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg*. 2011 Sep;39(6):412–9.
  111. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 776 p.
  112. Debiasi M, Stefani S, Duarte D, Duncan B. *Bioestatística e Epidemiologia Clínica*. In: *Clínica Médica: Consulta Rápida*. 5a ed. Porto Alegre, Brasil: Artmed; 2020.
  113. Callegari-Jacques S. *Bioestatística Princípios e Aplicações*. Porto Alegre, Brasil: Artmed; 2003. 255 p.



114. Rooijen-Bless A van, Hull E. Reader-friendly biomedical articles. How to write them ! + CD-rom. Third edition. Van Zuiden Communications; 2008. 72 p.
115. Chan C, Ng DK. Apnea-hypopnea index as the outcome variable in multiple linear regression analysis: statistical issues. *Pediatr Pulmonol.* 2007 Aug;42(8):711–5.
116. Bekisz JM, Fryml E, Flores RL. A Review of Randomized Controlled Trials in Cleft and Craniofacial Surgery. *J Craniofac Surg.* 2018 Mar;29(2):293–301.

## ARTIGO EM PORTUGUÊS

**Título:** Distração Osteogênica da Mandíbula e a Morfologia Mandibular em Pacientes com Sequência de Pierre Robin.

**Autores:** Daniele Walter Duarte, Iran Joel Fleith, Rogelio Carpes Pinheiro, Matheus Franco Machado, Eduardo Madalosso Zanin, Marcus Vinícius Martins Collares.

### Resumo

**Introdução:** A morfologia mandibular dos pacientes com sequência de Pierre Robin (SPR) é foco de investigação em diferentes cenários incluindo diagnóstico, terapêutico e quanto à sua relação com a disfunção respiratória. Esse estudo investiga a morfologia mandibular em todos esses cenários. **Métodos:** Coorte que incluiu 80 pacientes menores do que 3 meses com SPR e 46 controles atendidos entre 2009 e 2020 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Dados clínicos foram acessados em prontuários e as medidas morfológicas mandibulares foram realizadas no sistema IMPAX 6.0, AGFA Healthcare.

**Resultados:** Em análise controlada para sexo, idade e lado, os pacientes com SPR diferiram quanto à morfologia mandibular de ramo ( $p < 0,001$ ), corpo ( $p < 0,001$ ) e ângulo sinfisial ( $p < 0,001$ ) dos controles. A distração osteogênica mandibular promoveu alongamento ósseo efetivo com vetores oblíquos/horizontais, incremento de ao redor de 11% para ramo e 36% para corpo; e de 34% para ramo e 27,5% para corpo com vetores verticais. Vetores verticais foram utilizados em 28,2% dos pacientes. Em análise de regressão multivariada, o diagnóstico sindrômico aumentou o risco para necessidade de suporte ventilatório,  $RC = 8,60$  (1,41- 52,57),  $p = 0,02$ . **Conclusões:** Nossos dados reforçam as diferenças morfológicas mandibulares dos pacientes com sequência de Pierre Robin e controles já apontadas em estudos prévios, bem como a associação de diagnóstico sindrômico com piores desfechos respiratórios. A morfologia mandibular pós distração se alterou conforme os vetores utilizados, com vetores verticais, pouco explorados na literatura, mostrando considerável incremento de corpo e ramo mandibular. Dessa forma, vetores verticais são fortemente recomendáveis no caso de hipoplasia de ramo.

**Palavras-chave:** Sequência de Pierre Robin, síndrome de Pierre Robin, mandíbula, morfologia, disfunção respiratória, distração osteogênica da mandíbula.

## **Introdução:**

A SPR consiste na associação de micrognatia, glossoptose e disfunção respiratória com ou sem a presença de fenda palatina (1) (2) (3) (4) (5) . Múltiplas terapêuticas são propostas na literatura (6) (7) (8) (9) (10), sendo que uma das mais utilizadas nos centros de grande volume, no caso de indicação cirúrgica, é a distração osteogênica da mandíbula (6) (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19). Proposta por McCarthy in 1989 (20), e popularizada para aplicação em neonatos por outros autores (21) (22) (23), é a única que corrige a disfunção respiratória atuando na raiz do problema, alterando a morfologia mandibular desses pacientes e melhorando a disfunção respiratória (24) (25) (26) (27), sendo segura mesmo nos primeiros dias de vida (28).

A morfologia mandibular dos pacientes com SPR vem sendo foco de maior atenção nos últimos tempos em diferentes cenários de investigação. Esses cenários incluem basicamente sua comparação com controles normais (29) (30), comparação entre pacientes síndrômicos e não- síndrômicos (31), comparação de pré e pós-operatório de distração osteogênica da mandíbula (32) (33) (34) e análises no intuito de entender sua associação com o grau de disfunção respiratória nesses pacientes (35).

No entanto, destaca-se que o número de pacientes estudados nesses estudos foi pequeno e poucos autores diferenciaram pacientes com Pierre Robin isolado de síndrômicos (29) (30) (36), mesmo diante das evidências de que se tratam de grupos diferentes (31) (37) (38) (39) (40) (41). Quanto às investigações sobre resultados de pré e pós-operatório de distração mandibular, a maioria dos estudos teve como foco outros desfechos (14) (42), poucos investigaram medidas morfológicas (32) (33) (34) e apenas um estudo (43) investigou a aplicação de diferentes vetores de distração (32).

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre é referência no tratamento desta patologia, e realiza a cirurgia de distração osteogênica nesses pacientes desde de 2000, com uma média de atendimentos de 10 casos/ano nos últimos anos (14) (21) (44). Em nosso serviço, utilizamos vetores horizontais/ oblíquos para alongamento do corpo mandibular e também verticais no caso de hipoplasia de ramo. O objetivo do presente estudo é de investigar a morfologia mandibular dos pacientes com SPR em todos esses cenários e discutir as implicações desses resultados no tratamento desses pacientes.

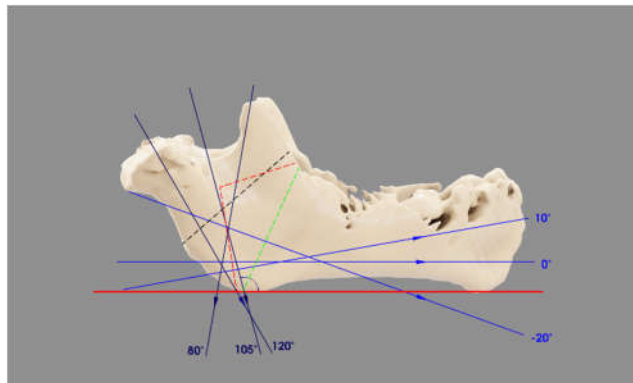
## **Material e Métodos:**

### Protocolo de Tratamento dos Pacientes

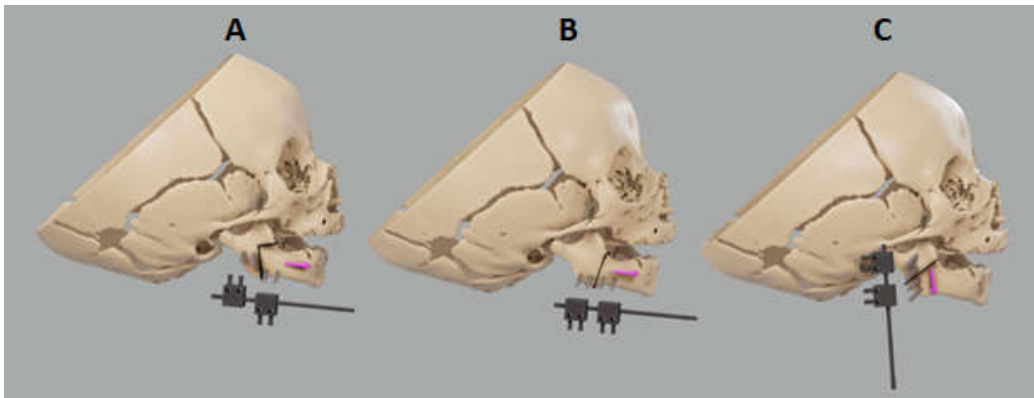
O protocolo de atendimento de pacientes com SPR em nossa instituição consiste em avaliação otorrinolaringológica com videonasolaringoscopia, com sono induzido, para avaliar o grau de glossoptose e outras alterações de via aérea (45) (46) (47). Avaliação pela pneumopediatria para realização de polissonografia, com exceção de pacientes com traqueostomia ou em suporte ventilatório, que não podem ser analisados por esse exame. Também avaliação fonoterápica para exame de deglutição e nutrição bem como estudo genético para pesquisa de síndromes associadas. Por fim, são feitos exame físico e tomografia computadorizada de ossos da face para análise da morfologia mandibular. Esses fatores em conjunto são ponderados pela equipe de cirurgia craniofacial para decidir sobre a necessidade de distração osteogênica da mandíbula, que é o procedimento de escolha sempre que confirmado diagnóstico associado à disfunção respiratória moderada à grave.

Nossa técnica de distração consiste no uso de aparelhos extra-orais neonatais unidirecionais da Engimplan®, posicionados via incisão submandibular de Risdon, próxima ao ângulo. A decisão sobre os vetores de distração varia conforme morfologia mandibular. Utilizamos a osteotomia em L invertido para distrações de corpo (horizontais/ oblíquas) sempre que factível (espaços adequados para os pinos) para maior proteção do nervo alveolar inferior e germes molares (48); ou oblíqua sobre o ângulo quando o L invertido não é possível. Também utilizamos a osteotomia horizontal sobre o ramo no caso de necessidade de distração com vetor vertical. Os vetores verticais variam de 80 a 120 graus e os horizontais/ oblíquos de 10 a -20 graus em relação ao plano mandibular (gônio ao mento). Figuras 1 e 2 mostram as inclinações máximas para cada vetor e as três diferentes osteotomias utilizadas e seus vetores, respectivamente.

**Figura 1:** Imagem esquemática das inclinações dos vetores de distração. Linhas pontilhadas representam as osteotomias e plano mandibular está em vermelho.



**Figura 2:** Osteotomias em L invertido (distrator com caixa invertida) (A) e osteotomia oblíqua em ângulo para vetores horizontais/ oblíquos (B) e osteotomia horizontal em ramo para vetores verticais (C).



Após a colocação do distrator, o protocolo segue o mesmo para todos os pacientes. Uma fase ativa de distração, iniciada 24 horas após a cirurgia, de 0,5mm duas vezes ao dia (1mm/dia), até os pacientes atingirem classe III de 2-3mm ou até o final do pino de distração associado à melhora clínica respiratória. Após, todos os pacientes seguem uma fase passiva de consolidação óssea de 30 dias até a retirada. Após essa fase, os pinos são removidos sob sedação.

Até 2012 em nosso serviço o protocolo consistia em realização de tomografia pós-operatória antes da remoção do distrator. Após essa data, as tomografias de controle passaram a ser evitadas para reduzir a exposição das crianças à radiação.

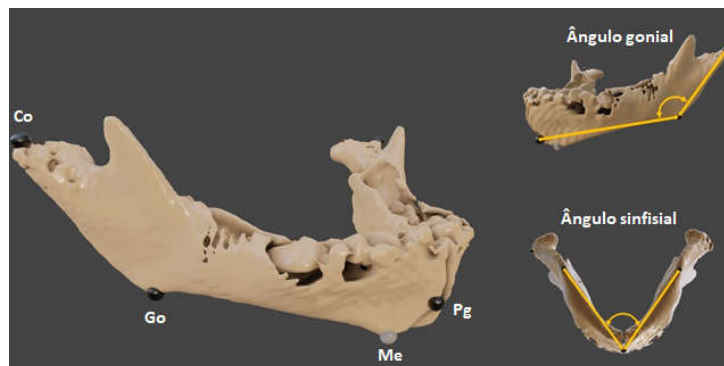
## Delineamento do Estudo

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de nossa instituição, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, via plataforma Brasil, plataforma nacional de ética em pesquisa sob o CAAE 17579418.5.0000.5327. Trata-se de uma coorte mista (49) com dados demográficos obtidos retrospectivamente de prontuários médicos e medidas tomográficas obtidas prospectivamente. Todas as tomografias de ossos da face e seios da face realizadas em crianças abaixo de 90 dias foram revisadas em busca de pacientes com sequência de Pierre Robin e controles que realizaram o exame por outras causas que não afetassem a mandíbula, de janeiro de 2009 a janeiro de 2020. As imagens dos exames foram armazenadas e medidas dentro do próprio sistema hospitalar Impax 6, da AGFA HealthCare, a partir das imagens tomográficas de reconstrução em 3D. O Quadro 1 representa os pontos de referências utilizados para medição de comprimento do ramo, comprimento do corpo, ângulo gonial e ângulo sinfisial e a figura 3 mostra esquematicamente estes pontos anatômicos e medidas. As imagens selecionadas para ilustrar esse artigo foram importadas em DICOM do sistema Impax 6, e editadas em um software de livre acesso, Blender.

**Quadro 1:** Pontos de Referência e definição para as medidas da mandíbula.

<b>Pontos de Referência</b>	<b>Definição</b>
<b>Côndilo (Co)</b>	Ponto mais superior do côndilo mandibular.
<b>Gônio (Go)</b>	Ponto mais externo- inferior na junção entre corpo e ramo.
<b>Pogônio (Pg)</b>	Ponto mais anterior na sínfise mandibular.
<b>Mento (Me)</b>	Ponto mais inferior na sínfise mandibular.
<b>Medidas</b>	<b>Definição</b>
<b>Tamanho do ramo (Co- Go)</b>	Distância em milímetros côndilo ao gônio.
<b>Tamanho do corpo (Go- Pg)</b>	Distância em milímetros gônio ao pogônio.
<b>Ângulo gonial (Co- Go- Pg)</b>	Formado entre côndilo ao gônio ao pogônio.
<b>Ângulo sinfisial anterior (Go- Pg- Go)</b>	Formado entre gônio ao pogônio ao gônio contralateral.
<b>Comprimento mandibular</b>	Soma de comprimento de ramo e corpo.

**Figura 3:** Figura esquemática dos pontos anatômicos utilizados e as medidas realizadas.



As medidas foram realizadas por um radiologista experiente e um cirurgião crânio-maxilo-facial, seguindo o mesmo protocolo.

As medições de pós-operatório consideradas neste estudo foram realizadas nos pacientes ainda com os distratores, em fase passiva, pré-remoção, portanto, em torno de 60 dias após a tomografia inicial se considerarmos período de ativação e consolidação. Nesse momento, pôde-se classificar os vetores em verticais ou oblíquos/horizontais, mas essa informação também foi considerada na descrição cirúrgica ou prontuário.

### Análise Estatística

Os dados foram armazenados em Excel®, Microsoft Inc., e as análises foram realizadas no SPSS®, versão 23.0, da IBM®. Dados categóricos foram representados por número absoluto e percentuais e comparados por qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Dados contínuos foram testados para normalidade e, se distribuição normal, representados por média e desvio padrão ou média e IC 95% e analisados por teste t de student ou correspondentes pareados, e, se não paramétricos, por mediana e intervalo interquartil (percentis 25 e 75) e analisados por teste U de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis.

Para a comparação de grupos controlada para sexo, idade e lado utilizou-se um modelo de equações de estimação generalizados. No caso da comparação entre três grupos, o teste de Bonferroni foi aplicado.

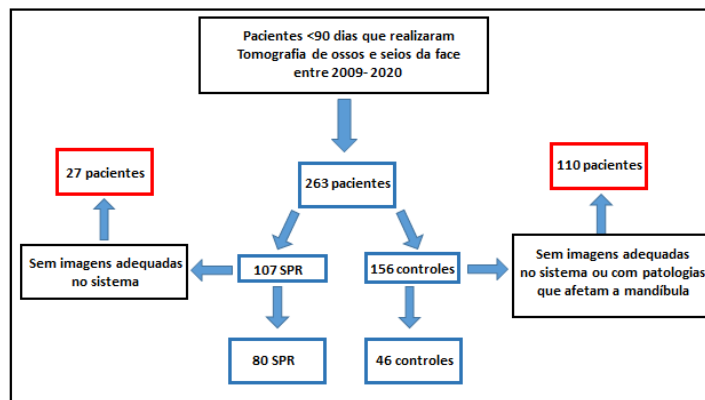
Para conferência da concordância entre os aferidores das medidas tomográficas, o método de Bland-Altman foi aplicado para investigar e corrigir possíveis erros sistemáticos de medida.

Para a análise da relação entre a mandíbula e a disfunção respiratória criou-se um modelo de regressão logística multinomial no qual o desfecho de interesse foi dividido nos seguintes grupos conforme severidade: Grupo 1: índice de apneia e hipopneia (IAH) inferior ou igual a 10, Grupo 2: IAH de 10 a 20, Grupo 3: IAH maior ou igual a 20 e Grupo 4: pacientes com suporte ventilatório (intubação, traqueostomia ou CPAP). Todas as variáveis explicativas que poderiam afetar a função respiratória foram incluídas nesta análise multivariada conforme embasamento teórico ou se apresentassem  $p < 0.20$  na análise univariada.

## Resultados:

Entre janeiro de 2009 e janeiro de 2020 foram identificados 263 pacientes menores do que 90 dias que realizaram tomografias de ossos da face, com potencial de identificação completa da mandíbula. Desses, 107 pacientes foram diagnosticados com sequência de Pierre Robin. Dos restantes 156, foram excluídos pacientes com cranifacioestenoses sindrômicas, querubismo, microssomias e pacientes nos quais parte da mandíbula não tinha imagens completas no exame. Restando no final do processo 126 pacientes com tomografias disponíveis, sendo 80 pacientes com sequência de Pierre Robin e 46 controles. O quadro 2 mostra o organograma da casuística e tabela 1 representa dados demográficos dos pacientes com sequência de Pierre Robin e controles.

**Quadro 2:** Organograma da casuística.





**Tabela 1:** Dados demográficos pacientes com SPR (n= 80) e controles (n= 46).

Variável	Sequência de Pierre Robin n (%) / Md (IIQ)	Controles n (%) /Md (IIQ)	p
<b>Sexo</b> *	Masculino 51 (63,7)	Masculino 23 (50,0)	0,085*
<b>Idade na Tomografia (em dias) *</b>	37,00 (21,00 – 55,00)*	28,00 (11,00- 55,00)*	0,153*
<b>Tipo de Pierre Robin Ou patologia controle</b>	<b>Isolado</b> 47 (58,8) <b>Sindrômicos</b> 22 (27,5) Stickler 5 (22,7) Möebius 4 (18,2) Treacher Collins 3 (13,6) Outros 10 (45,5) <b>Plus</b> 11 (13,8)	Cranioestenoses 6 (13,04) Atresia coanas 3 (6,52) Microforma de hoprosencefalia 8 (17,39) Trauma 5 (10,86) Microcefalia 3 (6,52) Tumores 4 (8,70) Infecção 4 (8,70) Outros 13 (28,26)	-
<b>Presença de fenda palatina</b>	28 (35,00)	Não se aplica	-
<b>Alteração de via aérea associada</b>	12 (15,00)	Não se aplica	-
<b>Distração osteogênica</b>	70 (87,50)	Não se aplica	-

\*Dados não paramétricos conforme teste Shapiro- Wilk, teste U de Wilcoxon Mann-Whitney representados por mediana e intervalo interquartil.

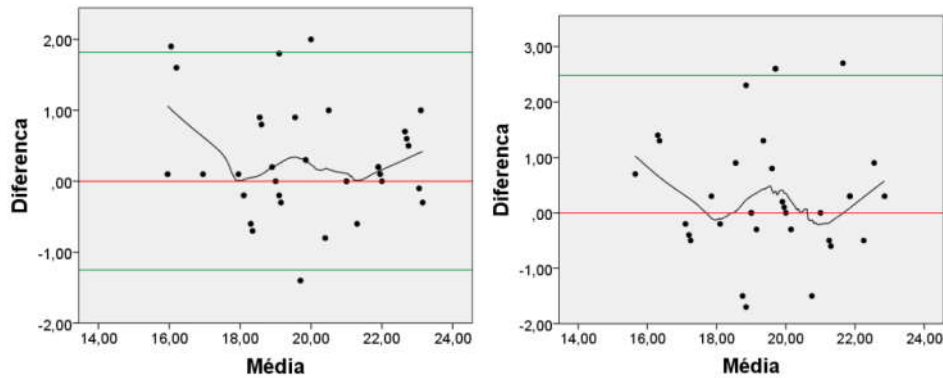
\*Teste exato de Fisher

Antes das comparações das medidas tomográficas, para verificar a confiabilidade e reprodutibilidade do método de aferição das medidas mandibulares, dois examinadores independentes fizeram medidas de 34 pacientes (pouco mais de 25% da amostra total) no grupo de pacientes com sequência de Pierre Robin, um radiologista experiente e um cirurgião crânio-maxilo- facial. As medidas foram comparadas para avaliar a concordância entre os aferidores através do método de Bland-Altman. Apesar de as medidas de ramo e ângulo gonial terem diferido significativamente entre os examinadores, a média de erro maior encontrada foi de 0,33 mm e de 1,46 graus. Para as medidas do corpo mandibular o erro entre examinadores foi não significativo. Além disso, a correlação intra-classe conforme as medidas foram todas estatisticamente significativas e acima de 0,80, sendo consideradas elevadas. A tabela 2 expõe esses resultados. Os gráficos conforme Bland-Altman são expostos para cada uma das medidas realizadas pelos dois examinadores (gráficos 1-3).

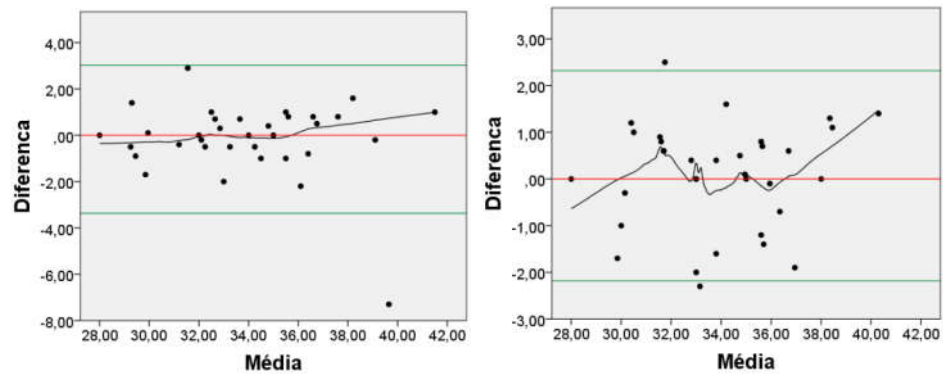
**Tabela 2:** Resultados da concordância inter- examinador para as medidas as tomográficas (n=34).

Medida	Correlação intra- classe (IC 95%)	p	Erro de Medição $\mu$ (IC 95%)	p
Ramo D	0,93 (0,85- 0,96)	< 0,001	0,28 (0,01- 0,56)	0,039
Ramo E	0,84 (0,70- 0,92)	< 0,001	0,33 (-0,06- 0,71)	0,093
Corpo D	0,88 (0,78- 0,94)	< 0,001	-0,17(-0,74- 0,40)	0,55
Corpo E	0,93 (0,86- 0,96)	< 0,001	0,07 (-0,33- 0,47)	0,73
Ângulo D	0,96 (0,85- 0,98)	< 0,001	1,46 (0,73- 2,20)	< 0,001
Ângulo E	0,98 (0,91- 0,99)	< 0,001	1,20 (0,27- 0,66)	< 0,001

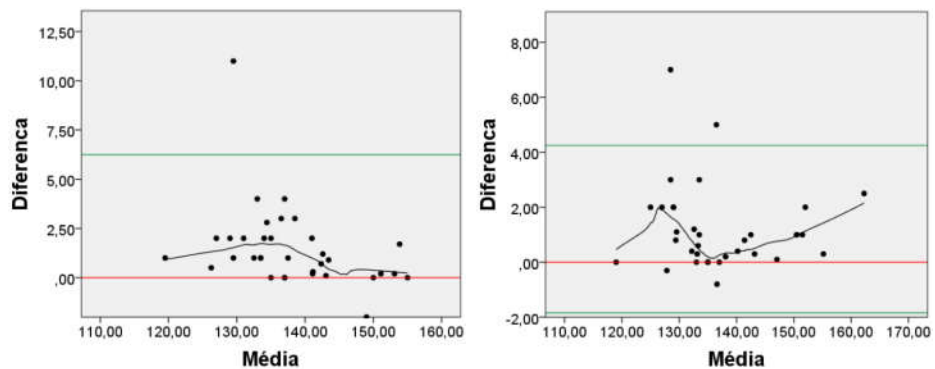
**Gráfico1:** Bland- Altman para ramo direito e ramo esquerdo.



**Gráfico 2:** Bland- Altman para corpo direito e corpo esquerdo.



**Gráfico 3:** Bland- Altman para o ângulo gonial direito e ângulo gonial esquerdo.



Os pacientes “outliers” (fora da curva esperada) foram analisados em busca em erros sistemáticos de aferição entre os examinadores, sendo o radiologista considerado o padrão-ouro. Após essa conferência, as medidas de toda a coorte foram refeitas com os padrões de medidas ajustados entre os aferidores.

### Comparação da Morfologia Mandibular entre pacientes com SPR isolado, pacientes com SPR sindrômicos e controles.

A tabela 3 expressa a comparação entre SPR e controles controlado para sexo, idade e também lado. Houve diferença significativa entre lado esquerdo e direito e este também foi controlado nas equações de estimação generalizadas abaixo.

**Tabela 3:** Comparação da morfologia mandibular de pacientes com SPR (n= 80) e controles (n=46).

Variável	SPR - $\mu$ (IC 95%)	Controles- $\mu$ (IC 95%)	p
Ramo (mm)	20,07 (19,61- 20,54)	21,39 (20,86- 21,92)	<0,001
Corpo (mm)	30,62 (29,99- 31,26)	34,64 (33,79- 35,50)	<0,001
Ângulo gonial	135,87 (134,12- 137,62)	135,75 (134,04- 137,47)	0,928
Ângulo sinfisial	94,16 (92,29- 96,02)	86,66 (84,25- 89,07)	<0,001

Dados controlados para sexo, idade ( $\mu$  37,04 dias) e lado.

A comparação entre SPR isolado, sindrômico e controles, novamente feita por um modelo de equações de estimação generalizadas controlado para sexo, idade e lado (esquerdo e direito) é representada na Tabela 4 e nos gráficos 4-7, que exprimem resultados dois a dois.

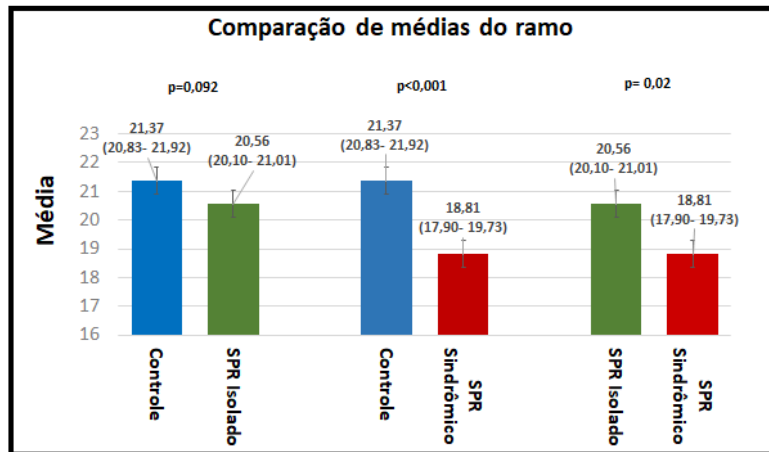
**Tabela 4:** Comparação pacientes com SPR isolados (n=58), sindrômicos (n= 22) e grupo controle (n=46).

Variável	SPR isolado	SPR sindrômico	Controles	p
	n (%) / $\mu$ (IC95%)/ Md (IIQ)	n (%) / $\mu$ (IC95%)/ Md (IIQ)	n (%) / $\mu$ (IC95%)/ Md (IIQ)	
<b>Sexo*</b>	Feminino 22 (37,9) Masculino 36 (62,1)	Feminino 7 (31,8) Masculino 15 (68,2)	Feminino 23 (50,0) Masculino 23 (50,0)	0,75
<b>Idade no momento da tomografia (dias)<sup>§</sup></b>	42 (26,75- 64,00)	33 (12,25- 49,75)	28,00 (11,00- 54,25)	0,043

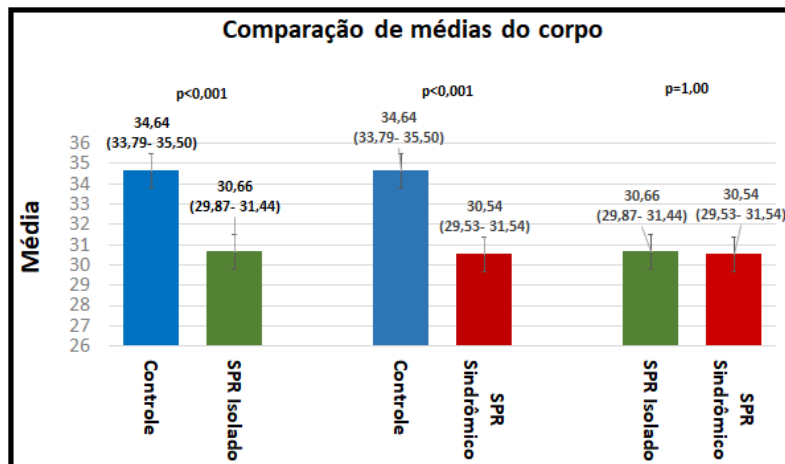
\* Dados analisados por qui-quadrado

§ Dados não paramétricos, analisados por Kruskal-Wallis, representados por Md (IIQ)

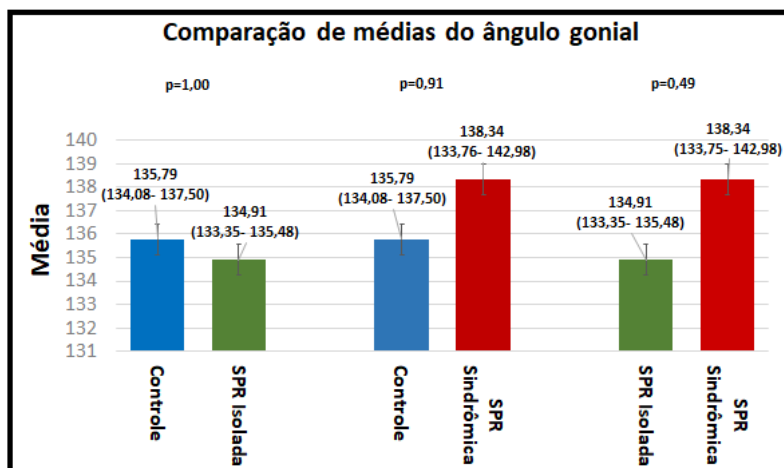
**Gráfico 4:** Média das medidas de ramo controlado para sexo, idade e lado conforme grupos.



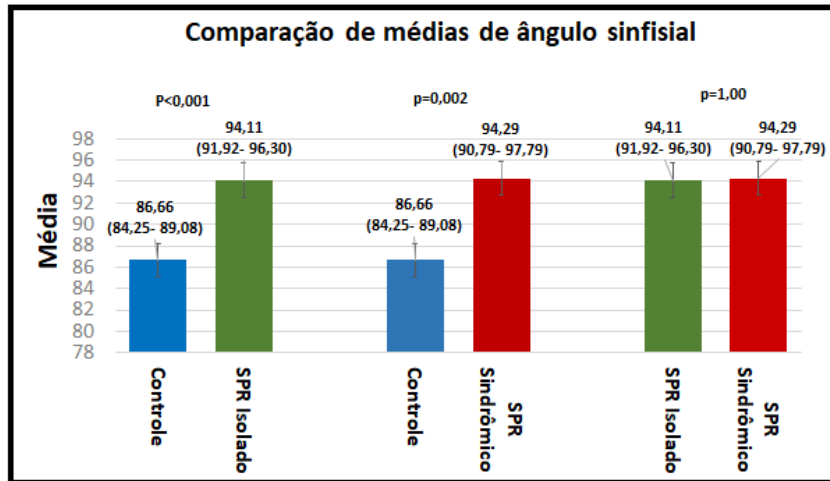
**Gráfico 5:** Média das medidas do corpo controlado para sexo, idade e lado conforme grupos.



**Gráfico 6:** Média das medidas de ângulo gonial controlado para sexo, idade e lado conforme grupos.



**Gráfico 7:** Média das medidas de ângulo sinfial controlado para sexo, idade e lado conforme grupos.



Nestas análises observamos que os pacientes com SPR diferiram dos controles quanto a ambos tamanhos do corpo ( $p < 0,001$ ) e do ramo ( $p < 0,001$ ), bem como quanto ao ângulo sinfial ( $p < 0,001$ ). Ao separarmos os síndrômicos dos isolados, vemos que esses diferiram quanto a controles ( $p < 0,001$ ) e SPR isolados ( $p = 0,02$ ) quanto ao ramo, com este seguimento mais hipoplásico. Apesar de não termos encontrado significância estatística, os síndrômicos também tenderam a ângulos goniais mais obtusos.

A figura 4 mostra exemplos de uma mandíbula de um paciente com SPR isolado, um SPR síndrômico e um paciente controle sem patologia mandibular para ilustrar essas diferenças aqui demonstradas.

**Figura 4:** Mandíbula de paciente com SPR isolado, síndrômico e controle em vista lateral e inferior.



### Morfologia mandibular pós- distração osteogênica e vetores de distração.

Dos 80 pacientes com SPR incluídos neste estudo, 70 (87,5%) realizaram distração osteogênica de mandíbula. O tempo de distração teve mediana de 31,5 dias (IIQ 24,3 – 43,0), segundo informação de 40 pacientes e o tempo até a nova tomografia teve mediana de 70 dias (IIQ 55,0- 82,0). Em 31 pacientes foi possível encontrar as medidas da tomografia no pré e no pós-operatório e em 15 pacientes os resultados de polissonografia. A tabela 5 compara esses 31 pacientes quanto à morfologia mandibular pré e pós-operatória e em 15 pacientes os resultados da polissonografia. Em 17 pacientes esse dado não estava disponível por necessidade suporte ventilatório ao diagnóstico. Nesta análise consideramos ambos lados direito e esquerdo separadamente.

**Tabela 5:** Resultados de morfologia mandibular de pré e pós-operatório de DOM (n=31 pacientes) e resultados de polissonografia (n=15).

Variável	Pré- distração $\mu$ (DP)/ Md (IIQ)	Pós- distração $\mu$ (DP)/ Md (IIQ)	p
Ramo direito	20,23 (2,35)	23,98 (4,19)	<0,001
Corpo direito	30,61 (2,29)	40,72 (3,42)	<0,001
Ângulo gonial direito	135,50 (8,17)	136,97 (9,78)	0,369
Ramo esquerdo	19,89 (2,35)	23,73 (3,49)	<0,001
Corpo esquerdo	30,87 (2,41)	41,17 (4,20)	<0,001
Ângulo gonial esquerdo	135,72 (9,45)	136,16 (10,13)	0,809
Ângulo sinfissial	92,00 (8,64)	94,91 (8,96)	0,118
IAH*	15,9 (10,80- 23,30)	2,40 (0,60-4,90)	<0,001
Saturação mínima*	77,00 (73,00-84,00)	89,00 (80,00-92,00)	0,008

Variáveis com Teste Shapiro- Wilk não significativo, representadas por média e desvio padrão e comparadas com Teste t de student para amostras pareadas

\*Teste Shapiro-Wilk significativo, representado por mediana e intervalo interquartil e comparada por teste t para amostras relacionadas de Wilcoxon

Informação sobre os vetores de distração foram encontrados para 39 pacientes, sendo 26 horizontais/ oblíquos (66,7%) para alongamento prioritariamente do corpo mandibular e 11 verticais (28,2%) para alongamento do ramo, e em dois pacientes os vetores foram assimétricos (5,1%). Excluídos esses casos de vetores assimétricos, a tabela 6 compara morfologia mandibular no pré e pós-operatório entre diferentes vetores e a tabela 7 o pré e pós-operatório do mesmo vetor.

**Tabela 6:** Comparação da Morfologia mandibular entre vetores horizontais e verticais no pré e no pós-operatório.

Variável	Horizontal (n=26)	Vertical (n=11)	p	Horizontal (n=20)	Vertical (n=9)	p
	Pré- distração $\mu$ (DP)	Pré- distração $\mu$ (DP)		Pós- distração $\mu$ (DP)	Pós- distração $\mu$ (DP)	
Ramo D	20,72 (2,12)	20,01 (2,43)	0,43	23,02 (3,66)	26,80 (4,40)	0,02
Corpo D	30,84 (2,53)	30,22 (3,21)	0,53	41,97 (3,95)	38,54 (4,42)	0,05
Ângulo gonial D	134,69 (7,10)	134,09 (9,79)	0,84	137,30 (10,08)	133,33 (8,51)	0,31
Ramo E	20,46 (2,18)	19,92 (2,18)	0,55	22,79 (3,26)	25,91 (3,20)	0,02
Corpo E	31,39 (2,53)	29,93 (2,24)	0,15	42,36 (4,07)	39,08 (4,35)	0,06
Ângulo gonial E	135,15 (8,26)	134,27 (9,95)	0,78	136,85 (11,02)	133,78 (9,37)	0,47
Ângulo sinfisial	93,69 (8,38)	91,67 (9,50)	0,52	94,49 (8,80)	93,06 (7,12)	0,67

Teste Shapiro- Wilk não significativo, representadas por  $\mu$  (DP) e comparadas por Teste t para amostras independentes

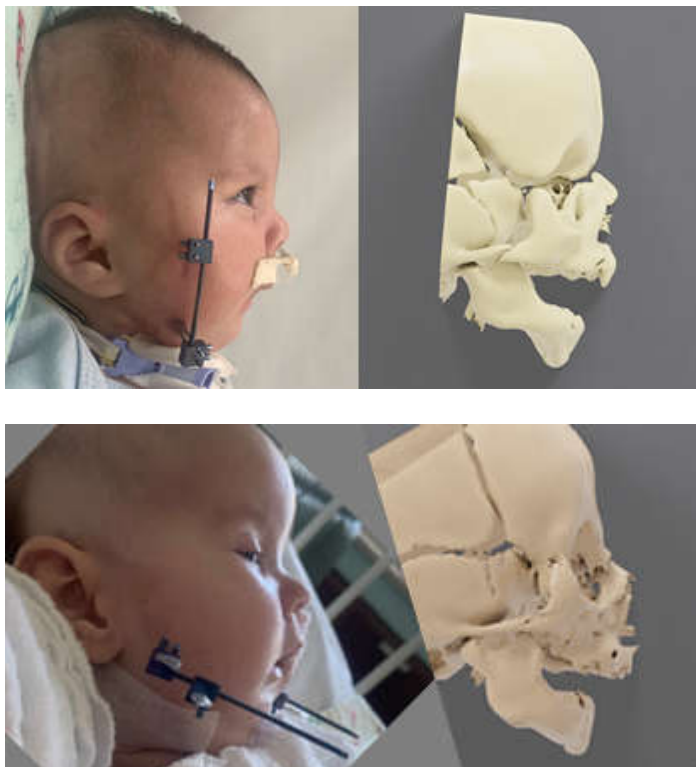
**Tabela 7:** Comparação entre morfologia mandibular no pré e pós-operatório para o mesmo vetor.

Variável	Horizontal (n=20)	Horizontal (n=20)	p	Vertical (n=9)	Vertical (n=9)	p*
	Pré-distração $\mu$ (DP)	Pós- distração $\mu$ (DP)		Pré-distração $\mu$ (DP)	Pós- distração $\mu$ (DP)	
Ramo D	20,72 (2,12)	23,02 (3,66)	0,036	20,01 (2,43)	26,80 (4,40)	0,002
Corpo D	30,84 (2,53)	41,97 (3,95)	0,001	30,22 (3,21)	38,54 (4,42)	0,002
Ângulo gonial D	134,25 (7,80)	137,30 (10,08)	0,148	135,78 (8,93)	133,33 (8,51)	0,451
Ramo E	20,46 (2,18)	22,79 (3,26)	0,019	19,92 (2,18)	25,91 (3,20)	0,001
Corpo E	31,39 (2,53)	42,36 (4,07)	0,001	29,93 (2,24)	39,08 (4,35)	0,002
Ângulo gonial E	134,75 (9,21)	136,85 (11,02)	0,346	135,56 (10,51)	133,78 (9,37)	0,677
Ângulo sinfisial	93,12 (8,38)	94,49 (8,80)	0,391	91,81 (9,99)	93,06 (7,12)	0,587

Teste Shapiro- Wilk não significativo, representadas por  $\mu$  (DP) e comparadas por Teste t para amostras pareadas.

Na tabela 6 vemos que não houve diferença na morfologia mandibular no pré-operatório de paciente com vetores horizontais e verticais, mas os de vetores verticais tenderam a corpo e ramo mais curtos. Conforme esperado, quando comparados, os pacientes com vetores horizontais tiveram maior acréscimo de corpo do que os pacientes de vetores verticais; ao passo que os pacientes com vetores verticais por sua vez tiveram maiores acréscimos de ramo que os de vetores horizontais. Contudo, na tabela 7 chama atenção que quando comparamos o pré e pós-operatórios do mesmo vetor, em ambos há acréscimo significativo tanto de ramo quanto de corpo. Para os vetores horizontais houve incremento de 11% no ramo e de 36% no corpo, e para os verticais de 34% para o ramo e de 27,5% para o corpo, se considerarmos o lado direito.

**Figura 5:** Exemplos de mandíbula considerada com ramo pequeno e mandíbula considerada com corpo pequeno e respectivos vetores de distração vertical e horizontal/ oblíquo.



### **Relação entre Morfologia Mandibular e Disfunção Respiratória**

Esta análise foi feita através da inclusão manual de variáveis preditoras, conforme embasamento teórico, que poderiam influenciar a disfunção respiratória nestes pacientes e testadas em modelo univariado e multivariado. Todas que passaram ao modelo multivariado, tinham  $p < 0,2$  em pelo menos um dos grupos de gravidade, exceto presença de outras anomalias respiratórias. Contudo, decidiu-se manter esta variável no modelo multivariado por sua conhecida influência no desfecho.

As medidas de ramo e corpo foram resumidas em uma variável apenas, o comprimento mandibular que resultou da soma das medidas de ramo e corpo, e nesse caso, utilizamos o lado direito, apesar de o lado esquerdo ter sido testado também sem alterações importantes de resultado. Testamos utilizar ramo e corpo separadamente, porém a agregação dessa informação forneceu um modelo mais estável, gerando menos informações.



**Tabela 8:** Regressão logística multinomial com análise univariada e multivariada conforme quatro grupos de severidade de disfunção respiratória com a categoria de referência IAH <10.

Modelo Univariado			Modelo Multivariado		
Variável	RC (IC95%)	p	Variável	RC (IC95%)	p
<b>IAH 10-20</b>					
Sexo	1,75 (0,40- 7,58)	0,45	Sexo	1,78 (0,37- 8,60)	0,47
Idade	1,01 (0,98- 1,05)	0,35	Idade	1,01 (0,98- 1,05)	0,42
Fenda palatina	2,18 (0,51- 9,36)	0,29	Fenda palatina	2,63 (0,57-12,13)	0,22
Alterações de Via Aérea	0,39 (0,03- 4,74)	0,46	Alterações de Via Aérea	0,23 (0,02- 3,42)	0,29
Síndrome Associada	0,79 (0,18-3,42)	0,75	Síndrome Associada	0,66 (0,12- 3,36)	0,62
Comprimento mandibular	0,89 (0,72- 1,08)	0,25	Comprimento mandibular	0,93 (0,75- 1,16)	0,53
<b>IAH &gt;20</b>					
Sexo	1,64 (0,36-7,38)	0,52	Sexo	1,32 (0,24- 7,20)	0,75
Idade	1,02 (0,99- 1,06)	0,17	Idade	1,03 (0,99- 1,07)	0,20
Fenda palatina	0,92 (0,19- 4,54)	0,92	Fenda palatina	0,65 (0,12- 3,62)	0,62
Alterações de Via Aérea	2,92 (0,48- 17,86)	0,25	Alterações de Via Aérea	3,89 (0,53- 28,81)	0,18
Síndrome Associada	1,97 (0,47- 8,11)	0,36	Síndrome Associada	2,46 (0,48- 12,52)	0,29
Comprimento mandibular	0,89 (0,72- 1,09)	0,26	Comprimento mandibular	0,94 (0,76- 1,17)	0,59
<b>Suporte ventilatório</b>					
Sexo	4,29 (0,96- 18,97)	0,06	Sexo	5,58 (0,96- 32,49)	0,06
Idade	1,01 (0,98- 1,04)	0,54	Idade	1,02 (0,98- 1,05)	0,47
Fenda palatina	2,67 (0,61- 11,70)	0,19	Fenda palatina	2,21 (0,40- 12,26)	0,36
Alterações de Via Aérea	1,50 (0,22- 10,40)	0,68	Alterações de Via Aérea	1,13 (0,11- 11,98)	0,92
Síndrome Associada	7,15 (1,53- 33,37)	0,01	Síndrome Associada	8,60 (1,41- 52,57)	0,02
Comprimento mandibular	0,73 (0,58- 0,92)	< 0,01	Comprimento mandibular	0,91(0,70- 1,17)	0,45

Conforme estes resultados tanto o comprimento mandibular como a presença de diagnóstico síndrome se relacionaram com a categoria mais grave de disfunção respiratória (necessidade de suporte ventilatório) em comparação à categoria de referência (IAH<10). Com o diagnóstico síndrome aumentando o risco de estar na categoria mais grave (RC= 7,15; p=0,01) e o aumento do comprimento mandibular sendo protetor, diminuindo o risco de estar na categoria mais grave (RC= 0,73 p<0,01) em análise univariada. Porém, após controle para as demais variáveis, apenas o diagnóstico síndrome manteve-se como preditor independente para necessidade de suporte ventilatório (p<0,02).

### Discussão:

Nossos resultados vêm em concordância com estudos prévios sobre morfologia mandibular que demonstraram que os pacientes com SPR possuem mandíbulas hipoplásicas às custas de todos os segmentos (29), e com ângulo

sinfissial maior conferindo à mandíbula um formato achatado (30). Nesse estudo ainda demonstramos a importância de separar os pacientes síndrômicos dos não síndrômicos, uma vez que representam um grupo especial e com morfologia mandibular diferente (31). Mao *et al.* destacam que pacientes com ramos mais hipoplásicos tiveram maior chance de necessitar de cirurgia, mas em seu estudo não diferencia pacientes síndrômicos de não síndrômicos (36). Estes pacientes com ramos pequenos tendem a ter desfecho mais grave, mas o fato de este achado ser também mais comum em pacientes síndrômicos, sabidamente com piores desfechos de mortalidade (39) e de resultados de distração (40), confundem esses resultados.

Quanto ao ângulo gonial, não encontramos ângulos mais obtusos nos pacientes com SPR conforme estudos prévios (29), porém encontramos essa tendência nos pacientes síndrômicos. Essa diferença de achados pode se dever à comparação com estudos nos quais os autores não separaram pacientes síndrômicos de não-síndrômicos ao avaliar a morfologia mandibular (29) (36).

Quanto aos vetores de distração, nosso estudo é o único que se propôs a avaliar vetores verticais. Zellner *et al.* (32) compararam vetores oblíquos e horizontais não encontrando diferenças entre os mesmos em termos de ganho de volume mandibular e de desfechos respiratórios. Estes autores classificaram os vetores de 1 a 10 graus do plano mandibular como horizontais e de 10 a 21 graus como oblíquos. Porém, esses vetores, ao nosso ver, são praticamente iguais, e têm a mesma função de alongar o corpo mandibular. Por isso em nosso estudo esses vetores foram colocados no mesmo grupo. Como demonstrado aqui, em torno de 30% dos nossos vetores foram verticais, apesar de pouco difundido seu uso na literatura para pacientes com SPR. E isso é reforçado na revisão de Ow *et al.* (27) e Flores *et al.* (19), que descrevem os vetores verticais como incomuns para tratamento de pacientes com SPR, considerando uma doença que afeta prioritariamente o componente do corpo mandibular. Porém, como demonstramos nesse estudo, bem como demonstraram outros autores, o componente do ramo também é afetado em um número significativo de casos. E se verificamos os primeiros relatos do uso de distração mandibular de Collares *et al.* (21), Denny *et al.* (22) e também de outros autores (50), apesar desses autores não discutirem especificamente vetores de distração nessas publicações, vemos pelas imagens dos pacientes e pela descrição de sua

técnica que se trataram de vetores prioritariamente verticais. Denny *et al.* (51), em artigo posterior, preconiza um vetor prioritariamente vertical de em torno de 45 graus com a base do crânio, como o mais efetivo em promover um movimento combinado para baixo e para a frente que segundo ele seria o ideal para esses pacientes. Convém destacar, que os resultados desses estudos todos foram de resolução do quadro respiratório e prevenção de traqueostomia, confirmando a efetividade de vetores verticais.

Em nossos achados demonstramos que tanto com vetores horizontais/oblíquos quanto com os verticais há incremento de ambos segmentos de ramo e corpo. No entanto, não podemos deixar de considerar que deve ter havido crescimento mandibular natural nesse período entre uma imagem e outra, que em nosso estudo teve mediana de diferença de tempo de 70 dias. Sabemos pelo estudo de Liu *et al.* (52) que a maior taxa de crescimento mandibular ocorre nos primeiros 6 meses, e que o ramo é o componente mais imaturo e com a maior taxa de crescimento, fechando o ângulo gonial com o desenvolvimento mandibular. Nesse caso, não podemos excluir que o incremento de 11% encontrado no ramo após vetores horizontais/oblíquos seja fruto de crescimento mandibular neste período, porém consideramos improvável que o incremento de 27,5% encontrado para corpo no caso dos vetores verticais seja resultado apenas de crescimento natural nesse período. Mahrous *et al.* (34) descrevem uma média de 18 % de incremento para ramo e de 22% para corpo, mas não separam diferentes inclinações vetoriais. Em seu estudo, contudo, chamam atenção para uma questão muito importante, a de que nas mandíbulas maleáveis e de alta plasticidade dos neonatos, os vetores unidirecionais que inicialmente podem levar a discrepâncias maxilo-mandibulares, no médio e longo prazo, finalizam com uma boa relação maxilo-mandibular (34). Observamos isso especialmente nos vetores verticais que aplicamos, inicialmente uma mordida aberta posterior que, por falta de contenção dentária em neonatos e pela alta plasticidade, é seguida de deslizamento anterior da mandíbula com melhora da relação maxilo-mandibular e da disfunção respiratória. Isso está de acordo com este nosso achado de incremento considerável no corpo desses pacientes. Contudo, convém destacar que nestes pacientes em que ambos os componentes de ramo e corpo estão afetados, o que muitas vezes se associa ao diagnóstico sindrômico, são os pacientes com maior risco de necessitar de

uma nova distração com vetor horizontal. No entanto, isso parece se relacionar mais ao diagnóstico sindrômico, do que com uma menor eficácia do vetor vertical, uma vez que essa relação é um achado comum também nos estudos que utilizam vetores horizontais. Este conceito, no entanto, merece melhor investigação. Destacamos que nenhum paciente em que aplicamos vetores verticais retornou com queixas de dor ou limitação de função na articulação temporomandibular.

Outro estudo de morfologia mandibular que merece destaque nesta discussão é o estudo de Gao *et al.* (53). Nesse estudo os autores sugerem um novo método de avaliação da morfologia mandibular aplicado em pacientes com SPR isolado. Como ele utiliza uma metodologia completamente diferente do nosso estudo e dos demais, comparações diretas de resultados ficam prejudicadas. Apesar das dificuldades nas comparações diretas de medição morfológica mandibular, esses autores trazem dados importantes e conseguem separar os 150 pacientes com SPR isolado estudados em 3 grupos morfológicos: um com corpo pequeno, o segundo com corpo pequeno e ângulo gonial aumentado e um terceiro com ramo e corpo pequeno. Ao final, sugere diferentes osteotomias conforme as morfologias mandibulares encontradas. Concordamos com o conceito destes autores de que o planejamento da distração mandibular deve ser dirigido à morfologia mandibular. E também nos deparamos com pacientes com SPR isolado e ramos pequenos, porém, não muito frequentemente. E nós também planejamos as osteotomias e vetores conforme a morfologia mandibular através das três técnicas aqui descritas, que nos permitem todos os vetores de distração possíveis seja para ramo ou corpo. Porém, não concordamos com a proposição desses autores (53) de que o formato da osteotomia influencie consideravelmente na morfologia mandibular final. A morfologia final é ditada basicamente pelo vetor de distração, e a osteotomia a ser feita deve ser a que melhor preserve as estruturas em risco como germes molares e o nervo alveolar inferior. Por isso, optamos pela osteotomia em L invertido no ramo para vetores horizontais/ oblíquos, e horizontal sobre o ramo para os verticais; reservando a osteotomia oblíqua sobre o ângulo como exceção. O ângulo gonial, que é tratado por esses autores com uma complexa osteotomia curvilínea, em nossa prática, é tratado pelo controle de inclinação desses vetores.

Quanto à relação entre disfunção respiratória e sua relação com a mandíbula encontramos apenas o estudo de Morice *et al.* (35), que graduaram a retrognatia em leve, moderada e severa através de fotos laterais sem encontrar relação entre a retrognatia e disfunção respiratória. Outros autores, da mesma forma, não encontraram relação entre o grau de insuficiência respiratória com outras características dos pacientes com SPR. Manica *et al.* (54) e de Souza *et al.* (55), por exemplo, não encontraram relação entre o grau de glossoptose com parâmetros clínicos de insuficiência ventilatória de Cole *et al.* (56). Também não parece haver relação entre a presença de fenda palatina (57) e o grau de insuficiência ventilatória. Os achados apenas apontam como preditores de gravidade da disfunção respiratória a presença de diagnóstico sindrômico (35), apesar de alguns autores não terem encontrado essa relação (58). Em nossos achados encontramos relação forte com o diagnóstico sindrômico e o risco de quadro respiratório mais grave necessitando traqueostomia, intubação ou (*continuous positive airway pressure*) CPAP em concordância com esses achados. Porém, na nossa análise isso também apareceu para o comprimento mandibular na análise univariada mostrando que incrementos no tamanho na mandíbula são fator protetor para necessidade suporte ventilatório comparado ao grupo com IAH<10. Contudo, essa significância não se manteve na análise multivariada. De qualquer maneira, acreditamos que não podemos excluir que o tamanho da mandíbula se relacione com a disfunção respiratória. Porém, para encontrar seu impacto seria necessário um número maior de indivíduos, bem como, idealmente, realizar esta análise tendo como categoria de referência algo próximo da população normal, como pacientes com IAH com disfunção leve, inferior a 5 eventos. Outra alternativa seria a não categorização do IAH, porém o IAH não possui distribuição adequada para modelos de regressão linear (59). Além disso, a divisão em grupos permitiu criar uma quarta categoria de severidade não perdendo os pacientes que não puderam realizar polissonografia por estarem em suporte ventilatório. Apesar de a literatura referir que os parâmetros de saturação da polissonografia (60) se correlacionariam melhor com a gravidade clínica, em termos de categorização, o IAH foi o parâmetro mais adequado para esta análise. Como só há pacientes doentes em nosso modelo, não foi possível utilizar a categorização em leve (IAH< 5), moderado (IAH entre 5-10) e grave (IAH>10) proposto na literatura (61) (62) para graduar a disfunção

respiratória, sob a pena de o primeiro grupo não possuir número suficiente de indivíduos para comparação, sem o risco de resultados espúrios. Estudos maiores são necessários para avaliar como os diferentes componentes mandibulares, ramo e corpo separadamente, influenciam a disfunção respiratória nesses pacientes.

Por fim, nosso estudo possui limitações encontradas por autores prévios como uso de controles com outras patologias, utilização de dados através de busca retrospectiva e não cegamento dos aferidores das medidas tomográficas (43). Essas limitações devem ser consideradas na interpretação final dos resultados.

### **Conclusão:**

As mandíbulas de pacientes com SPR diferem consideravelmente da população de controles sem patologia mandibular, bem como entre pacientes sindrômicos e não sindrômicos. A distração osteogênica é um procedimento efetivo com ambos os vetores horizontais/ oblíquos e bem como verticais. Vetores verticais foram escolhidos em torno de 30% dos casos. Nossos achados apontam que os vetores de distração devem ser escolhidos conforme morfologia mandibular. Em relação aos preditores de disfunção respiratória, o comprimento mandibular pode estar associado à disfunção respiratória nesses pacientes, apesar de nossos dados mostrarem isso apenas na análise univariada. A presença de diagnóstico sindrômico foi a única variável preditora independente para pior desfecho respiratório (necessidade de suporte ventilatório) nesses pacientes.

### **Referências:**

1. Hsieh ST, Woo AS. Pierre Robin Sequence. Clin Plast Surg. 2019 Apr;46(2):249–59.
2. Breugem CC, Mink van der Molen AB. What is “Pierre Robin sequence”? J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS. 2009 Dec;62(12):1555–8.
3. Breugem CC, Courtemanche DJ. Robin sequence: clearing nosologic confusion. Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc. 2010 Mar;47(2):197–200.

4. Breugem CC, Evans KN, Poets CF, Suri S, Picard A, Filip C, et al. Best Practices for the Diagnosis and Evaluation of Infants With Robin Sequence: A Clinical Consensus Report. *JAMA Pediatr.* 2016 01;170(9):894–902.
5. Logjes RJH, Breugem CC, Van Haaften G, Paes EC, Sperber GH, van den Boogaard M-JH, et al. The ontogeny of Robin sequence. *Am J Med Genet A.* 2018;176(6):1349–68.
6. Greathouse ST, Costa M, Ferrera A, Tahiri Y, Tholpady SS, Havlik RJ, et al. The Surgical Treatment of Robin Sequence. *Ann Plast Surg.* 2016 Oct;77(4):413–9.
7. Gómez OJ, Barón OI, Peñarredonda ML. Pierre Robin Sequence: An Evidence-Based Treatment Proposal. *J Craniofac Surg.* 2017 Dec 6;
8. Kochel J, Meyer-Marcotty P, Wirbelauer J, Böhm H, Kochel M, Thomas W, et al. Treatment modalities of infants with upper airway obstruction--review of the literature and presentation of novel orthopedic appliances. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc.* 2011 Jan;48(1):44–55.
9. MacLean JE. Understanding the Spectrum of Treatment Options for Infants With Pierre Robin Sequence and Airway Obstruction. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2019 Mar 15;15(3):373–4.
10. Hicks KE, Billings KR, Purnell CA, Carter JM, Bhushan B, Gosain AK, et al. Algorithm for Airway Management in Patients With Pierre Robin Sequence. *J Craniofac Surg.* 2018 Jul;29(5):1187–92.
11. Li W-Y, Poon A, Courtemanche D, Verchere C, Robertson S, Bucevska M, et al. Airway Management in Pierre Robin Sequence: The Vancouver Classification. *Plast Surg Oakv Ont.* 2017 Feb;25(1):14–20.
12. Gary CS, Marczewski S, Vitagliano PM, Sawh-Martinez R, Wu R, Steinbacher DM. A Quantitative Analysis of Weight Gain Following Mandibular Distraction Osteogenesis in Robin Sequence. *J Craniofac Surg.* 2018 May;29(3):676–82.
13. Breugem C, Paes E, Kon M, Mink van der Molen AB, van der Molen ABM. Bioresorbable distraction device for the treatment of airway problems for infants with Robin sequence. *Clin Oral Investig.* 2012 Aug;16(4):1325–31.
14. da Costa AL, Manica D, Schweiger C, Kuhl G, Sekine L, Fagondes SC, et al. The effect of mandibular distraction osteogenesis on airway obstruction and polysomnographic parameters in children with Robin sequence. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg.* 2018 Aug;46(8):1343–7.
15. Almajed A, Viezel-Mathieu A, Gilardino MS, Flores RL, Tholpady SS, Côté A. Outcome Following Surgical Interventions for Micrognathia in Infants With Pierre Robin Sequence: A Systematic Review of the Literature. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc.* 2017;54(1):32–42.
16. Flores RL, Tholpady SS, Sati S, Fairbanks G, Socas J, Choi M, et al. The surgical correction of Pierre Robin sequence: mandibular distraction osteogenesis versus tongue-lip adhesion. *Plast Reconstr Surg.* 2014 Jun;133(6):1433–9.
17. Resnick CM, LeVine J, Calabrese CE, Padwa BL, Hansen A, Katwa U. Early Management of Infants With Robin Sequence: An International Survey and Algorithm. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2019 Jan;77(1):136–56.
18. Hong P. A clinical narrative review of mandibular distraction osteogenesis in neonates with Pierre Robin sequence. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011 Aug;75(8):985–91.

19. Flores RL. Neonatal mandibular distraction osteogenesis. *Semin Plast Surg.* 2014 Nov;28(4):199–206.
20. McCarthy JG, Katzen JT, Hopper R, Grayson BH. The first decade of mandibular distraction: lessons we have learned. *Plast Reconstr Surg.* 2002 Dec;110(7):1704–13.
21. Collares MVM, Pinto R de A, Berlim GL, Portinho CP. Use of osteogenic mandibular distraction in neonates with severe airway obstruction. *Braz J Craniomaxillofacial Surg.* 2000;3(2):7–12.
22. Denny A, Kalantarian B. Mandibular distraction in neonates: a strategy to avoid tracheostomy. *Plast Reconstr Surg.* 2002 Mar;109(3):896–904; discussion 905-906.
23. Monasterio FO, Drucker M, Molina F, Ysunza A. Distraction osteogenesis in Pierre Robin sequence and related respiratory problems in children. *J Craniofac Surg.* 2002 Jan;13(1):79–83; discussion 84.
24. Tahiri Y, Viezel-Mathieu A, Aldekhayel S, Lee J, Gilardino M. The effectiveness of mandibular distraction in improving airway obstruction in the pediatric population. *Plast Reconstr Surg.* 2014 Mar;133(3):352e–9e.
25. Noller MW, Guillemineault C, Gouveia CJ, Mack D, Neighbors CL, Zaghi S, et al. Mandibular advancement for pediatric obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg.* 2018 Aug;46(8):1296–302.
26. Yanyan M, Min Y, Xuemei G. Mandibular advancement appliances for the treatment of obstructive sleep apnea in children: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2019;60:145–51.
27. Ow ATC, Cheung LK. Meta-analysis of mandibular distraction osteogenesis: clinical applications and functional outcomes. *Plast Reconstr Surg.* 2008 Mar;121(3):54e–69e.
28. Tahiri Y, Greathouse ST, Tholpady SS, Havlik R, Sood R, Flores RL. Mandibular Distraction Osteogenesis in Low-Weight Neonates with Robin Sequence: Is It Safe? *Plast Reconstr Surg.* 2015 Nov;136(5):1037–44.
29. Zellner EG, Reid RR, Steinbacher DM. The Pierre Robin Mandible is Hypoplastic and Morphologically Abnormal. *J Craniofac Surg.* 2017 Nov;28(8):1946–9.
30. Susarla SM, Vasilakou N, Kapadia H, Egbert M, Hopper RA, Evans KN. Defining mandibular morphology in Robin sequence: A matched case-control study. *Am J Med Genet A.* 2017 Jul;173(7):1831–8.
31. Chung MT, Levi B, Hyun JS, Lo DD, Montoro DT, Lisiecki J, et al. Pierre Robin sequence and Treacher Collins hypoplastic mandible comparison using three-dimensional morphometric analysis. *J Craniofac Surg.* 2012 Nov;23(7 Suppl 1):1959–63.
32. Zellner EG, Mhlaba JM, Reid RR, Steinbacher DM. Does Mandibular Distraction Vector Influence Airway Volumes and Outcome? *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2017 Jan;75(1):167–77.
33. Susarla SM, Evans KN, Kapadia H, Vasilakou N, Egbert MA, Hopper RA. Distraction Osteogenesis Normalizes Mandibular Body-Symphysis Morphology in Infants With Robin Sequence. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2018;76(1):169–79.
34. Mahrous Mohamed A, Al Bishri A, Haroun Mohamed A. Distraction osteogenesis as followed by CT scan in Pierre Robin sequence. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg.* 2011 Sep;39(6):412–9.



35. Morice A, Soupre V, Mitanchez D, Renault F, Fauroux B, Marlin S, et al. Severity of Retrognathia and Glossoptosis Does Not Predict Respiratory and Feeding Disorders in Pierre Robin Sequence. *Front Pediatr* [Internet]. 2018 Nov 20 [cited 2020 Mar 14];6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6256711/>
36. Mao Z, Zhang N, Shu L, Cui Y. Imaging characteristics of the mandible and upper airway in children with Robin sequence and relationship to the treatment strategy. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2020 Feb 20 [cited 2020 Mar 6];0(0). Available from: [https://www.ijoms.com/article/S0901-5027\(20\)30054-0/abstract](https://www.ijoms.com/article/S0901-5027(20)30054-0/abstract)
37. Evans AK, Rahbar R, Rogers GF, Mulliken JB, Volk MS. Robin sequence: a retrospective review of 115 patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006 Jun;70(6):973–80.
38. Karempelis P, Hagen M, Morrell N, Roby BB. Associated syndromes in patients with Pierre Robin Sequence. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020 Apr;131:109842.
39. Logjes RJH, Haasnoot M, Lemmers PMA, Nicolaije MFA, van den Boogaard M-JH, Mink van der Molen AB, et al. Mortality in Robin sequence: identification of risk factors. *Eur J Pediatr*. 2018;177(5):781–9.
40. Zhang RS, Lin LO, Hoppe IC, Bartlett SP, Taylor JA, Swanson JW. Risk Factors for Perioperative Respiratory Failure following Mandibular Distraction Osteogenesis for Micrognathia: A Retrospective Cohort Study. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143(6):1725–36.
41. Ali-Khan S, Runyan C, Nardini G, Shetye P, Staffenberg D, McCarthy JG, et al. Treacher Collins Syndrome and Tracheostomy: Decannulation Using Mandibular Distraction Osteogenesis. *Ann Plast Surg*. 2018;81(3):305–10.
42. Pfaff MJ, Metzler P, Kim Y, Steinbacher DM. Mandibular volumetric increase following distraction osteogenesis. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS*. 2014 Sep;67(9):1209–14.
43. Resnick CM, Williams WB. Commentary: Does Mandibular Distraction Vector Influence Airway Volumes and Outcome? *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2017 Jan;75(1):178–9.
44. Collares MVM, Duarte DW, Sobral DS, Portinho CP, Faller GJ, Fraga MM. Neonatal Mandibular Distraction Osteogenesis Reduces Cleft Palate Width and Lengthens Soft Palate, Influencing Palatoplasty in Patients With Pierre Robin Sequence. *J Craniofac Surg*. 2016 Jul;27(5):1267–72.
45. Schweiger C, Manica D, Kuhl G. Glossoptosis. *Semin Pediatr Surg*. 2016 Jun;25(3):123–7.
46. Manica D, Schweiger C, Sekine L, Fagondes SC, Kuhl G, Collares MVM, et al. The role of flexible fiberoptic laryngoscopy in Robin Sequence: A systematic review. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg*. 2017 Feb;45(2):210–5.
47. Yellon RF. Epiglottic and base-of-tongue prolapse in children: grading and management. *The Laryngoscope*. 2006 Feb;116(2):194–200.
48. Chen W, Davidson EH, Maclsaac ZM, Kumar A. Mapping the Mandibular Lingula in Pierre Robin Sequence: A Guide to the Inverted-L Osteotomy. *J Craniofac Surg*. 2015 Sep;26(6):1847–52.
49. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 776 p.
50. Andrews BT, Fan KL, Roostaeian J, Federico C, Bradley JP. Incidence of concomitant airway anomalies when using the university of California, Los Angeles, protocol for neonatal mandibular distraction. *Plast Reconstr Surg*. 2013 May;131(5):1116–23.

51. Denny AD. Distraction osteogenesis in Pierre Robin neonates with airway obstruction. *Clin Plast Surg*. 2004 Apr;31(2):221–9.
52. Liu Y-P, Behrents RG, Buschang PH. Mandibular growth, remodeling, and maturation during infancy and early childhood. *Angle Orthod*. 2010 Jan;80(1):97–105.
53. Gao Z, Chen Y, Li F, Li H, Liu J, Wu W, et al. A Novel Geometric Morphometric Analytical Method for Classifying Mandibular Morphology in Infants With Isolated Pierre Robin Sequence. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2020 Jan 7;
54. Manica D, Schweiger C, Sekine L, Fagondes SC, Kuhl G, Vinicius Collares M, et al. Diagnostic accuracy of current glossoptosis classification systems: A nested cohort cross-sectional study. *The Laryngoscope*. 2018;128(2):502–8.
55. de Sousa TV, Marques IL, Carneiro AF, Bettiol H, Freitas JA de S. Nasopharyngoscopy in Robin sequence: clinical and predictive value. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*. 2003 Nov;40(6):618–23.
56. Cole A, Lynch P, Slator R. A new grading of Pierre Robin sequence. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*. 2008 Nov;45(6):603–6.
57. Morice A, Renault F, Soupre V, Chapuis C, Trichet Zbinden C, Kadlub N, et al. Predictors of speech outcomes in children with Pierre Robin sequence. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg*. 2018 Mar;46(3):479–84.
58. Resnick CM, Calabrese CE. Is Obstructive Apnea More Severe in Syndromic Than Nonsyndromic Patients With Robin Sequence? *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2019 Dec;77(12):2529–33.
59. Chan C, Ng DK. Apnea-hypopnea index as the outcome variable in multiple linear regression analysis: statistical issues. *Pediatr Pulmonol*. 2007 Aug;42(8):711–5.
60. Manica D, Schweiger C, Sekine L, Fagondes SC, Kuhl G, Collares MV, et al. Association of polysomnographic parameters with clinical symptoms severity grading in Robin sequence patients: a cohort nested cross-sectional study. *Sleep Med*. 2018;43:96–9.
61. Brockmann PE, Schaefer C, Poets A, Poets CF, Urschitz MS. Diagnosis of obstructive sleep apnea in children: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2013 Oct;17(5):331–40.
62. Ng DK, Chan C-H. A review of normal values of infant sleep polysomnography. *Pediatr Neonatol*. 2013 Apr;54(2):82–7.

## **ARTICLE IN ENGLISH**

**Title:** Mandibular Distraction Osteogenesis and Mandibular Morphology in Pierre Robin Sequence Patients

**Authors:** Daniele Walter Duarte, Iran Joel Fleith, Rogelio Carpes Pinheiro, Matheus Franco Machado, Eduardo Madalosso Zanin, Marcus Vinicius Martins Collares

### **Abstract:**

**Introduction:** The Pierre Robin Sequence (PRS) patients' mandibular morphology has been investigated in different scenarios. It includes diagnostics, therapeutics as well as studies investigating its relationship with the severity of respiratory obstruction. This study investigates the mandibular morphology of PRS patients in all those scenarios. **Methods:** Cohort study that enrolled 80 PRS patients and 46 controls under 90 days of life assisted between 2009 and 2020 in Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Demographics were accessed from medical records and CT scan mandibular measurements were performed in the IMPAX 6.0 system, AGFA Healthcare. **Results:** PRS mandibular morphology differed from controls adjusted by age, sex, and side showing shorter ramus ( $p < 0.001$ ) and body length ( $p < 0.001$ ) and larger symphyseal angle ( $p < 0.001$ ). Mandibular distraction osteogenesis (MDO) was effective in promoting an 11% increase in ramus and 36% in body length with horizontal/oblique vectors and a 34% increase in ramus and 27.5% in body length with vertical vectors. Vertical vectors were applied in 28.2% of cases. In multivariate regression analysis, the syndromic diagnosis was related to the requirement of ventilatory support, OR=8.60 (1.41- 52.57),  $p < 0.02$ . **Conclusions:** Our results reinforce the mandibular morphological features of PRS patients shown in previous studies and the association of syndromic diagnosis with worse respiratory presentation. Vertical vectors, although rarely indicated elsewhere, were applied in almost one-third of cases in this series, proving to be effective in lengthening both ramus and body components. Therefore, vertical vectors should be strongly considered in the presence of ramus hypoplasia.

**Keywords-** Pierre Robin sequence, Pierre Robin syndrome, mandible, morphology, respiratory dysfunction, mandibular distraction osteogenesis.

## **Introduction:**

Pierre Robin Sequence (PRS) refers to the triad of micrognathia, glossoptosis, and airway obstruction with or without cleft palate (1) (2) (3) (4) (5). Multiple treatments are proposed in the literature (6) (7) (8) (9) (10). Among all surgical options, mandibular distraction osteogenesis (MDO) indication has increased over the last years, being the preferred surgery in centers with a high number of cases (6) (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19). First described by McCarthy in 1989 (20), this procedure has its use expanded to neonates after subsequent publications by Collares *et al.* (21), Denny *et al.* (22), and Monasterio *et al.* (23). It is the only treatment that acts in the root of the problem, altering the mandibular morphology, alleviating respiratory obstruction (24) (25) (26) (27) and being safe even if performed in the first days of life (28).

The mandibular morphology of PRS patients has gained attention in the latest years in different scenarios of investigation, such as comparing mandible shape with controls (29) (30), between syndromic and isolated PRS(31), pre- and post- distraction (32) (33) (34) and also regarding the association of micrognathia with severity of respiratory obstruction(35).

Regarding the studies that evaluated patients' mandibles, only a few studies separated syndromic and isolated patients (29) (30) (36), even considering the evidences that the former differ from the latter (31) (37) (38) (39) (40) (41). Considering the scenario of pre- and post-MDO, other outcomes were studied (14) (42), but few analyzed mandible morphology (32) (33) (34), and only one investigated different distraction vectors (43) (32).

Our institution, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, is a high-volume provider in Brazil with more than 10 PRS cases per year and more than 20 years' experience with MDO (14) (21) (44) using different MDO vectors. This study aims to describe the mandible morphology of PRS patients in all scenarios mentioned above and to discuss its implications.

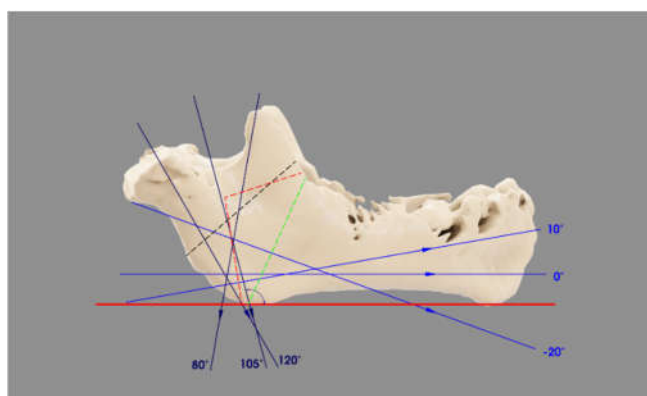
## Patients and Methods:

### Patient Management Protocol

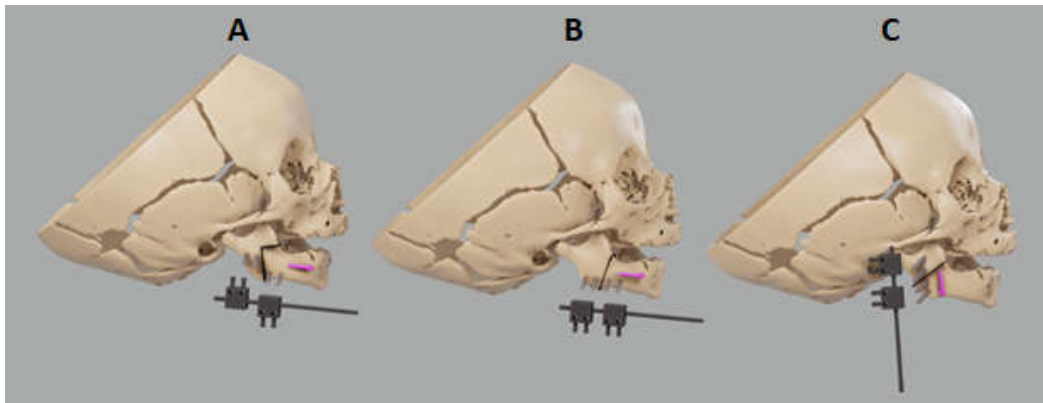
PRS patients are managed at the authors' institution by a multidisciplinary team. It includes otolaryngology evaluation for videopharyngolaryngoscopy (drug-induced sleep endoscopy) to assess glossoptosis' degree (45) (46) (47) and associated causes of obstruction; pediatric and speech pathologist assessment of nutrition, deglutition, and gastroesophageal reflux; pediatric pulmonology consultation for polysomnography when patients are not under ventilatory support. Genetics also reviews the patients to diagnose any associated syndrome. Finally, the mandible morphology is evaluated in a physical examination and facial computed tomography (CT) scans. Then, the craniofacial team ponder all factors to guide decision-making regarding the indication of MDO.

Our surgical technique uses external unidirectional distractor devices, Engimplan®, placed through a skin submandibular Risdon incision of around 2 cm. Three approaches of osteotomy and vectors are used based on mandible morphology. The inverted L on ramus (48) in case of horizontal/ oblique vector to protect tooth buds and nerve; the oblique osteotomy on the mandibular angle when the inverted L is not possible; and a ramus horizontal osteotomy for vertical vectors. The vertical vectors had an inclination between 80 and 120 degrees with the mandibular plane and the horizontal/oblique vectors of 10 to -20 degrees. Figures 1 and 2 show the vectors slants and the three osteotomies.

**Figure 1:** Schematic figure of vectors slants.



**Figure 2:** The three osteotomy approaches: inverted L (distractor with inverted boxes) (A) and the oblique osteotomy (B) for horizontal/ oblique vectors; and horizontal osteotomy for the vertical vectors (C).



After the distractor placement the protocol is the same for all patients. An activation phase, starting 24 hours after surgery, of 0.5mm twice a day (1mm per day) until patients reach class III of 2-3 mm or activation until the end of the screw with the alleviation of respiratory symptoms. Then, the consolidation phase, lasting 30 days, followed by the removal of the device, a 5 min task, under sedation.

Until 2012, the protocol consisted of performing post MDO CT scans in all patients. After this period, we avoided performing routine control CT scans to reduce patients' radiation exposure.

### Study Design

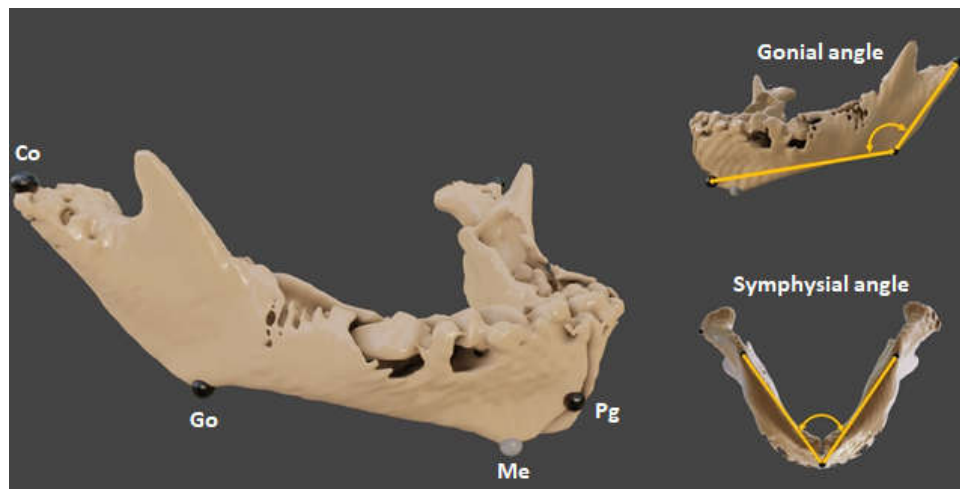
Our institutional Ethics Committee for Research approved this study (CAAE 17579418.5.0000.5327). It is a cohort study with a mixture of retrospective and prospective data collection (49). All CT scans of patients under 90 days-of-life were reviewed for the identification of PRS patients and controls that performed the exam for causes that did not affect the mandible, from January 2009 to January 2020. The tomographic measurements were performed directly at the Hospital system, IMPAX 6 from AGFA HealthCare on the 3D reconstructed images. Chart 1 shows the landmarks and how the measurements were performed. Figure 3 shows the schematic images of these landmarks and measurements. The images used to illustrate this article were imported from the

hospital system in DICOM format and edited in Blender, a free and open-source 3D creation suite.

**Chart 1:** Definition of Landmarks and Measurements.

Landmarks	Definition
<b>Condylion (Co)</b>	The most superior/posterior point of the mandibular condyle.
<b>Gonion(Go)</b>	The most lateral external point at the junction of horizontal and ascending <i>rami</i> of the lower jaw.
<b>Pogonion (Pg)</b>	The most projecting point of the mandibular symphysis.
<b>Menton (Me)</b>	The lowest point on the mandibular symphysis.
Measurements	Definition
<b>Ramus length (Co- Go)</b>	Distance in millimeters from condylion to gonion.
<b>Body length (Go- Pg)</b>	Distance in millimeters from gonion to pogonion.
<b>Gonial angle (Co- Go- Pg)</b>	Angle formed from condylion to gonion to pogonion.
<b>Symphysial angle (Go- Pg- Go)</b>	Angle formed from gonion to pogonion to contralateral gonion.
<b>Mandibular length</b>	Sum of ramus and body length.

**Figure 3:** Schematic view of Landmarks and Measurements



An experienced radiologist and a craniofacial surgeon, following the same protocol, performed the mandible measurements.

The postoperative CT scan measurements were performed at the end of the consolidation phase, with the distractor still in place. Distraction Vectors were classified at this moment, but this information could be collected also from medical records.

### Statistical Analysis

Data collected in medical records were stored in Excel, Microsoft, and the statistical analysis was performed in SPSS®, version 23.0, IBM®. Categorical variables were presented in absolute values and percentages and analyzed with chi-square or Fisher's exact test. Continuous data were tested for normality and presented as mean and standard deviation and analyzed with Student t-test when parametric. If non-parametric, they were presented as median and interquartile range (25- 75%) and analyzed by the Mann-Whitney U test or Kruskal-Wallis.

Generalized estimating equations (GEE) were performed adjusted by age, sex, and side for group comparisons analysis. In the case of comparisons between three groups, the Bonferroni correction was applied.

A test of concordance for the CT scan measurements between the radiologist and the craniofacial surgeon was applied using the Bland-Altman method to identify possible systematic measurement errors.

The relationship between the mandible and the severity of respiratory obstruction was analyzed through a multinomial logistic regression model in which the outcome, severity of respiratory obstruction, was measured through AHI (apnea-hypopnea index). The outcome was divided into 4 groups of severity: group 1, AHI inferior or equal to 10; group 2, AHI of 10- 20; group 3 with AHI equal or over 20 and a fourth category of severity was created to include the patients that did not perform polysomnography because they were under ventilatory support. The variables with  $p < 0.20$  in the univariate model were included in the final multivariate model, however, variables with known important relationship with the outcome, were included even if p values above 0.20.

### **Results:**

Between January of 2009 and January of 2020, 263 patients younger than 90 days of life underwent skull CT scans in our institution, 107 PRS patients and 156 for other causes. Patients with syndromic craniofaciostenosis, cherubism, multiple malformations, craniofacial microsomia, and patients without complete mandible images were excluded. Hence, 80 PRS and 46 controls remained for analysis. Table 1 shows the cohort demographics.



**Table 1:** Demographics of PRS patients (80) and controls (46).

Characteristic	Pierre Robin Sequence n (%) / Median (Range)	Controls n (%) / Median (Range)	p
<b>Sex</b>	Male 51 (63.7)	Male 23 (50.0)	0.085*
<b>Age at CT scan (days) *</b>	37.00 (21.00 – 55.00)*	28.00 (11.00- 55.00)*	0.153*
<b>Type of pathology</b>	<b>Isolated</b> 47 (58.8) <b>Syndromic</b> 22 (27.5) Stickler 5 (22.7) Möebius 4 (18.2) Treacher Collins 3 (13.6) Outros 10 (45.5) <b>Plus</b> 11 (13.8)	Craniostenosis 6 (13.04) Choanal atresia 3 (6.52) Microforms of holoprosencephaly 8 (17.39) Trauma 5 (10.86) Microcephaly 3 (6.52) Tumors 4 (8.70) Infection 4 (8.70) Others 13 (28.26)	-
<b>Cleft palate</b>	28 (35.00)	-	-
<b>Associated airway anomaly</b>	12 (15.00)	-	-
<b>MDO</b>	70 (87.50)	-	-

\*Non-parametric data according to Shapiro-Wilk test, Wilcoxon Mann-Whitney U test

\*Fisher's exact test

Before the tomographic measurements' comparisons, the concordance between the two independent CT scanner examiners was tested for 34 patients' measurements (around 25% of the sample) using the Bland-Altman method. The intra-class correlation was significant and high, over 0.80, for all measurements.

### Comparing Mandibular morphology between isolated PRS, syndromic PRS, and controls.

Mandibular morphology differed between the left and right sides of most of the patients, and it was also controlled in the analysis.

Below, Table 2 shows the comparison between PRS and controls, and Table 3 and graphics 1- 4 show the comparisons between isolated PRS, syndromic PRS, and controls using GEE.

**Table 2:** Comparison between PRS patients (80) and controls (46) for mandibular measurements.

Measurement	PRS - $\mu$ (95%CI)	Controls- $\mu$ (95%CI)	p
Ramus (mm)	20.07 (19.61- 20.54)	21.39 (20.86- 21.92)	<0.001
Body (mm)	30.62 (29.99- 31.26)	34.64 (33.79- 35.50)	<0.001
Gonial angle	135.87 (134.12- 137.62)	135.75 (134.04- 137.47)	0.928
Symphysial angle	94.16 (92.29- 96.02)	86.66 (84.25- 89.07)	<0.001

Data controlled by sex, age (mean of 37.04 days) and side.  $\mu$ - mean

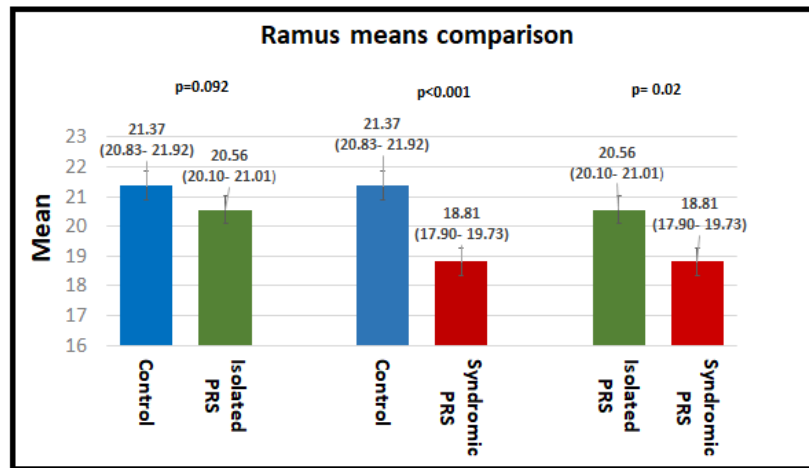
**Table 3:** Comparison between isolated PRS (58), syndromic PRS (22), and control (46) for mandibular measurements.

Variable	Isolated PRS n (%) / $\mu$ (95%CI)/ Md (range)	Syndromic PRS n (%) / $\mu$ (95%CI)/ Md (range)	Controls n (%) / $\mu$ (95%CI)/ Md (range)	p
Sex*	Female 22 (37.9) Male 36 (62.1)	Female 7 (31.8) Male 15 (68.2)	Female 23 (50.0) Male 23 (50.0)	0.75
Age at CT scan (days) <sup>§</sup>	42 (26.75- 64.00)	33 (12.25- 49.75)	28.00 (11.00- 54.25)	0.043

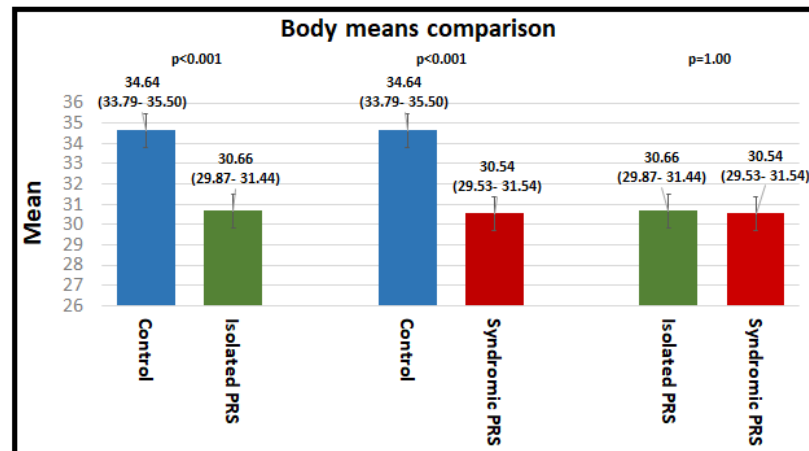
\* Data analyzed with chi-square

§ Non-parametric data, compared with Kruskal-Wallis, presented in median and range.

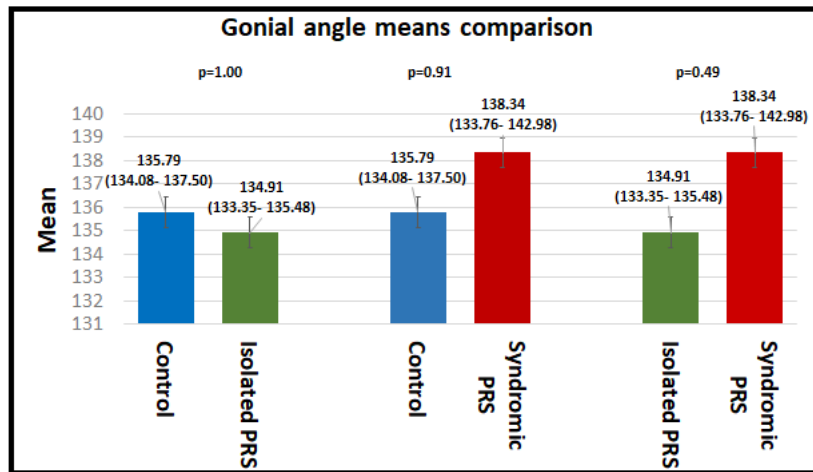
**Graphic 1:** Ramus measurement means comparison controlled by sex, age (37.04 days), and side for isolated PRS, syndromic PRS and controls.



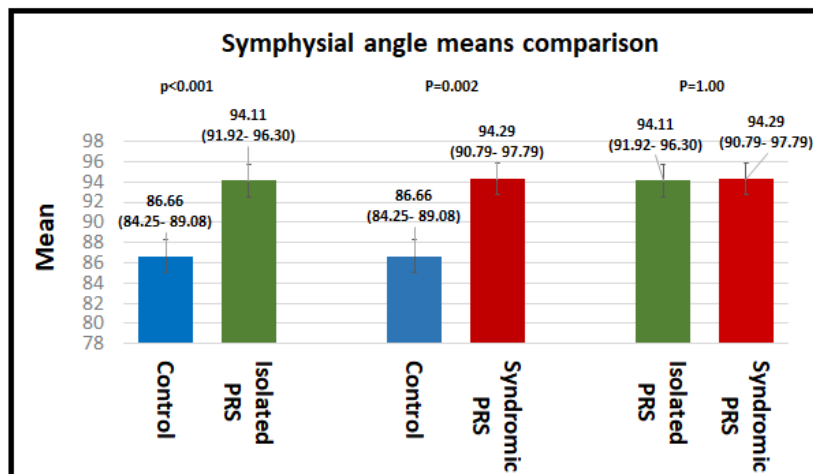
**Graphic 2:** Body measurement means comparison controlled by sex, age (37.04 days) and side for isolated PRS, syndromic PRS and controls.



**Graphic 3:** Gonial angle measurement means comparison controlled by sex, age (37.04 days) and side for isolated PRS, syndromic PRS and controls.



**Graphic 4:** Symphyseal angle measurement means controlled by sex, age (37.04 days) and side for isolated PRS, syndromic PRS and controls.



PRS differed from controls with shorter ramus ( $p<0.001$ ), shorter body length ( $p<0.001$ ), and a larger symphyseal angle ( $p<0.001$ ). When we separated isolated and syndromic PRS we found a shorter ramus length for syndromic compared to isolated ( $p=0.02$ ) and controls ( $p<0.001$ ). Although not statistically significant, syndromic patients had a trend towards more obtuse gonial angles.

Figure 4 shows examples of isolated PRS, syndromic PRS and controls' mandibles to illustrate these findings.

**Figure 4:** Examples of mandibles of an isolated PRS, syndromic PRS and control, respectively.



### Mandibular Morphology post-MDO and distraction vectors

Seventy patients (87.5%) from the 80 PRS underwent MDO. The activation phase lasted a median of 31.5 days (24.3- 43.0), according to information of 40 patients. Time until the second CT scan had a median of 70 days (55.0- 82.0). For 31 patients we had complete information about pre- and post-MDO CT scans and for 15 patients we had pre- and post-polysomnography. Seventeen patients did not undergo polysomnography because they were under ventilatory support. Table 4 shows these results.

**Table 4:** Pre- and Post-MDO mandibular morphology (n=31) and results of polysomnography (n=15).

Variable	Pre-MDO $\mu$ (SD)/ Md (range)	Post-MDO $\mu$ (DP)/ Md (range)	p
Right ramus	20.23 (2.35)	23.98 (4.19)	<0.001
Right body	30.61 (2.29)	40.72 (3.42)	<0.001
Right gonial angle	135.50 (8.17)	136.97 (9.78)	0.369
Left ramus	19.89 (2.35)	23.73 (3.49)	<0.001
Left body	30.87 (2.41)	41.17 (4.20)	<0.001
Left gonial angle	135.72 (9.45)	136.16 (10.13)	0.809
Symphysial angle	92.00 (8.64)	94.91 (8.96)	0.118
AHI*	15.9 (10.80- 23.30)	2.40 (0.60-4.90)	<0.001
Minimal oxygen saturation*	77.00 (73.00-84.00)	89.00 (80.00-92.00)	0.008

Parametric variables, presented by mean ( $\mu$ ) and standard deviation (SD), compared Student t-test for matched samples.

\*Non-parametric variables, presented by median (Md) (interquartile range) e compared by Wilcoxon test.

Information concerning vector was found for 39 patients, with 26 horizontal/ oblique (66.7%), 11 vertical vectors (28.2%) and 2 patients with asymmetrical vectors (5.1%); these latter were excluded. Table 5 compares pre-

and post-MDO between the two different vectors and Table 6 compares pre- and post-MDO for the same vector.

**Table 5:** Comparison of pre- and post- MDO mandibular morphology between horizontal and vertical vectors.

	Horizontal (n=26)	Vertical (n=11)		Horizontal (n=20)	Vertical (n=9)	
Variable	Pre-MDO $\mu$ (SD)	Pre-MDO $\mu$ (SD)	p	Post-MDO $\mu$ (SD)	Post-MDO $\mu$ (SD)	p
Right ramus	20.72 (2.12)	20.01 (2.43)	0.43	23.02 (3.66)	26.80 (4.40)	0.02
Right body	30.84 (2.53)	30.22 (3.21)	0.53	41.97 (3.95)	38.54 (4.42)	0.05
Right gonial angle	134.69 (7.10)	134.09 (9.79)	0.84	137.30 (10.08)	133.33 (8.51)	0.31
Left ramus	20.46 (2.18)	19.92 (2.18)	0.55	22.79 (3.26)	25.91 (3.20)	0.02
Left body	31.39 (2.53)	29.93 (2.24)	0.15	42.36 (4.07)	39.08 (4.35)	0.06
Left gonial angle	135.15 (8.26)	134.27 (9.95)	0.78	136.85 (11.02)	133.78 (9.37)	0.47
Symphysial angle	93.69 (8.38)	91.67 (9.50)	0.52	94.49 (8.80)	93.06 (7.12)	0.67

Parametric variables, presented by mean ( $\mu$ ) and standard deviation (SD), compared by Student t-test for independent samples

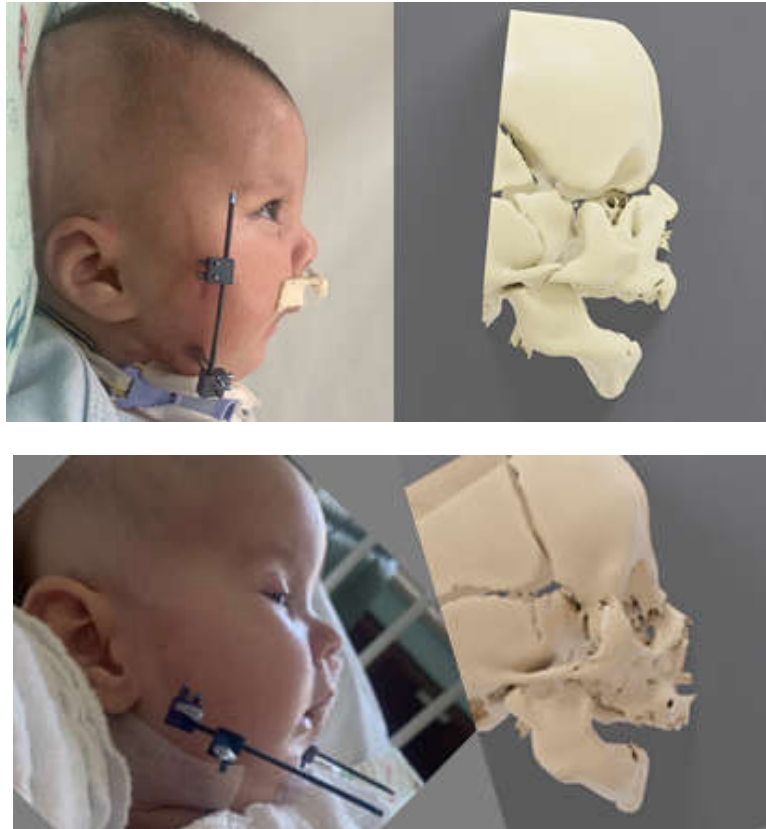
**Table 6:** Comparison of pre- and post- MDO mandibular morphology for the same vector.

	Horizontal (n=20)	Horizontal (n=20)		Vertical (n=9)	Vertical (n=9)	
Variable	Pre-MDO $\mu$ (SD)	Post-MDO $\mu$ (SD)	p	Pre-MDO $\mu$ (SD)	Post-MDO $\mu$ (SD)	p*
Right ramus	20.72 (2.12)	23.02 (3.66)	0.036	20.01 (2.43)	26.80 (4.40)	0.002
Right body	30.84 (2.53)	41.97 (3.95)	0.001	30.22 (3.21)	38.54 (4.42)	0.002
Right gonial angle	134.25 (7.80)	137.30 (10.08)	0.148	135.78 (8.93)	133.33 (8.51)	0.451
Left ramus	20.46 (2.18)	22.79 (3.26)	0.019	19.92 (2.18)	25.91 (3.20)	0.001
Left body	31.39 (2.53)	42.36 (4.07)	0.001	29.93 (2.24)	39.08 (4.35)	0.002
Left gonial angle	134.75 (9.21)	136.85 (11.02)	0.346	135.56 (10.51)	133.78 (9.37)	0.677
Symphysial angle	93.12 (8.38)	94.49 (8.80)	0.391	91.81 (9.99)	93.06 (7.12)	0.587

Parametric variables, presented by mean ( $\mu$ ) and standard deviation (SD), compared Student t-test for matched samples.

No significant differences were found comparing pre-MDO mandible morphology in patients where either horizontal/oblique or vertical vectors were chosen. However, vertical vectors were used when patients tended to have both pre- MDO ramus and body shorter. Comparing pre- and post-MDO results for the same vector, we found that horizontal/ oblique vectors resulted in an increase of 11% in ramus and of 36% in body length; and the vertical ones, in an increase of 34% in ramus and 27.5% in body length, considering the right side. Figure 5 shows examples of patients in which vertical and horizontal vectors were chosen.

**Figure 5:** Examples of patients with a mandible considered with predominantly short ramus and its vertical vector and one with a mandible considered with a short body and its horizontal vector.



### **Relationship between Mandibular Morphology and Respiratory Obstruction**

At the multinomial logistic regression analysis, all variables that passed from univariate analysis to the multivariate analysis had  $p < 0.20$  at least in one of the categories of respiratory obstruction severity. The exception was the presence of other associated respiratory anomalies, which was maintained because of its known relationship with the outcome.

Ramus and body measurements were resumed into only one variable, the mandibular length. For this analysis, we used the right side, although we tested the left side with no differences. We also tried to test ramus and body length separately, however aggregating this information generated a better model fit. Table 7 shows the results in univariate and multivariate analysis.

**Table 7:** Multinomial logistic regression in the univariate and multivariate analysis according to four categories of respiratory obstruction severity, reference category (AHI<10)

Variable	Univariate Model		Variable	Multivariate Model	
AHI 10-20	OR (95%CI)	p	AHI10-20	OR (95%CI)	p
Sex	1.75 (0.40- 7.58)	0.45	Sex	1.78 (0.37- 8.60)	0.47
Age	1.01 (0.98- 1.05)	0.35	Age	1.01 (0.98- 1.05)	0.42
Cleft palate	2.18 (0.51- 9.36)	0.29	Cleft palate	2.63 (0.57-12.13)	0.22
Other airway anomalies	0.39 (0.03- 4.74)	0.46	Other airway anomalies	0.23 (0.02- 3.42)	0.29
Syndromic diagnosis	0.79 (0.18-3.42)	0.75	Syndromic diagnosis	0.66 (0.12- 3.36)	0.62
Mandibular length	0.89 (0.72- 1.08)	0.25	Mandibular length	0.93 (0.75- 1.16)	0.53
AHI >20	OR (95%CI)	p	AHI >20	OR (95%CI)	p
Sex	1.64 (0.36-7.38)	0.52	Sex	1.32 (0.24- 7.20)	0.75
Age	1.02 (0.99- 1.06)	0.17	Age	1.03 (0.99- 1.07)	0.20
Cleft palate	0.92 (0.19- 4.54)	0.92	Cleft palate	0,65 (0,12- 3,62)	0.62
Other airway anomalies	2.92 (0.48- 17.86)	0.25	Other airway anomalies	3.89 (0.53- 28.81)	0.18
Syndromic diagnosis	1.97 (0.47- 8.11)	0.36	Syndromic diagnosis	2,46 (0.48- 12.52)	0.29
Mandibular length	0.89 (0.72- 1.09)	0.26	Mandibular length	0.94 (0.76- 1.17)	0.59
Ventilatory Support	OR (95%CI)	p	Ventilatory Support	OR (95%CI)	p
Sex	4.29 (0.96- 18.97)	0.06	Sex	5.58 (0.96- 32.49)	0.06
Age	1.01 (0.98- 1.04)	0.54	Age	1.02 (0.98- 1.05)	0.47
Cleft palate	2.67 (0.61- 11.70)	0.19	Cleft palate	2.21 (0.40- 12.26)	0.36
Other airway anomalies	1.50 (0.22- 10.40)	0.68	Other airway anomalies	1.13 (0.11- 11.98)	0.92
Syndromic diagnosis	7.15 (1.53- 33.37)	0.01	Syndromic diagnosis	8.60 (1.41- 52.57)	0.02
Mandibular length	0.73 (0.58- 0.92)	< 0.01	Mandibular length	0.91(0.70- 1.17)	0.45

According to this model both mandibular length and syndromic diagnosis were related to worse respiratory outcomes (the need of respiratory support) comparing to the reference group (AHI <10), with mandibular length having a protective effect, OR 0.73 (0.58- 0.92),  $p < 0.01$ ; and syndromic diagnosis rising the risk, OR= 7.15 (1.53- 33.37),  $p < 0.001$ , respectively. Nonetheless, in multivariate analysis, only syndromic diagnosis significantly maintained its effects, OR=8.6 (1.41- 52.57),  $p = 0.02$ .

### Discussion:

Our findings reinforce that PRS mandibles are hypoplastic in all segments (29), having a larger symphyseal angle leading to a rounder mandible when compared to the parabolic mandible of controls (30). The results also highlight the importance of separating syndromic PRS, which are a special group in terms of general outcomes, features, and with a different mandibular morphology (31). Mao *et al.* found that patients with shorter ramus were at higher risk of needing

surgery; nonetheless, this study did not separate isolated and syndromic PRS (36). These patients also had worse outcomes (36); however, this data is confounding by the fact that syndromic patients, which commonly have short ramus, are known to have higher mortality (39) and worse distraction outcomes (40)

Regarding distraction vectors, our study is the first to compare vertical vectors with horizontal/oblique vectors. Zellner *et al.* (32) compared horizontal and oblique vectors finding no differences in terms of bony volume and respiratory outcomes. However, in their study vectors with inclination until 10 degrees from the mandibular plane were deemed horizontal, and those with inclination over 10 degrees were considered oblique. To our understanding, these vectors are almost the same. Thus, in our study they were grouped in the same category. As we demonstrated in our finding, in almost 30% of our patients we applied vertical vectors. Ow *et al.* (27) and Flores *et al.* (19) have described vertical vectors as very uncommon to treat PRS patients, considering that the disease is mainly based on a short body length. However, the ramus component, as shown herein and by previous authors, is non-rarely affected. Furthermore, if we review the firsts MDO for neonatal PRS patients reports in Collares *et al.* (21), Denny *et al.* (22), and other authors (50), even though they do not discuss specifically distraction vectors, we can verify through images and descriptions that many of the vectors used were predominantly vertical. Posteriorly, Denny *et al.* (51) confirms this information, preconizing a vector of 45 degrees with the skull base as the most effective, promoting a combined movement downwards and forward. It is important to note that the results of these studies of vertical vector showed respiratory obstruction alleviation and prevention of tracheostomy.

Our results show that in both horizontal/oblique and vertical vectors there are increases in both ramus and body length. Nevertheless, we cannot discard the growth effect between the pre and post-MDO measurements. The median difference in time between the images were of 70 days. We know from Liu *et al.* (52) that the highest mandibular growth rates take place in the firsts 6 months of life and that the ramus component is the most immature mandibular segment with the fastest growth rate. Thus, we cannot exclude that the 11% of ramus increase we found in post MDO for horizontal/oblique vectors was a result of natural growth throughout this period. However, it seems very unlikely that the 27.5% of body



increase found for the vertical vector resulted from natural growth. Mahrous *et al.* (34) describe a mean increase of 18% for ramus and 22% for body length after MDO, but their study does not specify the vectors. These authors, however, bring important insights regarding the unidirectional vector used in neonatal mandibular MDO, the concept that the neonatal mandibles are malleable and have high plasticity. Therefore, although the unidirectional vectors may initially lead to maxillo-mandibular discrepancies, in the medium and long terms a good maxillo-mandibular relationship is achieved (34). We observe this in the vertical distraction vectors we apply. Initially there is a posterior open bite, followed by a forward mandibular slipperiness due to the lack of teeth contention and mandible high plasticity. Hence, at the end of treatment, patients reach a good maxillo-mandibular relationship. This movement might explain why the vertical vectors were able to elongate body length by 27.5% in our patients. Important to highlight that no patients that received vertical vectors developed ankylosis of the temporomandibular joint.

Still regarding MDO vectors and osteotomy techniques, Gao *et al.* (53) published a study addressing mandible morphology that draws attention because of its new approach, which was applied in 150 isolated PRS patients. According to their findings, isolated PRS mandible morphologies could be divided into three groups: one with short body length, another with short body length and obtuse gonial angle, and a third group with short ramus and short body. Considering these results, the authors suggested three different osteotomies. We also observe isolated PRS patients with short ramus in our practice, although not so frequently, and we agree with these authors' concept that MDO should be performed based on mandible morphology. However, we do not agree that the osteotomy design is the fundamental step for the results. The distraction vectors are the most important part of the technique to reshape mandible morphology, dictating the overall final results. The osteotomies, in turn, should be placed to protect structures such as tooth buds and the inferior alveolar nerve. Thus, we use preferably the inverted L osteotomy to elongate body length with horizontal/oblique vectors and horizontal ramus osteotomy to elongate ramus with vertical vectors, which are safer osteotomies. The obtuse gonial angle, which is treated by Mao *et al.* with a complex curved osteotomy line, is treated in our practice by changing the inclination of both horizontal/ oblique or vertical vectors.

Regarding the relationship between micrognathia and respiratory obstruction, Morice *et al.* (35) graded retrognathia based on lateral view photographs and found no significant results. Other authors tried to associate some of the PRS features with the severity of respiratory obstruction. Manica *et al.* (54) and de Souza *et al.* (55) investigated the association of severity of glossoptosis and severity of respiratory obstruction using Cole's classification (56) finding no significant relationship. Cleft palate, the same way, was not related to respiratory insufficiency (57). The only other strong predictor of respiratory dysfunction found by other authors were syndromic diagnosis (35), although some authors fail to find this association (58). Our findings also pointed out this relationship, with the syndromic diagnosis being related to the need for respiratory support in both univariate and multivariate analysis. Micrognathia, expressed by mandibular length, was associated with the need for ventilatory support only in univariate analysis. Nonetheless, we cannot discard this relationship, that might have not been found because of the low number of studied subjects, especially in the category of mild respiratory obstruction (AHI<5), which would be the ideal reference category for this analysis. Another alternative would be performing a linear regression model, however, AHI is not normally distributed and cannot be transformed to normal (59). Although saturation parameters of polysomnography are better related to respiratory symptoms, AHI is also correlated (60), and using the AHI categorization allowed us to include the fourth category of severity in this analysis. We highlight that the categorization we did was different from the AHI classification for the normal infant population (61) (62) because the population we included in this model were all sick. Thus, the mild category (AHI<5) would not have enough patients to use as the reference. More studies are necessary to understand the relationship between mandible morphology and respiratory obstruction. Our study as well as previous studies were underpowered to discard this hypothesis.

Finally, our study has some limitations faced by previous authors such as using controls with other pathologies rather than normal subjects, retrospective data collection, and no blinding of evaluators. All these limitations must be considered when interpreting our results.

## Conclusions:

PRS patients' mandibles differed from controls and differed between syndromic and non-syndromic patients. MDO was effective in alleviating respiratory obstruction. Both horizontal/oblique and vertical vectors were effective in elongating mandible components. Although the literature does not currently recommend vertical vectors in PRS patients, they were used in almost 30% of our series showing success in lengthening both mandibular ramus and body. The degree of micrognathia may be associated with the severity of respiratory obstruction, but further investigations are necessary to address this issue. Syndromic diagnosis was independently associated with worse respiratory obstruction with the requirement of ventilatory support.

## References:

1. Hsieh ST, Woo AS. Pierre Robin Sequence. *Clin Plast Surg*. 2019 Apr;46(2):249–59.
2. Breugem CC, Mink van der Molen AB. What is “Pierre Robin sequence”? *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS*. 2009 Dec;62(12):1555–8.
3. Breugem CC, Courtemanche DJ. Robin sequence: clearing nosologic confusion. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*. 2010 Mar;47(2):197–200.
4. Breugem CC, Evans KN, Poets CF, Suri S, Picard A, Filip C, et al. Best Practices for the Diagnosis and Evaluation of Infants With Robin Sequence: A Clinical Consensus Report. *JAMA Pediatr*. 2016 01;170(9):894–902.
5. Logjes RJH, Breugem CC, Van Haaften G, Paes EC, Sperber GH, van den Boogaard M-JH, et al. The ontogeny of Robin sequence. *Am J Med Genet A*. 2018;176(6):1349–68.
6. Greathouse ST, Costa M, Ferrera A, Tahiri Y, Tholpady SS, Havlik RJ, et al. The Surgical Treatment of Robin Sequence. *Ann Plast Surg*. 2016 Oct;77(4):413–9.
7. Gómez OJ, Barón OI, Peñarredonda ML. Pierre Robin Sequence: An Evidence-Based Treatment Proposal. *J Craniofac Surg*. 2017 Dec 6;
8. Kochel J, Meyer-Marcotty P, Wirbelauer J, Böhm H, Kochel M, Thomas W, et al. Treatment modalities of infants with upper airway obstruction--review of the literature and presentation of novel orthopedic appliances. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*. 2011 Jan;48(1):44–55.
9. MacLean JE. Understanding the Spectrum of Treatment Options for Infants With Pierre Robin Sequence and Airway Obstruction. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2019 Mar 15;15(3):373–4.
10. Hicks KE, Billings KR, Purnell CA, Carter JM, Bhushan B, Gosain AK, et al. Algorithm for Airway Management in Patients With Pierre Robin Sequence. *J Craniofac Surg*. 2018 Jul;29(5):1187–92.

11. Li W-Y, Poon A, Courtemanche D, Verchere C, Robertson S, Bucevska M, et al. Airway Management in Pierre Robin Sequence: The Vancouver Classification. *Plast Surg Oakv Ont.* 2017 Feb;25(1):14–20.
12. Gary CS, Marczewski S, Vitagliano PM, Sawh-Martinez R, Wu R, Steinbacher DM. A Quantitative Analysis of Weight Gain Following Mandibular Distraction Osteogenesis in Robin Sequence. *J Craniofac Surg.* 2018 May;29(3):676–82.
13. Breugem C, Paes E, Kon M, Mink van der Molen AB, van der Molen ABM. Bioresorbable distraction device for the treatment of airway problems for infants with Robin sequence. *Clin Oral Investig.* 2012 Aug;16(4):1325–31.
14. da Costa AL, Manica D, Schweiger C, Kuhl G, Sekine L, Fagondes SC, et al. The effect of mandibular distraction osteogenesis on airway obstruction and polysomnographic parameters in children with Robin sequence. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg.* 2018 Aug;46(8):1343–7.
15. Almajed A, Viezel-Mathieu A, Gilardino MS, Flores RL, Tholpady SS, Côté A. Outcome Following Surgical Interventions for Micrognathia in Infants With Pierre Robin Sequence: A Systematic Review of the Literature. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc.* 2017;54(1):32–42.
16. Flores RL, Tholpady SS, Sati S, Fairbanks G, Socas J, Choi M, et al. The surgical correction of Pierre Robin sequence: mandibular distraction osteogenesis versus tongue-lip adhesion. *Plast Reconstr Surg.* 2014 Jun;133(6):1433–9.
17. Resnick CM, LeVine J, Calabrese CE, Padwa BL, Hansen A, Katwa U. Early Management of Infants With Robin Sequence: An International Survey and Algorithm. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2019 Jan;77(1):136–56.
18. Hong P. A clinical narrative review of mandibular distraction osteogenesis in neonates with Pierre Robin sequence. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011 Aug;75(8):985–91.
19. Flores RL. Neonatal mandibular distraction osteogenesis. *Semin Plast Surg.* 2014 Nov;28(4):199–206.
20. McCarthy JG, Katzen JT, Hopper R, Grayson BH. The first decade of mandibular distraction: lessons we have learned. *Plast Reconstr Surg.* 2002 Dec;110(7):1704–13.
21. Collares MVM, Pinto R de A, Berlim GL, Portinho CP. Use of osteogenic mandibular distraction in neonates with severe airway obstruction. *Braz J Craniomaxillofacial Surg.* 2000;3(2):7–12.
22. Denny A, Kalantarian B. Mandibular distraction in neonates: a strategy to avoid tracheostomy. *Plast Reconstr Surg.* 2002 Mar;109(3):896–904; discussion 905-906.
23. Monasterio FO, Drucker M, Molina F, Ysunza A. Distraction osteogenesis in Pierre Robin sequence and related respiratory problems in children. *J Craniofac Surg.* 2002 Jan;13(1):79–83; discussion 84.
24. Tahiri Y, Viezel-Mathieu A, Aldekhayel S, Lee J, Gilardino M. The effectiveness of mandibular distraction in improving airway obstruction in the pediatric population. *Plast Reconstr Surg.* 2014 Mar;133(3):352e–9e.
25. Noller MW, Guillemineault C, Gouveia CJ, Mack D, Neighbors CL, Zaghi S, et al. Mandibular advancement for pediatric obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg.* 2018 Aug;46(8):1296–302.

26. Yanyan M, Min Y, Xuemei G. Mandibular advancement appliances for the treatment of obstructive sleep apnea in children: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2019;60:145–51.
27. Ow ATC, Cheung LK. Meta-analysis of mandibular distraction osteogenesis: clinical applications and functional outcomes. *Plast Reconstr Surg.* 2008 Mar;121(3):54e–69e.
28. Tahiri Y, Greathouse ST, Tholpady SS, Havlik R, Sood R, Flores RL. Mandibular Distraction Osteogenesis in Low-Weight Neonates with Robin Sequence: Is It Safe? *Plast Reconstr Surg.* 2015 Nov;136(5):1037–44.
29. Zellner EG, Reid RR, Steinbacher DM. The Pierre Robin Mandible is Hypoplastic and Morphologically Abnormal. *J Craniofac Surg.* 2017 Nov;28(8):1946–9.
30. Susarla SM, Vasilakou N, Kapadia H, Egbert M, Hopper RA, Evans KN. Defining mandibular morphology in Robin sequence: A matched case-control study. *Am J Med Genet A.* 2017 Jul;173(7):1831–8.
31. Chung MT, Levi B, Hyun JS, Lo DD, Montoro DT, Lisiecki J, et al. Pierre Robin sequence and Treacher Collins hypoplastic mandible comparison using three-dimensional morphometric analysis. *J Craniofac Surg.* 2012 Nov;23(7 Suppl 1):1959–63.
32. Zellner EG, Mhlaba JM, Reid RR, Steinbacher DM. Does Mandibular Distraction Vector Influence Airway Volumes and Outcome? *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2017 Jan;75(1):167–77.
33. Susarla SM, Evans KN, Kapadia H, Vasilakou N, Egbert MA, Hopper RA. Distraction Osteogenesis Normalizes Mandibular Body-Symphysis Morphology in Infants With Robin Sequence. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2018;76(1):169–79.
34. Mahrous Mohamed A, Al Bishri A, Haroun Mohamed A. Distraction osteogenesis as followed by CT scan in Pierre Robin sequence. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg.* 2011 Sep;39(6):412–9.
35. Morice A, Soupre V, Mitanchez D, Renault F, Fauroux B, Marlin S, et al. Severity of Retrognathia and Glossoptosis Does Not Predict Respiratory and Feeding Disorders in Pierre Robin Sequence. *Front Pediatr [Internet].* 2018 Nov 20 [cited 2020 Mar 14];6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6256711/>
36. Mao Z, Zhang N, Shu L, Cui Y. Imaging characteristics of the mandible and upper airway in children with Robin sequence and relationship to the treatment strategy. *Int J Oral Maxillofac Surg [Internet].* 2020 Feb 20 [cited 2020 Mar 6];0(0). Available from: [https://www.ijoms.com/article/S0901-5027\(20\)30054-0/abstract](https://www.ijoms.com/article/S0901-5027(20)30054-0/abstract)
37. Evans AK, Rahbar R, Rogers GF, Mulliken JB, Volk MS. Robin sequence: a retrospective review of 115 patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006 Jun;70(6):973–80.
38. Karempelis P, Hagen M, Morrell N, Roby BB. Associated syndromes in patients with Pierre Robin Sequence. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020 Apr;131:109842.
39. Logjes RJH, Haasnoot M, Lemmers PMA, Nicolaije MFA, van den Boogaard M-JH, Mink van der Molen AB, et al. Mortality in Robin sequence: identification of risk factors. *Eur J Pediatr.* 2018;177(5):781–9.
40. Zhang RS, Lin LO, Hoppe IC, Bartlett SP, Taylor JA, Swanson JW. Risk Factors for Perioperative Respiratory Failure following Mandibular Distraction Osteogenesis for Micrognathia: A Retrospective Cohort Study. *Plast Reconstr Surg.* 2019;143(6):1725–36.

41. Ali-Khan S, Runyan C, Nardini G, Shetye P, Staffenberg D, McCarthy JG, et al. Treacher Collins Syndrome and Tracheostomy: Decannulation Using Mandibular Distraction Osteogenesis. *Ann Plast Surg*. 2018;81(3):305–10.
42. Pfaff MJ, Metzler P, Kim Y, Steinbacher DM. Mandibular volumetric increase following distraction osteogenesis. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS*. 2014 Sep;67(9):1209–14.
43. Resnick CM, Williams WB. Commentary: Does Mandibular Distraction Vector Influence Airway Volumes and Outcome? *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2017 Jan;75(1):178–9.
44. Collares MVM, Duarte DW, Sobral DS, Portinho CP, Faller GJ, Fraga MM. Neonatal Mandibular Distraction Osteogenesis Reduces Cleft Palate Width and Lengthens Soft Palate, Influencing Palatoplasty in Patients With Pierre Robin Sequence. *J Craniofac Surg*. 2016 Jul;27(5):1267–72.
45. Schweiger C, Manica D, Kuhl G. Glossoptosis. *Semin Pediatr Surg*. 2016 Jun;25(3):123–7.
46. Manica D, Schweiger C, Sekine L, Fagondes SC, Kuhl G, Collares MVM, et al. The role of flexible fiberoptic laryngoscopy in Robin Sequence: A systematic review. *J Cranio-Maxillofac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg*. 2017 Feb;45(2):210–5.
47. Yellon RF. Epiglottic and base-of-tongue prolapse in children: grading and management. *The Laryngoscope*. 2006 Feb;116(2):194–200.
48. Chen W, Davidson EH, Maclsaac ZM, Kumar A. Mapping the Mandibular Lingula in Pierre Robin Sequence: A Guide to the Inverted-L Osteotomy. *J Craniofac Surg*. 2015 Sep;26(6):1847–52.
49. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 776 p.
50. Andrews BT, Fan KL, Roostaeian J, Federico C, Bradley JP. Incidence of concomitant airway anomalies when using the university of California, Los Angeles, protocol for neonatal mandibular distraction. *Plast Reconstr Surg*. 2013 May;131(5):1116–23.
51. Denny AD. Distraction osteogenesis in Pierre Robin neonates with airway obstruction. *Clin Plast Surg*. 2004 Apr;31(2):221–9.
52. Liu Y-P, Behrents RG, Buschang PH. Mandibular growth, remodeling, and maturation during infancy and early childhood. *Angle Orthod*. 2010 Jan;80(1):97–105.
53. Gao Z, Chen Y, Li F, Li H, Liu J, Wu W, et al. A Novel Geometric Morphometric Analytical Method for Classifying Mandibular Morphology in Infants With Isolated Pierre Robin Sequence. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2020 Jan 7;
54. Manica D, Schweiger C, Sekine L, Fagondes SC, Kuhl G, Vinicius Collares M, et al. Diagnostic accuracy of current glossoptosis classification systems: A nested cohort cross-sectional study. *The Laryngoscope*. 2018;128(2):502–8.
55. de Sousa TV, Marques IL, Carneiro AF, Bettiol H, Freitas JA de S. Nasopharyngoscopy in Robin sequence: clinical and predictive value. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*. 2003 Nov;40(6):618–23.
56. Cole A, Lynch P, Slator R. A new grading of Pierre Robin sequence. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*. 2008 Nov;45(6):603–6.

57. Morice A, Renault F, Soupre V, Chapuis C, Trichet Zbinden C, Kadlub N, et al. Predictors of speech outcomes in children with Pierre Robin sequence. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg*. 2018 Mar;46(3):479–84.
58. Resnick CM, Calabrese CE. Is Obstructive Apnea More Severe in Syndromic Than Nonsyndromic Patients With Robin Sequence? *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2019 Dec;77(12):2529–33.
59. Chan C, Ng DK. Apnea-hypopnea index as the outcome variable in multiple linear regression analysis: statistical issues. *Pediatr Pulmonol*. 2007 Aug;42(8):711–5.
60. Manica D, Schweiger C, Sekine L, Fagondes SC, Kuhl G, Collares MV, et al. Association of polysomnographic parameters with clinical symptoms severity grading in Robin sequence patients: a cohort nested cross-sectional study. *Sleep Med*. 2018;43:96–9.
61. Brockmann PE, Schaefer C, Poets A, Poets CF, Urschitz MS. Diagnosis of obstructive sleep apnea in children: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2013 Oct;17(5):331–40.
62. Ng DK, Chan C-H. A review of normal values of infant sleep polysomnography. *Pediatr Neonatol*. 2013 Apr;54(2):82–7.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Vimos uma clara mudança de conduta nos últimos anos, em favor da distração mandibular, e pela casuística daqueles ainda resistentes a esse tratamento, acompanhamos histórias de pacientes com quadros arrastados e longos períodos de internação, sem a resolução adequada. Nosso estudo vem somar ao conhecimento sobre morfologia mandibular em pacientes com sequência de Pierre Robin, com base nos dados e na experiência adquirida nos últimos 20 anos

Nosso trabalho, destaca o uso de vetores verticais, preconizados pelos pioneiros da distração mandibular em neonatos, mas que por motivos não muito claros, caiu em desuso. Reafirmar a efetividade destes vetores, quando indicado, nos pacientes com ramos curtos, acredito que seja um ponto muito positivo deste estudo a ser destacado nas considerações finais.

Alguns objetivos, no entanto, não foram alcançados. Quando tentamos relacionar os diferentes componentes mandibulares com disfunção respiratória, esbarramos em um modelo instável, sendo necessário agrupar estas informações (ramo e corpo) em comprimento mandibular, o que não era o plano inicial. Por isso, acreditamos que com um número maior de pacientes, e com um grupo de comparação mais adequado (pacientes com IAH<5, quase normal, considerada disfunção leve) para a construção do nosso modelo de regressão logística; seria possível entender como o ramo e o corpo influenciam o desfecho separadamente.

Por fim, convém salientar que muitas dessas limitações encontradas nesse e em outros estudos semelhantes são consequência da própria natureza das doenças estudadas no campo da cirurgia crânio-maxilo-facial. Bekisz *et al.* (116) se propuseram a revisar estudos de nível I em cirurgia craniofacial e fenda lábio- palatina, ensaios clínicos randomizados, que seria o delineamento de estudo ideal. Esses autores concluíram que a escassez de estudos nível I em cirurgia crânio-maxilo-facial são decorrentes de características próprias dessa área, como lidar com mudança de vida e não salvamento de vidas, trabalhar com doenças raras, a ausência de ferramentas de medição objetiva adequadas nessa área bem como envolver o estudo de indivíduos em idade tenra. Todos esses aspectos são obstáculos à estruturação de estudos melhor delineados e



controlados que devem ser levados em consideração ao comparar essa área com outras do conhecimento.

## **PERSPECTIVAS**

O projeto aprovado para este trabalho, previa uma revisão retrospectiva de casos, que gerou os dados utilizados nesta tese, seguida da coleta prospectiva continuada dos dados referente ao tratamento destes pacientes. Esperamos com isso gerar dados de melhor qualidade, conduzir novos estudos aninhados a esta coorte prospectiva; e com o aumento do número de pacientes, possivelmente, responder às perguntas que se mantiveram ainda sem resposta neste estudo como a questão dos componentes mandibulares e sua influência na disfunção respiratória.

## **ANEXO 1: PROJETO**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**DEPARTAMENTO DE CIRURGIA PLÁSTICA E CRANIOMAXILOFACIAL**

### **PROJETO DE PESQUISA:**

“Sequência de Pierre Robin: Estudo Longitudinal em um Centro de Referência”.

“RObin SEquence Study – ROSES-”

Projeto de desenvolvimento.

**Autores:**

Prof. Dr. Marcus Vinícius Martins Collares

Daniele Walter Duarte

Iran Joel Fleith

Matheus Franco Machado da Silva

Porto Alegre, 01 dezembro 2018.

**TÍTULO**

“Sequência de Pierre Robin: Estudo Longitudinal em um Centro de Referência”.

**INSTITUIÇÃO OU LOCAL DE ORIGEM DA PESQUISA**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA PLÁSTICA E CRANIOMAXILOFACIAL

DEPARTAMENTO DE RADIOLOGIA

## 1. INTRODUÇÃO / REVISÃO DE LITERATURA

A sequência de Pierre Robin é composta dos achados de micrognatia e glossoptose em pacientes com disfunção respiratória. Foi originalmente descrita pelo estomatologista parisiense Pierre Robin em 1923, que posteriormente descreveu a forte associação desta anomalia com fissura palatina (1). Acredita-se que durante a formação do palato secundário no desenvolvimento embriológico da face, a mandíbula pequena (micrognatia) impeça a língua de acomodar-se em posição mais baixa, e que esta permaneça entre as paredes palatais verticalizadas, impedindo que as paredes sigam o curso natural de horizontalização e fusão na linha média (2)(3). Essa pressão da língua sobre as paredes palatais resulta em fenda palatal em formato de U em oposição às fendas em V das fissuras palatinas isoladas(4). Como é decorrente de uma sucessão de eventos ligados, é chamado de sequência e não síndrome, apesar de não haver consenso quanto a esta terminologia (3). Contudo, a fenda palatina não precisa estar presente para compor o diagnóstico conforme sugere a maioria dos autores, apesar de ainda haver grande confusão e falta de homogeneidade no diagnóstico desta entidade (1)(5).

A incidência é incerta, mas estima-se que esteja entre 1:8.500 a 1:20.000 nascimentos (1). E temos observado em nosso serviço uma tendência a aumento na incidência, que pode estar associada a um aumento no diagnóstico desta entidade em nosso meio, uma vez que os profissionais envolvidos no tratamento destas crianças têm estado cada vez mais cientes quanto a este problema, bem como mais familiarizados com os critérios diagnósticos para esta patologia.

O tratamento dos pacientes com sequência de Pierre Robin vem evoluindo, e diferentes intervenções são relatadas na literatura, desde traqueostomia, adesão lábio língua, tubo nasofaríngeo e mais recentemente as distrações osteogênicas de mandíbula(6) (7) (8). As distrações osteogênicas de mandíbula tiveram início em nosso serviço em meados de 2000. O Departamento de Cirurgia Plástica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre é um dos pioneiros no tratamento destes pacientes, bem como um dos primeiros serviços a iniciar com as distrações osteogênicas de mandíbula no Brasil e no mundo (9).

Segundo a literatura, a distração osteogênica de mandíbula além de ser efetiva em corrigir a disfunção respiratória nestes pacientes, vem mostrando resultados claros de superioridade em relação aos demais tratamentos, inclusive segundo estudos de custo efetividade (10) (11) (12) . Inicialmente havia resistência a este tratamento por acreditar-se que com o crescimento, a mandíbula dessas crianças cresceria compensatoriamente corrigindo o

problema, o que não vem se confirmando. Já há estudos demonstrando que sem o alongamento ósseo esses pacientes continuam micrognatas e muitos se mantêm com apneia do sono na vida adulta(13) (14). Além disso, há também benefícios potenciais da distração osteogênica ainda pouco explorados, como por exemplo o de tornar a fenda palatina menos severa nestes pacientes facilitando a palatoplastia, conforme demonstrado por nosso grupo (15).

Há ainda muito o que ser explorado quanto a esta patologia e seu tratamento. Diante dessas evidências, e da vasta experiência de nosso serviço com o tratamento destes pacientes, o objetivo deste estudo é fazer uma coleta de dados retrospectiva de todos os pacientes com diagnóstico de Pierre Robin, a partir de 2000 até os dias atuais, atendidos em nosso serviço no intuito de reportar nossa casuística e resultados do tratamento destes pacientes. Também objetivamos com este estudo, a criação de um banco permanente prospectivo para manter a coleta destes dados sempre atualizada com maior qualidade.

## **2. OBJETIVO**

**2.1 Geral:** Avaliação da evolução e tratamento dos pacientes diagnosticados com sequência de Pierre Robin no Hospital de clínicas de Porto Alegre, retrospectivamente de 2000 até 2019, e prospectivamente em coleta continuada de 2020 a 2030.

### **2.2 Específicos:**

- 1) Criação de um banco de dados sobre os pacientes com sequência de Pierre Robin inicialmente com dados retrospectivos e prospectivos após.
- 2) Coleta de dados demográficos e de resultados do tratamento de todos os pacientes com Sequência de Pierre Robin atendidos no HCPA a partir de 2000 conforme dados do anexo 1. Para esta fase retrospectiva, serão incluídos apenas pacientes que realizaram tomografia abaixo de 3 meses de idade com o intuito de conseguir uma amostra mais homogênea. Conforme dados do anexo 1 as seguintes questões serão avaliadas:

- epidemiologia da doença como sexo, idade, comorbidades associadas, síndromes associadas, resultados dos exames e do tratamento destes doentes.
- morfologia da mandíbula: através desses dados retrospectivos e das imagens da tomografia destes pacientes será possível correlacionar como as diferentes morfologias mandibulares (tamanho de corpo, ramo e ângulo) se correlacionam com o grau de insuficiência respiratória e como esta informação pode ajudar no planejamento cirúrgico de alongamento ósseo.
- Para esta fase não será possível a obtenção de termo de consentimento informado, uma vez que não haverá busca ativa destes pacientes no ambulatório e a coleta se baseará em dados agrupados sem possibilidade de identificação dos pacientes. Para alguns pacientes desta coorte retrospectiva, que ainda estejam em acompanhamento no hospital com casos de seqüência de Pierre Robin com características especiais de morfologia mandibular, será assinado termo de consentimento específico nos casos em que haja necessidade de solicitar autorização para publicação de fotos ilustrativas destes pacientes e de seus exames em eventos e/ou revistas científicas. (Anexo 2)

3) Coleta contínua para manter atualizando dados do mesmo banco para trabalhos futuros.

- Para esta fase prospectiva o objetivo é manter a mesma coleta de dados do anexo 1, exceto as medições mandibulares pós-operatórias, uma vez que paramos de solicitar esse exame rotineiramente e fazemos a avaliação de resultados da distração clinicamente nos últimos anos. No caso de novos projetos prospectivos específicos dentro desta coorte, emenda ou novo projeto será submetido para apreciação ética conforme orientações do CEP. Pacientes futuros a serem incluídos na coleta prospectiva assinarão termo de consentimento específico. (Anexo 2)
- Para a fase prospectiva não haverá idade máxima para a inclusão.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

**3.1 Delineamento:** Estudo Longitudinal de Coorte Retrospectiva para geração de dados iniciais, seguido de coleta prospectiva permanente destes mesmos dados.

**3.2 Amostragem:** Pacientes com diagnóstico de sequência de Pierre Robin com menos de 3 meses atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre a partir de 2000 até 2019. Estima-se que para esta fase de coleta serão incluídos em torno de 100 pacientes.

A partir de 2020, manter coleta continuada de todos os pacientes com sequência de Pierre Robin, sem limitações de idade.

### **3.3 Logística:**

Dentre os exames de investigação solicitados nestes pacientes, o único que é realizado em absolutamente todos é a tomografia de face. Por isso, nossa estratégia de busca será através da lista de todas as crianças abaixo de 3 meses que realizaram tomografias de face e crânio no Hospital desde 2000 até a data atual. Normalmente este diagnóstico é feito já nos primeiros dias de vida, e são raros diagnósticos após 3-6 meses, sendo aceitável a perda destes casos de diagnóstico tardio. Além disso, precisamos de um grupo homogêneo e crianças abaixo de 3 meses refletem bem a população que tem diagnóstico em fase adequada. Outras estratégias de busca convencionais como as baseadas em CID e outros certamente seriam mais falhas. A partir desta lista, os pacientes selecionados terão seus prontuários revisados para os dados especificados na ficha de coleta (anexo 1).

Os dados de interesse são demográficos bem como resultados de exames realizados, medição de parâmetros tomográficos e outros. Estima-se que em torno de 100 pacientes abaixo de 3 meses com sequência de Pierre Robin foram atendidos nos últimos 19 anos. Se consideramos coleta prospectiva nos próximos 10 anos (máximo que é permitido por projeto de seguimento) teremos em torno de mais 50 pacientes registrados no banco de dados. São em média de 5 a 8 pacientes por ano.

### **3.4 Desfechos de interesse:**

- 1) Coorte Retrospectiva: Resultados do tratamento e acompanhamento dos pacientes atendidos no período da pesquisa no HCPA 2000- 2019. Desfechos como melhora das apneias (através de exame clínico e parâmetros da polissonografia), dias de internação, óbito, necessidade de traqueostomia e complicações entre outros, serão investigados.

- 2) Coorte Prospectiva: Para atualização de dados e estudos futuros (projeto de desenvolvimento). Estudos específicos dentro desta coorte que extrapolem a coleta aqui apresentada serão submetidos à avaliação.

### **3.5 Critérios de inclusão e exclusão:**

Para a coleta retrospectiva: Pacientes com diagnóstico de Sequência de Pierre Robin abaixo de 3 meses atendidos de partir de 2000- 2019 no HCPA. Exclusão se diagnóstico após 3 meses de idade.

Para a coleta prospectiva: todos os pacientes com diagnóstico de sequência de Pierre Robin atendidos no ambulatório de Cirurgia Crânio-maxilo-facial do HCPA. Exclusão para pacientes que se negarem a participar do estudo e de assinar o termo de consentimento informado.

## **4. ANÁLISE DE DADOS:**

Os dados serão coletados conforme ficha (anexo 1) e armazenados em um banco em Excel. Análises iniciais a serem feitas com os dados retrospectivos serão analisadas em SPSS versão 20.0. Dados da coleta prospectiva se manterão em banco excel.

## **5. ASPECTOS ÉTICOS**

Uma vez que se trata de estudo baseado em revisão de prontuários, sem identificação de nenhum paciente, este estudo fica dispensado de termo de consentimento para a fase retrospectiva. Os autores, porém, assinam termo se responsabilizando pela preservação do sigilo quanto aos dados obtidos. Para a fase prospectiva será assinado TCLE. Alguns casos específicos da coorte prospectiva que tenham fotos de exames e pessoais a serem divulgadas assinarão termos de consentimento específico para isto.

O acompanhamento dos pacientes, bem como tratamento não será prejudicado pela fase prospectiva uma vez que se trata de estudo observacional, sem intervenções previstas.



Quanto aos riscos tanto da coleta prospectiva como da retrospectiva há risco da quebra de confidencialidade. Para minimizar isto além do TCLE, do termo de comprometimento com os dados, haverá extremo cuidado com os dados dos pacientes. Haverá armazenamento de imagens de exames tomográficos e fotos de alguns pacientes, porém, para esses casos haverá TCLE específico.

## 6. CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO

2019/2020- Coleta retrospectiva de pacientes atendidos de 2000- 2019. Com finalização e divulgação de resultados prevista para março 2020.

2020- 2030- Coleta prospectiva com finalização prevista em 2030.

2019-contínuo	2019/2020											2020- 2030									
ATIVIDADES	J	J	A	S	O	N	D	J	F	M	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Pesquisa Bibliográfica	X	X	X	X	X																
Elaboração do Projeto			X	X	X	X															
Submissão à Plataforma Brasil			X	X																	
Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa HCPA				X																	
FASE DE COLETA RETROSPECTIVA					X	X	X														
Discussão dos Resultados							X	X													
Redação							X	X													
Conclusão / Entrega fase 1								X	X												
Coleta Prospectiva (Fase 2)								X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Análise de Resultados																					X
Divulgação de resultados																					X

## 7. ORÇAMENTO

<b>Material</b>	<b>Custo</b>
1 pacote folhas de ofício	25,00
1 cartucho de tinta de impressora	75,00
1 pendrive	80,00
1 computador	3.000,00
10 canetas	12,00
<b>Total</b>	<b>3.192,00</b>

Todos os custos serão arcados pelos pesquisadores.

## 8. REFERÊNCIAS

1. Breugem CC, Mink van der Molen AB. What is “Pierre Robin sequence”? J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS. 2009 Dec;62(12):1555–8.
2. Helms JA, Nacamuli RP, Sallin A, Shi Y-Y. Embriology of the Craniofacial Complex. In: Mathes\_ Plastic Surgery. 2nd ed. Saunders Elsevier; 2006. p. 1–14.
3. Kolk CAV, Menezes J. Craniofacial Syndromes. In: Mathes\_ Plastic Surgery. 2nd ed. 2006. p. 91–112.
4. Godbout A, Leclerc JE, Arteau-Gauthier I, Leclerc L-D. Isolated versus pierre robin sequence cleft palates: are they different? Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc. 2014 Jul;51(4):406–11.
5. Breugem CC, Courtemanche DJ. Robin sequence: clearing nosologic confusion. Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc. 2010 Mar;47(2):197–200.
6. Paes EC, Mink van der Molen AB, Muradin MSM, Speleman L, Sloot F, Kon M, et al. A systematic review on the outcome of mandibular distraction osteogenesis in infants suffering Robin sequence. Clin Oral Investig. 2013 Nov;17(8):1807–20.
7. Gómez OJ, Barón OI, Peñarredonda ML. Pierre Robin Sequence: An Evidence-Based Treatment Proposal. J Craniofac Surg. 2017 Dec 6;
8. Broucqsaault H, Lamblin M-D, Hosana G, Fayoux P. Evaluation of the efficacy of tongue-lip adhesion in Pierre Robin sequence. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2017 Nov 28;

9. Collares MVM, Pinto R de A, Berlim GL, Portinho CP. Use of osteogenic mandibular distraction in neonates with severe airway obstruction. *Braz J Craniomaxillofacial Surg.* 2000;3(2):7–12.
10. Runyan CM, Uribe-Rivera A, Karlea A, Meinzen-Derr J, Rothchild D, Saal H, et al. Cost Analysis of Mandibular Distraction versus Tracheostomy in Neonates with Pierre Robin Sequence. *Otolaryngol -- Head Neck Surg.* 2014 Nov 1;151(5):811–8.
11. Mobin SSN, Francis CS, Karatsonyi AL, Hammoudeh JA, Urata MM. Mandibular distraction instead of tracheostomy in Pierre Robin sequence patients: is it worth it? *Plast Reconstr Surg.* 2012 Nov;130(5):766e–767e.
12. Paes EC, Fouché JJ, Muradin MSM, Speleman L, Kon M, Breugem CC. Tracheostomy versus mandibular distraction osteogenesis in infants with Robin sequence: a comparative cost analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Mar;52(3):223–9.
13. Suri S, Ross RB, Tompson BD. Craniofacial morphology and adolescent facial growth in Pierre Robin sequence. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod.* 2010 Jun;137(6):763–74.
14. Daskalogiannakis J, Ross RB, Tompson BD. The mandibular catch-up growth controversy in Pierre Robin sequence. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod.* 2001 Sep;120(3):280–5.
15. Collares MVM, Duarte DW, Sobral DS, Portinho CP, Faller GJ, Fraga MM. Neonatal Mandibular Distraction Osteogenesis Reduces Cleft Palate Width and Lengthens Soft Palate, Influencing Palatoplasty in Patients With Pierre Robin Sequence. *J Craniofac Surg.* 2016 Jul;27(5):1267–72.

INSTRUMENTO DE COLETA E PREENCHIMENTO DO BANCO DE DADOS

**RObin SEquence Study (ROSES)**

**id:** Prontuário

**dnas:** Data de Nascimento (modelo \*\*/\*\*/\*\*\*\*)

**sex:** Sexo 0- masculino 1- feminino

**fpal:** Fenda palatina 1- sim 0- não

**sindass:** Síndromes associadas 1-sim 0- não

**sindr:** Nome da síndrome

**intub:** Intubação orotraqueal 1-sim 0- não

**dtintub:** data da intubação orotraqueal (modelo \*\*/\*\*/\*\*\*\*)

**int:** internação 1- sim 0- não

**dtint:** data internação (modelo \*\*/\*\*/\*\*\*\*)

**dtaltint:** data de alta da internação (modelo \*\*/\*\*/\*\*\*\*)

**intuti:** Internação em uti 1-sim 0- não

**dtaintuti:** data da internação na uti (modelo \*\*/\*\*/\*\*\*\*)

**dtaltintuti:** data da alta da internação na uti (modelo \*\*/\*\*/\*\*\*\*)

**polis:** Polissonografia 1- sim 0- não

**dtpolis:** Data da polissonografia (modelo \*\*/\*\*/\*\*\*\*)

**iah:** Índice de apneias por hora (número)

**nadir:** Menor saturação durante o exame (%)

**tc:** Tomografia 1- sim 0- não

**dttc:** Data da TC (modelo \*\*/\*\*/\*\*\*\*)

**tamramd e tamrame:** Tamanho do ramo (mm)

**tamcorp d e tamcorpe:** Tamanho do corpo (mm)

**anguld e angle:** Ângulo entre ramo e corpo (graus)

**vne:** Videonasoendoscopia 1-sim 0- não

**dtvne:** Data da videonasoendoscopia (modelo \*\*/\*\*/\*\*\*\*)

**gglos:** Grau de glossoptose

**dost:** Distração osteogênica de Mandíbula 1- sim 0- não

**dtlost:** Data da distração osteogênica de mandíbula (modelo \*\*/\*\*/\*\*\*\*)

**posdist:** Posicionamento dos distratores. 1) vertical 2) oblíquo 3) horizontal

**dtinativ:** Data de início da ativação (modelo \*\*/\*\*/\*\*\*\*)

**dtfimativ:** Data de fim da ativação (modelo \*\*/\*\*/\*\*\*\*)

**compo:** Complicação no pós-operatório 1- sim 0- não

**compli:** Tipo de complicação (escrever)

**dtrem:** Data de remoção dos distratores (modelo \*\*/\*\*/\*\*\*\*)

**extub:** Extubação (no caso de pacientes intubados) 1- sim 0- não

**dttextub:** Data da extubação (modelo \*\*/\*\*/\*\*\*\*)

**tc2:** Tomografia de controle 1- sim 0- não

**dttc2:** Data da TC de controle (modelo \*\*/\*\*/\*\*\*\*)

**tamramd2 e e2:** Tamanho do ramo na TC de controle (mm)

**tamcorp2 e e2:** Tamanho do corpo na TC de controle (mm)

**anguld2 e e2:** ângulo entre ramo e corpo na TC de controle (graus)

**poli2:** polissonografia de controle 1- sim 0- não

**dtpolis2:** Data da polissonografia de controle (modelo \*\*/\*\*/\*\*\*\*)

**iah2:** índice de Apneias por hora de controle (número)

**nadir2:** Menor saturação na polissono de controle

**vne2:** Videonasoendoscopia de controle 1- sim 0-não

**dtvne:** Data da videonasoendoscopia (modelo \*\*/\*\*/\*\*\*\*)

**gglos2:** Grau de glossoptose na polissono de controle

**faldost:** falha de distração 1- sim 0- não

**dost2:** nova distração osteogênica 1- sim 0- não

**dtdest2:** data da nova distração osteogênica (modelo \*\*/\*\*/\*\*\*\*)

**Orientações gerais para preenchimento do banco:**

Escrever apenas números em todas as variáveis. (Contínuas escrever o número e dicotômicas 1-sim 0- não). Exceto nas variáveis: **sindr** e **compli**. Nesses casos escrever nome, mas tentar usar sempre os mesmos caracteres para cada doença.

**88- código para não se aplica** (Exemplo: Se o Paciente não realizou distração osteogênica, as demais variáveis de controle e de novas medidas da mandíbula deverão receber este código. Ou no caso de pacientes que nunca foram intubados a variável **extub** e **dtextub** recebem o código 88. Paciente intubados não podem fazer polissono, então a variável **polis** recebe 88 para pacientes intubados, e assim por diante). **Isso é muito importante para análise correta do banco (não confundir os códigos 99 com 88).**

**99- código para perda (missing values)**- quando existe o dado, mas não foi encontrado por perda do prontuário ou de seguimento.

## TERMO DE CONSENTIMENTO

Nº do projeto GPPG ou CAAE \_\_\_\_\_

Título do Projeto: Sequência de Pierre Robin: Estudo Longitudinal em um Centro de Referência.

A pessoa pela qual você é responsável está sendo convidada a participar de uma pesquisa cujo objetivo é entender melhor a Sequência de Pierre Robin e acompanhar os resultados do tratamento desta doença no nosso Hospital. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Cirurgia Plástica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você concordar com a participação na pesquisa, os procedimentos envolvidos são os seguintes: durante o atendimento e tratamento da criança, os dados como sexo, idade, doenças associadas, resultados do tratamento, complicações entre outras informações serão coletadas em um banco de dados do Serviço. Caso você também permita, além dos dados, também podem ser divulgadas fotos dos exames de imagem e fotos da criança em eventos e revistas científicas. Mas para isso, você deve marcar abaixo que permite também essa opção que vai além da coleta dos dados, através dos quais não é possível identificação da pessoa.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são mínimos pois nenhuma conduta mudará no tratamento da criança. Ela receberá o mesmo tratamento independente de participar ou não desta pesquisa. Um dos riscos possíveis é a quebra de confidencialidade com revelação de dados da criança, mas os pesquisadores se comprometem com o sigilo das informações prestadas e agirão de forma a preservá-los.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são indiretos, sem nenhum tipo de compensação aos participantes. O benefício é o melhor entendimento da doença com conseqüente melhoria no atendimento de todos os pacientes.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não autorizar a participação, ou ainda, retirar a autorização após a assinatura desse Termo, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o participante da pesquisa recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e não haverá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, os nomes não aparecerão na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora Daniele Walter Duarte ou com o pesquisador responsável Prof. Dr. Marcus Vinicius Martins

Collares pelo fone 33598232, Departamento de Cirurgia, sexto andar do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, ou ainda com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e seu responsável e outra para os pesquisadores.

- ( ) Permito apenas coleta de dados
- ( ) Permito coleta de dados e fotos de exames
- ( ) Permito coleta de dados, fotos de exames e divulgação de imagens da criança

---

Nome do participante da pesquisa:

---

Assinatura (*se aplicável*)

---

Nome do responsável

---

Assinatura

---

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

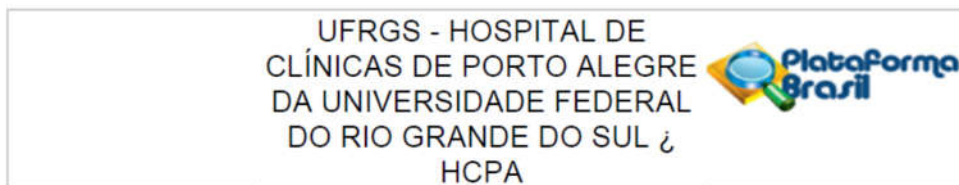
---

Assinatura

Local e Data: \_\_\_\_\_



## ANEXO 2: Carta de Aprovação



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Sequência de Pierre Robin: Estudo Longitudinal em um Centro de Referência

**Pesquisador:** MARCUS VINICIUS MARTINS COLLARES

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 17579418.5.0000.5327

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.632.813

#### Apresentação do Projeto:

A sequência de Pierre Robin ocorre em uma incidência de ao redor de 1:8.500 nascimentos. Seu diagnóstico vem aumentando nos últimos tempos pela maior familiarização dos profissionais de saúde sobre tal problema. O Serviço de Cirurgia Plástica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre é pioneiro no tratamento destes pacientes. O objetivo deste trabalho é fazer uma coleta retrospectiva desde 2000 até os dias atuais sobre dados demográficos e de resultado do tratamento destes pacientes, bem como seguir coleta prospectiva destes dados. Manter atualização e análise de tais dados são fundamental para comparação com outros centros de referência mundial.

#### Objetivo da Pesquisa:

**Objetivo Primário:** Criação de banco de dados completo dos Pacientes com Sequência de Pierre Robin atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre a partir de 2000. O banco será alimentado com dados retrospectivos inicialmente e seguirá com dados coletados prospectivamente. Da coleta retrospectiva serão relatados dados demográficos, seguimento e resultados do tratamento destes pacientes. Outros estudos aninhados a esta coorte poderão ser feitos futuramente e serão submetidos à apreciação do comitê de ética.

**Objetivo Secundário:**

1) Coleta de dados demográficos e de resultados do tratamento de todos os pacientes com Sequência de Pierre Robin atendidos no HCPA a partir de 2000 conforme anexo I.

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
**Bairro:** Santa Cecília **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO GRANDE DO SUL  
HCPA



Continuação do Parecer: 3.632.813

2) Coleta contínua para manter atualizando dados do mesmo banco para trabalhos futuros.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo os pesquisadores:

Riscos: Riscos mínimos, uma vez que se trata de um estudo observacional.

Benefícios: Melhor entendimento da doença e melhor planejamento do tratamento. Base de comparação com a literatura mundial.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto de desenvolvimento ambispectivo sobre sequencia de Pierre Robin. Serão revisados dados de prontuário de casos de SPR atendidos no HCPA recrutados a partir de casos de tomografia de face realizada antes dos 3 meses de idade. Todos os casos a partir do ano 2000 serão revisados (n= 100). Está também previsto coleta dos mesmos dados a partir de uma amostra prospectiva (n=60).

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Apresentados.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

As pendências emitidas para o projeto nos pareceres 3.507.754 e 3.562.849 foram respondidas pelos pesquisadores, conforme cartas de resposta adicionadas em 01/09/2019 e 22/09/2019.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Lembramos que a presente aprovação (versão projeto e TCLE de 22/09/2019 e demais documentos que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto.

Os pesquisadores devem atentar ao cumprimento dos seguintes itens:

- a) Este projeto está aprovado para inclusão de 150 participantes no Centro HCPA, de acordo com as informações do projeto ou do Plano de Recrutamento apresentado. Qualquer alteração deste número deverá ser comunicada ao CEP e ao Serviço de Gestão em Pesquisa para autorizações e atualizações cabíveis.
- b) O projeto deverá ser cadastrado no sistema AGHUse Pesquisa para fins de avaliação logística e financeira e somente poderá ser iniciado após aprovação final do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação.
- c) Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP.

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
**Bairro:** Santa Cecilia **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO GRANDE DO SUL  
HCPA



Continuação do Parecer: 3.632.813

Informamos que obrigatoriamente a versão do TCLE a ser utilizada deverá corresponder na íntegra à versão vigente aprovada.

d) Deverão ser encaminhados ao CEP relatórios semestrais e um relatório final do projeto.

e) A comunicação de eventos adversos classificados como sérios e inesperados, ocorridos com pacientes incluídos no centro HCPA, assim como os desvios de protocolo quando envolver diretamente estes pacientes, deverá ser realizada através do Sistema GEO (Gestão Estratégica Operacional) disponível na intranet do HCPA.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1184255.pdf	22/09/2019 17:56:02		Aceito
Outros	respostacep2.docx	22/09/2019 17:55:38	Daniele Walter Duarte	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termodadosmatheus.pdf	22/09/2019 17:54:26	Daniele Walter Duarte	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termodadoscolares.pdf	22/09/2019 17:54:05	Daniele Walter Duarte	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termodadosdaniele.pdf	22/09/2019 17:53:44	Daniele Walter Duarte	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	22/09/2019 17:51:26	Daniele Walter Duarte	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoROSES2018corrigido.docx	22/09/2019 17:51:13	Daniele Walter Duarte	Aceito
Outros	resp_pendencias_cep.docx	01/09/2019 23:51:58	MARCUS VINICIUS MARTINS	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	01/12/2018 15:21:28	MARCUS VINICIUS MARTINS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	sigilo_dados.pdf	21/07/2018 18:31:33	MARCUS VINICIUS MARTINS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Delegacao_funcoes.pdf	21/07/2018 18:31:23	MARCUS VINICIUS MARTINS	Aceito

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
**Bairro:** Santa Cecília **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO GRANDE DO SUL &  
HCPA



Continuação do Parecer: 3.632.813

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 09 de Outubro de 2019

---

Assinado por:  
Marcia Mocellin Raymundo  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
**Bairro:** Santa Cecília **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

Página 04 de 04