Cristiano Tonello

**Avaliação por imagem tridimensional das características
morfológicas e do crescimento do terço médio da face de
pacientes com craniossinostose síndrômica submetidos ao
avanço frontofacial em monobloco associado à distração
osteogênica**

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
2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Tonello, Cristiano

Avaliação por imagem tridimensional das características morfológicas e do crescimento do terço médio da face de pacientes com craniossinostose sindrômica submetidos ao avanço frontofacial em monobloco associado à distração osteogênica / Cristiano Tonello. -- São Paulo, 2016.

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

Orientador: Nivaldo Alonso.

Descritores: 1.Anormalidades craniofaciais 2.Craniossinostoses
3.Osteotomia de Le Fort 4.Tomografia computadorizada por raios X 5.Imagem tridimensional 6.Crescimento

USP/FM/DBD-411/16

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais Luiz e Elaine,

por suas vidas de trabalho e cuidado dedicadas a mim e aos meus irmãos. Pela oportunidade dada aos filhos da melhor educação. Agradeço ao meu pai pelo exemplo de pai amoroso, homem íntegro e de valores sólidos. À minha mãe, pela doçura e alegria de suas palavras, pelo amor e generosidade de seus gestos. Gratidão por transmitir a mim valores pessoais tão necessários para formação de uma pessoa de bem e de um médico decente.

A minha amada esposa Carla,

pela oportunidade de começar, com uma pessoa doce e amável como você, uma família. Pelo amor e cuidado dedicados a mim e que me motivam tentar ser uma pessoa melhor a cada dia. Agradeço pela paciência, dedicação e ajuda durante a execução dessa tese. Amo você. Estendo meus agradecimentos aos meus sogros Magdalena e Valter pelo apoio e carinho sempre presentes.

Aos meus irmãos Diego e Tatiane,

pela amizade genuína e pelo ambiente de amor e alegria vividos juntos com nossos pais e nos tempos de faculdade em Santa Maria. De todas as vantagens de ser o irmão mais velho, sem dúvida, a melhor de todas foi poder brincar e conviver com vocês desde o primeiro dia de suas vidas. Ao Diego, pela sensibilidade, companheirismo e cumplicidade. À Tati, por preencher a quietude com sua alegria, bondade e amor.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

ao Prof. Dr. Nivaldo Alonso

Em 1957, Harold Delf Gillies e Ralph Millard, pioneiros da cirurgia plástica reparadora, no livro “The Principles and Art of Plastic Surgery”, acrescentam princípios, aos anteriormente descritos por Ambroise Paré e pelo próprio Millard, à cirurgia plástica. Nesse livro, os 40 anos de carreira de Gillies são revisados e, o pensamento que fica, é de que alguns princípios não se aplicam meramente a problemas de cirurgia plástica, mas possuem bases aplicáveis, de forma mais geral, a uma filosofia de vida.

O Prof. Nivaldo Alonso faz desses princípios, sua filosofia de médico e professor. A observação é a base do diagnóstico cirúrgico; Diagnostique antes de tratar; Documente; Nunca deixe que os métodos rotineiros sejam seus mestres; Consulte outros especialistas, Nunca faça hoje o que pode ser honradamente deixado até amanhã.

Aprendi com o Prof. Nivaldo esses princípios, antes de conhecer a grandiosidade de Gillies e Millard. Aprendi, da melhor forma que um jovem cirurgião deve aprender o nobre exercício da medicina, no ambulatório, no centro cirúrgico, à beira do leito. A presença constante, os casos documentados, quando não, a documentação presente na memória, fruto de muita observação, do exame clínico cuidadoso, da empatia, do acompanhamento pós-operatório. O estudo permanente, a busca por melhores resultados e o compartilhamento do conhecimento moldam sua figura ética de cirurgião-cientista e inspira os que estão a sua volta.

Agradeço ao Prof. Nivaldo que, pela confiança depositada e pelas oportunidades concedidas, me permite progredir no exercício da Cirurgia Craniofacial em um ambiente amigável, independente da minha formação como otorrinolaringologista. Minha gratidão pelas muitas idas ao Centrinho de Bauru e aos momentos de aprendizado e incentivo para continuar estudando, observando os pacientes, avaliando meus resultados. Estendo meus agradecimentos à sua família, por dividir com seus alunos, seu tempo exíguo. Agradeço pela dedicação integral, incluindo sua ida aos Estados Unidos, durante a execução desse trabalho, pelos conselhos e pelo ensinamento deixado de que, a partir dessa tese, estou pronto para começar.

Gillies H. D., Millard R. The Principles and Art of Plastic Surgery, 1957.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Lucia Helena Soares Cevidanes,

pela possibilidade de concretizar o sonho de estudar em uma grande universidade americana. Por permitir, nos três meses vividos em Ann Arbor, momentos de grande progresso pessoal e intelectual. Meus agradecimentos pelo acolhimento no seu laboratório, pelos ensinamentos e discussões que tornaram possível a execução dessa tese. Sua dedicação e empenho no desenvolvimento de metodologias de avaliação por imagem terá sempre como beneficiado maior, o paciente. Sua trajetória como ortodontista brasileira e que hoje ocupa uma cadeira de docente junto à reconhecida Universidade de Michigan, orgulha a academia brasileira.

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos de Oliveira Ruellas,

pela disponibilidade e paciência em dividir comigo seu enorme conhecimento. Meus agradecimentos pela cortesia em ceder o grupo comparativo que tanto engrandeceu esse trabalho. O convívio diário no laboratório estendido às refeições preparadas em casa com sua esposa Elaine permitiram conhecer melhor o professor dedicado, de valores éticos e morais tão importantes para a vida em sociedade e comportamento dentro da universidade. Deixei Ann Arbor com a certeza de que inteligência e simplicidade andam juntas, o Prof. Ruellas é o melhor exemplo disso.

À Profa. Dra. Renata Cantisani Di Francesco; Profa. Dra. Ana Cristina Auon Tannuri e Prof. Dr. Cássio Eduardo Adami Raposo do Amaral,

professores membros da banca de qualificação desta tese. Agradeço pela competente colaboração, sugestões e críticas à melhor condução desta tese.

Ao Prof. Dr. Heitor Marques Honório,

pela sua competente colaboração com as análises estatísticas desse trabalho.

Ao Prof. Dr. Geraldo Pereira Jotz,

pela amizade, apoio e incentivo constante de permanecer estudando, de dedicar-me à uma área de atuação e melhorar minha formação médica com a realização do “fellowship” e pós-graduação. Agradeço pelas portas sempre deixadas abertas e reiteradamente oferecidas, com a certeza que sempre serei bem-vindo e não estou sozinho.

Ao Prof. Dr. José Wellington Alves dos Santos,

pelo entusiasmo e incansável esforço em estimular jovens estudantes de Medicina ao contato com a pesquisa. Agradeço pela oportunidade da iniciação científica (PIBIC-CNPq) na Universidade Federal de Santa Maria. Essa defesa de doutorado, certamente, iniciou com essa semente.

Às Professoras Melita Bastos e Dione Lima,

por mostrarem que as fronteiras do conhecimento iam além dos campos de Palmeira das Missões e de que a educação é um passaporte para os nossos sonhos.

Ao Prof. Dr. Rubens Vuono de Brito Neto,

pelas oportunidades e acolhimento no Centrinho-USP. Pelas palavras de incentivo e empenho para o progresso da Otorrinolaringologia do Centrinho.

Ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo-Alma mater. Seus funcionários e pacientes, na pessoa da Profa. Dra. Maria Aparecida de Andrade Moreira Machado (Superintendente do HRAC-USP),

pela realização de exercer a Medicina em uma reconhecida instituição de tratamento das malformações craniofaciais. Pela sensação de poder fazer alguma diferença na vida dos pacientes e suas famílias, que depositam no hospital e nos seus profissionais, suas esperanças em corrigir assimetrias, alcançar a harmonia, se aproximar do normal.

Minha gratidão aos pacientes e seus familiares que, nessa relação médico-paciente, tenho ganhado muito mais do que oferecido. Agradeço pelo aprendizado diário com os desafios impostos pelas condições clínicas, pelos ensinamentos dos colegas mais experientes e das lições de vida aprendidas com aqueles que apresentam na face suas angústias e desejos.

Aos amigos do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais-Centrinho-USP:

Eliana Fidêncio Mendes, Adriano Porto Peixoto, Michele Madeira Brandão, Melissa Zattoni Antoneli, Heloisa Maria Lino e Mariana Sisto Alessi. Meus agradecimentos aos queridos colegas da Equipe de Cirurgia Craniofacial, pela dedicação e envolvimento integral com os pacientes, pelo respeito e cordialidade com os colegas de trabalho. O convívio dentro e fora do hospital e a amizade construída entre nossas famílias tornaram Bauru, uma cidade acolhedora e amiga.

Ao Dr. Maurício Mitsuru Yoshida,

pela amizade e atenção desde os primeiros dias em São Paulo às longas horas de convívio na assistência aos pacientes do Centrinho. Agradeço por abrir as portas do seu consultório para que a parceria e amizade consolidadas em Bauru expandissem para o atendimento dos pacientes em São Paulo. Agradeço pelo incentivo e apoio para continuar progredindo na Cirurgia Craniofacial, pelo exemplo de respeito e cuidado com os pacientes e com aqueles que trabalhamos. Meus agradecimentos por compartilhar comigo seus conhecimentos de cirurgião plástico, sem ocultar segredos, corrigindo meus atos e orientando-me no caminho certo. Espero que a amizade e o convívio entre nossas famílias seja cada vez maior.

Ao Dr. Marcos Nogueira de Castro Constantino,

agradeço àquele que primeiro confiou um bisturi às minhas mãos inexperientes de R1. Sua postura como preceptor é universal e procuro nortear-me por ela - o médico residente deve aprender num cenário de calma e respeito. Seu exemplo sedimentou em mim o real sentido de ser médico, independente de títulos.

À Dra. Mariana Michelin Letti,

Sou grato pelo carinho e paciência durante nossos anos de residência médica e principalmente, por ter sido verdadeira amiga nos momentos menos amigáveis. Gratidão estendida aos meus colegas e amigos de Residência Médica, Dr. Alexandre Cury, Dr. Pedro Demeneghi e Dr. Alberto Manfrim.

À Dra. Vânia Maria da Cunha Paes,

pelo carinho e acolhimento no Rio de Janeiro. Obrigado pelo estímulo fundamental para continuar a formação na área de Cirurgia Craniomaxilofacial, pouco familiar a mim quando egresso da residência de Otorrinolaringologia, e que hoje realiza-me como médico.

Aos amigos do “Orthodontic Imaging Lab” da Universidade de Michigan: Marília, Liliane, Marcelo, Julia e Lucie,

agradeço pelo acolhimento e carinho com que nos receberam em Ann Arbor. Agradeço pela ajuda e disponibilidade constante para a execução desse trabalho. Minha gratidão pelas palavras de motivação e otimismo diante das dificuldades na aplicação do método e pela amizade construída com pessoas tão especiais como vocês.

Ao Dr. Arturo Frick Carpes,

pela amizade e parceria ao longo desses anos em São Paulo, fortalecidas pelo convívio e respeito. Agradeço pela oportunidade de incluir-me em diferentes projetos profissionais. Sua postura reafirma a certeza de que devemos trabalhar pautados pela ética e nunca sozinhos, tendo o paciente como objetivo final. Meus agradecimentos à família Carpes que sempre ofereceu uma cadeira à mesa para que pudéssemos desfrutar de seu convívio familiar.

Ao Dr. Rodrigo Badotti Antunes,

pela amizade e respeito desde o nosso tempo de “Fellowship” no Hospital das Clínicas ao período em que fomos colegas na Pós-Graduação. Agradeço e retribuo os votos sempre sinceros de sucesso.

À Eliane Falconi Monico Gazetto, secretária do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica,

pelas orientações durante as diferentes etapas desse trabalho.

Ao Jair Delalibera Júnior,

pela colaboração na reunião dos exames de imagem para composição da amostra desse trabalho.

Ao Dr. Daniel Souza Curi,

pela amizade e cortesia na etapa final de conclusão desse trabalho.

“estávamos ainda longe de compreender que a vida consiste mesmo nesse eterno abrir e fechar de horizontes, que torna possível ao homem suportar o seu diálogo com o tempo”.

Prof. Dr. Mozart Pereira Soares

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. Divisão 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 Documentação; 2011.

Abreviaturas 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

LISTA DE QUADROS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	29
2 OBJETIVOS	33
2.1 Objetivo geral	33
2.2 Objetivos específicos	33
3 REVISÃO DE LITERATURA	37
3.1 Craniossinostose síndrômica	37
3.1.1 Características clínicas	37
3.1.2 Genética	39
3.1.3 Crescimento Craniofacial	40
3.1.4 Tratamento	42
3.2 Osteotomias do terço médio da face e distração osteogênica	43
3.3 Avaliação por imagem 3D do crânio e face	48
4 MÉTODOS	53
4.1 Critérios de inclusão	53
4.2 Descrição da amostra	53
4.3 Definição dos grupos para avaliação das características morfológicas do terço médio da face, efeitos e magnitude do AFMDO	54
4.4 Definição dos grupos adicionais para avaliação do crescimento craniofacial	55
4.5 AFMDO – Descrição do procedimento	56
4.6 Análise das imagens	57
4.7 Análise estatística dos dados	66
5 RESULTADOS	71

5.1 Características morfológicas do terço médio da face, efeitos e magnitude do AFMDO.....	71
5.1.1 Dimensões da maxila	71
5.1.2 Ângulos faciais	72
5.1.3 Distância Sela	74
5.1.4 Magnitude do Avanço – distância entre pontos correspondentes	78
5.2 Avaliação do crescimento craniofacial	81
5.2.1 Crescimento – distância entre pontos correspondentes.....	81
6 DISCUSSÃO	87
7 CONCLUSÕES	101
8 ANEXOS	105
8.1 Anexo A - Parecer consubstanciado do comitê de ética (HCFMUSP).....	105
8.1 Anexo B - Parecer consubstanciado do comitê de ética (HUCFF/UFRJ)....	107
9 REFERÊNCIAS.....	111

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1ºQ	1º Quartil
3D	Tridimensionais
3ºQ	3º Quartil
AFMDO	Avanço frontofacial em monobloco associado à distração osteogênica
CAPPesq	Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CS	Craniossinostose Sindrômica
CS(T1)	Pacientes com CS e exame antes do avanço
CS(T2)	Pacientes com CS e exame depois do avanço
CS(avanço)	Pacientes com CS submetidos ao AFMDO com exame antes e depois da cirurgia
CS(cresc.pós)	Pacientes com exames realizados posteriormente ao T2, com intervalo de pelo menos 1 ano.
CS(cresc.pré)	Pacientes com exames realizados previamente ao T1, com intervalo de pelo menos 1 ano.
DICOM	“Digital Imaging and Communications in Medicine”
DO	Distração osteogênica
DP	Desvio-padrão
FGF	“Fibroblast Growth Fator”
FGFR	“Fibroblast Growth Factor Receptor”
FrontozigD	Frontozigomático direito
FrontozigE	Frontozigomático esquerdo
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIC	Hipertensão intracraniana
InfraD	Infraorbitário direito
InfraE	Infraorbitário esquerdo
LFIII	Le Fort III
MaxD	Maxilar direito
MaxE	Maxilar esquerdo

mm	Milímetros
NS(cresc)	Indivíduos não sindrômicos com exames realizados durante o crescimento com intervalo de 1 ano.
NS(T0)	Indivíduos não sindrômicos com exame em idade mais jovem
OrbD	Orbitário direito
OrbE	Orbitário esquerdo
PterD	Pterigoideo direito
PterE	Pterigoideo esquerdo
SA	Síndrome de Apert
SAOS	Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono
SC	Síndrome de Crouzon
SNA	Ângulo formado entre os pontos Sela-Nasion-pontoA
SP	Síndrome de Pfeiffer
T0	Tempo 0
T1	Tempo 1
T2	Tempo 2
T3	Tempo 3
TC	Tomografia Computadorizada
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
ZigD	Zigomático direito
ZigE	Zigomático esquerdo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Paciente com Síndrome de Apert com acentuada retrusão do terço médio facial demonstrados nas fotos e imagem tomográfica reconstruída tridimensionalmente.....	37
Figura 2-	Paciente com Síndrome de Crouzon com acentuada retrusão do terço médio facial demonstrados nas fotos e imagem tomográfica reconstruída tridimensionalmente. Complicação ocular devido ao exorbitismo acentuado.....	38
Figura 3-	Paciente com Síndrome de Pfeiffer. “Crânio em trevo” demonstrado na foto a esquerda aos 6 meses de idade. Foto central e imagem tomográfica reconstruída tridimensionalmente após cranioplastia e previamente ao AFMDO.....	39
Figura 4-	Representação da osteotomia do tipo monobloco.....	45
Figura 5-	Segmentação e construção das imagens 3D no programa ITK-SNAP.....	57
Figura 6-	Aproximação manual na base do crânio das imagens T1 e T2 no programa Slicer. As setas vermelhas indicam as bases cranianas deslocadas nas vistas sagital e frontal. As setas azuis indicam as bases aproximadas no melhor ajuste, nas mesmas vistas.....	58
Figura 7-	Registro automático das imagens dos tempos T1 e T2 aproximadas na base anterior do crânio. A confluência das cores demonstra a adequada sobreposição das imagens.....	59
Figura 8-	Orientação do modelo 3D da cabeça para que todos os tempos e pacientes apresentassem uma mesma orientação espacial independentemente da posição de aquisição da imagem. A) Vista lateral. B) Vista coronal. C) Vista superior.....	60
Figura 9-	Pontos de referência na superfície do modelo 3D. A) Pontos na superfície anterior da face. B) Pontos da maxila sob visão inferior. C) Ponto da base anterior do crânio em vista sagital de modelo 3D seccionado.....	62

Figura 10-	Ilustração dos modelos de superfície T1 e T2 sobrepostos no sistema de coordenadas 3D. Representação das diferenças 3D e mudanças em cada componente do espaço (componentes x, y e z) de pontos correspondentes entre os tempos de imagens registradas na base anterior do crânio.....	63
Figura 11-	Distância Sela. A) Representação das distâncias em vista lateral: Ponto Sela e Nasion (linha azul); Ponto Sela e ponto A (linha vermelha). B) Representação das distâncias em vista frontal: Ponto Sela e FrontozigD (linha amarela); Ponto Sela e FrontozigE (linha preta); Ponto Sela e OrbD (linha rosa); Ponto Sela e OrbE (linha branca).....	65
Figura 12-	Representação dos modelos de superfície 3D sobrepostos e registrados na base anterior do crânio. Pontos correspondentes colocados nos modelos T1 e T2 para mensuração da magnitude do avanço.....	66
Figura 13-	Representação dos ângulos faciais para os grupos NS(T0) (linha azul), CS(T1) (linha vermelha) e CS(T2) (linha branca). A) ângulo formado entre os pontos FrontozigD-Nasion-FrontozigE. B) ângulo formado entre os pontos OrbD-pontoA-OrbE C) ângulo formado entre os pontos ZigD-pontoA-ZigE.....	73
Figura 14-	Representação do ângulo formado entre os pontos Sela-Nasion-pontoA (SNA). A) Grupo NS(T0) (linha azul). B) Grupos CS(T1) (linha vermelha) e CS(T2) (linha branca).....	74
Figura 15-	Semitransparência dos modelos sobrepostos na base do crânio T1 (vermelho) e T2 (branco).....	80
Figura 16-	Mapas coloridos dos modelos de superfície 3D dos tempos T1 e T2 sobrepostos. A escala de cores demonstra o avanço médio do grupo CS(avanço) em milímetros. O vermelho representa o deslocamento anterior e o verde nenhuma alteração. À esquerda, resultado do AFMDO na estrutura óssea e à direita, em partes moles.....	80
Figura 17-	Fotos do paciente representado na semitransparência e mapa colorido das figuras 15 e 16. A, B e C) Vista frontal pré AFMDO, após parada da DO ainda com o distrator externo posicionado e 1 ano após o avanço, respectivamente. D, E e F) Vista lateral correspondente às imagens de A, B e C.....	81

Figura 18- Semitransparências e mapas coloridos representam o crescimento do terço médio facial nos grupos estudados.....	84
---	----

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1- Valores das médias ($\pm$ DP) da variável Distância Sela-Nasion y. Letras diferentes representam diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados ($p < 0,05$)..... 75
- Gráfico 2- Valores das medianas (1ºQ / 3ºQ) da variável Distância Sela-Nasion 3D. Letras diferentes representam diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados ($p < 0,05$)..... 75
- Gráfico 3- Valores das médias ($\pm$ DP) da variável Distância Sela-FrontozigD y. Letras diferentes representam diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados ($p < 0,05$)..... 75
- Gráfico 4- Valores das médias ($\pm$ DP) da variável Distância Sela-FrontozigD 3D. Letras diferentes representam diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados ($p < 0,05$)..... 75
- Gráfico 5- Valores das medianas (1ºQ / 3ºQ) da variável Distância Sela-FrontozigE y. Letras diferentes representam diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados ($p < 0,05$)..... 76
- Gráfico 6- Valores das médias ($\pm$ DP) da variável Distância Sela-FrontozigE 3D. Letras diferentes representam diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados ($p < 0,05$)..... 76
- Gráfico 7- Valores das médias ($\pm$ DP) das variáveis Distância Sela-OrbD y. Letras diferentes representam diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados ($p < 0,05$)..... 77
- Gráfico 8- Valores das médias ($\pm$ DP) das variáveis Distância Sela-OrbD 3D. Letras diferentes representam diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados ($p < 0,05$)..... 77

Gráfico 9- Valores das medianas (1ºQ / 3ºQ) da variável Distância Sela-OrbE y. Letras diferentes representam diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados ($p < 0,05$).....	77
Gráfico 10- Valores das médias ($\pm$ DP) da variável Distância Sela-OrbE 3D. Letras diferentes representam diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados ($p < 0,05$).....	77
Gráfico 11- Valores das médias ($\pm$ DP) da variável Distância Sela-ponto A y. Letras diferentes representam diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados ($p < 0,05$).....	78
Gráfico 12- Valores das medianas (1ºQ / 3ºQ) da variável Distância Sela-ponto A 3D. Letras diferentes representam diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados ($p < 0,05$).....	78
Gráfico 13- Representação das médias das variáveis 3D para o AFMDO.....	79

LISTA DE QUADROS

Quadro 1-	Definição dos grupos e descrição dos tempos avaliados.....	54
Quadro 2-	Definição dos grupos adicionais e descrição dos tempos avaliados.....	56
Quadro 3-	Definição dos pontos de referência e descrição da localização anatômica.....	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Valores das medianas das variáveis x e 3D para largura da maxila e seus respectivos valores de 1º quartil e 3º quartil (1ºQ / 3ºQ). Valor de n para cada grupo estudado. Valor de $p<0,05$ indica diferença estatística entre grupos.....	71
Tabela 2-	Valores das medianas das variáveis y e 3D para comprimento da maxila e seus respectivos valores de 1º quartil e 3º quartil (1ºQ / 3ºQ). Valor de n para cada grupo estudado. Valor de $p<0,05$ indica diferença estatística entre grupos.....	71
Tabela 3-	Valores dos ângulos e seus respectivos valores de 1º quartil e 3º quartil (1ºQ / 3ºQ) para mediana e DV para média. Valor de $p<0,05$ indica diferença estatística. Letras diferentes indicam diferença estatística entre os grupos.....	72
Tabela 4-	Valores das médias e $\pm$ DV das variáveis do avanço (mm).....	79
Tabela 5-	Valores das médias (DP) e medianas (1ºQ/3ºQ) das variáveis distância pontos correspondentes. Letras diferentes representam diferença significativa entre os grupos estudados ($p<0,05$).....	82

RESUMO

Tonello C. *Avaliação por imagem tridimensional das características morfológicas e do crescimento do terço médio da face de pacientes com craniossinostose síndrome submetidos ao avanço frontofacial em monobloco associado à distração osteogênica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

INTRODUÇÃO: A osteotomia em monobloco para o avanço do terço médio e superior da face combinada ao alongamento ósseo gradual consiste em uma modalidade consagrada de tratamento das craniossinostoses síndrômicas. No entanto, alguns aspectos referentes à morfologia do terço médio facial dessas condições, seu comportamento durante o crescimento e quando submetido à cirurgia ainda são pouco compreendidos. **OBJETIVOS:** Avaliar, por meio de imagens tomográficas tridimensionais, um grupo de pacientes submetidos ao avanço frontofacial em monobloco associado à distração osteogênica, em idade de imaturidade esquelética, quanto às características morfológicas do terço médio da face, aos resultados obtidos com o avanço e seus efeitos no crescimento craniofacial comparados a um grupo não síndrômico. **MÉTODOS:** A amostra foi constituída de 25 indivíduos, em idade de dentição mista sendo: 16 submetidos ao avanço com exames de tomografia pré e pós-operatório e 9 de um grupo comparativo não síndrômico com exames de tomografia com 1 ano de intervalo durante o período de crescimento. Pontos de referência foram marcados nos modelos de superfície tridimensional do terço médio facial e as seguintes mensurações foram realizadas para o grupo comparativo, dos pacientes antes e após a cirurgia: determinação das dimensões da maxila, ângulos faciais e distâncias entre pontos na base do crânio e superfície da face. A mensuração das distâncias entre pontos correspondentes marcados nas imagens sobrepostas dos diferentes tempos foi utilizada para determinação da magnitude do avanço e comparada aos valores do grupo não síndrômico. Da mesma forma, o crescimento craniofacial prévio à cirurgia foi avaliado em 4 pacientes da amostra que dispunham de exames de tomografia com 1 ano de intervalo previamente ao avanço. O crescimento pós-operatório foi avaliado em

9 pacientes que tinham exames de tomografia com 1 ano de intervalo após o procedimento e ambos foram comparados com o crescimento observado no grupo não síndrômico. **RESULTADOS:** A maxila dos pacientes com craniossinostose é menor em largura e comprimento comparada aos não síndrômicos. Os ângulos faciais formados pelos pontos orbitário direito e esquerdo e ponto A, zigomático direito e esquerdo e ponto A são estatisticamente diferentes dos não síndrômicos. As distâncias do ponto Sela aos pontos do terço médio são menores nos pacientes comprometidos mas atingem valores comparáveis aos não síndrômicos após o avanço. O crescimento no grupo de crianças com craniossinostose embora não tenha apresentado valores estatisticamente diferentes dos demais, numericamente cresce menos que o grupo comparativo tanto prévia como posteriormente ao procedimento. **CONCLUSÕES:** O terço médio facial nas craniossinostoses apresenta configuração anatômica alterada, a maxila é hipoplásica e os ângulos faciais mais obtusos denotam uma menor projeção da porção central em relação às laterais. O avanço permite a normalização da posição, no entanto não muda a configuração alterada do terço médio. O crescimento aparentemente está comprometido independente do procedimento cirúrgico.

Descritores: Anormalidades Craniofaciais; Craniossinostoses; Osteotomia de Le Fort; Tomografia Computadorizada por Raios X; Imagem Tridimensional; Crescimento.

ABSTRACT

Tonello C. *Three-dimensional image evaluation of midface morphological features and growth in syndromic craniosynostosis patients following frontofacial monobloc distraction* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

INTRODUCTION: The monobloc osteotomy combined with gradual bone lengthening to advance the upper and midface is an established treatment modality of syndromic craniosynostosis. However, some aspects related to midface morphology and changes during growth and following surgery are still poorly understood. **OBJECTIVES:** Three-dimensional tomographic image evaluation of patients undergoing frontofacial monobloc distraction group in immature skeletal age is the objective of the study. The morphological characteristics of the midface, the results obtained with the advancement and its effects on craniofacial growth compared to a nonsyndromic group were evaluated. **METHODS:** The sample consisted of 25 patients of mixed dentition age: 16 submitted to advancement with pre- and postsurgery CT scans and 9 of a comparison nonsyndromic group with CT scans at 1-year intervals during craniofacial growth. Reference points were placed in the 3-dimensional surface models of the midface, and the measurements were performed to compare patients in the pre- and postsurgery groups: determination of the maxillary dimensions, facial angles, and distances between points on the skull base and the surface of the face. The measurement of distances between homologous points placed in the 3D superimposition of images from different times was used to determine the magnitude of the advancement and compared to the values of the nonsyndromic group. Presurgical growth was evaluated in 4 patients that had a 1-year interval prior to the surgery CT scans. Postsurgical growth was evaluated in 9 patients who had CT scans at 1-year intervals after the procedure, and they were compared with the growth of the nonsyndromic group. **RESULTS:** The maxillary width and length of syndromic patients are smaller compared to the nonsyndromic group. Facial angles formed by right and left orbital points and point A and the right and left zygomatic and Point A are statistically different from

those in the nonsyndromic group. The distances from the point Sella to the midface points are lower in syndromic patients but reach values comparable to the nonsyndromic group after advancement. However, growth in the group of children with craniosynostosis did not yield statistically different values of others; it is smaller than the comparison group. **CONCLUSION:** The midface of syndromic craniosynostosis has a changed anatomical shape, the maxilla is hypoplastic, and the most obtuse facial angles denote a lower projection of the central portion relative to the lateral. The advancement allows the normalization of the position, but the midface shape is not changed. The growth apparently is affected independently of the surgical procedure.

Descriptors: Craniofacial Abnormalities; Craniosynostoses; Osteotomy, Le Fort; Tomography, X-Ray Computed; Imaging, Three-Dimensional; Growth.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Os avanços faciais representam a essência do tratamento cirúrgico da Cranioossinostose Sindrômica (CS)¹⁻⁴, malformação congênita rara, caracterizada pela retrusão acentuada do terço médio facial, exorbitismo e comprometimento respiratório⁵. Consistem atualmente na mobilização da porção média osteotomizada da face, incluindo ou não sua região frontal por meio de dispositivos de alongamento ósseo gradual ou distração osteogênica (DO)^{2,4,6,7}. As Síndromes de Apert (SA), Crouzon (SC) e Pfeiffer (SP) são as CS mais frequentes⁸, apesar da raridade, e são assim denominadas pela característica comum que as define, o fechamento precoce das suturas cranianas⁹. O tratamento exige uma abordagem multidisciplinar e uma série de procedimentos clínicos e cirúrgicos precisam ser adotados ao longo do crescimento desses pacientes. O avanço frontofacial em monobloco associado à distração osteogênica (AFMDO), apesar de não ser consenso para a correção das grandes retrusões, consiste em uma das consagradas modalidades de tratamento pois permite ganho funcional e estético com o avanço do terço médio e superior da face simultaneamente^{6,10-18}.

No entanto, maior que as discussões quanto aos resultados ou mesmo preferência de indicação das complexas osteotomias que compreendem os avanços faciais, são as incertezas sobre que estrutura anatômica são realizadas e quanto ao comportamento dessa estrutura esquelética em maturação quando submetida a esses procedimentos. Nesse sentido, o advento de diferentes tecnologias de avaliação por imagem tem somado grandes contribuições ao conhecimento até então adquirido por meio de métodos convencionais, como a cefalometria, da face dos indivíduos com CS¹⁹⁻²². Os recursos de imagem e medidas tridimensionais (3D) têm possibilitado avaliar como mudanças no tamanho, forma e deslocamento dos componentes faciais contribuem para os resultados do tratamento cirúrgico e se comportam durante o período de crescimento craniofacial²³⁻²⁹. A possibilidade de múltiplas análises, em diferentes planos e a sobreposição de imagens tomográficas em diversos intervalos de

tempo permite confrontar achados relacionados às características anatômicas das CS prévia e posteriormente aos avanços bem como questionar o real efeito que a cirurgia pode exercer sobre o crescimento e a configuração da face.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar, por meio de imagens tomográficas 3D, os pacientes com CS submetidos ao AFMDO, em idade de imaturidade esquelética, quanto às características morfológicas do terço médio da face, aos resultados obtidos com o avanço e seus efeitos no crescimento craniofacial.

2.2 Objetivos específicos

- Determinar as dimensões da maxila, ângulos faciais e distâncias entre pontos de referência na base do crânio e superfície da face de pacientes com CS e de um grupo comparativo de crianças não síndrômicas.
- Verificar a magnitude do AFMDO e seus resultados comparados a medidas de normalidade.
- Avaliar o crescimento do terço médio da face dos pacientes com CS, previamente e após o AFMDO, comparado ao grupo não síndrômico.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Craniossinostose síndrômica

3.1.1 Características clínicas

As CS frequentemente são tratadas como uma condição única na literatura no entanto, as diferenças referentes às suas apresentações clínicas assim como características genéticas devem ser consideradas³⁰.

A SA (Figura 1), também chamada de acrocefalosindactilia³¹, com incidência de 1:64.000 nascidos vivos⁸, é caracterizada pelo fechamento prematuro das suturas coronais primariamente, associado a um amplo defeito na linha média da calvária e severo comprometimento craniofacial. Braquicefalia, hiperteleorbitismo, hipoplasia maxilar e exorbitismo frequentemente estão associados a malformações de extremidades como sindactilia de mãos e pés^{5,30}. Hiperplasia gengival acentuada é uma característica marcante nesses pacientes muitas vezes simulando uma fissura palatina e outras vezes combinada à uma fissura palatina verdadeira^{32,33}.

Figura 1 - Paciente com Síndrome de Apert com acentuada retrusão do terço médio facial demonstrados nas fotos e imagem tomográfica reconstruída tridimensionalmente.

A SC, descrita por Octave Crouzon em 1912³⁴, seis anos após a descrição de Éugene Apert³¹ (Figura 2) apresenta o comprometimento de um maior número de suturas cranianas e nenhum defeito na linha média, associado à retrusão do terço médio e exorbitismo acentuados. Comprometimento de extremidades não é um achado clínico frequente^{5,30}.

Figura 2 - Paciente com Síndrome de Crouzon com acentuada retrusão do terço médio facial demonstrados nas fotos e imagem tomográfica reconstruída tridimensionalmente. Complicação ocular devido ao exorbitismo acentuado.

A SP (Figura 3), descrita em 1964 por Rudolf Arthur Pfeiffer³⁵, tem sido subdividida em 3 tipos clínicos³⁶ sendo que os tipos 2 e 3 são mais frequentes ao mesmo tempo que suas apresentações clínicas são mais severas que o tipo 1. Nas formas mais comuns são observadas deformidades como a turribraquicefalia ou mesmo o “crânio em trevo” também chamado *Kleeblatschadel*, além de exorbitismo acentuado, malformações laringotraqueais e atresia de coanas. Fissura palatina pode estar presente em alguns casos. Polegares e hálux alargados e desviados medialmente são achados clínicos comuns. Diferentemente do tipo 1, o desenvolvimento cognitivo e intelectual está comprometido mais frequentemente nesses casos³⁷.

Figura 3 - Paciente com Síndrome de Pfeiffer. “Crânio em trevo” demonstrado na foto a esquerda aos 6 meses de idade. Foto central e imagem tomográfica reconstruída tridimensionalmente após cranioplastia e previamente ao AFMDO.

3.1.2 Genética

Da mesma forma que o fechamento prematuro das suturas cranianas é o denominador comum entre as CS, essas síndromes são de herança autossômica dominante e são consideradas cranioossinostoses relacionadas ao FGFR (“fibroblast growth factor receptor”)^{38,39}.

A sinalização celular através dos fatores de crescimento de fibroblastos e seus receptores tem papel fundamental no desenvolvimento e respondem por um sistema chave na evolução da cabeça dos vertebrados. O sistema de sinalização celular FGF (“fibroblast growth fator”) / FGFR (“fibroblast growth fator receptor”) está implicado no controle de processos básicos como proliferação, diferenciação, migração, polaridade, adesão e apoptose em células destinadas a tornarem-se diferentes tecidos, incluindo ossos e cartilagens da face^{38,40}. Mutações em FGFR1, 2 e 3 podem acarretar um conjunto variado de alterações no desenvolvimento craniofacial e consequentemente na expressão fenotípica das síndromes relacionadas ao FGFR, como é o caso das SA, SC e SP³⁸. As causas genéticas das CS incluem pelo menos 47 mutações distintas para o FGFR2, a variação da forma facial no entanto, é relativamente pequena para os pacientes com SA pois ela é causada por apenas 2 mutações em 99% das vezes⁴¹. Aproximadamente 67% dos indivíduos com SA apresentam a mutação

dominante FGFR2^{S252W} enquanto os 33% restantes tem uma mutação dominante FGFR2^{P253R} ⁴². Diferentemente disso, à SC estão implicadas pelo menos 2 dúzias de mutações no FGFR³⁰. O conhecimento dessas particularidades permite compreender melhor o motivo pelo qual os estudos demonstram com maior frequência a ação das mutações relacionadas a SA diferentemente da SC⁴²⁻⁴⁴. NA SP por sua vez, as mutações genéticas estão relacionadas tanto ao FGFR1 quanto ao FGFR2 sendo mais frequentes no segundo³⁹.

Progressivas evidências têm demonstrado um acometimento mais extenso do esqueleto craniofacial em modelos animais mutantes além dos efeitos sabidamente exercidos nas suturas cranianas^{42,44}. Ou seja, as mutações observadas na SA principalmente, agem primariamente em outras regiões do esqueleto craniofacial como palato e suturas faciais além da calvária. Como resultado disso, as alterações faciais observadas nos pacientes sindrômicos podem não ser produto exclusivo de uma cascata de eventos que acontecem no crânio, e sim de uma ação primária também na base do crânio e face^{38,42,45-47}. Esses achados convergem com as especulações realizadas por Cohen⁹ e Kreiborg⁴⁸⁻⁵⁰ sobre o prejuízo do crescimento craniofacial decorrente de um aparente fechamento das suturas e sincondroses da base do crânio e suturas do complexo nasomaxilar, além das cranianas de indivíduos com SA e SC.

3.1.3 Crescimento Craniofacial

Dois princípios básicos são envolvidos no processo de crescimento pós-natal normal do esqueleto craniofacial: deslocamento e remodelamento ósseo. O deslocamento ósseo depende da presença de suturas e sincondroses funcionalmente normais agindo como áreas de crescimento e adaptação ao passo que, as superfícies de remodelamento servem para acomodar as mudanças necessárias da forma dos ossos individualmente^{51,52}. A fusão completa ou parcial das suturas e sincondroses craniofaciais impedem o deslocamento normal entre os ossos envolvidos⁵³. É por esse motivo que em condições clínicas como as CS, nas quais essas estruturas estão comprometidas precocemente, espera-se que o crescimento craniofacial esteja

prejudicado. Em se tratando de crescimento, a SA, SC e SP apresentam comportamento semelhante, dada a similaridade de achados clínicos e principalmente, pela característica fundamental de fechamento precoce das suturas.

Contrariando a hipótese inicial de Tessier⁵⁴, de que o avanço facial por meio da osteotomia do tipo Le Fort III (LFIII) traria um melhor desenvolvimento sobre a maxila e dentes, Kreiborg e Bjork^{48,49,55} alertavam para o prejuízo de crescimento intrínseco às CS previamente à cirurgia. Em estudo posterior em que se avaliou o crescimento pré e pós osteotomia tipo LFIII por um período de dez anos, Kreiborg⁵³ observou a falta de crescimento sagital e vertical da maxila em ambos os momentos. Segundo ele, o crescimento sutural da maxila é prejudicado e as mudanças na morfologia maxilar podem ser atribuídas quase que exclusivamente ao remodelamento ósseo. Não suficiente, esse padrão de remodelamento é anormal pois inclui: excessiva reabsorção do assoalho nasal, acentuada aposição no processo alveolar e superfície anterior do processo zigomático combinado à ausência dessa nas margens orbitárias e terço médio da face. Curiosamente, uma aposição óssea mais acentuada observada na espinha nasal anterior, pode ser confundida com crescimento sagital da maxila⁵³.

Meazzini⁵⁶ demonstrou resultados concordantes em estudo com objetivo semelhante. Ambos afirmam que nenhum crescimento em relação à base anterior do crânio é observado na maxila desses pacientes. Por outro lado, crescimento vertical pode ser observado e atribuído ao anormal padrão de remodelamento do complexo nasomaxilar, citado anteriormente, em que a espinha nasal anterior apresenta-se mais inferiorizada e o plano palatino rodado anteriormente.

Esses resultados, no entanto, diferem dos apresentados por Bachmayer⁵⁷, que avaliou o crescimento em 2 grupos de pacientes com CS, sendo um deles constituído daqueles que foram submetidos à cirurgia e o outro não. Um crescimento sagital médio da maxila de 3,2 mm em pacientes não operados foi observado contra nenhum crescimento pós-operatório. A partir desses achados, os autores afirmaram que: “o achado crítico do estudo é que o crescimento da maxila invariavelmente cessa após o avanço cirúrgico”. McCarthy⁵⁸ se soma a essa afirmação de que a cirurgia impedia o deslocamento anterior da maxila com

a justificativa de que os centros de crescimento maxilares eram lesados pelas osteotomias. Kaban⁵⁹, por sua vez, em estudo com pacientes com CS submetidos à cirurgia, apresentou resultados de crescimento sagital médio de 2,2 mm da maxila sugerindo que, a exemplo do que fora postulado por Tessier, o avanço do terço médio afetava favoravelmente o crescimento maxilar nas CS^{54,56}.

A maioria, no entanto, dos estudos, demonstra pouco ou inexistente crescimento sagital da maxila após a cirurgia de avanço facial, seja LFIII ou monobloco. No que se refere à estabilidade, as evidências atuais apontam que a combinação da DO às osteotomias de terço médio reduz enormemente as taxas de recidiva comparadas aos procedimentos convencionais^{6,12,14,60-65}. A neoformação óssea associada à expansão gradual e simultânea de partes moles confere estabilidade suficiente para evitar recidiva^{64,66,67}. Uma condição no entanto é frequentemente observada, o desenvolvimento intrínseco da mandíbula combinado com a cessação do crescimento do segmento alongado, cria uma situação chamada de “pseudo recidiva”¹⁸.

Bradley⁶, avaliando especificamente o monobloco, comparou o efeito do tratamento 1 ano após a cirurgia e demonstrou maiores avanços associados à menor recidiva e morbidade no grupo submetido ao procedimento associado a DO. Gwanmesia¹² e Ko⁶⁵, em estudos de 2 e 10 anos, respectivamente, de acompanhamento de AFMDO, convergem em afirmar que existe estabilidade sem, no entanto, haver crescimento maxilar.

3.1.4 Tratamento

O comprometimento funcional observado nas CS é o principal determinante do momento e da modalidade de abordagem clínica ou cirúrgica que deve ser adotada para o tratamento¹⁸.

O desconforto respiratório e a disfagia já se apresentam nos primeiros dias de vida como grandes desafios a serem enfrentados na maioria dos casos. A traqueostomia muitas vezes é requerida muito precocemente devido ao comprometimento respiratório decorrente da retrusão facial associada algumas

vezes à atresia de coanas ou malformações laringotraqueais^{13,39,68}. A preocupação com a respiração não é exclusiva dessa idade pois a alta prevalência da Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS) é uma constante na história natural da doença nas CS^{69,70}. A gastrostomia muitas vezes é associada à traqueostomia dada a disfagia. A presença de fissura palatina quando presente e associada ao desconforto respiratório pode piorar o quadro de dificuldade de alimentação já existente.

A hipertensão intracraniana (HIC) consequente ao fechamento prematuro das suturas cranianas e as malformações do tipo Chiari impõem na maioria das vezes a necessidade de abordagem cirúrgica, mesmo em idade precoce, seja ela craniotomia descompressiva, distração de fossa posterior ou mesmo, avanço fronto orbitário e AFMDO além da derivação ventriculoperitoneal^{3,18,68,71}.

A exposição ocular prolongada devido à presença de uma órbita rasa e à retrusão do terço médio da face predispõem a complicações oculares severas como ulcerações de córnea. A realização de tarsorrafia é mandatória em muitos pacientes além dos cuidados clínicos para preservação do globo ocular^{19,21}. A sindactilia de mãos e pés observada na SA deve ser corrigida visando ganhos funcionais e estéticos para melhor aquisição de habilidades e satisfação dos pacientes⁷².

Esses procedimentos são imprescindíveis no momento em que são realizados, no entanto, podem ser considerados paliativos, uma vez que não são direcionados ao sítio do problema. A melhora da SAOS, a proteção ocular, o restabelecimento do contorno facial e oclusão dentária mais adequados são atingidos com os avanços faciais. Diferentes são os protocolos adotados pelos centros de cirurgia craniofacial. As etapas de tratamento no entanto, respeitam as necessidades de cada paciente e a idade em que se apresentam¹⁸.

3.2 Osteotomias do terço médio da face e distração osteogênica

O surgimento da Cirurgia Craniofacial e a notoriedade alcançada pelo seu maior expoente, muito se deve aos surpreendentes resultados de avanços faciais nas CS apresentados ao mundo por Paul Tessier nos anos sessenta¹. A

possibilidade de avanços cirúrgicos para o tratamento das severas retrusões faciais começaria a se tornar realidade a partir do momento que Tessier e Gérard Guiot, neurocirurgião francês, ousaram quebrar a parede que separa o crânio da face e passaram a realizar cirurgias combinadas nas órbitas e região frontal^{1,3,73}. As históricas palavras: *Pourquoi pas?* (Por que não?) respondidas a Tessier por Guiot diante da proposta de mobilizar segmentos ósseos da órbita através de um acesso combinado para o tratamento de um caso severo de hiperteleorbitismo, abriram caminho para o desenvolvimento dos avanços faciais para o tratamento das CS^{1,3,73}. Contrariando as recomendações de Sir Harold Gillies, um dos fundadores da cirurgia plástica moderna e o primeiro cirurgião a realizar um avanço facial em um paciente com SC em 1950⁷⁴, Tessier encorajou-se a aplicar os princípios de fratura facial descritos por René Le Fort e passou a tratar satisfatoriamente as severas retrusões faciais^{1,3,74}.

Em 1978, Fernando Ortiz-Monasterio² descreveu o avanço frontofacial em monobloco, que consistia no avanço do terço médio associado ao avanço da região frontal e órbitas em um único segmento, diferentemente do que era praticado até então, em que a estrutura facial e a região frontal eram avançadas separadamente. Surgia assim a possibilidade de tratar a HIC, desobstruir as vias aéreas superiores e proteger as órbitas em um único procedimento. Essa técnica fora abandonada por muitos cirurgiões devido à elevada taxa de complicações^{17,68}. No entanto, nos anos noventa, os princípios do alongamento ósseo gradual ou DO passaram a ser incorporados no tratamento das deformidades craniofaciais e, a osteotomia em monobloco, passou a ser considerada novamente uma alternativa para o tratamento das severas retrusões faciais^{4,75-77}. A DO permite maiores avanços ósseos com menor risco de infecção e recidiva. O alongamento gradual evita a formação aguda de espaço morto na região frontal, elimina a necessidade de enxertos ósseos interpostos devido à formação óssea na área osteotomizada, reduz o tempo de cirurgia e a perda sanguínea⁷.

Os avanços realizados através da técnica de LFIII também passaram a ser beneficiados uma vez que a DO proporcionou a manutenção da indicação das tradicionais e eficientes osteotomias do terço médio e superior da face excluindo os fatores negativos do avanço e fixação imediatos^{14,62,78}. As linhas de

osteotomia LFIII e monobloco diferenciam-se, basicamente, pela sua extensão. Enquanto a primeira restringe-se a uma disjunção craniofacial com preservação do margem superior da órbita, o monobloco exige uma abordagem intracraniana e compreende todo terço médio, órbita e região frontal¹⁸ (Figura 4).

Figura 4 – Representação da osteotomia do tipo monobloco.

Ambas as técnicas compartilham das mesmas indicações em grande parte das vezes. São indicadas para pacientes com CS que apresentam retrusão do terço médio envolvendo a maxila, nariz e complexo zigomático, órbitas rasas, exorbitismo, obstrução das vias aéreas superiores, SAOS e maloclusão classe III. Quando existe retrusão da região frontal associada à retrusão do terço médio facial o monobloco aparentemente está melhor indicado. Outro aspecto a ser considerado é a idade dos pacientes, enquanto o LFIII é indicado tanto para crianças quanto adultos, o Monobloco comumente não está indicado para adultos⁶⁸.

Idealmente as osteotomias do terço médio da face devem ser realizadas entre os 6 e 10 anos, idade em que o crescimento facial já foi atingido parcialmente^{68,71}. O momento adequado, no entanto, deve obedecer a indicações claras e cada paciente deve ser tratado individualmente. Pacientes

com severo quadro de SAOS, retrusão do terço médio e exorbitismo podem se beneficiar de procedimentos mais precoces enquanto pacientes com menor comprometimento funcional e morfológico podem ser operados em idade de maturidade esquelética mais adiantada. Nesse sentido, Ahmad¹⁰ em publicação recente tem advogado a favor da indicação de AFMDO em idades inferiores aos 12 meses de idade para pacientes selecionados. Deve-se considerar, porém, que o índice de recidiva e a necessidade de procedimentos adicionais possivelmente deverá ser maior nesse grupo de pacientes. Isso corroboraria os achados demonstrados em estudo de acompanhamento a longo prazo realizado pelo mesmo serviço^{12,13}, em que a perda funcional foi observada mais frequentemente em pacientes submetidos a AFMDO em idade precoce. Menos controverso são as indicações precoces de monobloco para casos severos em que existe risco iminente à vida⁷¹.

Reserva-se ao AFMDO um grande espaço na indicação dos avanços faciais. Alguns centros, no entanto, com respeitado histórico no tratamento das CS, mantem ou sinalizam retorno à indicação do tradicional avanço fronto orbitário realizado entre 1 e 2 anos e subsequente LFIII com DO por volta dos 7 a 9.^{3,15-17} A justificativa baseia-se fundamentalmente na menor morbidade (infecções e fístula liquórica), uma vez que a complexidade dos procedimentos realizados separadamente é menor quando comparados ao AFMDO. Além disso, a recidiva é menor segundo seus defensores pois a abordagem cirúrgica ocorre em uma idade em que o terço médio atingiu a maturidade óssea. Essas afirmações, frequentemente ainda são baseadas em estudos prévios à incorporação da DO ao monobloco¹⁷ e são repelidas por diferentes autores que demonstram uma redução dramática nas complicações associadas ao monobloco após o advento da DO e a experiência adquirida pela equipe cirúrgica^{6,12,79}. No que se refere à recidiva e como descrito previamente, o crescimento craniofacial comprometido parece ser inerente à condição clínica e não decorrente do procedimento. Sendo assim, a abordagem cirúrgica mais tardia não se justificaria por possíveis lesões em centros de crescimento^{53,58}.

A taxa de complicações, menores ou não, das osteotomias e DO do terço médio da face é de aproximadamente 30% e por isso despertam grande interesse e preocupação⁷⁹. Curiosamente, Goldstein⁷⁹ em uma série de 54

pacientes submetidos ao avanço facial com DO, tanto LFIII quanto monobloco, demonstrou maiores taxas de complicações referentes ao tipo de distrator do que ao procedimento adotado propriamente. Os distratores externos do tipo halo contribuem mais frequentemente para as complicações nesses procedimentos. Migração dos pinos, infecção e cicatrizes representam a maior parte delas. Nada disso, no entanto exclui algumas vantagens dos distratores externos: melhor controle dos vetores no período de ativação e facilidade de retirada após período de consolidação. Por outro lado, o impacto no cotidiano é maior com esses dispositivos da mesma forma que não podem ser adaptados a crânios de crianças com idade inferior a 5 anos, habitualmente. O distrator interno por sua vez, interfere menos no dia a dia, porém limita a mudança de vetor durante a ativação e exige um segundo procedimento para retirada. A preferência pela utilização de distratores externos ou internos baseia-se, fundamentalmente, nas vantagens e desvantagens de cada um¹⁸.

Na tentativa de tratar adequadamente esses pacientes diante das limitações dos procedimentos convencionais ou mesmo procurando-se melhorar resultados com menor morbidade, algumas osteotomias não convencionais do terço médio da face têm sido sugeridas por alguns cirurgiões^{18,80,81}. A osteotomia Le Fort II com reposicionamento zigomático proposta por Hopper destina-se à correção da dupla concavidade facial (axial e sagital) observada na SA. O autor destaca as vantagens do alongamento do segmento osteotomizado com a fixação do zigoma lateralmente à parede orbitária associado a uma menor probabilidade de complicações. Taylor por sua vez, propõe a combinação das osteotomias em monobloco e Le Fort II para obter diferentes avanços para região frontal, órbitas e terço médio facial na SA. Enquanto o avanço da região frontal e terço médio são dados pela osteotomia em monobloco e DO, o nariz é avançado e a maxila rodada a partir do Le Fort II e DO^{18,81}.

Com o mesmo objetivo de alcançar resultados cirúrgicos que contemplem a melhora funcional associada a uma melhor configuração facial, Greig¹¹ mostra resultados satisfatórios com o avanço do terço médio associado ao conceito de bipartição facial, técnica em que se desloca medialmente as hemifaces combinada com a disjunção craniofacial^{11,82,83}. O AFMDO associado à osteotomia descrita por Jacques Van der Meulen⁸² parece ser a solução não

somente para a correção do hiperteleorbitismo presente em alguns desses pacientes mas resulta em um maior avanço da região central da face. O resultado dessa combinação, diferentemente do AFMDO isolado, altera a configuração achatada da face, permite uma correção nesses ângulos faciais e proporciona uma suavização da concavidade facial. A osteotomia tipo bipartição facial, já estabelecida como tratamento cirúrgico do hiperteleorbitismo, foi realizada nesses trabalhos apenas em pacientes com SA, cuja incidência de hiperteleorbitismo é mais frequentemente observada^{11,83,84}.

Raposo-Amaral⁸⁵ em um trabalho muito ilustrativo da evolução da técnica de AFMDO, descreve o tratamento cirúrgico de 3 indivíduos com SC da mesma família tratados cada um ao seu tempo em um intervalo de 30 anos pela técnica consagrada de cada época. E assim, o último integrante da família tratado cirurgicamente foi um menino de 10 anos, submetido à cirurgia combinada de AFMDO e bipartição facial com satisfatório resultado cirúrgico. As considerações dos autores reforçam as afirmações acima de que além da correção do hiperteleorbitismo, a face mais achatada torna-se mais convexa e harmoniosa. Da mesma forma, Kumar⁸⁴ é incisivo ao afirmar que pacientes que necessitam de correção da concavidade facial com ou sem hiperteleorbitismo ou distopia são candidatos ideais para a bipartição facial combinada ao AFMDO.

3.3. Avaliação por imagem 3D do crânio e face

A utilização de imagens tomográficas 3D está incorporada à prática clínica daqueles que exercem a Cirurgia Craniofacial atualmente²⁸. Grande contribuição, no entanto, é reservada ao melhor entendimento das características clínicas e comportamento da estrutura óssea facial durante o crescimento e diante de procedimentos cirúrgicos.

A maior acessibilidade combinada às progressivas melhorias nas ferramentas dos programas de computação tem permitido avaliações antes impossíveis de serem realizadas por meio da cefalometria. Assim como, possibilitam o questionamento de conceitos fundamentais estabelecidos através desse mesmo método. Ou seja, é a partir de estudos com reconstrução 3D e

análise volumétrica da maxila por exemplo, que termos como hipoplasia do terço médio, tradicionalmente reportado às CS, divide espaço com o termo retrusão²⁰. Da mesma forma que conceitos como o da “contraparte” de Enlow, em que se atribui o retroposicionamento da face a uma maior angulação da base do crânio, passam a ser questionados a partir do momento que as imagens tomográficas demonstram uma maior angulação axial das estruturas do crânio²⁰. Recentemente, mais um estudo baseado na avaliação de imagens 3D demonstrou que o exorbitismo acentuado, característico das CS, não se deve exclusivamente à configuração rasa das órbitas e sim a um aumento no volume do globo ocular associado²¹. O fechamento precoce da sincondrose esfenoccipital, último centro de crescimento da base do crânio a fusionar, identificado em imagens tomográficas e sua influência na severidade da retrusão facial nas CS também é exemplo da variabilidade de informações que podem ser extraídas desses programas de computação dedicados à análise tomográfica⁸⁶⁻⁸⁹.

Apesar de observar-se na literatura um variado número de estudos e programas de avaliação por imagem utilizados na análise das CS, poucos foram aqueles que utilizaram as imagens 3D para avaliação dos resultados cirúrgicos e estabilidade pós-operatória após o AFMDO. Em se tratando de avaliação do crescimento pré-operatório, nenhum estudo foi observado^{65,83}. Grande parte das informações referentes aos resultados de cirurgia, crescimento e estabilidade ainda se baseiam em estudos de sobreposição de cefalogramas laterais. No entanto, existem desvantagens e limitações de uma análise baseada na sobreposição de cefalogramas devido a somação de imagem de estruturas ósseas e de partes moles^{24,26}. Além disso, em muitos estudos, nos quais imagens tomográficas foram utilizadas para avaliação, as conclusões resultaram de medidas lineares em cortes bidimensionais, como aqueles aplicados na cefalometria¹².

O método de sobreposição de imagens 3D por meio do programa de computação Slicer, como demonstrado nos estudos de Cevitanes²⁴⁻²⁶ e utilizado no presente estudo tem o potencial de precisar a associação entre as mudanças estruturais, a correção cirúrgica e o crescimento craniofacial^{24,27}. A utilização da base anterior do crânio, estrutura estável e com crescimento estabelecido em

idade próxima aos 7 anos de idade, como referência para sobreposição das imagens, permite a interpretação da variabilidade de apresentação clínica e resposta ao tratamento dos pacientes submetidos a cirurgias esqueléticas da face durante o crescimento craniofacial⁹⁰.

Somam-se às vantagens da sobreposição das imagens 3D na base anterior do crânio, as ferramentas do programa que possibilitam a mensuração de distâncias lineares 3D. São distâncias métricas também chamadas euclidianas que consistem na distância entre dois pontos no espaço 3D. No caso dos avanços e crescimento, resultam de uma fórmula matemática, cujo produto, é o resultado da quantidade de movimento em cada plano 3D do espaço (x, y e z, mediolateral, anteroposterior e superoinferior respectivamente). Além disso, a possibilidade de geração de mapas de cores e semitransparências resultantes da sobreposição das imagens em diferentes momentos, seja do crescimento ou do tratamento, são muito representativos das medidas obtidas pela ferramenta descrita acima⁹¹.

4 MÉTODOS

4 MÉTODOS

Estudo retrospectivo, longitudinal e controlado. A amostra foi selecionada a partir da revisão dos registros do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e da avaliação de exames de tomografia computadorizada (TC) de crânio e face de pacientes com CS, submetidos à cirurgia de avanço do terço médio da face. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP (número do parecer 150.017) (Anexo A). Todos os responsáveis pelos pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Um total de 60 pacientes foi submetido ao AFMDO entre os anos de 2002 e 2014. Foram incluídos nesse estudo 16 pacientes que atendiam aos critérios abaixo determinados.

4.1 Critérios de inclusão

1. Pacientes regularmente matriculados no HCFMUSP, com diagnóstico clínico de CS, em idade de crescimento e dentição mista, submetidos ao AFMDO.
2. Pacientes com exames de TC de crânio e face em formato DICOM (“digital imaging and communications in medicine”) que permitiam as avaliações para as quais o estudo se propunha e disponíveis para os tempos:
 - Tempo 1 (T1): pré-operatório.
 - Tempo 2 (T2): pós-operatório (após término da DO)

4.2 Descrição da amostra

A amostra de pacientes com CS foi constituída de 10 pacientes com SC, 5 com SA e 1 paciente com SP. Desses, 9 eram do gênero feminino e 7 do masculino com idade média de 6,2 anos no momento da cirurgia. Distratores

internos foram utilizados em 12 pacientes enquanto distratores externos foram utilizados em apenas 4.

Foram incluídos na amostra, um grupo comparativo de 9 indivíduos não síndrômicos constituído de 5 indivíduos do gênero feminino e 4 indivíduos do gênero masculino com idade média de 7 anos no momento do primeiro exame, não submetidos a qualquer procedimento cirúrgico ou ortodôntico, acompanhados no Departamento de Ortodontia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), que tinham dois exames de TC de feixe cônico de face disponíveis com intervalo de tempo de 1 ano. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da UFRJ (número do parecer 971.935) (anexo B). Os exames foram denominados:

- Tempo 0 (T0NS) (primeiro exame disponível em idade mais jovem).
- Tempo 1 (T1NS) (exame realizado posteriormente ao primeiro com 1 ano de intervalo entre eles).

4.3 Definição dos grupos para avaliação das características morfológicas do terço médio da face, efeitos e magnitude do AFMDO

A partir dessa amostra, os grupos para avaliação foram então estabelecidos conforme Quadro 1.

Quadro 1 - Definição dos grupos e descrição dos tempos avaliados.

Grupos	Descrição	Tempos avaliados
CS(T1)	Pacientes com CS e exame antes do avanço	T1 (pré-operatório)
CS(T2)	Pacientes com CS e exame depois do avanço	T2 (pós-operatório, após término da DO)
NS(T0)	Indivíduos não síndrômicos com exame em idade mais jovem	T0NS (primeiro exame disponível em idade mais jovem)
CS(avanço)	Pacientes com CS submetidos ao AFMDO com exame antes e depois da cirurgia	T1 e T2

Uma vez constituídos os grupos, as seguintes avaliações foram realizadas, cujo método será descrito a seguir:

- Mensuração das dimensões (largura e comprimento) da maxila nos grupos NS(T0) e CS(T1) para verificar possível diferença morfológica entre indivíduos não síndrômicos e síndrômicos;
- Avaliação dos ângulos do terço médio facial formados a partir de linhas entre pontos de referência na superfície óssea da face dos grupos NS(T0), CS(T1) e CS(T2) para verificar possível diferença entre não síndrômicos e síndrômicos e se houve alteração desses ângulos com o AFMDO;
- Mensuração das distâncias entre um ponto de referência localizado na base anterior do crânio e pontos de referência na superfície do terço médio da face dos grupos NS(T0), CS(T1) e CS(T2) para avaliar possíveis diferenças entre não síndrômicos e síndrômicos e se houve alteração dessas distâncias com o AFMDO,
- Determinação da magnitude do AFMDO no grupo CS(avanço) por meio da avaliação das distâncias entre pontos de referência correspondentes na superfície do terço médio da face antes e após o avanço.

4.4 Definição dos grupos adicionais para avaliação do crescimento craniofacial

Durante a coleta dos exames de TC dos pacientes com CS incluídos na amostra, identificou-se a disponibilidade de um maior número de exames para alguns desses pacientes, além daqueles estabelecidos nos critérios de inclusão. Sendo assim, inclui-se na avaliação:

- Tempo 0 (T0): exames de TC realizados previamente ao T1, com intervalo de pelo menos 1 ano.
- Tempo 3 (T3): exames de TC realizados posteriormente ao T2, com intervalo de pelo menos 1 ano.

Uma vez que esses tempos estavam disponíveis para os pacientes com CS e dispunha-se de exames com intervalo de tempo de pelo menos 1 ano dos indivíduos não síndrômicos do grupo comparativo, a avaliação do crescimento foi incluída na análise. Os grupos foram então assim constituídos conforme quadro 2:

Quadro 2 - Definição dos grupos adicionais e descrição dos tempos avaliados.

Grupos	Descrição	Tempos avaliados
CS(cresc.pré)	Pacientes com exames realizados previamente ao T1, com intervalo de pelo menos 1 ano.	T0 e T1
CS(cresc.pós)	Pacientes com exames realizados posteriormente ao T2, com intervalo de pelo menos 1 ano.	T2 e T3
NS(cresc)	Indivíduos não sindrômicos com exames realizados durante o crescimento com intervalo de 1 ano.	T0NS e T1NS

A avaliação do crescimento do terço médio da face prévia e posteriormente ao AFMDO e no grupo comparativo foi realizada por meio da sobreposição de imagens dos diferentes tempos na base anterior do crânio e da mensuração das distâncias entre pontos de referência correspondentes na superfície do terço médio facial conforme método descrito a seguir.

4.5 AFMDO – Descrição do procedimento

As indicações do AFMDO obedeceram aos critérios previamente adotados pelo Serviço de Cirurgia Craniomaxilofacial do HCFMUSP. As cirurgias foram realizadas pelo mesmo cirurgião. Resumidamente o procedimento cirúrgico seguiu as seguintes etapas: a) exposição da região frontal e orbitária através de acesso bicoronal; b) craniotomia frontal com preservação de aproximadamente 2 cm acima da margem orbitária superior; c) osteotomia da parede orbitária superior e anterior à placa cribiforme, seguindo em direção às paredes lateral, inferior e medial; d) osteotomia caudal à sutura frontonasal e crista lacrimal dirigindo-se inferior e posteriormente através do osso etmóide; e) osteotomia do arco zigomático e, pela continuidade da linha de osteotomia da parede lateral, na direção posteroinferior, procedeu-se osteotomia da região pterigomaxilar; f) disjunção craniofacial por meio de fórceps de Rowe; h) fixação dos aparelhos distratores e ativação intraoperatória para avaliar a adequada mobilidade do segmento. A ativação foi iniciada após um período de latência de 5 dias, a um ritmo de 1 mm/dia, dividido em 2 ativações até atingir-se sobrecorreção oclusal

e adequada proteção ocular à avaliação clínica. O período de consolidação foi de aproximadamente 10 semanas²².

4.6 Análise das imagens

A análise das imagens seguiu as etapas descritas abaixo conforme ordem de execução:

1. Os arquivos em formato DICOM foram convertidos para arquivos em formato GIPL utilizando o programa de acesso livre chamado ITK-SNAP (versão 2.4.0, www.itksnap.org);
2. Construção da imagem 3D do crânio e face - O processo de segmentação das imagens para obtenção da imagem 3D foi realizado no programa ITK-SNAP a partir dos arquivos DICOM de forma quase que completamente automática, por meio de ajustes de parâmetros para a detecção automática de intensidades e limites, especialmente nas imagens de TC de alta resolução, podendo ser complementado por edição manual^{91,92}. (Figura 5);

Figura 5 - Segmentação e construção das imagens 3D no programa ITK-SNAP.

3. Sobreposição na base do crânio - a sobreposição das imagens 3D na base anterior do crânio aconteceu em 2 etapas:

a) as imagens T1 e T2 foram aproximadas manualmente tendo como referência o melhor ajuste da base do crânio nas vistas axiais, coronais e sagitais usando o programa de acesso livre chamado Slicer (v4.4, www.slicer.org) (Figura 6),

Figura 6 - Aproximação manual na base do crânio das imagens T1 e T2 no programa Slicer. As setas vermelhas indicam as bases cranianas deslocadas nas vistas sagital e frontal. As setas azuis indicam as bases aproximadas no melhor ajuste, nas mesmas vistas.

b) o registro das imagens aproximadas anteriormente na base do crânio foi realizado pelo programa de forma completamente automática. As estruturas da base anterior do crânio atuaram como máscaras de referência, indicando ao programa em que áreas estáveis existiam voxels correspondentes. A matriz de

registro de sobreposição de T1 e T2 gerada foi então aplicada aos demais tempos: T0 e T3, quando disponíveis. O mesmo aconteceu para os tempos: T0NS e T1NS. Após o registro na base do crânio entre dois tempos de imagem e aplicação dessa matriz de registro nos demais tempos disponíveis, modelos de superfície 3D foram gerados para cada um dos tempos independentemente e foram salvos como arquivos de malha de superfície (formato .stl)^{24,25,91}. Dessa forma, foi possível avaliar as estruturas do terço médio da face durante o período de crescimento, os resultados e comportamento dessas estruturas após o AFMDO (Figura 7).

Figura 7 - Registro automático das imagens dos tempos T1 e T2 aproximadas na base anterior do crânio. A confluência das cores demonstra a adequada sobreposição das imagens.

4. Orientação da cabeça - O modelo de superfície T1 foi então orientado manualmente em um sistema de coordenadas fixo do programa Slicer, usando suas vistas axial, coronal e sagital para posterior mensuração das distâncias. O plano horizontal de Frankfurt foi orientado para coincidir com o plano axial (linha vermelha) do programa (Figura 8A) A linha transporiônica horizontal foi orientada para coincidir com a intersecção entre os planos axial e coronal (linha verde) em ambos os lados da cabeça (Figura 8B). O modelo 3D foi orientado no plano médio sagital (definido pela glabella, crista galli e básiion) verticalmente e

coincidente com o plano sagital do sistema de coordenadas 3D (linha amarela) (Figura 8C). A matriz de orientação gerada foi aplicada no T2 para que ambos apresentassem a mesma orientação 3D no sistema de coordenadas. Nos pacientes com T0 e T3, o mesmo procedimento foi adotado, assim como a orientação foi realizada para T0NS e aplicada em T1NS⁹¹.

Figura 8 - Orientação do modelo 3D da cabeça para que todos os tempos e pacientes apresentassem uma mesma orientação espacial independentemente da posição de aquisição da imagem. A) Vista lateral. B) Vista coronal. C) Vista superior.

5. Marcação dos pontos de referência – Os pontos de referência foram aplicados nos modelos de superfície 3D dos diferentes tempos usando a ferramenta Q3DC do programa Slicer como demonstrado na Quadro 3 e na figura 9.

Quadro 3 - Definição dos pontos de referência e descrição da localização anatômica.

Referência	Ponto de referência	Descrição
1	Nasion	Ponto de intersecção entre os ossos nasais e frontal
2	Frontozigomático direito (FrontozigD)	Ponto na porção anterior da sutura frontozigomática direita
3	Frontozigomático esquerdo (FrontozigE)	Ponto na porção anterior da sutura frontozigomática esquerda
4	Orbitário direito (OrbD)	Ponto mais inferior da margem orbitária direita
5	Orbitário esquerdo (OrbE)	Ponto mais inferior da margem orbitária esquerda
6	Infraorbitário direito (InfraD)	Ponto justaposto ao forame infraorbitário direito
7	Infraorbitário esquerdo (InfraE)	Ponto justaposto ao forame infraorbitário esquerdo
8	Zigomático direito (ZigD)	Ponto mais inferior da margem inferior do osso zigomático direito
9	Zigomático esquerdo (ZigE)	Ponto mais inferior da margem inferior do osso zigomático esquerdo
10	Ponto A	Ponto mais profundo da concavidade da região anterior da maxila
11	Sela	Ponto mais anterior da concavidade da sela turca
12	Maxilar direito (MaxD)	Ponto mais medial da transição da maxila com osso zigomático direito
13	Maxilar esquerdo (MaxE)	Ponto mais medial da transição da maxila com osso zigomático esquerdo
14	Pterigóideo direito (PterD)	Ponto mais lateral da porção inferior da placa pterigóide lateral direita
15	Pterigóideo esquerdo (PterE)	Ponto mais lateral da porção inferior da placa pterigóide lateral esquerda .
16	Ponto médio pterigóides	Ponto médio da distância entre os pontos PterD e PterE

Figura 9 - Pontos de referência na superfície do modelo 3D. A) Pontos na superfície anterior da face. B) Pontos da maxila sob visão inferior. C) Ponto da base anterior do crânio em vista sagital de modelo 3D seccionado.

6. Medidas Quantitativas - Por meio da ferramenta Q3DC, distâncias lineares 3D ou medidas euclidianas⁹³ e a quantidade de movimento em cada plano 3D do espaço (x, y e z, mediolateral, anteroposterior e superoinferior respectivamente) foram medidas entre pontos de referência em um mesmo modelo de superfície 3D ou entre pontos de referência correspondentes entre os modelos de superfície de diferentes tempos (Figura 10).

Figura 10 – Ilustração dos modelos de superfície T1 e T2 sobrepostos no sistema de coordenadas 3D. Representação das diferenças 3D e mudanças em cada componente do espaço (componentes x, y e z) de pontos correspondentes entre os tempos de imagens registradas na base anterior do crânio.

Por tratar-se de valores colocados em um sistema de coordenadas, valores negativos eram esperados para deslocamentos inferiores, posteriores e para

esquerda. Ou seja, valores negativos representam deslocamento posterior para o componente y enquanto para o componente z, representam deslocamento inferior. Isso é de grande importância ao analisar o crescimento pois a maxila apresenta deslocamento anterior e inferior, dessa forma, medidas negativas para z representam crescimento enquanto para y, representam retrusão.

As avaliações realizadas para as distâncias foram medidas em mm e os ângulos em graus ($^{\circ}$), como descritas a seguir:

- Dimensões da maxila

As medidas quantitativas para avaliação das dimensões da maxila foram realizadas entre o grupo NS(T0) e CS(T1), por meio das distâncias lineares 3D e do componente x e y para largura e comprimento respectivamente. Os pontos de referência utilizados para a largura foram: a) MaxD e MaxE e para comprimento: b) Ponto médio pterigóides e ponto A.

- Ângulos faciais

A avaliação dos ângulos do terço médio da face foi realizada nos grupos NS(T0), CS(T1) e CS(T2). Os ângulos avaliados eram formados a partir de linhas entre os pontos: a) FrontozigD, Nasion e FrontozigE; b) OrbD, ponto A e OrbE, c) ZigD, Ponto A e ZigE. O ângulo formado entre os pontos Sela-Nasion-ponto A (SNA) também foi avaliado.

- Distância Sela

Medidas quantitativas para avaliação das distâncias lineares 3D e do componente y foram realizadas nos grupos NS(T0), CS(T1) e CS(T2), entre os pontos de referência (Figura 11): a) Sela-Nasion; b) Sela-FrontozigD; c) Sela-FrontozigE; d) Sela-OrbD; e) Sela-OrbE, f) Sela-ponto A (Figura 11).

Figura 11 - Distância Sela. A) Representação das distâncias em vista lateral: Ponto Sela e Nasion (linha azul); Ponto Sela e ponto A (linha vermelha). B) Representação das distâncias em vista frontal: Ponto Sela e FrontozigD (linha amarela); Ponto Sela e FrontozigE (linha preta); Ponto Sela e OrbD (linha rosa); Ponto Sela e OrbE (linha branca).

- Magnitude do avanço - distância entre pontos correspondentes

A avaliação do resultado do AFMDO foi realizado a partir da mensuração das distâncias lineares 3D e dos componentes x, y e z dos pontos de referência correspondentes nos modelos de superfície dos tempo T1 e T2 do grupo CS(avanço). Os pontos de referência utilizados nessa avaliação foram: Nasion; FrontozigD; FrontozigE; OrbD; OrbE; InfraD; InfraE; ZigD; ZigE, ponto A (Figura 12).

- Crescimento – distância entre pontos correspondentes

O mesmo procedimento descrito acima foi aplicado ao grupo NS(cresc) para avaliar o comportamento da face em pacientes não afetados durante o período de crescimento, no grupo CS(cresc.pré) para avaliar o comportamento do terço médio da face no período pré operatório e no grupo CS(cresc.pós) para avaliar o crescimento ou estabilidade no período pós-operatório. Mapas coloridos e sobreposições semitransparentes gerados por meio do programa

Slicer também foram usados para demonstrar visualmente as mudanças no terço médio facial com a cirurgia e durante o período de crescimento craniofacial (Figura 12).

Figura 12 – Representação dos modelos de superfície 3D sobrepostos e registrados na base anterior do crânio. Pontos correspondentes colocados nos modelos T1 e T2 para mensuração da magnitude do avanço.

4.7 Análise estatística dos dados

As análises estatísticas descritivas foram todas realizadas por meio do programa de análise estatística SigPlot 12.0. Os testes abaixo descritos foram aplicados para cada variável analisada. Dessa forma, medidas paramétricas e não paramétricas eventualmente foram usadas para uma mesma avaliação, como foi o caso dos componentes x, y, z e distância 3D, pois cada uma dessas medidas, representavam uma variável independente.

Para todas as análises realizadas, foi inicialmente aplicado o teste de normalidade (Teste de Shapiro-Wilk) e o teste de homogeneidade das variâncias

(Teste de Levene). Para comparação de 2 grupos independentes (não pareados) como a avaliação das dimensões da maxila, quando os dados passaram no teste de normalidade e homogeneidade, o teste aplicado foi o teste t Student (teste paramétrico). Quando os dados não passaram no teste de normalidade e/ou no teste de homogeneidade, o teste aplicado foi o de Mann-Whitney (teste não paramétrico). Para comparação intergrupos, em que 3 grupos foram avaliados, quando os dados passaram no teste de normalidade e homogeneidade, o teste aplicado foi o teste de Análise de Variância (teste paramétrico). Quando os dados não passaram no teste de normalidade ou no teste de homogeneidade, o teste aplicado foi o de Kruskal-Wallis (teste não paramétrico). Para os testes paramétricos os dados foram apresentados descritivamente por meio da média e desvio padrão enquanto para os testes não-paramétricos, os dados foram apresentados descritivamente por meio de mediana, primeiro quartil (25%) e terceiro quartil (75%).

O valor de p indicou se houve ou não diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Em todas as análises, se o valor de p foi menor do que 0,05, isso indicou que houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos e se o valor foi maior do que 0,05, não houve diferença significativa entre os grupos. Quando foram encontradas diferenças na comparação intergrupos para os testes de análise de variância e Kruskal-Wallis, um teste post hoc de comparações múltiplas foi aplicado com o intuito de se identificar entre quais grupos foram verificadas as diferenças estatisticamente significativas. O teste post hoc que sucedeu o teste de análise de variância (em caso de diferença significativa entre os grupos) foi o teste de Tukey. O teste de comparações múltiplas que sucedeu o teste de Kruskal-Wallis foi o teste de Dunn.

5 RESULTADOS

5.1 Características morfológicas do terço médio da face, efeitos e magnitude do AFMDO.

5.1.1 Dimensões da maxila

A análise descritiva das medianas, primeiro quartil (25%) e terceiro quartil (75%) dos resultados encontrados após o teste de Mann-Whitney ($p < 0,05$) para as dimensões da maxila, expressas em mm, estão apresentadas nas tabelas 1 e 2. Houve diferença significativa entre os grupos estudados para as variáveis de largura componente x e 3D e para as variáveis de comprimento y e 3D. A maxila é menor em largura e comprimento no Grupo CS(T1) comparada ao grupo NS(T0), em ambas as mensurações.

Tabela 1 - Valores das medianas das variáveis x e 3D para largura da maxila e seus respectivos valores de 1º quartil e 3º quartil (1ºQ / 3ºQ). Valor de n para cada grupo estudado. Valor de $p < 0,05$ indica diferença estatística entre grupos.

Maxila – Largura			
	(n=)	x ($p=0,001$)	3D ($p=0,001$)
NS(T0)	9	58,39 (58,16 / 59,54)	58,40 (58,20 / 59,60)
CS(T1)	16	52,68 (48,97 / 56,10)	52,77 (49,00 / 56,15)

Tabela 2 - Valores das medianas das variáveis y e 3D para comprimento da maxila e seus respectivos valores de 1º quartil e 3º quartil (1ºQ / 3ºQ). Valor de n para cada grupo estudado. Valor de $p < 0,05$ indica diferença estatística entre grupos.

Maxila - Comprimento			
	(n=)	y ($p=0,001$)	3D ($p=0,001$)
NS(T0)	9	40,97 (40,64 / 42,66)	41,02 (40,68 / 42,89)
CS(T1)	16	32,55 (28,62 / 37,53)	32,59 (28,88 / 37,55)

5.1.2 Ângulos faciais

Os resultados da análise dos ângulos FrontozigD-Nasion-FrontozigE, OrbD-pontoA-OrbE, ZigD-pontoA-ZigE e SNA estão discriminados na tabela 3 e nas figuras 13 e 14.

Tabela 3 - Valores dos ângulos e seus respectivos valores de 1º quartil e 3º quartil (1ºQ / 3ºQ) para mediana e DV para média. Valor de $p < 0,05$ indica diferença estatística. Letras diferentes indicam diferença estatística entre os grupos.

Ângulos		Grupos		
		NS(T0)	CS(T1)	CST2
FrontozigD-Nasion-FrontozigE	Mediana (1ºQ/3ºQ) ($p=0,162$)	137,72°a (136,03/140,46)	142,04°a (138,64/145,15)	137,42°a (132,92/145,46)
OrbD-pontoA-OrbE	Média ±DP ($p=0,021$)	131,88°a ±4,24	144,62°b ±12,97	144,34°b ±12,92
ZigD-pontoA-ZigE	Média ±DP ($p=0,021$)	115,49°a (112,44/118,04)	122,97°b (119,56/131,17)	123,38° ab (144,27/128,11)
SNA	Média ±DP ($p=0,016$)	81,49°a ± 4,07	71,07°b ± 9,77	76,51°ab ± 8,58

Para a ângulo axial mais superior do terço médio avaliado, formado entre as linhas dos pontos FrontozigD-Nasion e Nasion-FrontozigE não foi observado diferença estatisticamente significativa entre os grupos NS(T0), CS(T1) e CS(T2). Os valores das medianas foram discretamente maiores numericamente no grupo CS(T1).

Diferença estatisticamente significativa foi observada entre os grupos NS(T0) e CS(T1) assim como entre NS(T0) e CS(T2) para o ângulo formado entre os pontos OrbD-pontoA-OrbE. O ângulo observado para os grupos CS(T1) e CS(T2) são mais obtusos do que o grupo NS(T0). Nenhuma diferença no entanto, foi observada entre os grupos CS(T1) e CS(T2), uma vez que média dessa variável não foi alterada.

O resultado das medianas da variável ângulo ZigD-pontoA-ZigE por sua vez, demonstrou assim como a variável acima descrita, um ângulo mais obtuso no grupo CS(T1) comparado ao grupo NS(T0), como demonstrado no tabela 3 . Diferença estatística no entanto não foi observada entre o Grupo CS(T2) e os demais.

Figura 13 – Representação dos ângulos faciais para os grupos NS(T0) (linha azul), CS(T1) (linha vermelha) e CS(T2) (linha branca). A) ângulo formado entre os pontos FrontozigD-Nasion-FrontozigE. B) ângulo formado entre os pontos OrbD-pontoA-OrbE C) ângulo formado entre os pontos ZigD-pontoA-ZigE.

A média do ângulo formado entre as linhas dos pontos Sela-Nasion e Nasion-ponto A (SNA) para o grupo NS(T0) foi estatisticamente diferente do grupo CS(T1), como demonstrado no tabela 3. O grupo CS(T1) apresentou um ângulo mais agudo comparativamente ao grupo NS(T0). Houve diferença estatística entre os grupos, porém essa não foi observada entre o grupo CS (T2) e os demais.

Figura 14 – Representação do ângulo formado entre os pontos Sela-Nasion-pontoA (SNA). A) Grupo NS(T0) (linha azul). B) Grupos CS(T1) (linha vermelha) e CS(T2) (linha branca).

5.1.3 Distância Sela

A análise das médias (desvio-padrão) e das medianas, (primeiro quartil (25%) e terceiro quartil (75%) dos resultados encontrados para as variáveis da distância Sela estão apresentadas nos gráficos 1-12.

▪ Sela–Nasion

Os resultados mostraram que tanto para a o componente y (Gráfico 1) quanto a distância 3D (Gráfico 2), a variável distância Sela-Nasion foi estatisticamente diferente entre os grupos NS(T0) e CS(T1), demonstrando menores valores para o segundo. Não houve diferença significativa entre o grupo NS(T0) e o grupo CS(T2).

Gráfico 1 - Valores das médias ($\pm$ DP) da variável Distância Sela-Nasion y. Letras diferentes representam diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados ($p < 0,05$).

Gráfico 2 - Valores das medianas (1ºQ / 3ºQ) da variável Distância Sela-Nasion 3D. Letras diferentes representam diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados ($p < 0,05$).

▪ Sela-FrontozigD

Para o componente y (Gráfico 3), a variável distância Sela-FrontozigD foi estatisticamente diferente entre os grupos NS(T0) e CS(T1), com menores valores para o grupo CS(T1). Não houve diferença significativa entre o grupo NS(T0) e o grupo de CS (T2). Para a variável Sela-FrontozigD 3D (Gráfico 4) o grupo CS(T1) apresentou diferença apenas para o grupo CS(T2) e ambos não apresentaram diferença significativa para o grupo NS(T0).

Gráfico 3 - Valores das médias ($\pm$ DP) das variáveis Distância Sela-FrontozigD y. Letras diferentes representam diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados ($p < 0,05$).

Gráfico 4 - Valores das médias ($\pm$ DP) das variáveis Distância Sela-FrontozigD 3D. Letras diferentes representam diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados ($p < 0,05$).

▪ Sela–FrontozigE

Os resultados mostraram que para o componente y (Gráfico 5), a variável distância Sela- FrontozigE foi estatisticamente diferente entre os grupos NS(T0) e CS(T1), com menores valores para o grupo CS(T1). Da mesma forma que a variável anteriormente descrita, não houve diferença significativa entre o grupo NS(T0) e o grupo de CS (T2). Para a variável Sela-FrontozigE 3D (Gráfico 6) o grupo CS(T1) apresentou diferença apenas para o grupo CS(T2) e ambos não apresentaram diferença significativa para o grupo NS(T0).

Gráfico 5 - Valores das medianas (1ºQ / 3ºQ) da variável Distância Sela-FrontozigE y. Letras diferentes representam diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados ($p < 0,05$).

Gráfico 6 - Valores das médias ($\pm$ DP) da variável Distância FrontozigE 3D. Letras diferentes representam diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados ($p < 0,05$).

▪ Sela–OrbD

Os resultados mostraram que tanto para a o componente y (Gráfico 7) quanto a distância 3D (Gráfico 8), a variável distância Sela-OrbD foi estatisticamente diferente entre os grupos NS(T0) e CS(T1), demonstrando menores valores para o segundo. Não houve diferença significativa entre o grupo NS(T0) e o grupo de CS(T2).

Gráfico 7 - Valores das médias ($\pm$ DP) das variáveis Distância Sela-OrbD y. Letras diferentes representam diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados ($p < 0,05$).

Gráfico 8 - Valores das médias ($\pm$ DP) das variáveis Distância Sela-OrbD 3D. Letras diferentes representam diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados ($p < 0,05$).

▪ Sela-OrbE

Os resultados mostraram que tanto para a o componente y (Gráfico 9) quanto a distância 3D (Gráfico 10), a variável distância Sela-OrbE foi estatisticamente diferente entre os grupos NS(T0) e CS(T1), demonstrando menores valores para o segundo. Não houve diferença significativa entre o grupo NS(T0) e o grupo de CS(T2).

Gráfico 9 - Valores das medianas ($1^{\circ}Q / 3^{\circ}Q$) da variável Distância Sela-OrbE y. Letras diferentes representam diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados ($p < 0,05$).

Gráfico 10 - Valores das médias ($\pm$ DP) da variável Distância Sela-OrbE 3D. Letras diferentes representam diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados ($p < 0,05$).

▪ Sela-ponto A

Os resultados mostraram que tanto para a o componente y (Gráfico 11) quanto a distância 3D (Gráfico 12), a variável distância Sela-pontoA foi estatisticamente diferente entre os grupos NS(T0) e CS(T1), demonstrando menores valores para o segundo. Não foi observada diferença significativa entre o grupo NS(T0) e o grupo de CS(T2).

Gráfico 11 - Valores das médias ($\pm$ DP) da variável Distância Sela-ponto A y. Letras diferentes representam diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados ($p < 0,05$).

Gráfico 12 - Valores das medianas (1ºQ / 3ºQ) da variável Distância Sela-ponto A 3D. Letras diferentes representam diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados ($p < 0,05$).

5.1.4 Magnitude do Avanço – distância entre pontos correspondentes

A análise das médias ($\pm$ DP) dos valores do avanço (mm) para cada variável estudada nas coordenadas x, y, z e 3D podem ser observadas na tabela 4. O gráfico 13 representa o avanço somente para a variável 3D das médias dos pontos avaliados. Uma vez que se tratam de medidas em um sistema de coordenadas, valores negativos foram encontrados para deslocamentos a esquerda, posterior e inferior. O deslocamento 3D médio para a variável ponto A foi de 14,76 mm. O deslocamento médio para o componente y foi de 12,39 mm e para o z de 6,02 mm. Da mesma forma, o deslocamento médio 3D para variável Nasion foi de 14,47 mm. As médias entre as diferentes variáveis independentemente da localização, tanto para os pontos laterais como

FrontozidD e E e ZigD e E quanto pontos centrais como Nasion e ponto A, apresentou deslocamento muito semelhante.

Tabela 4 - Valores das médias e $\pm$ DV das variáveis do avanço (mm).

	x	y	z	3D
Nasion	0,29 $\pm$ 2,68	13,13 $\pm$ 4,36	-4,34 $\pm$ 3,20	14,47 $\pm$ 4,14
FrontozigD	0,69 $\pm$ 2,34	11,42 $\pm$ 4,21	-5,38 $\pm$ 3,29	13,37 $\pm$ 3,72
FrontozigE	-0,63 $\pm$ 1,47	12,45 $\pm$ 4,23	-5,43 $\pm$ 4,01	14,13 $\pm$ 4,54
OrbD	-0,05 $\pm$ 1,62	12,61 $\pm$ 4,06	-4,40 $\pm$ 2,56	13,70 $\pm$ 3,97
OrbE	0,40 $\pm$ 2,72	13,27 $\pm$ 4,50	-4,51 $\pm$ 3,33	14,66 $\pm$ 4,38
InfraD	0,46 $\pm$ 3,01	12,89 $\pm$ 4,34	-4,96 $\pm$ 2,71	14,48 $\pm$ 3,90
InfraE	0,27 $\pm$ 2,51	13,14 $\pm$ 4,63	-5,03 $\pm$ 2,84	14,54 $\pm$ 2,84
ZigD	0,73 $\pm$ 3,09	12,03 $\pm$ 4,64	-5,54 $\pm$ 2,67	13,92 $\pm$ 4,39
ZigE	-0,30 $\pm$ 3,80	12,86 $\pm$ 4,98	-5,81 $\pm$ 3,81	15,08 $\pm$ 4,88
ponto A	0,37 $\pm$ 2,95	12,39 $\pm$ 5,28	-6,02 $\pm$ 3,93	14,76 $\pm$ 4,72

Gráfico 13 - Representação das médias das variáveis 3D para AFMDO.

As semitransparências e os mapas coloridos demonstrados na figura 15 e 16 representam a avaliação qualitativa dos resultados descritos acima.

Figura 15 – Semitransparência dos modelos sobrepostos na base do crânio T1 (vermelho) e T2 (branco).

Figura 16 – Mapas coloridos dos modelos de superfície 3D dos tempos T1 e T2 sobrepostos. A escala de cores demonstra o avanço médio do grupo CS(avanço) em milímetros. O vermelho representa o deslocamento anterior e o verde nenhuma alteração. À esquerda, resultado do AFMDO na estrutura óssea e à direita, em partes moles.

A figura 17 apresenta as fotos correspondentes aos tempos T1, T2 e T3 de um paciente com CS submetido ao AFMDO também representado na semitransparência (Figura 15) e mapa colorido (Figura 16).

Figura 17 – Fotos do paciente representado na semitransparência e mapa colorido das figuras 15 e 16. A, B e C) Vista frontal pré AFMDO, após parada da DO ainda com o distrator externo posicionado e 1 ano após o avanço, respectivamente. D, E e F) Vista lateral correspondente às imagens de A, B e C.

5.2 Avaliação do crescimento craniofacial

5.2.1 Crescimento – distância entre pontos correspondentes

Os valores das médias e medianas das distâncias entre pontos correspondentes de cada variável estudada estão discriminados na tabela 5.

Tabela 5 - Valores das médias (DP) e medianas (1°Q/3°Q) das variáveis distância pontos correspondentes. Letras diferentes representam diferença significativa entre os grupos estudados ($p < 0,05$).

	x			y			z			3D		
	NS (cresc)	CS (pré)	CS (pós)	NS (cresc)	CS (pré)	CS (pós)	NS (cresc)	CS (pré)	CS (pós)	NS (cresc)	CS (pré)	CS (pós)
Nasion	Média ±DP			Média ±DP			Média ±DP			Média ±DP		
	-0,14 ±0,30	-0,11 ±0,25	-0,24 ±0,45	0,44 ±0,27	0,44 ±0,54	0,29 ±0,70	-0,30 ±1,33	0,12 ±0,41	-0,01 ±0,56	1,15 ±0,88	0,66 ±0,50	0,93 ±0,46
	$p=0,779$			$p=0,818$			$p=0,714$			$p=0,475$		
Fronto zigD	Média ±DP			Média ±DP			Média ±DP			Média ±DP		
	-0,06 ±0,61	0,74 ±0,86	-0,02 ±0,62	-0,00 ±0,61a	0,15 ±0,46a	-0,74 ±0,66b	-0,39 ±0,50a	0,78 ±1,10b	0,20 ±0,33ab	0,89 ±0,53	1,53 ±0,79	1,08 ±0,53
	$p=0,126$			$p=0,026$			$p=0,010$			$p=0,219$		
Fronto zigE	Média ±DP			Mediana (1°Q/3°Q)			Média ±DP			Mediana (1°Q/3°Q)		
	0,34 ±0,68	-0,76 ±0,63	0,01 ±1,36	-0,05 -0,33/0,92	0,24 -0,08/0,68	0,10 -1,18/0,80	-0,01 ±1,42	0,39 ±0,50	0,27 ±0,84	0,91 0,76/2,03	1,06 0,67/1,61	1,33 0,52/2,93
	$p=0,221$			$p=0,768$			$p=0,781$			$p=0,970$		
OrbD	Mediana			Mediana			Média ±DP			Mediana		
	-0,05 -0,24/0,18	0,61 -0,03/3,68	0,12 -0,09/0,21	0,53 -0,25/0,74	0,30 -0,05/0,54	-0,39 -0,58/0,03	-1,03 ±0,94	-0,16 ±0,62	-0,06 ±0,76	0,99 0,88/1,96	0,84 0,38/3,91	0,53 0,34/1,30
	$p=0,441$			$p=0,058$			$p=0,053$			$p=0,146$		
OrbE	Mediana			Média ±DP			Mediana			Média ±DP		
	-0,19 -1,31/0,00	-0,06 -0,37/0,26	-0,32 -0,43/-0,10	0,16 ±1,07	0,08 ±0,50	-0,30 ±0,75	-1,19 -1,83/0,51	-0,40 -0,98/-0,20	-0,15 -0,89/0,17	1,92 ±1,14a	0,75 ±0,42b	0,98 ±0,52b
	$p=0,536$			$p=0,518$			$p=0,588$			$p=0,035$		
InfraD	Mediana			Média ±DP			Mediana			Média ±DP		
	0,02 -0,29/0,78	-0,85 -3,77/0,06	-0,10 -0,44/0,11	0,04 ±0,89	1,55 ±1,53	0,24 ±1,00	-0,57 -2,01/0,04	0,10 -0,69/1,00	0,02 -0,16/0,43	1,61 ±1,16	2,48 ±2,41	0,38 ±0,67
	$p=0,164$			$p=0,076$			$p=0,122$			$p=0,195$		
InfraE	Média ±DP			Média ±DP			Média ±DP			Média ±DP		
	-0,27 ±0,60	-0,16 ±0,82	-0,15 ±0,46	-0,20 ±0,75	0,96 ±1,38	0,29 ±0,87	-1,31 ±1,56a	0,07 ±0,83ab	0,09 ±0,75b	1,80 ±0,81	1,48 ±1,27	1,15 ±0,41
	$p=0,900$			$p=0,132$			$p=0,011$			$p=0,236$		
ZigD	Mediana			Média ±DP			Média ±DP			Média ±DP		
	-0,03 -0,35/1,10	1,16 -0,32/2,73	0,02 -0,15/0,37	0,89 ±1,52	0,08 ±1,17	0,14 ±0,53	-0,70 ±0,79	-0,75 ±1,19	-0,28 ±1,09	2,07 ±0,95	2,16 ±1,47	1,07 ±0,22
	$p=0,738$			$p=0,318$			$p=0,615$			$p=0,068$		
ZigE	Mediana			Média ±DP			Média ±DP			Mediana		
	0,06 -0,86/0,48	-0,14 -3,18/0,60	-0,13 -0,88/0,17	0,58 ±1,47	1,20 ±0,59	-0,14 ±1,34	-0,86 ±0,73	-0,64 ±1,03	-0,53 ±1,07	1,74 1,44/2,08	2,11 1,39/3,78	1,01 0,54/3,37
	$p=0,551$			$p=0,737$			$p=0,615$			$p=0,219$		
ponto A	Média ±DP			Mediana			Média ±DP			Mediana		
	-0,08 ±0,43	0,10 ±0,36	-0,30 ±0,40	0,63 -1,53/1,32	1,05 0,25/1,38	-0,14 -0,74/0,32	-2,42 ±1,64a	-0,66 ±0,64ab	-0,63 ±1,15b	2,60 1,48/4,40a	1,31 0,27/1,9ab	1,15 0,75/1,93b
	$p=0,243$			$p=0,173$			$p=0,021$			$p=0,037$		

Houve diferença estatística para variável FrontozigD entre os grupos NS(cresc) e CS(cresc.pós) para o componente y e entre os grupos NS(cresc) e CS(cres.pré) para o componente z. Enquanto no primeiro observou-se deslocamento posterior ou retrusão para o grupo constituído de pós operatório, no segundo observou-se deslocamento inferior para o componente z apenas no grupo NS(cresc). Para a variável OrbE, a distância 3D, demonstrou deslocamento significativamente maior no grupo NS(cresc) comparado aos demais. A variável InfraE apresentou deslocamento inferior significativamente maior no grupo NS(cresc) comparado ao CS(cresc.pós). A variável ponto A apresentou diferença estatística entre os grupos NS(cresc) e CS(cres.pós) tanto para o componente Z quanto 3D. O grupo CS(cres.pré) por sua vez não apresentou diferença para os grupos NS(cresc) e CS(cresc.pós). Numericamente no entanto, enquanto o deslocamento 3D foi de 2,60 no grupo NS(cresc), no grupo CS(cresc.pré), foi de apenas 1,3 mm.

As semitransparências e os mapas coloridos demonstrados na figura 18 representam a avaliação qualitativa dos resultados descritos acima. Nas semitransparências (imagens à esquerda) para o grupo NS(cresc) o vermelho representa T0NS e o branco T1NS. Para o grupo CS(cresc.pré), o vermelho representa T0 e o branco T1. Para o grupo CS(cresc.pós), o vermelho representa T2 e o branco T3.

A escala de cores dos mapas coloridos mostra o deslocamento anterior (crescimento) representado pela cor vermelha. O deslocamento posterior (perda de resultado ou remodelamento) está representado pela cor azul enquanto a cor verde representa nenhuma alteração.

Figura 18 – Semitransparências e mapas coloridos representam o crescimento do terço médio facial nos grupos estudados.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Desde os primeiros resultados de tratamento cirúrgico das grandes retrusões faciais presentes nas CS^{1,2}, várias questões ainda precisam ser melhor compreendidas. A estrutura anatômica sobre às quais as osteotomias são realizadas e seus efeitos em um esqueleto imaturo, na maioria das vezes, durante o período de crescimento craniofacial são algumas delas. Diferentes possibilidades de avaliação por imagem da morfologia craniofacial e refinamentos na abordagem cirúrgica ocorreram desde o tempo que Paul Tessier dedicava-se à dissecação de cadáveres e estudo da anatomia para realizar suas primeiras osteotomias e avanços faciais⁹⁴. No entanto, apesar dos inegáveis progressos no tratamento das CS, a grande variabilidade de comprometimento funcional e estético bem como os resultados cirúrgicos mais ou menos satisfatórios durante o crescimento desses pacientes desperta grande interesse naqueles que se dedicam ao tratamento dessas condições.

A seleção de 16 pacientes, de um total de 60 submetidos ao AFMDO em um período de 12 anos foi definida pela idade e disponibilidade de exames digitais. Permitiu-se assim avaliar as características morfológicas do terço médio facial de crianças em idade de maturação esquelética, que motivaram a indicação desse complexo procedimento e compará-las a um grupo de crianças não sindrômicas, de idade semelhante. A disponibilidade de um maior número de exames de TC de alguns dos pacientes incluídos na amostra e a sobreposição das imagens prévia e posteriormente à cirurgia possibilitou que o crescimento facial pudesse ser avaliado. Além disso, a possibilidade de confrontar-se esses dados de crescimento com os dados disponíveis do valioso grupo comparativo acompanhado por ortodontistas e submetido a TC com um intervalo médio de 1 ano, permitiu avaliar o real efeito que a cirurgia poderia exercer sobre o crescimento ou se esse já estava comprometido independentemente do AFMDO.

O objetivo, portanto, da utilização nesse trabalho de imagens e distâncias 3D bem como a sobreposição de imagens tomográficas em uma estrutura

estável como a base anterior do crânio foi avaliar, de forma confiável, como mudanças no tamanho, forma e deslocamento dos componentes faciais contribuíram para os resultados do tratamento cirúrgico e se comportaram durante o período de crescimento craniofacial. Da mesma forma, a representação dos resultados em superfícies 3D, semitransparências e mapas coloridos foram usados como recursos para uma análise qualitativa das diferentes variáveis estudadas.

Os resultados obtidos por meio de medidas lineares complementados por medidas 3D demonstraram, primordialmente, as diferenças morfológicas existentes entre os pacientes com CS e o grupo comparativo. Independentemente dos resultados obtidos com o AFMDO, trata-se de um procedimento cirúrgico realizado em uma estrutura de configuração morfológica anormal. Os diferentes dados obtidos por meio das dimensões da maxila, angulações da face e distâncias da sela compartilham dos mesmos resultados. Observou-se que as dimensões da maxila, principal estrutura do terço médio facial, estão diminuídas tanto em relação à largura quanto comprimento. Esses achados reforçam o conceito de que a maxila de pacientes com CS além de retrusa, é hipoplásica (Tabela 1 e 2). Essa afirmação no entanto, difere de estudo recente²⁰ em que se questiona o termo hipoplasia, frequentemente atribuído ao terço médio da face das CS. Ao afirmarem que a largura e volume da maxila de pacientes com SA e SC são normais, os autores desconsideraram as limitações encontradas em determinar-se com exatidão os limites da sutura zigomaticomaxilar, precocemente fusionada nas CS^{49,53,55} e utilizada como referência para largura, além da complexidade da estrutura óssea maxilar, com presença de seios mais ou menos pneumatizados, na determinação do volume ósseo. No presente estudo, os pontos utilizados para determinação da largura, basearam-se em trabalhos de expansão maxilar e mostraram-se de acurada marcação⁹⁵. Da mesma forma, a distância entre o ponto médio entre os processos pterigoideos e o ponto A foram assim definidos para mensuração do comprimento pois alguns pacientes com SA apresentavam fissura palatina, o que impedia a determinação da distância entre espinha nasal anterior e posterior. Os resultados obtidos convergem com a afirmação de que a falta de crescimento sutural da maxila e anormal padrão de remodelamento resultam em uma

estrutura óssea de dimensões reduzidas e com arquitetura desorganizada, como destacou Kreiborg.^{48,55}

Outro resultado a ser destacado é a projeção diminuída da maxila nos indivíduos com CS. Ao avaliar-se os ângulos faciais entre os diferentes pontos marcados na superfície óssea dos grupos CS(T1) e NS(T0), observou-se que o ângulo formado pelos pontos marcados na sutura frontozigomática bilateral e Nasion não demonstraram diferença estatisticamente significativa. O achado mais evidente no entanto, refere-se aos ângulos formados entre os pontos orbitários e ponto A e pontos zigomáticos e ponto A, em que se observou ângulos mais obtusos no grupo CS(T1) quando comparados aos não sindrômicos. Ou seja, a porção central da face dos pacientes com CS é menos projetada em relação às laterais especialmente na região inferior do terço médio facial (Tabela 3).

Dessa forma, é importante observar que além da evidente concavidade facial decorrente da acentuada discrepância maxilomandibular observada nas CS, existe um achatamento da projeção facial mais nitidamente observado em uma vista axial, dadas as angulações mais obtusas entre pontos laterais e centrais da face. Esse achado aparentemente é mais evidente nos pacientes com SA mas não é exclusivo dessa condição, como demonstrado na figura 13, em que as imagens utilizadas para ilustração dos ângulos do grupo CS(T1) e CS(T2) são de um paciente da amostra com SC. A projeção deficiente da porção central além de resultar em uma face achatada, possivelmente contribui negativamente com a diminuição do espaço aéreo posterior, implicado como um dos grandes fatores da SAOS, frequente em grande parte dos pacientes com CS⁸³.

O reconhecido cirurgião inglês David Dunaway e seu experiente grupo de cirurgia craniofacial⁸³ afirmam em seu trabalho que essa concavidade pode inclusive, acentuar-se ainda mais após o AFMDO pois devido à plasticidade do osso jovem, há uma tendência da face deformar-se no local de ação dos distratores. A força aplicada lateralmente nos distratores internos resultariam em um maior avanço nas partes laterais da face assim como, a DO com distratores externos, em que as forças de tração são exercidas quase que exclusivamente na região central da face, resultariam em um maior avanço nessa região. Os

resultados do presente estudo discordam dessas afirmações pois os ângulos não se alteraram após a cirurgia independentemente do tipo de distrator utilizado, interno ou externo. Soma-se a isso as medidas lineares e 3D realizadas antes e após o avanço em diferentes pontos centrais e laterais da face que não se diferenciaram substancialmente. Afirmações como essa, de que a concavidade da face pode piorar após o AFMDO com uso de distratores internos e de que a utilização de distratores externos favoreceria um maior avanço da região central, foi considerado por Marchac e Arnaud⁶⁸ como algo ocasional.

À semelhança de outros trabalhos^{10,12,80,83} que avaliaram seus resultados e inferiram ângulos faciais mais ou menos alterados por meio da diferença entre as distâncias entre a Sela e: espinha nasal anterior, pontos orbitários e zigomáticos, nesse trabalho também foram realizadas medidas a partir desse ponto fixo na base anterior do crânio. As medidas realizadas entre a Sela e pontos marcados na superfície óssea facial, possibilitaram mensurar algumas distâncias em relação aos pontos centrais e laterais da face, complementando os resultados já obtidos pelos ângulos acima descritos.

As distâncias diminuídas entre os pontos Sela e Nasion, estatisticamente diferentes, no grupo NS(T0) e CS(T1), eram esperadas pois além da retrusão evidente de terço médio observada nas CS, denota-se também uma base anterior do crânio mais curta, à semelhança da descrição de outros autores. Da mesma forma, foi verificado uma distância menor entre o ponto Sela e os pontos laterais da face (zigomáticos e ponto orbitário bilateral) quando comparados aos não síndrômicos. Maior diferença ainda foi observada entre o grupo NS(T0) e CS (T1) em relação ao ponto A, demonstrando a posição anormal que a maxila ocupa em relação à base do crânio. Por outro lado, em todas as distâncias mensuradas no grupo CS(T2) observou-se que os valores não apresentaram diferença estatística com o grupo NS(T0) e com erro alfa de 0.05, demonstrando que o avanço foi suficiente para atingir os valores de normalidade com alto poder estatístico. Sendo assim, as distâncias da sela aos pontos centrais e laterais da face no grupo de crianças não síndrômicas e nos pacientes previamente e logo após o AFMDO permitiram demonstrar as diferenças entre os grupos e os índices de normalidade atingidos com o avanço (Gráficos 1-12).

Por outro lado, observou-se que o SNA do grupo NS(T0) coincidiu com a norma para esse ângulo⁹⁶, enquanto que os pacientes do grupo CS(T1) apresentaram ângulos mais agudos. A diferença estatisticamente significativa entre os grupos reforça os achados de retrusão acentuada do terço médio comparada com pacientes não afetados. O SNA do grupo CS(T2) por sua vez, não apresentou diferença estatística para ambos os grupos NS(T0) e CS(T1). A normalização dessa variável não era esperada uma vez que o ponto Nasion e o ponto A estão incluídos no bloco osteotomizado, diferentemente da osteotomia LFIII, em que o ponto Nasion permanece fixo enquanto o ponto A avança com a DO (Figura 14).

A diminuição espacial da maxila e achatamento das estruturas centrais em relação às laterais, invariavelmente expõem as limitações do AFMDO frente a um terço médio dismórfico. Isso porque, como demonstrado, o AFMDO é um procedimento que corrige a deformidade sagital da face e crânio através de um avanço em que a configuração das estruturas faciais não se alteram com o movimento esquelético. Alguns autores, observando essas limitações, tem proposto osteotomias associadas ou mesmo osteotomias alternativas no sentido de normalizar a concavidade axial além da sagital dos pacientes com CS^{11,18,71,80,81,84}. A osteotomia do tipo bipartição facial, já estabelecida como tratamento cirúrgico do hiperteleorbitismo⁸², tem sido indicada, mais frequentemente na SA, por alguns cirurgiões combinada ao AFMDO por proporcionar além da correção da distância aumentada entre os olhos, um maior avanço da região central da face^{11,12,83}. Raposo-Amaral⁸⁵, em publicação muito ilustrativa da evolução da técnica de osteotomia em monobloco, descreve o tratamento cirúrgico de 3 indivíduos com SC da mesma família sendo um deles, submetido à cirurgia combinada de AFMDO e bipartição facial. As considerações dos autores aproximam-se das afirmações de Kumar⁸⁴, que é incisivo ao afirmar que pacientes que necessitam de correção da concavidade facial com ou sem hiperteleorbitismo ou distopia são candidatos ideais para a bipartição facial combinada ao AFMDO. Além disso, a combinação de AFMDO e osteotomia do tipo Le Fort II proposta por Taylor^{18,97} com o objetivo de obter-se diferentes avanços do terço médio e superior da face e a osteotomia do tipo Le Fort II

associada ao reposicionamento zigomático descrita por Hopper^{71,80} também são exemplos da continua busca pela melhora do contorno facial nas CS.

Essas indicações, no entanto, apontam no sentido contrário daqueles que em função das complicações atribuídas ao AFMDO, não o adotam como técnica de escolha^{3,14-17}. Ou seja, enquanto alguns optam pelo tratamento com avanço fronto orbitário em uma idade mais precoce e LFIII associado a DO mais tardiamente, outros já assumem a postura de somar outras osteotomias à suficientemente complexa osteotomia em monobloco. Obviamente que não se deve subestimar a complexidade e o alto potencial de morbimortalidade do AFMDO que pode ser substancialmente aumentado pela combinação de osteotomias como a bipartição facial. No entanto, os resultados desse trabalho convergem com os propósitos desses cirurgições em corrigir a concavidade facial além do perfil sagital, uma vez que os ângulos axiais alterados e a configuração morfológica anormal da maxila não se alteraram com o AFMDO.

Os resultados semelhantes obtidos de pontos bilaterais bem como a diferença média inferior a 1 mm observada para os deslocamentos laterais definidos pelo componente x, demonstraram que o avanço obtido ao final da distração obedeceu um padrão comum de deslocamento horizontal (componente y) com substancial deslocamento vertical (componente z) associado. Esses achados foram observados tanto para os pontos de maior destaque do terço médio facial, como o ponto A e Nasion quanto aos demais pontos avaliados ao final da distração (Tabela 4 e Gráfico 13).

O padrão de deslocamento descrito acima: anteroinferior, não parece ser acompanhado de grandes rotações no sentido horário ou anti-horário do segmento submetido à distração a partir de um centro de resistência na face como alertado por McCarthy⁹⁸. Ou seja, por meio das distâncias lineares 3D entre o pré e pós-operatório observou-se que as medidas dos diferentes pontos, superiores/inferiores e laterais/centrais diferem discretamente. Independente do distrator utilizado, a força de tração ou avanço aparentemente coincidiu com o centro de resistência da face evitando assim que a porção superior avançasse muito em relação a maxila ou vice-versa.

A comparação de resultados de avanço torna-se difícil pois os critérios adotados assim como os pontos de referência medidos diferem entre os

trabalhos. No entanto, ao compararmos o resultado de avanço obtido através de medidas lineares como Sela-Nasion e Sela-ponto A observados mais frequentemente, com os resultados dessa amostra, observou-se que a média de avanço coincide com os resultados desses estudos^{19,83}. Nesse trabalho os resultados coincidentes entre as medidas de diferença de distância linear 3D Sela-ponto A de T1 para T2 e a distância entre as superfícies de T1 e T2 sobrepostas através de pontos correspondentes reforçam a confiabilidade do método e a semelhança com os resultados de outros trabalhos.^{11,83} Esses resultado somados mais uma vez denotam a aparente normalização de parâmetros craniométricos com o avanço. Diferentemente do que foi descrito por alguns autores, não se observou um maior avanço nas porções laterais ou centrais da face tanto a partir da avaliação das distâncias quanto pelos mapas coloridos⁸³.

Outro aspecto a ser considerado quanto à magnitude do avanço obtido, refere-se à idade média dos pacientes submetidos ao AFMDO nessa amostra. Diferentemente de outros pacientes que, dada às condições clínicas impostas pela CS, necessitaram de indicação muito precoce e por isso foram excluídos desse trabalho, esse grupo eventualmente apresentava um comprometimento menor, uma vez que a condição clínica permitiu uma abordagem cirúrgica mais tardia. A média de idade influenciou também no número de indicações de AFMDO com distratores externos, pois crianças acima de 5 anos toleram mais facilmente o dispositivo externo.

Mais do que discutir-se quais são os resultados, preferência de indicação e complicações decorrentes das diferentes osteotomias do terço médio da face, são as incertezas quanto ao comportamento de uma estrutura esquelética em maturação submetida a esses procedimentos. Publicações de séries de pacientes submetidos ao avanço do terço médio, seja LFIII ou monobloco associado à DO, com seguimento de 10 a 20 anos são unânimes em afirmar que o crescimento craniofacial após a cirurgia é interrompido^{12,55-57,63}. No entanto, informações quanto ao crescimento craniofacial nas CS previamente aos avanços são escassos. Kreiborg^{53,55,99} nos anos oitenta e Meazzini⁵⁶ mais recentemente avaliaram o crescimento pré-operatório de pacientes com CS a partir da sobreposição de teleradiografias laterais e traçados cefalométricos e

ambos, afirmaram que a maxila não se desloca anteriormente em relação à base anterior do crânio e as mudanças observadas durante o período de observação resultaram apenas de um remodelamento anormal na superfície óssea. Os resultados das medidas bem como os mapas coloridos do grupo CS(cresc.pré) permitiram algumas considerações muito informativas sobre o comportamento do terço médio da face durante o crescimento, apesar das limitações decorrentes do tamanho da amostra. Em duas variáveis de análise, sendo uma delas o ponto FrontozigD, houve diferença estatisticamente significativa no componente z entre o grupo NS(cresc) e o grupo CS(cresc.pré) Diferença estatística também foi observada para a distância linear 3D do ponto OrbE entre os grupos.

O resultado encontrado para o componente z (vertical) do ponto A, principal ponto de avaliação na maxila, não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os grupos NS(cresc) e CS(cresc.pré). No entanto, o deslocamento inferior maior observado nos não síndrômicos coincide com o comportamento da maxila durante o crescimento normal da face. Da mesma forma, os valores encontrados para a distância linear 3D do ponto A foram estatisticamente diferentes entre grupos, porém sem diferença novamente entre os grupos NS(cresc) e CS(cresc.pré) sendo que no primeiro, o deslocamento resultante foi de 2,60 mm enquanto no grupo de pacientes com CS previamente ao avanço, foi de apenas metade disso, 1,31 mm. As variáveis com diferença significativa entre os grupos demonstraram, apesar de esparsos, que quando houve diferença entre grupos, o grupo NS(cresc) apresentou deslocamento 3D, anterior e inferior maior comparado aos demais. Da mesma forma que deslocamento posterior ou superior não foi observado nesse grupo. Os mapas coloridos de ambos os grupos reforçam os resultados numéricos que demonstram o prejuízo de crescimento de um grupo em relação ao outro (Figura 18).

Para o grupo CS(cresc.pós), por sua vez, não havia pretensão de se encontrar resultados que demonstrassem crescimento do terço médio, dado o período limitado de observação. No entanto, os valores observados, coincidem com os dados apresentados na literatura de que o movimento esquelético é estável ao longo de pelo menos 1 ano após a parada da DO e período de consolidação. Diferença estatisticamente significativa para o componente z

(vertical) e distância 3D do ponto A foi observada entre os grupos NS(T0) e CS(cresc.pós), o que demonstra o prejuízo de crescimento desses pacientes submetidos ao AFMDO comparados a crianças com crescimento craniofacial normal (Figura 18).

Os achados de crescimento da maxila próximos ao normal observados por Bachmayer⁵⁷ podem ser questionados pois os autores, diferentemente desse trabalho, utilizaram como referência de distância um ponto na base posterior do crânio, onde o crescimento aparentemente é menos afetado que a base anterior nas CS. Baseando-se nesse conceito, aparentemente deformado, de crescimento normal pré operatório e ausência desse no pós operatório, autores como McCarthy⁶³ passaram a afirmar que uma possível lesão em centros de crescimento da maxila como a fissura pterigomaxilar, frequentemente denominada de maneira errônea como sutura, alterariam esse processo. O que foi observado no presente estudo, de forma inédita pelo que pode ser observado na literatura, uma vez que se baseou em sobreposição de imagens tomográficas, aproxima-se dos achados de sobreposição de teleradiografias laterais de Kreiborg e Meazzini.^{53,55,56} O crescimento aparentemente está comprometido independente da cirurgia.

Diferentes fatores convergem para o prejuízo de crescimento observado nesses pacientes. Apesar das evidências de que as suturas cranianas e a base do crânio participem ativamente do processo anormal de crescimento que resultará em uma face severamente comprometida em indivíduos com CS, outros fatores estão implicados no crescimento facial. Recentes publicações^{86,88,89} tem demonstrado que a fusão prematura de estruturas como a sincondrose esfenoccipital na base do crânio, respondem por retrusões mais acentuadas do terço médio da face. A presença marcante de fusão precoce de suturas faciais observada pelos autores nessa amostra, mas que não é objeto de estudo nesse trabalho associada a recentes estudos em modelos animais,^{38,42} sugerem que o processo sinostótico não é restrito às suturas cranianas e base do crânio. Acredita-se que as suturas faciais fusionadas precocemente participem ativamente do processo de crescimento anormal da face desses indivíduos uma vez que sofrem ação direta do FGFR.

Curiosamente, independente da evolução observada tanto nas técnicas de AFMDO bem como dos métodos de avaliação por imagem, invariavelmente existe a necessidade de recorrer-se a práticas consideradas antigas, mas que no entanto, se parecem cada vez mais atuais. Assim, as alterações morfológicas da face de indivíduos com CS sinaliza uma possível necessidade de associarmos uma osteotomia descrita no final dos anos 70 do tipo bipartição facial, para corrigir-se angulações que conferem uma concavidade acentuada da face, não corrigidas pelo AFMDO isoladamente. Da mesma forma, independente dos programas de sobreposição de imagem cada vez mais automatizados, de mapas coloridos e distâncias 3D, algumas limitações quanto à necessidade de recorrer-se a medidas cefalométricas tradicionais e marcação manual dos pontos devem ser consideradas. Embora existam características clínicas específicas que diferenciam as SA, SC e SP, a inclusão de pacientes com diferentes diagnósticos clínicos de CS em um mesmo grupo justificou-se pelo propósito de se estudar a morfologia de uma condição rara, em idade específica, diante de um procedimento complexo, realizado em centros selecionados de cirurgia craniofacial. A individualização de cada condição tornaria pouco provável uma análise estatística. A realização da osteotomia na porção anterior da base do crânio, estrutura utilizada como referência para aplicação do método, não inviabilizou a sobreposição de imagens da mesma forma que pela própria característica das CS, de fechamento precoce das suturas, aparentemente se pareceu uma referência estável mesmo em idade mais precoce que o habitual. As imagens de TC de feixe cônico do grupo comparativo foram utilizadas pois já haviam sido adquiridas previamente ao estudo e não comprometeram as avaliações a que esse estudo se propunha devido as características de aquisição do exame.

Os diferentes resultados apresentados nesse trabalho demonstram que, estamos diante de uma face com morfologia anormal, em posição anormal, que cresce pouco e que, após o AFMDO, sua posição é corrigida sem, no entanto, alterar a sua configuração. Embora o AFMDO apresente suas limitações especialmente no que se refere à correção da acentuada concavidade facial observada nesses pacientes, a harmonia facial e principalmente, o ganho funcional são inquestionáveis. Espera-se que os achados desse trabalho

contribuam de forma original ao estado da arte da CS e seu tratamento, acreditando-se que, pelo menos parcialmente possa-se atingir as três principais razões que motivam o tratamento das disostoses craniofaciais: melhora funcional, morfológica e psicológica.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

- A maxila de indivíduos com CS é menor em comprimento e largura comparado a indivíduos não síndrômicos.
- Os ângulos faciais demonstraram uma face com convexidade diminuída axialmente e menor projeção da porção central nas CS comparados aos não síndrômicos, que não se alteraram com o AFMDO. A retrusão do terço médio nas CS foi demonstrada pelo SNA diminuído em comparação com o grupo não síndrômico.
- Distâncias entre pontos de referência na base anterior do crânio e pontos marcados na superfície óssea do terço médio da face demonstraram diminuição em todas as medidas para as CS, que foram corrigidas e alcançaram valores semelhantes ao grupo comparativo após o AFMDO.
- A magnitude do avanço foi dada por um maior componente horizontal do que vertical, aproximando-se dos valores do grupo comparativo.
- O crescimento pré-operatório do terço médio da face aparentemente é prejudicado quando comparado a medidas do grupo não síndrômico.
- Estabilidade do avanço e prejuízo do crescimento do terço médio foi observado no período pós-operatório comparado ao grupo não síndrômico.

8 ANEXOS

8.1 Anexo A - Parecer consubstanciado do comitê de ética (HCFMUSP)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: APLICAÇÃO CLÍNICA DE IMAGENS TRIDIMENSIONAIS NA AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS DOS AVANÇOS FACIAIS NAS CRANIOSSINOSTOSES

Pesquisador: Nivaldo Alonso

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 07704212.6.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 150.017

Data da Relatoria: 07/11/2012

Apresentação do Projeto:

O projeto de pesquisa propõe analisar os resultados dos avanços faciais nas craniossinostoses síndrômicas através de imagens tridimensionais, tanto retrospectivamente como prospectivamente em futuros pacientes tratados no Hospital das Clínicas.

Objetivo da Pesquisa:

O estudo objetiva verificar os resultados e a estabilidade do terço médio da face em pacientes portadores de craniossinostose síndrômica, submetidos a tratamento cirúrgico, através da sobreposição de imagens tomográficas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O tratamento e os exames realizados não dependem da pesquisa e por isso não há risco adicional pela pesquisa. Ela utilizará técnicas refinadas de análise das imagens tomográficas obtidas dentro do tratamento padrão dos pacientes.

Os possíveis benefícios são validar o método para esse controle de tratamento e eventualmente para o indivíduo por um melhor controle de imagem de seu tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa não apresenta impedimentos éticos. Ele tem finalidade acadêmica para fins de doutorado e parte do tratamento das imagens será desenvolvido sob supervisão de pesquisador estrangeiro na Universidade de Michigan (USA). Essa colaboração estrangeira não implica em envio de material biológico, não coloca em risco pacientes, não conflita com legislação e constitui

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP **Município:** SAO PAULO

Telefone: (11)2661-6442

Fax: (11)2661-6442

E-mail: marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

suporte intelectual.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Devidamente apresentados

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há impedimentos éticos ou pendências documentais

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO PAULO, 21 de Novembro de 2012

Assinador por:

Luiz Eugênio Garcez Leme
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP **Município:** SAO PAULO

Telefone: (11)2661-6442

Fax: (11)2661-6442

E-mail: marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

8.2 Anexo B - Parecer consubstanciado do comitê de ética (HUCFF/UFRJ)

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ))

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de síndromes craniofaciais por meio de imagens de tomografias

Pesquisador: Antônio Carlos de Oliveira Ruellas

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 41227715.8.1001.5257

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Patrocinador Principal: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 971.935

Data da Relatoria: 05/03/2015

Apresentação do Projeto:

Protocolo 021-15. Respostas recebidas em 17.2.2015.

Documentos anexados à Plataforma em 17/02/2015 e analisados:

- PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_445735.pdf;
- Resposta ao parecer emitido pelo CEP HUCFF, número 954803.doc.

Objetivo da Pesquisa:

Ver Parecer Consubstanciado do CEP nº 954.803, de 13/02/2015.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Ver Parecer Consubstanciado do CEP nº 954.803, de 13/02/2015.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Ver Parecer Consubstanciado do CEP nº 954.803, de 13/02/2015.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Ver Parecer Consubstanciado do CEP nº 954.803, de 13/02/2015.

Recomendações:

Ver Parecer Consubstanciado do CEP nº 954.803, de 13/02/2015.

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 01D-46

Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913

UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ)

Continuação do Parecer: 971.935

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Análise 1:

O pesquisador informa que o estudo é composto por tomografias computadorizadas, que serão acessados no banco de dados da Faculdade de Odontologia da UFRJ, obtidas anteriormente, para fins de avaliação ortodôntica em estudos já realizados.

É necessário esclarecer entretanto, se o banco de dados citado, trata-se de um Biobanco. Caso seja, é indispensável o encaminhamento da aprovação do mesmo. Vide RESOLUÇÃO CNS Nº 441 de 12 DE MAIO DE 2011.

Resposta 1:

Não se trata de um Biobanco. Trata-se do arquivo de dados dos pacientes da clínica do curso de Pós-graduação em Ortodontia da FO-UFRJ onde os dados secundários serão acessados. É o mesmo arquivo que foi acessado (e ainda está sendo acessado) para trabalho prévio aprovado pelo CEP HUCFF 931.414 em 14/01/2015. Como o pesquisador principal na UFRJ é o mesmo no presente trabalho e no anterior, o pesquisador não necessitaria acessar o banco de dados novamente.

Análise 2:

Pendência atendida.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

1. De acordo com o item X.1.3.b, da Resolução CNS n.º 466/12, o pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais que permitam ao CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos.
2. Eventuais emendas (modificações) ao protocolo devem ser apresentadas, com justificativa, ao CEP, de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada.

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-913
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 Fax: (21)3938-2481 E-mail: cep@hucff.ufrj.br

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

- 1 Tessier P. [Total facial osteotomy. Crouzon's syndrome, Apert's syndrome: oxycephaly, scaphocephaly, turriccephaly]. *Ann Chir Plast.* 1967;12(4):273-86.
- 2 Ortiz-Monasterio F dCA, Carrillo A. Advancement of the orbits and the midface in one piece, combined with frontal repositioning, for the correction of Crouzon's deformities. *. Plastic and Reconstructive Surgery.* 1978;61(4):507-16.
- 3 Marchac D, Arnaud E. Midface surgery from Tessier to distraction. *Childs Nerv Syst.* 1999;15(11-12):681-94.
- 4 Polley JW, Figueroa AA, Charbel FT, Berkowitz R, Reisberg D, Cohen M. Monobloc craniomaxillofacial distraction osteogenesis in a newborn with severe craniofacial synostosis: a preliminary report. *J Craniofac Surg.* 1995;6(5):421-3.
- 5 Cohen MM MR. *Craniosynostosis: diagnosis, evaluation, and management.* : JHU Press; 2000.
- 6 Bradley JP, Gabbay JS, Taub PJ, Heller JB, O'Hara CM, Benhaim P, et al. Monobloc advancement by distraction osteogenesis decreases morbidity and relapse. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118(7):1585-97.
- 7 Cohen SR, Rutrick RE, Burstein FD. Distraction osteogenesis of the human craniofacial skeleton: initial experience with new distraction system. *J Craniofac Surg.* 1995;6(5):368-74.
- 8 Passos-Bueno MR, Wilcox WR, Jabs EW, Sertie AL, Alonso LG, Kitoh H. Clinical spectrum of fibroblast growth factor receptor mutations. *Hum Mutat.* 1999;14(2):115-25.
- 9 Cohen MM, Jr. Sutural biology and the correlates of craniosynostosis. *Am J Med Genet.* 1993;47(5):581-616.
- 10 Ahmad F, Cobb AR, Mills C, Jones BM, Hayward RD, Dunaway DJ. Frontofacial monobloc distraction in the very young: a review of 12 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129(3):488e-97e.
- 11 Greig AV, Britto JA, Abela C, Witherow H, Richards R, Evans RD, et al. Correcting the typical Apert face: combining bipartition with monobloc distraction. *Plast Reconstr Surg.* 2013;131(2):219e-30e.
- 12 Gwanmesia I, Jeelani O, Hayward R, Dunaway D. Frontofacial advancement by distraction osteogenesis: a long-term review. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135(2):553-60.

-
- 13 Witherow H, Dunaway D, Evans R, Nischal KK, Shipster C, Pereira V, et al. Functional outcomes in monobloc advancement by distraction using the rigid external distractor device. *Plast Reconstr Surg*. 2008;121(4):1311-22.
 - 14 Fearon JA. The Le Fort III osteotomy: to distract or not to distract? *Plast Reconstr Surg*. 2001;107(5):1091-103; discussion 104-6.
 - 15 Fearon JA, Podner C. Apert syndrome: evaluation of a treatment algorithm. *Plast Reconstr Surg*. 2013;131(1):132-42.
 - 16 Fearon JA, Rhodes J. Pfeiffer syndrome: a treatment evaluation. *Plast Reconstr Surg*. 2009;123(5):1560-9.
 - 17 Fearon JA, Whitaker LA. Complications with facial advancement: a comparison between the Le Fort III and monobloc advancements. *Plast Reconstr Surg*. 1993;91(6):990-5.
 - 18 Tahiri Y, Taylor J. An Update on Midface Advancement Using Le Fort II and III Distraction Osteogenesis. *Semin Plast Surg*. 2014;28(4):184-92.
 - 19 Antunes RB, Camilo AA, da Silva AM, da Silva JV, Alonso N. Assessment of orbital volume in frontofacial advancements. *J Craniofac Surg*. 2015;26(3):843-8.
 - 20 Forte AJ, Alonso N, Persing JA, Pfaff MJ, Brooks ED, Steinbacher DM. Analysis of midface retrusion in Crouzon and Apert syndromes. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134(2):285-93.
 - 21 Forte AJ, Steinbacher DM, Persing JA, Brooks ED, Andrew TW, Alonso N. Orbital Dysmorphology in Untreated Children with Crouzon and Apert Syndromes. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(5):1054-62.
 - 22 Antunes RB. *Avaliação do volume orbitário nos avanços frontofaciais*. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2014.
 - 23 Cevidanes LH, Gomes LR, Jung BT, Gomes MR, Ruellas AC, Goncalves JR, et al. 3D superimposition and understanding temporomandibular joint arthritis. *Orthod Craniofac Res*. 2015;18 Suppl 1:18-28.
 - 24 Cevidanes LH, Heymann G, Cornelis MA, DeClerck HJ, Tulloch JF. Superimposition of 3-dimensional cone-beam computed tomography models of growing patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2009;136(1):94-9.
 - 25 Cevidanes LH, Motta A, Proffit WR, Ackerman JL, Styner M. Cranial base superimposition for 3-dimensional evaluation of soft-tissue changes. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2010;137(4 Suppl):S120-9.

-
- 26 Cevidanes LH, Oliveira AE, Grauer D, Styner M, Proffit WR. Clinical application of 3D imaging for assessment of treatment outcomes. *Semin Orthod*. 2011;17(1):72-80.
- 27 da Motta AT, de Assis Ribeiro Carvalho F, Oliveira AE, Cevidanes LH, de Oliveira Almeida MA. Superimposition of 3D cone-beam CT models in orthognathic surgery. *Dental Press J Orthod*. 2010;15(2):39-41.
- 28 Grauer D, Cevidanes LS, Proffit WR. Working with DICOM craniofacial images. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2009;136(3):460-70.
- 29 Hino CT, Cevidanes LH, Nguyen TT, De Clerck HJ, Franchi L, McNamara JA, Jr. Three-dimensional analysis of maxillary changes associated with facemask and rapid maxillary expansion compared with bone anchored maxillary protraction. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2013;144(5):705-14.
- 30 Kreiborg S, Cohen MM, Jr. Is craniofacial morphology in Apert and Crouzon syndromes the same? *Acta Odontol Scand*. 1998;56(6):339-41.
- 31 APERT En. De l'acrocéphalosyndactylie. *Bulletins et mémoires de la société des hôpitaux de Paris*. 1906;23(3):1310-30.
- 32 Peterson SJ, Pruzansky S. Palatal anomalies in the syndromes of Apert and Crouzon. *Cleft Palate J*. 1974;11:394-403.
- 33 Peterson-Falzone SJ, Pruzansky S, Parris PJ, Laffer JL. Nasopharyngeal dysmorphology in the syndromes of Apert and Crouzon. *Cleft Palate J*. 1981;18(4):237-50.
- 34 Crouzon O. Dysostose cranio-faciale héréditaire. *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*. 1912;33(33):545-55.
- 35 Pfeiffer RA. [Dominant Hereditary Acrocephalosyndactylia]. *Z Kinderheilkd*. 1964;90:301-20.
- 36 Cohen MM, Jr. Pfeiffer syndrome update, clinical subtypes, and guidelines for differential diagnosis. *Am J Med Genet*. 1993;45(3):300-7.
- 37 Robin NH, Falk MJ, Haldeman-Englert CR. FGFR-Related Craniosynostosis Syndromes. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al., editors. *Gene Reviews(R)*. Seattle (WA)1993.
- 38 Heuze Y, Martinez-Abadias N, Stella JM, Arnaud E, Collet C, Garcia Fructuoso G, et al. Quantification of facial skeletal shape variation in fibroblast growth factor receptor-related craniosynostosis syndromes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014;100(4):250-9.

-
- 39 Robin NH, Falk MJ, Haldeman-Englert CR. FGFR-Related Craniosynostosis Syndromes. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews(R)*. Seattle (WA)1993.
- 40 Ornitz DM, Marie PJ. FGF signaling pathways in endochondral and intramembranous bone development and human genetic disease. *Genes Dev*. 2002;16(12):1446-65.
- 41 Passos-Bueno MR, Serti Eacute AE, Jehee FS, Fanganiello R, Yeh E. Genetics of craniosynostosis: genes, syndromes, mutations and genotype-phenotype correlations. *Front Oral Biol*. 2008;12:107-43.
- 42 Martinez-Abadias N, Percival C, Aldridge K, Hill CA, Ryan T, Sirivunnabood S, et al. Beyond the closed suture in apert syndrome mouse models: evidence of primary effects of FGFR2 signaling on facial shape at birth. *Dev Dyn*. 2010;239(11):3058-71.
- 43 Calandrelli R, D'Apolito G, Gaudino S, Stefanetti M, Massimi L, Di Rocco C, et al. Radiological assessment of skull base changes in children with syndromic craniosynostosis: role of "minor" sutures. *Neuroradiology*. 2014;56(10):865-75.
- 44 Purushothaman R, Cox TC, Maga AM, Cunningham ML. Facial suture synostosis of newborn *Fgfr1*(P250R/+) and *Fgfr2*(S252W/+) mouse models of Pfeiffer and Apert syndromes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91(7):603-9.
- 45 Rice DP, Rice R, Thesleff I. *Fgfr* mRNA isoforms in craniofacial bone development. *Bone*. 2003;33(1):14-27.
- 46 Britto JA, Evans RD, Hayward RD, Jones BM. From genotype to phenotype: the differential expression of FGF, FGFR, and TGFbeta genes characterizes human cranioskeletal development and reflects clinical presentation in FGFR syndromes. *Plast Reconstr Surg*. 2001;108(7):2026-39; discussion 40-6.
- 47 Martinez-Abadias N, Holmes G, Pankratz T, Wang Y, Zhou X, Jabs EW, et al. From shape to cells: mouse models reveal mechanisms altering palate development in Apert syndrome. *Dis Model Mech*. 2013;6(3):768-79.
- 48 Kreiborg S. Crouzon Syndrome. A clinical and roentgencephalometric study. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl*. 1981;18:1-198.
- 49 Kreiborg S, Bjork A. Description of a dry skull with Crouzon syndrome. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1982;16(3):245-53.
- 50 Kreiborg S, Marsh JL, Cohen MM, Jr., Liversage M, Pedersen H, Skovby F, et al. Comparative three-dimensional analysis of CT-scans of the calvaria and cranial base in Apert and Crouzon syndromes. *J Craniomaxillofac Surg*. 1993;21(5):181-8.

-
- 51 Enlow DH. *Handbook of facial growth*. Philadelphia: WB Saunders; 1975.
- 52 Enlow DH, DiGangi D, McNamara JA, Jr., Mina M. An evaluation of the morphogenic and anatomic effects of the functional regulator utilizing the counterpart analysis. *Eur J Orthod*. 1988;10(3):192-202.
- 53 Kreiborg S, Aduss H. Pre- and postsurgical facial growth in patients with Crouzon's and Apert's syndromes. *Cleft Palate J*. 1986;23 Suppl 1:78-90.
- 54 Tessier P. The definitive plastic surgical treatment of the severe facial deformities of craniofacial dysostosis. Crouzon's and Apert's diseases. *Plast Reconstr Surg*. 1971;48(5):419-42.
- 55 Kreiborg S. Craniofacial growth in plagiocephaly and Crouzon syndrome. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1981;15(3):187-97.
- 56 Meazzini MC, Mazzoleni F, Caronni E, Bozzetti A. Le Fort III advancement osteotomy in the growing child affected by Crouzon's and Apert's syndromes: presurgical and postsurgical growth. *J Craniofac Surg*. 2005;16(3):369-77.
- 57 Bachmayer DI, Ross RB, Munro IR. Maxillary growth following LeFort III advancement surgery in Crouzon, Apert, and Pfeiffer syndromes. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1986;90(5):420-30.
- 58 McCarthy JG, La Trenta GS, Breitbart AS, Grayson BH, Bookstein FL. The Le Fort III advancement osteotomy in the child under 7 years of age. *Plast Reconstr Surg*. 1990;86(4):633-46; discussion 47-9.
- 59 Kaban LB, WB, Conover M, Will L, Mulliken JB, Murray JE. Midface position after LeFort III advancement. *Plastic Reconstructive Surgery*. 1984;73(5):758-67.
- 60 Alonso N, GD, Lima DSC, Câmara PRP, Matushita H, Ferreira MC. . Distraction osteogenesis of the midface with rigid external distractors: preliminary experience in two cases. . *Braz J Craniomaxillofac Surg*. 2003;6:7-12.
- 61 Lima DSC, Alonso N, Câmara PRP, Goldenberg DC. Evaluation of cephalometric points in midface bone lengthening with the use of a rigid external device in syndromic craniosynostosis patients. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2009;75:395-406.
- 62 Shetye PR, Davidson EH, Sorkin M, Grayson BH, McCarthy JG. Evaluation of three surgical techniques for advancement of the midface in growing children with syndromic craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(3):982-94.
- 63 Warren SM, Shetye PR, Obaid SI, Grayson BH, McCarthy JG. Long-term evaluation of midface position after Le Fort III advancement: a 20-plus-year follow-up. *Plast Reconstr Surg*. 2012;129(1):234-42.

-
- 64 Fearon JA. Halo distraction of the Le Fort III in syndromic craniosynostosis: a long-term assessment. *Plast Reconstr Surg*. 2005;115(6):1524-36.
- 65 Ko EW, Chen PK, Tai IC, Huang CS. Fronto-facial monobloc distraction in syndromic craniosynostosis. Three-dimensional evaluation of treatment outcome and facial growth. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012;41(1):20-7.
- 66 Hopper RA, Sandercoe G, Woo A, Watts R, Kelley P, Ettinger RE, et al. Computed tomographic analysis of temporal maxillary stability and pterygomaxillary generate formation following pediatric Le Fort III distraction advancement. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(5):1665-74.
- 67 Oyama A, Arnaud E, Marchac D, Renier D. Reossification of cranium and zygomatic arch after monobloc frontofacial distraction advancement for syndromic craniosynostosis. *J Craniofac Surg*. 2009;20 Suppl 2:1905-9.
- 68 Marchac A, Arnaud E. Cranium and midface distraction osteogenesis: current practices, controversies, and future applications. *J Craniofac Surg*. 2012;23(1):235-8.
- 69 Taylor BA, Brace M, Hong P. Upper airway outcomes following midface distraction osteogenesis: a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014;67(7):891-9.
- 70 Alonso N CA, Hallinan MP. Achados Polissonográficos em pacientes com Síndromes de Apert e Crouzon. *Revista Brasileira de Cirurgia Craniomaxilofacial*. 2009;12(3):98-104.
- 71 Hopper RA. New trends in cranio-orbital and midface distraction for craniofacial dysostosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;20(4):298-303.
- 72 Fearon JA. Treatment of the hands and feet in Apert syndrome: an evolution in management. *Plast Reconstr Surg*. 2003;112(1):1-12; discussion 3-9.
- 73 Tessier P, Guiot G, Rougerie J, Delbet JP, Pastoriza J. [Cranio-naso-orbito-facial osteotomies. Hypertelorism]. *Ann Chir Plast*. 1967;12(2):103-18.
- 74 Gillies H, Harrison SH. Operative correction by osteotomy of recessed malar maxillary compound in a case of oxycephaly. *Br J Plast Surg*. 1950;3(2):123-7.
- 75 McCarthy JG, Schreiber J, Karp N, Thorne CH, Grayson BH. Lengthening the human mandible by gradual distraction. *Plast Reconstr Surg*. 1992;89(1):1-8; discussion 9-10.
- 76 McCarthy JG, Stelnicki EJ, Mehrara BJ, Longaker MT. Distraction osteogenesis of the craniofacial skeleton. *Plast Reconstr Surg*. 2001;107(7):1812-27.

-
- 77 Chin M, Toth BA. Le Fort III advancement with gradual distraction using internal devices. *Plast Reconstr Surg*. 1997;100(4):819-30; discussion 31-2.
- 78 Iannetti G, Ramieri V, Pagnoni M, Fadda MT, Cascone P. Le Fort III external midface distraction: surgical outcomes and skeletal stability. *J Craniofac Surg*. 2012;23(3):896-900.
- 79 Goldstein JA, Paliga JT, Taylor JA, Bartlett SP. Complications in 54 frontofacial distraction procedures in patients with syndromic craniosynostosis. *J Craniofac Surg*. 2015;26(1):124-8.
- 80 Hopper RA, Kapadia H, Morton T. Normalizing facial ratios in apert syndrome patients with Le Fort II midface distraction and simultaneous zygomatic repositioning. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132(1):129-40.
- 81 Paliga JT, Goldstein JA, Storm PB, Taylor JA. Monobloc minus Le Fort II for single-stage treatment of the Apert phenotype. *J Craniofac Surg*. 2013;24(4):1380-2.
- 82 Van der Meulen JC. Medial faciotomy. *Br J Plast Surg*. 1979;32(4):339-42.
- 83 Ponniah AJ, Witherow H, Richards R, Evans R, Hayward R, Dunaway D. Three-dimensional image analysis of facial skeletal changes after monobloc and bipartition distraction. *Plast Reconstr Surg*. 2008;122(1):225-31.
- 84 Kumar AR, Steinbacher D. Advances in the Treatment of Syndromic Midface Hypoplasia Using Monobloc and Facial Bipartition Distraction Osteogenesis. *Semin Plast Surg*. 2014;28(4):179-83.
- 85 Raposo-Amaral CE, Denadai R, Ghizoni E, Buzzo CL, Raposo-Amaral CA. Family of Crouzon Syndrome Represents the Evolution of the Frontofacial Monobloc Advancement Technique: From Immediate Movement to Monobloc Distraction to Monobloc Bipartition Distraction. *J Craniofac Surg*. 2015;26(6):1940-3.
- 86 Goldstein JA, Paliga JT, Wink JD, Bartlett SP, Nah HD, Taylor JA. Earlier evidence of spheno-occipital synchondrosis fusion correlates with severity of midface hypoplasia in patients with syndromic craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134(3):504-10.
- 87 McGrath J, Gerety PA, Derderian CA, Steinbacher DM, Vossough A, Bartlett SP, et al. Differential closure of the spheno-occipital synchondrosis in syndromic craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg*. 2012;130(5):681e-9e.
- 88 Paliga JT, Goldstein JA, Vossough A, Bartlett SP, Taylor JA. Premature closure of the spheno-occipital synchondrosis in Pfeiffer syndrome: a link to midface hypoplasia. *J Craniofac Surg*. 2014;25(1):202-5.

-
- 89 Tahiri Y, Paliga JT, Vossough A, Bartlett SP, Taylor JA. The spheno-occipital synchondrosis fuses prematurely in patients with Crouzon syndrome and midface hypoplasia compared with age- and gender-matched controls. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(6):1173-9.
- 90 Bastir M, Rosas A, O'Higgins P. Craniofacial levels and the morphological maturation of the human skull. *J Anat*. 2006;209(5):637-54.
- 91 Ruellas AC, Tonello C, Gomes LR, Yatabe MS, Macron L, Lopinto J, et al. Common 3-dimensional coordinate system for assessment of directional changes. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2016;149(5):645-56.
- 92 Cevidanes LH, Ruellas AC, Jomier J, Nguyen T, Pieper S, Budin F, et al. Incorporating 3-dimensional models in online articles. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2015;147(5 Suppl):S195-204.
- 93 Kenyhercz MW, Kiales AR, Kenyhercz WE. Molar size and shape in the estimation of biological ancestry: A comparison of relative cusp location using geometric morphometrics and interlandmark distances. *Am J Phys Anthropol*. 2014;153(2):269-79.
- 94 Wolfe SA. *A Man from Héric: The Life and Work of Paul Tessier, M.D., Father of Craniofacial Surgery* 2012.
- 95 Garib D, Lauris RC, Calil LR, Alves AC, Janson G, De Almeida AM, et al. Dentoskeletal outcomes of a rapid maxillary expander with differential opening in patients with bilateral cleft lip and palate: A prospective clinical trial. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2016;150(4):564-74.
- 96 Steiner CC. Cephalometrics for you and me. *American Journal of Orthodontics*. 1953; 39(10):729 - 55.
- 97 Paliga JT, Goldstein JA, Storm PB, Taylor JA. Monobloc minus Le Fort II for single-stage treatment of the Apert phenotype. *J Craniofac Surg*. 2013;24(2):596-8.
- 98 Shetye PR1 GE, Grayson BH, McCarthy JG. Le Fort III distraction: Part I. Controlling position and vectors of the midface segment. *. Plast Reconstr Surg* 2009;124(3):871-8.
- 99 Kreiborg S, Pruzansky S. Craniofacial growth in premature craniofacial synostosis. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1981;15(3):171-86.