**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS**

ISABEL CRISTINA DRAGO MARQUEZINI SALMEN

**Avaliação da dificuldade respiratória na sequência de Robin:
estudo clínico e polissonográfico**

**BAURU
2015**

ISABEL CRISTINA DRAGO MARQUEZINI SALMEN

**Avaliação da dificuldade respiratória na sequência de Robin:
estudo clínico e polissonográfico**

Tese apresentada ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências da Reabilitação.

Área de Concentração: Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas

Orientadora: Dra. Ilza Lazarini Marques

**BAURU
2015**

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS

Rua Silvio Marchione, 3-20

Caixa Postal: 1501

17012-900 – Bauru – SP – Brasil

Telefone: (14) 3235-8000

Prof. Dr. Marco Antonio Zago– Reitor da USP

Dra. Regina Célia Bortoleto Amantini – Superintendente do HRAC-USP

Autorizo, exclusivamente, para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta Tese.

Isabel Cristina Drago Marquezini Salmen

Bauru, ____ de _____ de 2015.

S35a

Salmen, Isabel Cristina Drago Marquezini
Avaliação da dificuldade respiratória na sequência
de Robin: estudo clínico e polissonográfico / Isabel
Cristina Drago Marquezini Salmen. Bauru, 2015.
98p.; il.; 30cm.

Tese (Doutorado – Fissuras Orofaciais e Anomalias
Relacionadas) – Hospital de Reabilitação de Anomalias
Craniofaciais, Universidade de São Paulo.

Orientadora: Dra. Ilza Lazarini Marques

1. Sequência de Pierre Robin. 2. Apneia obstrutiva
do sono. 3. Polissonografia.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Isabel Cristina Drago Marquezini Salmen

Tese apresentada ao Hospital de
Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências da Reabilitação.
Área de concentração: Fissuras Orofaciais e
Anomalias Relacionadas

Aprovada em:

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição _____

Profa. Dra. Daniela Gamba Garib Carreira

Presidente da Comissão de Pós-Graduação do HRAC-USP

Data de depósito da Tese junto à SPG: ____/____/____

ISABEL CRISTINA DRAGO MARQUEZINI SALMEN

Nascimento	22/04/1961
Filiação	Nelson Marquezini Rosa Drago Marquezini
1980-1985	Graduação em Medicina. Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP.
1986-1989	Especialização - Residência Médica. Hospital das Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Residência Médica em Pediatria - 1986 e 1987. Residência Médica em Terapia Intensiva Pediátrica - 1988.
2000-2000	Especialização em Pediatria com Área de atuação em Neonatologia. Associação Médica Brasileira - AMB, Brasil.
2001-2001	Especialização em Medicina Intensiva Pediátrica. Associação Médica Brasileira - AMB, Brasil.
2008-2011	Curso de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação. Área de concentração: Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas. Nível: Mestrado. Hospital de Reabilitação e Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo.
2011-	Curso de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação. Área de concentração: Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas. Nível: Doutorado. Hospital de Reabilitação e Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo.
Plataforma Lattes	http://lattes.cnpq.br/0295716423954047

DEDICATÓRIA

Aos meus pais **Nelson** e **Rosa**,
meu exemplo de vida.

Ao meu marido **Samir**,
cujo amor me fortalece.

A minha filha **Isabella**,
presente de Deus que ilumina minha vida.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, fonte da vida, do amor e da sabedoria, por me conceder forças durante essa caminhada.

Aos meus pais **Nelson** e **Rosa**, pelo esforço imensurável na educação dos filhos, meu exemplo de integridade e de vida. A eles toda minha admiração, respeito, gratidão e amor.

Ao meu marido **Samir**, amado companheiro de longa viagem, por compartilhar comigo os momentos mais difíceis dessa jornada, pelo amor e incentivo.

À minha filha **Isabella**, pela compreensão nos momentos em que precisei me ausentar, por seu sorriso, sua alegria de viver que me contagia. Nossos corações estão sempre em sintonia onde quer que estejamos.

Aos meus queridos irmãos **Rosa**, **Valéria** e **Nelson**, que me provam a cada dia o valor da família, reforçando os laços que nos unem. Agradeço pelo carinho, amizade e estímulo.

À minha orientadora **Dra. Ilza Lazarini Marques**, pela competência e anos dedicados ao estudo e atendimento das crianças com sequência de Robin, cujas pesquisas contribuíram grandemente para a melhora no tratamento destas crianças. Agradeço pelo apoio e orientação segura deste trabalho.

À **Profa. Dra. Daniella Gamba Garib Carreira**, Presidente da Comissão de Pós-Graduação do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo, pela dedicação à ciência, à pesquisa e ao ensino.

A todos os colegas pediatras e intensivistas pediátricos, na pessoa da **Dra. Rita de Cássia Mecca Guerini**, por compartilharem comigo o trabalho dedicado ao atendimento das crianças com anomalias craniofaciais, pela competência e dedicação.

Aos **funcionários do serviço de enfermagem** e a todos os **funcionários do HRAC-USP** que compõem a equipe interdisciplinar de atendimento à criança com anomalia craniofacial, pelo empenho e dedicação.

Ao **Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo**, na pessoa de sua superintendente **Dra. Regina Célia Bortoleto Amantini**, pela oportunidade de crescimento, aprendizado, realização profissional e pessoal e pela confiança em mim depositada. Agradeço por fazer parte da família **Centrinho**.

Aos **profissionais do Laboratório de Fisiologia do HRAC-USP**, pela disposição em ajudar na coleta de dados.

Aos **funcionários do Serviço de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão do HRAC-USP**, pela ajuda nas pesquisas e normatização bibliográfica.

Às secretárias do curso de pós-graduação do HRAC-USP, **Zezé e Tatiana**, pelo pronto auxílio, gentileza e eficiência em seus trabalhos.

Aos **colegas da pós-graduação** pela troca de experiências e apoio.

Aos **pacientes e seus familiares**, que tornaram possível essa pesquisa.

Muito obrigado!

RESUMO

Salmen ICDM. Avaliação da dificuldade respiratória na sequência de Robin: estudo clínico e polissonográfico [tese]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2015.

Introdução: A sequência de Robin (SR) é uma anomalia congênita definida pela ocorrência de retromicrognatia e glossoptose, com ou sem fissura de palato. Caracteriza-se clinicamente por obstrução das vias aéreas superiores e dificuldades alimentares. As modalidades de tratamento para alívio da obstrução respiratória na SR incluem: posição prona, intubação nasofaríngea (INF), glossopexia, traqueostomia e distração osteogênica mandibular. O Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC-USP) desenvolveu larga experiência com utilização da INF para o tratamento de crianças com SR, conseguindo importante redução dos procedimentos cirúrgicos na infância precoce. Indivíduos com SR têm risco aumentado para apresentar apneia obstrutiva do sono (AOS) e o exame “padrão ouro” para confirmar este diagnóstico é a polissonografia. O diagnóstico preciso da AOS é fundamental, para orientar o tratamento adequado e prevenir possíveis complicações. **Objetivos:** Estudar a dificuldade respiratória de recém-nascidos e lactentes com sequência de Robin isolada e a prevalência e gravidade da apneia obstrutiva do sono antes e após intervenção terapêutica com INF. **Métodos:** foram avaliados lactentes com SRI, menores de três meses, com obstrução respiratória tipo 1 ou 2 e sintomas respiratórios moderados ou graves, tratados com INF. Os indivíduos foram avaliados clinicamente e através de estudo polissonográfico. A polissonografia foi realizada 48 horas após a INF, sendo parte do exame realizado com INF e parte sem INF e repetida no momento da decanulação, sem a INF. A gravidade da obstrução respiratória foi definida pelo índice de apneia-hipopneia (IAH): apneia leve se IAH maior ou igual a 1 e menor ou igual a 5 eventos/hora; moderada se IAH maior que 5 e menor ou igual a 10 eventos/hora e grave quando IAH foi maior que 10 eventos/hora. **Resultados:** foram avaliados 17 indivíduos com SRI, 9 (53%) do gênero feminino e 8 (47%) do gênero masculino, com idade média de 36 dias na primeira avaliação. Todos apresentavam sintomas respiratórios moderados e graves e foram tratados com INF. O tempo médio de uso da INF foi de 51 dias (variando de 23 a 172 dias). Todos apresentaram melhora clínica dos sintomas respiratórios com a INF, que passaram de graves e moderados para leves ou ausentes. Embora todos os indivíduos apresentassem dificuldades alimentares, 16 (94%) puderam se alimentar oralmente e apenas 1 (6%) foi submetido a gastrostomia. Os exames polissonográficos diagnosticaram apneia obstrutiva do sono (AOS) grave (IAH médio > 10) em todas as avaliações. O IAH médio foi de 41,5 (variando de 0 a 104) no primeiro exame sem INF, 29,5 (variando de 5 a 80) no primeiro exame com a INF e de 29 (variando de 5 a 78) no segundo exame. **Conclusão:** A melhora clínica dos sintomas respiratórios dos indivíduos com SR, tratados com INF, não correspondeu à melhora da apneia obstrutiva do sono, diagnosticada por polissonografia, que identificou alta prevalência de AOS grave, antes e após intervenção terapêutica com INF.

Palavras-chave: Sequência de Pierre Robin. Apneia obstrutiva do sono. Polissonografia.

ABSTRACT

Salmen ICDM. Evaluation of respiratory difficulty in Robin Sequence: clinical and polysomnographic study [thesis]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2015.

Introduction: Robin sequence (RS) is a congenital anomaly characterized by retromicrognathia and glossoptosis, with or without cleft palate. The main clinical problems in RS infants are upper airway obstruction and feeding difficulties. The airway interventions for patients with RS include: prone position, nasopharyngeal intubation (NPI), glossopexy, tracheostomy and mandibular distraction osteogenesis. The Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo (HRAC-USP) has gained a large experience with NPI for management of airway obstruction in RS, which has proven to be an effective method for improving breathing and preventing surgical procedures in early infancy. Individuals with RS have an increased risk for obstructive sleep apnea (OSA). The criterion standard for diagnosis is the polysomnography (PSG) which is an accurate diagnostic procedure, required not only to ensure proper treatment but also to prevent possible complications. **Objectives:** to study respiratory difficulty in neonates and infants with isolated Robin sequence; to evaluate the prevalence and severity of obstructive sleep apnea before and after therapeutic intervention with NPI, to assess the efficacy of NPI. **Methods:** Infants younger than 3 months of age with isolated Robin sequence, with type 1 or type 2 respiratory obstruction, moderate or severe respiratory symptoms and managed with NPI were evaluated. The individuals were evaluated clinically and by a polysomnographic study. Polysomnography was performed 48 hours after NPI, part of it with NPI and part without NPI and performed again after definite removal of NPI. Standard research definitions for OSA severity were used based on the apnea-hypopnea index (AHI): mild OSA defined as 1 to < 5 events per hour; moderate as 5 to < 10 events per hour and severe apnea when $AHI \geq 10$ events per hour. **Results:** A total of 17 individuals with IRS were evaluated, 9 (53%) girls and 8 (47%) boys. The mean age at the first evaluation was 36 days. All of them presented moderate and severe respiratory symptoms and were treated with NPI. The mean duration of NPI use was 51 days (ranging from 23 to 172 days). All infants presented clinical improvement for respiratory symptoms with NPI, going from severe and moderate to mild or to no symptoms. Although all individuals presented feeding difficulties, only one (6%) underwent gastrostomy and 16 (94%) could be fed orally. Polysomnography diagnosed severe obstructive sleep apnea in all evaluations. The mean obstructive apnea-hypopnea index (AHI) was 41.5 (ranging from 0 to 104) in the first test without NPI, 29.5 (ranging from 5 to 80) in the first test with NPI and 29 (ranging from 5 to 78) in the second test. **Conclusion:** the clinical improvement of respiratory symptoms of individuals with RS, treated with NPI, did not correspond to the improvement of obstructive apnea sleep diagnosed by polysomnography, which identified a high prevalence of severe AOS, before and after therapeutic intervention of NPI.

Keywords: Pierre Robin sequence. Polysomnography. Obstructive sleep apnea.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- FIGURAS

Figura 1 -	Obstrução tipo 1	22
Figura 2 -	Obstrução tipo 2	22
Figura 3 -	Obstrução tipo 3	23
Figura 4 -	Obstrução tipo 4	23
Figura 5 -	Intubação nasofaríngea.....	36
Figura 6 -	Tela de normalidade	65
Figura 7 -	Apneia obstrutiva	65
Figura 8 -	Apneia central	66
Figura 9 -	Hipopneia	66

- GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Comprimento por idade no primeiro exame	59
Gráfico 2 -	IMC por idade no primeiro exame	60
Gráfico 3 -	Comprimento por idade no segundo exame	60
Gráfico 4 -	IMC por idade no segundo exame	61
Gráfico 5 -	Valores individuais dos índices de apneia e hipopneia no exame 1 sem intubação nasofaríngea (INF), no exame 1 com INF e no exame 2	64
Gráfico 6 -	Índices de apneia e hipopneia médios nos indivíduos com e sem intubação nasofaríngea (INF) no exame 1 e no exame 2.....	68
Gráfico 7 -	Correlação entre o índice de apneia e hipopneia sem intubação nasofaríngea (INF) no exame 1 e idade dos indivíduos	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características clínicas dos pacientes com sequência de Robin isolada, tratados com intubação nasofaríngea	58
Tabela 2 -	Variáveis clínicas dos pacientes com sequência de Robin isolada, tratados com intubação nasofaríngea	58
Tabela 3 -	Valores medianos, mínimos (Mín) e máximos (Máx) das principais variáveis dos exames polissonográficos sequenciais (exame 1 com INF e sem INF e exame 2) dos lactentes com sequência de Robin.....	62
Tabela 4 -	Variáveis respiratórias dos pacientes com sequência de Robin isolada, tratados com intubação nasofaríngea, no exame 1 com e sem INF e no exame 2	64
Tabela 5 -	Comparação entre índice de apneia e hipopneia com a gravidade da glossoptose	69

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AOS	Apneia Obstrutiva do Sono
DRGE	Doença do Refluxo Gastroesofágico
HRAC-USP	Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo
IAH	Índice de Apneia-Hipopneia
IAOH	Índice de Apneia Obstrutiva e Hipopneia
INF	Intubação Nasofaríngea
PP	Posição Prona
PSG	Polissonografia
SatO2	Saturação de Oxi-hemoglobina
SR	Sequência de Robin
SRI	Sequência de Robin Isolada
SRS	Sequência de Robin associada à Síndrome ou associada a Anomalias

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	15
1.1	DEFINIÇÃO	17
1.2	HISTÓRICO E TERMINOLOGIA	17
1.3	CLASSIFICAÇÃO	18
1.4	ETIOPATOGENIA	18
1.5	FISIOPATOLOGIA	20
1.6	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	24
1.7	MORTALIDADE	26
1.8	TRATAMENTO	26
1.8.1	Posição prona	27
1.8.2	Intubação nasofaríngea	27
1.8.3	Glossopexia	29
1.8.4	Traqueostomia	31
1.8.5	Distração osteogênica mandibular	31
1.9	PROTOCOLO DE TRATAMENTO DO HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (HRAC-USP)	34
1.10	APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO	38
2	OBJETIVOS	43
2.1	GERAL	45
2.2	ESPECÍFICOS	45
3	CASUÍSTICA E MÉTODO	47
3.1	CASUÍSTICA	49
3.2	PROCEDIMENTOS	50
3.2.1	Avaliação clínica	50
3.2.2	Protocolo de tratamento	51
3.2.3	Polissonografia	52
3.2.3.1	<i>Análise e classificação da apneia obstrutiva do sono</i>	52
3.3	ANÁLISE DOS RESULTADOS	54
4	RESULTADOS	55
4.1	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	57

4.2	AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA.....	59
4.3	RESULTADOS POLISSONOGRÁFICOS.....	61
4.3.1	Dados polissonográficos e prevalência de AOS	61
4.3.2	Comparação da prevalência e gravidade da apneia obstrutiva do sono, classificadas de acordo com o índice de apneia e hipopneia (IAH), nos lactentes com SRI com INF e sem INF no exame 1	67
4.3.3	Avaliação da evolução da gravidade da apneia obstrutiva do sono, através da comparação dos índices de apneia e hipopneia (IAH), nos lactentes com SRI no exame 1 sem INF e no exame 2.....	67
4.3.4	Correlação entre a gravidade da apneia obstrutiva do sono, classificada de acordo com o índice de apneia e hipopneia (IAH) e a idade	68
4.3.5	Comparação da gravidade da apneia obstrutiva do sono, classificada de acordo com o índice de apneia e hipopneia (IAH) com a gravidade da glossoptose.....	69
4.3.6	Comparação da gravidade da apneia obstrutiva do sono, classificada de acordo com o índice de apneia e hipopneia (IAH) com a gravidade dos sintomas respiratórios	69
5	DISCUSSÃO	71
6	CONCLUSÕES	81
	REFERÊNCIAS	85
	ANEXOS	95

*1 INTRODUÇÃO E
REVISÃO DE LITERATURA*

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

1.1 DEFINIÇÃO

Sequência de Robin (SR) é uma anomalia congênita rara, caracterizada pela ocorrência de micrognatia e glossoptose, com ou sem fissura de palato (ELLIOTT; STUDEN-PAVLOVICH; RANALLI, 1995). A incidência na população geral é de 1/8500 a 1/14000 nascidos vivos (BUSH; WILLIAMS, 1983; PRINTZLAU; ANDERSEN, 2004).

1.2 HISTÓRICO E TERMINOLOGIA

Embora relatos dessa anomalia apareçam na literatura há mais de 75 anos, foi Pierre Robin, um estomatologista francês, quem primeiro descreveu essa condição. Robin (1923) descreveu a glossoptose como a queda da base da língua sobre ahipofaringe, com consequente obstrução à passagem do ar e dificuldade respiratória. Posteriormente, Robin (1934) associou a glossoptose à atresia e hipotrofia de mandíbula, estudando neonatos com micrognatia, glossoptose e dificuldade respiratória e acrescentou a fissura de palato como fator agravante. A partir de sua descrição inicial, essa anomalia foi denominada síndrome de Pierre Robin. À medida que novos estudos foram sendo realizados, permitindo melhor entendimento da fisiopatologia e condições associadas, ocorreram mudanças na sua nomenclatura.

Cohen (1976) sugeriu que a síndrome de Pierre Robin não se referia a uma síndrome específica, conforme a denominação. Tratava-se de um complexo sintomático inespecífico, que poderia ocorrer de maneira isolada, associado à síndrome genética conhecida, ou em associação a outras malformações, que não caracterizam uma síndrome específica. Denominou-a Anomalia Robin.

O termo sequência de Robin foi introduzido por Pasyayan e Lewis (1984), por acreditarem numa patogênese sequencial, na qual a micrognatia ou a retrognatia mandibular seriam os eventos primários que levariam à obstrução respiratória e à fenda de palato. Posteriormente, a partir de estudos sobre a fisiopatologia da

obstrução respiratória na SR (SHER; SHPRINTZEN; THORPY, 1986; SHER, 1992), demonstrou-se que a língua não participa da obstrução respiratória em alguns casos de SR. Esses casos, por não apresentarem patogênese sequencial, foram denominados Complexo Robin (COHEN, 1999).

1.3 CLASSIFICAÇÃO

A SR, uma vez que não constitui uma síndrome específica, mas um complexo sintomático pode ocorrer de maneira isolada, denominada sequência de Robin isolada (SRI), como componente de uma síndrome conhecida ou associada a outras malformações que não caracterizam uma síndrome conhecida, denominada nestes casos de sequência de Robin sindrômica (SRS) (COHEN, 1976; MARQUES; SOUZA; CARNEIRO, 2001; MARQUES et al., 2001, 2005).

Marques, Souza e Carneiro (2001), estudando 62 lactentes com SR, encontraram uma frequência de 53,2% no grupo SRI e 40,3% nos outros dois grupos (SRS).

Smith e Senders (2006) realizaram um estudo retrospectivo com 60 pacientes com SR e, destes, 60% apresentavam SRI, 20% sequência de Robin sindrômica e 20% sequência de Robin associada à anomalia.

Várias síndromes podem estar associadas a SR. A mais frequente é a síndrome de Stickler. Outras síndromes associadas são síndrome Velocardiofacial, síndrome fetal alcoólica, síndrome de Treacher Collins, síndrome cerebrocostomandibular, entre outras menos frequentes (COHEN, 1976; SHPRINTZEN, 1992).

1.4 ETIOPATOGENIA

Embora descrita há mais de 50 anos, a etiopatogênese da SR ainda é aberta a discussões. Uma vez que a SR não é uma entidade específica, não apresenta uma única etiologia. A grande variação das condições, nas quais a tríade aparece, sugere uma heterogeneidade dos agentes etiológicos e patogênicos (COHEN, 1979).

A síndrome é caracterizada pela ocorrência de múltiplas anomalias que têm o mesmo agente causal (COHEN, 1982). Na sequência, todas as anomalias, ou algumas, são causadas secundariamente por uma anomalia primária. No caso da SR, segundo a maioria dos autores, a micrognatia seria a anomalia primária que causaria sequencialmente as outras duas: glossoptose e fissura de palato (COHEN, 1976; SADEWITZ, 1992). Fatores genéticos, teratogênicos, poderiam induzir à micrognatia que, por sua vez, levaria à glossoptose, obstrução das vias aéreas superiores e à fenda de palato (SHPRINTZEN, 1992).

Na SR, o desenvolvimento embriológico anormal da mandíbula ocorre entre a 7ª e 11ª semanas de gestação, resultando em uma posição anormalmente alta da língua dentro da nasofaringe. Simultaneamente, as placas palatais iniciam seu crescimento em direção à linha média. Como a língua é incapaz de descer, devido à falta de crescimento mandibular, esta impede as lâminas palatais de se fundirem, criando a fissura de palato (ELLIOTT; STUDEN-PAVLOVICH; RANALLI, 1995).

A etiopatogenia da SR é diferente para os grupos sequência de Robin síndrômica e sequência de Robin isolada (COHEN, 1976).

Para o grupo síndrômico, quando se trata de síndrome conhecida, o modo de herança é o da síndrome particular ao qual está associado. Por exemplo, a síndrome de Stickler é uma displasia de tecido conjuntivo, de herança autossômica dominante. O grupo sequência de Robin associada a anomalias é um grupo etiologicamente heterogêneo, de onde várias entidades distintas podem emergir, algumas das quais podendo ser genéticas. A SR tem sido observada em associação à hipotonia congênita, oligoâmnio e displasias esqueléticas e do tecido conjuntivo, sendo essas desordens áreas para investigação.

A etiopatogênese da SRI é ainda desconhecida, porém vários fatores sugerem que possa haver uma base genética. Indivíduos com SR têm maior frequência de outro membro da família com fissura labiopalatina. Marques, Barbieri e Bettiol (1998), estudando 36 lactentes com SRI, encontraram história familiar positiva em 27,7% dos casos. Além disso, ocorre maior incidência em gêmeos quando comparados à população geral (JAKOBSEN et al., 2006).

Em estudo realizado por Jakobsen et al. (2006), para identificar genes candidatos para SR, nenhum gene candidato particular pode ser identificado, mas os

genes GAD67 no 2q31, PVRL1 no 11q23-q24, e o gene SOX9 no 17q24.3-q25.1 parecem ser importantes, sendo necessários mais estudos de análise citogenética e mutação. Jakobsen et al. (2007) estudaram 10 pacientes com SRI, e seus achados sugerem que a SRI pode ser causada por desregulação nos genes SOX9 e KCNJ2, evidenciada pela redução da expressão desses genes em pacientes com SRI. O gene SOX9 regula a expansão do colágeno, durante a formação da cartilagem, e do osso endocondral.

1.5 FISIOPATOLOGIA

A SR é uma entidade clínica bem definida, porém sua fisiopatologia ainda é debatida e não está claro se as dificuldades respiratórias e alimentares são decorrentes da anatomia ou de disfunção intrínseca da faringe (COHEN, 1999).

A obstrução respiratória na SR é multifatorial. Está relacionada a anomalias anatômicas da mandíbula, com diminuição da efetividade do músculo genioglosso em segurar a língua fora da faringe, devido ao retroposicionamento de sua inserção. Além da anormalidade anatômica, a obstrução respiratória deve-se também a alterações, em variados graus, da atividade intrínseca do músculo genioglosso e dos vários músculos parafaríngeos (SHER, 1992). A ação do músculo genioglosso é fundamental na manutenção da patência da via aérea. Cozzi e Pierro (1985) também demonstraram que, na SR, o trabalho do músculo genioglosso está prejudicado devido à retrognatia mandibular. Esses autores consideram que a variação no grau de comprometimento neuromuscular do genioglosso pode ser responsável pela falta de correlação observada entre a gravidade da obstrução respiratória e do grau de micrognatia. Alguns lactentes que não apresentam micrognatia podem apresentar glossoptose devido à alteração neurológica.

É normal haver diminuição da atividade do genioglosso durante o sono. Cozzi e Pierro (1985) demonstraram que a apneia ocorre mais frequentemente nos lactentes com SR durante o sono, em posição supina, durante amamentação ou choro, embora ocorra também em pacientes acordados, sendo estes casos os mais gravemente afetados.

Deve ser enfatizado que nem todos os lactentes com SR têm obstrução respiratória grave. Existem lactentes com sintomas leves ou assintomáticos, acordados ou dormindo. Outros mantêm a patência das vias aéreas acordados, mas, com a diminuição do suporte muscular faríngeo durante o sono, desenvolvem apneia obstrutiva do sono. Há os mais gravemente afetados que não conseguem manter a adequada ventilação, acordados ou dormindo.

A gravidade do comprometimento deve ser avaliada do ponto de vista funcional, o qual depende do grau de comprometimento anatômico e da integridade neurológica. Um paciente que apresenta moderada micrognatia pode ter graves problemas respiratórios e alimentares, se apresentar alterações neurológicas como atraso do desenvolvimento neuromotor ou tônus muscular faríngeo diminuído (SHER, 1992).

A obstrução respiratória na SR nem sempre é causada por glossoptose. Estudos realizados com nasofibroscopia em indivíduos com anomalias craniofaciais e apneia obstrutiva, incluindo SR (SHER; SHPRINTZEN; THORPY, 1986; SHER, 1992), demonstraram quatro tipos de obstrução:

- tipo 1: A obstrução é devida ao retroposicionamento do dorso da língua, que entra em contato com a parede posterior da faringe, abaixo do palato mole (Figura 1);
- tipo 2: A língua move-se posteriormente e comprime o palato mole, ou parte dele, contra a parede posterior da faringe (Figura 2);
- tipo 3: As paredes laterais da faringe movem-se medialmente, causando obstrução das vias aéreas. A língua não entra em contato com a parede posterior da faringe (Figura 3);
- tipo 4: A faringe sofre uma constrição circular ou esfintéfrica, com movimentos para todas as direções (Figura 4).

Essas categorias são, de certa maneira, arbitrárias e pode haver sobreposição desses vários padrões. Por exemplo, um indivíduo com tipo 1 de obstrução pode também exibir alguma constrição medial das paredes laterais da faringe.

O diagnóstico dos mecanismos de obstrução das vias aéreas é importante para direcionar a modalidade de tratamento. A escolha do tratamento, sem identificação do mecanismo de obstrução, pode levar à terapia inadequada.

Fonte: SOUZA et al. (2003).

Nota: A - Visão nasofaringoscópica; B - Representação esquemática.

Figura 1 - Obstrução tipo 1

Fonte: SOUZA et al. (2003).

Nota: A - Visão nasofaringoscópica; B - Representação esquemática.

Figura 2 - Obstrução tipo 2

Fonte: SOUZA et al. (2003).

Nota: A - Visão nasofaringoscópica; B - Representação esquemática.

Figura 3 - Obstrução tipo 3

Fonte: SOUZA et al. (2003).

Nota: A - Visão nasofaringoscópica; B - Representação esquemática.

Figura 4 - Obstrução tipo 4

As dificuldades alimentares: disfagia, vômitos, aspiração, são usualmente secundárias à obstrução de vias aéreas e são agravadas pela fissura de palato (LIDSKY; LANDER; SIDMAN, 2008). A obstrução respiratória causa dificuldades de coordenação de sucção, deglutição e respiração. A glossoptose prejudica a

anteriorização da língua, necessária à adequada sucção. Em adição, a fenda de palato provoca menor pressão negativa intraoral, também necessária à eficiente sucção, bem como refluxo nasal de leite (NASSAR et al., 2006).

Estudos com manometria demonstraram disfunção motora do trato digestivo superior em lactentes com SR (BAUDON et al., 2002).

Baujat et al. (2001) estudaram lactentes com SRI ou síndrome de Stickler através da avaliação clínica e manometria esofágica. Concluíram que as desordens alimentares estão sempre presentes, variando de indivíduo para indivíduo. As desordens esofágicas foram frequentes e resistentes ao tratamento clínico da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Alterações manométricas ocorreram em 50% das crianças: hipertonia do esfíncter inferior do esôfago, falha de relaxamento do esfíncter inferior durante deglutição e discinesia esofágica. Essas alterações clínicas e manométricas mostraram tendência à regressão aos 12 meses. Tais achados podem refletir alteração no controle neurológico central da deglutição nesses pacientes.

Cozzi (1977) e Konno, Hoshino e Togawa (1980) demonstraram que as altas pressões intratorácicas negativas, geradas durante apneia obstrutiva, causam aspiração de bário para a faringe em crianças com síndrome da apneia obstrutiva do sono.

Marques et al. (2009) sugerem que crianças com SR apresentam predisposição à DRGE, devido à pressão negativa intratorácica decorrente do esforço inspiratório. Esses autores demonstraram maior prevalência de DRGE nos casos graves de SR, quando comparado com crianças normais, havendo melhora com tratamento da obstrução respiratória.

1.6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A expressão clínica da SR é muito heterogênea, variando desde discreta dificuldade respiratória e alimentar até graves crises de asfixia. As manifestações clínicas são mais frequentes e mais graves nos primeiros meses de vida (FREEMAN; MANNERS, 1980). A SR geralmente manifesta-se no período neonatal,

e os sintomas podem ocorrer logo ao nascimento, na sala de parto, ou algum tempo depois, quando a alimentação é iniciada. Os sintomas de obstrução respiratória são respiração ruidosa, retrações intercostais e apneia. Alguns lactentes com SR podem apresentar desconforto respiratório apenas durante a amamentação, pois as vias aéreas marginais podem permitir uma respiração normal em repouso, mas não durante o processo de sucção e deglutição. O trabalho realizado pelo lactente com obstrução respiratória, durante a alimentação, consome um excesso de calorias e compromete o ganho ponderal. Outro indicador que dispneia ou apneia ocorrem durante alimentação é o tempo prolongado da mesma. Entretanto, significativa hipóxia pode ocorrer em neonatos com SR, sem aparentes sinais clínicos (BULL et al., 1990). Nessa faixa etária o esforço respiratório, como retração de fúrcula esternal e intercostal, pode não estar presente.

Em adição às dificuldades respiratórias e alimentares, neonatos com SR também frequentemente apresentam apneia obstrutiva do sono (AOS) (ANDERSON et al., 2011), com frequência acima de 85% em alguns estudos (DANIEL et al., 2013). Respiração, sono, alimentação e crescimento estão intimamente interligados. A obstrução respiratória pode levar a AOS, dificuldades alimentares e, assim, crescimento deficiente.

Como vários fatores podem contribuir para a obstrução das vias aéreas superiores na SR, pode não haver correlação entre a gravidade da micrognatia e a gravidade do desconforto respiratório. Lactentes com leve grau de deficiência mandibular podem apresentar graves sintomas respiratórios e disfagia (SINGER; SIDOTI, 1992).

Na SRS a obstrução da via aérea costuma ser mais grave, e os pacientes apresentam distúrbios sistêmicos concomitantes com multiníveis de obstrução respiratória como: deformidades do terço médio da face, atresia de coanas, faringomalácea e traqueomalácea. Enquanto na SRI a obstrução é mais comumente relacionada ao retroposicionamento lingual, na SRS outros mecanismos de obstrução podem estar envolvidos, incluindo os de causa neurológica, como a imaturidade ou malformação do sistema nervoso central, com comprometimento da coordenação ou do tônus muscular (DEMKE et al., 2008).

Para classificar a gravidade das manifestações clínicas, os seguintes critérios clínicos foram estabelecidos por Souza et al. (2003): leve, quando ocorre

pouca dificuldade respiratória, ausência de retração intercostal ou de fúrcula, ausência de crises de cianose ou apneia, saturação de oxi-hemoglobina (SatO₂), medida através da oximetria contínua de pulso maior que 90% e pouca dificuldade alimentar (alimentação exclusiva pela via oral); moderada, quando há presença de esforço respiratório com retração intercostal ou de fúrcula, ausência de crises de cianose ou apneia, SatO₂ maior que 90% e importante dificuldade alimentar (alimentação através de sondas alimentadoras) e grave, se ocorrem crises de cianose ou apneia, SatO₂ menor ou igual a 90% e importante dificuldade alimentar.

1.7 MORTALIDADE

Quando inicialmente descrita, a mortalidade da SR chegava a 100% dos casos até os dezoito meses de idade naqueles com grave desconforto respiratório. Relatos de mortalidade variam de 5 a 30%, e a taxa de mortalidade aumenta com a gravidade dos sintomas e associação com malformações. Em estudo retrospectivo com 56 pacientes com SR, a mortalidade foi de 13,6%, sendo 17,6% antes de 1986 e 2,9% após (CAOQUETTE-LABERGE; BAYET; LAROCQUE, 1994). Em estudo realizado HRAC-USP, a mortalidade foi 5%, todos lactentes eram sindrômicos, sendo que nenhum óbito ocorreu no grupo SRI (SALMEN, 2011).

1.8 TRATAMENTO

Muitas modalidades terapêuticas cirúrgicas e não cirúrgicas têm sido propostas, sendo o tratamento da SR ainda um desafio.

A prioridade no tratamento da SR deve ser a manutenção da permeabilidade das vias aéreas, o mais precocemente possível. Sem o tratamento adequado, a hipóxia crônica pode levar ao *cor pulmonale* e crises recorrentes de hipóxia podem levar a dano cerebral.

As dificuldades alimentares são geralmente consequentes à dificuldade respiratória; assim, o alívio da obstrução respiratória pode levar à rápida melhora das condições nutricionais, do crescimento e do desenvolvimento.

Por volta dos seis meses, os lactentes com SR melhoram dessas dificuldades devido principalmente à maturação do controle neuromuscular da língua e, secundariamente, ao crescimento da mandíbula (PASYAYAN; LEWIS, 1984; SHER, 1992).

Várias modalidades de tratamento para obstrução respiratória, conservadoras ou cirúrgicas, têm sido descritas na literatura como posição prona (PASYAYAN; LEWIS, 1984), glossopexia (ARGAMASO, 1992; COZZI et al., 2008), intubação nasofaríngea (HEAF et al., 1982; ANDERSON et al., 2007), distração osteogênica da mandíbula (MONASTERIO et al., 2002; DENNY; AMM, 2005), liberação subperiosteal do assoalho da boca (CAOQUETTE-LABERGE; PLAMONDON; LAROCQUE, 1996) ou traqueostomia (BATH; BULL, 1997); porém, não existe consenso na literatura sobre a melhor forma de tratamento.

1.8.1 Posição prona

A posição prona é efetiva para lactentes com leve obstrução respiratória. Facilita a respiração, pois promove a hiperextensão cervical, mas não é suficiente para tratamento dos casos moderados ou graves.

Lewis e Pashayan (1980) descreveram 10 pacientes com SR tratados com posição prona. Todos os cuidados com o paciente, como troca de fraldas, banho, coleta de sangue, alimentação, foram feitos nessa posição. A alimentação foi feita por via oral, ou gástrica, se o paciente apresentasse reflexo de sucção débil ou cianose durante a alimentação. A média de internação hospitalar foi de 22,6 dias e nenhuma criança requereu tratamento cirúrgico.

1.8.2 Intubação nasofaríngea

O uso da intubação nasofaríngea (INF) para tratamento da obstrução respiratória na SR foi primeiro descrito num relato de caso (AXTRUP, 1963).

A INF é um método simples de prover a patência da via aérea em lactentes com SR. Consiste na introdução de um tubo de pequeno calibre na nasofaringe. A

INF previne o desenvolvimento de alta pressão negativa na faringe posterior durante os movimentos de sucção e deglutição, melhorando a obstrução respiratória causada pela tração posterior da língua, secundária à pressão negativa aumentada.

Heaf et al. (1982) relataram uma série de 12 lactentes tratados com sucesso com INF. Desde então, esse método tem sido utilizado como tratamento definitivo ou como tratamento temporário antes da cirurgia (ARGAMASO, 1992; SINGER; SIDOTI, 1992), e modificações no tubo nasofaríngeo vêm melhorando a técnica (MASTERS et al., 1999; WHITAKER et al., 2003).

Wagener et al. (2003) descreveram 22 lactentes com SR, com graus variados de dificuldade respiratória, tratados com INF. A obstrução respiratória foi tratada com sucesso em todos os casos. O tamanho do tubo foi determinado pelo peso do lactente. O tempo médio de INF foi de 44 dias (variando de 16 a 104 dias), e de internação hospitalar foi de 60 dias (variando de 25 a 162 dias). Concluíram que a INF é um tratamento efetivo para lactentes com SR, até que ocorra crescimento suficiente para que as dificuldades respiratórias e alimentares sejam superadas, evitando assim cirurgias.

A desvantagem do tratamento descrito por eles foi a longa permanência hospitalar. Assim, novos protocolos para tratamento domiciliar com INF foram estabelecidos, visando manter a mesma eficácia e segurança e ainda alta hospitalar mais precoce (HEAF et al., 1982; OLSON et al., 1990; MARQUES; SOUZA; CARNEIRO, 2001; MONDINI et al., 2009).

Anderson et al. (2007) relataram uma série de 12 lactentes com SR tratados com INF no domicílio. Nesta série, o tempo médio de internação hospitalar foi de 19,5 dias, bem menor que o tempo médio de 60 dias da série descrita por Wagener et al. (2003). O critério para alta foi o estabelecimento de uma via aérea segura, demonstrada por adequada saturação de oxigênio, curva de peso ascendente e cuidadores bem treinados para o manuseio da cânula nasofaríngea.

No HRAC-USP, a INF tem sido utilizada com sucesso para tratamento dos lactentes com SR, mesmo aqueles com obstrução respiratória grave (MARQUES et al., 2001, 2004, 2005, 2008).

Em estudo realizado no HRAC-USP por Marques, Souza e Carneiro (2001), com 62 lactentes com SR, 25% foram tratados com intubação nasofaríngea e, destes, 100% evoluíram com bom ganho ponderal e bom desenvolvimento neuromotor. O tempo de hospitalização foi reduzido para menos de 30 dias pela continuação do tratamento no domicílio. O manuseio da cânula nasofaríngea é simples e pode ser realizado no domicílio pelos cuidadores, após serem treinados durante a hospitalização (MONDINI et al., 2009).

Marques et al. (2009) realizaram um estudo para demonstrar a prevalência da doença do refluxo gastroesofágico em lactentes com SR e obstrução respiratória grave, tratados com INF, e a eficácia dessa modalidade de tratamento. Constataram uma prevalência da doença do refluxo gastroesofágico, diagnosticado por pHmetria, maior em lactentes com SR que em lactentes normais, e que a INF melhorou o desconforto respiratório e as dificuldades alimentares em 90% dos pacientes estudados.

Em estudo realizado no HRAC-USP (SALMEN, 2011), a INF foi utilizada para tratamento de 50% dos lactentes com SR e para 65% dos lactentes com SRI internados no período do estudo. O tempo médio de internação foi 18 dias e o de utilização da INF foi de 57 dias.

A INF tem sido descrita por vários autores como um método seguro e eficaz para tratamento da obstrução respiratória em lactentes com SR. A INF permite que, com o crescimento, ocorra a resolução da obstrução respiratória, prevenindo assim desnecessárias intervenções cirúrgicas.

1.8.3 Glossopexia

O tratamento cirúrgico da obstrução respiratória, na SR, depende de uma adequada identificação do mecanismo de colapso da via aérea. Nos casos onde a glossoptose é claramente demonstrada pela nasofaringoscopia, a glossopexia pode estar indicada.

Várias técnicas cirúrgicas foram desenvolvidas para tracionar a língua e evitar a obstrução respiratória. Douglas (1946) popularizou a técnica da glossopexia

pela adesão da língua no lábio. Embora essa cirurgia resolva a obstrução respiratória em alguns lactentes com SR, sua popularidade diminuiu devido à alta frequência de complicações como lacerações de língua, deiscências, infecções, deformidades do lábio, bochechas e assoalho da boca. O procedimento de Douglas passou por mudanças, mas o conceito básico permanece inalterado.

Argamaso (1992) propôs uma glossopexia modificada na qual são realizados dois pontos de fixação da língua: um no alvéolo mandibular, outro no lábio inferior. O músculo genioglosso também é liberado para alongar a língua. Foram operados 24 pacientes com obstrução respiratória por glossoptose, selecionados por nasofibroscopia, e todos tiveram resolução da obstrução respiratória.

Hoffman (2003) realizou um estudo retrospectivo em pacientes com SR, submetidos à glossopexia, num período de 15 anos e constatou que 70% dos pacientes com SR e 100% dos pacientes com SRI apresentaram melhora da função respiratória e da dificuldade alimentar após glossopexia.

Bijnenet al. (2009) estudaram retrospectivamente 22 pacientes com SR submetidos à glossopexia, com o objetivo de avaliar os benefícios e complicações deste procedimento. Em 73% dos pacientes, houve melhora das dificuldades respiratória e alimentar. Entretanto, as complicações ocorreram em 55% dos pacientes. Tais complicações foram consideradas menores e não interferiram no resultado cirúrgico. Na opinião desses autores, a desvantagem da alta frequência de complicações é compensada pelo efeito favorável imediato na função respiratória e na disfagia. A conclusão foi que a glossopexia é um tratamento cirúrgico eficiente para a maioria dos pacientes com SR que tem obstrução causada por glossoptose.

Como a glossoptose não é o único mecanismo de obstrução respiratória na SR, é importante definir o tipo de obstrução antes de indicar a glossopexia. Pode ser que as falhas terapêuticas observadas com essa técnica estejam mais relacionadas à indicação inadequada do que à técnica cirúrgica.

A experiência clínica no HRAC-USP demonstrou que a glossopexia só era eficaz nos casos leves ou moderados de obstrução respiratória, os quais poderiam ser resolvidos com a intubação nasofaríngea, método mais seguro e menos invasivo.

1.8.4 Traqueostomia

A traqueostomia tem sido indicada para lactentes com SR com grave, persistente ou multifatorial obstrução respiratória.

A traqueostomia é um seguro e confiável método de manutenção, em longo prazo, de via aérea estável. Entretanto, apresenta complicações que incluem as precoces, como sangramento, pneumotórax e pneumomediastino e as tardias como estenose traqueal, pneumonia, infecções recorrentes, fístula traqueocutânea, atraso de fala e do desenvolvimento da linguagem, bem como disfagia. A incidência de complicações chega a 29% em alguns relatos (PEREIRA; MACGREGOR; MITCHELL, 2004), enquanto a mortalidade tem sido relatada entre 0,5 e 4% em alguns estudos em pacientes pediátricos e, usualmente, é resultado de decanulação acidental ou obstrução da cânula de traqueostomia (MARQUES; SOUZA; CARNEIRO, 2001; SCHAEFER; STADLER; GOSAIN, 2004).

Problemas de fala, comportamento e desenvolvimento têm sido associados à traqueostomia (SINGER et al., 1989).

Demke et al. (2008) descreveram 31 pacientes com SR, dos quais 15 (48%) necessitaram de traqueostomia. O tempo médio de decanulação foi de 28 meses. Dos pacientes que foram submetidos à traqueostomia, 67% tinham SRI, 60% requereram múltiplas hospitalizações e 23% relataram problemas de vias aéreas após decanulação.

Apesar dos efeitos colaterais, a traqueostomia é salvadora de vida e frequentemente necessária a pacientes com sequência de Robin sindrômica.

1.8.5 Distração osteogênica mandibular

A distração osteogênica mandibular foi uma técnica inicialmente introduzida para alongar os ossos longos do corpo e, só recentemente, tem sido aplicada ao esqueleto craniofacial (KARP et al., 1990). O conceito da distração osteogênica mandibular na região maxilar é similar, em muitos aspectos, àqueles usados para ossos longos. Porém, diferenças na forma, desenvolvimento e configuração dos

ossos da face tornam seu uso mais desafiador do que as osteotomias tradicionais. Quando a distração é realizada na região maxilofacial, outros tecidos, duros e moles, são afetados pelo processo de distração, incluindo dentes, gengiva, músculos, articulação temporomandibular e outras estruturas da mandíbula. Mudanças na estrutura da cavidade oral podem afetar fala, sucção e deglutição.

A distração osteogênica, para tratar a obstrução respiratória na SR, oferece muitas vantagens sobre as outras opções cirúrgicas. Após a osteotomia, a distração é usada para induzir formação óssea entre as superfícies que são gradualmente separadas, sendo descrita como um método efetivo de tratar pacientes com SR, prevenindo traqueostomia em 90% a 95% dos casos (SHEN et al., 2009).

Técnica: envolve a realização da osteotomia, a espera de um curto período para a formação do calo ósseo e, então, o avanço progressivo dos segmentos de osso a uma frequência de 1 a 2 mm por dia no neonato, controlada pelo distrator. A fase de consolidação continua e permite a ossificação do calo formado (DENNY; AMM, 2005). Os distratores podem ser internos ou externos, e os protocolos de distração variam, mas compreendem um período de latência de geralmente 24 horas e ativação de 1 a 2 mm por dia. Mais recentemente, a introdução de distratores reabsorvíveis tem melhorado a técnica, por eliminar a necessidade de remoção cirúrgica do distrator (BURSTEIN, 2008).

Indicações: a distração osteogênica mandibular deve ser indicada a pacientes com grave obstrução respiratória, os quais não respondem ao tratamento conservador, e selecionados por critérios objetivos. Os pacientes devem preencher alguns critérios para que a distração osteogênica seja indicada, como adequada reserva de osso mandibular e favorável angulação para permitir a distração. Uma endoscopia de via aérea pré-operatória é necessária para descartar outra patologia. Se o paciente não preencher esses critérios, a traqueostomia deve ser considerada (TIBESAR; PRICE; MOORE, 2006). Denny e Amm (2005) utilizaram os seguintes critérios: glossoptose causada por micrognatia como fonte de obstrução evidenciada por estudo radiológico e nasofaringoscopia, ausência de outro sítio de obstrução como laringomalácia ou traqueomalácia e obstrução respiratória grave refratária ao tratamento conservador.

O primeiro relato clínico da distração osteogênica craniofacial foi publicado em 1992 (MCCARTHY et al., 1992). Eles descreveram gradual alongamento mandibular em pacientes com hipoplasia congênita.

Sidman, Sampson e Templeton (2001) avaliaram, prospectivamente, 11 crianças com obstrução respiratória por glossoptose, tratados com distração osteogênica mandibular. Decanulação ou extubação foi possível em todos os casos. Similarmente, Monasterio et al. (2002) usaram com sucesso a distração osteogênica mandibular em 15 pacientes com obstrução respiratória.

Denny e Amm (2005) trataram 11 lactentes com SR e obstrução respiratória grave empregando distração osteogênica mandibular. Todos os pacientes foram extubados dentro de três a seis dias após o início da distração. Com um mês, 54,5% dos pacientes alimentavam-se por via oral e com um ano, 100%. Estudos do sono foram realizados em sete pacientes com uma semana e um mês após a cirurgia e resultaram como normais. Um seguimento de cinco anos mostrou que a mandíbula mantinha a forma normal e a erupção dentária também foi normal. Concluíram que a distração osteogênica aumenta o comprimento do ramo curto da mandíbula e é uma alternativa efetiva para prevenir traqueostomia em pacientes cuidadosamente selecionados.

Genecov et al. (2009) relataram uma experiência clínica, de 10 anos, com 81 pacientes com síndrome de obstrução respiratória mandibular, dos quais 65 tinham SR e foram tratados com distração osteogênica mandibular. Eles utilizaram dois tipos de distratores, dependendo da disponibilidade dos mesmos e experiência da equipe. As indicações para o uso de distrator externo também incluíam a necessidade de grande avanço (maior que 10 mm) e em vetores multidirecionais, bem como a presença de adequado volume de osso. A indicação para o uso de dispositivo interno foi idade menor de um ano e avanço unidirecional. Esses autores concluíram que a distração osteogênica mandibular é um excelente tratamento para a obstrução respiratória secundária à micrognatia, em pacientes que não respondem ao tratamento conservador, previne a necessidade de traqueostomia, permite a decanulação precoce em pacientes já traqueostomizados, melhora a disfagia e previne a doença do refluxo traqueoesofágico.

Entretanto, a distração osteogênica tem limitações no tratamento da micrognatia neonatal. O procedimento oferece apenas uma gradual melhora na via

aérea. A distração progride à frequência de 0,5 a 1,5 mm por dia. Portanto, a via aérea deve ser assegurada por outros meios, durante a distração (tubo traqueal ou traqueostomia). O distrator pode ser ineficaz, e o procedimento todo é trabalhoso e extremo cuidado é necessário para manter o dispositivo seguramente preso ao osso. Além disso, o efeito da distração osteogênica, no desenvolvimento dentário, é controverso, podendo ocorrer injúria dos bulbos premolares durante a osteotomia. Pode também ocorrer lesão do nervo facial. Os efeitos em longo prazo da distração osteogênica, no crescimento mandibular, são desconhecidos. Estudos preliminares (DENNY, 2004; FRITZ; SIDMAN, 2004) demonstram crescimento mandibular favorável após distração osteogênica em crianças com SR.

O número de lactentes que requerem distração osteogênica mandibular é pequeno, entretanto, em casos selecionados, é um método eficiente e pode prevenir traqueostomia.

1.9 PROTOCOLO DE TRATAMENTO DO HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (HRAC-USP)

O HRAC-USP recebe grande número de indivíduos com sequência de Robin (mais de 40 casos novos por ano) e vem desenvolvendo estudos com o objetivo de padronizar a indicação e utilização das diferentes modalidades de tratamento (MARQUES et al., 2001, 2004, 2008; SOUZA et al., 2003).

Estabeleceu-se, a partir desses estudos, o seguinte protocolo de tratamento, que vem sendo aplicado no HRAC-USP a todos os casos de SR (MARQUES et al., 2005):

- Nasofaringoscopia: realizada nos primeiros dias de hospitalização, em todos os casos, para diagnóstico do tipo de obstrução respiratória.

Medidas para alívio da dificuldade respiratória que incluem:

- Tratamento postural ou posição prona (PP): a criança é colocada em decúbito ventral. Utilizada para os casos de menor gravidade, com dificuldade respiratória leve e tipo 1 ou 2 de obstrução.

- Intubação nasofaríngea (INF): indicada para os casos com tipo 1 ou 2 de obstrução respiratória, com desconforto moderado ou grave.

Técnica: colocação de uma cânula de silicone com diâmetro 3 a 3,5 mm, introduzida da narina à faringe (7 a 8 cm de comprimento) e cortada a 1 cm da asa nasal. A adequação do procedimento é avaliada clinicamente. A cânula, ao ser posicionada, deve permitir o fluxo de ar através da mesma, o que é percebido durante a expiração, sem a saída de leite ou saliva, principalmente durante a alimentação. Com esta técnica, é possível manter a criança confortável, sem a necessidade de radiografá-la para adequar o posicionamento da cânula (MONDINI et al., 2009). Os objetivos da INF são manter um bom padrão respiratório, promovendo a redução do esforço respiratório, manter a SatO₂ acima de 90%, melhorar a aceitação oral dos alimentos, consequentemente diminuindo o tempo de uso de sondas alimentadoras, e promover o ganho ponderal (Figura 5).

Nota: A= tubo Portex de silicone e fita micropore para marcar o tubo; B= tubo marcado com micropore em 7,5 cm para posicionamento 7,5 cm para dentro e 1 cm para fora da narina; C= fita de micropore de 5 cm parcialmente dividida ao meio; D= fita micropore fixada ao tubo; E= tubo pronto para introdução na narina; F= o tubo sendo introduzido na narina; G= vista do tubo através do palato; H= lactente com sequência de Robin e com intubação nasofaríngea.

Figura 5 - Intubação nasofaríngea

Os pacientes tratados com INF poderão receber alta hospitalar quando o procedimento melhorar sua capacidade de alimentação e quando a remoção temporária da cânula de INF para higienização (limpeza com água corrente, cotonete e sabão) não resultar mais em crises de cianose ou apneia. A melhora da obstrução respiratória ocorre naturalmente ao longo do tempo com o crescimento e com o desenvolvimento neuromotor, que é bastante acelerado na infância precoce (MARQUES; SOUZA; CARNEIRO, 2001).

A simplicidade da INF permite que seu manejo seja realizado em casa pelos cuidadores da criança, os quais são treinados pela enfermagem durante o período

de hospitalização. Após a alta, retornos mensais são agendados durante o uso contínuo da INF. A cada retorno, o lactente é hospitalizado para observação do padrão respiratório e alimentar ao se remover a INF, até a possibilidade de sua descontinuidade, lembrando que, durante o sono, devido ao relaxamento da língua e dos músculos parafaríngeos, pode ocorrer piora do padrão respiratório (MARQUES; SOUZA; CARNEIRO, 2001). A INF deve ser retirada definitivamente quando a descontinuidade de seu uso por período prolongado (24 horas) não resultar em crises de cianose ou apneia, queda da SatO₂, para valores menores ou iguais a 90%, ou piora da aceitação oral dos alimentos. O ganho ponderal deve ser monitorizado mensalmente (MARQUES; SOUZA; CARNEIRO, 2001). No HRAC-USP, o tempo médio de uso da INF é de 30 dias, resultando não somente na melhora da dificuldade respiratória como também na melhora da dificuldade alimentar e, conseqüentemente, na recuperação do crescimento físico (MARQUES; SOUZA; CARNEIRO, 2001; MARQUES et al., 2004).

- Traqueostomia: indicada para os casos de maior gravidade, geralmente com tipo 3 ou 4 de obstrução respiratória, ou indivíduos com tipo 1 ou 2 de obstrução, que não melhoraram com INF.

A distração osteogênica mandibular não faz parte do protocolo de tratamento da instituição, sendo realizada, excepcionalmente, em casos específicos.

Faz parte ainda do protocolo de tratamento:

- tratamento das dificuldades alimentares que compreende técnicas facilitadoras da alimentação e dieta hipercalórica;
- monitorização do crescimento;
- medicação anti-refluxo gastroesofágico - para todos os casos com uso prolongado de sonda nasogástrica;
- gastrostomia alimentadora - para os casos com grave disfagia e uso de sonda nasogástrica por mais de três meses, associado ou não à funduplicatura na dependência da presença de doença do refluxo gastroesofágico;
- nasofaringoscopias seriadas semestrais, a partir dos 12 meses, até a possibilidade de realização da palatoplastia;

- palatoplastia a partir dos 12 meses, após a avaliação nasofaringoscópica, se não houver retroposicionamento lingual.

1.10 APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

Os distúrbios do sono são um espectro de doenças variando desde ronco primário à apneia obstrutiva do sono (AOS). A AOS é caracterizada por episódios recorrentes de obstrução das vias aéreas superiores durante o sono, resultantes do colapso da faringe, levando a múltiplos despertares e dessaturação da oxihemoglobina. O fluxo aéreo pode ser interrompido por completo (apneia) ou reduzido substancialmente (hipopneia) (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 1999). Na população pediátrica, a AOS é definida como um distúrbio da respiração durante o sono caracterizado por episódios de obstrução parcial ou completa da via aérea, que interrompem a ventilação normal durante o sono e os padrões de sono normal (ROBISON; OTTESON, 2011).

A AOS pode se manifestar por respiração ruidosa, ronco, despertar noturno, retrações intercostais ou *gasping* durante o sono (MUZUMDAR; ARENS, 2008) e resultar em considerável morbidade, incluindo hipoxemia, hipersonolência diurna, déficit de crescimento, problemas comportamentais e cognitivos, arritmias cardíacas, *cor pulmonale*, ou até mesmo mortalidade (POTSIC, 1989).

A AOS é comum em crianças com malformações craniofaciais nas quais a anormalidade anatômica afeta a permeabilidade da via aérea, como ocorre nas anomalias, sequências, complexos ou síndromes craniofaciais com hipoplasia da face média, micrognatia, hipotonia muscular ou achatamento da base do crânio (BRAVO et al., 2005). As características craniofaciais que contribuem para o comprometimento da via aérea na vida precoce também podem contribuir para AOS em idade mais avançada. Outros fatores que podem estar associados com o aumento do risco de AOS, em crianças com fissura palatina e outras anomalias craniofaciais, incluem: disfunção da via aérea secundária a musculatura acessória anormal, hipotonia da via aérea secundária ao sensor de *feedback* anormal, refluxo gastroesofágico e alteração no controle respiratório central. A AOS em fase precoce

de vida pode alterar o desenvolvimento das estruturas faciais (AGREN et al., 1998; ZETTERGREN-WIJK; FORSBERG; LINDER-ARONSON, 2006).

Por todos os fatores discutidos acima, crianças com SR têm risco aumentado para apresentar apneia obstrutiva do sono (AOS) (SHELDON, 1998; WILSON et al., 2000; ANDERSON et al., 2011; DANIEL et al., 2013). Entretanto a prevalência e gravidade da obstrução respiratória alta e da AOS não têm sido bem caracterizadas em crianças com sequência de Robin (SR).

A prevalência da AOS na população pediátrica geral é de 2 a 3% (OWENS et al., 1998), com 3 a 12% apresentando ronco primário (GISLASON; BENEDIKTSDÓTTIR, 1995). Indivíduos com fissura labiopalatal são de alto risco para AOS, sendo que alguns estudos estimam um risco entre 22% e 65% em lactentes e crianças com fenda de palato e/ou lábio e palato (MUNTZ et al., 2008; MACLEAN et al., 2009). Ogborn e Pemberton (1985) relataram que 5 de 16 (30%) de seus casos de SR apresentaram obstrução das vias aéreas superiores, com início dos sintomas entre 2 e 21 dias de vida. Robison e Otteson (2011) avaliaram retrospectivamente 459 indivíduos com fenda labiopalatal, dos quais 48 tinham SR, e encontrou prevalência aumentada de AOS nos dois grupos, sendo maior na SR (73%).

O diagnóstico preciso da AOS é fundamental, não somente para orientar o tratamento adequado, mas também para prevenir possíveis complicações como hipertensão arterial e sistêmica, hipertensão pulmonar, déficit neurocognitivo e problemas de comportamento.

O exame “padrão ouro” para confirmar o diagnóstico da apneia obstrutiva do sono (AOS) é a polissonografia (PSG) ou estudo do sono, a qual pode ser realizada em crianças de qualquer idade. A PSG consiste no registro contínuo de variáveis fisiológicas que incluem as aferidas por eletroencefalografia, eletromiografia, eletro oculografia bilateral e variáveis cardiorrespiratórias: fluxo oronasal, pressão nasal, saturimetria, capnografia e esforço respiratório medido por pletismografia torácica e abdominal. Pela interpretação dessas variáveis se identificam os estágios do sono e eventos respiratórios. A gravidade da AOS é determinada pelo índice de apneia-hipopneia (IAH), ou seja, número de eventos respiratórios por hora. Poucos eventos obstrutivos durante o sono (<1 evento por hora) são comumente observados em lactentes normais e não estão associados a efeitos adversos. Pela definição padrão,

em crianças a AOS é definida como leve quando IAH variar de 1 a 5 eventos por hora, moderada de 5 a 10 eventos por hora e grave definida como mais de 10 eventos por hora (KATZ; MITCHELL; D'AMBROSIO, 2008; ANDERSON et al., 2011; DANIEL et al., 2013).

A PSG está indicada sempre que a avaliação clínica sugerir distúrbios respiratórios do sono, particularmente em lactentes com fatores de risco, incluindo as anomalias craniofaciais. O uso da PSG melhora o diagnóstico da gravidade da obstrução respiratória alta e pode monitorar a resposta ao tratamento. Medidas objetivas como a PSG devem ser usadas, uma vez que os sinais clínicos podem ser um inadequado guia do grau de obstrução respiratória (WILSON et al., 2000). É de considerável importância a observação de que muitos lactentes com micrognatia e AOS não apresentam sinais clínicos, sendo assim necessário PSG de rotina. A PSG de controle após tratamento é recomendada para lactentes com moderada a severa obstrução de vias aéreas superiores, anomalias craniofaciais ou distúrbios neurológicos (KATZ; MITCHELL; D'AMBROSIO, 2008). Geralmente os lactentes com SR são monitorizados com monitores de frequência cardíaca, frequência respiratória e saturimetria. Entretanto esses monitores não são capazes de distinguir apneias centrais nem eventos transitórios. Significante hipoxemia pode estar presente sem sintomas clínicos aparentes, e a oximetria, sozinha, não prove adequada avaliação, uma vez que episódios obstrutivos sem dessaturação podem não ser detectados (AKRE et al., 2012).

Wilson et al. (2000) chamaram a atenção para o risco potencial de obstrução das vias aéreas superiores mais tardio em lactentes com SR. Nesse estudo, foram avaliados retrospectivamente 11 recém-nascidos e lactentes com SR, dos quais 10 (91%) foram diagnosticados com significativa AOS. Destes 7 (70%) apresentaram obstrução respiratória entre 24 e 51 dias de vida, sendo que todos os pacientes haviam sido vistos por pediatras e neonatologistas experientes, os quais não observaram sinais clínicos de obstrução das vias aéreas superiores. Esses resultados sugerem que a obstrução não é detectada clinicamente, ou que ela pode se desenvolver gradualmente nessas crianças.

Gilhooly et al. (1993) descreveram um caso de RN com SR com exame polissonográfico normal e, na repetição do exame aos 13 dias de vida, mostrou significativa obstrução das vias aéreas superiores. Também Smith (1981)

documentou que a obstrução das vias aéreas superiores no RN com SR pode estar presente ao nascimento e tornar-se progressivamente mais grave entre 6 a 8 semanas de vida. Esses achados sugerem que a ausência de sinais clínicos de obstrução das vias aéreas superiores no período neonatal precoce não pode garantir que a obstrução não irá ocorrer, assim todo RN e lactente jovem com SR deve ser submetido à avaliação criteriosa das vias aéreas superiores para afastar obstrução respiratória e hipóxia, evitando complicações como atraso de crescimento, problemas cardiopulmonares e déficit neurológico.

Anderson et al. (2011) realizaram um estudo retrospectivo de 33 lactentes com SR, sendo que em 13 (39%) foi realizada a PSG no primeiro ano de vida. A AOS foi identificada em 11 (85%) lactentes. A AOS foi leve em 18%, moderada em 27% e grave em 55% dos casos. Concluíram que a alta incidência de AOS no grupo sugere que a polissonografia seja prontamente realizada nas crianças com SR.

Em estudo retrospectivo realizado por Daniel et al. (2013), com 39 lactentes com SR, menores de 1 ano, nos quais o estudo do sono foi realizado através de PSG, todos os lactentes apresentavam AOS, sendo que 26% apresentavam AOS leve/moderada e 74% grave. Já em estudo realizado por Pinheiro Neto et al. (2009), das 7 crianças com SR submetidas a PSG, apenas uma apresentava AOS. Essa discrepância de resultados pode ser explicada pelo fato de os lactentes com SR serem um grupo heterogêneo, no qual a gravidade da AOS depende do grupo estudado. No grupo estudado por Daniel et al. (2013) os lactentes estudados foram os que requereram internação em unidade neonatal de hospital terciário, representando aqueles com quadro mais grave.

O diagnóstico e tratamento da AOS em lactentes com SR é de importância crítica por muitas razões. Primeiro, a obstrução respiratória alta em lactentes com SR pode não ser clinicamente aparente ao nascimento, sendo apenas diagnosticada pela PSG. Segundo, a AOS não tratada em crianças pode se manifestar como déficit de crescimento em vez de óbvia obstrução respiratória (WILSON et al., 2000). Terceiro, a AOS em combinação com conhecidas dificuldades alimentares pode contribuir para piora das mesmas e exacerbar déficit de crescimento. Quarto, o diagnóstico e tratamento da AOS é essencial para prevenir sequelas tardias como déficit neurocognitivo e doenças cardiovasculares como hipertensão pulmonar e sistêmica, hipertrofia de ventrículo direito e *cor pulmonale* (GOZAL; O'BRIEN, 2004).

Existem poucos estudos prospectivos na literatura que avaliem a verdadeira prevalência da AOS, através da PSG, nos lactentes com SR e os efeitos das intervenções terapêuticas, como a intubação nasofaríngea na obstrução respiratória.

A maioria dos estudos apresenta casuística muito reduzida ou são estudos retrospectivos, o que dificulta a análise dos resultados. Existem muitos desafios e questões não respondidas com respeito à AOS na sequência de Robin, e as modalidades terapêuticas requerem melhor validação com polissonografia, sendo necessários estudos longitudinais.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Estudar a dificuldade respiratória de recém-nascidos e lactentes menores de três meses de idade com sequência de Robin isolada e a resposta ao tratamento da obstrução respiratória com a cânula nasofaríngea.

2.2 ESPECÍFICOS

- Avaliar a prevalência e gravidade da apneia obstrutiva do sono em lactentes com SRI, através da polissonografia.
- Avaliar a resposta inicial ao tratamento da obstrução respiratória com intubação nasofaríngea (INF), comparando a prevalência e gravidade da apneia obstrutiva do sono com INF com a prevalência e gravidade da apneia obstrutiva do sono sem INF, no mesmo exame.
- Avaliar a evolução da apneia obstrutiva do sono nos lactentes tratados com INF, comparando a prevalência e gravidade da apneia obstrutiva do sono, através do IAH, do primeiro exame com a prevalência e gravidade da apneia obstrutiva do sono da polissonografia de controle, realizada após a remoção definitiva da INF.
- Correlacionar a gravidade da apneia obstrutiva do sono, pela análise do IAH, com a gravidade dos sintomas respiratórios.

3 CASUÍSTICA E MÉTODO

3 CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 CASUÍSTICA

O estudo longitudinal prospectivo foi realizado na Unidade de Terapia Intensiva do HRAC-USP, Unidade de Cuidados Especiais do HRAC-USP e na Unidade de Estudos do Sono do Laboratório de Fisiologia do HRAC-USP, após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa de Seres Humanos do HRAC-USP, conforme ofício nº 193/2010-SAPEVE-CEP (Anexo A).

Foram avaliados 20 indivíduos com diagnóstico de sequência de Robin isolada (SRI) e tipo 1 ou 2 de obstrução respiratória, com idades menores ou iguais a 90 dias de vida e tratados com intubação nasofaríngea (INF), os quais foram internados no HRAC-USP entre 2011 e 2015.

Critérios gerais de inclusão no estudo:

- lactentes com idade igual ou menor que três meses com SRI, nascidos a termo;
- assinatura do consentimento informado pelo responsável legal.

Critérios de exclusão no estudo:

- hipertrofia tonsilar grau III ou IV, deficiência maxilar, atresia antrocoanal;
- cirurgia faríngea ou traqueostomia prévia;
- doença neuromuscular;
- prematuridade;
- síndrome genética ou malformação associada à SR;
- presença de comorbidades físicas ou neurológicas.

Após a primeira etapa da avaliação, dois indivíduos foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão: um indivíduo evoluiu com atraso neuromotor por alteração neurológica primária, e outro indivíduo, identificado a princípio como sequência de Robin isolada, foi diagnosticado como sequência de Robin sindrômica, síndrome de Stickler, e em um indivíduo a intubação nasofaríngea foi retirada no

domicílio, não comparecendo para a segunda avaliação. A amostra final foi constituída por 17 indivíduos.

3.2 PROCEDIMENTOS

Foram avaliados recém-nascidos e lactentes com diagnóstico de sequência de Robin isolada (micrognatia, glossoptose com ou sem fissura de palato) e sinais clínicos de obstrução respiratória, internados na Unidade de Cuidados Especiais ou na Unidade de Terapia Intensiva do HRAC-USP.

Os responsáveis legais pelos participantes receberam esclarecimentos sobre os objetivos e forma de realização do estudo. Após concordância, todos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo B).

Dados que incluíram idade à admissão, gênero, medidas antropométricas, presença ou não de fissura e dificuldades alimentares foram coletados.

3.2.1 Avaliação clínica

As crianças foram avaliadas clinicamente e classificadas quanto à gravidade da obstrução respiratória como casos leves, moderados ou graves, conforme classificação sugerida por Souza et al. (2003): leves, quando ocorreu pouca dificuldade respiratória, ausência de retração intercostal ou de fúrcula, ausência de crises de cianose ou apneia, saturação de oxi-hemoglobina (SatO₂) maior que 90% e pouca dificuldade alimentar (alimentação exclusiva por via oral); moderados, quando foi observada presença de esforço respiratório com retração intercostal ou de fúrcula, sem crises de cianose ou apneia, SatO₂ maior que 90% e importante dificuldade alimentar (alimentação através de sondas alimentadoras); graves, quando ocorreram crises de cianose ou de apneia, SatO₂ menor ou igual a 90% e importante dificuldade alimentar.

3.2.2 Protocolo de tratamento

Os indivíduos foram tratados de acordo com o protocolo de tratamento da SR no HRAC-USP (MARQUES et al., 2005).

Nos primeiros dias de internação nessas Unidades, todos os lactentes foram submetidos à nasofaringoscopia para classificar o tipo de obstrução respiratória e a gravidade da glossoptose. A obstrução respiratória foi classificada em tipos 1, 2, 3 e 4 de acordo com a classificação proposta por Sher, Shprintzen e Thorpy (1986). A glossoptose foi classificada como leve quando ocorreu o retroposicionamento lingual, mas a região posterior da língua tocou a parede posterior da faringe de maneira intermitente; moderada quando a região posterior da língua tocou a parede posterior da faringe de forma contínua, mas sem pressionar a parede posterior da faringe e grave quando a região posterior da língua pressionou a parede posterior da faringe (SOUZA et al., 2003).

A intubação nasofaríngea foi indicada para os casos com tipo 1 ou 2 de obstrução respiratória que apresentavam sintomas respiratórios moderados ou graves. A INF foi realizada com cânula de silicone Portex, de 3 a 3,5 mm de diâmetro, introduzida 7 a 8 cm na narina, e cortada a 1 cm da asa nasal. A cânula foi posicionada justo acima da epiglote para permitir o fluxo de ar através dela. Os pacientes receberam alta hospitalar para tratamento com INF no domicílio, quando apresentaram melhora do desconforto respiratório e após treinamento dos cuidadores no manejo da INF. Foram agendados retornos após um período de aproximadamente 30 dias para remoção definitiva da cânula. A retirada definitiva da INF foi realizada, de acordo com o protocolo de tratamento e segundo critérios clínicos, quando a descontinuidade de seu uso por período prolongado (24 horas) não resultou em crises de cianose ou apneia e queda da saturação de oxigênio para valores menores ou iguais a 90% ou piora da aceitação oral dos alimentos.

3.2.3 Polissonografia

As crianças com SRI e tratadas com INF foram submetidas à polissonografia, realizada na Unidade de Estudo do Sono do HRAC-USP, com sistema EMBLA N7000.

Foram realizados 2 exames polissonográficos em cada indivíduo: o primeiro exame, aproximadamente 48 horas após a intubação nasofaríngea, sendo a primeira metade do exame realizada com a presença da cânula e a segunda sem a cânula nasofaríngea; e o segundo exame, no momento da decanulação, aproximadamente 30 dias após, sem a cânula nasofaríngea.

Como neonatos e lactentes pequenos geralmente não têm horário específico de sono e dormem em média 16 a 18 horas ao dia, o exame foi realizado durante o dia ou à noite. Foi realizado registro de pelo menos 4 horas, de acordo com técnicas padronizadas, dos seguintes sinais:

- atividade cerebral por eletroencefalografia: eletrodos F3, F4, C3, C4, O1, O2 com referência no mastóide contralateral;
- movimento dos olhos por eletrooculografia (direita e esquerda);
- atividade muscular do mento por eletromiografia;
- fluxo aéreo nasal e oral por sensores tipo termistor;
- pressão nasal por transdutores de pressão;
- esforço respiratório por análise dos movimentos da parede torácica e abdominal por pletismografia;
- saturação da oxi-hemoglobina por oximetria digital;
- frequência cardíaca por eletrocardiografia.

3.2.3.1 Análise e classificação da apneia obstrutiva do sono

Os eventos respiratórios foram classificados de acordo *AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events* (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2007).

A apneia foi definida por queda da amplitude do registro do fluxo aéreo igual ou maior que 90% da linha de base, com duração mínima de dois ciclos respiratórios. A apneia obstrutiva foi definida como ausência de fluxo de ar nasal na presença de esforço inspiratório; a apneia central, como ausência de fluxo de ar nasal na ausência de esforço inspiratório e a apneia mista, quando observados componentes centrais e obstrutivos, ou seja, ausência de esforço respiratório na porção inicial do evento, seguida por presença de esforço inspiratório.

A hipopneia foi definida como uma redução do fluxo aéreo igual ou maior que 50% por pelo menos dois ciclos respiratórios, associada a uma dessaturação da oxi-hemoglobina igual ou maior que 3%.

Foram analisadas as seguintes variáveis:

- tempo total de sono;
- Eficiência do sono: porcentagem de tempo total de sono relativamente ao tempo total de registro;
- índice de microdespertares: número de microdespertares por hora de sono;
- número e duração dos episódios de apneia e hipopneia;
- saturação média e mínima da oxi-hemoglobina;
- tempo de saturação da oxi-hemoglobina <90%;
- porcentagem do tempo total de sono em saturação da oxi-hemoglobina <90%;
- índice de dessaturação: número de dessaturações por hora de sono;
- índice de apneia e hipopneia;
- índice de apneia obstrutiva e hipopneia.

A interpretação dos registros focou a análise nos eventos respiratórios e quantificação das apneias. O índice de apneia-hipopneia (IAH) foi calculado como o número de eventos respiratórios (apneias e hipopneias) divididos pelo tempo total de sono. O índice de apneia-hipopneia obstrutiva (IAHO) foi calculado como o número de apneias obstrutivas e hipopneias dividido pelo tempo total de sono.

A classificação da gravidade das apneias foi baseada no índice de apneia-hipopneia (IAH), de acordo com definição padrão para criança utilizada em outros estudos (KATZ; MITCHELL; D'AMBROSIO, 2008; PINHEIRO NETO et al., 2009; ANDERSON et al., 2011):

- normal: < 1 evento/h;
- apneia leve: IAH maior ou igual a 1 e menor ou igual a 5 eventos/hora;
- Apneia moderada: IAH maior que 5 e menor ou igual a 10 eventos/hora;
- apneia grave: IAH > 10 eventos/hora.

Os laudos dos exames polissonográficos foram emitidos por analista de polissonografia e médico especialista em medicina do sono.

3.3 ANÁLISE DOS RESULTADOS

Para avaliar as características clínicas foi realizada análise estatística descritiva dos dados, com determinação de médias e desvio padrão.

Para avaliar a significância das diferenças entre as variáveis dos estudos polissonográficos sequenciais foi utilizado teste de Wilcoxon pareado.

A correlação entre a gravidade da apneia obstrutiva e idade foi avaliada por meio do teste de correlação de Spearman.

O teste de Kruskal-Wallis foi aplicado para comparar a gravidade da apneia obstrutiva do sono com a gravidade da glossoptose e o teste de Mann-Whitney para comparar a gravidade da apneia obstrutiva do sono com a gravidade dos sintomas respiratórios.

Foram aceitos como significantes valores de $p < 0,05$.

Para avaliação antropométrica foi utilizado score z pelo programa Who Anthro.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Foram avaliados 17 lactentes com sequência de Robin isolada (SRI), 9 (52,9%) do gênero feminino e 8 (47,1%) do gênero masculino.

A idade média na avaliação inicial foi de $36,0 \pm 19,9$ dias (variando de 4 a 70 dias, mediana de 28,5) e na segunda avaliação foi de $77,2 \pm 20,9$ dias (variando de 50 a 112 dias, mediana de 76,0).

Todos os indivíduos apresentavam fenda de palato posterior em U.

Treze lactentes (76,5%) apresentavam sintomas respiratórios graves e 4 (23,5%), sintomas moderados. Onze lactentes (64,7%) necessitaram de internação em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica e destes 7 (41,2%), necessitaram de intubação orotraqueal devido à gravidade da obstrução respiratória alta.

Oito lactentes (47,1%) apresentavam obstrução respiratória tipo 1 e 9 (52,9%), obstrução respiratória tipo 2, diagnosticadas pela nasofaringoscopia. Quanto à gravidade da glossoptose, 8 indivíduos (47,1%) apresentavam glossoptose moderada, 5 (29,4%) glossoptose leve e 4 (23,5%) glossoptose grave.

Todos os lactentes apresentavam dificuldades alimentares e necessitaram de sondas alimentadoras. O tempo médio de uso de sonda alimentadora foi de $95,0 \pm 50,1$ dias (variando de 1 a 171 dias, mediana de 88,5). A videoendoscopia da deglutição foi realizada em 10 lactentes (58,8%) e diagnosticou disfagia em todos os casos. Um lactente (5,9%) foi submetido à gastrostomia.

A intubação nasofaríngea (INF) foi realizada para tratamento do desconforto respiratório em todos os lactentes e o tempo médio de INF foi de $50,8 \pm 31,4$ dias (variando de 23 a 172 dias, mediana de 42,0). Todos os lactentes apresentaram melhora clínica dos sintomas respiratórios com a INF, que passaram de graves e moderados para leves ou ausentes. Nenhuma complicação relativa ao uso da INF ocorreu. Dois pacientes (11,8%) apresentaram complicações clínicas (pneumonia e infecção de corrente sanguínea relacionada ao cateter) e nenhum óbito ocorreu.

As características clínicas estão sumarizadas nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes com sequência de Robin isolada, tratados com intubação nasofaríngea

Pac.	Gênero	Idade 1º PSG dias	Idade 2º PSG dias	Fenda palato	Tipo obstrução	Glossoptose	Sintomas	Tempo INF dias
1	F	4	58	sim	1	moderada	graves	54
2	M	35	76	sim	1	moderada	graves	40
3	F	17	50	sim	1	leve	moderados	36
4	M	29	74	sim	2	leve	graves	48
5	M	52	111	sim	2	moderada	graves	56
6	M	45	82	sim	2	severa	graves	41
7	F	15	52	sim	1	moderada	graves	43
8	F	47	86	sim	2	severa	graves	46
9	M	23	59	sim	1	leve	moderados	41
10	M	24	76	sim	2	leve	graves	172
11	F	27	65	sim	2	severa	graves	47
12	F	45	83	sim	1	moderada	graves	23
13	F	70	107	sim	2	moderada	graves	48
14	F	65	112	sim	1	severa	moderados	48
15	M	28	66	sim	2	moderada	graves	41
16	M	70	103	sim	2	moderada	moderados	39
17	M	17	52	sim	1	leve	graves	40

INF= intubação nasofaríngea; PSG= polissonografia.

Tabela 2 - Variáveis clínicas dos pacientes com sequência de Robin isolada, tratados com intubação nasofaríngea

Variável (dias)	n	Média ± DP	Mín - Máx	Mediana
Idade 1º exame	17	36,0 ± 19,9	5 - 70	28,5
Idade 2º exame	17	77,2 ± 20,9	50 - 112	76
Tempo de INF	17	50,8 ± 31,4	23 - 172	42
Tempo de SNG	17	95,0 ± 50,1	1 - 171	88,5

INF= intubação nasofaríngea; SNG= sondanasogástrica.

4.2 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

As medidas antropométricas de peso e comprimento foram aferidas no momento do primeiro e do segundo exames e foram comparadas com a referência da OMS usando o programa WHO Anthro para cálculo do score z.

O grupo apresentou desvio à esquerda para as medidas quando comparados com a referência da OMS, em todas as avaliações, ou seja, o grupo apresentou na média menor peso, comprimento e IMC que o padrão. A média (desvio padrão) do score z de comprimento/idade e IMC/idade, no primeiro exame, foi respectivamente -1,40 (1,57) e -1,31 (1,11) (Gráficos 1 e 2). A média (desvio padrão) do score z de comprimento/idade e IMC/idade no segundo exame foi respectivamente -1,07 (1,05) e -1,20 (0,92) (Gráficos 3 e 4).

Gráfico 1 - Comprimento por idade no primeiro exame

Gráfico 2 - IMC por idade no primeiro exame

Gráfico 3 - Comprimento por idade no segundo exame

Gráfico 4 - IMC por idade no segundo exame

Quando se comparou o score z de comprimento/idade do primeiro com o segundo exame, observou-se um menor desvio à esquerda no segundo exame (de -1,40 para -1,07), porém essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,13$). Comparando o score z de IMC/ idade entre os momentos 1 e 2, observou-se menor desvio a esquerda no momento 2 (de -1,31 para -1,20), porém a diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,31$).

4.3 RESULTADOS POLISSONOGRÁFICOS

4.3.1 Dados polissonográficos e prevalência de AOS

Foram realizados dois exames polissonográficos em cada paciente, com um intervalo médio de tempo de 41,1 dias (Figuras 6, 7, 8 e 9). As principais variáveis analisadas estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3 - Valores medianos, mínimos (Mín) e máximos (Máx) das principais variáveis dos exames polissonográficos sequenciais (exame 1 com INF e sem INF e exame 2) dos lactentes com sequência de Robin

Variáveis	Exame 1 com CNF		Exame 1 sem CNF		Exame 2	
	Mediana	Mín - Máx	Mediana	Mín - Máx	Mediana	Mín - Máx
Tempo total de sono, minutos	182,6	69,9 - 213,7	60,4	11,5 - 84,4	234,4	119,0 - 258,2
Eficiência sono, %	70,5	51,6 - 100,0	68,2	20,7 - 100,0	84,8	39,8 - 97,3
Apneia obstrutiva, nº	15,0	0,0 - 107,0	8,0	0,0 - 72,0	40,0	2,0 - 129,0
Apneia central, nº	2,0	0,0 - 27,0	0,0	0,0 - 18,0	4,0	0,0 - 30,0
Apneia mista, nº	0,0	0,0 - 3,0	0,0	0,0 - 3,0	2,0	0,0 - 15,0
Hipopneia, nº	8,0	0,0 - 124,0	1,0	0,0 - 59,0	10,0	0,0 - 43,0
IAH, nº/h	20,1	5,0 - 80,1	20,0	0,0 - 104,4	23,0	4,7 - 77,6
IAOH, nº/h	15,4	4,0 - 77,7	19,3	0,0 - 103,7	20,1	0,5 - 77,6
Sat O2 média, %	97,4	89,3 - 99,5	98,1	93,9 - 99,9	98,2	95,6 - 99,5
Sat O2 mínima, %	88,0	79,0 - 98,0	86	67,0 - 97,0	85,0	50,0 - 92,0
Sat O2 <90% / % tempo total sono	0,2	0,0 - 60,2	0,7	0,0 - 10,2	0,3	0,0 - 13,5
Índice microdespertar, eventos por hora	7,4	0,0 - 13,4	6,3	0,0 - 11,8	4,2	0,8 - 14,5
Índice dessaturação, eventos por hora	7,9	0,0 - 78,9	19,2	0,0 - 63,6	6,0	0,2 - 46,3

IAH= índice de apneia e hipopneia; IAOH= índice de apneia obstrutiva e hipopneia; SatO2= saturação da oxi-hemoglobina.

Considerando-se os períodos com INF e sem INF, a mediana do tempo total de sono do primeiro exame foi de 232 minutos, e de 234 minutos no segundo exame, correspondendo a uma eficiência do sono de 69,3% e 84,8% respectivamente.

Apneia obstrutiva foi identificada e classificada como grave em todos os pacientes e em todas as avaliações. O grau de gravidade foi determinado pelo índice de apneia e hipopneia (IAH). O IAH mediano foi de 20,1 (variando de 5 a 80) no exame 1 com INF; 20,0 (variando de 0 a 104) no exame 1 sem INF e de 23 (variando de 5 a 78) no exame 2. A mediana do IAOH foi de 15,4 (variando de 4 a 78) no exame 1 com INF; 19,3 (variando de 0 a 103) no exame 1 sem INF e de 20,1 (variando de 1 a 78) no exame 2. Os eventos respiratórios foram predominantemente obstrutivos (Figura 7), conforme demonstrado pela correspondência entre IAH e IAOH. As apneias centrais (Figura 8) foram infrequentes, com uma mediana de 2,0 eventos no exame 1 com INF; 0,0 eventos no exame 1 sem INF e 4,0 eventos no exame 2. Houve um predomínio do número de apneias obstrutivas em relação ao número de hipopneias (Figura 9) no exame 1 (mediana 15 eventos versus 8 eventos) e no exame 2 (mediana de 40 eventos versus 10 eventos). As apneias centrais não foram significantes e foram excluídas da análise. Assim, para efeitos práticos o IAH e IAOH foram considerados equivalentes.

As saturações média e mínima da oxi-hemoglobina foram de $96,8 \pm 2,7\%$ (mediana de 97,4) e $87,6 \pm 5,7\%$ (mediana de 88,0) no exame 1 com INF; $97,5 \pm 1,8\%$ (mediana de 98,1) e $85,8 \pm 9,6\%$ no exame 1 sem INF (mediana de 86,0); $98,0 \pm 1,2\%$ (mediana 98,2) e $81,4 \pm 10,4\%$ (mediana de 85,0) no exame 2. Quando comparadas as médias das saturações mínimas de oxi-hemoglobina nos indivíduos com INF e sem INF no exame 1 não encontramos diferença estatisticamente significativa ($p=0,44$). A comparação das médias das saturações mínimas de oxi-hemoglobina do exame 1 sem INF, com o exame 2 também não demonstrou diferença estatisticamente significativa ($p=0,204$).

Os valores individuais das principais variáveis respiratórias dos exames polissonográficos estão apresentados na Tabela 4 e no Gráfico 5.

Tabela 4 - Variáveis respiratórias dos pacientes com sequência de Robin isolada, tratados com intubação nasofaríngea, no exame 1 com e sem INF e no exame 2

Pacientes	Idade 1º PSG dias	Idade 2º PSG dias	Tempo INF dias	IAH1 sem INF	IAH1 com INF	% redução	IAH2
1	4	58	54	104,4	78,2	25,1%	77,6
2	35	76	40	90,9	20,1	77,9%	29,8
3	17	50	36	0,9	13		46,1
4	29	74	48	20	5,2	74,0%	11,6
5	52	111	56	2,3	9,7		4,7
6	45	82	41	63,1	40,1	36,5%	37,4
7	15	52	43	88,5	20,9	76,4%	14,6
8	47	86	46	56,8	13,4	76,4%	59,6
9	23	59	41	43,6	9	79,4%	22,6
10	24	76	172	79,7	74,1	7,0%	32,8
11	27	65	47	19,3	56		23
12	45	83	23	77,5	72,4	7,0%	8,6
13	70	107	48	10,9	20,3		9,2
14	65	112	48	54,1	19,4	64,1%	10,3
15	28	66	41	1,5	10,9		20,4
16	70	103	39	14,7	5	66,0%	40,4
17	17	52	40	103,7	26,6	74,3%	36,9

IAH= índice de apneia e hipopneia; INF= intubação nasofaríngea; PSG= polissonografia.

Gráfico 5 - Valores individuais dos índices de apneia e hipopneia no exame 1 sem intubação nasofaríngea (INF), no exame 1 com INF e no exame 2

Figura 6 - Tela de normalidade

Figura 7 - Apneia obstrutiva

4.3.2 Comparação da prevalência e gravidade da apneia obstrutiva do sono, classificadas de acordo com o índice de apneia e hipopneia (IAH), nos lactentes com SRI com INF e sem INF no exame 1

De acordo com dados normativos para crianças, a AOS é considerada grave se o índice de apneia e hipopneia for maior que 10. No primeiro exame o IAH médio sem a presença da INF foi de $41,5 \pm 39,4$ (variando de 0 a 104, mediana de 20,0) e com a presença da INF, foi de $29,5 \pm 26,2$ (variando de 5 a 80, mediana de 20,1) caracterizando apneia grave em ambos (Gráfico 6). Comparando-se as medianas do IAH com e sem INF não se demonstrou diferença estatisticamente significativa ($p=0,243$). A análise dos valores individuais do IAH mostrou uma porcentagem média de redução do IAH com INF em relação ao IAH sem INF de 39%. Dos 17 indivíduos estudados, 8 (47,1%) apresentaram redução maior que 60% (Tabela 4).

4.3.3 Avaliação da evolução da gravidade da apneia obstrutiva do sono, através da comparação dos índices de apneia e hipopneia (IAH), nos lactentes com SRI no exame 1 sem INF e no exame 2

O IAH médio no primeiro exame sem INF foi de $41,5 \pm 39,4$ (variando de 0 a 104, mediana de 20,0) e no segundo exame foi de $28,6 \pm 19,8$ (variando de 5 a 78, mediana de 23). A diferença entre os IAH nos exames sequenciais não teve significância estatística ($p=0,225$).

Gráfico 6 - Índices de apneia e hipopneia médios nos indivíduos com e sem intubação nasofaríngea (INF) no exame 1 e no exame 2

4.3.4 Correlação entre a gravidade da apneia obstrutiva do sono, classificada de acordo com o índice de apneia e hipopneia (IAH) e a idade

Quando se correlacionou o IAH com a idade no momento da realização do exame inicial (exame 1), sem intervenção terapêutica, ou seja, sem INF, não se observou relação estatisticamente significativa ($p=0,07$) (Gráfico 7).

Não houve correlação entre gravidade da AOS e idade no segundo exame ($p=0,10$).

Gráfico 7 - Correlação entre o índice de apneia e hipopneia sem intubação nasofaríngea (INF) no exame 1 e idade dos indivíduos

4.3.5 Comparação da gravidade da apneia obstrutiva do sono, classificada de acordo com o índice de apneia e hipopneia (IAH) com a gravidade da glossoptose

Não se demonstrou relação estatisticamente significativa entre a gravidade da glossoptose, classificada por nasofibroscopia, e a gravidade da AOS, de acordo com o IAH, tanto no primeiro ($p=0,853$) quanto no segundo ($p=0,837$) exames (Tabela 5).

Tabela 5 - Comparação entre índice de apneia e hipopneia com a gravidade da glossoptose

Glossoptose	n	IAH sem INF 1º exame	IAH 2º exame
		Mediana (min - max)	Mediana (min - max)
Leve	5	43,6 (0,9 - 103,7)	32,8 (11,6 - 46,1)
Moderada	8	12,8 (0,0 - 104,4)	17,5 (4,7 - 77,6)
Grave	4	36,7 (7,1 - 63,1)	30,2 (10,3 - 59,6)

IAH= índice de apneia e hipopneia; INF= intubação nasofaríngea.

4.3.6 Comparação da gravidade da apneia obstrutiva do sono, classificada de acordo com o índice de apneia e hipopneia (IAH) com a gravidade dos sintomas respiratórios

Quando se comparou o IAH do primeiro exame, sem a INF com a gravidade dos sintomas respiratórios, não se observou relação estatisticamente significativa ($p=0,533$).

5 DISCUSSÃO

O tratamento dos pacientes com sequência de Robin (SR) é ainda um desafio para os pediatras e outros especialistas, sendo prioridade o alívio da obstrução respiratória. As modalidades de tratamento incluem posição prona, intubação nasofaríngea (INF), glossopexia, distração osteogênica mandibular e traqueostomia, ou várias combinações dessas modalidades.

O Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC-USP) é um centro de referência para tratamento da fissura labiopalatina, incluindo a SR, e recebe grande número de pacientes de todo o Brasil. Em 2003, foi estabelecido no HRAC-USP um novo protocolo de tratamento para SR, o qual aboliu a glossopexia e passou a utilizar a intubação nasofaríngea (INF) para tratar a obstrução respiratória de crianças com SR e com sintomas moderados e graves. O tratamento envolve uma equipe multidisciplinar que, ao longo dos anos, tem adquirido uma grande experiência com a utilização da INF como modalidade terapêutica.

No presente estudo foram avaliadas prospectivamente 17 crianças com sequência de Robin isolada (SRI) e tratadas com INF. Os pacientes foram tratados de acordo com o protocolo do HRAC-USP, que indica INF para os casos com obstrução tipo 1 ou 2 e sintomas moderados ou graves, e o uso domiciliar da INF, após treinamento dos cuidadores no seu manuseio. Além da avaliação clínica, foram realizados estudos do sono sequenciais.

A idade média na avaliação inicial foi de 36 dias e a maioria (9/17) tinha menos de um mês. Idealmente esses pacientes devem ser atendidos logo após o nascimento, período no qual os sintomas são mais graves. A fenda de palato em U estava presente em todos os casos.

A maioria (76,5%) dos pacientes apresentava sintomas respiratórios graves, e 23,5% sintomas moderados, de acordo com avaliação clínica e classificação de Souza et al. (2003). Mais da metade (65%) dos pacientes necessitou de internação em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, devido à gravidade dos sintomas respiratórios e destes, 41% necessitaram de intubação orotraqueal para alívio da obstrução respiratória, antes do tratamento com intubação nasofaríngea,

caracterizando a extrema gravidade do grupo estudado. Todos os pacientes foram submetidos à nasofaringoscopia para diagnóstico do tipo de obstrução respiratória, sendo que 47% apresentavam obstrução tipo 1 e 53% obstrução tipo 2. Os tipos 3 e 4 de obstrução não foram observados, pois geralmente estão associados a síndromes ou anomalias e requerem traqueostomia (COHEN, 1976).

Todos os pacientes apresentaram melhora clínica dos sintomas respiratórios imediatamente após a inserção da INF, os quais passaram de moderados e graves para leves ou ausentes. A INF vem sendo utilizada para tratar a obstrução respiratória de pacientes com SR há mais de 25 anos, sendo considerado um método seguro e eficaz (MARQUES; SOUZA; CARNEIRO, 2001; SMITH; SENDERS, 2006).

A INF promove a anteriorização da língua, liberando a via aérea e permitindo que a criança respire através do tubo nasofaríngeo, possibilitando que, com o crescimento, ocorra a resolução natural da obstrução respiratória. No presente estudo, o tempo médio de utilização da INF foi 51 dias, variando de 23 a 173, semelhante ao relatado em estudos similares, como o de Wagener et al. (2003), que utilizaram com sucesso a INF para tratar 22 lactentes com SR, e o tempo médio de utilização da INF foi de 44 dias, variando de 16 a 104 dias, porém foi bem menor que na série relatada por Abel et al. (2012), na qual o tempo médio de INF foi 8 meses, variando de 3 semanas a 27 meses. Após avaliação inicial e estabelecimento de via aérea segura com INF, todos os pacientes dessa série receberam alta com INF e retornaram após aproximadamente 40 dias para decanulação. A INF é um procedimento simples, e o tratamento pode ser continuado no domicílio após treinamento dos cuidadores (MONDINI et al., 2009).

As dificuldades alimentares estavam presentes em todos os pacientes, sendo que em 10 o diagnóstico de disfagia foi confirmado por videoendoscopia da deglutição. Todos os pacientes necessitaram de sondas alimentadoras com um tempo médio de permanência de 95 dias. Como melhora a respiração, a INF melhora também as dificuldades alimentares e a habilidade da criança alimentar-se oralmente. Na presente série apenas uma criança necessitou de gastrostomia. O paciente que necessitou de gastrostomia apresentava sintomas respiratórios graves, com necessidade de intubação orotraqueal previamente a INF e teve uma parada cardiorrespiratória por obstrução respiratória alta, sem dano neurológico aparente.

Apresentava obstrução respiratória tipo 2, com glossoptose moderada e foi o paciente que apresentou complicações clínicas (pneumonia e infecção de corrente sanguínea relacionada ao cateter).

A avaliação antropométrica realizada em dois momentos, no primeiro e no segundo exames, mostrou desvio das curvas de score z para a esquerda quando comparadas à referência da OMS, para todas as medidas (peso por idade, comprimento por idade e IMC por idade), significando que o grupo apresentou na média, menores peso, estatura e IMC que o padrão. O aumento do trabalho respiratório, bem como as dificuldades alimentares multifatoriais, devidas à fenda de palato, obstrução pela língua e dificuldade de sucção, podem levar a atraso do crescimento e desnutrição (SHPRINTZEN, 1992).

Além da avaliação clínica, o presente estudo teve por objetivo investigar a ocorrência e gravidade da apneia obstrutiva do sono (AOS) no momento da internação e o efeito da intervenção terapêutica (intubação nasofaríngea) nesse grupo de pacientes. Para isso seriam necessários, na avaliação inicial, dois exames em dias subsequentes, o que seria tecnicamente difícil e dispendioso, considerando-se a faixa etária (recém-nascidos e lactentes jovens) e a dificuldade respiratória desses pacientes. Para superar essa limitação, foi adotada a polissonografia tipo "*split-night*" no primeiro estudo. A polissonografia "*split-night*" é uma estratégia, aceita pela *American Academy of Sleep Medicine* (AASM), que combina o diagnóstico da AOS e a avaliação da terapêutica num único exame e parece ser uma legítima alternativa à polissonografia completa noturna, seguida por estudo do sono completo noturno para titulação da terapêutica em situações específicas (PATEL; AHMED; ROSEN, 2007). O IAH das 2 ou 3 primeiras horas de sono fornece uma estimativa acurada do IAH da polissonografia de noite completa (KHAWAJA et al., 2010). A PSG "*split-night*" habitualmente é realizada para titulação de CPAP, porém no presente estudo a modalidade terapêutica utilizada foi a intubação nasofaríngea.

Como já comentado, a obstrução respiratória é comum nos pacientes com sequência de Robin (SR), geralmente secundária a micrognatia e glossoptose. Em adição, a presença de glossoptose, com ou sem SR, tem sido associada com AOS em crianças. Entretanto a prevalência e gravidade da AOS não tem sido bem caracterizada em crianças com sequência de Robin (ANDERSON et al., 2011).

Na presente série, os estudos polissonográficos realizados demonstraram uma alta prevalência de apneia obstrutiva do sono, classificada como grave em todas as avaliações antes e após a intervenção terapêutica. O grau de gravidade da AOS foi determinado pelo índice de apneia e hipopneia (IAH), de acordo com os dados normativos para crianças, sendo classificada como leve (IAH de 1 a 5 eventos/h), moderada (IAH 5 a 10 eventos por hora) ou grave (IAH maior que 10 eventos por hora). Os valores do IAH e IAOH foram muito próximos, devido à insignificante ocorrência de eventos centrais. O IAH médio foi de 41 eventos por hora, no primeiro exame sem a INF, e 29 eventos por hora, no mesmo exame, com a INF, caracterizando apneia grave em ambos. Na análise individual, 4 pacientes apresentavam AOS leve (IAH de 1 a 5) no primeiro exame sem INF, 1 paciente apresentou AOS moderada (IAH de 5 a 10) e 12 AOS grave (IAH >10). Quando se comparou o IAH com e sem INF para titulação da terapêutica, não se demonstrou redução estatisticamente significativa do IAH mediano com a presença da INF. Porém devido ao número reduzido da amostra o poder do teste foi baixo. Embora não tenha havido diferença estatística quando se comparou o IAH mediano com e sem intervenção terapêutica, houve melhora clínica com a INF, conforme discutido anteriormente. Quando se analisou os pacientes individualmente, observou-se que a maioria (12/17) apresentou redução do IAH imediatamente após a INF, sendo que em 8 a redução observada foi maior que 60%. A AOS passou de grave a moderada em três pacientes e de grave para leve em um paciente. Os indivíduos nos quais não se observou redução do IAH após INF foram os que já apresentavam AOS leve antes do tratamento. É importante salientar que as crianças estudadas aqui, foram aquelas que requereram admissão em unidade de terapia intensiva ou semi-intensiva de hospital de referência, e assim representam os mais gravemente afetados. Estudos comparáveis de crianças com sequência de Robin também têm encontrado uma alta prevalência de AOS nessa população. Gilhooly et al. (1993) estudaram 13 lactentes com SR com polissonografia (PSG) e encontraram significativa obstrução respiratória em 46%. Um estudo realizado por Bravo et al. (2005) com 52 crianças com SR internadas para realização de PSG devido sintomas de distúrbio do sono, encontrou que 31 crianças (60%) apresentaram AOS pelos critérios polissonográficos. Wilson et al. (2000), estudando retrospectivamente 11 pacientes com SR, encontraram que 10 (91%) tinham significativa obstrução respiratória, diagnosticada por PSG. Resultado discrepante foi encontrado por

Pinheiro Neto et al. (2009) que relataram resultados polissonográficos normais em 6 de 7 casos estudados.

Os pacientes foram acompanhados prospectivamente, e um segundo estudo polissonográfico foi realizado logo após a retirada da INF com o objetivo de avaliar a evolução da apneia obstrutiva do sono nesses pacientes. A retirada definitiva da INF foi realizada, de acordo com o protocolo de tratamento e segundo critérios clínicos, após um período médio de 51 dias, quando a descontinuidade de seu uso por período prolongado (24 horas) não resultou em crises de cianose ou apneia e queda da saturação de oxigênio para valores menores ou iguais a 90% ou piora da aceitação oral dos alimentos. Entretanto, a essa melhora clínica não correspondeu melhora significativa da apneia obstrutiva do sono, pois os exames de controle indicaram persistência de AOS grave com índice médio de apneia e hipopneia de 29 eventos/h, após retirada da cânula nasofaríngea. Dos 17 pacientes, 14 ainda apresentavam AOS grave, 2 moderada e apenas 1 apresentava AOS leve. Quando se comparou a mediana do índice de apneia e hipopneia do primeiro exame sem a INF, ou seja, antes da intervenção terapêutica, com a mediana do índice de apneia e hipopneia do segundo exame, após a retirada da INF, após um período médio de 41 dias, não se observou redução estatisticamente significativa. Resultado semelhante foi encontrado por Daniel et al. (2013) que avaliaram 39 lactentes com SR entre 5 e 141 dias e todos apresentavam AOS, apesar de a monitorização clínica sugerir que o tratamento com posição prona havia liberado a via aérea. Destes, 10 (25%) lactentes apresentavam AOS leve/moderada e 29 (75%) grave. Esses autores não encontraram diferença estatisticamente significativa na proporção de lactentes com AOS grave entre aqueles com sequência de Robin isolada e aqueles com síndrome. Entretanto, estudo realizado por Abel et al. (2012) relatou resultados de PSG normais após tratamento com INF. Estes autores estudaram 104 pacientes com SR e obstrução respiratória, atendidos num período de 11 anos. Destes, 63 (60,6%) pacientes com obstrução de vias aéreas superiores grave e moderada foram efetivamente tratados com INF. O tempo médio de uso da INF foi de oito meses (variando de três semanas a 27 meses). Estudos de polissonografia mostraram melhora da obstrução respiratória com INF em todos os pacientes, sendo que a AOS passou de grave/moderada para leve/moderada imediatamente após a INF e nos estudos sequenciais realizados até a remoção definitiva da INF. A diferença dos

resultados do estudo de Abel et al. (2012) e da presente série pode ser devida ao tamanho maior da amostra, ao tempo de INF também muito maior do primeiro estudo que na presente série e aos diferentes critérios de classificação de gravidade da AOS utilizados. Abel et al. (2012) utilizaram um critério de gravidade da AOS baseado em episódios de dessaturação associados a observação clínica.

Não se demonstrou correlação entre a gravidade da apneia obstrutiva do sono e a idade dos pacientes, provavelmente devido ao tamanho reduzido da amostra. Conforme já comentado, a obstrução respiratória das crianças com SR costuma ser mais grave nos primeiros dias de vida e melhora com o crescimento, devido ao crescimento mandibular, e melhora da glossoptose com o desenvolvimento neurológico (EVANS et al., 2011), o que justifica AOS geralmente mais grave nas crianças de menor idade. Entretanto, Wilson et al. (2000) descreveram apresentação tardia da obstrução respiratória alta na SR, diagnosticada por PSG, sendo que de 10 pacientes avaliados, 7 (70%) apresentaram obstrução respiratória entre 24 e 51 dias. Todas as crianças tinham sido avaliadas na primeira semana de vida e não apresentavam sinais clínicos de obstrução respiratória. Estes autores sugerem que ou significativa AOS pode não ser diagnosticada clinicamente ou que a obstrução se desenvolve gradualmente nesses pacientes.

A comparação entre a gravidade da apneia obstrutiva do sono e a gravidade da glossoptose não demonstrou relação estatisticamente significativa. Também não houve relação entre a gravidade da AOS e a gravidade dos sintomas respiratórios. Resultado semelhante foi descrito por Souza et al. (2003) que não encontraram correlação entre a gravidade da glossoptose e gravidade dos sintomas clínicos. A obstrução respiratória na SR é multifatorial e está relacionada à anormalidade anatômica da mandíbula e alterações da atividade intrínseca do músculo genioglosso e músculos parafaríngeos (SHER, 1992). O grau de comprometimento neuromuscular do genioglosso pode ser responsável pela falta de correlação observada entre a gravidade da obstrução respiratória e a gravidade da glossoptose e da micrognatia (COZZI; PIERRO, 1985). Igualmente não se observou relação entre a gravidade da AOS e a gravidade dos sintomas.

Em suma, os estudos do sono realizados nos recém-nascidos e lactentes com SRI, demonstraram uma alta prevalência de AOS grave neste grupo de

pacientes, a qual não melhorou significativamente com o tratamento com intubação nasofaríngea no período estudado. Entretanto, é importante salientar que esses resultados foram conflitantes com a monitorização clínica, que demonstrou melhora da obstrução respiratória com a INF, havendo melhora do desconforto respiratório e das dificuldades alimentares. A polissonografia não é realizada de rotina nas crianças com SR acompanhadas no HRAC-USP devido às dificuldades técnicas para sua realização. A avaliação da obstrução respiratória usando critérios clínicos e a monitorização por oximetria contínua constituem a prática pediátrica do HRAC-USP, e têm mostrado serem suficientes para diagnosticar a gravidade da obstrução respiratória e para detectar melhora clínica (MARQUES et al., 2008). A ocorrência de importante AOS na ausência de sintomas clínicos de obstrução respiratória nas crianças com SR pode ser devida ao fato de que, na SR, a obstrução respiratória não é constante e decorrente não apenas da anormalidade anatômica da mandíbula, mas da efetividade do músculo genioglosso. Essa característica particular da obstrução respiratória na SR tem que ser levada em conta na interpretação dos resultados polissonográficos.

Uma das limitações deste estudo foi o número reduzido da amostra que prejudicou a análise estatística dos dados. Além disso, devido a pouca idade e a presença de importante dificuldade respiratória no grupo estudado, com necessidade de intervenção terapêutica imediata, não foi possível a realização de dois estudos do sono sequenciais na primeira avaliação, antes e após intervenção terapêutica com INF, que seria o padrão ouro, sendo realizadas as duas avaliações no mesmo exame, com a técnica “*split-night*”. Com essa estratégia o tempo de registro foi encurtado, sem, entretanto, alterar o resultado final.

Existem muitos desafios e questões não respondidas a respeito da AOS em crianças com SR: a corrente tecnologia para identificação dos eventos obstrutivos é frequentemente pouco tolerada e não amplamente disponível e pouco se sabe sobre o nível de obstrução respiratória que requer intervenção ou sobre as consequências em longo prazo da hipoxemia intermitente, fragmentação do sono e esforço respiratório aumentado, sendo necessários estudos longitudinais para responder a essas questões.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

- Uma elevada prevalência de apneia obstrutiva do sono grave foi demonstrada nos recém-nascidos e lactentes com sequência de Robin isolada, através dos resultados polissonográficos.
- A intervenção terapêutica para tratamento da obstrução respiratória com a intubação nasofaríngea não resultou em melhora significativa da apneia obstrutiva do sono, de acordo com os resultados polissonográficos na avaliação inicial.
- Não houve melhora evolutiva significativa da apneia obstrutiva do sono, no período de tempo estudado, de acordo com os resultados polissonográficos dos exames de controle, realizados após a retirada definitiva da intubação nasofaríngea.
- Não houve correlação entre a gravidade da apneia obstrutiva do sono e a gravidade dos sintomas respiratórios, sendo que a melhora do desconforto respiratório não correspondeu melhora significativa da apneia obstrutiva do sono.
- Futuros estudos prospectivos devem ser realizados para determinar a verdadeira extensão da apneia obstrutiva do sono na população de pacientes com sequência de Robin e entender os efeitos da intervenção terapêutica na obstrução respiratória.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- Abel F, Bajaj Y, Wyatt M, Wallis C. The successful use of the nasopharyngeal airway in Pierre Robin sequence: an 11-year experience. *Arch Dis Child*. 2012;97(4):331-4.
- Agren K, Nordlander B, Linder-Aronsson S, Zettergren-Wijk L, Svanborg E. Children with nocturnal upper airway obstruction: postoperative orthodontic and respiratory improvement. *Acta Otolaryngol*. 1998;118(4):581-7.
- Akre H, Øverland B, Åsten P, Skogedal N, Heimdal K. Obstructive sleep apnea in Treacher Collins syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269(1):331-7.
- American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*. 1999;22(5):667-89.
- American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Westchester IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
- Anderson IC, Sedaghat AR, McGinley BM, Redett RJ, Boss EF, Ishman SL. Prevalence and severity of obstructive sleep apnea and snoring in infants with Pierre Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J*. 2011;48(5):614-8.
- Anderson KD, Cole A, Chuo CB, Slator R. Home management of upper airway obstruction in Pierre Robin sequence using a nasopharyngeal airway. *Cleft Palate Craniofac J*. 2007;44(3):269-73.
- Argamaso RV. Glossopexy for upper airway obstruction in Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J*. 1992;29(3):232-8.
- Axtrup S. Treatment of micrognathia. *Acta Paediatr Suppl*. 1963;Suppl 146:21-7.
- Bath AP, Bull PD. Management of upper airway obstruction in the Pierre Robin sequence. *J Laryngol Otol*. 1997;111(12):1155-7.
- Baudon JJ, Renault F, Goutet JM, Flores-Guevara R, Soupre V, Gold F, et al. Motor dysfunction of the upper digestive tract in Pierre Robin sequence as assessed by sucking-swallowing electromyography and esophageal manometry. *J Pediatr*. 2002;140(6):719-23.
- Baujat G, Faure C, Zaouche A, Viarme F, Couly G, Abadie V. Oroesophageal motor disorders in Pierre Robin syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;32(3):297-302.

- Bijnen CL, Don Griot PJ, Mulder WJ, Haumann TJ, Van Hagen AJ. Tongue-lip adhesion in the treatment of Pierre Robin sequence. *J Craniofac Surg*. 2009;20(2):315-20.
- Bravo G, Ysunza A, Arrieta J, Pamplona MC. Videonasopharyngoscopy is useful for identifying children with Pierre Robin sequence and severe obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005;69(1):27-33.
- Bull MJ, Givan DC, Sadove AM, Bixler D, Hearn D. Improved outcome in Pierre Robin sequence: effect of multidisciplinary evaluation and management. *Pediatrics*. 1990;86(2):294-301.
- Burstein FD. Resorbable distraction of the mandible: technical evolution and clinical experience. *J Craniofac Surg*. 2008;19(3):637-43.
- Bush PG, Williams AJ. Incidence of the Robin Anomalad (Pierre Robin syndrome). *Br J Plast Surg*. 1983;36(4):434-7.
- Caouette-Laberge L, Bayet B, Larocque Y. The Pierre Robin sequence: review of 125 cases and evolution of treatment modalities. *Plast Reconstr Surg*. 1994;93(5):934-42.
- Caouette-Laberge L, Plamondon C, Larocque Y. Subperiosteal release of the floor of the mouth in Pierre Robin sequence: experience with 12 cases. *Cleft Palate Craniofac J*. 1996;33(6):468-72.
- Cohen MM Jr. The Robin anomalad: its nonspecificity and associated syndromes. *J Oral Surg*. 1976;34(7):587-93.
- Cohen MM Jr. Syndromology's message for craniofacial biology. *J Maxillofac Surg*. 1979;7(2):89-109.
- Cohen MM Jr. The child with multiple birth defects. New York: Raven Press; 1982.
- Cohen MM Jr. Robin sequences and complexes: casual heterogeneity and pathogenetic/phenotypic variability. *Am J Med Genet*. 1999;84(4):311-5.
- Cozzi F. Glossoptosis as cause of apnoeic spells in infants with choanal atresia. *Lancet*. 1977;2(8042):830-1.
- Cozzi F, Pierro A. Glossoptosis-apnea syndrome in infancy. *Pediatrics*. 1985;75(5):836-43.
- Cozzi F, Totonelli G, Frediani S, Zani A, Spagnol L, Cozzi DA. The effect of glossopexy on weight velocity in infants with Pierre Robin syndrome. *J Pediatr Surg*. 2008;43(2):296-8.

Daniel M, Bailey S, Walker K, Hensley R, Kol-Castro C, Badawi N, et al. Airway, feeding and growth in infants with Robin sequence and sleep apnoea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(4):499-503.

Demke J, Bassim M, Patel MR, Dean S, Rahbar R, Van Aalst JA, et al. Parental perceptions and morbidity: tracheostomy and Pierre Robin sequence. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72:1509-16.

Denny A, Amm C. New technique for airway correction in neonates with severe Pierre Robin sequence. *J Pediatr*. 2005;147(1):97-101.

Denny AD. Distraction osteogenesis in Pierre Robin neonates with airway obstruction. *Clin Plast Surg*. 2004;31(2):221-9.

Douglas B. The treatment of micrognathia associated with obstruction by a plastic procedure. *Plast Reconstr Surg*. 1946;1(3):300-8.

Elliott MA, Studen-Pavlovich DA, Ranalli DN. Prevalence of selected pediatric conditions in children with Pierre Robin sequence. *Pediatr Dent*. 1995;17(2):106-11.

Evans KN, Sie KC, Hopper RA, Glass RP, Hing AV, Cunningham ML. Robin sequence: from diagnosis to development of an effective management plan. *Pediatrics*. 2011;127(5):936-48.

Freeman MK, Manners JM. Cor pulmonale and the Pierre Robin anomaly. Airway management with a nasopharyngeal tube. *Anaesthesia*. 1980;35(3):282-6.

Fritz MA, Sidman JD. Distraction osteogenesis of the mandible. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;31:221-9.

Genecov DG, Barceló CR, Steinberg D, Trone T, Sperry E. Clinical experience with the application of distraction osteogenesis for airway obstruction. *J Craniofac Surg*. 2009;20(Suppl 2):1817-21.

Gilhooly JT, Smith JD, Howell LL, Deschaine BL, Richey SL. Bedside polysomnography as an adjunct in the management of infants with Robin sequence. *Plast Reconstr Surg*. 1993;92(1):23-7.

Gislason T, Benediktsdóttir B. Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old. An epidemiologic study of lower limit of prevalence. *Chest*. 1995;107(4):963-6.

Gozal D, O'Brien LM. Snoring and obstructive sleep apnoea in children: why should we treat? *Paediatr Respir Rev*. 2004;5 Suppl A:S371-6.

Heaf DP, Helms PJ, Dinwiddie R, Matthew DJ. Nasopharyngeal airways in Pierre Robin Syndrome. *J Pediatr*. 1982;100(5):698-703.

Hoffman W. Outcome of tongue-lip plication in patients with severe Pierre Robin sequence. *J Craniofac Surg*. 2003;14(5):602-8.

Jakobsen LP, Knudsen MA, Lespinasse J, GarcíaAyuso C, Ramos C, Fryns JP, et al. The genetic basis of the Pierre Robin Sequence. *Cleft Palate Craniofac J*. 2006;43(2):155-9.

Jakobsen LP, Ullmann R, Christensen SB, Jensen KE, Mølsted K, Henriksen KF, et al. Pierre Robin sequence may be caused by dysregulation of SOX9 and KCNJ2. 4. *J Med Genet*. 2007;44(6):381-6.

Karp NS, Thorne CH, McCarthy JG, Sissons HA. Bone lengthening in the craniofacial skeleton. *Ann Plast Surg*. 1990;24(3):231-7.

Katz E, Mitchell RB, D'Ambrosio CM. Obstructive sleep apnea in infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(8):805-16.

Khawaja IS, Olson EJ, van der Walt C, Bukartyk J, Somers V, Dierkhising R, et al. Diagnostic accuracy of split-night polysomnograms. *J Clin Sleep Med*. 2010;6(4):357-62.

Konno A, Hoshino T, Togawa K. Influence of upper airway obstruction by enlarged tonsils and adenoids upon recurrent infection of the lower airway in childhood. *Laryngoscope*. 1980;90(10):1709-16.

Lewis MB, Pashayan HM. Management of infants with Robin anomaly. *Clin Pediatr (Phila)*. 1980;19(8):519-21,525-8.

Lidsky ME, Lander TA, Sidman JD. Resolving feeding difficulties with early airway intervention in Pierre Robin Sequence. *Laryngoscope*. 2008;118(1):120-3.

Maclean JE, Waters K, Fitzsimons D, Hayward P, Fitzgerald D. Screening for obstructive sleep apnea in preschool children with cleft palate. *Cleft Palate Craniofac J*. 2009;46(2):117-23.

Marques IL, Barbieri MA, Bettiol H. Etiopathogenesis of isolated Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J*. 1998;35(6):517-25.

Marques IL, Souza TV, Carneiro AF. Large experience with infants with Robin sequence: a prospective study on 159 cases. In: Lilja J, editor. *Transactions 9th International Congress on Cleft Palate and Related Craniofacial Anomalies*; 2001 25-29 June; Goteborg, Sweden. Goteborg: s.n.; 2001. p. 81-7.

Marques IL, Souza TV, Carneiro AF, Barbieri MA, Bettiol H, Gutierrez MR. Clinical experience with infants with Robin sequence: a prospective study. *Cleft Palate Craniofac J*. 2001;38(2):171-8.

- Marques IL, Peres SP, Bettiol H, Barbieri MA, Andrea M, Souza L. Growth of children with isolated Robin sequence treated by nasopharyngeal intubation: importance of a hypercaloric diet. *Cleft Palate Craniofac J*. 2004;41(1):53-8.
- Marques IL, Souza TV, Carneiro AF, Peres SP, Barbieri MA, Bettiol H. Seqüência de Robin - protocolo único de tratamento. *J Pediatr*. 2005;81(1):14-22.
- Marques IL, Bettiol H, de Souza L, Barbieri MA, Bachega MI. Longitudinal study of the growth of infants with isolated Robin sequence considered being severe cases. *Acta Paediatr*. 2008;97(3):371-5.
- Marques IL, Monteiro LC, de Souza L, Bettiol H, Sassaki CH, de Assumpção Costa R. Gastroesophageal reflux in severe cases of Robin sequence treated with nasopharyngeal intubation. *Cleft Palate Craniofac J*. 2009;46(4):448-53.
- Masters IB, Chang AB, Harris M, O'Neil MC. Modified nasopharyngeal tube for upper airway obstruction. *Arch Dis Child*. 1999;80(2):186-7.
- 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.
- Monasterio FO, Drucker M, Molina F, Ysunza A. Distraction osteogenesis in Pierre Robin sequence and related respiratory problems in children. *J Craniofac Surg*. 2002;13(1):79-83; discussion 84.
- Mondini CC, Marques IL, Fontes CM, Thomé S. Nasopharyngeal intubation in Robin sequence: technique and management. *Cleft Palate Craniofac J*. 2009;46(3):258-61.
- Muntz H, Wilson M, Park A, Smith M, Grimmer JF. Sleep disordered breathing and obstructive sleep apnea in the cleft population. *Laryngoscope*. 2008;118(2):348-53.
- Muzumdar H, Arens R. Diagnostic issues in pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):263-73.
- Nassar E, Marques IL, Trindade AS Jr, Bettiol H. Feeding-facilitating techniques for the nursing infant with Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J*. 2006;43(1):55-60.
- Ogborn MR, Pemberton PJ. Late development of airway obstruction in the Robin anomalad (Pierre Robin syndrome) in the newborn. *Aust Paediatr J*. 1985;21(3):199-200.
- Olson TS, Kearns DB, Pransky SM, Seid AB. Early home management of patients with Pierre Robin sequence. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1990;20(1):45-9.
- Owens J, Opiari L, Nobile C, Spirito A. Sleep and daytime behavior in children with obstructive sleep apnea and behavioral sleep disorders. *Pediatrics*. 1998;102(5):1178-84.

Pasyayan HM, Lewis MB. Clinical experience with the Robin sequence. *Cleft Palate J*. 1984;21(4):270-6.

Patel NP, Ahmed M, Rosen I. Split-night polysomnography. *Chest*. 2007;132(5):1664-71.

Pereira KD, MacGregor AR, Mitchell RB. Complications of neonatal tracheostomy: a 5-year review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131(6):810-3.

Pinheiro Neto CD, Alonso N, Sennes LU, Goldenberg DC, Santoro PP. Polysomnography evaluation and swallowing endoscopy of patients with Pierre Robin sequence. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009;75(6):852-6.

Potsic WP. Sleep apnea in children. *Otolaryngol Clin North Am*. 1989;22(3):537-44.

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

Robin P. La chute de la base de la langue considérée comme une nouvelle cause de gêne dans la respiration naso-pharyngienne. *Bull Acad Natl Med*. 1923;89(38):37-41.

Robin P. Glossoptosis due to atresia and hypotrophy of the mandible. *Am J Dis Child*. 1934;48:541-7.

Robison JG, Otteson TD. Increased prevalence of obstructive sleep apnea in patients with cleft palate. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;137(3):269-74.

Sadewitz VL. Robin sequence: changes in thinking leading to changes in patient care. *Cleft Palate Craniofac J*. 1992;29(3):246-53.

Salmen ICDM. Sequência de Robin: estudo retrospectivo dos lactentes internados no HRAC-USP [dissertação]. Bauru, SP: Universidade de São Paulo, Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais; 2011.

Schaefer RB, Stadler JA 3rd, Gosain AK. To distract or not to distract: an algorithm for airway management in isolated Pierre Robin sequence. *Plast Reconstr Surg*. 2004;113(4):1113-25.

Sheldon SH. Obstructive sleep apnea and growth in children with cleft palate. *J Pediatr*. 1998;132(6):1078-9.

Shen W, Jie C, Chen J, Zou J, Ji Y. Mandibular distraction osteogenesis to relieve Pierre Robin severe airway obstruction in neonates: indication and operation. *J Craniofac Surg*. 2009;20(Suppl 2):1812-6.

Sher AE. Mechanisms of airway obstruction in Robin sequence: implications for treatment. *Cleft Palate Craniofac J*. 1992;29(3):224-31.

Sher AE, Shprintzen RJ, Thorpy MJ. Endoscopic observations of obstructive sleep apnea in children with anomalous upper airways: predictive and therapeutic value. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1986;11(2):135-46.

Shprintzen RJ. The implications of the diagnosis of Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J*. 1992;29(3):205-9.

Sidman JD, Sampson D, Templeton B. Distraction osteogenesis of the mandible for airway obstruction in children. *Laryngoscope*. 2001;111(7):1137-46.

Singer L, Sidoti EJ. Pediatric management of Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J*. 1992;29(3):220-3.

Singer LT, Kercksmar C, Legris G, Orlowski JP, Hill BP, Doershuk C. Developmental sequelae of long-term infant tracheostomy. *Dev Med Child Neurol*. 1989;31(2):224-30.

Smith JD. Treatment of airway obstruction in Pierre Robin syndrome: a modified lip-tongue adhesion. *Arch Otolaryngol*. 1981;107(7):419-21.

Smith MC, Senders CW. Prognosis of airway obstruction and feeding difficulty in the Robin sequence. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70(2):319-24.

Souza TV, Marques IL, Carneiro AF, Bettiol H, Freitas JA. Nasopharyngoscopy in Robin sequence: clinical and predictive value. *Cleft Palate Craniofac J*. 2003;40(6):618-23.

Tibesar RJ, Price DL, Moore EJ. Mandibular distraction osteogenesis to relieve Pierre Robin airway obstruction. *Am J Otolaryngol*. 2006;27(6):436-9.

Wagener S, Rayatt SS, Tatman AJ, Gornall P, Slator R. Management of infants with Pierre Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J*. 2003;40(2):180-5.

Whitaker IS, Koron S, Oliver DW, Jani P. Effective management of the airway in the Pierre Robin syndrome using a modified nasopharyngeal tube and pulse oximetry. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2003;41(4):272-4.

Wilson AC, Moore DJ, Moore MH, Martin AJ, Staugas RE, Kennedy JD. Late presentation of upper airway obstruction in Pierre Robin sequence. *Arch Dis Child*. 2000;83(5):435-8.

Zettergren-Wijk L, Forsberg CM, Linder-Aronson S. Changes in dentofacial morphology after adeno-/tonsillectomy in young children with obstructive sleep apnoea--a 5-year follow-up study. *Eur J Orthod*. 2006;28(4):319-26.

ANEXOS

ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa de Seres Humanos do HRAC-USP

Ofício nº 392/2011-SVAPEPE-CEP

Bauru, 5 de dezembro de 2011.

Prezada Senhora

O projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação da dificuldade respiratória na sequência de Robin: estudo clínico e polissonográfico**", já aprovado pelo CEP em 31 de agosto de 2010. Na reunião realizada em **29 de novembro de 2011**, as alterações solicitadas, foram **aprovadas**.

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

Atenciosamente,

A handwritten signature in blue ink, which appears to read "M. Ribeiro", is positioned above the printed name of the signatory.

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

Ilma. Sra.

ISABEL CRISTINA DRAGO MARQUEZINI SALMEN

A/C

DRA. ILZA LAZARINI MARQUES

Pediatria - HRAC/USP

ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr. (a) _____, portador da cédula de identidade _____, responsável pelo paciente

* _____, após leitura minuciosa deste documento, devidamente explicado pelos profissionais em seus mínimos detalhes, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO concordando em participar da pesquisa: "Avaliação da dificuldade respiratória na sequência de Pierre Robin: estudo clínico e polissonográfico", realizada por: Isabel Cristina Drago Marquezini Salmen CRM 53428, que tem como objetivo: avaliar a dificuldade respiratória e diagnosticar a apneia obstrutiva do sono, distúrbio respiratório frequente em crianças com sequência de Robin, através do estudo polissonográfico, exame não invasivo e sem riscos para o paciente. O exame será realizado na Unidade de Cuidados Especiais ou na Unidade de terapia Intensiva do HRAC-USP, a criança deverá dormir com sensores fixados no corpo para registro de vários eventos do sono. Se for detectado apneia ou hipopneia com baixa oxigenação, o exame será interrompido e instituído de imediato o tratamento para alívio da obstrução respiratória. Contra indicação do exame: coriza nasal, febre e doenças infecciosas.

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

Fica claro que o sujeito da pesquisa ou seu representante legal, pode a qualquer momento retirar seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO e deixar de participar desta pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas tornar-se-ão confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional (Art. nº 89 do Código de Ética médica).

Por estarem de acordo assinam o presente termo.

Bauru-SP, ____ de _____ de _____.

Assinatura do Sujeito da Pesquisa
ou responsável*

Isabel Cristina Drago Marquezini Salmen

* A SER PREENCHIDO, SE O SUJEITO DA PESQUISA NÃO FOR O PACIENTE.

Nome do Pesquisador Responsável: Isabel Cristina Drago Marquezini Salmen
Endereço Institucional (Rua, Nº): Rua Silvio Marchione, nº 3-20
Cidade: Bauru Estado: SP CEP: 17012-900
Telefone: (14) 3235-8000 E-mail: spp@centrinho.usp.br