ARTURO FRICK CARPES

**Avaliação polissonográfica e endoscópica em crianças
com sequência de Robin isolada submetidas a
palatoplastia**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Clínica Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Nivaldo Alonso

**SÃO PAULO
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Carpes, Arturo Frick

Avaliação polissonográfica e endoscópica em crianças com sequência de Robin isolada submetidas a palatoplastia / Arturo Frick Carpes. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Clínica Cirúrgica.

Orientador: Nivaldo Alonso.

Descritores: 1.Síndrome de Pierre Robin 2.Polissonografia 3.Síndromes da apneia do sono 4.Endoscopia 5.Fissura palatina 6.Obstrução das vias respiratórias

USP/FM/DBD-272/15

Certeza

De tudo ficaram 3 coisas:

A certeza de que estamos sempre começando...

A certeza de que precisamos continuar...

*A certeza de que seremos interrompidos antes
de terminar...*

Portanto devemos:

Fazer da interrupção um novo caminho...

Da queda, um passo de dança...

Do medo, uma escada...

Do sonho, uma ponte...

Da procura, um encontro...

Fernando Pessoa

*A meus pais, Luiz e Tânia, mentores que me transmitiram
ética e simplicidade.*

*A meus irmãos Andreio e Luthiana, amigos que ensinaram
o amor e a bondade.*

*A minha amada esposa Gabriela, por mostrar a beleza, e
a maravilha que a vida é.*

*A meu filho Mateus, por revelar a alegria de uma família
completa.*

Dedico e agradeço minha vida a vocês.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Nivaldo Alonso, minha profunda gratidão pelas horas de convívio no percurso desta tese. Na sua incrível capacidade de transmitir o saber sem ocultar segredos, de proporcionar condições de crescimento e estimular os a sua volta, ajudou-me a sedimentar valores éticos e a disciplina. Poliu meus gestos cirúrgicos. Empiricamente me apresentou a recompensa ao trabalho árduo como a satisfação de estar a procura da harmonia, do ajustamento, da simetria, da perfeição. Obrigado pelo exemplo de caráter.

Agradeço à Profa. Dra. Ilza Lazarini Marques, por permitir a execução deste trabalho. Pela competência e autenticidade ao longo dos anos dedicados ao estudo e atendimento às crianças com sequência de Robin.

Ao corpo clínico e equipe de funcionários do HRAC-USP, que de forma espontânea possibilitaram o acesso a prontuários, agendamento e realização dos exames. Obrigado pelo empenho, dedicação e carisma cativantes.

Aos membros da banca participantes do Exame de Qualificação: Profa. Dra. Dalva Poyares, Prof. Dr. Antonio Carlos Cedin, Prof. Dr. Marcos Roberto Tavares. Agradeço pela gentil atenção e pelas inúmeras sugestões dispostas a enriquecer esta trabalho.

À Eliane Falconi Monico Gazetto, pela acolhida e direcionamento durante todas as etapas.

À leitora Tatiana, pela ajuda com os exames polissonográficos.

Ao amigo Aristides Tadeu Correa, pelos seus esclarecimentos nas análises estatísticas.

Aos amigos Dr. Cristiano Tonello e Rodrigo Badotti Antunes, por compartilharem comigo desta jornada, meus votos de sucesso em seus caminhos.

Aos pacientes e seus familiares pela confiança que tornou possível essa pesquisa.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas
Lista de figuras
Lista de gráficos
Resumo
Abstract

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	9
2.1 Objetivo Primário	11
2.2 Objetivos Secundários	11
3 REVISÃO DA LITERATURA	13
3.1 Definição da Sequência de Robin	15
3.2 Epidemiologia da Sequência de Robin	19
3.3 Etiologia da Sequência de Robin	21
3.4 Diagnóstico da Sequência de Robin	23
3.5 Genética da Sequência de Robin	33
3.6 Fisiopatologia da Sequência de Robin	40
3.7 Endoscopia da Via Aérea Superior na Sequência de Robin	44
3.8 Registros Polissonográficos	47
3.9 Distúrbios Respiratórios do Sono e Sequência de Robin	51
3.10 Tratamento da Sequência de Robin	61
3.11 Correção Cirúrgica da Fissura Palatina	68
4 MÉTODOS	77
4.1 Casuística	80
4.2 Critérios de Inclusão	82
4.3 Critérios de Exclusão	83
4.4 Exame Endoscópico da Via Aérea Superior	83
4.5 O Exame Polissonográfico	87
4.6 Correção Cirúrgica do Palato	90
4.7 Forma de Análise dos Resultados	91
5 RESULTADOS	93
5.1 Achados Polissonográficos	95
6 DISCUSSÃO	103
6.1 Amostra	105
6.2 Gênero	110
6.3 Forma da Fissura	111
6.4 Exame Endoscópico da Via Aérea Superior	113
6.5 Registro Polissonográfico	116
6.6 Correção Cirúrgica do Palato	120

7 CONCLUSÕES.....	127
8 ANEXOS.....	131
9 REFERÊNCIAS	141
APÊNDICES	171

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AASM	- Academia Americana de Medicina do Sono
AC	- Apneia central
AFI	- Ângulo facial inferior
AFM	- Ângulo frontonasomental
AM	- Apneia mista
AO	- Apneia obstrutiva
ASA	- Sociedade Americana de Anestesiologistas
CO ₂	- Dióxido de carbono
DOG	- Distração osteogênica
DRS	- Distúrbios respiratórios do sono
EOA	- Emissões Otoacústicas
FISH	- Fluorescente <i>in situ</i>
FLP	- Fissura labiopalatina
FPI	- Fissura palatina isolada
GATANU	- Grupo de Apoio à Triagem Auditiva Universal
H	- Hipopneia
HC-FMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HRAC-USP	- Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo
IA	- Índice de apneia
IAH	- Índice de apneia e hipopneia
IAO	- Índice de apneia obstrutiva
IQ	- Intervalo inter-quartis
p	- Significância estatística
PEAT	- Potencial Auditivo Evocado do Tronco Encefálico
PETCO ₂	- Pressão parcial de CO ₂ exalado ao final da expiração

PSG	- Polissonografia
RGE	- Refluxo gastresofágico
RR	- Razão de risco
SAOS	- Síndrome da apneia obstrutiva do sono
SNF	- Sonda nasofaríngea
SpO ₂	- Saturação periférica da oxihemoglobina
SR	- Sequência de Robin
SRA	- Sequência de Robin associada à anomalias
SRI	- Sequência de Robin isolada
SRS	- Sequência de Robin associada à síndrome
SRVAS	- Síndrome da resistência das vias aéreas superiores
SS	- Síndrome de Stickler
SVSF	- Síndrome velocardiofacial
TC	- Tomografia computadorizada
US	- Ultrassonografia
VAS	- Via aérea superior
VED	- Videoendoscopia da deglutição
VFL	- Vídeo-faringo-laringoscopia com endoscópio flexível
VVN	- Valor preditivo negativo
VVP	- Valor preditivo positivo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Corte tomográfico sagital de criança com sequência de Robin evidenciando discrepância maxilo-mandibular com micrognatia, glossoptose e fissura palatina.....	18
Figura 2 -	Corte histológico de embriões de sete semanas. A esquerda normal. A direita bloqueio da migração medial das placas palatinas por interposição da língua.....	22
Figura 3 -	(A) Paciente com SR isolada durante avaliação inicial no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais HRAC/USP Bauru-SP. (B) Mesmo paciente em tratamento clínico.....	25
Figura 4 -	(A) Fissura palatina completa em foram de “U”. (B) Fissura palatina completa em forma da “V”. (1-Lábio superior, 2-Margem alveolar superior, 3- Vômer, 4- Língua, 5- Margem alveolar inferior)	26
Figura 5 -	Reconstrução tomográfica tridimensional de paciente com sequência de Robin traqueostomizado. Evidencia-se micrognatia por deficiência de corpo mandibular e agenesia de osso hioide	31
Figura 6 -	Paciente com SR em tratamento clínico para dificuldade respiratória e de deglutição no HARAC-USP, evidenciando tórax escavado.....	32
Figura 7 -	Esquema caracterizando a interposição de síndromes à tríade clinica da SR	37
Figura 8 -	Paciente portador da síndrome de Stickler em avaliação no HRAC-USP.....	38
Figura 9 -	Paciente portador da síndrome velocardiofacial em avaliação no HRAC-USP.....	39
Figura 10 -	Gravidade da glossoptose classificada através da vídeo-faringo-laringoscopia com endoscópio flexível. A = Faringe, B - Úvula bipartida, C = Língua.....	46
Figura 11 -	Organograma da casuística	82
Figura 12 -	Vídeo-faringo-laringoscopia (VFL) com endoscópio flexível em centro cirúrgico	84

Figura 13 - Obstrução tipo I. A - Visão endoscópica da faringe. B - Representação esquemática do mecanismo de obstrução, vista lateral. C - Representação esquemática do mecanismo de obstrução, vista endoscópica.....	85
Figura 14 - Obstrução tipo II. A - Visão endoscópica da faringe. B - Representação esquemática do mecanismo de obstrução, vista lateral. C - Representação esquemática do mecanismo de obstrução, vista endoscópica.....	85
Figura 15 - Obstrução tipo III. A - Visão endoscópica da faringe. B - Representação esquemática do mecanismo de obstrução, vista lateral. C - Representação esquemática do mecanismo de obstrução, vista endoscópica.....	86
Figura 16 - Obstrução tipo IV. A - Visão endoscópica da faringe. B - Representação esquemática do mecanismo de obstrução, vista lateral. C - Representação esquemática do mecanismo de obstrução, vista endoscópica.....	86
Figura 17 - Fotografia modificada. Exame polissonográfico em montagem no Laboratório do Sono do HRAC-USP.....	87
Figura 18 - Visão cirúrgica da palatoplastia em fissura em forma de “V”. A)Marcação da incisão em margem da fissura. B)Sutura do plano nasal. C)Reposicionamento e sutura muscular. D)Sutura do plano oral	91

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Frequência e gravidade da síndrome de apneia obstrutiva do sono dos pacientes com sequência de Robin isolada nos momentos pré e pós-operatório	96
Gráfico 2 -	IAH nos momentos pré e pós-operatórios	97
Gráfico 3 -	Eventos respiratórios nos momentos pré e pós-operatórios	98
Gráfico 4 -	Saturação periférica da oxihemoglobina (SpO ₂) nos momentos pré e pós-operatórios.....	98
Gráfico 5 -	Índice de dessaturação periférica da oxihemoglobina nos momentos pré e pós-operatórios.....	99
Gráfico 6 -	Comparação entre o IAH nos momentos pré e pós-operatórios dos casos com fissura em forme de “U” e casos com fissura “V”	100
Gráfico 7 -	IAH nos momentos pré o pós operatórios dos grupos com fissura “U” e “V”	101

RESUMO

Carpes AF. *Avaliação polissonográfica e endoscópica em crianças com sequência de Robin isolada submetidas a palatoplastia* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Introdução: A sequência de Robin (SR) é definida por retromicrognatia e glossoptose que levam à dificuldade respiratória de deglutição, com ou sem fissura palatina. Com espectro etiológico amplo e associações sindrômicas diversas, a expressão clínica da SR se torna heterogênea. Há alta prevalência de síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), 40 a 60% nesta população. Conforme os protocolos atuais, o tratamento depende da gravidade dos sintomas e dos achados da endoscopia de via aérea superior (VFL). O momento ideal para o reparo cirúrgico do palato é controverso. Técnicas acessórias são fundamentais para o diagnóstico e avaliação prognóstica. No Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais de Bauru (HRAC-USP) a palatoplastia é adiada em pacientes SR pelo conhecido risco para desenvolvimento de SAOS pós-operatória. Ainda há pouca informação na literatura quanto às interações entre o tipo de fissura palatina, os achados da VFL e polissonografia (PSG), com o risco de comprometimento tardio da via aérea superior (VAS) após a cirurgia palatina em crianças com SR isolada (SRI). **Objetivos:** Avaliar por meio de PSG o efeito da palatoplastia na SAOS em crianças com SRI. Correlacionar estes achados com os obtidos por VFL e exame físico do palato. Detectar a frequência de SAOS nesta população. Estabelecer a importância da PSG como parte de protocolo de tratamento da fissura palatina em crianças com SRI. **Métodos:** Estudo prospectivo longitudinal que, entre abril de 2011 e abril de 2013, analisou 53 pacientes com diagnóstico de SR admitidos no HRAC-USP em fase de avaliação para correção cirúrgica da fissura palatina (entre 10 e 23 meses de idade). Equipe interdisciplinar inicialmente afastou associação de síndromes ou alterações genéticas na amostra, classificou a forma da fissura, realizou os exames de PSG e VFL previamente à palatoplastia; em seguida, a PSG foi repetida entre três a cinco meses após a cirurgia. **Resultados:** Vinte e uma crianças terminaram o protocolo de estudo adequadamente, quatorze meninas (66,6%), e sete meninos (33,3%). A fissura palatina foi classificada como em forma de “V” em onze casos (52,4%), e em forma de “U” em dez casos (47,6%). Dezenove pacientes apresentaram tipo I de obstrução da VAS (90,5%); dois pacientes apresentando o tipo II (9,5%), por meio da VFL. A PSG no momento pré-operatório identificou ausência de critérios mínimos para SAOS em oito crianças (38,1%), SAOS leve em oito (38,1%), SAOS moderada em

três (14,3%), e SAOS grave em dois casos (9,5%). A PSG no momento pós-operatório identificou a ausência SAOS em quatorze crianças (66,7%), SAOS leve em três (14,3%), SAOS moderada em quatro (19%), e não identificou casos de SAOS grave. **Conclusões:** A prevalência SAOS encontrada foi de 61,9% no momento anterior à palatoplastia, e 33,3% no momento pós-operatório. Embora os dados não apresentem diferença significativa estatisticamente, a palatoplastia indicou resultado positivo em relação aos distúrbios respiratórios do sono, reduzindo tanto os índices de eventos respiratórios quanto a gravidade dos mesmos. Pacientes considerados mais graves, com IAH mais elevados, endoscopia tipo II, e fissura em “U” foram os maiores beneficiados. A PSG não apresentou valores preditivos significativos quanto às complicações cirúrgicas tardias.

Descritores: Síndrome de Pierre Robin. Polissonografia. Síndromes da apneia do sono. Endoscopia. Fissura palatina. Obstrução das vias respiratórias.

ABSTRACT

Carpes AF. *Polysomnographic and endoscopic evaluation of children with isolated Robin sequence submitted to cleft palate repair*. [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Introduction: The Robin sequence (RS) is defined as micrognathia and glossoptosis that lead to difficulty in breathing and swallowing, with or without cleft palate. With broad etiological spectrum and various syndromic associations, the clinical expression of RS becomes heterogeneous. There is a high prevalence of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), 40% to 60% in this population. As the current protocols, treatment depends on the severity of symptoms and the findings of the upper airway endoscopy (UAE). The ideal time for palate surgical repair is controversial. Ancillary techniques are essential for the diagnosis and prognostic assessment. At the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies of Bauru (HRAC-USP) palatoplasty is deferred in RS patients, once the risk for developing OSAS after surgery is well known. Still there is little information in the literature about the interactions of cleft palate morphology, UAE findings and polysomnography (PSG), with the risk of late upper airway (UA) compromise after palate repair in children with isolated Robin sequence (IRS). **Objectives:** To evaluate the effect of palatoplasty over OSAS in children with IRS as measured by PSG. To correlate these findings with those obtained by UAE and physical examination of the palate. To detect the frequency of OSAS in this population. To establish the importance of the PSG as part of treatment protocol in children with SRI. **Methods:** It is a longitudinal prospective study that, between April 2011 and April 2013, evaluated 53 patients with RS admitted in the HRAC-USP during the assessment phase for surgical correction of cleft palate (between 10 and 23 months of age). Interdisciplinary team first discarded genetic disorders among the sample, described the cleft anatomy, and conducted the PSG and UAE prior to palatoplasty; then, repeated the PSG between three to five months after surgery. **Results:** Twenty-one children finished the study protocol properly, fourteen girls (66.6%), and seven boys (33.3%). Cleft palate was classified as "V" shaped in eleven cases (52.4%), and "U" shaped in 10 cases (47.6%). Nineteen patients presented type I UAE obstruction (90.5%); two patients presented type II (9.5%). The pre-operative PSG identified the absence of criteria for OSAS in eight children (38.1%), mild OSAS in eight (38.1%), moderate OSA in three (14.3%), and severe OSA in two cases (9.5%). The post-operative PSG identified the absence OSAS in fourteen children (66.7%), mild OSA

in three (14.3%), moderate OSAS in four (19%), and did not identify cases of severe OSA. **Conclusions:** The prevalence of OSA was 61.9% at the moment prior to the cleft palate repair and 33.3% at the post-operative moment. Although non statistically significant difference was found between the findings, palate surgery has indicated positive result in relation to OSAS, decreasing respiratory events indexes, as well as its severity. Patients considered more severe, with highest AHI, endoscopy type II, and "U" shaped clefts, were the ones with better results. The PSG did not demonstrate significant predictive values for long term surgical complications.

Descriptors: Pierre Robin syndrome. Polysomnography. Sleep apnea syndromes. Endoscopy. Cleft palate. Airway obstruction.

1 INTRODUÇÃO

A sequência clínica definida por retromicrognatia e glossoptose que levam à obstrução respiratória, com ou sem fissura de palato, foi originalmente descrita pelo estomatologista francês Pierre Robin na década de 1920^{1,2}. É clinicamente caracterizada por obstrução da via aérea superior (VAS) com dificuldade respiratória e alimentar, mais frequentes e mais graves durante os primeiros meses de vida^{3,4}. A incidência da sequência de Robin (SR) varia na literatura entre 1:2000 e 1:30.000 nascidos vivos^{5,6}. Estudo mais controlado realizado na Inglaterra sugere 1:8.500⁷.

Esta anomalia congênita pode surgir como entidade isolada, como componente de uma síndrome (síndrome de Stickler [SS], velocardiofacial [SVCF], Treacher Collins, entre outras) ou associada a malformações que não caracterizam uma síndrome conhecida^{3,8}. Estudo realizado no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC-USP) demonstrou que 59,7% do total de indivíduos diagnosticados como portadores da SR apresentam a forma isolada (SRI). O restante (40,3%) corresponde à SR associada à outras malformações ou síndromes genéticas (SRS)³. Em outras amostras, autores descrevem síndromes associadas a SR em até 80% dos casos⁹.

A etiologia da SR ainda é discutida. Uma vez que não é uma entidade específica, sua causa é distinta entre os grupos sequência de Robin sindrômica, associada a anomalias e isolada. Posições intrauterinas anômalas, fatores genéticos ou teratogênicos, poderiam induzir a micrognatia que, por sua vez, levaria sequencialmente à glossoptose, fissura palatina, obstrução das vias aéreas superiores, e disfagia¹⁰.

Com espectro etiológico amplo e associações sindrômicas diversas, a expressão clínica da SR se torna igualmente heterogênea. Varia desde discreta dificuldade respiratória e/ou alimentar até graves crises de asfixia que podem levar ao óbito caso não houver intervenção médica adequada. Há alta prevalência de distúrbios respiratórios do sono (DRS), entre 40 a 60% dos casos, segundo amostras controladas¹¹. Muito acima de 1% a 3% nas crianças normais¹². Entre pacientes menores de um ano de idade a prevalência é ainda maior, chegando a 85%¹³. Estudos ainda revelam tendência dos DRS serem mais graves quanto mais jovem a criança¹⁴.

A síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) se destaca, entre os DRS, pela associação a hipoxemia, hipercapnia, edema pulmonar, cor pulmonale e morte na população SR^{15,16}. Em longo prazo, pode levar à falha de crescimento, déficits cognitivos, comportamentais e à doença cardíaca congestiva¹⁷.

A maior preocupação com neonatos portadores de SR é a estabilidade da VAS. Dois momentos são críticos: a primeira avaliação do paciente, geralmente no período neonatal; e a fase de avaliação pré-operatória para correção da fissura palatina, por volta dos doze meses de idade.

Conforme os protocolos atuais, o tratamento depende da gravidade dos sintomas e dos achados endoscópicos. A conduta terapêutica mais aceita tem sido observação clínica constante, seguida de intervenção cirúrgica no caso de instabilidade da VAS. Intervenções, clínicas ou cirúrgicas, são necessárias em mais de 50% dos casos de SR devido à obstrução de VAS¹⁸. Em centros de referência, como no HRAC-USP, somente 26,4% dos pacientes são submetidos a procedimentos cirúrgicos no período neonatal¹⁹.

A fissura de palato está presente em 90% dos casos com SR. Ela difere em sua apresentação. Na maioria dos casos é ampla e completa enquanto na minoria é estreita,

completa ou incompleta^{20,21}. O momento ideal para o reparo cirúrgico da fissura palatina é controverso. Fatores opostos devem ser considerados. Por um lado, maximizar o resultado da fala e audição, realizando o procedimento precocemente. Por outro, minimizar o comprometimento da VAS e do crescimento maxilar, adiando intervenções cirúrgicas²².

Em pacientes fissurados que não apresentam SR, os melhores resultados são obtidos quando a correção cirúrgica do palato é realizada logo após os 12 meses de idade. O procedimento é conhecido fator de risco para desenvolvimento de SAOS nesta população. A glossoptose e micrognatia associadas a SR vão ainda incrementar o risco de comprometimento pós-operatório da VAS, principalmente em lactentes^{22,23}. Os sintomas surgem geralmente nas primeiras duas horas após a intervenção cirúrgica, e a maioria se manifesta em até 48 horas. Com isso, há tendência em se adiar realização da correção do palato em pacientes SR isolados ou não²². Devido a escassez de dados na literatura que abordem o impacto a longo prazo da palatoplastia em pacientes SR, existe ainda preocupação com possíveis eventos respiratórios tardios devido ao reposicionamento dos tecidos moles deste segmento colapsável da faringe. Tração temporária da língua, intubação nasofaríngea, endotraqueal ou mesmo traqueostomia podem ser necessárias²⁴.

Esforços para o diagnóstico de SAOS, assim como a avaliação de sua gravidade, devem fazer parte do protocolo de atendimento das crianças com SR. Da mesma forma, o risco de desenvolvimento de eventos respiratórios deve ser considerado na determinação do momento ideal para correção cirúrgica do palato.

A notável variação fenotípica da SR distorce a relação entre avaliação clínica e a gravidade da doença. O exame físico, isoladamente, não é suficiente para prever a

apresentação subsequente de obstrução em VAS. Técnicas acessórias são fundamentais para o diagnóstico e julgamento prognóstico. Desde o terceiro trimestre de gestação, por exemplo, a micrognatia e glossoptose já podem ser detectadas através da ultrassonografia (US), prevenindo a equipe médica a criar ambiente adequado ao parto e cuidados neonatais. A endoscopia é exame de escolha, validado para análise da VAS em busca do mecanismo dinâmico e topografia do colapso, sendo indispensável no arsenal para manejo desses pacientes. Os critérios para indicação de tomografia computadorizada (TC) são bem estabelecidos no planejamento das cirurgias esqueléticas faciais. Já a polissonografia (PSG), é exame padrão ouro para diagnóstico da SAOS, e ajuda a definir os pacientes candidatos a procedimentos terapêuticos invasivos. Porém ainda são poucos os centros de referência ao tratamento da SR que incluem o exame em seus protocolos de atendimento.

Pesquisas realizadas no Hospital de Reabilitação das Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo - Campus Bauru (HRAC-USP) modificaram conceitos sobre a SR, demonstrando que o problema desta anomalia não resulta apenas do retroposicionamento mandibular ou lingual, ou seja, não se trata apenas de um problema obstrutivo anatômico^{3,19}. Outros fatores relacionados ao desenvolvimento físico, neuromotor e ao sono, estão envolvidos na obstrução da VAS e nas dificuldades alimentares. Em virtude disso, se postula que um melhor conhecimento sobre a correlação da anatomia, controle central da respiração e fisiologia do sono, aplicados ao tratamento da SR, pode modificar o manejo das dificuldades respiratórias e disfagia nestes pacientes²⁵.

Embora muito tenha sido escrito em relação ao tratamento da SR no período neonatal, ainda há pouca informação quanto a prevalência de SAOS em amostras

bem controladas que distingam as formas isoladas das associações sindrômicas; ou quanto ao impacto tardio da palatoplastia em relação aos DRS, ou ainda quanto ao papel da PSG dentro do protocolo de tratamento da SR.

Para atingir o melhor resultado no manejo dos pacientes com SR é preciso adequar os meios de seleção de candidatos a cada forma de tratamento estabelecida. É preciso validação de métodos diagnósticos que possam prever os riscos individuais, apontar o melhor momento para intervenção, e que possibilitem a avaliação dos resultados terapêuticos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Avaliar por meio de polissonografia o efeito da correção cirúrgica da fissura palatina nos distúrbios respiratórios do sono em crianças com sequência de Robin isolada.

2.2 Objetivos Secundários

a) Detectar por meio de polissonografia a frequência de síndrome da apneia obstrutiva do sono em crianças com sequência de Robin isolada.

b) Correlacionar os achados polissonográficos com aqueles obtidos por meio de endoscopia da via aérea superior e exame físico do palato.

c) Estabelecer a importância da polissonografia como parte de protocolo de tratamento da fissura palatina em crianças com sequência de Robin isolada.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Definição da Sequência de Robin

A curiosidade sobre um recém-nascido com "face de pássaro", apresentando as deformidades de hipoplasia de mandíbula e uma fenda palatina, é manifesta pelo homem há milhares de anos. Há ilustrações de tais defeitos estruturais nos desenhos em rocha dos primitivos homens das cavernas. As primeiras descrições reconhecidas destas malformações orofaciais são encontradas na antiga Babilônia, datando 1700 AC. Estas crianças traziam o presságio de um longo período de paz em toda a terra. Nos escritos de Hipócrates são muitas as referências a malformações congênitas, e mortalidade foi tão alta em seu tempo que aqueles nascidos com malformações congênitas do palato não conseguiram sobreviver⁵.

A SR foi relatada inicialmente por St. Hilaire em 1822, Fairbairn em 1846, e Shukowsky em 1911²⁶. Fairbain²⁷ publicou descrição detalhada de duas crianças nascidas em 1839 e 1844, com dificuldade respiratória e alimentar, micrognatia e fissura palatina. O primeiro caso foi acompanhado até o final da infância e tratado com medidas clínicas. Evoluiu com alterações da fala, mas sem comprometimento cognitivo. Com a morte precoce do segundo caso, aos dois dias de vida, o autor realizou necropsia e descreveu a relação anatômica de hipoplasia mandibular, língua, fissura palatina e laringe como provável causa da disfunção respiratória.

Pierre Robin¹, um estomatologista francês, foi quem originalmente descreveu em 1923 a glossoptose como sendo a queda da base da língua sobre a hipofaringe e

supraglote, com consequente obstrução à passagem do ar e dificuldade respiratória. Posteriormente, estudando neonatos com micrognatia, associou a glossoptose à hipotrofia mandibular, e considerou a fissura palatina como fator agravante das dificuldades respiratórias².

Williams *et al.*²⁸ consideraram dois fatores como critérios diagnósticos para o fenótipo SR: micrognatia e fissura de palato. Shprintzen¹⁰ considerou a micrognatia, fissura de palato e glossoptose como indispensáveis e suficientes para a caracterização da doença.

Conforme Shprintzen¹⁰, em seu estudo descritivo de 100 pacientes SR em 1992, paciente portador de uma sequência é definido como aquele que possui múltiplas anomalias, e estas são causadas secundariamente por uma das anomalias presente inicialmente. Cohen²⁹, em estudo de descrição comparativa canadense, definiu paciente portador de uma síndrome como aquele que possui múltiplas anomalias, e estas apresentam uma patogênese única.

Em 1984 o termo “Sequência de Robin” foi introduzido por Pasyayan e Lewis³⁰. Analisando prospectivamente 25 pacientes afetados, descreveram uma etiopatogênese sequencial, na qual a micrognatia ou a retrognatia mandibular seriam os eventos primários que levariam à obstrução respiratória e à fenda de palato.

Breugem e Courtemanche³¹ relataram ser incomum o uso do primeiro nome de uma pessoa para se referir a uma condição médica, e sugerem que esta deva ser chamada de sequência de Robin e não sequência de Pierre Robin.

Posteriormente, a partir de estudos sobre a fisiopatologia da obstrução respiratória na SR³², demonstrou-se que a língua não participa da obstrução respiratória em todos os casos de SR. Esses casos, por não apresentarem patogênese sequencial, foram denominados “complexo Robin”³³.

Cohen²⁹ considerou micrognatia, fissura de palato, glossoptose e desconforto respiratório como critérios diagnósticos da doença. Uma vez que não constitui uma síndrome específica, mas sim um complexo sintomático, pode ocorrer de maneira isolada ou associada a outras malformações. Classificou a SR em três grupos: sequência de Robin isolada quando ocorre isoladamente, ou seja, sem associação a outras malformações; sequência de Robin sindrômica, quando ocorre como componente de uma síndrome conhecida; e sequência de Robin associada à anomalia (SRA), quando ocorre em associação a anomalias que não constituem uma síndrome específica.

Breugem e Courtemanche³¹ enviaram questionários para 204 centros credenciados a Associação Craniofacial e Fissura Palatina Americana. Setenta e três questionários retornaram (35%). Estes revelaram 14 definições distintas para sequência de Robin. Aproximadamente 44% dos centros definiram os pré-requisitos para SR como sendo: micrognatia, fissura palatina e glossoptose. Enquanto, 18% achou que micrognatia, glossoptose e dificuldade respiratória são necessários para o diagnóstico (Figura 1).

Figura 1 - Corte tomográfico sagital de criança com sequência de Robin evidenciando discrepância maxilo-mandibular com micrognatia, glossoptose e fissura palatina

Os mesmos autores realizaram revisão literária por meio eletrônico PubMed. Os termos de busca usados foram: *Pierre Robin sequence*, *Robin sequence*, *Pierre Robin syndrome*, *Robin syndrome*, *Pierre Robin complex*, *Robin complex*, *Robin anomalad*, and *Pierre Robin anomalad*. Iniciando em março de 2007 e contando retrospectivamente, 50 artigos consecutivos que incluíam a descrição dos termos de busca foram incluídos. Esta pesquisa revelou 15 definições distintas para a SR. As descrições mais comuns incluíam micrognatia e glossoptose com dificuldades respiratórias, com ou sem fissura palatina (34%); e micrognatia, glossoptose e fissura palatina (34%)³¹.

Marques *et al.*²⁰, em 1998, sugerem que a SR deve ser considerada um complexo etiológico inespecífico composto por micrognatia, glossoptose e dificuldade respiratória, com ou sem fissura palatina.

A Organização Mundial da Saúde³⁴, em sua décima edição da Classificação Internacional de Doenças (Versão 2010), considera a SR como parte do grupo: Malformações sindrômicas congênitas que afetam predominantemente a aparência facial (código Q87.0).

Conforme Marques *et al.*²⁰, em 1998, o termo sequência de Robin isolada, deve ser empregado quando a SR ocorre sem associação a outras malformações.

3.2 Epidemiologia da Sequência de Robin

A incidência da SR varia na literatura de entre 1:2000⁵ e 1:30.000³⁵ nascidos vivos.

Poswillo⁵ relatou, em 1968, incidência maior em japoneses e menor em negros; além de considerar mais frequente no sexo feminino, numa relação 60:40.

Não há diferença significativa na prevalência entre sexos reportada na amostra de Ozawa *et al.*³⁶. Avaliando 60 pacientes com SR tratados no HRAC-USP entre os cinco aos 10 anos de idade, a taxa de pacientes masculinos (31 casos) para femininos (29 casos) foi de 1.07:1.

Estudo populacional realizado na Inglaterra entre 1960 e 1982 identificou 110 casos de SR encaminhados ao Hospital Infantil Alder Hey em Liverpool e ao Hospital Infantil Real de Heswall, abrangendo uma população de 2,96 milhões de pessoas. A prevalência de reportada foi de 1:9.500, com aumento para 1:8.500 no período de 22 anos⁷.

Analizando dados clínicos do Registro de Malformações Congênitas húngaro, onde a notificação de anomalias congênitas é compulsória, Czeizel³⁷ calculou a incidência de 0,05 por 1000 nascidos vivos (1:20.000). Baseado em 55 casos notificados de SR durante o período de 1970 a 1976.

Em estudo escandinavo, a prevalência de SR de 1:11.000 foi reportada na população local³⁸.

Printzlau e Andersen⁶ publicaram estudo retrospectivo bem controlado, de todos os nascidos vivos entre 1990 até 1999, na homogênea população dinamarquesa de cinco milhões de habitantes. Usando os critérios de inclusão: micrognatia, fissura palatina e dificuldade respiratória neonatal, cinquenta crianças preencheram os critérios de inclusão. Representando incidência de 1:14.000 nascidos vivos, e relação de 1:1 entre sexos⁶. Pelos últimos 20 anos, a taxa anual de nascimentos tem sido aproximadamente 67 mil neste país. Por lei, todos os casos de fissura palatina em recém-nascidos devem ser reportados ao registro centralizado do Hospital da Universidade de Copenhagen. Esse ambiente faz com os dados epidemiológicos descritos tenham força relevante.

O tratamento especializado das fissuras orofaciais no Brasil vem sendo estruturado pelo governo federal, por meio do Sistema Único de Saúde, desde 1993. O Ministério da Saúde criou a Rede de Referência para Tratamento das Deformidades Craniofaciais em 1998. Atualmente, vinte e uma unidades estão credenciadas e trabalham para unificar os dados epidemiológicos e protocolos de tratamento de todas as formas de deformidades craniofaciais. Até a presente data não há dados epidemiológicos populacionais nacionais sobre pacientes portadores da SR³⁹.

O HRAC-USP relata 751 pacientes cadastrados com diagnóstico de SR até junho de 2013; e registra média de 50 casos novos anuais⁴⁰.

3.3 Etiologia da Sequência de Robin

A etiologia da SR ainda é discutida. A grande variação das condições nas quais a tríade se manifesta sugere heterogeneidade dos agentes etiológicos e patogênicos⁴¹.

Uma vez que não é uma entidade específica, sua causa é diferente para os grupos sequência de Robin sindrômica, associada a anomalias e sequência isolada. Para o grupo sindrômico, a origem deriva do modo de herança particular à síndrome ao qual está associado. O grupo SR associada a anomalias é etiológicamente heterogêneo. Várias entidades distintas podem incluir a tríade da SR, algumas das quais podendo ser genéticas. Hipotonia congênita, oligoâmnio e displasias esqueléticas e do tecido conjuntivo tem sido observadas em associação à SR. É alta a prevalência de exposição pré-natal à agentes teratogênicos e anormalidades cromossômicas em pacientes com SR. O diagnóstico de SR não deve ser usado em pacientes com múltiplas anomalias congênicas somadas a micrognatia e obstrução de VAS⁴².

A micrognatia é vista como componente anatômico precursor da SR isolada. O desenvolvimento embriológico anormal da mandíbula ocorre entre a sétima e 11ª semanas de gestação, resultando em uma posição anormalmente alta da língua dentro da nasofaringe. Entre a oitava e décima semana, as placas palatais iniciam seu crescimento em direção à clivagem na linha média. Como a língua é incapaz de ser contida na cavidade oral, devido à falta de crescimento mandibular, esta impede as lâminas palatais de se fundirem, criando a fissura de palato⁴³ (Figura 2).

Figura 2 - Corte histológico de embriões de sete semanas. A esquerda normal. A direita bloqueio da migração medial das placas palatinas por interposição da língua

Posições intrauterinas anômalas, fatores genéticos, teratogênicos, poderiam induzir à micrognatia^{41,44} que, por sua vez, levaria sequencialmente à glossoptose, a fissura palatina, retroposicionamento da musculatura supra-hiodea, obstrução da VAS, e disfagia^{10,45}.

Marques *et al.*²⁰ sugerem, em 1998, que a fissura do palato seja considerada o evento primário na determinação da tríade de anomalias e não a micrognatia. Consideraram que esse tipo de fissura pode induzir ao atraso na morfogênese da musculatura envolvida na deglutição e mastigação, e assim alterar o crescimento mandibular, resultando em SR.

Pesquisas realizadas no HRAC-USP demonstraram que o problema desta anomalia não resulta apenas de um fator obstrutivo anatômico isolado^{3,19}. Outros elementos relacionados ao desenvolvimento físico, neuromotor e ao sono, estão envolvidos na obstrução da VAS e nas dificuldades alimentares.

3.4 Diagnóstico da Sequência de Robin

É importante perceber que a tríade da sequência de Robin não é uma definição, mas apenas um resumo das características. Somente depois que a presença das mesmas é confirmada, se iniciará o processo diagnóstico³¹.

Pilu *et al.*⁴⁶, submeteram 223 pacientes em risco para malformações craniofaciais fetais, a US entre a 18ª e 40ª semanas de gestação. Os riscos incluíram história familiar de malformações craniofaciais, anomalias extrafaciais diagnosticadas por US, aberrações cromossômicas fetais, e uso de drogas durante a gestação. A taxa de detecção das malformações craniofaciais por ultrassonografia direcionada chegou a 90%. Não houve diagnósticos falso positivos. O laudo de ausência de malformações craniofaciais foi dado a 184 casos, com dois resultados falso negativos (1,0%).

Em torno de 65% das gestações com micrognatia podem apresentar polihidrânio. Este é definido como a soma do líquido amniótico nos quatro quadrantes maior que 18 cm³. Pode ocorrer devido a alterações de deglutição decorrente da micrognatia e glossoptose; assim como devido a malformações fetais cardíacas e renais, entre outras⁹.

Vários autores descreveram critérios objetivos para o diagnóstico ultrassonográfico de micrognatia baseados em imagens estáticas capturadas durante o exame e cálculos de ângulos do perfil facial⁴⁷⁻⁵⁰. Luedders *et al.*⁵¹ estudaram retrospectivamente 28.935 US de gestações com suspeita de micrognatia. Adotando parâmetro para caracterização da micrognatia como: ângulo facial inferior (AFI) menor do que 50° e um ângulo frontonasomental (AFM) menor do que 142°, cinquenta e quatro casos compuseram a amostra. A mediana do AFI foi de 44,8° e do AFM foi de 123,3°. A gravidez foi interrompida em 33 casos. Quatro fetos morreram

no parto ou imediatamente após o nascimento. Testes invasivos mostraram aneuploidias em 35% da amostra, desordens musculoesqueléticas em 43%, anomalias não esqueléticas em 15%. Menos de um quinto dos casos estavam vivos além do período pós-natal (9/54). Desses, quatro apresentavam micrognatia isolada e um tinha fissura palatina.

Para excluir um falso diagnóstico de micrognatia durante o exame ultrassonográfico, Evans *et al.*⁵² publicaram observações pertinentes em 2011: o movimento mandibular pode levar a uma distorcida impressão de seu tamanho; micrognatia e glossoptose são condições melhor reconhecidas no US tridimensional; a retrognatia é um achado normal no início da gestação; a avaliação da mandíbula fetal no terceiro trimestre de gestação leva a uma melhor acurácia na demonstração de sua forma e tamanho, porém, ao final deste período, a posição fletida da cabeça dificulta a visualização.

Bronshtein *et al.*⁵³ propõem que a análise do US deve ser dinâmica e o diagnóstico de glossoptose é sugerido naqueles casos em que a língua se mantém posicionada posteriormente durante a maior parte do exame (20 min a 30 min) e nunca alcança a margem alveolar anterior da mandíbula, mesmo durante os movimentos linguais.

O diagnóstico da tríade clínica da SR geralmente é feito entre o primeiro e segundo dia de vida. A idade gestacional e o peso ao nascer não são diferentes dos pacientes normais e não variam conforme a gravidade dos casos. Já a pontuação APGAR, no primeiro e quinto minuto de vida, é em média um ponto menor nos pacientes SRS, quando comparados aos casos SRI (7,1 e 8,4 contra 8,1 e 9,5, respectivamente)⁵⁴.

Ao nascimento, a micrognatia é o achado mais evidente em pacientes portadores da SR. Ela se caracteriza por uma pequena e/ou retroposicionada mandíbula na qual seu arco alveolar é significativamente posterior ao arco alveolar maxilar. O perfil facial é convexo pela falta de projeção do terço inferior. O ângulo nasolabial e posição sagital da maxila não diferem significativamente do normal (Figura 3)⁴.

Figura 3 - (A) Paciente com SR isolada durante avaliação inicial no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais HRAC/USP Bauru-SP. (B) Mesmo paciente em tratamento clínico

O exame da cavidade oral revela posicionamento posterior e superior da língua, por vezes dentro da fissura, especialmente quando a criança está em posição supina. Autores supõem que a gravidade contribui para o efeito de válvula obstrutivo na supraglote, quando a criança assume o decúbito dorsal⁵⁵.

A fissura de palato está presente em 90% dos pacientes com SR²¹. Em 75% dos casos estas são amplas e completas (defeito envolve palato duro e mole), em forma de U”. Em 25% das vezes são estreitas, completas ou incompletas (defeito envolve somente palato mole), em forma de “V” (Figura 4)²⁰.

Figura 4 - (A) Fissura palatina completa em foram de “U”. (B) Fissura palatina completa em forma da “V”. (1-Lábio superior, 2-Margem alveolar superior, 3- Vômer, 4- Língua, 5- Margem alveolar inferior)

A forma da fissura palatina foi estudada por Larson *et al.*⁵⁶ em 109 pacientes com fissura palatina. A SR foi diagnosticada em 14 crianças (13%) da amostra. Nestas crianças, a morfologia da fissura palatina era em “U” em nove casos (64%), com grande variação de largura. As fissuras neste grupo SR eram significativamente mais amplas que no grupo fissura palatina isolada (FPI).

Rintala *et al.*⁵⁷ descrevem frequência equivalente de fissura palatina nas formas em “U” e em “V” em sua amostra de pacientes com SR e FPI. No grupo SR as fissuras eram em média mais largas (10,2 mm), em comparação aos pacientes FPI (média da 8,2 mm). A incidência e hipotonia muscular também foi mais alta no grupo SR.

Printzlau e Andersen⁶ reportaram que dois terços dos pacientes com SR, em sua amostra de 50 pacientes, tinham fissura palatina com formato em “U”. Este grupo não diferiu do grupo com fissura “V” quanto a severidade da retrognatia ou dificuldades respiratórias, apesar de portarem fissura mais larga (média de 11,4 mm) e longa que as fissuras em “V” (média de 7,2 mm). A mesma amostra foi

estratificada conforme o grau de retrognatia. Nenhuma das oito crianças classificadas como retrognatia leve apresentou dificuldades respiratórias. Três das 19 crianças (16%) com retrognatia moderada tinham dificuldade respiratória severa; e 14 das 23 crianças (61%) com retrognatia severa tinham dificuldade respiratória severa.

Godbout *et al.*⁵⁸, em 2014, compararam prospectivamente medidas das fissuras palatinas de 57 pacientes portadores de FPI e 36 pacientes com SRI. Concluíram que quanto mais larga a fissura ao nível do palato mole de pacientes com SRI, maior a correlação com obstrução da VAS e problemas alimentares.

Estudo realizado na Suécia avaliou 343 crianças nascidas entre 1975 a 2005 com FPI. A incidência foi de 0,64/1000 nascidos vivos. Dos casos com fissura completa ou parcial do palato, 34% apresentavam outras malformações congênitas. O risco para malformações associadas à fissura palatina foi 1,7 vezes maior nos casos de fissura completa comparada a parcial do palato. Os defeitos mais comuns foram cardiopatias e alterações cognitivas. Otites foram registradas em 43% dos casos. Da amostra total, 15% dos pacientes foram diagnosticados com SR⁵⁹.

Hermann *et al.*⁶⁰ realizaram cefalometrias seriadas em 104 crianças, sendo que sete apresentavam SR, 53 fissura palatina isolada, e 48 fissura labiopalatina (FLP) completa unilateral. Os autores demonstraram que o padrão de crescimento craniofacial em todos os casos não operados foi similar entre dois e 22 meses de seguimento. Os três grupos apresentaram maxila larga e curta com redução da altura posterior, cavidade nasal larga, mandíbula pequena, retrognatia dos maxilares, e via aérea faríngea reduzida, quando comparados com pacientes normais. O grupo SR reunia as menores mandíbulas e via aérea faríngea mais reduzida. Medidas da fissura não foram apresentadas no estudo.

Laitinen *et al.*⁶¹ reportaram medidas maxilares em pacientes adultos submetidos a correção cirúrgica do palato. A amostra estudada era composta de 29 pacientes SR entre 16 e 25 anos de idade, e 31 pacientes com FPI entre 17 e 20 anos. Todos os casos haviam sido operados por volta dos 12 meses de idade. Os autores apontaram que o arco dentário maxilar era menor em pacientes SR (síndrômicos e não síndrômicos) em comparação a pacientes com FPI. Consideraram o achado relacionado ao tamanho da fissura palatina, número de procedimentos cirúrgicos corretivos, crescimento intrínseco insuficiente, posição alterada da língua, a hipotonia, e ao tratamento ortodôntico.

A mesma equipe estudou prospectivamente 78 crianças com SR e 58 com FPI, dos dois meses aos seis anos de idade. Os autores encontraram arcos dentais maxilares com as mesmas medidas entre os grupos antes da correção cirúrgica do palato. Aos três e seis anos de idade, o grupo SR apresentou medidas de comprimento maxilar e mandibular, e de largura mandibular significativamente menores⁶².

Breugem e Courtemanche³¹ enviaram questionários para 204 centros credenciados a Associação Craniofacial e Fissura Palatina Americana. Sessenta e três destes questionários (35%) retornaram respondidos. Segundo os autores, 46% dos cirurgiões plásticos, 42% dos ortodontistas e 57% dos enfermeiros indicam que a forma da fissura palatina influencia o processo de tomada de decisão terapêutica. Os autores ainda descrevem que para 33% dos cirurgiões plásticos e 66% dos ortodontistas, a diferenciação entre micrognatia e retrognatia influencia a tomada de decisão terapêutica.

A tomografia computadorizada é ferramenta importante nos casos SR de difícil diagnóstico diferencial e no planejamento de terapias que abordam o esqueleto

facial. Anquilose temporomandibular ou hipoplasias podem ser a causa da micrognatia. Outras malformações maxilares, zigomáticas, sinostóticas ou de base de crânio, conhecidas em algumas síndromes, podem ser facilmente afastadas pela reconstrução tomográfica tridimensional da face. No caso de tratamento por distração osteogênica (DOG) mandibular, a TC agrega informações ao planejamento da corticotomia, posicionamento do distrator e vetor de distração⁶³. Devido a particularidades inerentes a aquisição de imagens, como: ciclo respiratório, posicionamento da cabeça, uso de sedativos e exposição à radiação nesta faixa etária, o uso da TC não está indicado para medidas de volume da VAS ou para análise de partes moles envolvidas nos distúrbios respiratórios.

A associação entre micrognatia ou retrognatia e a expressão clínica da SR também é heterogênea. Há graus diversos de retrusão mandibular nestes indivíduos, porém questiona-se a existência de relação entre gravidade da micrognatia, glossoptose e a gravidade dos eventos respiratórios obstrutivos⁶⁴. Estudo radiológico de pacientes SR demonstrou o comprimento do ramo mandibular significativamente mais curto em pacientes SRS, quando comparados aos SRI⁶⁵. Pacientes com SR apresentam deficiência primariamente limitada ao corpo mandibular. Em SR isolados e síndrômicos o corpo mandibular é menor e o ângulo gonial é mais obtuso⁶⁶. Por meio de cefalometria foi verificado que pacientes síndrômicos podem apresentar ângulo da base de crânio aumentado, o que leva a um posicionamento mais posterior da mandíbula, sem que haja micrognatia verdadeira⁶⁷.

Segundo El Amm e Denny⁶⁸, o osso hioide já é visível por meio de TC no primeiro mês de vida, e termina sua ossificação até o sexto mês. Derivado do segundo e terceiro arco branquial está envolvido na estabilização da musculatura da

faringe e epiglote. Alterações estruturais do hioide (ausência de segmentos até agenesia) estão intimamente associadas a distúrbios da deglutição. Os autores relatam que todos pacientes SR com malformação severa ou agenesia do hioide não são capazes de manter alimentação via oral adequada no período neonatal. Os autores também demonstram que alterações estruturais do hioide não estão presentes na síndrome de Stickler⁶⁸ (Figura 5).

A distância do hioide ao plano mandibular também está aumentada nos pacientes SR. Este é o dado cefalométrico mais relacionado a DRS, evidenciando uma área colapsável da faringe (distância do palato duro até o osso hioide) mais longa⁶⁹.

A TC é exame de escolha para avaliação das malformações do segundo arco facial, do ouvido médio ou interno, frequentemente presentes nos casos SR⁷⁰. Na maioria dos pacientes há menor pneumatização das mastoides devido a cronicidade dos processos inflamatórios otológicos⁷¹.

A associação de câncer após exames tomográficos nesta faixa etária é baixa, mas não hipotética. Uma dose cumulativa de 50 mGy a 60 mGy (equivalente a duas ou três tomografias de crânio) aumenta em três pontos o incidência de tumor cerebral e leucemia durante a vida⁷². Risco que deve ser levado em consideração na avaliação custo-benefício para solicitação do exame.

Figura 5 - Reconstrução tomográfica tridimensional de paciente com sequência de Robin traqueostomizado. Evidencia-se micrognatia por deficiência de corpo mandibular e agenesia de osso hioide

Algumas crianças com SR são robustas e vigorosas, enquanto outras podem apresentar hipotonia significativa (devido a comprometimento neurológico associado) ou cianose severa (devido a alterações estruturais cardíacas). Alguns casos exibem sintomas respiratórios mínimos ao nascimento enquanto outros têm significativa obstrução da VAS, batimento de asa nasal, cianose, estridor, tiragem intercostal e tórax escavado (Figura 6)⁷³.

Pacientes SR exibem risco de hipóxia crônica ou intermitente, com subsequentes complicações, incluindo retenção crônica de gás carbônico, elevada resistência vascular pulmonar e falência de ventrículo direito⁷⁴. Episódios de cianose podem causar hipóxia cerebral ou asfixia fatal. O aumento do trabalho respiratório, bem como as dificuldades alimentares multifatoriais, devidas à fenda de palato, obstrução pela língua e dificuldade de sucção, podem levar ao atraso do crescimento e desenvolvimento¹⁰.

Figura 6 - Paciente com SR em tratamento clínico para dificuldade respiratória e de deglutição no HARAC-USP, evidenciando tórax escavado

Respiração oral, sono agitado, sudorese noturna, despertares e o uso de questionários do sono não fornecem uma boa predição diagnóstica dos distúrbios respiratórios em crianças¹¹.

Os seguintes critérios foram estabelecidos para classificar primariamente os pacientes conforme a gravidade das manifestações clínicas: **leve** - pouca dificuldade respiratória, ausência de retração intercostal ou de fúrcula, sem crises de cianose ou apneia, saturação periférica da oxihemoglobina (SpO_2), medida através da oximetria contínua de pulso, maior que 90% e pouca dificuldade alimentar (alimentando-se exclusivamente por via oral); **moderada** - presença de esforço respiratório com retração intercostal ou de fúrcula, sem crises de cianose ou apneia, SpO_2 maior que 90% e importante dificuldade alimentar (alimentando-se através de sondas alimentadoras); **grave** - presença de crises de cianose ou apneia, SpO_2 menor ou igual a 90% e importante dificuldade alimentar⁷⁵.

A perda auditiva está presente em até 83% dos pacientes SR. Na maioria dos casos é condutiva, variando entre 25 dB a 40 dB. No caso de síndromes associadas, a

perda auditiva mista ou neurossensorial passa a ser mais frequente, podendo ser severa e atingir de 50% a 100% dos casos como na síndrome de Stickler⁷⁶. Quando a otoscopia revela opacidade e espessamento timpânico com efusão em orelha media. Disfunção da tuba de Eustáquio geralmente está envolvida. Em pacientes SR não sindrômicos a cadeia ossicular se apresenta bem desenvolvida e móvel, com timpanometria tipo “B”⁷¹.

A diferenciação entre as formas SRI e SRS é fundamental e se baseia na avaliação oftalmológica, auditiva, genética, além de exames complementares como nasofibrolaringoscopia, PSG, videoendoscopia da deglutição, pHmetria, manometria esofágica, eletromiografia, tomografia computadorizada, radiografias, ecocardiografia e cariótipo⁷⁷.

3.5 Genética da Sequência de Robin

Embora nenhum gene candidato particular tenha sido identificado, a hereditariedade parece ser fator relevante na determinação da doença isolada. Indivíduos com SRI têm maior frequência de outro membro da família com FLP. Além disso, ocorre maior incidência em gêmeos com SR, quando comparados à população em geral⁷⁸.

Em estudo longitudinal prospectivo de crianças portadoras da SR, conduzido no HRAC-USP, 43 crianças menores de um ano foram analisadas até os quatro anos de idade. Em 36 casos, a tríade: micrognatia, glossoptose e fissura palatina se apresentava na forma isolada. Nesta amostra, nenhum caso de SR foi reportado entre os familiares. História de fissura labiopalatinas estava presente em 27,7% dos casos²⁰.

Estudos em vários países, incluindo Dinamarca⁷⁹, Estados Unidos e Canadá⁸⁰, Inglaterra^{81,82} e Japão⁸³, referem que em aproximadamente 19% dos casos de SR é possível demonstrar história de fissuras labiopalatinas na família.

Por outro lado, alguns autores, ainda consideram que a hereditariedade parece não ser fator relevante na determinação da doença⁸⁴, apesar dos casos isolados com história familiar descritos na literatura⁸⁵.

Carrol *et al.*⁸⁶, em estudo de 47 crianças com SR, reportaram nove casos com história familiar positiva. A distribuição foi compatível com herança autossômica dominante de penetrância reduzida e expressividade variável.

Em um segundo estudo longitudinal prospectivo de crianças portadoras da SR conduzido no HRAC-USP, entre os anos de 1997 a 1998, sessenta e duas crianças foram avaliadas da admissão aos seis meses de idade. Trinta e três (53,2%) apresentaram a SRI; vinte e cinco (40,3%) apresentaram associação a síndromes ou outras malformações; e quatro crianças (6,5%) apresentaram SR com envolvimento neurológico³.

Em Paris, durante os anos de 1990 e 1999, todos pacientes admitidos no Hospital Infantil Necker com o diagnóstico de SR foram analisados por Holder *et al.*⁸⁷. Dos 117 casos, 48% foram classificados como isolados, 35% como síndrômicos, e 17% como com anomalias associadas.

Segundo revisão sistemática de Jakobsen *et al.*⁷⁸, pacientes com SRI correspondem a 66% da população SR (48 crianças na soma amostral). Casos de SR associada a anomalias, mas não a síndromes identificadas, representam 17% (sete casos). Crianças SRS, com pior prognóstico terapêutico, correspondem a 35% dos pacientes (18 casos). Síndrome de Stickler é a mais frequentemente associada a SR, seguida de velocardiofacial, Treacher Collins, Nager e microsomia hemifacial.

Os mesmos autores, após pesquisa por meio da base de dados Medline pelo termo: “Pierre Robin e genetics”; pesquisa por meio da “Mendelian Cytogenetics Network” pelo termo: “Robin” e “Pierre Robin”; e ainda por meio de duas revisões da base de dados “Human Cytogenetics” pelos termos: “*cleft palate*” e “*micrognathia*”, realizaram comparação de dados e busca no mapa genético “Mendelian Inheritance in Man” para identificar genes candidatos relevantes. Os achados revelaram consistência na relação dos loci: 2q24.1-33.3, 4q32-qter, 11q21-23.1, e 17q21-24.3 com a SR. A investigação no mapa genético demonstrou genes candidatos para SR nessas regiões. O gene GAD67 no loci 2q31, gene PVRL1 no loci 11q23-q24, e gene SOX9 no 17q24.3-q25.1 são indicados como de particular importância⁷⁸.

Estudo que identificou malformações craniofaciais por meio do uso de ultrassonografia relatou que 25% dos fetos com micrognatia apresentam cariótipo normal⁴⁶.

Segundo Nicolaides *et al.*⁸⁸, aproximadamente 66% das micrognatias diagnosticadas em pré-natal expressam alterações cromossômicas.

Marques *et al.*¹⁹ observaram 20% de alterações cardíacas associadas à micrognatia.

Holder *et al.*⁸⁷ verificaram incidência de gemelares de 9% na série de 117 casos de SR estudada em 2001, enquanto a população geral controle apresentou 1%. Nenhuma gestação gemelar cursou com os dois fetos afetados, mesmo quando monozigóticos. Dos 57 casos SRI desta série, 13% apresentavam história familiar de fissura palatina ou micrognatia. A idade paterna não foi significativamente diferente da população geral francesa usada como controle (33.7 ± 1.2 anos, contra $32.6 \pm$

cinco anos). Síndrome de Stickler, espectro de deleção 22q11.2, Treacher Collins e síndromes teratogênicas representavam 65% dos casos sindrômicos.

Outras amostras revelam que indivíduos com síndromes genéticas ou outras malformações associadas a SR correspondem de 40 a 80% do total, os restantes correspondem a SRI¹⁹. Mais de 50% das síndromes associadas à SR inclui Stickler, síndrome velocardiofacial, e alcoólico fetal¹⁰.

Em estudo que avaliou 83 crianças SR entre cinco a 10 anos de idade, os autores descrevem que o diagnóstico de cada síndrome genética associada depende muito da impressão clínica. Assim, não se descarta a possibilidade de diagnósticos equivocados em indivíduos com apresentação atípica na avaliação inicial, geralmente realizada no período neonatal³⁶.

De uma amostra total de 125 pacientes SR proveniente de duas coortes americanas (Cleveland e San Diego), 63 pacientes foram avaliados por um geneticista antes dos seis meses de idade e seguidos por ao menos 12 meses. Os autores relatam a frequência de alteração do diagnóstico inicial durante o período de seguimento como sendo: de SRI para SRS, 18%; e de SRS para SRI, 4%⁸⁹ (Figura 7).

Figura 7 - Esquema caracterizando a interposição de síndromes à tríade clínica da SR

Síndrome de Stickler é o diagnóstico genético mais comumente associado a SR. Entre 11% e 18% dos casos com SR terão SS⁹⁰.

Doença autossômica dominante classificada em três tipos conforme aspectos clínicos, cromossomo envolvido e tipo de mutação. Além dos sinais de SR, há hipoplasia do terço médio da face, dorso nasal selado, narinas evertidas. Em estudo realizado no HRAC-USP, com amostra de 43 pacientes SR, 15,9% fecharam critérios diagnósticos para SS²⁰ (Figura 8).

Com base em uma série de 100 casos consecutivos de crianças SR encaminhados ao Centro de Deformidades Craniofaciais do Centro Médico Montefiori de Nova Iorque, Shprintzen¹⁰ concluiu que a SS representava 34% dos casos.

Figura 8 - Paciente portador da síndrome de Stickler em avaliação no HRAC-USP

Conforme estudo retrospectivo de 98 pacientes referenciados ao Departamento de Cirurgia Crânio Maxilo Facial da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), entre os anos de 1995 e 2009, algumas características podem estar presentes na síndrome de Stikler: oculares (miopia congênita severa, vítreo anômalo, risco de descolamento de retina, catarata); auditivas (perda auditiva neurossensorial ou condutiva em 50-100% dos casos, leve a severa e não progressiva); e articulares (hipermotilidade de articulações, displasia, espôndilo epifisial, osteoartrite precoce)⁹¹.

Os mesmos autores relatam que as particularidades clínicas são sugestivas do diagnóstico, contudo análise molecular é necessária, já que outras síndromes podem mimetizar a SS. Mutações nos genes COL2A1, COL1A1, COL1A2, COL9A1 aparecem em 75% dos casos de SS. Porém os testes moleculares estão pouco disponíveis para os quatro genes⁹¹.

Associação de qualquer uma das cinco características abaixo ao fenótipo SR deve levar a suspeita de SS: a) Face sugestiva; b) alterações oculares e/ou esqueléticas; c) Perda auditiva neurossensorial; d) Mais de um parente com fissura palatina; e) Mais de um parente com miopia maior que cinco graus²⁰.

A síndrome velocardiofacial está presente em aproximadamente 3% dos casos de SR em amostras do HRAC-USP²⁰. Shprintzen¹⁰ relatou prevalência de 11% de SVCF nos 100 casos consecutivos de crianças SR do Centro Médico Montefiori de Nova Iorque.

Com padrão de herança autossômica dominante, a SVCF aparece como segunda associação genética mais frequente nos casos de SR. Nestes pacientes a face é longa, por excesso vertical maxilar, o é nariz proeminente com raiz larga e base alar estreita. Há fissuras palpebrais estreitas, retrognatia, lábio superior fino com filtro longo, cabelo abundante e microcefalia⁹² (Figura 9).

Figura 9 - Paciente portador da síndrome velocardiofacial em avaliação no HRAC-USP

Insuficiência velofaríngea e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor estão presentes em 100% dos casos. Alterações cardíacas são descritas em 82% dos pacientes. O teste laboratorial de hibridização fluorescente *in situ* (FISH) detecta a deleção do cromossomo 22q11.2, fechando o diagnóstico para o fenótipo⁹².

Izumi *et al.*⁹² realizaram revisão sistemática da literatura, e referenciando 20 artigos selecionados, agruparam amostra de 1282 pacientes com SR. Deste total, 51% foi diagnosticado como SRI; 49% (629 casos) como SR sindrômica, sendo em 62% das vezes uma síndrome conhecida. A SS foi o diagnóstico genético mais frequente, presente em 14% do total de casos. SVCF estava presente em 3% dos casos; síndrome alcoólico fetal (2%); síndrome de Treacher Collins (1,4%); síndrome de Van der Woude (0,7%); espectro oculo-aurículo-vertebral (0,6%); síndrome de Moebius (0,5%), síndrome de Nager (0,5%); alterações cromossômicas (2%). Exposição pré-natal a agentes teratogênicos (exceto álcool) foi relatada em cinco pacientes.

3.6 Fisiopatologia da Sequência de Robin

Apesar da SR ser uma entidade clínica bem definida, sua fisiopatologia ainda é debatida e não está claro o quanto fatores relacionados ao desenvolvimento físico, neuromuscular e ao sono, estão envolvidos na obstrução da VAS e nas dificuldades alimentares^{42,29}.

Marcus⁹³ descreve o processo como dinâmico, resultado da combinação de anormalidades neuromotoras e estruturais, em detrimento a alterações anatômicas isoladas. Os fatores predisponentes ocorrem como parte de um espectro: em algumas crianças anormalidades anatômicas predominam (SRI), enquanto em outras, distrofia muscular e fatores neuromotores prevalecem (SRS).

Conforme Trauman *et al.*⁹⁴, embora interativamente relacionados, os fatores fisiopatológicos envolvidos na obstrução da VAS podem ser arbitrariamente divididos em fatores anatômicos que efetivamente reduzem o calibre da VAS e fatores que promovem o aumento da colapsabilidade da VAS. Exemplos do primeiro grupo incluem

elementos craniofaciais, uma mandíbula pequena ou retroposicionada, uma língua volumosa ou retroposicionada, aumento da gordura faríngea e tecidos linfóides hipertróficos da VAS. Entre os fatores promotores de colapsabilidade, a presença de inflamação da VAS e reflexos neurológicos alterados envolvendo controle respiratório central e periférico dos músculos VAS emergem como os mais proeminentes. Não obstante, o entendimento fundamental dos mecanismos individuais que expliquem por que crianças com graus semelhantes de alterações craniofaciais podem sofrer de SAOS ou nem mesmo roncar durante o sono continua a ser pouco definido⁹⁵.

Estudos anatômicos sugerem uma complexa relação entre os componentes ósseos e tecidos moles como determinante da forma, patência e funções da VAS. Na SR, o palato mole pode estar anormal em posição, comprimento e espessura, obstruindo a orofaringe. Os pacientes não apresentam somente retrognatia, mas também uma mandíbula mais estreita. Uma mandíbula hipoplásica reduz o volume da orofaringe tridimensionalmente, produz retroprojeção da base de língua e obstrução a este nível. O posicionamento dorso-caudal anômalo do hioide em algumas crianças é o motivo de distúrbio respiratório durante o sono. Esses pacientes tendem a dormir em posição de hiperextensão cervical, na qual há elevação do hioide e alívio temporário da obstrução^{96,97}.

No primeiro ano de vida a laringe da criança é mais cranial e a epiglote pode alcançar o palato mole. Essa conformação oferece maior proteção contra a aspiração de alimentos quando a criança faz movimento de sucção, porém obriga a respiração nasal exclusiva e facilita a obstrução da faringe. O crescimento adenotonsilar acelerado contribui para obstrução a medida que a criança se desenvolve. Laringomalácia também é comum nessa população e pode confundir o diagnóstico

do mecanismo de obstrução, comprometendo a estratégia de tratamento⁹⁷.

Nos pacientes SR, as relações posturais durante a deglutição diferem do normal. O segmento anterior da língua está situado posteriormente em relação a maxila e pode, na primeira fase do processo de deglutição, até ultrapassar as margens da fissura palatina e obstruir a cavidade nasal. A base da língua e os remanescentes do palato estão posicionados em área mais posterior e consideravelmente mais cranial do que o normal. Nesta situação eles podem invadir o espaço das vias aéreas e impedir a criança de respirar ao engolir. A força da gravidade é suficiente para provocar oclusão completa da supraglote, secundariamente a glossoptose e efeito de válvula da epiglote. Anóxia prolongada leva a edema e rigidez dos músculos linguais, e a relação língua-mandíbula-hioide retroposicionada torna a recuperação espontânea dos eventos obstrutivos excessivamente difícil⁵.

A musculatura da VAS é acessória a respiração e, sendo assim, é ativada por estímulos como hipoxemia, hipercapnia⁹⁸ e pressão negativa intraluminal⁹⁹. Parece haver diferenças hereditárias em alguns casos, e diferenças relativas a maturação, porém geralmente há progressiva estabilização funcional da VAS com a idade.

A ação do músculo genioglosso é fundamental na manutenção da patência da via aérea, e está prejudicada devido à retrognatía mandibular. A variação no grau de comprometimento neuromuscular, pode ser responsável pela falta de correlação observada entre a gravidade clínica da obstrução respiratória e do grau de micrognatía. Os mesmos autores demonstraram que a apneia ocorre mais frequentemente em lactentes com SR em algumas situações: durante o sono, em posição supina, durante amamentação ou choro. Eventos respiratórios também podem ocorrer durante a vigília, sendo esses casos os mais gravemente afetados¹⁰⁰.

Durante o sono há hipotonia dos músculos intercostais e dilatadores das VAS. No sono de ondas lentas, o reflexo de ativação dos músculos genioglosso e tensor do véu palatino é reduzido ou até abolido. Consequentemente, há diminuição do calibre das VAS e aumento de sua resistência ao fluxo aéreo. É na fase REM do sono, quando somente o diafragma participa do esforço respiratório, que as crianças apresentam a maior parte das apneias obstrutivas. Nesta fase estes eventos são também mais graves⁹⁶.

A expressão clínica da SR é heterogênea. Existem lactentes com sintomas leves ou assintomáticos, no sono ou vigília. Outros mantêm a patência das vias aéreas acordados, mas com a diminuição do suporte muscular faríngeo durante o sono desenvolvem SAOS. Há casos mais graves que não conseguem manter a adequada ventilação mesmo na vigília. O grau de comprometimento deve ser avaliado do ponto de vista funcional, o qual depende da particularidade anatômica e da integridade neurológica. Um paciente, que apresenta moderada micrognatia, pode ter graves problemas respiratórios e alimentares, se apresentar alterações neurológicas como atraso do desenvolvimento neuromotor ou tônus muscular faríngeo diminuído³³.

Gozal *et al.*¹⁰¹ submeteram 247 crianças com suspeita de SAOS e controles à faringometria acústica durante a vigília. Uma redução de volume de VAS maior que 30% em resposta a anestesia tópica da faringe exibiu alta sensibilidade e especificidade na identificação de crianças com índice de apneia e hipopneia expresso em horas de sono (IAH) maior que 5/h. Mecanismos receptores locais na nasofaringe estão ativos durante a vigília em pacientes com SAOS. Além disso, a remoção de tecido linfático hipertrófico resultou em evidente melhora das alterações

polissonográficas, mas não modificaram a dependência sobre mecanismos dilatadores em um terço dos casos. Estes pacientes estariam em grupo de risco para recorrência da doença a longo prazo.

A obstrução respiratória causa alterações de coordenação de sucção, deglutição e respiração. A glossoptose prejudica a anteriorização da língua, necessária à adequada sucção. Em adição, a fissura palatina provoca refluxo nasal de leite, e menor pressão negativa intraoral, igualmente necessária à eficiente sucção¹⁰². As dificuldades alimentares: disfagia, vômitos, aspiração, são usualmente secundárias à obstrução de vias aéreas e são agravadas pela fissura de palato¹⁸. Os sintomas são mais graves e frequentes logo após o nascimento e ao longo dos primeiros meses de vida¹⁹.

3.7 Endoscopia da Via Aérea Superior na Sequência de Robin

Do ponto de vista terapêutico, a adequada avaliação topográfica da obstrução respiratória é preocupação primária. Os aspectos clínicos isoladamente não são suficientes para diagnóstico da obstrução de VAS. Nesse contexto, a vídeo-faringo-laringoscopia com endoscópio flexível (VFL) figura como o melhor instrumento para a visualização dinâmica da VAS e detecção de anormalidades estruturais, que podem estar associadas a distúrbios respiratórios⁷⁵.

O exame pode ser realizado ambulatorialmente em crianças, com anestesia tópica nasal (neotutocaína 2%) e endoscópio flexível de 1,8 a 3,2 mm, mesmo em prematuros. Complicações relacionadas são raras. Sintomas como laringoespasma têm sido relatados, mas somente quando o endoscópio é introduzido na glote ou via aérea inferior¹⁰³.

Caracteristicamente a glossoptose é causa primária do colapso da VAS, porém nem sempre é o único fator de obstrução respiratória na SR. Andrews *et al.*¹⁰⁴ realizaram laringoscopia e broncoscopia em 83 crianças SR candidatas a distração osteogênica mandibular, e reportaram 28% de anomalias concomitantes da VAS: laringomalácia (53,3%), membrana traqueal (20%), paralisia de prega vocal (13.3%), ptose epiglótica (6,7%) e estenose subglótica (6,7%).

Estudos realizados com VFL em indivíduos com anomalias craniofaciais e apneia obstrutiva, incluindo SR, demonstraram quatro tipos de obstrução levando em consideração o comportamento das paredes laterais e posterior da faringe, além do posicionamento da língua: **tipo I** - a obstrução resulta do retroposicionamento do dorso da língua, que entra em contato com a parede posterior da faringe, abaixo do palato mole; **tipo II** - a obstrução resulta do retroposicionamento do dorso da língua, com compressão do palato mole ou partes dele (quando a fissura está presente) contra a parede posterior da faringe; **tipo III** - as paredes laterais da faringe se movem medialmente, obstruindo as vias aéreas, e a língua não entra em contato com a parede posterior da faringe; **tipo IV**, a contração da faringe é esfintérica, e a língua não entra em contato com a parede posterior da faringe. Essas categorias são arbitrárias, dependentes do observador, e pode haver sobreposição desses quatro padrões de obstrução³².

Estudo prospectivo do HRAC-USP envolvendo 223 pacientes com SR abaixo de um ano de idade mostrou que 100% dos casos SRI apresentavam endoscopia tipo I ou II, enquanto 100% das casos com endoscopia tipo III ou IV apresentavam SRS.

Em 1999, questionou-se o termo SR para os tipos III e IV de obstrução respiratória, nos quais a glossoptose não é responsável pela obstrução, e considerou-se o termo complexo de Robin mais adequado para esses casos¹⁰⁵.

Outro estudo, realizado no HRAC-USP em 2003, estabeleceu uma classificação com o objetivo de analisar com maiores detalhes os casos com tipo I de obstrução respiratória. Essa subdivisão determina a gravidade da glossoptose através da VFL, classificando-a em: **leve** - quando a retroposição lingual está presente, mas, na maior parte do tempo o dorso da língua não toca a parede posterior da faringe; **moderada** - quando, na maior parte do tempo, o dorso da língua toca a parede posterior da faringe, porém sem pressioná-la; e **grave** - quando o dorso da língua pressiona a parede posterior da faringe (Figura 10).

Figura 10 - Gravidade da glossoptose classificada através da vídeo-faringo-laringoscopia com endoscópio flexível. A = Faringe, B - Úvula bipartida, C = Língua [Modificado de Sousa *et al.*¹⁰⁶].

Muitos autores demonstraram não haver correlação entre a gravidade clínica e o tipo de glossoptose isoladamente¹⁰⁷. Outros, ainda demonstram a redução da gravidade das manifestações clínicas e da glossoptose com o aumento da idade¹⁰⁶.

Bravo *et al.*¹⁰⁸ avaliaram 52 crianças SR com idades entre um mês e quatro anos, comparando achados polissonográficos e endoscópicos. Relataram prevalência de 59% SAOS. O exame endoscópico apresentou 87% de sensibilidade e 100% de especificidade na detecção dos casos com SAOS confirmada pela PSG; com valor preditivo positivo (VVP) de 100% e valor preditivo negativo (VPN) de 84%.

A endoscopia de VAS sob sedação (sonoendoscopia) avalia o paciente durante o sono induzido, ajudando no planejamento de um tratamento cirúrgico menos invasivo e mais eficaz, mas evidências de correlação clínica ainda são fracas¹⁰⁹.

3.8 Registros Polissonográficos

Inúmeras publicações consideram a PSG de noite inteira, realizada em laboratório do sono, como teste “padrão ouro” para o diagnóstico dos DRS em todas as idades^{110,111}.

Conforme os Parâmetros para Indicação de Polissonografia Respiratória em Crianças da Academia Americana de Medicina do Sono (AASM), publicados em 2011, o uso de PSG para avaliação de pacientes SR está indicado em todos os casos. Já que esta população é considerada de risco para SAOS. Ela também considera uma única noite de exame como adequado para o diagnóstico de SAOS. Os mesmos autores revisaram 45 estudos com PSG antes e após tratamento para SAOS em crianças e descreveram um pequeno efeito de primeira noite em crianças. Porém acharam validade entre os resultados de polissonografias seriadas¹¹⁰.

Valores comparativos dos parâmetros gasosos normais não foram bem estudados em crianças. O nível normal de dióxido de carbono (CO₂) parece ser inferior a 50 mmHg, enquanto SpO₂ permanece próxima a 97% ($\pm$ 1%) e seu nadir de 92% ($\pm$ 3%), segundo estudo com 66 crianças com idades entre dois e nove anos¹¹².

Uliel *et al.*¹¹³ realizaram PSG em 70 crianças para obter valores de normalidade. De acordo com os autores, são valores de normalidade: o índice de apneia obstrutiva (IAO) menor que 1/h; nadir da SpO₂ maior que 89%; SpO₂ média maior que 92%; e pressão parcial de CO₂ exalado ao final da expiração (PETCO₂) menor que 45 mmHg.

Witmans *et al.*¹¹⁴ estudaram polissonografia de 50 crianças normais e referiram que a presença de hipopneias é rara, e os valores de normalidade do índice de apneia e hipopneia recomendados para crianças é menor que 1,5/h.

Crianças apresentam o reflexo de Hering-Breuer ativo (pausas respiratórias centrais compensatórias após a estimulação dos receptores pulmonares de estiramento). Apneias centrais longas são frequentemente vistas em crianças normais, dessa forma somente são consideradas quando maiores ou iguais a 20 segundos, ou mais curtas, mas associadas a dessaturação da SpO₂ maior que ou igual a 3%. Apneias centrais e obstrutivas têm mecanismos fisiopatológicos e tratamentos distintos. Portanto, os índices de eventos obstrutivos e centrais devem ser apresentados separadamente, ao invés de serem combinados como o IDR. Hipopneias e apneias mistas são incluídas no IAH¹¹⁵.

Segundo Kartz *et al.*¹¹⁶ os critérios polissonográficos para classificação da gravidade da SAOS em crianças são: leve (IAH entre 1/h e 5/h; SpO₂ menor que 90%, por 2% a 5% do exame), moderada (IAH entre 5/h e 10/h; SpO₂ menor que 90%, por 5% a 10% do exame), e severa (AHI maior que 10/h; SpO₂ menor que 90%, por maior que 10% do exame). Os valores do IAH devem ser ainda estratificados observando a idade dos pacientes.

Dois conceitos são fundamentais para a avaliação dos registros polissonográficos e entendimento dos DRS em crianças. Existem poucos estudos de Nível I ou II de evidência que analisem a sensibilidade e a especificidade dos diferentes testes, sejam subjetivos ou objetivos, para o diagnóstico correto de SAOS. Além disso, esses testes são em geral comparados a uma enorme variabilidade na forma de diagnóstico polissonográfico de SAOS, alguns consideram crianças com SAOS as com IAH maior que 5/h, enquanto outras com IAH maior que 1/h ou IAO maior que 1/h¹¹⁵.

Ao menos um estudo prévio demonstrou o VPP da polissonografia e confirmou forte correlação entre gravidade da SAOS e a incidência de complicações respiratórias após correção cirúrgica do palato. Os autores avaliaram 163 crianças com fissuras palatinas, relatando que o diagnóstico pré-operatório de SAOS tem sensibilidade de 100% em prever complicações pós-operatórias, mas um VPP de apenas 25%. Todavia a severidade da SAOS se correlacionou significativamente. Pacientes com SAOS leve, moderada e severa tiveram incidência de 5%, 14% e 31% de complicações respiratórias pós-operatórias, respectivamente¹¹⁷.

Oitocentas e cinquenta crianças entre oito e 11 anos de idade foram submetidas a polissonografias domiciliares com quatro canais (a qual incluiu oximetria, frequência cardíaca, posição corporal, e cinta torácica). Neste estudo, 94% dos exames foram considerados tecnicamente satisfatórios¹¹⁸. O mesmo estudo também submeteu 55 pacientes da amostra inicial à PSG laboratorial com 16 canais. Baseado nessas 55 crianças, os investigadores reportaram que polissonografias domiciliares de quatro canais (cardiorrespiratória) tiveram sensibilidade de 88% e especificidade de 98% para um IAH > 5 eventos/h determinado pelo exame em laboratório¹¹⁸.

Estudo recente analisou retrospectivamente 90 crianças (três grupos de 30 casos com SAOS leve a moderada, severa e crianças normais), por meio de oximetria periférica e cintas torácica e abdominal. Os autores relataram que o exame classificou corretamente a gravidade da SAOS em 83% dos casos, com uma taxa de falso negativo de apenas 8%, quando comparada ao resultados da PSG laboratorial de 16 canais¹¹⁹.

A PSG cardiorrespiratória, na qual não há o registro da atividade neurológica, apresenta concordância diagnóstica de 84,9%, quando comparada a PSG completa concomitante, em crianças abaixo dos seis anos de idade. Segundo os autores, esse

método viabiliza a realização da monitorização polissonográfica pela praticidade sem subestimar ou superestimar a prevalência da SAOS¹²⁰.

Saeed *et al.*¹²¹ compararam resultados de PSG diurnas de curta duração sob sedação com PSG de noite inteira. A amostra foi de 143 casos entre um a oito anos de idade com suspeita clínica de SAOS. O tempo total de sono foi de uma hora nos exames diurnos, e de 5,1 hora ($\pm 3,3$ horas) nos exames noturnos. O intervalo entre os exames foi de 5,9 meses ($\pm 4,8$ meses). Os casos foram inicialmente submetidos a polissonografias diurnas e, na persistência dos sintomas clínicos, foram submetidos ao exame noturno. Cinquenta e nove (41%) dos exames diurnos apresentavam resultados normais. Noventa e cinco (66%) dos exames noturnos estavam normais. As crianças com alterações leves nos exames diurnos apresentaram risco significativamente aumentado de terem um exame noturno anormal.

Marcus *et al.*¹²², compararam exames polissonográficos de 40 crianças realizados durante o dia (60 minutos de registro e sob sedação) com o exame de noite inteira da mesma amostra. O VPP do exame diurno foi de 77% a 100% e o VPN foi de 17% a 49%. Concluindo que a PSG diurna, pela alta especificidade, poderia ser usada para diagnóstico da SAOS diante da inviabilidade da realização do exame de noite inteira. Desde que, quando inconclusivo, o exame diurno seja complementado pela PSG de noite inteira.

Sergi *et al.*¹²³ compararam PSG diurnas (com ao menos 150 minutos de registro) com PSG de noite inteira de 82 pacientes adultos com suspeita de SAOS. Relataram VPP de 100%, sensibilidade 90%, VPN de 86% e especificidade de 100% para a SAOS, e concordância quanto a severidade dos DRS em relação aos estudos noturnos.

3.9 Distúrbios Respiratórios do Sono e Sequência de Robin

Foi de Guilleminault *et al.*¹²⁴, em 1976, a primeira descrição de SAOS em crianças. O grupo de Stanford se baseou nos achados em oito crianças entre cinco a 14 anos de idade, à semelhança da população adulta. Até então não havia diferenciação dos critérios clínicos e polissonográficos para SAOS entre adultos e crianças.

O termo distúrbios respiratórios do sono engloba o ronco primário, a síndrome da resistência das vias aéreas superiores, e as síndromes apnéicas e hipopnéicas (obstrutivas, centrais ou mistas)¹²⁵.

O ronco primário é caracterizado por ruído respiratório intenso em VAS durante o sono, sem episódios de apneia ou hipoventilação, e sem alterações na arquitetura do sono¹²⁵.

A síndrome da resistência das vias aéreas superiores (SRVAS), inicialmente reconhecida em crianças (1982), foi oficialmente descrita em adultos posteriormente, em 1993. Guilleminault *et al.*¹²⁶ descreveu este subgrupo de pacientes portadores de condições que antes eram diagnosticadas com hipersonia idiopática ou hipersonia do sistema nervoso central. A SRVAS se trata de um RDS caracterizado por sinais e sintomas clínicos que incluem sonolência diurna e/ou fadiga, irritabilidade, diminuição da memória, e aumento da resistência das vias aéreas superiores associada a despertares frequentes e fragmentação do sono. Não há alterações polissonográficas que caracterizem apneia ou hipoventilação. Segundo os autores, alguns consideram a SRVAS como parte de um espectro evolutivo que inclui o ronco primário, a hipopneia obstrutiva, a apneia do sono e a hipoventilação, progressivamente. Outros consideram a SRVAS como uma entidade distinta, uma

vez que apresenta algumas diferenças na apresentação clínica e aspectos fisiopatológicos. Além disso, a progressão da SRVAS para a SAOS é questionável, e não existem dados prospectivos que sustentem esse padrão evolutivo.

A Academia Americana do Tórax¹²⁷ define a SAOS na criança como: “*um distúrbio da respiração durante o sono caracterizado por obstrução parcial prolongada da VAS e/ou obstrução completa e intermitente (apneia obstrutiva), que interrompe a ventilação normal durante o sono e o padrão normal do sono*”. Marcus *et al.*¹²⁸ revisaram a literatura publicada entre 1999 e 2011 e, baseados em 350 artigos relevantes, acrescentaram: “acompanhada por sinais e sintomas” à definição anterior.

Com avaliação da história clínica associada a realização de PSG de 16 canais em amostra de 480 pacientes, estudo concluiu que sintomas clínicos, isolados ou combinados, tem baixa sensibilidade para o diagnóstico de SAOS¹²⁹.

Um estudo menor, com 83 pacientes e dados polissonográficos, achou um aumento estatisticamente significativo na razão de risco (RR) para SAOS quando pais reportam a necessidade de chacoalhar seus filhos durante o sono (RR = 1,94), quando reportam apneias presenciadas (RR = 1,63), e na dificuldade respiratória presenciada (RR = 1,53). Porém nenhum desses fatores reuniu valor preditivo para SAOS¹³⁰.

Conforme a Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono¹²⁵ o diagnóstico da SAOS em pacientes pediátricos é estabelecido considerando quatro critérios:

A) O cuidador reporta ronco, esforço respiratório ou obstrução, ou ambos durante o sono da criança.

B) O cuidador reporta ao menos um dos seguintes:

- I. Movimento respiratório paradoxal durante a inspiração.
- II. Despertares por movimentação.
- III. Diaforese.
- IV. Hiperextensão cervical durante o sono.
- V. Sonolência diurna excessiva, hiperatividade ou comportamento agressivo.
- VI. Curva de crescimento baixa.
- VII. Cefaleias matutinas.
- VIII. Enurese secundária.

C) A Polissonografia demonstra um ou mais evento respiratório por hora de sono (durando ao menos dois ciclos respiratórios).

D) A Polissonografia demonstra item I ou item II.

I. Pelo menos um dos seguintes:

- a. Despertares frequentes do sono associados ao aumento do esforço respiratório.
- b. Dessaturação arterial de oxigênio em associação aos episódios apneicos.
- c. Hipercapnia durante o sono.
- d. Variação marcante da pressão negativa esofágica.

II. Períodos de hiperapnéia, dessaturação, ou hiperapnéia e dessaturação durante o sono associados com ronco, movimento inspiratório paradoxal e pelo menos um dos seguintes:

- a. Despertares frequentes do sono.
- b. Variação marcante da pressão negativa esofágica.

E) A desordem não é melhor explicada por outra doença do sono, uso de medicação, abuso de substância, patologia médica ou neurológica.

Conforme revisão sistemática envolvendo 48 estudos, as prevalências estimadas dos DRS na população com idade entre dois meses a 18 anos são as seguintes: relato familiar de roncos frequentes, 1,5% a 6%; apneias presenciadas durante o sono, 0,2% a 4%; DRS diagnosticado por questionários, 4% a 11%; SAOS diagnosticada por meio de exames polissonográficos com variados critérios diagnósticos, 1% a 4%¹⁰⁹.

Entre os anos de 1991 e 1993, Kato *et al.*¹³¹ realizaram PSG de noite inteira em laboratório do sono em lactentes normais com idades entre duas a 27 semanas de vida. A amostra total foi de 1023 casos. A presença dos eventos respiratórios: apneia obstrutiva ou apneia mista foi relatada em 53,3% dos bebês, sendo mais frequentes entre duas a sete semanas do que entre oito a 27 semanas de vida. Por razões técnicas não foram consideradas as hipopneias. O índice de eventos respiratórios não foi maior que 0,9 eventos/h em nenhum caso. A observação clínica de apneias durante o sono reflete uma chance de 84% de haver DRS. O ronco está presente em 22% a 26% dos bebês normais, mas somente em 26% a 44% dos apneicos nessa faixa etária.

Estudo realizado em 1995 investigou toda população entre seis meses a seis anos de idade de uma pequena cidade na Groenlândia (555 crianças). Por meio de questionários e PSG de noite inteira, os autores relataram prevalência de SAOS de 2,9%¹³.

De acordo com Lipton e Gozal¹³² 8% a 27% das crianças normais roncam, mas somente 2% apresentam SAOS. A maioria delas não apresenta sintomas e sinais diurnos de desconforto respiratório. Alguns casos com SAOS não apresentam ronco.

Muntz *et al.*¹³³ observaram retrospectivamente um índice de 22% de DRS, incluindo a SAOS, em um total de 539 crianças portadoras de fissuras labiopalatinas.

Estudo polissonográfico de oito pacientes com SR, entre oito e 22 anos de idade, descreveu sete casos com IDR significativamente aumentados, e menor tempo de sono em estágio de sono REM. Os pacientes apresentavam mandíbulas pequenas (demonstrado por meio de cefalometrias laterais); e dimensões diastólicas do ventrículo direito levemente aumentadas (demonstrado por ecocardiografia)¹³⁴.

Estudo prospectivo, de 33 crianças com SR menores de um ano, submeteu 13 pacientes à PSG, e descreveu prevalência de SAOS de 85% na amostra. Os autores estratificaram os achados em SAOS severa (55% dos casos afetados), SAOS moderada (27%), e leve (18%). O ronco primário ocorreu em 54% dos pacientes, e sua ausência não excluía a presença de SAOS¹³⁵.

Com o intuito de avaliar candidatos ao tratamento cirúrgico para dificuldades respiratórias (técnica de adesão língua/lábio), estudo de 15 indivíduos com SR, utilizado polissonografia cardiorrespiratória de duas horas, foi realizado entre 1988 e 1991. Todos os pacientes eram menores de dois meses e foram referenciados ao Hospital de Infantil de Doernbecher nos Estados Unidos por sintomas de SAOS. Duas crianças apresentando sintomas severos de SAOS foram submetidas ao procedimento cirúrgico sem polissonografia prévia. Dos 13 casos restantes, dois não apresentavam fissura palatina; 11 eram SRI; dois apresentavam síndrome de Stickler; e dois eram SRS. Os autores relataram prevalência de 46% (seis casos) de SAOS na amostra. Submetidos a correção cirúrgica da fissura labial, nenhum dos pacientes apresentou critérios polissonográficos de SAOS no exame realizado 12 dias após o procedimento¹³⁶.

No estudo prospectivo observacional de Bravo *et al.*¹⁰⁸ com amostra de 52 crianças SR, todas foram submetidas a exame polissonográfico de noite inteira em duas noites seguidas. Considerando IAH maior que 5eventos/h como critério diagnóstico, a prevalência de SAOS foi de 60%.

Estudo prospectivo de 267 crianças com diagnóstico clínico de SAOS, encaminhadas a Divisão de Otorrinolaringologia Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo, foi realizado entre os anos de 1999 e 2002. OS autores demonstram, por meio de endoscopia e polissonografia, que crianças mais novas são predispostas a ter SAOS mais severa do que crianças mais velhas. Descrevem que este achado não teve relação com grau de hipertrofia tonsilar. Os autores sugerem que em algumas crianças, o fator estrutural vai predominar, enquanto em outras, fatores neurológicos são mais importantes para o desenvolvimento da SAOS. Relatam ainda que esses achados podem refletir a influência do crescimento, da maturação neurológica e muscular das crianças¹⁰⁷.

McNamara *et al.*¹³⁷ descreveram que apenas um terço das apneias obstrutivas em sono REM, e metade das em sono não REM resultaram em despertares ao EEG nas crianças com SAOS. Verificou-se que a hipoxemia é um fraco estímulo ao despertar em crianças com SAOS e nos controles normais. Hipercapnia resultou em estímulo mais eficiente. No entanto, os pacientes com SAOS despertaram com uma PCO₂ maior do que os controles. Aqueles com o mais alto IAH tinham o mais alto limiar de excitação. A resposta à carga resistiva expiratória (obstrução de VAS) também foi medida. Em geral, as crianças com SAOS despertaram com uma carga maior do que os controles. A diferença foi mais acentuada durante o sono REM, que é a fase do sono, quando as crianças têm maior densidade de apneias obstrutivas¹³⁸.

Há predileção para crianças abaixo de três anos de idade terem eventos respiratórios mais severos. Apneias centrais também são mais comuns nesta faixa etária. Estes achados podem ser explicados por diferenças anatômicas e fisiológicas relacionadas a idade ¹³⁹.

Em revisão sistemática quanto à evolução natural dos DRS, Marcus *et al.* ¹²⁸ sugerem que crianças com achados anormais na PSG tem a tendência a os manter anormais, caso não tratadas, durante vários anos de seguimento. Também sugerem que uma proporção significativa de crianças que habitualmente ronca terá resolução espontânea desse sintoma alguns anos mais tarde. Finalmente, sugerem que somente uma pequena proporção de pacientes não roncadores desenvolverá esse hábito alguns anos mais tarde.

Marcus *et al.* ¹⁴⁰ estudaram uma coorte de 20 crianças não SR com PSG repetidas um e três anos após o diagnóstico polissonográfico inicial de ronco primário. Todas as 20 crianças continuaram a roncar no seguimento, com 80% roncando toda a noite. Somente duas das 20 crianças evoluíram para SAOS, e esta foi classificada como leve.

Segundo revisão realizada pelos mesmos autores em 2000, crianças apresentam mais sequelas clínicas associadas às formas leves de SAOS que adultos. Crianças apresentam limiar maior para fragmentação do sono, mantendo sua arquitetura mais estável. Dessa forma, mostram um padrão persistente de obstrução parcial da VAS associado à hipercapnia e ou hipoxemia, em detrimento de padrão cíclico de apneias ⁹³. Este padrão de obstrução em crianças é chamado de hipoventilação persistente, e compromete o padrão de respiração durante o sono. Ao contrário do que é observado em adultos, obstrução parcial de longa duração em crianças pode ser tão prejudicial para a

respiração como obstrução total intermitente. Além disso, porque nas crianças a capacidade residual funcional é reduzida quando comparado aos adultos, os sintomas são mais graves em resposta a formas menos agressivas de apneia¹⁰⁷.

A Sociedade Americana do Tórax¹²⁷, em 1996, sugeriu que a redução da frequência de despertares corticais em resposta às apneias obstrutivas, e a presença de reflexos da VAS, permitem a ocorrência desse padrão de obstrução parcial persistente. No mesmo texto, descreve que a apneia obstrutiva em crianças ocorre predominantemente no sono REM. Nesta fase do sono as apneias são também mais longas, indicando um déficit específico no controle central da VAS.

Marcus *et al.*¹⁴¹ compararam a pressão crítica de colapso da VAS de crianças com SAOS e crianças com Ronco Primário, previamente e após tonsilectomia. Os achados levaram os autores a descreverem que o tônus da musculatura da VAS é estimulado positivamente por meio de hipoxemia ou hipercapnia, e por pressão negativa intraluminal. Sugerindo o controle da colapsabilidade faríngea por mecanismos centrais e receptores locais.

Brouillette *et al.*¹⁴², em 1982, avaliando resultados polissonográficos e exame físico de 22 crianças, falharam em evidenciar correlação entre o tamanho das tonsilas e SAOS.

Suen *et al.*¹⁴³ relataram que uma pequena percentagem de crianças com SAOS e hipertrofia adenoamigdaliana, sem outros fatores de risco, não foram curadas por adenoamigdalectomia.

Contencin *et al.*¹⁴⁴ reportaram uma coorte de 59 crianças que foram curadas da SAOS por meio de adenoamigdalectomia na infância, mas apresentaram recorrência durante a adolescência.

A SAOS pode se manifestar com sono agitado, episódios ruidosos da respiração, retrações intercostais, ou pausas respiratórias durante o sono¹⁴⁵. Até 50% das crianças SR com SAOS grave podem não roncar¹⁴⁶. A presença de ronco é geralmente usada como requisito para a presença de obstrução em VAS. Porém é difícil distinguir clinicamente, em particular na população infantil, onde a apneia frequentemente ocorre sem sintomas obstrutivos óbvios. Mesmo quando história de ronco está presente, este sintoma isolado é incapaz de diferenciar entre ronco primário e apneia do sono¹³⁰.

Segundo Wilson *et al.*¹¹⁷ o diagnóstico e tratamento da SAOS na SR é de importância crítica por várias razões. A obstrução de VAS em crianças SR pode não ser clinicamente aparente ao nascimento, apesar da PSG registrar a presença da doença.

Outros autores demonstram que SAOS não tratada em crianças pode se manifestar como distúrbio de crescimento sem sinais clínicos de obstrução de via aérea. Volume reduzido de leite ingerido, alimentação por via oral demorada, fadiga, tosse, engasgos, regurgitações, aspirações e pneumonias com consequente desnutrição proteico-calórica são principalmente secundárias à obstrução de VAS, portanto, a melhora da dificuldade respiratória pode levar a melhora das dificuldades alimentares³.

Em estudo retrospectivo com 75 crianças SR, Meyer *et al.*¹⁸ sustentam que tratamento precoce da SAOS (antes dos três meses de idade) com medidas clínicas ou cirúrgicas pode evitar o uso de gastrostomia, previne sequelas a longo prazo como déficits neurológicos, cognitivos e doenças cardiovasculares nesta população.

Quanto a classificação da gravidade dos DRS, segundo Balbani *et al.*⁹⁶, é fundamental distinguir o ronco primário dos eventos respiratórios obstrutivos graves,

pois estes últimos podem levar a complicações como cor pulmonale, déficit de crescimento, distúrbios comportamentais, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, além de morte súbita.

Em revisão sistemática bem conduzida em 2012, Ishman¹¹¹ descreve que o déficit de crescimento está possivelmente relacionado a combinação de anorexia e redução da ingesta via oral, aumento do consumo de energia pela dificuldade respiratória, e alterações na secreção noturna do hormônio de crescimento pela fragmentação do sono. Relata ainda estudos que relacionam a retomada do crescimento com o aumento proporcional da secreção de fatores de crescimento, após o tratamento adequado da SAOS em crianças. Salienta ainda estudos prospectivos demonstrando sequelas da SAOS em crianças, como: déficit cognitivo e de linguagem, alterações na atenção visual e auditiva, doenças cardiovasculares, e sobretudo a melhora verificada desses aspectos com o tratamento dos DRS.

Somada às dificuldades alimentares inerentes a SR, a SAOS pode exacerbar a falha de crescimento neste pacientes¹⁰.

Freed *et al.*¹⁴⁷, avaliaram seis recém-nascidos com SR por meio de oximetria, capnografia e PSG com nove canais, associadas aos achados clínicos. Foi indicada cirurgia de adesão labial da língua nos casos que apresentaram apneias e dessaturações. Quatro pacientes foram submetidos ao procedimento. O estudo ainda avaliou todos os casos, sob os mesmos critérios, após três a cinco dias de extubação. A palatoplastia foi reservada para quando a criança somasse um ano de idade e PSG normal. Seis semanas após a correção do palato todas as seis crianças foram submetidas novamente a PSG. Não foi observado eventos respiratórios em nenhum outro momento do seguimento.

Liao *et al.*²³ demonstraram que as alterações polissonográficas em pacientes submetidos à palatoplastia são maiores até o terceiro mês pós-operatório, retornando para linha de base após esse período.

Antony e Sloan²², analisando 257 palatoplastias, também concluíram que é significativa a diferença do IAH entre a primeira semana e o terceiro mês pós-operatório e não entre o terceiro e sexto mês. Dessa forma, sugeriram que a cronologia dos exames polissonográficos pós-operatórios deve observar o período crítico de comprometimento da VAS, e o seu retorno à linha de base após 90 dias da cirurgia.

Rose *et al.*¹⁴⁸ usaram polissonografia domiciliar cardiorrespiratória de noite inteira para comparar 43 pacientes com FPI e 20 controles normais pareados entre seis e 25 anos de idade. Todos os casos haviam realizado correção cirúrgica da fissura palatina, por meio de técnica modificada de Langenbeck, entre os oito e 21 meses de idade. Os autores relataram aumento dos DRS nos pacientes portadores de fissuras labiopalatinas corrigidas, principalmente dessaturações da oxihemoglobina e ronco. Entretanto não observaram IAH alterados na amostra.

3.10 Tratamento da Sequência de Robin

A obstrução respiratória, muitas vezes não grave até após a primeira semana de vida, é a característica mais perigosa desta doença. Episódios recorrentes de asfixia produzem primeiro cianose e salivação excessiva e, em seguida, levam eventualmente a retração subesternal, e finalmente para aspiração e broncopneumonia. A alimentação é difícil, e a desnutrição é um risco considerável nas primeiras semanas de vida. Embora geralmente a hipoplasia da mandíbula seja progressivamente compensada, os ataques hipóxicos podem continuar até quatro ou cinco meses de idade⁵.

A mortalidade em pacientes SR não tratados cirurgicamente já foi alarmantemente elevada. Em sua publicação de 1934, Robin² cita nunca ter visto um único caso com micrognatia severa sobreviver além dos 18 meses. Em 1950, Douglas¹⁴⁹ reportou taxa de mortalidade de 65%. Kiskadden e Dietrich¹⁵⁰, em 1953, reportou taxa de 30%, como consequência de desnutrição, exaustão, pneumonia ou anoxia cerebral súbita. Estudos recentes mencionam controle adequado das dificuldades respiratórias e alimentares no período neonatal, e mortalidade restrita aos casos síndrômicos ou portadores de outras anomalias associadas como cardiopatias^{151,152}.

Estudo retrospectivo do HRAC-USP avaliou 223 crianças com diagnóstico de SR, das quais 202 foram submetidas a VFL para classificação do tipo de obstrução da VAS. O padrão obstrutivo tipo I ocorreu em 80% das crianças com SR, sendo 61% dos casos SRI. Estes apresentaram melhor prognóstico. A posição prona ou a intubação nasofaríngea prolongada aliviaram o desconforto respiratório em 83% dos casos. Em 100% dos casos SRI o padrão obstrutivo foi do tipo I ou II. Todos os casos com tipo III ou IV, e a maioria dos casos com tipo II apresentam síndromes genéticas, problemas neurológicos ou outras malformações associadas à SR⁴².

Em amostra estudada anteriormente no HRAC-USP, 50% dos casos com o tipo II de obstrução necessitaram de traqueostomia para resolver o desconforto respiratório; e entre os casos com os tipos III e IV, este foi o único tratamento que possibilitou aliviar o grave desconforto respiratório^{3,4}.

Estabeleceu-se no HRAC-USP, a partir dos estudos realizados, um protocolo de tratamento único, aplicado a todos os casos de SR, independentemente de sua complexidade. O protocolo compreende uma sequência de exames diagnósticos com

avaliação multiprofissional, oximetria de pulso e VFL que vão orientar o tipo de tratamento. As opções terapêuticas são: terapia postural, intubação nasofaríngea, glossopexia, traqueostomia, terapia fonoaudiológica facilitadora da alimentação, dieta hipercalórica, monitorização do crescimento, medicação anti-refluxo gastroesofágico, gastrostomia alimentadora¹⁹.

O achado de dessaturações intermitentes da SpO₂ durante o sono em crianças é altamente sugestivo da presença de DRS. Uma oximetria de pulso positiva aumenta a probabilidade de haver DRS para 97%. Uma oximetria negativa ou inconclusiva reduz a possibilidade de haver DRS para 47%¹¹⁷. Segundo Wilson *et al.*¹¹⁷ o exame deve ser contínuo por ao menos 6h de sono. A dessaturação é definida como queda de 4% ou mais da SpO₂. Um conjunto de dessaturações deve ser definido como 5 ou mais dessaturações ocorrendo em um período de 10 a 30 minutos. A oximetria deve ser considerada positiva quando registrar três ou mais conjuntos de dessaturação e ao menos três dessaturações abaixo de 90%. Na oximetria negativa não há conjunto de dessaturações ou dessaturações abaixo de 90%. É inconclusivo o exame que não apresentar critérios para positivo ou negativo. Baseado em avaliação duplo cega dos exames, a confiabilidade entre examinadores é excelente. Os autores concluem que, de forma barata, a oximetria periférica identifica crianças que precisam de uma PSG para elucidar o tipo e a severidade do DRS.

Conforme o protocolo de atendimento do HRAC-USP, a avaliação para retirada da sonda nasofaríngea (SNF) exige oximetria com manutenção da SpO₂ maior que 90%, em ar ambiente durante 24 horas¹⁵¹.

Pacientes SR que apresentam refluxo gastroesofágico (RGE) têm risco aumentado para eventos respiratórios, pneumonias recorrentes, otites, alterações de

deglutição e atraso no crescimento. O RGE agrava os sintomas da SR, está associado aos DRS e sua prevalência chega a 35% (cinco vezes maior do que em crianças normais) ¹⁵³. Crianças que apresentem índice de refluxo (IR) maior que 10 (percentil 0,95 da referência normal) devem receber tratamento medicamentoso (ranitidina e domperidona) e postural (decúbito elevado). Caso elas ainda estejam utilizando tubo nasogástrico, este deve ser substituído pelo duodenal. As medicações devem ser suspensas 10 dias antes da subsequente pHmetria de 24 horas e reintroduzidos somente se este exame mostrar IR maior que 10¹⁵¹.

A pHmetria esofágica de 24 horas deve ser realizada sob internação após o primeiro mês de nascimento e repetida a cada dois meses conforme necessário. A SNF deve estar locada em uma narina enquanto o *probe* de pH é introduzido na outra narina. Para alimentação, um tubo nasogástrico deve ser introduzido pela mesma narina do *probe* de pH e removido após uso¹⁵¹.

Todos os pacientes SR apresentaram algum grau de alteração de mobilidade da língua à videofluoroscopia, 66,6% apresentaram penetração de contraste no vestíbulo laríngeo, e 50% apresentaram material residual no recesso faríngeo⁴⁵.

Segundo Macedo¹⁵⁴, para a introdução da alimentação por via oral com segurança em lactentes com SR, é necessário avaliar o risco de aspiração durante a alimentação. Aspiração traqueal pode acontecer sem qualquer tosse ou síncope e nem sempre aparece na radiografia contrastada. O procedimento endoscópico denominado videoendoscopia da deglutição (VED) é um método simples e de execução segura. Pode ser realizado frequentemente em lactentes pequenos e propicia uma avaliação anatômica e funcional das estruturas envolvidas no processo de deglutição. Os seguintes resultados da VED são considerados como risco de aspiração: refluxo de leite através da SNF; e/ou

atraso no início da deglutição (leite na laringe antes do *white out* que ocorre no início da fase faríngea da deglutição); e/ou presença de resíduo de leite na epiglote, e/ou pregas vocais e/ou traqueia, após retorno da epiglote à posição de repouso no fim da deglutição. Dessa forma, este exame fornece um dos três critérios que determinam a capacidade para alimentação oral exclusiva, que são: a) habilidade de ingesta de 70% do volume de leite recomendado para a idade em menos de 30 minutos; b) ausência de engasgos; c) ausência de risco de aspiração observada pela VED²⁵.

Segundo os mesmos autores, a videofluoroscopia da deglutição vem complementar a VED, permitindo avaliar movimentos dessincronizados da língua e esôfago, e principalmente a fase *white out* do trânsito faríngeo (da base de língua ao esôfago), estágio de maior risco de aspiração. É considerada anormal quando evidencia: movimentos glosso-esofágicos dessincronizados; duração maior de um segundo da fase faríngea da deglutição; penetração de bário no vestibulo laríngeo acima das pregas vocais, ou sua aspiração para traqueia além das pregas vocais²⁵.

Conforme descrição de Baudon *et al.*¹⁵⁵, eletromiografia e manometria são úteis na escolha do método de alimentação ou evitando o uso de pró-cinéticos quando há ausência de relaxamento do esfíncter esofágico superior. Podem revelar disfunção motora da língua, faringe e esôfago mesmo na ausência de sintomas clínicos exacerbados. Os achados podem, também, justificar insucessos de algumas técnicas cirúrgicas. A eletromiografia é realizada durante a ingestão de água adocicada por mamadeira. Eletrodo no músculo genioglosso (refletindo fase oral da deglutição) e eletrodo tireo-hioideo (fase faríngea) registram alterações classificadas em três estágios de gravidade: **leve** - sucção presente, mas irregularidade na alternância entre sucção e deglutição; **moderada** - sucção presente, mas fase faríngea

dessincronizada ou incerta; **severa** - quando a língua não realiza movimentos rítmicos de sucção e fase faríngea inativa ou tônica.

Segundo os mesmos autores, a manometria esofágica é realizada sem sedação com *probe* de três transdutores e taxa de infusão de água de 1 mL/min. O relaxamento do esfíncter esofágico superior e a motilidade esofagiana são avaliados. Dismotilidade é estabelecida quando mais de 20% das ondas são de alta amplitude (maior que 150 cm de H₂O) e ou presença de múltiplos, simultâneos, prolongados (maior que sete segundos), ou retrógrados¹⁵⁶.

A Academia Americana de Pediatria e o Comitê Brasileiro sobre Perdas Auditivas na Infância recomendam que as crianças SR devem ter audição testada e tratada ao nascimento, ou no máximo até aos três meses de idade para nascidos fora do hospital. A triagem deve ser realizada através dos exames de Potencial Auditivo Evocado do Tronco Encefálico (PEAT) e Emissões Otoacústicas (EOA), conforme protocolo para pacientes de alto risco do Grupo de Apoio à Triagem Auditiva Universal (GATANU)¹⁵⁷.

Carrol *et al.*¹⁵⁸ examinaram retrospectivamente a associação entre a técnica de correção da fissura palatina e resultados audiométricos em crianças aos três e seis anos após cirurgia. Oito pacientes (10,5%) apresentavam SRI. Todos os pacientes foram tratados com colocação de tubo de ventilação timpânico por volta dos seis meses de idade e palatoplastia por volta dos 11 meses. Os limiares audiométricos estavam normais aos três e seis anos de seguimento, independentemente da técnica cirúrgica, extensão da fissura ou presença de SR.

Argamaso¹⁵² usou os achados endoscópicos para indicar glossopelexia em casos SR com dificuldades respiratórias. Na amostra de 58 casos, 24 crianças apresentavam

glossoptose obstrutiva e foram submetidas a glossopexia. A cirurgia foi realizada entre os nove dias e quatro meses de vida. O autor comunica dois pacientes com desfechos fatais tardios relacionados a broncopneumonia, e 100% de resolução das dificuldades respiratórias no restante da amostra. A ausência de glossoptose verificada por meio de endoscopia foi critério para o procedimento de liberação da glossopexia, o que ocorreu entre os nove e 16 meses de idade.

Distração osteogênica mandibular, em recém-nascidos diagnosticados com SR e SAOS refratária ao tratamento não invasivo, foi avaliada por Wittenborn *et al.*¹⁵⁹ em amostra de 17 casos. Os pacientes foram submetidos a cirurgia entre cinco e 120 dias de vida. Treze casos realizaram polissonografia no seguimento de oito a 48 meses, mostrando resolução da SAOS em todos os pacientes.

Monastério *et al.*⁴⁵ estudaram 18 pacientes com SR quanto a distúrbios da deglutição, distúrbios respiratórios e RGE. Utilizaram PSG, videofluoroscopia e pHmetria esofágica antes e após quatro meses de distração osteogênica mandibular em todos os casos. RGE foi achado em 83% dos casos associados a episódios de apneia, e desapareceu após a cirurgia. O tempo de trânsito faríngeo foi menor que um segundo depois do tratamento. Movimentos anormais da língua e estase de bário no recesso faríngeo e traqueia foram eliminados em todos os pacientes. A SpO₂ média pré-operatória era de 72%, passando a 93% na segunda medida. O índice de apneia inicial (considerada quando maior que 10 segundos) era de 18,3 eventos/h, e o índice de hipopneia de 8,5; ambos desapareceram.

Cento e trinta e três recém-nascidos, admitidos na unidade de tratamento intensivo da Universidade da Califórnia com micrognatia e obstrução de VAS, foram avaliados por grupo interdisciplinar. Setenta e três casos (55% da amostra) foram

submetidos a distração osteogênica mandibular, 11% recebeu cânula nasofaríngea, e 34% foi traqueostomizado. Sessenta e nove pacientes (51,7% da amostra) não distraídos apresentavam alterações concomitantes da via aérea: laringomalácia (53,3%), membrana traqueal (20%), paralisia de prega vocal (13,3%), colapso da epiglote (6,7%) e estenose subglótica (6,7%). Houve 97% de sucesso no controle dos sintomas respiratórios com a distração osteogênica mandibular¹⁰⁴.

3.11 Correção Cirúrgica da Fissura Palatina

Existem vários fatores a serem considerados ao planejar o reparo da fissura palatina. O objetivo da cirurgia é corrigir a fissura oronasal obtendo um palato mole adequadamente longo e móvel para fornecer mecanismo velofaríngeo eficiente. A cirurgia ideal deve proporcionar fonação, mastigação e respiração satisfatórios¹⁶⁰, produzindo o mínimo de interferência nos potenciais de crescimento terço médio da face⁵.

Conforme o Protocolo de Tratamento Único do HRAC-USP¹⁹, o planejamento da primeira cirurgia palatal em crianças SR deve ser baseado no histórico neonatal e na investigação da condição clínica atual. Nas crianças classificadas como em risco de complicações anestésicas e pós-operatórias, os procedimentos palatais devem ser postergados até idade entre 12 a 18 meses, para então terem sua indicação reavaliada.

As primeiras referências a correção da fissura palatina em recém-nascidos com SR são, em sua maioria, relatos de casos e descrições empíricas dos autores. Assim fez Champion¹⁶¹, em 1956, relatando a experiência no tratamento de dois casos SR com dificuldades respiratórias. O autor submeteu os pacientes a palatoplastia, a medida em que não apresentavam melhora do quadro respiratório com o tratamento clínico. No

primeiro caso, mais grave, a cirurgia foi realizada aos 30 dias de vida. O segundo paciente foi operado aos cinco meses de idade. Ambos pacientes tiveram melhora objetiva das dificuldades respiratórias e alimentares após poucos dias da intervenção.

A qualidade da fala e a idade da correção cirúrgica do palato foram estudadas em 80 pacientes com FPI. As crianças submetidas ao fechamento da fissura previamente ao início da articulação da fala demonstraram desenvolvimento da linguagem significativamente melhor do que aquelas operadas entre 12 e 27 meses de idade¹⁶².

Estudo realizado no HRAC-USP analisou prospectivamente 370 crianças com FLP unilateral randomizadas quanto a técnica cirúrgica utilizada (veloplastia intravelar de von Langenbeck ou Furlow), e quanto a idade da realização do procedimento (nove a 12 meses ou 15 a 18 meses). O tipo de palatoplastia e a idade do paciente no momento de sua realização não demonstraram associação significativa com o desenvolvimento de doença potencialmente séria do ouvido médio, perfuração timpânica ou colesteatoma, durante os seis anos de seguimento. Não houve diferença dos níveis audiométricos, timpanométricos ou número de timpanotomias entre os grupos. Da mesma forma não foi indicada diferença dos resultados entre os cirurgiões (todos experientes). Mais de 60% dos casos em ambos grupos permaneceram exibindo alterações otoscópicas¹⁶³.

Chaudhuri *et al.*¹⁶⁴ avaliaram 245 crianças com fissura palatina e reportaram incidência de 10% de perda auditiva entre casos operados antes de um ano de idade, comparada a 60% para aqueles operados em idades maiores. Os autores indicam que 37% das crianças assintomáticas eram surdas, e maior incidência de surdez entre crianças com escape nasal.

Entre os anos de 1987 e 1997, um único cirurgião realizou 247 palatoplastias

pela técnica de Furlow em pacientes com fissuras palatinas. Quatorze (5,7%) desses pacientes apresentaram problemas respiratórios em até 48 horas de pós-operatório. Sete desses 14 casos tinham SR. A idade média dos pacientes submetidos à palatoplastia não foi diferente entre os que apresentaram problemas respiratórios subsequentes e os que não apresentaram²².

Yang *et al.*¹⁶⁵ realizaram revisão sistemática para avaliar o impacto da palatoplastia no crescimento facial de pacientes com FLP unilateral. Os autores reportam concordância na literatura de que a idade da realização do procedimento ou técnica em um ou dois estágios não alteram o crescimento da base de crânio, não alteram a protrusão da maxila e da mandíbula, o plano oclusal, ou a relação intermaxilar. A correção cirúrgica do palato após os quatro anos de idade não é recomendada devido ao impacto significativo na fala. O limite de 18 meses de idade para o procedimento tem sido indicado por diversos centros visando o desenvolvimento adequado da linguagem.

Estudo de coorte retrospectivo foi realizado para comparar a influência da correção cirúrgica do palato mole e palato duro em tempo único, antes dos 14 meses de idade e após os 14 meses, quanto a complicações pós operatórias. A amostra de 53 pacientes com fissura palatina não sindrômicos foi dividida em: operados entre seis e 14 meses de vida, e operados entre 15 e 24 meses. A idade do paciente, experiência do cirurgião, e duração da cirurgia não tiveram influência nos resultados¹⁶⁶.

O Projeto Eurocleft relata que mais de 90% dos 201 centros credenciados completam o fechamento do palato em pacientes com FLP até três anos de idade. Cinquenta e um por cento dos pacientes são submetidos a correção em estágio único. Os 201 centros citam 194 protocolos diferentes para o tratamento de pacientes com FLP¹⁶⁷.

Análise prospectiva de 10 crianças (idade média de 5,1 anos), com FLP submetidas a palatoplastia pela técnica de Furlow, identificou a incidência e severidade dos eventos respiratórios relacionados ao procedimento. PSG de noite inteira foi realizada um dia antes da cirurgia, uma semana depois, e em aproximadamente três a seis meses de pós-operatório. Os autores encontraram ausência de SAOS na amostra previamente a palatoplastia; e 100% de SAOS leve durante o pós-operatório precoce ($p=0,001$), que desapareceram após três meses em 80% dos casos. Um caso apresentava SR e normalizou o IAH no sexto mês. Outro caso, com fissura palatina submucosa manteve IAH de 1,8 eventos/h no sexto mês de seguimento²³.

Jacson *et al.*¹⁶⁸ conduziram fechamento estagiado do palato em 30 crianças com FLP. O palato mole foi corrigido aos nove meses de idade e o palato duro aos cinco anos. O seguimento dos pacientes foi de sete anos. Foi identificado menor incidência de mordida cruzada lateral, em ambos os casos de FLP (unilateral e bilateral). Os resultados na fala foram menos satisfatórios, em comparação aos obtidos com correção cirúrgica do palato em tempo único.

Hoffman *et al.*¹⁶⁹ descreveram nove pacientes com SR submetidos a palatoplastia. Quatro desses casos sofreram intercorrências variando desde intubação difícil até obstrução respiratória no pós-operatório. Tração da língua foi necessária em dois casos e traqueostomia em um paciente. Estes autores não constataram correlação entre as complicações relacionadas a palatoplastia e qualquer fator de risco identificável.

Lehman *et al.*¹⁷⁰ revisaram retrospectivamente 34 casos de SR submetidos a palatoplastia. O procedimento foi realizado em média aos 16 meses de idade (10,2 a 26,5), e o seguimento da amostra foi de cinco anos. Um terço dos pacientes foi

diagnosticado como SRS. Metade das complicações pós-operatórias ocorreram em pacientes SRS. Todos os pacientes síndrômicos submetidos a palatoplastia apresentaram dificuldades no período pós-operatório. Vinte e seis crianças (77,8%), que sofreram problemas relacionados a palatoplastia, reportavam dificuldades respiratórias e/ou alimentares ao nascimento. Os oito casos isentos de complicações após a cirurgia não tinham história de dificuldades ao nascimento. Comparando os dados com a literatura, os autores não acharam diferença entre o resultado da fala, incidência de faringoplastia secundária, idade no momento do reparo, e formação de fístula pós-operatória.

Em estudo de 39 pacientes submetidos a palatoplastia isolada, Wood¹⁷¹ sugere que as consequências imediatas do fechamento precoce do palato como hipoxemia, necessidade de reintubação ou outra intervenção médica, podem ser resultado do desenvolvimento imaturo da VAS na criança. 42% de sua amostra apresentou hipoxemia recorrente (SpO_2 menor que 92%) associado a bradicardia nas primeiras 48 horas pós-operatórias.

A Sociedade Americana do Tórax¹²⁷ considera fatores de risco para complicações pós-operatórias na correção da fissura palatina: idade inferior a dois anos; IAH maior que 10 eventos/h; SpO_2 mínima menor 70%; dificuldade moderada de ganho pôndero-estatural; doenças associadas (neuromotoras, síndromes craniofaciais, anomalias cromossômicas); hipotonia, cor pulmonale, prematuridade, cirurgia associada; infecção de VAS recente.

Mesmo na população não SR da mesma faixa etária, um IAH maior que cinco eventos/h e SpO_2 mínima de 80% estão significativamente associados a complicações respiratórias no período pós-operatório da correção cirúrgica do palato¹⁰⁷.

Estudo prospectivo realizou PSG no pré-operatório de 163 crianças submetidas à adenoamigdalectomia. Trinta e quatro crianças exibiram complicações após a cirurgia, 82% das quais apresentava SAOS grave¹¹⁷.

Segundo Wilson *et al.*¹¹⁷, dois fatores clínicos são significativamente bons preditores de complicações pós-operatórias em pacientes não SR: idade inferior a dois anos e condição médica associada (asma, alterações cardíacas, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e anomalias craniofaciais).

Henriksson *et al.*¹⁷² estudaram as complicações pós-operatórias em 154 pacientes com FLP isolada (19 pacientes eram SR). Duas técnicas de palatoplastia foram empregadas: a velofaringoplastia e a velofaringoplastia estendida. A incidência de complicações pós-operatórias entre os pacientes operados pela primeira técnica foi de 2/12; e entre os casos operados pela técnica mais extensa foi de 10/12. Não houve diferença detectada entre os cirurgiões. O risco de complicações anestésicas entre as crianças operadas, por ambas as técnicas, com mais de um ano de idade foi 1/12; comparado com 11/12 quando operadas antes de um ano de idade ($p = 0,0001$). A maior taxa de complicações foi nos pacientes com SR operados pela técnica extensa.

Abramson *et al.*¹⁷³ revisaram 151 crianças com SR submetidas a palatoplastia. Todas as crianças tiveram o palato corrigido entre os nove e 14 meses de idade, tanto por técnica de V-Y (16 casos) quanto por von Langenbeck, e apresentavam cinco ou mais anos de idade no momento da revisão. Trinta e sete casos (25%) foram classificados como SRI, e somente 24 deles permitiram avaliação adequada da velofaringe. Um total de sete casos SRI necessitou faringoplastia devido a insuficiência velofaríngea. Seis desses casos desenvolveram SAOS com IAH maiores que 28 eventos/h (de 28 a 62). Segundo os autores, o sucesso das técnicas

de Furlow e de von Langenbeck é debatido na literatura, poucos estudos focam em pacientes com SRI. A técnica de Furlow obtém palato mais alongado, maior retroposição da musculatura, e consequentemente melhores resultados referentes à função velofaríngea e SAOS.

Xue *et al.*¹⁷⁴ avaliaram a hipoxemia pós-operatória em 312 recém-nascidos e crianças submetidas a palatoplastia eletiva. Em 149 casos foi utilizada técnica de von Langenbeck; em 124 casos, palatoplastia tipo *push-back*; e em 39 casos, palatoplastia tipo *push-back* combinada a retalho faríngeo superior. Os autores demonstraram que a incidência de obstrução leve e moderada da VAS é maior na palatoplastia *push-back* combinada a retalho faríngeo, menor com a técnica de *push-back*, e menor ainda quando utilizada técnica de von Langenbeck. Técnicas cirúrgicas mais invasivas estão relacionadas a maior dessaturação arterial e hipoxemia pós-operatória. Os efeitos da palatoplastia von Langenbeck na SAOS foram geralmente mínimos e clinicamente insignificantes.

Sommerlad¹⁷⁵ descreveu modificações particulares à técnica von Langenbeck para correção da fissura palatina, com redução significativa da insuficiência velofaríngea, em 24 anos de acompanhamento. O procedimento requer a elevação do retalho mucoperiosteal palatino. A musculatura velar é exposta pela elevação da mucosa oral em um plano entre as glândulas mucosas e a musculatura; o plano nasal é suturado antes do reposicionamento muscular; glândulas mucosas são deixadas aderidas a mucosa nasal próximo à linha média; e ambos componentes nasal e oral do tendão do músculo tensor palatino são divididos desde sua inserções.

Em relato de casos clínicos, Bell *et al.*¹⁷⁶ descrevem complicações respiratórias em dois pacientes após correção cirúrgica de FPI. Os procedimentos

foram realizados aos 14 e 17 meses de vida, sendo que o segundo paciente apresentava outras anomalias congênitas. Os autores propõe mecanismos pelos quais a obstrução de VAS após palatoplastia poderia ter ocorrido. Pressão excessiva exercida na base de língua pelo abridor de boca de Dingman; hiperextensão cervical ou posição de Trendelenburg podem contribuir na alteração do fluxo arterial, reduzindo a drenagem venosa da língua, causando edema, hematoma, necrose muscular ou linfedema. Relatam a comum observação de edema palatino e lingual, secundário à manipulação cirúrgica.

Em outro relato de caso, os autores sugerem que agentes anestésicos podem levar a rebaixamento do tônus muscular e piora transitória da obstrução de VAS. Fatores anatômicos incluindo orofaringe de dimensões reduzidas e a micrognatia com retroprojeção da musculatura supra-hioidea estreitam a VAS, o que pode facilmente ser exacerbado pelo edema pós-operatório¹⁷⁷.

Segundo Marques *et al.*¹⁷⁸, a história de complicações respiratórias e da deglutição neonatais, a idade no momento cirúrgico, e a técnica utilizada, são os fatores que objetivamente influenciam no risco operatório. Ainda permanece controversa a relação do tamanho da fissura palatina e da experiência do cirurgião com a incidência de complicações pós operatórias ou alteração nos índices de DRS.

Em 2013, Smith *et al.*¹⁷⁹ descreveram achados de estudo em 43 casos de FPI, sendo cinco pacientes com SR, dois com síndrome de Stickler e um com Di George. Cirurgia corretiva do palato foi realizada em média aos 7,5 meses de idade. Oito pacientes realizaram PSG pré-operatória, sendo que cinco apresentaram SAOS. Cinco casos desenvolveram complicações respiratórias dentro de 24 horas após o procedimento (12%). Houve correlação significativa entre complicações respiratórias

pós-operatórias e a presença de SAOS no pré-operatório ($p = 0,001$). Não houve correlação significativa entre complicações respiratórias pós-operatórias e idade, peso ou presença de síndrome.

Costa *et al.*¹⁸⁰, em 2014, realizaram estudo retrospectivo em pacientes com SR submetidos a palatoplastia. Por meio de PSG prévia à correção do palato, foi verificado o risco de comprometimento da VAS. A amostra de 113 casos foi dividida, conforme tratamento empregado no período neonatal, em dois grupos: manejados conservadoramente (74 casos - IAH: 3,5 eventos/h) ou distração osteogênica (34 casos - IAH: 3,9 eventos/h). Pacientes com FPI, tipo Veau I e II, serviram de controles pareados (39 casos). A taxa de complicações pós-operatórias da amostra total foi de 7,1%; similar entre os pacientes SR (5,8%) e controles FPI (7,7%). A taxa de reintubação nos pacientes SRI foi de 0%. Variáveis significativas para reintubação em toda a amostra foram: anomalias cardíacas, gastrointestinais, de via aérea inferior, e diagnóstico sindrômico ou anomalia genética.

Du Plessis *et al.*¹⁸¹ avaliaram um protocolo cirúrgico com duas fases em 132 pacientes SR. A fissura do palato mole foi fechada aos sete meses de idade e o reparo do palato duro foi realizado aos 18 meses. Segundo os autores, o procedimento em fases permite fluxo de ar contínuo através das cavidades nasais e oral através da fissura em palato duro não corrigida. A língua, no entanto, é permanentemente reposicionada inferior-anteriormente após a reconstrução do palato mole.

4 MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo longitudinal, observacional, descritivo e inferencial, o qual foi realizado no Setor de Cirurgia Crânio Maxilo Facial da Divisão de Cirurgia Plástica e Queimaduras do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) vinculado ao Hospital de Reabilitação das Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo - Campus Bauru.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Reabilitação das Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo Campus Bauru por meio de ofício número 274/2010-SVAPEPE-CEP em novembro de 2010 (Anexo A). Da mesma forma, o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de abril de 2011, aprovou este estudo sob protocolo 084/11 (Anexo B).

Todos os pacientes participantes do estudo e/ou responsáveis preencheram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo C).

4.1 Casuística

Foram avaliados, entre abril de 2011 a abril de 2013, os pacientes recém-nascidos diagnosticados com SR admitidos no HRAC-USP para tratamento das dificuldades respiratórias e/ou alimentares. Todos os casos foram examinados e tratados pela equipe multidisciplinar conforme o Protocolo de Tratamento Único da instituição. De forma que o presente estudo não influenciou a rotina de fluxo dos pacientes, a não ser pelo acréscimo do exame polissonográfico.

No momento do estudo, a amostra estava em fase de avaliação para correção cirúrgica da fissura palatina, em média aos 17 meses de idade (entre 10 e 23 meses).

As crianças tiveram inicialmente seus prontuários analisados na busca de dados para inclusão ou exclusão no estudo. O levantamento dos prontuários foi realizado através do livro de registro de internação da Unidade de Cuidados Especiais, do livro de registro de internação da Unidade de Terapia Intensiva e dados do Centro de Processamento de Dados do HRAC-USP.

O grupo de médicos especialistas em pediatria e otorrinolaringologia do HRAC-USP investigou a presença de doenças associadas. O grupo de especialistas em genética avaliou a associação de síndromes ou alterações genéticas na amostra.

O grupo de cirurgia plástica do HRAC-USP, composto pelos cinco cirurgiões envolvidos no estudo, classificou a fissura palatina conforme descrito por Marques *et al.*²⁰: em forma de “U” - amplas e completas (defeito envolve palato duro e mole); e em forma de “V” - estreitas, completas ou incompletas (defeito envolve somente palato mole).

Os exames de PSG e VFL foram realizados durante internação hospitalar eletiva previamente à palatoplastia; e repetidos, nos mesmos parâmetros, entre três a cinco meses após a palatoplastia.

A indicação e contra indicação do momento ideal para realização da palatoplastia foi regida pela avaliação clínica e achados endoscópicos, conforme Protocolo de Tratamento Único do HRAC-USP. O exame polissonográfico não foi considerado na tomada de decisão.

A palatoplastia foi realizada através da técnica velopastia intravelar de Braithwaite modificada por Sommerlad¹⁷⁵, em 2003.

O numero amostral foi compatível com o volume de atendimento da instituição e estrutura necessária para a captação dos dados amostrais ao longo de dois anos, indicando potencial para conclusão estatisticamente significativa.

Para este estudo foram selecionados cinquenta e três crianças, de acordo com os critérios de inclusão. Dessas, quatorze (26,4%) foram posteriormente diagnosticadas como síndromicas pela equipe de genética do HRAC-USP e excluídas da amostra. Três casos (5,7%) apresentavam critérios para síndrome de Sticker. Um caso (1,9%) teve diagnóstico confirmado de SVCF após teste de Fish demonstrar deleção do cromossomo 22q11.2. Dez pacientes (18,9%) foram classificados como portadores de SR associada a alterações genéticas não identificadas até o término da coleta de dados. Os casos SRI somaram trinta e nove crianças (74%) da amostra inicial. Houve perda de segmento de cinco pacientes neste momento do estudo.

Trinta e quatro crianças foram submetidas à polissonografia pré-operatória. Duas delas evoluíram com hipertrofia de tonsilas palatinas e foram excluídos da amostra por terem sido submetidos a amigdalectomia concomitante à palatoplastia. Um caso com retrognatia severa foi submetido a distração osteogênica mandibular; outro foi diagnosticado com laringomalácia por meio da VFL; uma criança exibiu fistula oronasal pós-operatória sendo remetida a uma segunda correção do palato; sendo todos estes excluídos da amostra.

Cinco casos apresentaram problemas técnicos circunstanciais durante a realização do exame polissonográfico pré ou pós-operatório (infecção de VAS, ruído externo causando despertares, tempo total de sono inadequado) prejudicando os resultados, e foram excluídos da amostra. Houve perda de segmento de outros três pacientes nesta fase do estudo.

Vinte e uma crianças com SRI e fissura palatina terminaram o protocolo de estudo adequadamente (Figura 11).

Figura 11 - Organograma da casuística

4.2 Critérios de Inclusão

- Crianças portadoras de SRI com fissura palatina em idade para ideal para palatoplastia, aproximadamente 17 meses (entre 10 e 23).
- Internação prévia no HRAC-USP no período neonatal devido a SRI, independente do tipo de tratamento empregado.
- Assinatura do termo de consentimento informado pelo responsável legal.
- Ausência de outra doença física ou neurológica que justifique o quadro clínico.

4.3 Critérios de Exclusão

- Hipertrofia tonsilar grau III ou IV, deficiência maxilar, atresia de coanas;
- Cirurgia faríngea ou traqueostomia prévia.
- Infecção oral ou em outros locais no corpo que possa impedir o procedimento cirúrgico.
- Condições que aumentem a mortalidade ou morbidade relacionadas ao procedimento como, mas não limitado à:
 - Classificação de condição clínica da Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA) > 3.
 - Malformações cardiovasculares ou alterações eletrofisiológicas.
 - Doença neuromuscular.

4.4 Exame Endoscópico da Via Aérea Superior

Para o exame endoscópico foi utilizado equipamento de videoendoscopia composto por endoscópio flexível de 3 mm (Olympus), microcâmera, fonte de luz xênon, gravador digital e monitor. Os exames foram realizados em centro cirúrgico, sem nenhum tipo de anestesia, para evitar redução da sensibilidade faríngea e bloqueio de receptores locais. Foi introduzido o endoscópio pela narina e avançado pela rinofaringe em direção à orofaringe. Então, conduzida avaliação anatômica e funcional com observação dinâmica do palato, base de língua, paredes laterais da faringe e competência velofaríngea (Figura 12).

Figura 12 - Vídeo-faryngo-laringoscopia (VFL) com endoscópio flexível em centro cirúrgico

Dois profissionais experientes e familiarizados com os critérios para estadiamento de Sher *et al.*³² realizaram os exames, e classificaram o padrão de obstrução da VAS em: **tipo I** - a obstrução resulta do retroposicionamento do dorso da língua, que entra em contato com a parede posterior da faringe, abaixo do palato mole; **tipo II** - a obstrução resulta do retroposicionamento do dorso da língua, com compressão do palato mole ou partes dele contra a parede posterior da faringe; **tipo III** - as paredes laterais da faringe se movem medialmente, obstruindo as vias aéreas, e a língua não entra em contato com a parede posterior da faringe; **tipo IV**, a contração da faringe é esfintérica, e a língua não entra em contato com a parede posterior da faringe (Figuras de 13 a 16).

Figura 13 - Obstrução tipo I. A - Visão endoscópica da faringe. B - Representação esquemática do mecanismo de obstrução, vista lateral. C - Representação esquemática do mecanismo de obstrução, vista endoscópica [Modificado de De Sousa *et al.*⁷⁵]

Figura 14 - Obstrução tipo II. A - Visão endoscópica da faringe. B - Representação esquemática do mecanismo de obstrução, vista lateral. C - Representação esquemática do mecanismo de obstrução, vista endoscópica [Modificado de De Sousa *et al.*⁷⁵]

Figura 15 - Obstrução tipo III. A - Visão endoscópica da faringe. B - Representação esquemática do mecanismo de obstrução, vista lateral. C - Representação esquemática do mecanismo de obstrução, vista endoscópica [Modificado de De Sousa *et al.*⁷⁵]

Figura 16 - Obstrução tipo IV. A - Visão endoscópica da faringe. B - Representação esquemática do mecanismo de obstrução, vista lateral. C - Representação esquemática do mecanismo de obstrução, vista endoscópica [Modificado de De Sousa *et al.*⁷⁵]

4.5 O Exame Polissonográfico

A PSG foi realizada com o paciente dormindo em cama confortável, em quarto escuro e silencioso, sem nenhum tipo de anestesia ou sedação, e em ambiente. O tempo de registro foi de aproximadamente duas horas, sendo necessário o registro de sono REM e decúbito dorsal (condições mais propensas aos DRS). Os parâmetros eletrofisiológicos e cardiorrespiratórios registrados foram coletados conforme critérios da Academia Americana de Medicina do Sono¹⁸² e incluíram: eletroencefalograma (quatro canais), eletromiografia submentoniana e tibial, eletro-oculograma direito e esquerdo, eletrocardiograma, SpO₂, fluxo de ar oronasal (termistor e cânula nasal), movimento de tórax e abdômen, microfone (ronco), e posição de decúbito (Figura 17).

Figura 17 - Fotografia modificada. Exame polissonográfico em montagem no Laboratório do Sono do HRAC-USP

Os eventos respiratórios foram estagiados conforme o Manual da Academia Americana de Medicina do Sono de 2012¹⁸² por técnico leitor terceirizado, experiente em exames infantis:

Apneia - queda do fluxo aéreo $\geq 90\%$ do basal medidos por termistor oronasal. A duração da queda é ao menos a mínima especificada pela apneia obstrutiva, central ou mista. O evento apresenta os critérios de esforço respiratório para apneia obstrutiva, central ou mista.

Apneia obstrutiva (AO) - Apresenta os critérios para apneia, por duração mínima de dois ciclos respiratórios; e é associada a presença de esforço respiratório durante todo o período de queda de fluxo aéreo.

Apneia central (AC) - Apresenta os critérios para apneia e ausência de esforço respiratório durante todo o período do evento; associado ao menos uma das seguintes: duração mínima ≥ 20 segundos, ou dessaturação da oxihemoglobina $\geq 3\%$ e/ou despertar.

Apneia mista (AM) - Apresenta os critérios para apneia, por duração mínima de dois ciclos respiratórios; associado à ausência de esforço respiratório durante uma parte do evento e presença de esforço respiratório durante outra parte do evento; independentemente de qual porção venha antes.

Índice de apneia (IA) - Número de apneias obstrutivas, e mistas e centrais. Expresso em eventos por hora (considerando para cálculo o tempo total de sono).

Hipopneia (H) - Queda de mais de 30% no sensor de fluxo do transdutor de pressão nasal, que durem mais que dois ciclos respiratórios, e que tenham associada queda $\geq 3\%$ na SpO_2 e/ou despertar. Para que as hipopneias sejam consideradas obstrutivas devem estar associadas à pelo menos um dos seguintes atributos: ronco,

movimento paradoxal tóraco-abdominal ou achatamento da curva de fluxo do transdutor nasal.

Índice de apneia e hipopneia - somatória do número de apneias obstrutivas e mistas, hipopneias obstrutivas. Expresso em eventos por hora (considerando para cálculo o tempo total de sono).

Dessaturação periférica da oxihemoglobina associada a evento respiratório - Queda da linha de base da SpO₂ que precede evento, ao nadir da SpO₂ após o evento, $\geq 3\%$.

Índice de dessaturação periférica da oxihemoglobina - somatória do número de dessaturações periféricas da oxihemoglobina associadas a eventos respiratórios. Expresso em eventos por hora (considerando para cálculo o tempo total de sono).

A SAOS foi caracterizada quando presentes os critérios clínicos e polissonográficos estabelecidos pela Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono de 2005¹²⁵ para SAOS em crianças, sendo necessário IAH maior que 1,5 eventos/h e SpO₂ abaixo de 90%, avaliado por PSG em ar ambiente.

A gravidade da SAOS foi classificada conforme orienta a Academia Americana de Pediatria¹⁸³ em: leve, quando o IAH for de 1,5 a cinco eventos/h; moderada, quando o IAH for de cinco a 10 eventos/h; e grave quando IAH for maior que 10 eventos/h.

Avaliamos a saturação periférica mínima da oxihemoglobina (nadir SpO₂), a SpO₂ média, e o índice de dessaturação periférica de oxigênio durante o exame.

Ronco primário foi diagnosticado quando houve: ruído respiratório durante o sono, IAH inferior a 1,5 eventos/h e ausência de dessaturação periférica da hemoglobina ou sinais clínicos de desconforto respiratório¹⁸⁴.

4.6 Correção Cirúrgica do Palato

A palatoplastia foi realizada pelos cinco experientes cirurgiões grupo de cirurgia plástica do HRAC-USP (cada um com mais de 40 procedimentos primários anuais), através da técnica veloplastia intravelar de Braithwaite modificada por Sommerlad¹⁷⁵ em 2003.

Durante a cirurgia, sob anestesia geral e intubação orotraqueal, o abridor de boca de Dingman foi usado para fornecer a exposição cirúrgica. Lidocaína 0,25% com epinefrina 1:200 000 foi infiltrada no local da operação antes da incisão para fornecer a hemostasia. Conforme técnica de von Langenbeck, a membrana mucosa do palato duro e periósteo subjacente são dissecados ao plano subperiósteo, como uma única camada. A musculatura velar é exposta pela elevação da mucosa oral em um plano entre as glândulas mucosas e a musculatura; o plano nasal é suturado antes do reposicionamento muscular; glândulas mucosas são deixadas aderidas a mucosa nasal próximo à linha média; e ambos componentes nasal e oral do tendão do músculo tensor palatino são divididos desde sua inserções. As bordas da fissura são pareadas e o tecido mole das duas metades do palato – isto é, o mucoperiosteio anteriormente e o palato mole posterior – são orientados, um em direção ao outro, e suturados na linha média. Para permitir que isso aconteça, incisões de alívio podem ser feitas em cada lateral do palato, no processo alveolar. Desde a região dos caninos anteriormente, curvando-se ao redor da tuberosidade maxilar, para acabar logo atrás da região do hamulus pterigoide. O mucoperiosteio é então elevado do osso como um retalho pediculado anteriormente e posteriormente. Dissecção adicional é realizada através de extremidades posteriores das incisões de alívio para relaxar o palato mole e reduzir a tensão na linha de sutura (Figura 18).

Figura 18 - Visão cirúrgica da palatoplastia em fissura em forma de “V”. A) Marcação da incisão em margem da fissura. B) Sutura do plano nasal. C) Reposicionamento e sutura muscular. D) Sutura do plano oral [Fotos cedidas por Sommerlad¹⁷⁵]

4.7 Forma de Análise dos Resultados

Os dados obtidos foram processados por meio do uso de estatística descritiva e/ou estatística inferencial.

Análise estatística descritiva foi realizada para os dados quantitativos com distribuição normal, apresentado as médias acompanhadas dos respectivos desvios padrão ($\pm$ dp). Os dados quantitativos sem distribuição normal foram expressos através das medianas e intervalos interquartil IQ (25% - 75%). O pressuposto da distribuição normal de cada variável foi avaliado com o teste de Shapiro-Wilk. As variáveis qualitativas foram apresentadas através de suas frequências e porcentagens.

Análise estatística inferencial foi realizada para as variáveis quantitativas analisadas em dois momentos (pré e pós-operatório). Foi utilizado o teste Wilcoxon para amostras emparelhadas. Para as variáveis independentes empregamos o teste Mann Whitney.

O teste McNemar foi adotado para comparação da variável IAH categorizada e suas proporções entre os momentos pré e pós-operatório.

O teste de Qui quadrado foi empregado para a comparação de proporções.

Foi considerada uma probabilidade de erro do tipo I (α) de 0,05 em todas as análises inferenciais.

As análises estatísticas descritivas e inferenciais foram executadas com o software SPSS versão 21 (SPSS 21.0 for Windows - Chicago, IL).

5 RESULTADOS

A amostra analisada foi composta por quatorze crianças do gênero feminino (66,6%), e sete do gênero masculino (33,3%).

A fissura palatina foi classificada como em forma de “V” em onze casos (52,4%), e em forma de “U” em dez casos (47,6%).

A VFL estratificou a amostra em dois grupos: dezenove pacientes apresentando tipo I de obstrução da VAS (90,5%); dois pacientes apresentando o tipo II (9,5%).

5.1 Achados Polissonográficos

O exame polissonográfico no momento pré-operatório identificou ausência de critérios mínimos para SAOS em oito das 21 crianças avaliadas (38,1%). SAOS leve foi diagnosticada em oito casos (38,1%); SAOS moderada em três casos (14,3%); e SAOS grave em dois casos (9,5%) da amostra. A prevalência de SAOS a amostra foi 61,9%, com frequência relativa de 13/21.

A PSG no momento pós-operatório identificou a ausência de critérios mínimos para SAOS em quatorze das 21 crianças avaliadas (66,7%). SAOS leve foi diagnosticada em três casos (14,3%); e SAOS moderada em quatro casos (19%). Não foram identificados casos de SAOS grave. A prevalência de SAOS no momento pós-operatório foi de 33,3%, com frequência relativa de 7/21.

Comparativamente não foi encontrada diferença significativa entre os achados polissonográficos nos momentos pré e pós-operatórios, em relação a gravidade da SAOS (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Frequência e gravidade da síndrome de apneia obstrutiva do sono dos pacientes com sequência de Robin isolada nos momentos pré e pós-operatório

Avaliando o IAH na amostra, não encontramos diferenças significativas ($p = 0,327$) entre os achados nos momentos pré e pós-operatórios. A mediana do IAH no pré-operatório foi de 2,1 eventos/h IQ (0,75% - 5,4%), e de 1,0 eventos/h IQ (0,5% - 2,9%) no pós-operatório (Gráfico 2).

Gráfico 2 - IAH nos momentos pré e pós-operatórios

Considerando a natureza dos eventos respiratórios registrados, não houve diferença significativa na comparação do número de apneias obstrutivas ($p = 0,05$), centrais ($p = 0,724$), mistas ($p = 0,075$) e hipopneias ($p = 0,798$) nos momentos pré e pós-operatórios (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Eventos respiratórios nos momentos pré e pós-operatórios

Em relação as medidas de SpO₂ basal, média e mínima, não houve diferença significativa entre os achados nos momentos pré e pós-operatórios (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Saturação periférica da oxihemoglobina (SpO₂) nos momentos pré e pós-operatórios

Não houve diferença significativa entre o índice de dessaturação periférica da oxihemoglobina comparando os exames dos momentos pré e pós-operatórios ($p = 0,248$) (Gráfico 5).

Gráfico 5 - Índice de dessaturação periférica da oxihemoglobina nos momentos pré e pós-operatórios

O Gráfico 6 ilustra alterações não significativas do IAH nos momentos pré e pós-operatórios encontradas nos casos com fissura palatina em forma de “U” ($p = 0,260$), quando comparados aos com fissura em “V” ($p = 0,553$).

Gráfico 6 - Comparação entre o IAH nos momentos pré e pós-operatórios dos casos com fissura em forme de “U” e casos com fissura “V”

Estudando cada tipo de fissura isoladamente, também não houve diferença estatística do IAH nos momentos pré e pós-operatórios (Gráfico 7).

Considerando a mediana do IAH nos momentos pré e pós-operatórios, os casos de fissura em “U” apresentaram 1,5 IQ (0,8 - 3,2) e 0,9 IQ (0,3 - 2,0), respectivamente; os casos de fissura em “V” apresentaram 4,8 IQ (0,5 - 7,3) e 0,5 IQ (0,5 - 6,5), respectivamente.

Gráfico 7 - IAH nos momentos pré o pós operatórios dos grupos com fissura “U” e “V”

A análise estatística comparativa do impacto da palatoplastia entre os grupos de pacientes com endoscopia do tipo I e do tipo II não foi possível, devido ao número amostral insuficiente. Apenas dois pacientes apresentaram a endoscopia tipo II.

Descritivamente, a média do IAH nos casos tipo I (19 pacientes) foi de 3,2 eventos/h no momento pré-operatório, e de 2,3 eventos/h no momento pós-operatório. Nos casos com endoscopia tipo II (dois pacientes), o IAH foi de 7,5 eventos/h no pré-operatório e 0,7 eventos/h no pós-operatório.

6 DISCUSSÃO

6.1 Amostra

O HRAC-USP apresenta cadastro de 751 pacientes com diagnóstico de SR até junho de 2013, registrando em média 50 casos novos anualmente⁴⁰. Levando em consideração que a prevalência de SR pode chegar a 1:30.000⁶, o HRAC-USP é referência em tratamento desta anomalia em uma área de abrangência populacional de um milhão e meio de nascidos vivos anualmente, equivalente a aproximadamente metade do território nacional em 2012¹⁸⁵.

A falta de padronização dos critérios diagnósticos para SR é fator de viés nas estatísticas internacionais, levando a grande variação dos dados epidemiológicos na literatura. O presente estudo considerou a SR como um complexo etiológico inespecífico composto por micrognatia, glossoptose e dificuldade respiratória, com ou sem fissura palatina. Da mesma forma como faz o Protocolo de Tratamento Único do HRAC-USP²⁰.

Com o objetivo de avaliar o impacto da palatoplastia na clínica dos pacientes SRI, por definição, excluímos os casos SR sem fissura palatina no presente estudo. Foi demonstrado anteriormente, em amostra de 223 lactentes com SR do HRAC-USP, que os casos não fissurados eram em sua maioria (91,66%) sindrômicos⁴². Dessa forma, mesmo que para compor um grupo controle polissonográfico, a população SR sem fissura palatina contém um viés intrínseco que potencialmente comprometeria os resultados.

A definição etiológica da SR e sua associação ou não à espectros sindrômicos é crucial. Influencia em toda a sequência de tratamento, no momento ideal para fechamento do palato, prognóstico, aconselhamento genético familiar, na avaliação de resultados terapêuticos, e nos estudos epidemiológicos¹⁸⁶. Os pacientes com SRI caracteristicamente apresentam dificuldade respiratória e alimentar menos severas, quando comparados aos pacientes com síndrome ou anomalia conhecida associada. Anomalias cromossômicas podem gerar, além da tríade característica do fenótipo SR, múltiplos defeitos cardíacos ou neurológicos congênitos. Pacientes SRS requerem um manejo mais agressivo da via aérea e deglutição; possuem prognóstico mais reservado, e aconselhamento genético familiar distinto.

A suspeita de associações à SR, após anamnese e exame físico, deverá ser seguida de avaliação genética. Caso uma criança possua SRI, há uma pequena chance (entre 1% a 5%) dos pais, outros familiares, ou mesmo a própria criança no futuro, terem outro filho com SR. Ao contrário, a ocorrência de síndromes como SS ou SVCF (padrão autossômico dominante de hereditariedade) eleva muito essa chance (para 50% ou 85%, respectivamente)¹⁰.

Confirmou-se no decorrer do presente estudo que, na amostra inicial de 53 lactentes, 14 casos (26,5%) apresentavam associação com síndrome ou anomalia conhecida. Entre esses casos sindrômicos, três (21,5%) somaram critérios diagnósticos para síndrome de Stickler; um (7%) para síndrome Velocardiofacial; enquanto os dez casos restantes (71,5%) apresentaram outras anomalias associadas a SR.

Nossos achados estão de acordo com a literatura. síndrome de Stickler, Velocardiofacial, e Alcoólico Fetal representam mais de 50% das síndromes associadas à SR¹⁰. Izumi *et al.*⁸⁹ revisaram sistematicamente amostras somando 1282

pacientes SR, contabilizaram 51% dos casos como SRI; 49% como SRS ou SRA. Destes últimos, 62% apresentavam síndrome conhecida. A SS foi o diagnóstico genético mais frequente, presente em 14% do total de casos. SVCF estava presente em 3% do total de casos. A SVCF também está presente em aproximadamente 3% dos casos de SR em outras amostras do HRAC-USP²⁰. Shprintzen¹⁰ relatou 11% de casos SVCF em amostra de 100 crianças com diagnóstico inicial de SR.

Em estudo longitudinal prospectivo conduzido no HRAC-USP com 56 crianças com SR; 53,2% dos casos apresentava SRI, 40,3% tinha associação a síndromes ou outras malformações, e 6,5% apresentava SR com envolvimento neurológico⁷⁵. Na amostra de Salmen¹⁸⁷, foram identificados 121 lactentes (54,26%) com provável SRI e 102 (45,74%) com SRS. Dos 102 lactentes com síndrome ou anomalia, 60 apresentavam síndrome conhecida associada, sendo as síndromes de Stickler, Moebius e Treacher Collins as mais frequentes.

As características faciais de síndromes específicas frequentemente estão ausentes no período neonatal, se tornando mais aparentes ao longo do desenvolvimento da criança. A dificuldade no estabelecimento do diagnóstico genético nesse período determina a necessidade de seguimento longitudinal para definição etiológica. Assim, não se descarta a possibilidade de diagnósticos preliminares equivocados em indivíduos com apresentação atípica durante avaliação neonatal. Izumi *et al.*⁸⁹ relatam a frequência de mudança no diagnóstico inicial durante o período de seguimento como sendo: de SRI para SRS, 18%; e de SRS para SRI, 4%. No presente estudo, a alteração do diagnóstico inicial durante o seguimento ocorreu somente de SRI para SRS em 26,4% dos casos. Trinta e nove pacientes sustentaram o diagnóstico de sequência de Robin isolada até o final do seguimento.

Devido às implicações oculares e auditivas irreversíveis, que podem levar a surdez e cegueira, toda criança SR deve proceder a triagem auditiva neonatal sob o protocolo de grupo de risco para perda auditiva. Assim como, deve ser submetida avaliação oftalmológica até os primeiros seis meses de vida, com reavaliação aos 12 meses. Na circunstância de diagnóstico molecular definitivo de SS, seguimento por quatro anos se faz necessário⁹¹.

Dois sujeitos excluídos do presente estudo, por exibirem hipertrofia adenoamigdaliana, apresentavam SAOS grave com elevado IAH (28,7 e 35,8 eventos/h). Embora haja falha em evidenciar correlação entre o tamanho das tonsilas e a SAOS, avaliando resultados polissonográficos e exame físico de crianças¹⁰⁷, a hipertrofia adenoamigdaliana é a principal causa de SAOS na infância^{17,188,189}, e a tonsilectomia trata adequadamente a maioria dos casos sem outras alterações anatômicas ou neurológicas envolvidas^{143, 183,190}. Os dois casos excluídos ilustram como a hipertrofia tonsilar associada à SR agrava a SAOS, justificando a necessidade de exclusão, já que o impacto da palatoplastia no pós-operatório seria superestimado em função do procedimento otorrinolaringológico concomitante.

Um dos pacientes da amostra apresentava retrognatia severa, dificuldades alimentares e respiratórias, sem melhora com o tratamento clínico. O exame polissonográfico evidenciou SAOS severa para a idade, e a endoscopia o classificou como portador do tipo I de obstrução da VAS. Para este caso foi indicada distração osteogênica mandibular, que eliminou os eventos respiratórios e dificuldades alimentares, e nos obrigou a excluí-lo da amostra.

O HRAC-USP não inclui a DOG no protocolo de tratamento da SR, a indicação da técnica é realizada de forma selecionada. Inúmeros autores descrevem a

DOG como procedimento adequado nos casos de micrognatia severa sem comprometimento neurológico grave^{104, 159, 191}. Revisão sistemática recente de Tahiri *et al.*¹⁹², que incluiu 711 pacientes com anormalidades craniofaciais, relataram resolução dos sintomas respiratórios em 89% dos casos, e decanulação de 84% dos pacientes dependentes de traqueostomia.

Outro caso de exclusão da amostra no presente estudo aconteceu devido a ocorrência de fístula oronasal como complicação pós-operatória da palatoplastia. Este paciente foi submetido a uma segunda correção do palato, o que gerou viés potencial para o surgimento de SAOS.

O risco de ocorrência de fístula oronasal após palatoplastia primária é bem conhecido. A literatura cita ampla variação da incidência, de 0 a 77,8%¹⁶⁶. Esse tipo de complicação aparentemente não está relacionada a idade da criança ou experiência do cirurgião. Em metanálise múltipla realizada por Hardwicke *et al.*¹⁹³, envolvendo 44 estudos e 9294 pacientes, a incidência de fístula reportada foi de 5,4% nos casos de FPI. O único fator com associação significativa foi o tamanho da fissura.

No presente estudo, um caso apresentou laringomalácia tipo IV de Holinger (quando a epiglote move-se para baixo e posteriormente, obstruindo a supraglote)¹⁹⁴ concomitante ao tipo II de obstrução da VAS à endoscopia. Este caso exemplifica como a glossoptose pode não ser a única causa de obstrução da VAS nos pacientes com SR.

Andrews *et al.*¹⁰⁴ realizaram laringoscopia e broncoscopia em 83 crianças candidatas a DOG mandibular, e reportaram 28% de anomalias concomitantes da VAS: laringomalácia (53,3%), membrana traqueal (20%), paralisia de prega vocal (13,3%), ptose epiglótica (6,7%) e estenose subglótica (6,7%). O diagnóstico

endoscópico do sítio obstrutivo é fundamental para decisão de conduta, já que a obstrução de VAS nos pacientes SR pode ser multifatorial e comprometer o tratamento protocolar.

Questões técnicas circunstanciais durante a realização do registro polissonográfico podem invalidar o exame. Infecção de VAS, com coriza e obstrução nasal é causa conhecida de fragmentação do sono e agravo dos eventos respiratórios. Ruído externo pode causar despertares, prejudicar a arquitetura do sono e reduzir o tempo de sono REM. Tempo total de sono inadequado, pode ocorrer nos exames diurnos sem sedação, e a ausência de registro do sono REM tende a subestimar o IAH. Cinco crianças foram excluídas da amostra por apresentarem ao menos um desses fatores.

6.2 Gênero

A amostra final do presente estudo apresentou relação 2:1 quanto ao gênero. Foram quatorze crianças do gênero feminino (66,7%), e sete do gênero masculino (33,3%), enquanto uma relação 1:1 é normalmente descrita na literatura⁶. Ozawa *et al.*³⁶ também citaram relação entre gêneros de 1.07:1, baseados em avaliação de 60 pacientes com SR registrados na base de dados do HRAC-USP. De forma que, a relação exata encontrada no presente estudo provavelmente se deva ao pequeno número amostral e aos critérios de inclusão.

6.3 Forma da Fissura

A fissura de palato está presente em 90% dos casos de SR²¹. Por definição de nossos critérios de inclusão, os achados de prevalência da SAOS no presente estudo não englobam os 10% da população SR com fissura palatina ausente. Nossa amostra exibiu número reduzido de fissuras em forma de “U” (47,6%) em comparação à literatura (60% a 75%)^{6,56,57}.

Marques *et al.*²⁰, avaliando amostra do HRAC-USP, citam a fissura em “U” como a mais prevalente, presente em 75% dos casos. Outros autores também descrevem as fissuras associadas à SR como significativamente mais amplas do que as dos pacientes com FPI^{56,57}. Dados que vão de encontro à teoria etiológica da SR. A retroposição da língua, com consequente obstrução da clivagem das vertentes palatinas laterais entre a oitava e décima semana embriológica, seria responsável por uma fissura ampla e completa, em forma de “U”. Enquanto que, nos casos com FPI, a etiologia multifatorial da fissura torna a forma em “V” mais prevalente^{41,44}. A fissura palatina em forma de “V” foi encontrada em onze casos (52,4%) da nossa amostra.

Ao nascimento, e durante a maior parte dos anos de crescimento, a língua é desproporcionalmente grande em relação a suas estruturas circundantes¹⁹⁵. A fissura em forma de “U” com a língua posicionada entre fissura e nasofaringe ou nasoro-faringe, representa o quadro clínico típico da obstrução por glossoptose. No entanto, a fissura também pode ser estreita com a língua posicionada ao longo de seu comprimento, às margens da fissura, causando glossoptose. Na fenda larga ou estreita com vertentes palatinas curtas ou quase aplásicas, a língua é deslocada mais horizontal e posteriormente para a nasofaringe e/ou nasoro-faringe, também resultando em obstrução¹⁸¹.

A forma, e consequentemente o tamanho, da fissura palatina não influenciou de maneira significativa o IAH nos momentos pré e pós-operatórios do presente estudo. Descritivamente apenas, observamos que os casos com fissura em “U” apresentaram IAH menores tanto no pré-operatório: 1,5 eventos/h IQ (0,8 - 3,1), quanto no pós-operatório: 0,9 eventos/h IQ (0,3 - 1,9); quando comparados aos casos com fissura em forma de “V”: 4,8 eventos/h IQ (0,5 - 7,3) e 1,1 eventos/h IQ (0,5 - 6,2), respectivamente.

Na análise retrospectiva de Du Plessis *et al.*¹⁸¹ em 215 pacientes SR, a fissura isolada de palato mole foi diagnosticada em 10,7% dos pacientes, e a fissura completa do palato foi observada em 89,3% a amostra. A glossoptose resultou no posicionamento inadequado da língua, diretamente na fissura e na oro-nasofaringe, ou interposta entre as margens da fissura. O comprimento da fissura foi inversamente relacionado com a gravidade da micrognatia e macroglossia.

É fundamental a identificação do tipo de fissura palatina para a definição do tratamento. Printzlau e Andersen⁶ reportaram, em 2004, que a presença de fissura “U” não foi diferente da fissura “V” quanto a severidade da retrognatia ou dificuldades respiratórias concomitantes. Porém, Godbout *et al.*⁵⁸ concluíram, em 2014, que quanto mais larga a fissura ao nível do palato mole de pacientes com SR, maior a correlação com obstrução da VAS e problemas alimentares. Da mesma forma, o risco de outras malformações congênitas associadas, é aparentemente 1,7 vezes maior na fissura palatina completa, comparada a fissura parcial do palato⁵⁹. O tamanho da fissura também influencia proporcionalmente a incidência e fistula pós-operatória¹⁹³; e inversamente no desenvolvimento do arco dentário maxilar⁶¹.

6.4 Exame Endoscópico da Via Aérea Superior

A VFL é um exame prático e objetivo, com papel bem determinado dentro dos protocolos de atendimento nos centros de referência ao tratamento de pacientes com anomalias craniofaciais. Além da avaliação dinâmica da glossoptose, o exame endoscópico da VAS permite a observação direta da mucosa respiratória, das cavidades nasais, permeabilidade da tuba de Eustáquio na nasofaringe, anel de Waldeyer, da função velofaríngea, e da faringe. Estase salivar, penetrações e aspirações laringeas, além dos reflexos supraglóticos pode ser investigados. Vantagens que favorecem a identificação de sítios obstrutivos potenciais, e de condições anatômicas ou funcionais desfavoráveis a estabilidade da VAS e deglutição. As limitações do método estão relacionadas a sua direta dependência à experiência do examinador, e ao fato de avaliar a criança em vigília, não durante o repouso ou sono, quando há maior suscetibilidade aos eventos respiratórios.

A presença de hipertrofia tonsilar faríngea, palatina ou lingual; atresia de coana; a forma e posicionamento da fissura, língua, epiglote e aritenoides; o aspecto do arcabouço cartilaginoso laríngeo, glótico e subglótico; a mobilidade de pregas vocais; hipotonia faríngea; manifestações extraesofágicas de refluxo gastroesofágico devem ser observados. A análise global desse conjunto aumenta a sensibilidade e especificidade do exame. Hipertrofia adenoamigdaliana é a causa mais comum de DRS em crianças normais¹⁰⁷, e laringomalácia é a principal causa de estridor¹⁹⁶. Ambas frequentemente estão associadas a SR e não podem passar despercebidas aos olhos do examinador.

No presente estudo a VFL estratificou a amostra da seguinte forma: o Tipo I, que representa a verdadeira ptose lingual, foi encontrado em dezenove pacientes

(90,5%); e o Tipo II de obstrução, encontrado em dois pacientes (9,5%). Devido ao número amostral insuficiente de pacientes portadores do Tipo II de obstrução, a probabilidade estatística de erro inferencial impediu a realização de qualquer comparação cruzada aos resultados polissonográficos. A VFL não foi sensível ou específica na identificação dos casos com SAOS no momento pré-operatório; também não foi capaz de indicar o risco de desenvolvimento da SAOS no momento pós-operatório.

Por outro lado, todos os casos SRI de nossa amostra apresentaram tipo I ou II de obstrução da VAS. Da mesma forma, estudo prospectivo do HRAC envolvendo 223 pacientes com SR abaixo de um ano de idade identificou 100% dos casos SRI como tipo I ou II de obstrução. Enquanto 100% dos casos com endoscopia tipo III ou IV apresentavam SRS³⁰ Assim, por fazer distinção acurada entre casos SRI e SRS, o exame endoscópico da VAS indica o prognóstico e orienta a modalidade terapêutica destes pacientes.

Em crianças SRI com SAOS e tônus muscular normal, a prevalência de anormalidades fixas de VAS aumenta com a idade (tecido linfoide), enquanto anormalidades dinâmicas diminuem (amadurecimento do controle central da respiração). Em contraste, as crianças SRS caracterizadas como hipotônicas não mostram um declínio na frequência de anormalidades dinâmicas. A SRS apresenta maior associação com desordens neuromusculares que podem afetar tanto a força muscular e o controle central da respiração. Endoscopia normal em um paciente com SAOS sugere uma anormalidade dinâmica, em vez de fixa¹⁹⁷.

De forma meramente descritiva, nos pacientes classificados como tipo I de obstrução, não observamos alteração relativa do IAH pré e pós-operatórios.

Enquanto os dois pacientes tipo II, apesar de apresentarem os IAH pré-operatórios mais elevados, evoluíram com normatização dos eventos respiratórios após a palatoplastia, sendo os maiores beneficiados com o procedimento.

Baseado na série de estudos realizados no HRAC-USP envolvendo VFL⁷⁵ podemos considerar que o exame é ferramenta importante em dois momentos distintos no manejo de pacientes SR. Primeiro, no período neonatal, distinguindo de forma sensível e específica os casos SRI (com tipo I e II de obstrução da VAS), dos casos com SRS (tipo III e IV de obstrução). Dessa forma, selecionando os pacientes com melhor prognóstico (SRI), que provavelmente responderão ao tratamento clínico, ao longo do amadurecimento neuromuscular nos primeiros 12 meses de idade. Segundo, ao final do primeiro ano de vida, previamente a palatoplastia, avaliando o grau de glossoptose residual, e determinando a necessidade ou não de postergar o procedimento à espera de maturação adequada.

Segundo de Sousa⁷⁵ a VFL é sensível e específica para diagnóstico de alterações anatômicas concomitantes a glossoptose, porém não consegue prever a severidade das manifestações clínicas no período neonatal, uma vez que estas não se relacionam significativamente com o tipo de obstrução ou grau de glossoptose nessa idade.

Outros autores também demonstram a tendência a redução da glossoptose entre os seis a 12 meses de idade em pacientes com o tipo I e II de obstrução da VAS; e indicam que os casos com tipo III e IV manterão o padrão obstrutivo até ao menos os 12 meses. Dados sugerem que o crescimento craniofacial e amadurecimento neuromuscular interferem na glossoptose; que os pacientes tipo I tem melhor prognóstico, com 90% deles sendo SRI^{32,33}.

O presente estudo incluiu exclusivamente crianças com sequência de Robin isolada definidas por meio de critérios clínicos e genéticos. Sendo a VFL utilizada na avaliação conforme protocolo de atendimento institucional. Esta amostra, por definição, representa um grupo de pacientes SR que será acometido por dificuldades respiratórias e alimentares menos severas quando comparado a população SR geral. A população SRI tende a apresentar crescimento craniofacial e amadurecimento neuromuscular adequados, e em geral está apta a palatoplastia aos 12 meses, com risco reduzido de complicações pós-operatórias imediatas ou agravo dos DRS a longo prazo. Os resultados polissonográficos obtidos suportam essas meras inferências, uma vez que não demonstraram alterações estatisticamente significativas dos eventos respiratórios entre o pré e pós-operatório.

6.5 Registro Polissonográfico

Este método de avaliação permite testar precocemente as variáveis respiratórias e a estabilidade da VAS, confirmando a suspeita clínica de DRS na criança, orientando terapia conservadora ou autorizando intervenção cirúrgica apropriada quando necessário. Permite também a avaliar o momento ideal para realização da palatoplastia, de forma a não aumentar o risco de desconforto respiratório no período pós-cirúrgico¹⁴⁷. O exame polissonográfico avalia a qualidade do sono, tem excelente reprodutibilidade, documenta a presença de ronco e eventos respiratórios (apneia obstrutiva, central, mista, hipopneias e limitação do fluxo aéreo), alterações da SpO₂, movimentos de membros, entre outros. A PSG distingue apneia obstrutiva da central, e registra crises ou atividade epilética no eletroencefalograma em crianças com doenças neurológicas¹⁹⁸.

Vários estudos demonstraram a necessidade deste recurso como ferramenta diagnóstica, na indicação de procedimentos cirúrgicos, e na avaliação de resultados terapêuticos^{136,147,199,200}. Porém, somente a minoria dos centros internacionais especializados no tratamento da SR utiliza o exame rotineiramente, e ainda há considerável discordância quanto ao momento ideal para sua realização durante o manejo dos pacientes²³.

Gravações de áudio ou vídeo e oximetria noturna são descritos como úteis quando resultam positivas para apneias testemunhadas, dessaturações ou eventos obstrutivos, mas passam a ter valor preditivo baixo quando os seus resultados são negativos, levando à sugestão de que aqueles testados negativamente por esses métodos, devem ser encaminhados para PSG em laboratório. Além disso, a determinação da severidade da doença é limitada ou incapaz de ser quantificada por meio dessas técnicas¹¹⁰.

O presente estudo investigou casos de SRI com idade entre 10 a 23 meses. A prevalência SAOS encontrada foi de 61,9% no momento anterior à palatoplastia. SAOS leve foi diagnosticada em 38,1% dos casos; SAOS moderada em 14,3%; e SAOS grave em 9,5% da amostra. Oito das 21 crianças avaliadas (38,1%) não apresentavam SAOS. Quando comparados à literatura, esses dados apontam não somente para uma menor prevalência de SAOS na população SR, mas também para uma maior frequência relativa das formas leve e moderada da doença em detrimento a forma grave. A discrepância destes achados aparentemente ocorre devido a exclusão criteriosa de casos associados a síndromes e a faixa etária da amostra.

Conforme Lumeng e Chervin¹⁸⁹, em revisão sistemática da literatura, a prevalência da SAOS diagnosticada por meio de exames polissonográficos, com

variados critérios diagnósticos, gira em torno de 1% a 4% em crianças normais entre dois e 18 meses de idade. Para Kato *et al.*¹³¹, em lactentes normais com idades entre duas a 27 semanas de vida, apneia obstrutiva ou apneia mista foi relatada em 53,3%, sendo mais frequentes entre duas a sete semanas do que entre oito a 27 semanas de vida. Porém o índice de eventos respiratórios não foi maior que 0,9 eventos/h. A prevalência de SAOS aumenta muito nas amostras de crianças portadoras de fissuras labiopalatinas, chegando a 22% dos casos¹³³. Quando investigadas crianças com SR menores de um ano, a prevalência de SAOS relatada na literatura é de aproximadamente 85%¹³⁵. Em estudo prospectivo de 13 pacientes com SR submetidos a PSG, Anderson *et al.*¹³⁵ descreveram SAOS leve em 18% dos casos, SAOS moderada em 27%, e grave em 55%.

Em relação as medidas da saturação periférica da oxihemoglobina, e ao índice de dessaturação, não houve diferença significativa entre os achados pré e pós-operatórios. Assim como a forma da fissura palatina, em “U” ou “V”, também não teve impacto nos achados polissonográficos. A análise estatística comparativa do impacto da palatoplastia entre os grupos de pacientes com endoscopia tipo I e tipo II não foi possível, devido ao número amostral insuficiente. A média do IAH nos casos tipo I foi de 3,2 eventos/h no pré-operatório e 2,3 eventos/h no pós-operatório; já nos casos tipo II, foi de 7,5 eventos/h no pré-operatório e 0,7 eventos/h no pós-operatório. Descritivamente, os pacientes com padrão obstrutivo mais severo apresentam IAH pré-operatórios mais elevados, e paradoxalmente, são os mais beneficiados com a correção cirúrgica do palato.

Por outro lado, há dificuldade da literatura demonstrar correlação entre os achados polissonográficos e endoscópicos em crianças com SAOS¹⁰⁷. Ainda

permanece controversa a relação do tamanho ou forma da fissura palatina com a incidência de complicações pós operatórias ou alteração nos índices de DRS. A experiência do cirurgião¹⁷³, idade do paciente¹¹⁷, história de dificuldade respiratória neonatal¹⁷⁰, técnica empregada^{172,174}, presença de anomalias cardíacas, gastrointestinais ou de via aérea inferior¹⁸⁰ apresentam relação direta significativa.

A oximetria de pulso contínua tem sido usada como critério de gravidade e melhora do desconforto respiratório de forma associada à observação clínica inicial dos pacientes SR. Porém, cabe lembrar que, eventos respiratórios obstrutivos, centrais ou mistos, microdespertares e a fragmentação do sono podem levar aos sintomas clínicos mesmo sem haver dessaturações da oxihemoglobina na população pediátrica.

A polissonografia diurna, durante cochilo de ao menos 2 horas, e que inclua período de sono REM e decúbito dorsal (momento de maior predisposição para eventos respiratórios), apresenta sensibilidade e especificidade semelhante ao exame de noite inteira para essa faixa etária. Além de viabilizar a realização do exame pela maior praticidade. Sergi *et al.*¹²³ comparou PSG diurnas, com ao menos 150 minutos de registro, com PSG de noite inteira. Relatou VPP de 100%, sensibilidade 90%, VPN de 86% e especificidade de 100% para a SAOS, e concordância na severidade dos DRS em relação aos estudos noturnos. A Academia Americana de Pediatria considera que resultados anormais da PSG diurna podem apresentar valor preditivo adequado para permitir recomendações de tratamento invasivo, sem a necessidade do exame de noite inteira. Por outro lado, um exame diurno com resultados negativos pode estar subestimando os eventos respiratórios, de forma que ainda haveria necessidade de uma PSG de noite inteira para confirmar o diagnóstico¹⁸³.

Estudo de Costa *et al.*¹⁸⁰ conclui que a incidência de complicações respiratórias após palatoplastia não é afetada pela presença de SR, quando utilizada triagem dos pacientes por meio de PSG. Freed *et al.*¹⁴⁷ usaram a PSG para determinar a necessidade de adesão língua-lábio, antes e após palatoplastia em seis pacientes SR. Em uma série de 21 pacientes SR, Bull *et al.*²⁰¹ utilizaram a PSG como critério de indicação ao tratamento de observação domiciliar, suplementação com oxigênio, adesão língua-lábio, ou traqueostomia. Todos os casos apresentaram evolução adequada, demonstrando a informação agregada à polissonografia no manejo dos pacientes. Ao menos um estudo demonstrou o valor preditivo positivo da polissonografia e confirmou boa correlação entre a gravidade da SAOS e a incidência de complicações respiratórias após correção cirúrgica do palato¹³³.

A triagem polissonográfica consolidou-se como ferramenta para seleção de casos e na determinação do momento ideal para palatoplastia em pacientes SR, aumentando as margens de segurança do tratamento identificando os casos latentes sujeitos a descompensação da VAS após a palatoplastia.

6.6 Correção Cirúrgica do Palato

O momento ideal para o reparo da fissura palatina é controverso. Dois fatores opostos devem ser considerados: maximizar o resultado da fala e minimizar o comprometimento da VAS²². A correção precoce do palato é indicada para melhorar o desenvolvimento da fala^{202,203} e reduzir as doenças do ouvido médio²⁰⁴. Por outro lado, a palatoplastia precoce pode exercer influência negativa no crescimento facial, com uma necessidade mais frequente de cirurgias e ortodontia corretivas posteriormente.

Em crianças SR não tratadas, a língua se posiciona inadequadamente em naso e orofaringe impedindo a amamentação eficiente e comprometendo a respiração. A ausência do cinturão muscular ativo na fissura palatina deixa de orientar a posição da base de língua. Os mecanorreceptores locais se encontram incapazes de prevenir a glossoptose, e a língua passa a assumir atividade muscular deficiente, levando a disfagia e eventos respiratórios.

O reparo da fissura palatina permite a língua repousar contra o palato mole, proporciona contato com a pré-maxila e o vedamento da cavidade oral para sucção. Assim previne seu posicionamento inadequado em rinofaringe, oro e hipofaringe, evitando a obstrução da VAS, além de favorecer a deglutição adequada. Principalmente nos casos síndrômicos, onde alterações do controle central da respiração e neuromuscular local são mais frequentes, os benefícios a longo prazo da reestruturação anatômica parecem justificar o risco aumentado de complicações respiratórias nas primeiras 48 horas de pós-operatório.

O presente estudo seguiu o protocolo único de tratamento adotado no HRAC-USP, pelo qual a palatoplastia em pacientes com SR é programada a partir dos 12 meses de idade, na dependência da VFL prévia, que avalia o risco de complicações respiratórias no pós-operatório. A cirurgia é realizada somente em pacientes com bom estado nutricional, sem ou com leve retroposicionamento lingual. Algumas crianças ainda apresentam glossoptose moderada ou grave no final do primeiro ano de vida. Nesses casos se posterga o procedimento, aguardando o crescimento e o desenvolvimento da criança, que é rápido nos primeiros dois anos de vida, para que o fechamento cirúrgico do palato seja realizado com maior segurança. Nos casos traqueostomizados, a palatoplastia é realizada a partir dos 12 meses de idade, sempre antes da decanulação.

O desconforto respiratório após a correção cirúrgica do palato é manifestação clínica frequente, mesmo na ausência de SAOS sintomática pré-operatória. Há significativa relação entre a gravidade da sintomatologia neonatal e complicações após a palatoplastia. No estudo de Lehman *et al.*¹⁷⁰, todos pacientes submetidos a outros procedimentos que não terapia posicional e intubação nasofaríngea no período neonatal apresentaram complicações nas primeiras 48 horas após a palatoplastia, assim como todos pacientes sindrômicos. Esta frequência de complicações é maior que os 1,3% reportados para população pediátrica com FLP. Richmond *et al.*²⁰⁵ demonstraram que o risco de complicações anestésicas é quatro vezes maior quando a cirurgia é realizada antes de um ano de idade. Tração temporária da língua, intubação endotraqueal ou mesmo traqueostomia podem ser necessárias^{22,24}. Estes achados suportam o conceito de que a VAS permanece comprometida após o período neonatal. As crianças com SR, mesmo apresentando melhora significativa dos sintomas clínicos logo após o nascimento, ainda mantêm uma VAS comprometida por desenvolvimento imaturo, porém bem compensada. A obstrução pode não se manifestar até o período da palatoplastia^{24,169}.

Pacientes SRS são mais difíceis de intubar e extubar, são mais propensos ao comprometimento da VAS após a palatoplastia primária ou cirurgias para insuficiência velofaríngea^{206,207} em comparação aos pacientes SRI. A maioria dos estudos não distingue as formas isoladas das não isoladas da SR. SRS reflete uma expressão mais complexa da doença; esta omissão negligencia em abordar, portanto, o efeito das comorbidades sistêmicas agregadas à SR na taxa de complicações pós-operatórias.

Quase a totalidade dos trabalhos publicados relata o impacto da palatoplastia em pacientes SR analisando dados pós operatórios dos primeiros dias de recuperação. O

presente estudo avaliou a amostra aos três a cinco meses após correção cirúrgica do palato. A prevalência de SAOS encontrada neste momento foi de 33,3%. SAOS leve estava presente em 14,3% dos casos; e moderada em 19%. Não foram identificados casos de SAOS grave. Embora estatisticamente não tenha sido encontrada diferença significativa entre os achados pré e pós palatoplastia em relação a gravidade da SAOS, algumas descrições são importantes: O número de casos com SAOS reduziu praticamente pela metade, às custas da redução dos casos leves e principalmente dos severos. Apenas cinco pacientes apresentaram alteração na classificação da SAOS para um grau mais severo, todos do tipo I à endoscopia. A mediana do IAH passou de 2,1 eventos/h IQ (0,75% - 5,4%) no pré-operatório, para 1,0 eventos/h IQ (0,5% - 2,9%) no pós-operatório. Houve alteração qualitativa dos eventos respiratórios, com redução acentuada das apneias obstrutivas e mistas; persistência dos eventos centrais, e em menor grau, das hipopneias. Os pacientes com IAH mais altos e padrões obstrutivos endoscópicos mais graves foram os que mais se beneficiaram da cirurgia corretiva do palato. Dessa forma podemos, descritivamente, supor que a correção cirúrgica precoce do palato em pacientes SR poderia trazer benefícios a longo prazo à respiração e deglutição. Principalmente nos casos mais graves.

Alguns protocolos preveem a reconstrução do palato em duas fases distintas. A fissura do palato mole sendo corrigida por volta dos sete meses de idade, e o palato duro aos 18 meses. Durante esse intervalo de meses a língua adota uma posição mais anteroinferior, a fissura torna-se significativamente mais estreita, desse modo, auxiliando na adaptação de passagem das vias aéreas oral e nasal para fluxo de ar normal. A permanência temporária da fissura do palato duro contribui para a manutenção da passagem aérea através da cavidade nasal, auxiliando mecanismos adaptativos importantes na redução de complicações pós-cirúrgicas das VAS¹⁶⁷.

Analogamente alinhada ao conceito de cirurgia precoce para orientar o posicionamento da língua, está a terapia com placa palatina descrita por Du Plessis *et al.*¹⁸¹. O dispositivo é posicionado, logo que possível após o nascimento, para ajudar o reposicionamento da língua abaixo da fissura palatina, isolando as fossas nasais da cavidade oral. A placa impede a obstrução nasal pela macroglossia e dificulta a glossoptose.

Assim como fez Champion⁶⁸, no seu relato de dois casos em 1956, sugerimos que a palatoplastia deve ser indicada precocemente, no momento em que a criança não apresentar melhora adequada das dificuldades respiratórias e alimentares com o tratamento clínico. Os benefícios a logo prazo da reestruturação anatômica parecem justificar o risco aumentado de complicações respiratórias nas primeiras 48 horas de pós-operatório, principalmente nos casos sindrômicos, onde alterações do controle respiratório central e neuromuscular local são mais frequentes. Nos pacientes mantidos compensados, a palatoplastia pode ser adiada até os 12 a 18 meses de vida, período no qual a presença da fissura palatina passa a prejudicar acentuadamente o desenvolvimento da fala.

Por outro lado, a correção precoce do palato não garante a resolução completa dos eventos respiratórios. Estes podem ocorrer em casos de micrognatia severa, mesmo na ausência de complicações pós cirúrgicas imediatas⁵. Além disso, quando o tecido das vertentes palatinas é grosseiramente deficiente, a correção antecipada da fissura reduz a possibilidade de se obter um palato mole longo e móvel, pré-requisito ao adequado desenvolvimento da fala. Quanto ao crescimento, estudos comparativos não indicam influência negativa no desenvolvimento maxilar da abordagem em tempo único precoce²⁰³.

Os protocolos institucionais atuais postergam a indicação de palatoplastia em casos SR que demonstrem algum grau residual de glossoptose, imaturidade ou deficiência motora, ou fissura palatina ampla, devido às intercorrências pós-operatórias imediatas. Tendo sido regido pelas mesmas convenções, os achados deste estudo ainda apontam para o desfecho fisiologicamente benéfico a longo prazo da palatoplastia como mecanismo protetor da VAS.

7 CONCLUSÕES

A prevalência SAOS encontrada foi de 61,9% no momento anterior à palatoplastia, e 33,3% no momento pós-operatório.

Embora os dados não apresentem diferença estatisticamente significativa, a palatoplastia indicou resultado positivo em relação aos distúrbios respiratórios do sono, reduzindo tanto os índices de eventos respiratórios quanto a gravidade dos mesmos. Pacientes considerados mais graves, com IAH mais elevados, endoscopia tipo II, e fissura em “U” foram os maiores beneficiados com a correção cirúrgica da fissura palatina.

O exame polissonográfico não apresentou valores preditivos significativos quanto as complicações cirúrgicas tardias.

O tamanho da amostra relativamente limitado deve ser considerado na interpretação dos resultados. Estudos adicionais são necessários para identificar efeitos significativos a longo prazo da palatoplastia na estabilidade da VAS em pacientes com sequência de Robin.

Anexo A - Aprovação CEP HRAC-USP

HOSPITAL DE REABILITAÇÃO
DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Serviço de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão
Seção de Apoio à Pesquisa

Ofício nº 274/2010-SVAPEPE-CEP

Bauru, 09 de novembro de 2010.

Prezado(a) Senhor(a)

O projeto de pesquisa encaminhado a este Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, denominado **"Avaliação polissonográfica e videoendoscópica na indicação de palatoplastia em pacientes com sequência de Robin Isolada"**, de autoria de ARTURO FRICK CARPES desenvolvido sob sua orientação, foi enviado ao relator para avaliação.

Na reunião de **26 de outubro de 2010**, o parecer do relator **aprovando o projeto**, foi aceito pelo Comitê, considerando que não existem infrações éticas pendentes para início da pesquisa. Solicitamos a V Sa a gentileza de comunicar o parecer ao(a) pesquisador(a).

O(A) pesquisador(a) fica responsável pela entrega na SVAPEPE – Apoio ao Projeto de Pesquisa dos relatórios semestrais, bem como, comunicar ao CEP todas as alterações que possam ocorrer no projeto.

Informamos que após o recebimento do trabalho concluído, este Comitê enviará o parecer final para publicação do trabalho.

Atenciosamente,

PROFA. DRA. MÁRCIA RIBEIRO GOMIDE
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HRAC-USP

Ilma. Sra.
Dra. Ilza Lazarini Marques
Pediatria – HRAC/USP

prot. nº 594

Rua Silvio Marchione, 3-20 Bauru SP Brasil
Caixa Postal 1501 CEP 17 012-900
Tel. 55 14 3235 8421
E-mail: cep@centrinho.usp.br

Anexo B - Aprovação CEP HC-FMUSP

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 13/04/2011, APROVOU o Protocolo de Pesquisa nº 084/11 intitulado: "AVALIAÇÃO POLISSONOGRÁFICA E VIDEOENDOSCÓPICA NA INDICAÇÃO DE PALATOPLASTIA EM PACIENTES COM SEQUÊNCIA DE ROBIN ISOLADA" apresentado pelo Departamento de CIRURGIA

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Nivaldo Alonso

Pesquisador (a) Executante: Arturo Frick Carpes

CEP-FMUSP, 14 de Abril de 2011.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr. (a) _____, portador da cédula de identidade _____, responsável pelo paciente * _____, após leitura deste documento, devidamente explicado pelos profissionais em seus detalhes, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO concordando em participar da pesquisa: Avaliação polissonográfica e videoendoscópica na indicação de palatoplastia em pacientes com sequência de Robin Isolada, realizada por: Arturo Frick Carpes, nº do CRM-SP: 115445, sob orientação do Dr.: Nivaldo Alonso, nº do CRM-SP: 34244.

O presente estudo tem o objetivo avaliar 20 crianças com Sequência de Robin antes e depois da cirurgia do palato. Investigaremos se a criança tem doença respiratória do sono através de exame médico geral, exame do sono, exame do nariz, garganta e boca. Faremos os exames quando a criança internar para cirurgia do palato, e novamente após três meses da cirurgia. A criança deverá dormir no hospital para fazer os exames.

Você poderá abandonar o estudo a qualquer momento ou recusar que a criança faça parte desse estudo sem qualquer penalidade ou perda na sequência de tratamento da criança.

Os exames de avaliação e a cirurgia para do palato serão os mesmos da rotina do Centrinho. Será incluído somente o exame do sono, que não oferece nenhum risco adicional ao paciente.

O benefício em entrar para o estudo é poder fazer o exame do sono para avaliação da respiração. Isso ajudará os médicos a aprenderem mais sobre o exame do sono no tratamento da Sequência de Robin.

Você não terá custo algum para fazer parte deste estudo e também não será pago para isso.

Você pode perguntar a seu médico responsável dúvidas sobre o estudo pelo telefone (11) 98229-8661.

Caso você queira apresentar observações ou reclamações em relação a sua participação na pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Centrinho no endereço: Rua Silvio Marchione, 3-20 - Serviço de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão ou pelo telefone (14) 3235-8421.

Por estarem de acordo assinam o presente termo.

Bauru-SP, _____ de _____ de 201__.

Assinatura do Sujeito da Pesquisa
ou responsável

Assinatura do Pesquisador Responsável

Nome do Pesquisador Responsável: Arturo Frick Carpes
Endereço Institucional (Rua, Nº): Rua Silvio Marchione, 3-20.
Cidade: Bauru Estado: SP CEP: 17012-900
Telefone: (11) 982298661 e (14) 3235-8421 E-mail: arturocarpes@usp.br

Anexo D - Dados completos que deram origem ao estudo estatístico**Dados demograficos e polissonográficos (pré-operatório)**

Sujeito do Estudo	Gênero	Idade (dias)	Fissura	Endoscopia	TTS	IAH	Severidade SAOS
1	F	481	U	TIPO I	151,8	5,50	MODERADA
2	F	487	V	TIPO I	118,5	4,60	LEVE
3	F	648	V	TIPO I	129,3	14,80	GRAVE
4	F	673	V	TIPO I	79	0,00	AUSENTE
5	F	487	V	TIPO II	173,4	4,80	LEVE
6	M	704	V	TIPO I	125,5	0,50	AUSENTE
7	M	390	U	TIPO I	120,5	1,00	AUSENTE
8	M	473	V	TIPO I	87,4	2,10	LEVE
9	M	450	V	TIPO II	112,8	10,10	GRAVE
10	F	481	U	TIPO I	133,7	1,80	LEVE
11	F	469	U	TIPO I	163,2	2,80	LEVE
12	F	489	V	TIPO I	131,5	0,00	AUSENTE
13	F	555	U	TIPO I	100,4	0,00	AUSENTE
14	F	609	U	TIPO I	107	0,40	AUSENTE
15	F	465	U	TIPO I	110,5	1,60	LEVE
16	M	431	U	TIPO I	118,7	1,50	AUSENTE
17	M	436	V	TIPO I	90,2	7,30	MODERADA
18	F	652	V	TIPO I	120,4	6,00	MODERADA
19	F	308	U	TIPO I	122,5	4,30	LEVE
20	M	531	U	TIPO I	121	1,00	AUSENTE
21	F	677	V	TIPO I	134,4	5,30	LEVE

Dados polissonográficos (pré-operatório)

Sujeito do Estudo	ID	AO	AC	AM	H	SpO ₂			
						Basal	Média	Mínima	Índice Dessaturação
1	6,30	13	1	0	0	98	97,6	90	10,3
2	4,10	0	5	1	3	95,3	94,6	91	5,6
3	6,00	25	3	1	3	98,9	98,2	93	3,2
4	1,50	0	0	0	0	97,8	97,7	95	0
5	2,40	9	4	1	0	98,4	98	84	14,5
6	9,10	0	1	0	0	97,9	97,7	95	0,5
7	4,00	1	0	0	1	97,5	96	94	1
8	2,70	0	2	0	1	97,8	97,7	92	1,4
9	4,80	3	9	2	5	96,3	96,1	82	17,8
10	3,60	4	0	0	0	97,9	97,4	94	0
11	7,60	4	1	1	2	97,5	96,5	90	4,7
12	0,00	0	0	0	0	98,1	98,1	96	0
13	3,60	0	0	0	0	98,2	98,4	95	0
14	4,50	0	0	0	0	98,5	98	95	0
15	8,10	0	3	0	0	97,4	97,1	95	9,6
16	2,50	0	3	0	0	97,9	97,9	94	2
17	3,30	0	2	2	7	97,1	97	87	7,3
18	4,00	0	3	0	9	94,9	94,4	89	20,6
19	8,30	3	2	1	3	98,6	98,1	93	0
20	5,50	0	0	0	2	98,7	98,5	94	5,8
21	7,20	3	2	2	5	99	95,6	89,4	2,3

Dados demograficos e polissonográficos (pós-operatório)

Sujeito do Estudo	Gênero	Idade (dias)	Fissura	Endoscopia	TTS	IAH	Severidade SAOS
1	F	481	U	TIPO I	90	6,00	MODERADA
2	F	487	V	TIPO I	145,1	7,40	MODERADA
3	F	648	V	TIPO I	118,2	0,50	AUSENTE
4	F	673	V	TIPO I	148,4	6,20	MODERADA
5	F	487	V	TIPO II	111,9	0,50	AUSENTE
6	M	704	V	TIPO I	116,3	2,10	LEVE
7	M	390	U	TIPO I	130,1	0,00	AUSENTE
8	M	473	V	TIPO I	144,4	10,00	MODERADA
9	M	450	V	TIPO II	151,9	0,80	AUSENTE
10	F	481	U	TIPO I	148,3	0,80	AUSENTE
11	F	469	U	TIPO I	366	0,00	AUSENTE
12	F	489	V	TIPO I	144,4	0,00	AUSENTE
13	F	555	U	TIPO I	129,2	0,50	AUSENTE
14	F	609	U	TIPO I	139,5	0,40	AUSENTE
15	F	465	U	TIPO I	182,5	1,00	AUSENTE
16	M	431	U	TIPO I	113,9	3,70	LEVE
17	M	436	V	TIPO I	165,3	1,10	AUSENTE
18	F	652	V	TIPO I	118,5	0,50	AUSENTE
19	F	308	U	TIPO I	121,4	1,10	AUSENTE
20	M	531	U	TIPO I	130,9	1,40	AUSENTE
21	F	677	V	TIPO I	114,9	1,60	LEVE

Dados polissonográficos (pós-operatório)

Sujeito do Estudo	ID	AO	AC	AM	H	SpO2			
						Basal	Média	Mínima	Índice Dessaturação
1	16,7	0	5	0	4	95,7	91,5	87	6,8
2	3,30	0	7	0	11	95,6	96	87	7,9
3	1,00	0	1	0	0	96,3	98,6	93	0,5
4	17,4	5	0	2	8	97,5	97,8	95	0
5	2,10	0	0	0	1	98,5	98	94	1,4
6	2,60	0	2	0	2	98,1	97,9	94	1,5
7	5,80	1	1	0	1	96,1	96	94	1,2
8	3,30	0	20	0	4	98,3	97,8	75	20,3
9	4,30	0	1	0	1	98	97,8	92	0,8
10	8,90	0	2	0	0	96,9	97,1	91	1,2
11	10,0	0	0	0	0	96	94	90	2
12	2,70	0	0	0	0	98,1	98,1	97	0
13	1,90	0	1	0	0	97,8	97,9	93	0,5
14	7,70	0	1	0	0	99,4	99,2	96	0,4
15	2,00	0	3	0	0	98	98	91	1
16	2,60	0	6	0	1	98,7	97,9	91	2,1
17	5,40	0	3	0	0	98	98,8	90	1,5
18	2,20	0	0	0	1	98,2	96,5	94	2
19	3,20	1	0	0	1	99	98,1	91	0
20	5,50	0	2	0	1	98,7	98,5	94	5,8
21	5,70	0	0	1	2	96,8	97,2	93	0

9 REFERÊNCIAS

1. Robin P. La chute de la base de la langue considere'e comme une nouvelle cause de gene dans la respiration nasopharyngienne. *Bull Acad Nati Med (Paris)*. 1923; 89:34-41.
2. Robin P. Glossoptosis due to atresia and hypotrophy of the mandible. *Am J Dis Child*. 1934; 48:541-7.
3. Marques IL, de Sousa TV, Carneiro AF, Barbieri MA, Bettiol H, Gutierrez MR. Clinical experience with infants with Robin sequence: a prospective study. *Cleft Palate Craniofac J*. 2001; 38(2):171-8.
4. Marques IL ST, Carneiro A.F. *Large experience with infants with Robin sequence: a prospective study on 159 cases*. In: 9th InternationalCongress on Cleft Palate and Related Craniofacial Anomalies; 2001; Göteborg Sweden: Cleft Palate Craniofacial Association; 2001.
5. Poswillo D. The aetiology and surgery of cleft palate with micrognathia. *Ann R Coll Surg Engl*. 1968; 43(2):61-88.
6. Printzlau A, Andersen M. Pierre Robin sequence in Denmark: a retrospective population-based epidemiological study. *Cleft Palate Craniofac J*. 2004; 41(1):47-52.
7. Bush PG, Williams AJ. Incidence of the Robin Anomalad (Pierre Robin syndrome). *Br J Plast Surg*. 1983; 36(4):434-7.
8. Schreiner RL, McAlister WH, Marshall RE, Shearer WT. Stickler syndrome in a pedigree of Pierre Robin syndrome. *Am J Dis Child*. 1973; 126(1):86-90.

9. Bromley B, Benacerraf BR. Fetal micrognathia: associated anomalies and outcome. *J Ultrasound Med.* 1994; 13(7):529-33.
10. Shprintzen RJ. The implications of the diagnosis of Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J.* 1992; 29(3):205-9.
11. Chang SJ, Chae KY. Obstructive sleep apnea syndrome in children: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and sequelae. *Korean J Pediatr.* 2010; 53(10):863-71.
12. Ali NJ, Pitson DJ, Stradling JR. Snoring, sleep disturbance, and behaviour in 4-5 year olds. *Arch Dis Child.* 1993; 68(3):360-6.
13. Gislason T, Benediktsdottir B. Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old. An epidemiologic study of lower limit of prevalence. *Chest.* 1995; 107(4):963-6.
14. Johnson EO, Roth T. An epidemiologic study of sleep-disordered breathing symptoms among adolescents. *Sleep.* 2006; 29(9):1135-42.
15. Jersaty RM, Huszar RJ, Basu S. Pierre Robin syndrome. Cause of respiratory obstruction, cor pulmonale, and pulmonary edema. *Am J Dis Child.* 1969; 117(6):710-6.
16. Freeman MK, Manners JM. Cor pulmonale and the Pierre Robin anomaly. Airway management with a nasopharyngeal tube. *Anaesthesia.* 1980; 35(3):282-6.

17. Spicuzza L, Leonardi S, La Rosa M. Pediatric sleep apnea: early onset of the 'syndrome'? *Sleep Med Rev.* 2009; 13(2):111-22.
18. Meyer AC, Lidsky ME, Sampson DE, Lander TA, Liu M, Sidman JD. Airway interventions in children with Pierre Robin Sequence. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008; 138(6):782-7.
19. Marques IL, de Sousa TV, Carneiro AF, Peres SP, Barbieri MA, Bettiol H. Robin sequence: a single treatment protocol. *J Pediatr (Rio J).* 2005; 81(1):14-22.
20. Marques IL, Barbieri MA, Bettiol H. Etiopathogenesis of isolated Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J.* 1998; 35(6):517-25.
21. Spina V, Psillakis JM, Lapa FS, Ferreira MC. Classification of cleft lip and cleft palate. Suggested changes. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 1972; 27(1):5-6.
22. Antony AK, Sloan GM. Airway obstruction following palatoplasty: analysis of 247 consecutive operations. *Cleft Palate Craniofac J.* 2002; 39(2):145-8.
23. Liao YF, Yun C, Huang CS, Chen PK, Chen NH, Hung KF, et al. Longitudinal follow-up of obstructive sleep apnea following Furlow palatoplasty in children with cleft palate: a preliminary report. *Cleft Palate Craniofac J.* 2003; 40(3):269-73.
24. Jackson P, Whitaker LA, Randall P. Airway hazards associated with pharyngeal flaps in patients who have the Pierre Robin syndrome. *Plast Reconstr Surg.* 1976; 58(2):184-6.

25. Marques IL, Prado-Oliveira R, Leiriao VH, Jorge JC, de Souza L. Clinical and fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing in Robin sequence treated with nasopharyngeal intubation: the importance of feeding facilitating techniques. *Cleft Palate Craniofac J.* 2010; 47(5):523-9.
26. St-Hilaire H, Buchbinder D. Maxillofacial pathology and management of Pierre Robin sequence. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000; 33(6):1241-56, vi.
27. Fairbairn P. Suffocation in infants from retraction of the base of the tongue connected with defect of the Frenulum. *Month J Med Sci.* 1846; 6:280-1.
28. Williams AJ, Williams MA, Walker CA, Bush PG. The Robin anomalad (Pierre Robin syndrome)--a follow up study. *Arch Dis Child.* 1981; 56(9):663-8.
29. Cohen MM, Jr. Robin sequences and complexes: causal heterogeneity and pathogenetic/phenotypic variability. *Am J Med Genet.* 1999; 84(4):311-5.
30. Pasyayan HM, Lewis MB. Clinical experience with the Robin sequence. *Cleft Palate J.* 1984; 21(4):270-6.
31. Breugem CC, Courtemanche DJ. Robin sequence: clearing nosologic confusion. *Cleft Palate Craniofac J.* 2010; 47(2):197-200.
32. Sher AE, Shprintzen RJ, Thorpy MJ. Endoscopic observations of obstructive sleep apnea in children with anomalous upper airways: predictive and therapeutic value. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1986; 11(2):135-46.
33. Sher AE. Mechanisms of airway obstruction in Robin sequence: implications for treatment. *Cleft Palate Craniofac J.* 1992; 29(3):224-31.

34. WHO WHO. International classification of diseases. *Epidemiological bulletin*. 2010; 19(3):7-11.
35. Rubin A. *Handbook of congenital malformations*. Philadelphia and Londoh: W. B. Saunders. 1969.
36. Ozawa TO, Lorenzoni DC, de Oliveira LG, da Silva Filho OG. Facial profile evaluation of isolated pierre robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J*. 2012; 49(5):546-52.
37. Czeizel A. Studies of cleft lip and cleft palate in east European populations. *Prog Clin Biol Res*. 1980; 46:249-96.
38. Robert E, Kallen B, Harris J. The epidemiology of orofacial clefts. 1. Some general epidemiological characteristics. *J Craniofac Genet Dev Biol*. 1996; 16(4):234-41.
39. Monlleo IL, Fontes MI, Ribeiro EM, de Souza J, Leal GF, Felix TM, Fett-Conte AC, Bueno BH, Magna LA, Mossey PA, Gil-da Silva-Lopes V. Implementing the brazilian database on orofacial clefts. *Plast Surg Int*. 2013; 2013:641570.
40. Marques IL. *Sequência de Pierre Robin diagnóstico e abordagens terapêuticas*. In: Curso de Anomalias Congênitas Labiopalatinas; Bauru-SP. Universidade de São Paulo, Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, 2013.
41. Cohen MM, Jr. The Robin anomalad - its nonspecificity and associated syndromes. *J Oral Surg*. 1976; 34(7):587-93.

42. Salmen ICDM. *Sequência de Robin: estudo retrospectivo dos lactentes internados no HRAC-USP*. Bauru: Universidade de São Paulo; 2011.
43. Elliott MA, Studen-Pavlovich DA, Ranalli DN. Prevalence of selected pediatric conditions in children with Pierre Robin sequence. *Pediatr Dent*. 1995; 17(2):106-11.
44. Latham RA. The pathogenesis of cleft palate associated with the Pierre Robin syndrome. An analysis of a seventeen-week human foetus. *Br J Plast Surg*. 1966; 19(3):205-14.
45. Monasterio FO, Molina F, Berlanga F, Lopez ME, Ahumada H, Takenaga RH, Ysunza A. Swallowing disorders in Pierre Robin sequence: its correction by distraction. *J Craniofac Surg*. 2004; 15(6):934-41.
46. Pilu G, Reece EA, Romero R, Bovicelli L, Hobbins JC. Prenatal diagnosis of craniofacial malformations with ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol*. 1986; 155(1):45-50.
47. Paladini D, Morra T, Teodoro A, Lamberti A, Tremolaterra F, Martinelli P. Objective diagnosis of micrognathia in the fetus: the jaw index. *Obstet Gynecol*. 1999; 93(3):382-6.
48. Rotten D, Levailant JM, Martinez H, Ducou le Pointe H, Vicaut E. The fetal mandible: a 2D and 3D sonographic approach to the diagnosis of retrognathia and micrognathia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002; 19(2):122-30.
49. Zalel Y, Gindes L, Achiron R. The fetal mandible: an in utero sonographic evaluation between 11 and 31 weeks' gestation. *Prenat Diagn*. 2006; 26(2):163-7.

-
50. Palit G, Jacquemyn Y, Kerremans M. An objective measurement to diagnose micrognathia on prenatal ultrasound. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2008; 35(2):121-3.
 51. Luedders DW, Bohlmann MK, Germer U, Axt-Fliedner R, Gembruch U, Weichert J. Fetal micrognathia: objective assessment and associated anomalies on prenatal sonogram. *Prenat Diagn*. 2011; 31(2):146-51.
 52. Evans KN, Sie KC, Hopper RA, Glass RP, Hing AV, Cunningham ML. Robin sequence: from diagnosis to development of an effective management plan. *Pediatrics*. 2011; 127(5):936-48.
 53. Bronshtein M, Blazer S, Zalel Y, Zimmer EZ. Ultrasonographic diagnosis of glossoptosis in fetuses with Pierre Robin sequence in early and mid pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193(4):1561-4.
 54. van den Elzen AP, Semmekrot BA, Bongers EM, Huygen PL, Marres HA. Diagnosis and treatment of the Pierre Robin sequence: results of a retrospective clinical study and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2001; 160(1):47-53.
 55. Kimple AJ, Baldassari CM, Cohen AP, Landry A, Ishman SL. Polysomnographic results of prone versus supine positioning in micrognathia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014; 78(12):2056-9.
 56. Larson M, Hellquist R, Jakobsson OP. Morphology of isolated cleft palate in children, including Robin sequence, treated with one or two-stage operations. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1998; 32(2):193-201.

57. Rintala A, Ranta R, Stegars T. On the pathogenesis of cleft palate in the Pierre Robin syndrome. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1984; 18(2):237-40.
58. Godbout A, Leclerc JE, Arteau-Gauthier I, Leclerc LD. Isolated versus pierre robin sequence cleft palates: are they different? *Cleft Palate Craniofac J*. 2014; 51(4):406-11.
59. Chetpakdeecheit W, Mohlin B, Persson C, Hagberg C. Cleft extension and risks of other birth defects in children with isolated cleft palate. *Acta Odontol Scand*. 2010; 68(2):86-90.
60. 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 Craniofac J*. 2003; 40(4):373-96.
61. Laitinen SH, Ranta R. Sizes of dental arches in young adult patients with Pierre Robin sequence and isolated cleft palate. *Acta Odontol Scand*. 1998; 56(2):85-9.
62. Laitinen SH. Sizes of dental arches in children with the Pierre Robin syndrome and isolated cleft palate aged from 0.2 to six years. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1993; 27(4):285-90.
63. Alonso N. Mandibular distraction: comparison between intraoral and extraoral devices. *Braz J Craniomaxillofac Surg*. 2002; 5(2):15-8.
64. Schubert J, Jahn H, Berginski M. Experimental aspects of the pathogenesis of Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J*. 2005; 42(4):372-6.

-
65. Glander K, 2nd, Cisneros GJ. Comparison of the craniofacial characteristics of two syndromes associated with the Pierre Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J*. 1992; 29(3):210-9.
 66. Rogers GF, Lim AA, Mulliken JB, Padwa BL. Effect of a syndromic diagnosis on mandibular size and sagittal position in Robin sequence. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67(11):2323-31.
 67. Breugem CC, Courtemanche DJ. Robin sequence: clearing nosologic confusion. *Cleft Palate Craniofac J*. 2010; 47(2):197-200.
 68. El Amm CA, Denny A. Hyoid bone abnormalities in Pierre Robin patients. *J Craniofac Surg*. 2008; 19(1):259-63.
 69. Laitinen SH, Heliovaara A, Ranta RE. Craniofacial morphology in young adults with the Pierre Robin sequence and isolated cleft palate. *Acta Odontol Scand*. 1997; 55(4):223-8.
 70. Chung MT, Levi B, Hyun JS, Lo DD, Montoro DT, Lisiecki J, Bradley JP, Buchman SR, Longaker MT, Wan DC. Pierre Robin sequence and Treacher Collins hypoplastic mandible comparison using three-dimensional morphometric analysis. *J Craniofac Surg*. 2012; 23(7 Suppl 1):1959-63.
 71. Handzic J, Bagatin M, Subotic R, Cuk V. Hearing levels in Pierre Robin syndrome. *Cleft Palate Craniofac J*. 1995; 32(1):30-6.

72. Institute NC. *Radiation risks and pediatric computed tomography (CT): a guide for health care providers*. Rockville, MD2007. Disponível em: <<http://www.nci.nih.gov/cancertopics/causes/radiation-risks-pediatric-CT>>. Acesso em: 24 mai 2014.
73. Abadie V, Morisseau-Durand MP, Beyler C, Manach Y, Couly G. Brainstem dysfunction: a possible neuroembryological pathogenesis of isolated Pierre Robin sequence. *Eur J Pediatr*. 2002; 161(5):275-80.
74. Benjamin B, Walker P. Management of airway obstruction in the Pierre Robin sequence. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1991; 22(1):29-37.
75. de Sousa TV, Marques IL, Carneiro AF, Bettiol H, Freitas JA. Nasopharyngoscopy in Robin sequence: clinical and predictive value. *Cleft Palate Craniofac J*. 2003; 40(6):618-23.
76. Glynn F, Fitzgerald D, Earley MJ, Rowley H. Pierre Robin sequence: an institutional experience in the multidisciplinary management of airway, feeding and serous otitis media challenges. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011; 75(9):1152-5.
77. Renault F, Baudon JJ, Galliani E, Flores-Guevara R, Marlin S, Garabedian EN, Flores-Guevara R, Marlin S, Garabedian EN, Vazquez MP. Facial, lingual, and pharyngeal electromyography in infants with Pierre Robin sequence. *Muscle Nerve*. 2011; 43(6):866-71.

-
78. Jakobsen LP, Knudsen MA, Lespinasse J, Garcia Ayuso C, Ramos C, Fryns JP, et al. The genetic basis of the Pierre Robin Sequence. *Cleft Palate Craniofac J*. 2006; 43(2):155-9.
 79. Fogh-Andersen P. *Inheritance of cleft lip and palate*. Copenhagen: Busck; 1943.
 80. Fraser FC, Baxter H. The familial distribution of congenital clefts of the lip and palate; a preliminary report. *Am J Surg*. 1954; 87(5):656-9.
 81. Fraser GR, Calnan JS. Cleft lip and palate: seasonal incidence, birth weight, birth rank, sex, site, associated malformations and parental age. A statistical survey. *Arch Dis Child*. 1961; 36:420-3.
 82. Drillien CM, Ingram TTS, Wilkinson EM. *The causes and natural history of cleft lip and palate*. Edinburgh: Livingstone; 1966.
 83. Neel JV. A study of major congenital defects in Japanese infants. *Am J Med Genet*. 1958; 10(4):398-445.
 84. Edwards JR, Newall DR. The Pierre Robin syndrome reassessed in the light of recent research. *Br J Plast Surg*. 1985; 38(3):339-42.
 85. Akita S, Anraku K, Tanaka K, Yano H, Hirano A. Sleep disturbances detected by a sleep apnea monitor in craniofacial surgical patients. *J Craniofac Surg*. 2006; 17(1):44-9.
 86. Carroll DB, Peterson RA, Worton EW, Birnbaum LM. Hereditary factors in the Pierre Robin syndrome. *Br J Plast Surg*. 1971; 24(1):43-7.

87. Holder-Espinasse M, Abadie V, Cormier-Daire V, Beyler C, Manach Y, Munnich A, Lyonnet S, Couly G, Amiel J. Pierre Robin sequence: a series of 117 consecutive cases. *J Pediatr*. 2001; 139(4):588-90.
88. Nicolaides KH, Salvesen DR, Snijders RJ, Gosden CM. Fetal facial defects: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Fetal Diagn Ther*. 1993; 8(1):1-9.
89. Izumi K, Konczal LL, Mitchell AL, Jones MC. Underlying genetic diagnosis of Pierre Robin sequence: retrospective chart review at two children's hospitals and a systematic literature review. *J Pediatr*. 2012; 160(4):645-50 e2.
90. Evans KN, Sie KC, Hopper RA, Glass RP, Hing AV, Cunningham ML. Robin sequence: from diagnosis to development of an effective management plan. *Pediatrics*. 2011; 127(5):936-48.
91. Antunes RB, Alonso N, Paula RG. Importance of early diagnosis of Stickler syndrome in newborns. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2012; 65(8):1029-34.
92. Izumi K, Konczal LL, Mitchell AL, Jones MC. Underlying genetic diagnosis of Pierre Robin sequence: retrospective chart review at two children's hospitals and a systematic literature review. *J Pediatr*. 2012; 160(4):645-50e2.
93. Marcus CL. Pathophysiology of childhood obstructive sleep apnea: current concepts. *Respir Physiol*. 2000; 119(2-3):143-54.
94. Tauman R, Gozal D. Obstructive sleep apnea syndrome in children. *Expert Rev Respir Med*. 2011; 5(3):425-40.

-
95. Tan HL, Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Obstructive sleep apnea in children: a critical update. *Nat Sci Sleep*. 2013; 5:109-23.
 96. Balbani AP, Weber SA, Montovani JC. Update in obstructive sleep apnea syndrome in children. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2005; 71(1):74-80.
 97. Kotagal S. Sleep and breathing disturbances in infancy and early childhood. *Semin Pediatr Neurol*. 2003; 10(4):281-8.
 98. Weiner D, Mitra J, Salamone J, Cherniack NS. Effect of chemical stimuli on nerves supplying upper airway muscles. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1982; 52(3):530-6.
 99. Widdicombe JG. Role of the parasympathetic cholinergic system in normal and obstructed airways. *Respiration*. 1986; 50(Suppl 2):1-8.
 100. Cozzi F, Pierro A. Glossoptosis-apnea syndrome in infancy. *Pediatrics*. 1985; 75(5):836-43.
 101. Gozal D, Burnside MM. Increased upper airway collapsibility in children with obstructive sleep apnea during wakefulness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169(2):163-7.
 102. Nassar E, Marques IL, Trindade AS, Jr., Bettiol H. Feeding-facilitating techniques for the nursing infant with Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J*. 2006; 43(1):55-60.
 103. Miller RH, WR, Nemechek AJ. Airway evaluation and imaging. In: KH C, editor. *Head and neck surgery-Otolaryngology*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2001. p. 497-507.

104. 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; 131(5):1116-23.
105. 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 Craniofac J*. 2003; 40(2):131-43.
106. Sousa TV, Marques IL, Carneiro AF, Bettiol H, Freitas JA. Nasopharyngoscopy in Robin sequence: clinical and predictive value. *Cleft Palate Craniofac J*. 2003; 40(6):618-23.
107. Valera FC, Avelino MA, Pettermann MB, Fujita R, Pignatari SS, Moreira GA, et al. OSAS in children: correlation between endoscopic and polysomnographic findings. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005; 132(2):268-72.
108. Bravo G, Ysunza A, Arrieta J, Pamplona MC. Videonasopharyngoscopy is useful for identifying children with Pierre Robin sequence and severe obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005; 69(1):27-33.
109. Galluzzi F, Pignataro L, Gaini RM, Garavello W. Drug Induced Sleep Endoscopy in the decision-making process of children with obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2015; 16(3):331-5.
110. Aurora RN, Zak RS, Karippot A, Lamm CI, Morgenthaler TI, Auerbach SH, et al. Practice parameters for the respiratory indications for polysomnography in children. *Sleep*. 2011; 34(3):379-88.

-
111. Ishman SL. Evidence-based practice: pediatric obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Clin North Am.* 2012; 45(5):1055-69.
112. Traeger N, Schultz B, Pollock AN, Mason T, Marcus CL, Arens R. Polysomnographic values in children 2-9 years old: additional data and review of the literature. *Pediatr Pulmonol.* 2005; 40(1):22-30.
113. Uliel S, Tauman R, Greenfeld M, Sivan Y. Normal polysomnographic respiratory values in children and adolescents. *Chest.* 2004; 125(3):872-8.
114. Witmans MB, Keens TG, Davidson Ward SL, Marcus CL. Obstructive hypopneas in children and adolescents: normal values. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168(12):1540.
115. Beck SE, Marcus CL. Pediatric Polysomnography. *Sleep Med Clin.* 2009; 4(3):393-406.
116. Katz ES, Mitchell RB, D'Ambrosio CM. Obstructive sleep apnea in infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185(8):805-16.
117. Wilson K, Lakheeram I, Morielli A, Brouillette R, Brown K. Can assessment for obstructive sleep apnea help predict postadenotonsillectomy respiratory complications? *Anesthesiology.* 2002; 96(2):313-22.
118. Rosen CL, Larkin EK, Kirchner HL, Emancipator JL, Bivins SF, Surovec SA, Martin RJ, Redline S. Prevalence and risk factors for sleep-disordered breathing in 8- to 11-year-old children: association with race and prematurity. *J Pediatr.* 2003; 142(4):383-9.

119. Mason DG, Iyer K, Terrill PI, Wilson SJ, Suresh S. *Pediatric obstructive sleep apnea assessment using pulse oximetry and dual RIP bands*. Conference proceedings. In: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference. 2010; 2010:6154-7.
120. Alonso Alvarez ML, Teran Santos J, Cordero Guevara JA, Navazo Eguia AI, Ordax Carbajo E, Masa Jiménez JF, Pelayo R. Reliability of respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea-hypopnea syndrome in children. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44(6):318-23.
121. Saeed MM, Keens TG, Stabile MW, Bolokowicz J, Davidson Ward SL. Should children with suspected obstructive sleep apnea syndrome and normal nap sleep studies have overnight sleep studies? *Chest*. 2000; 118(2):360-5.
122. Marcus CL, Keens TG, Ward SL. Comparison of nap and overnight polysomnography in children. *Pediatr Pulmonol*. 1992; 13(1):16-21.
123. Sergi M, Rizzi M, Greco M, Andreoli A, Bamberga M, Castronovo C, Ferini-Strambi L. Validity of diurnal sleep recording performed by an ambulatory device in the diagnosis of obstructive sleep apnoea. *Respir Med*. 1998; 92(2):216-20.
124. Guilleminault C, Eldridge FL, Simmons FB, Dement WC. Sleep apnea in eight children. *Pediatrics*. 1976; 58(1):23-30.
125. AASM. International classification of sleep disorders: diagnosis and coding manual. In: American Academy of Sleep Medicine. *Medicine AAoS* (Ed.). 2 ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine 2005.

126. Guilleminault C, Kirisoglu C, Poyares D, Palombini L, Leger D, Farid-Moayer M, Ohayon MM. Upper airway resistance syndrome: a long-term outcome study. *J Psychiatr Res.* 2006; 40(3):273-9.
127. Society AT. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153(2):866-78.
128. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, Schechter MS, Ward SD, Sheldon SH, Shiffman RN, Lehmann C, Spruyt K; American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics.* 2012; 130(3):e714-55.
129. Goodwin JL, Kaemingk KL, Mulvaney SA, Morgan WJ, Quan SF. Clinical screening of school children for polysomnography to detect sleep-disordered breathing - The Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study (TuCASA). *J Clin Sleep Med.* 2005; 1(3):247-54.
130. Carroll JL, McColley SA, Marcus CL, Curtis S, Loughlin GM. Inability of clinical history to distinguish primary snoring from obstructive sleep apnea syndrome in children. *Chest.* 1995; 108(3):610-8.
131. Kato I, Franco P, Groswasser J, Kelmanson I, Togari H, Kahn A. Frequency of obstructive and mixed sleep apneas in 1,023 infants. *Sleep.* 2000; 23(4):487-92.
132. Lipton AJ, Gozal D. Treatment of obstructive sleep apnea in children: do we really know how? *Sleep Med Rev.* 2003; 7(1):61-80.

133. Muntz H, Wilson M, Park A, Smith M, Grimmer JF. Sleep disordered breathing and obstructive sleep apnea in the cleft population. *Laryngoscope*. 2008; 118(2):348-53.
134. Spier S, Rivlin J, Rowe RD, Egan T. Sleep in Pierre Robin syndrome. *Chest*. 1986; 90(5):711-5.
135. Anderson IC, Sedaghat AR, McGinley BM, Redett RJ, Boss EF, Ishman SL. Prevalence and severity of obstructive sleep apnea and snoring in infants with Pierre Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J*. 2011; 48(5):614-8.
136. Gilhooly JT, Smith JD, Howell LL, Deschaine BL, Richey SL. Bedside polysomnography as an adjunct in the management of infants with Robin sequence. *Plast Reconstr Surg*. 1993; 92(1):23-7.
137. McNamara F, Issa FG, Sullivan CE. Arousal pattern following central and obstructive breathing abnormalities in infants and children. *J Appl Physiol*. 1996; 81(6):2651-7.
138. Marcus CL, Moreira GA, Bamford O, Lutz J. Response to inspiratory resistive loading during sleep in normal children and children with obstructive apnea. *J Appl Physiol*. 1999; 87(4):1448-54.
139. Don DM, Geller KA, Koempel JA, Ward SD. Age specific differences in pediatric obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009; 73(7):1025-8.
140. Marcus CL, Hamer A, Loughlin GM. Natural history of primary snoring in children. *Pediatr Pulmonol*. 1998; 26(1):6-11.

-
141. Marcus CL, McColley SA, Carroll JL, Loughlin GM, Smith PL, Schwartz AR. Upper airway collapsibility in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol*. 1994; 77(2):918-24.
142. Brouillette RT, Fernbach SK, Hunt CE. Obstructive sleep apnea in infants and children. *J Pediatrics*. 1982; 100(1):31-40.
143. Suen JS, Arnold JE, Brooks LJ. Adenotonsillectomy for treatment of obstructive sleep apnea in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995; 121(5):525-30.
144. Contencin P, Guilleminault C, Manach Y. Long-term follow-up and mechanisms of obstructive sleep apnea (OSA) and related syndromes through infancy and childhood. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003; 67 Suppl 1:S119-23.
145. Muzumdar H, Arens R. Diagnostic issues in pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 5(2):263-73.
146. Anderson IC, Sedaghat AR, McGinley BM, Redett RJ, Boss EF, Ishman SL. Prevalence and severity of obstructive sleep apnea and snoring in infants with pierre robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J*. 2011; 48(5):614-8.
147. Freed G, Pearlman MA, Brown AS, Barot LR. Polysomnographic indications for surgical intervention in Pierre Robin sequence: acute airway management and follow-up studies after repair and take-down of tongue-lip adhesion. *Cleft Palate J*. 1988; 25(2):151-5.

148. Rose E, Staats R, Thissen U, Otten JE, Schmelzeisen R, Jonas I. Sleep-related obstructive disordered breathing in cleft palate patients after palatoplasty. *Plast Reconstr Surg*. 2002; 110(2):392-6.
149. Douglas B. Further report on the treatment of micrognathia with obstruction by a plastic procedure; results based on reports from 21 cities; 1948-1949. *Plastic and reconstructive surgery*. 1950; 5(2):113-22.
150. Kiskadden WS, Dietrich SR. Review of the treatment of micrognathia. *Plast Reconstr Surg*. 1953; 12(5):364-73.
151. Marques IL, Monteiro LC, de Souza L, Bettiol H, Sasaki CH, de Assumpcao Costa R. Gastroesophageal reflux in severe cases of Robin sequence treated with nasopharyngeal intubation. *Cleft Palate Craniofac J*. 2009; 46(4):448-53.
152. Argamaso RV. Glossopexy for upper airway obstruction in Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J*. 1992; 29(3):232-8.
153. Vandenplas Y, Goyvaerts H, Helven R, Sacre L. Gastroesophageal reflux, as measured by 24-hour pH monitoring, in 509 healthy infants screened for risk of sudden infant death syndrome. *Pediatrics*. 1991; 88(4):834-40.
154. Macedo EF. Avaliação endoscópica da deglutição com nasofaringolaringoscópio (FEESH) na abordagem da disfagia orofaríngea. In: Castro LP S-RP, Melo JCR, Costa MM (Eds.). *Tópicos em gastroenterologia: deglutição e disfagia*. 10. Rio de Janeiro: Medsi; 2000. p. 71-82.

155. Baudon JJ, Renault F, Goutet JM, Flores-Guevara R, Soupre V, Gold F, et al. Motor dysfunction of the upper digestive tract in Pierre Robin sequence as assessed by sucking-swallowing electromyography and esophageal manometry. *J Pediatrics*. 2002; 140(6):719-23.
156. Renault F, Baudon JJ, Galliani E, Flores-Guevara R, Marlin S, Garabedian EN, Vazquez MP. Facial, lingual, and pharyngeal electromyography in infants with Pierre Robin sequence. *Muscle Nerve*. 2011; 43(6):866-71.
157. Pádua FGM MS, Bento RF. Triagem Auditiva Neonatal: Um Desafio para sua Implantação. *Arq Otorrinolaringol*. 2005; 9(3):190-4.
158. Carroll DJ, Padgitt NR, Liu M, Lander TA, Tibesar RJ, Sidman JD. The effect of cleft palate repair technique on hearing outcomes in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013; 77(9):1518-22.
159. Wittenborn W, Panchal J, Marsh JL, Sekar KC, Gurley J. Neonatal distraction surgery for micrognathia reduces obstructive apnea and the need for tracheotomy. *J Craniofac Surg*. 2004; 15(4):623-30.
160. Ross RB. Treatment variables affecting facial growth in complete unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate J*. 1987; 24(1):5-77.
161. Champion R. Treatment of cleft palate associated with micrognathia. *Br J Plast Surg*. 1956; 8(4):283-90.
162. Dorf DS, Curtin JW. Early cleft palate repair and speech outcome. *Plast Reconstr Surg*. 1982; 70(1):74-81.

163. Antonelli PJ, Jorge JC, Feniman MR, Piazzentin-Penna SH, Dutka-Souza JC, Seagle MB, et al. Otologic and audiological outcomes with the Furlow and von Langenbeck with intravelar veloplasty palatoplasties in unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J*. 2011; 48(4):412-8.
164. Chaudhuri PK, Bowen-Jones E. An otorhinological study of children with cleft palates. *J Laryngol Otol*. 1978; 92(1):29-40.
165. Yang IY, Liao YF. The effect of 1-stage versus 2-stage palate repair on facial growth in patients with cleft lip and palate: a review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 39(10):945-50.
166. Al-Nawas B, Wriedt S, Reinhard J, Keilmann A, Wehrbein H, Wagner W. Influence of patient age and experience of the surgeon on early complications after surgical closure of the cleft palate - A retrospective cohort study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2013; 41(2):135-9.
167. Shaw WC, Semb G, Nelson P, Brattstrom V, Molsted K, Prahl-Andersen B, Gundlach KK. The Eurocleft project 1996-2000: overview. *J Craniomaxillofac Surg*. 2001; 29(3):131-40.
168. Jackson IT, McLennan G, Scheker LR. Primary veloplasty or primary palatoplasty: some preliminary findings. *Plast Reconstr Surg*. 1983; 72(2):153-7.
169. Hoffman S, Kahn S, Seitchik M. Late Problems in the Management of the Pierre Robin Syndrome. *Plast Reconstr Surg*. 1965; 35:504-11.

-
170. Lehman JA, Fishman JR, Neiman GS. Treatment of cleft palate associated with Robin sequence: appraisal of risk factors. *Cleft Palate Craniofac J.* 1995; 32(1):25-9.
171. Wood FM. Hypoxia: another issue to consider when timing cleft repair. *Ann Plast Surg.* 1994; 32(1):15-8.
172. Henriksson TG, Skoog VT. Identification of children at high anaesthetic risk at the time of primary palatoplasty. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2001; 35(2):177-82.
173. Abramson DL, Marrinan EM, Mulliken JB. Robin sequence: obstructive sleep apnea following pharyngeal flap. *Cleft Palate Craniofac J.* 1997; 34(3):256-60.
174. Xue FS, An G, Tong SY, Liao X, Liu JH, Luo LK. Influence of surgical technique on early postoperative hypoxaemia in children undergoing elective palatoplasty. *Br J Anaesth.* 1998; 80(4):447-51.
175. Sommerlad BC. A technique for cleft palate repair. *Plast Reconstr Surg.* 2003; 112(6):1542-8.
176. Bell C, Oh TH, Loeffler JR. Massive macroglossia and airway obstruction after cleft palate repair. *Anesth Analg.* 1988; 67(1):71-4.
177. Chan MT, Chan MS, Mui KS, Ho BP. Massive lingual swelling following palatoplasty. An unusual cause of upper airway obstruction. *Anaesthesia.* 1995; 50(1):30-4.

178. Marques IL, Bettiol H, de Souza L, Barbieri MA, Bachega MI. Longitudinal study of the growth of infants with isolated Robin sequence considered being severe cases. *Acta Paediatr.* 2008; 97(3):371-5.
179. Smith D, Abdullah SE, Moores A, Wynne DM. Post-operative respiratory distress following primary cleft palate repair. *J Laryngol Otol.* 2013; 127(1):65-6.
180. Costa M, Murage K, Tholpady S, Havlik R, Flores R. Airway compromise following cleft palate repair in robin sequence: improving safety and predictability. *Plast Reconstr Surg.* 2014; 134(4 Suppl 1):6-7.
181. Du Plessis SM, Van den, Berg HJS, Bütow, K.W., C.F. H. Airway and feeding problems in infants with Fairbairn-Robin triad deformities. *Curationis.* 2013; 36(1):9.
182. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2012; 8(5):597-619.
183. American Academy of Pediatrics SoPP, Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics.* 2002. p. 704-12.
184. Harvey JM, O'Callaghan MJ, Wales PD, Harris MA, Masters IB. Aetiological factors and development in subjects with obstructive sleep apnoea. *J Paediatr Child Health.* 1999; 35(2):140-4.

-
185. MS/SVS/DASIS. *Nascidos vivos Brasil. Nascim p/resid.mãe segundo Região. Período: 2012.* Brasília-DF: SINASC; 2012. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>>. Acesso em: 29 mar 2014.
186. Daskalogiannakis J, Ross RB, Tompson BD. The mandibular catch-up growth controversy in Pierre Robin sequence. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2001; 120(3):280-5.
187. Salmen I. Sequência de Robin: estudo retrospectivo dos lactentes internados no HRAC-USP. Bauru: Universidade de São Paulo; 2011.
188. Guilleminault C, Lee JH, Chan A. Pediatric obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005; 159(8):775-85.
189. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008; 5(2):242-52.
190. Kim JH, Guilleminault C. The nasomaxillary complex, the mandible, and sleep-disordered breathing. *Sleep Breath.* 2011; 15(2):185-93.
191. Monasterio FO, Drucker M, Molina F, Ysunza A. Distraction osteogenesis in Pierre Robin sequence and related respiratory problems in children. *J Craniofac Surg.* 2002; 13(1):79-83.
192. 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; 133(3):352e-9e.

193. Hardwicke JT, Landini G, Richard BM. Fistula incidence after primary cleft palate repair: a systematic review of the literature. *Plast Reconstr Surg*. 2014; 134(4):618e-27e.
194. Holinger LDL, Green CG. *Pediatric laryngology and bronchoesophagology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
195. Lowe AA. The neural regulation of tongue movements. *Prog Neurobiol*. 1980; 15(4):295-344.
196. Digoy GP, Shukry M, Stoner JA. Sleep apnea in children with laryngomalacia: diagnosis via sedated endoscopy and objective outcomes after supraglottoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012; 147(3):544-50.
197. Goldberg S, Shatz A, Picard E, Wexler I, Schwartz S, Swed E, Zilber L, Kerem E. Endoscopic findings in children with obstructive sleep apnea: effects of age and hypotonia. *Pediatr Pulmonol*. 2005; 40(3):205-10.
198. Society AT. Cardiorespiratory sleep studies in children. Establishment of normative data and polysomnographic predictors of morbidity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160(4):1381-7.
199. Tomaski SM, Zalzal GH, Saal HM. Airway obstruction in the Pierre Robin sequence. *Laryngoscope*. 1995; 105(2):111-4.
200. Carpes AF AN, Hallinan MP. Polisomnographic findings on children with Apert and Crouzon Syndromes. *Braz J Craniomaxillofac Surg*. In press 2009.

201. Bull MJ, Givan DC, Sadove AM, Bixler D, Hearn D. Improved outcome in Pierre Robin sequence: effect of multidisciplinary evaluation and management. *Pediatrics*. 1990;86(2):294-301.
202. Dayashankara RJ, Singh S, Suma GN, Gokkula K, Kumar V, Sursh BS. Comparative study of 2 palatoplasty techniques to assess speech and fistula in primary cleft palate patients. *J Dent Child*. 2011; 78(1):13-8.
203. Pradel W, Senf D, Mai R, Ludicke G, Eckelt U, Lauer G. One-stage palate repair improves speech outcome and early maxillary growth in patients with cleft lip and palate. *J Physiol Pharmacol*. 2009; 60 Suppl 8:37-41.
204. Butow KW, Hoogendijk CF, Zwahlen RA. Pierre Robin sequence: appearances and 25 years of experience with an innovative treatment protocol. *J Pediatr Surg*. 2009; 44(11):2112-8.
205. Richmond KH, Wetmore RF, Baranak CC. Postoperative complications following tonsillectomy and adenoidectomy--who is at risk? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1987; 13(2):117-24.
206. Arteau-Gauthier I, Leclerc JE, Godbout A. Can we predict a difficult intubation in cleft lip/palate patients? *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011; 40(5):413-9.
207. Mallory SB, Paradise JL. Glossoptosis revisited: on the development and resolution of airway obstruction in the Pierre Robin syndrome. *Pediatrics*. 1979; 64(6):946-8.

APÊNDICE

Apêndice A - Submissão

De: **BJORL** revista@aborlccf.org.br
Assunto: Submission Confirmation
Data: 1 de julho de 2015 03:48
Para: arturocarpes@gmail.com, saopaulo@otorrinocarpes.com.br

Dear Dr. Carpes,

We have received your article "Polysomnographic and endoscopic evaluation of children with isolated Robin sequence submitted to cleft palate repair." for consideration for publication in Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.

Your manuscript will be given a reference number once an editor has been assigned.

To track the status of your paper, please do the following:

1. Go to this URL: <http://ees.elsevier.com/bjorl/>
2. Enter these login details.
Your username is: arturocarpes@gmail.com
If you can't remember your password please click the "Send Password" link on the Login page.
3. Click [Author Login]
This takes you to the Author Main Menu.
4. Click [Submissions Being Processed]

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Elsevier Editorial System
Brazilian Journal of Otorhinolaryngology

Please note that the editorial process varies considerably from journal to journal. For more information about the submission-to-publication lifecycle, click here: http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/160

For further assistance, please visit our customer support site at http://help.elsevier.com/app/answers/list/a_id/7923. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EES via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.