

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

ROBERTA GARCIA DE ROSIS CASTILHO

**Evolução do tratamento de lactentes com Sequência de Pierre
Robin – comparação entre 3 coortes
(1997-1998; 2003-2008; 2016-2018)**

**BAURU
2020**

ROBERTA GARCIA DE ROSIS CASTILHO

**Evolução do tratamento de lactentes com Sequência de Pierre
Robin – comparação entre 3 coortes
(1997-1998; 2003-2008; 2016-2018)**

Dissertação apresentada ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Área de Concentração: Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas.

Orientadora: Profa. Dra. Ilza Lazarini Marques.

**BAURU
2020**

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

Rua Sílvio Marchione, 3-20

Caixa Postal: 1501

17012-900 – Bauru – SP – Brasil

Telefone: (14) 3235-8000

Prof. Dr. Vahan Agopyan – Reitor da USP

Prof. Dr. Carlos Ferreira dos Santos – Superintendente do HRAC /USP

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

Roberta Garcia de Rosis Castilho

Bauru, ____ de _____ de 2020.

Castilho, Roberta Garcia de Rosis
Evolução do tratamento de lactentes com Sequência de Pierra Robin- comparação entre 3 coortes (1997-1998; 2003-2008; 2016-2018) / Roberta Garcia de Rosis Castilho. – Bauru, 2020.
159p.; il.; 31cm.

Dissertação (Mestrado – Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas) – Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo.
Versão original.

Orientadora: Dra. Ilza Lazarini Marques

1. Sequência de Pierre Robin. 2. Fissura palatina. 3. Obstrução das vias aéreas respiratórias. 4. Disfagia. 5. Tratamento Sequencia Pierre Robin.

Comitê de Ética HRAC-USP

Protocolo nº: 3.545.310

FOLHA DE APROVAÇÃO

Roberta Garcia De Rosis Castilho

Dissertação apresentada ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre 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: _____

Profa. Dra. Ilza Lazarini Marques – Orientadora

Profa. Dra. Ivy Kiemle Trindade Suedam

Presidente da Comissão de Pós-Graduação do HRAC-USP

Data do depósito da dissertação junto à SPG: ____ / ____ / ____

DEDICATÓRIA

*Ao meu amado filho **Gabriel** e ao meu marido **Tiago Castilho**,
pelo amor infinito e alegria que trazem razão a minha vida.*

*A **minha família**, minha base de amor desde sempre.*

*A **Deus** por tornar tudo possível e pela presença constante.*

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Agradeço, primeiramente, à **Deus**, pelo Dom da vida, pela presença constante e pela inspiração diária.

Ao meu filho amado, **Gabriel**, por ser a razão do meu viver e a minha felicidade diária.

Ao meu grande amor, meu marido **Tiago Castilho**, companheiro da vida, por tanto me incentivar e estar ao meu lado em todos os momentos alegres e difíceis.

À minha querida orientadora, **Dra. Ilza Lazarini Marques**, pela paciência, dedicação e auxílio no decorrer da pesquisa. Pela sua extrema competência e anos dedicados ao estudo e atendimento das crianças com Sequência de Robin.

AGRADECIMENTOS

Ao meu avô, **Alcides** (in memoriam), por ser meu grande exemplo de vida, por ter me ensinado tanto, por ter me incentivado e me apoiado na medicina e por quem eu devo eterno agradecimento e tenho amor infinito e saudades diárias.

A minha querida avó, **Seraphina**, pelo amor incondicional.

Aos meus amados pais, **Sara** e **Roberto**, pelos exemplos de pais, por me ensinarem os grandes valores da vida, por me auxiliarem em cada conquista, por estarem sempre ao meu lado e principalmente por todo o amor e pelos cuidados com o meu filho Gabriel.

A minha querida irmã, **Raquel**, e ao meu cunhado, **Munir**, pelo carinho e apoio incessante.

A minha querida afilhada, **Laura**, e ao meu querido sobrinho **Lucas**, por serem motivo de muita alegria e inspiração na minha vida.

Ao meu Tio, **José**, grande exemplo na medicina e pelo qual conservo imenso carinho.

Aos meus sogros Maria de Lourdes e Salvador pelo carinho.

A **coordenação do Programa de Pós-Graduação do HRAC-USP**, pelo empenho em oferecer um programa de excelência.

A **todos os funcionários do HRAC** que, de alguma maneira, me auxiliaram no desenvolvimento desta pesquisa, em especial toda equipe do arquivo de prontuários.

**“Tu te tornas eternamente
responsável por aquilo
que cativas.”**

O Pequeno Príncipe

RESUMO

Castilho RGR. Evolução do tratamento de lactentes com Sequência de Pierre Robin – comparação entre 3 coortes (1997-1998; 2003-2008; 2016-2018) [dissertação]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2020.

Objetivo: Descrever as características e resultados do tratamento da população de lactentes com Sequência de Pierre Robin (SPR) internados no HRAC-USP, no período de Janeiro de 2016 até Dezembro de 2018, comparando os resultados com os estudos de coorte de Marques (2001) e Salmen (2011), e identificar as variáveis que estão associadas ao tratamento. Documentar a presença, tipo e frequência das Síndromes associadas a SPR; verificar o tipo de obstrução respiratória, sua correlação com as manifestações clínicas e sua correlação com a presença ou não de síndromes; verificar o tipo de tratamento definitivo e sua correlação com o tipo de obstrução e a presença ou não de síndromes; investigar a ocorrência de disfagia, verificar a ocorrência de complicações e comorbidades; verificar a frequência e causa de óbitos.

Material e Métodos: Foram avaliados retrospectivamente 119 lactentes com SPR, menores de 6 meses de idade, internados no HRAC-USP no período de Janeiro de 2016 a Dezembro de 2008. Esses dados foram comparados com dados da coorte de 2011 e da coorte de 2001. **Resultados:** 55,50% dos lactentes eram do sexo masculino, 62 (52,1%) apresentavam provável Sequência de Robin Isolada (SRI) e 57 (47,8%) apresentavam Sequência de Robin associada à síndrome ou associada a outras anomalias (SRS). As síndromes mais frequentes foram síndrome de Stickler e síndrome de Moebius, assim como na coorte de 2011 e 2001 a síndrome de Stickler foi a mais frequente. 41% dos lactentes internaram antes de dois meses de idade. O tipo de obstrução respiratória mais frequente, diagnosticado pela nasofaringoscopia, foi tipo 1, presente em 64,70% dos casos. A maioria dos lactentes (81,5%) foi tratada conservadoramente e a intubação nasofaríngea (INF) foi o tratamento mais utilizado (61,34%). A traqueostomia foi realizada em 11,77% e a distração osteogênica de mandíbula em 6,72% dos lactentes, e a maioria dos pacientes pertencia ao grupo SRS. Comparando as 3 coortes houve uma queda no tratamento definitivo com posição prona e traqueostomia de 2001 a 2020, enquanto que o tratamento com INF cresceu nesse período. A quase totalidade dos lactentes apresentava disfagia, a qual

foi mais grave nos que apresentavam obstrução tipo 3 e 4, nos submetidos à traqueostomia e nos do grupo SRS, assim como na coorte de 2011. A gastrostomia foi realizada em 21% dos lactentes e a doença de refluxo gastroesofágico ocorreu em 41,17% do total de lactentes estudados. A complicação mais frequente foi pneumonia (assim como na coorte de 2011) e a mortalidade foi de 4,20%, sendo que todos os pacientes que evoluíram para óbito eram sindrômicos, observado essa relação também nas coortes de 2011 e 2001, onde todos os óbitos ocorreram em pacientes do grupo SRS. **Conclusões:** A maioria dos lactentes com SPR pode ser tratada conservadoramente e a INF foi o método mais empregado para tratamento definitivo, crescendo ao longo dos anos de estudo (2001 a 2020). A DOM passou a ser uma opção de tratamento definitivo. As dificuldades alimentares são conhecidas e foram relacionadas ao grau de gravidade da obstrução respiratória, quanto mais grave a obstrução respiratória mais grave é a disfagia, sendo observado essa associação nas 3 coortes.

Palavras-chaves: Sequência de Pierre Robin. Fissura palatina. Obstrução das vias aéreas respiratórias. Disfagia. Tratamento Sequencia Pierre Robin.

ABSTRACT

Castilho RGR. Evolution of the treatment of infants with Pierre Robin Sequence - comparison between 3 cohorts (1997-1998; 2003-2008; 2016-2018) [thesis]. Bauru: Craniofacial Anomalies Rehabilitation Hospital, University of São Paulo; 2020.

Objective: To describe the characteristics and results of the treatment of the population of Pierre Robin Sequence infants (PRS) admitted to CARH-USP from January 2016 to December 2018, comparing the results with the cohort studies of Marques (2001) and Salmen (2011) and identifying the variables associated with treatment. To document the presence, type, and frequency of PRS-associated syndromes; verify the type of respiratory obstruction and its correlation with both clinical manifestations and the presence or absence of syndromes; verify the type of definitive treatment and its correlation with the type of obstruction and the presence or absence of syndromes; investigate the occurrence of dysphagia; verify the occurrence of complications and comorbidities; and verify the frequency and cause of death.

Material and Methods: We retrospectively examined 119 infants with PRS under 6 months of age, admitted to CARH-USP from January 2016 to December 2008. These data were compared with those of the 2011 and 2001 cohorts. **Results:** 55.50% of the infants were male, 62 (52.1%) of which presented probable Isolated Robin Sequence (IRS) and 57 (47.8%) had Robin Sequence associated with the syndrome or other anomalies (SRS). The most frequently observed syndromes were Stickler and Moebius syndromes, while in the 2011 and 2001 cohorts, Stickler syndrome was the most frequent. 41% of infants were admitted before two months of age. The most frequent type of respiratory obstruction, diagnosed by nasopharyngoscopy, was type 1, present in 64.70% of the cases. Most infants (81.5%) were treated conservatively and nasopharyngeal intubation (NPI) was the most commonly used treatment (61.34%). Tracheostomy was performed in 11.77% and osteogenic jaw distraction in 6.72% of the infants, with most patients belonging to the SRS group. Comparing the three cohorts there was a marked drop in definitive treatment with prone position and tracheostomy from 2001 to 2020, while treatment with NPI grew in this period. Almost all infants presented dysphagia, which was more severe in those with type 3 and 4 obstruction, in those who underwent tracheostomy,

and in the SRS group, as well as in the 2011 cohort. Gastrostomy was performed in 21% of the infants and gastroesophageal reflux disease occurred in 41.17% of all infants studied. The most frequent complication was pneumonia (as in the 2011 cohort) and mortality was 4.20%, and all patients who died were syndromic, a relationship that was also observed in the 2011 and 2001 cohorts, where all deaths occurred in patients belonging to the SRS group. **Conclusions:** Most infants with PRS can be treated conservatively and NPI was the most commonly used method for definitive treatment, growing over the years of study (2001 to 2020). Mandibular Distraction Osteogenesis (DO) has become a definitive treatment option. Eating difficulties are known and have been related to the degree of severity of the respiratory obstruction. The more severe the respiratory obstruction, the more severe the dysphagia, an association observed in the 3 cohorts.

Keywords: Pierre Robin Sequence. Cleft palate. Airway obstruction. Dysphagia. Pierre Robin Sequence Treatment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA

Figura 1 -	Obstrução tipo 1	28
Figura 2 -	Obstrução tipo 2	28
Figura 3 -	Obstrução tipo 2	28
Figura 4 -	Obstrução tipo 4	28
Figura 5 -	Lactente submetido a Intubação Nasofaríngea no HRAC-USP ..	34
Figura 6 -	Lactente submetido a Distração Osteogênica de Mandíbula no HRAC-USP.....	37
Figura 7 -	Classificação de Sher.....	91

GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Distribuição dos lactentes com Sequência de Robin por faixa etária à admissão hospitalar no coorte atual	58
Gráfico 2 -	Distribuição dos lactentes com Sequência de Robin por faixa etária à admissão hospitalar - comparação de 3 coortes	58
Gráfico 3 -	Distribuição dos lactentes com Sequência de Robin por procedência	59
Gráfico 4 -	Comparação dos lactentes quanto à presença de Síndrome de Stickler e SRS – comparação de 3 coortes.....	61
Gráfico 5 -	Tipo de glossoptose nos lactentes com Sequência de Robin	64
Gráfico 6 -	Gravidade dos sintomas respiratórios nos lactentes com Sequência de Robin.....	65
Gráfico 7 -	Tratamento definitivo para lactentes com Sequência de Robin...	66
Gráfico 8 -	Reinternações em lactentes com Sequência de Robin no primeiro ano de vida.....	84

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Comparação dos lactentes quanto ao sexo em 2 coortes..... **57**
- Tabela 2** - Distribuição dos lactentes com Sequência de Robin por procedência – comparação de 2 coortes..... **59**
- Tabela 3** - Distribuição dos lactentes quanto à presença de Sequência de Robin Isolada ou Sequência de Robin associada à síndrome no coorte atual..... **60**
- Tabela 4** - Distribuição dos lactentes quanto à presença de Sequência de Robin Isolada ou Sequência de Robin associada à síndrome - Comparação de 3 coortes **61**
- Tabela 5** - Motivo de internação hospitalar – comparação de 2 coortes **62**
- Tabela 6** - Frequência dos tipos de obstrução respiratória diagnosticados pela nasofaringoscopia **63**
- Tabela 7** - Frequência dos tipos de obstrução respiratória diagnosticados pela nasofaringoscopia – comparação de 3 coortes **63**
- Tabela 8** - Distribuição dos lactentes com obstrução tipo 1 quanto à gravidade da glossoptose pela nasofaringoscopia - comparação de 2 Coortes **64**
- Tabela 9** - Distribuição dos lactentes quanto à gravidade dos sintomas respiratórios – comparação de 2 coortes **65**
- Tabela 10** - Tratamento definitivo – comparação de 3 coortes..... **66**
- Tabela 11** - Tempo de Internação Hospitalar dos lactentes com Sequência de Robin no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais .. **67**
- Tabela 12** - Número de Internações em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica dos Lactentes com Sequência de Robin **68**

Tabela 13 - Número de Internações em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica dos Lactentes com Sequência de Robin – comparação de 2 coortes	68
Tabela 14 - Motivo de internação em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) dos Lactentes com Sequência de Robin.....	69
Tabela 15 - Internação em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica nos grupos SRI e SRS.....	70
Tabela 16 - Internação em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica nos grupos SRI e SRS – comparação de 2 coortes.....	70
Tabela 17 - Associação entre tipo de obstrução respiratória e sintomas respiratórios nos lactentes com Sequência de Robin.....	71
Tabela 18 - Associação entre tipo de obstrução respiratória e sintomas respiratórios nos lactentes com Sequência de Robin – comparação de 2 coortes.....	71
Tabela 19 - Tipo de obstrução respiratória definido pela nasofaringoscopia nos grupos SRI e SRS	72
Tabela 20 - Tipo de obstrução respiratória definido pela nasofaringoscopia nos grupos SRI e SRS – comparação de 3 coortes.....	73
Tabela 21 - Tipo de obstrução respiratória definido pela nasofaringoscopia e tratamento definitivo nos lactentes com Sequência de Robin	74
Tabela 22 - Tipo de obstrução respiratória definido pela nasofaringoscopia e tratamento definitivo nos lactentes com Sequência de Robin – comparação de 3 coortes.....	74
Tabela 23 - Associação entre tratamento definitivo e sintoma respiratório nos lactentes com Sequência de Robin	76
Tabela 24 - Associação entre tratamento definitivo e sintoma respiratório nos lactentes com Sequência de Robin – comparação de 2 coortes.	76
Tabela 25 - Tratamento definitivo para lactentes com SRS e SRI	77
Tabela 26 - Tratamento definitivo para lactentes com SRS e SRI – comparação de 3 coortes	78

Tabela 27 - Tipo de obstrução respiratória definida pela nasofaringoscopia e presença de gastrostomia em lactentes com Sequência de Robin	79
Tabela 28 - Tipo de obstrução respiratória definida pela nasofaringoscopia e presença de gastrostomia em lactentes com Sequência de Robin – comparação de 2 coortes.....	80
Tabela 29 - Gastrostomia nos lactentes com SRS e SRI	80
Tabela 30 - Gastrostomia nos lactentes com SRS e SRI - comparação de 3 coortes	81
Tabela 31 - Tipo de tratamento definitivo instituído para lactentes com Sequência de Robin e presença de gastrostomia.....	82
Tabela 32 - Tipo de tratamento definitivo instituído para lactentes com Sequência de Robin e presença de gastrostomia – comparação de 2 coortes	82
Tabela 33 - Complicações em lactentes com Sequência de Robin – comparação de 2 coortes.....	83
Tabela 34 - Número de reinternações hospitalares no primeiro ano de vida nos grupos SRS e SRI	84
Quadro 1 - Óbitos de lactentes com Sequência de Robin - Coorte 2020.....	85

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CPAP	Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas
CPD	Centro de Processamento de Dados
DOM	Distração Osteogênica de Mandíbula
DRGE	Doença do Refluxo Gastroesofágico
HRAC-USP	Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo
INF	Intubação Nasofaríngea
PP	Posição prona
PSG	Polissonografia
SPR	Sequência de Pierre Robin
SRI	Sequência de Robin Isolada
SRS	Sequência de Robin associada a síndrome
T	Traqueostomia
TFA	Técnicas facilitadoras de alimentação
TLA	Adesão língua-lábio
UTIP	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
UCE	Unidade de Cuidados Especiais

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
>	Maior
<	Menor
=	Igual
cm	Centímetro
Hg	Mercúrio
mm	Milímetro
p	Significância estatística

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	21
1.1	DEFINIÇÃO E INCIDÊNCIA	23
1.2	HISTÓRICO E TERMINOLOGIA	23
1.3	ETIOPATOGENIA	24
1.4	FISIOPATOLOGIA.....	24
1.5	CLASSIFICAÇÃO	26
1.6	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	29
1.7	MORTALIDADE	31
1.8	TRATAMENTO	32
1.8.1	POSIÇÃO PRONA.....	32
1.8.2	PRESSÃO POSITIVA CONTÍNUA NAS VIAS AÉRAS.....	33
1.8.3	INTUBAÇÃO NASOFARÍNGEA	33
1.8.4	GLOSSOPEXIA.....	35
1.8.5	DISTRAÇÃO OSTEOGÊNICA DE MANDÍBULA.....	36
1.8.6	TRAQUEOSTOMIA	38
1.8.7	PROTOCOLO DE TRATAMENTO DO HRAC-USP	39
2	OBJETIVOS	43
2.1	OBJETIVO GERAL.....	45
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	45
3	MATERIAL E MÉTODOS	47
4	JUSTIFICATIVA	51
5	RESULTADOS	55
5.1	DISTRIBUIÇÃO QUANTO AO SEXO	57
5.2	DISTRIBUIÇÃO POR FAIXA ETÁRIA À ADMISSÃO HOSPITALAR	58
5.3	DISTRIBUIÇÃO POR PROCEDÊNCIA	59
5.4	DISTRIBUIÇÃO DOS LACTENTES QUANTO À PRESENÇA DE SÍNDROME OU ANOMALIAS ASSOCIADAS	60
5.5	DISTRIBUIÇÃO QUANTO À PRESENÇA DE FISSURA	62
5.6	MOTIVO DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR.....	62
5.7	DISTRIBUIÇÃO DOS LACTENTES QUANTO AO TIPO DE OBSTRUÇÃO RESPIRATÓRIA DIAGNOSTICADO PELA NASOFARINGOSCOPIA	62

5.8	DISTRIBUIÇÃO DOS LACTENTES COM OBSTRUÇÃO TIPO 1 QUANTO À GRAVIDADE DA GLOSSOPTOSE	64
5.9	DISTRIBUIÇÃO DOS LACTENTES QUANTO À GRAVIDADE DOS SINTOMAS RESPIRATÓRIOS.....	65
5.10	TRATAMENTO DEFINITIVO	66
5.11	TEMPO DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR	67
5.12	INTERNAÇÃO EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA (UTIP)	68
5.13	MOTIVO DE INTERNAÇÃO EM UTIP	69
5.14	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS SRS E SRI QUANTO À NECESSIDADE DE INTERNAÇÃO EM UTIP	69
5.15	TIPO DE OBSTRUÇÃO RESPIRATÓRIA E SINTOMAS RESPIRATÓRIOS	71
5.16	TIPO DE OBSTRUÇÃO RESPIRATÓRIA NOS GRUPOS SRI E SRS.	72
5.17	TIPO DE OBSTRUÇÃO RESPIRATÓRIA E TIPO DE TRATAMENTO DEFINITIVO.....	73
5.18	TRATAMENTO E GRAVIDADE DOS SINTOMAS RESPIRATÓRIOS.	75
5.19	TRATAMENTO DEFINITIVO NOS GRUPOS SRS E SRI	77
5.20	AVALIAÇÃO DA DISFAGIA.....	79
5.21	TIPO DE OBSTRUÇÃO RESPIRATÓRIA E PRESENÇA DE DISFAGIA GRAVE	79
5.22	DISFAGIA GRAVE NOS GRUPOS SRI E SRS.....	80
5.23	TIPO DE TRATAMENTO DEFINITIVO E GASTROSTOMIA.....	81
5.24	COMPLICAÇÕES	83
5.25	REINTERNAÇÕES	84
5.26	ÓBITOS	85
6	DISCUSSÃO	87
6.1	AVALIAÇÃO DA OBSTRUÇÃO RESPIRATÓRIA.	90
6.2	AVALIAÇÃO DO PROTOCOLO DE TRATAMENTO.....	92
6.2.1	POSIÇÃO PRONA.....	92
6.2.2	INTUBAÇÃO NASOFARÍNGEA	94
6.2.3	DISTRAÇÃO OSTEOGÊNICA DE MANDÍBULA.....	96
6.2.4	TRAQUEOSTOMIA	98

6.2.5	AVALIAÇÃO DAS CORRELAÇÕES ENTRE TIPO DE TRATAMENTO E TIPO DE OBSTRUÇÃO RESPIRATÓRIA, SINTOMAS E SÍNDROME CLÍNICA ..	99
6.3	AVALIAÇÃO DA DISFAGIA.....	100
6.4	COMPLICAÇÕES E MORTALIDADE.....	102
7	CONCLUSÃO.....	105
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	109
	REFERÊNCIAS.....	113
	APÊNDICES.....	123
	ANEXO	131

*1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE
LITERATURA*

2 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

1.1 DEFINIÇÃO E INCIDÊNCIA

A sequência de Pierre Robin é determinada pela tríade: micrognatia, glossoptose e obstrução de vias aéreas; associada ou não a presença de fissura palatina; sendo a maioria dos casos, com associação a fissura de palato em forma de “U”. Tal entidade clínica pode ser encontrada como doença isolada ou associada a outras síndromes, com sintomas mais pronunciados e envolvimento sistêmico, sendo a Síndrome de Sticker a mais comumente encontrada em associação a SPR (GIUDICE et al., 2018). Outras síndromos associadas são: Síndrome Velocardiafacial, Síndrome Fetal Alcoólica, Síndrome de Treacher Collins, entre outras menos frequentes (SHPRINTZEN, 1992; MARQUES, et al., 2001).

A Sequência de Pierre Robin é uma doença com incidência variável variando de 1 a 8500 a 1 a 30.000 recém-nascidos (PRINTZLAU; ANDERSEN, 2004). Esta ampla gama deriva a partir de estudos conduzidos em populações e países completamente diferentes, num tempo diferente e com diferentes metodologias, sendo a maior taxa de incidência encontrada nos Estados Unidos da América contemplando 1 caso para cada 3120 nascidos vivos (COTE et al., 2015), em declínio, 1 em 8060 nascidos vivos na Alemanha (VATLACH; MAAS; POETS, 2014), e 1 de 14.000 em Dinamarca (PRINTZLAU; ANDERSEN, 2004) e em Itália (MILAN et al., 1994).

1.2 HISTÓRICO E TERMINOLOGIA

Quanto ao histórico da doença, em 1923, um estomatologista francês, Pierre Robin reconheceu uma tríade de sinais clínicos em um grupo de lactentes: micrognatia, glossoptose e obstrução de vias aéreas superiores (ROBIN, 1923). Em 1934, ele relatou a associação freqüente com fissura palatina e esta condição clínica agravante foi definida como Síndrome de Pierre Robin (ROBIN, 1934). O termo Sequência de Pierre Robin foi descrito pela primeira vez por Carey, Fineman e Ziter (1984), sendo o mais utilizado atualmente. Assim como, hoje, é denominada de Sequencia de Robin Isolada, quando ocorre isoladamente.

1.3 ETIOPATOGENIA

Quanto a etiologia, a forma isolada da doença, ou seja, a forma não sindrômica, ainda não tem etiologia bem estabelecida. Sabe-se que fatores genéticos e hereditários podem estar relacionados e estudos recentes consideraram que, em uma porcentagem variável de casos (13-27%), os pacientes com SPR costumam ter familiares com fissuras de palato com ou sem fissura labial (MARQUES et al., 1998; GOMEZ-OSPINA; BERNSTEIN, 2016). Além disso, recentemente, anomalias genéticas nos cromossomos 2, 11 ou 17 foram identificados e suspeita-se de que possam ser a causa da SPR (JOSEPH, 2016).

Benko et al. (2009) mapeou um cromossomo autossômico dominante e altamente penetrante 17q24 (o locus SPR) por análise genética em 12 indivíduos afetados de uma geração de quatro famílias afetadas pela SPR. Muitos estudos mostraram a presença de genes mutados como causa possível de anomalias de Robin (BENKO et al., 2009). A etiologia da síndrome associada ao Robin é significativamente definida por mutações de genes particulares. Cohen (1978) relatou 18 síndromes associadas com a SPR.

A síndrome de Stickler, a mais frequente (10% dos casos associados), é definida por mutações nos genes COL (COL2A1, COL9A1, COL11A1 ou COL11A2), que afetam o tipo 2 e às vezes tipo 11 do colágeno (SNEAD; YATES, 1999). Outras síndromes associadas a SPR é a Síndrome Velocardiofacial cuja etiologia está ligada a um par de 3 milhões de deleção na região cromossômica 22q11.2., e a síndrome de Treacher-Collins que deriva de mutações nos genes TCOF1, PLOR1C e POLR1D (SCAMBLER et al., 1992; DIXON, 1993).

1.4 FISIOPATOLOGIA

Marques, Barbieri e Bettioli (1998), realizaram um estudo com 36 crianças no HRAC-USP, estas foram acompanhadas desde o primeiro mês de vida até os 4 anos de idade, com exame clínico e oftalmológico repetitivo. Observaram que a história familiar de fissura labiopalatina foi encontrada em 27,7% dos casos, seis casos de fissura palatina isolada e três casos de fissura labial com ou sem fissura palatina estavam presentes em parentes distantes. A fissura palatina completa em U (fenda larga) foi o tipo mais frequente de fissura, presente em 75% dos casos. Assim,

concluíram que a hereditariedade poderia ser um fator na etiopatogênese da sequência de Robin isolada e sugeriram que a fenda palatina (geralmente completa e em forma de U) seria o evento primário na determinação da tríade de anomalias.

Embora vários mecanismos tenham sido descritos, três teorias importantes, também, são bem documentadas e relatadas na literatura.

- **Teoria Mecânica:** o evento significativo é a hipoplasia mandibular que ocorre da 7^a a 11^a semana de vida na gestação. Devido ao crescimento anormal da mandíbula, a língua permanece alta e retroposicionada e afeta a nasofaringe, determinando problemas respiratórios e dificuldades de alimentação. Durante o desenvolvimento palatal normal, a língua fica entre as duas prateleiras palatinas. Na 7^a semana de desenvolvimento, a mandíbula começa a crescer ventral e inferiormente, levando ao fechamento palatal durante a 11^a semana de desenvolvimento. Em condição patológica ocorre o erro da posição da língua e isto impede a fusão das prateleiras palatinas. A glossoptose influencia o tipo de fissura causando uma fenda palatina em U. O fato do gene SOX9 estar ligado a SPR isolada substancia a hipótese de que o crescimento mandibular é o defeito primário na sequência (RATHE et al., 2015).
- **Teoria da Maturação Neurológica:** segunda teoria, é definida como "Maturação Neurológica" na qual ocorre um atraso neuromuscular na musculatura da língua, nos pilares faríngeos e no palato. Nesta situação, a língua não estimula o crescimento mandibular e nem a fusão das prateleiras palatinas. Como consequência, pode ocorrer micrognatia e problemas respiratórios graves (ABADIE et al., 2002).
- **Teoria da Compressão Mandibular:** terceira teoria, é inicialmente definida pelo método intrauterino de compressão mandibular. O crescimento mandibular pode ser restrito por gravidez múltipla, oligoâmnio severo ou anomalias uterinas, condições que limitam o alcance normal da extensão da cabeça fetal. Por estas razões, o mento do feto é comprimido no esterno e o crescimento mandibular é limitado. Esta restrição de crescimento mandibular inibe o movimento para baixo e para frente da língua, impedindo assim a elevação e a fusão das prateleiras palatais. Assim, micrognatia, fenda palatina e estreitamento das vias aéreas são as principais consequências (BUTOW et al., 2016). Porém, esta teoria não está sendo muito aceita atualmente.

1.5 CLASSIFICAÇÃO

Couly et al. (1998) formulou a primeira classificação da SPR, de acordo com os sintomas sendo revisada por Caouette-Laberge e Bayet, Larocque (1994). Os pacientes foram avaliados quanto aos problemas nutritivos e respiratórios. Cole, Lynch e Slator (2008) atualizaram esta classificação, em: Grau I, menos grave: micrognatia, fenda palatina e glossoptose leve; Grau II, gravidade moderada, micrognatia, fenda palatina e glossoptose de grau médio, Grau III, mais grave, micrognatia, glossoptose grave, fissura palatina e obstrução das vias aéreas superiores de grau moderada ou grave, a disfunção respiratória e a glossoptose grave não possibilitam uma nutrição normal e há necessidade do paciente ser alimentado através de uma sonda nasogástrica.

Embora a classificação de Cole seja a mais comum, para alguns, Li et al. (2017), determinou a “Classificação de Vancouver” para lactentes afetados pela Seqüência de Robin. Com base na sua experiência clínica, eles propuseram a distinção de pacientes em quatro graus de severidade (de 0 a 3) com o objetivo de definir um algoritmo na escolha do tratamento. Grau 0: micrognatia e discrepância maxilomandibular menor que 10 mm, glossoptose leve, sem disfunção respiratória e alimentação normal, pacientes podem responder de forma ideal a tratamentos não cirúrgicos e melhorar suas condições clínicas com posição prona. Grau 1: micrognatia e discrepância maxilomandibular menor que 10 mm, grau moderado a severo de glossoptose e dificuldade na alimentação que requer o uso da sonda nasogástrica, não há comprometimento respiratório. Grau 2: a micrognatia é mais pronunciada e a discrepância entre maxila e mandíbula é de 10 mm. Grau severo de glossoptose está associada a dessaturação de oxigênio mesmo em posição prona e a dificuldade de alimentação requer o uso contínuo da sonda nasogástrica. Uma opção para o tratamento cirúrgico eletivo é a distração osteogênica de mandíbula. Grau 3: a micrognatia é mais grave e as vias aéreas são fortemente comprometidas, a alimentação requer o uso contínuo da sonda nasogástrica. Nesses casos a traqueostomia é frequentemente indicada.

Em estudo realizado no HRAC-USP foi estabelecido uma nova classificação através da visualização nasofaringoscópica, com o objetivo de analisar e correlacionar os tipos de obstrução respiratória e a gravidade da glossoptose, com a gravidade das manifestações clínicas (SOUSA et al., 2003).

Esta classificação é utilizada atualmente no HRAC-USP. Os tipos de obstrução foram classificados em tipos 1, 2, 3 e 4 (Figuras: 1 a 4), (SHER, 1992).

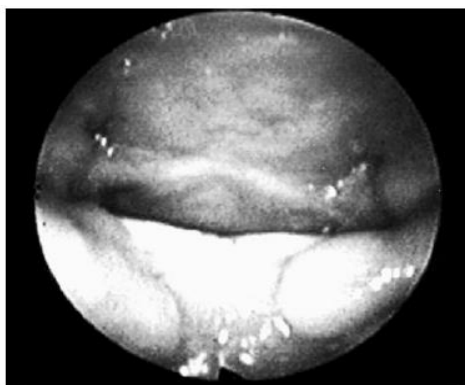
- Tipo 1: obstrução resulta do retroposicionamento do dorso da língua, que entra em contato com a parede posterior da faringe, abaixo do palato mole; (Fig.1)
- Tipo 2: obstrução resulta do retroposicionamento do dorso da língua, com compressão do palato mole ou partes dele (quando a fissura está presente) contra a parede posterior da faringe; (Fig.2)
- Tipo 3: as paredes laterais da faringe se movem medialmente, obstruindo as vias aéreas, e a língua não entra em contato com a parede posterior da faringe; (Fig.3)
- Tipo 4: a contração da faringe é circular ou esfíntérica, e a língua não entra em contato com a parede posterior da faringe; (Fig.4)

No HRAC-USP também é utilizada a classificação de Souza et al. (2003), que avalia através de nasofaringoscopia a glossoptose em leve, moderada e grave:

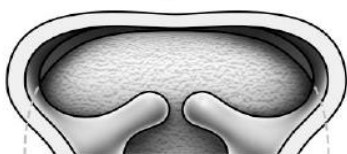
- Leve: quando ocorre retroposição da língua sem tocar a parede posterior da faringe;
- Moderada: quando a língua toca a parede posterior da faringe, mas sem exercer pressão sobre ela;
- Grave: quando a região posterior da língua pressiona a parede posterior da faringe.

As manifestações clínicas foram classificadas em:

- Leve: pequena dificuldade respiratória sem retração intercostal ou retração da fúrcula, saturação de O₂ (satO₂) medida por oximetria de pulso contínua igual ou superior a 90,0% e poucas dificuldades na alimentação (alimentação exclusiva por via oral);
- Moderada: retração intercostal ou retração da fúrcula sem cianose, apneia ou palidez; satO₂ maior que 90,0%; e dificuldades de alimentação importantes (sendo necessário alimentação por uma sonda nasogástrica);
- Grave: crises de cianose, apneia ou palidez; satO₂ inferior a 90,0%; e dificuldades de alimentação importantes (SOUSA et al., 2003).

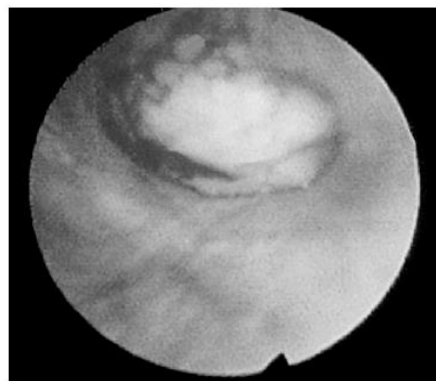


A

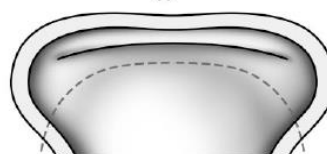


B

Figura 1: Obstrução Tipo 1.



A

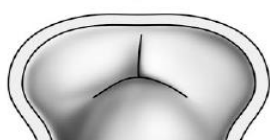


B

Figura 2: Obstrução Tipo 2.

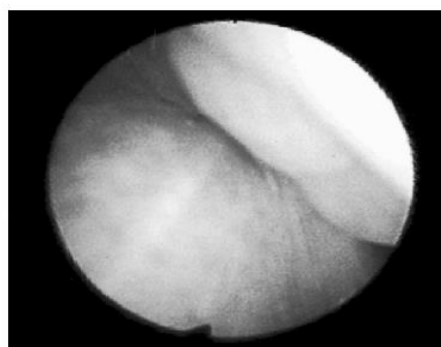


A

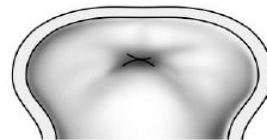


B

Figura 3: Obstrução Tipo 3.



A



B

Figura 4: Obstrução Tipo 4.

Fonte: Telma Vidotto de Sousa, Ilza Lazarini Marques, Araken Fernando Carneiro, Heloisa Bettiol, Jose Alberto de Souza Freitas. Nasopharyngoscopy in Robin Sequence: Clinical and Predictive Value. *Cleft Palate–Craniofacial Journal*, November 2003, Vol. 40 No.6.

Desta forma, a classificação e o diagnóstico precoce dos mecanismos de obstrução das vias aéreas são de extrema importância para direcionar e individualizar a melhor modalidade de tratamento para cada paciente.

1.6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Clinicamente, os pacientes com SPR apresentam além da tríade diagnóstica e da fissura palatina (presente na grande maioria dos casos), comprometimento respiratório em graus bastante variáveis, problemas na alimentação, deglutição e dificuldades na fala, sendo estas manifestações clínicas mais frequentes e graves nos primeiros meses de vida.

- **Micrognatia:** o diagnóstico de micrognatia ainda é clínico. A avaliação difere em relação à gravidade dos desfechos clínicos e ao instrumental de investigação utilizado (tomografia computadorizada ou telerradiografia laterolateral). Não há critério padrão para o diagnóstico, caracterização ou monitoramento de micrognatia. Por esta razão, as tecnologias de diagnóstico 3D, são certamente mais eficazes para diagnóstico e tratamento.
- **Crescimento mandibular:** Vegter, Hage e Mulder (1999), avaliaram o crescimento mandibular em um grupo de recém-nascidos com SPR durante o primeiro ano de vida e encontraram uma diminuição no tamanho da mandíbula menor do que o esperado. Já Daskalogiannaki, Ross e Tompson (2001), chegou a mesma conclusão comparando mandíbulas de crianças mais velhas, mesmo depois de cinco anos de idade, os pacientes com SPR exibiram um osso mandibular menor que o grupo controle. Assim, estes resultados sugerem uma persistência de hipoplasia mandibular.
- **Glossoptose:** é elemento chave para diagnosticar a SPR. Clinicamente é uma entidade dinâmica definida pelo deslocamento da base da língua em direção à orofaringe e hipofaringe. Pode ser encontrada em diferentes graus de gravidade e é uma das principais causas das obstruções das vias aéreas superiores. Nos casos mais graves, os pacientes podem apresentar aumento da frequência respiratória, acompanhada de episódios de apnéia e cianose. Crianças com um grau moderado a grave de glossoptose têm um alto risco de desenvolver apnéia do sono (MACLEAN et al., 2012).
- **Fenda palatina:** a tríade clínica clássica descrita por Pierre Robin é principalmente associada a fissura de palato em forma de U, embora fenda palatina também foi encontrada (PRINTZLAU; ANDERSEN, 2004). Após o diagnóstico, é importante classificar o tipo de fissura identificando a forma,

tamanho e extensão do defeito, a fim de prever a influência na obstrução das vias aéreas e no desenvolvimento subsequente da língua. Além disso, a presença de fenda palatina pode interferir no desenvolvimento da fala (RANDALL et al., 2000).

- **Disfagia:** pacientes com SPR apresentam uma freqüência maior de vômitos, regurgitação e baixo ganho de peso decorrentes do aumento do trabalho respiratório, com conseqüente disfagia orofaríngea. Esta disfagia pode ser agravada pela retroposição da língua e pela presença da fissura palatina, que predispõe à incapacidade de realizar sucção oral efetiva levando a excessiva deglutição de ar durante a alimentação (MARQUES et al., 2010). No HRAC-USP, em 2006, foram avaliadas 26 crianças com menos de 2 meses de idade com SR, cuja causa da obstrução respiratória foi glossoptose. Treze lactentes foram tratados sendo colocados em decúbito ventral (Grupo1), e 13 foram tratados por INF (Grupo2). Durante a hospitalização, as seguintes técnicas facilitadoras de alimentação (TFA) foram aplicadas diariamente a todas as crianças: chupeta, massagem para relaxar e anteriorizar a língua, bico de mamadeira longa e macia com orifício original ou ampliado, posição simétrica global, movimento rítmico do mamilo durante a sucção, e inserção do mamilo na língua. Foi observado que a duração média de alimentação diminuiu nos dois grupos e houve um significativo aumento ($p, 0,01$) no volume de leite ingerido nos dois grupos na alta hospitalar após um período médio de tratamento de 10,7 dias. Os resultados mostraram que as TFA podem ajudar e facilitar os lactentes na alimentação oral na SR (NASSAR et al., 2006).

Marques et al. (2010) avaliaram 11 lactentes com SR isolada, com menos de 2 meses de idade, no HRAC-USP, tratados com INF, e demonstrou através de videoendoscopia da deglutição que o risco de aspiração estava presente na maioria das crianças, principalmente na primeira semana de hospitalização, porém, houve melhora dentro de algumas semanas após o uso das TFA, dando suporte para indicar o momento mais adequado para iniciar a alimentação oral.

- **Disfunção respiratória:** apesar da glossoptose ser provavelmente a principal causa de problemas respiratórios, em pacientes com SPR a dinâmica ventilatória é influenciada por muitos fatores. Caracterização e tratamento

dessas questões são essenciais para promover um desenvolvimento adequado e evitar comorbidades. Crianças com SPR mostram problemas respiratórios variáveis: leve disfunções, aumento da atividade muscular respiratória, cianose ou insuficiência respiratória, dessaturação periódica, hipoventilação obstrutiva, apneia obstrutiva do sono (AOS), consequências neurológicas, hipóxia até a desenvolvimento da "cor pulmonare" (VAN LIESHOUT et al., 2016). Crianças com SPR mostram sinais clínicos claros de comprometimento respiratório, inevitavelmente, há dificuldades na alimentação, crescimento mais lento do que o normal e, conseqüentemente, redução do ganho de peso. Curvas de crescimento abaixo do padrão podem ser um sinal de obstrução das vias aéreas superiores, uma vez que as reservas energéticas estão sendo amplamente utilizadas para realizar funções vitais (COTE et al., 2015). Além disso, a presença de hipóxia e hipercapnia são evidências de uma função respiratória prejudicada.

1.7 MORTALIDADE

Nas últimas décadas, conforme relatado por Costa et al., a mortalidade foi significativamente reduzida devido a meios de instrumentos mais precisos para o diagnóstico e os cuidados neonatais. Além de sistemas altamente precisos para o monitoramento contínuo do padrão respiratório e as intervenções cirúrgicas mais precoces e apropriadas (COSTA et al., 2014).

A maioria das mortes prematuras ocorrem em pacientes com a forma sindrômica associada ao Robin. Em particular, a mortalidade aumenta com o presença de comorbidade cardíaca (33%), anormalidades do sistema nervoso central (33%) e envolvimento sistêmico de dois ou mais órgãos separados (24%). A mortalidade está principalmente relacionada às consequências sistêmicas da obstrução das vias aéreas superiores e as periódicas e repetitivas apnéias (LEE et al., 2015). Porém, não é o que observamos na nossa experiência, na qual a mortalidade está mais associada a gravidade de outras anomalias associadas do que a obstrução respiratória (MARQUES et al., 2011; SALMEN et al., 2011).

1.8 TRATAMENTO

Os principais objetivos do tratamento na SPR são manter a permeabilidade das vias aéreas, facilitar o trato alimentar e normalizar o ganho de peso. Se essas metas não forem alcançadas, os lactentes podem sofrer hipóxia crônica com retenção de CO₂, aumento da resistência vascular pulmonar, cor pulmonale, insuficiência cardíaca e desnutrição (BENJAMIN; WALKER, 1991; MARQUES et al., 2001; WAGENER et al., 2003). O seguimento multidisciplinar torna-se imprescindível para o sucesso terapêutico e para a reabilitação tanto funcional quanto psicossocial dos portadores de SPR.

1.8.1 Posição Prona

Colocar a criança de bruços permite que a mandíbula e a língua se movam para a frente, evitando assim sua descida para a hipofaringe, e reduzindo a obstrução das vias aéreas no nível de base da língua. Além disso, é mais provável que na posição prona a hiperextensão do pescoço e a retificação das vias aéreas podem melhorar a respiração. O posicionamento sozinho é relatado ser bem-sucedido em pelo menos 40-70% das crianças com SPR, nos casos leves (ANDERSON et al., 2011; GÓMEZ; BARÓN; PEÑARREDONDA, 2018).

O monitoramento contínuo da respiração, alimentação e crescimento são fundamentais, porque as vezes a obstrução das vias aéreas pode se manifestar após o período neonatal.

Um estudo detalhado por um grupo da Austrália, avaliou através da PSG, que todos os lactentes com SPR apresentavam obstrução das vias aéreas e todas as crianças tinham apnéia obstrutiva do sono (12% em grau moderado), e mesmo assim após monitorização clínica verificou-se que o posicionamento em prono foi eficaz no alívio da obstrução das vias aéreas (DANIEL et al., 2013).

Portanto, é muito importante que o controle da obstrução da via aérea em decúbito seja documentada objetivamente, pelo menos com a gravação e avaliação de SpO₂ durante a noite e durante o dia (PAUTRAT et al., 2015).

Estudos, que incluíram o monitoramento domiciliar contínuo de SpO₂ durante o sono de bebês (com download regular de dados), sugere que pode levar vários meses antes da melhora suficiente ocorrer e antes de retornar a posição supina (COTE et al., 2015).

1.8.2 Pressão Positiva Continua nas Vias Aéreas

Há muito poucos centros informando sobre o uso bem-sucedido do CPAP para tratar a obstrução das vias aéreas na SPR (KATZ; MITCHELL; D'AMBROSIO, 2012).

Existem muitas dificuldades associada à técnica quando usada em jovens lactentes ou ao fato de que uma variedade maior de tamanhos de máscara só recentemente se tornaram disponíveis.

Daniel et al. (2013) da Austrália relataram a maior experiência com SPR (39 casos) e usaram CPAP como sua técnica de gerenciamento inicial preferida. Neste estudo, 2 dos 10 lactentes com obstrução leve a moderada das vias aéreas e 16 dos 29 lactentes com obstrução grave das vias aéreas (por critérios de PSG) em sua coorte foram liberados para casa no CPAP. Estes autores, no entanto, não forneceram dados sobre seguimento, resolução da obstrução das vias aéreas e duração do tratamento com CPAP.

De fato, existem relatos de hipoplasia maxilar adquirida secundária ao uso prolongado de CPAP, e isso deve ser mantido na mente do clínico ao iniciar a terapia com CPAP que provavelmente será prolongada (LI; RILEY; GUILLEMINAULT, 2000).

1.8.3 Intubação Nasofaríngea (INF)

Marques et al. (2001) define um novo protocolo de tratamento para SPR, detalhando em seu estudo a técnica da INF e as suas indicações. Relatando a grande inovação no tratamento da SR com a larga experiência adquirida pelo HRAC-USP com a INF de uso prolongado. Este procedimento, quando bem indicado, pode aliviar o desconforto respiratório do neonato e do lactente pequeno, reduzindo a indicação de procedimentos cirúrgicos para manter a permeabilidade das vias aéreas.

Quando o posicionamento inicial falha, a obstrução das vias aéreas pode ser aliviada pela colocação de uma via aérea nasofaríngea. A extremidade distal de um tubo endotraqueal modificado apropriado é colocado por via intranasal e posicionado na orofaringe (**Figura 5**). A obstrução pode ser aliviada pois a INF quebra o selo entre a língua e a faringe posterior (MARQUES et al., 2001; MARQUES et al., 2005; GANGOPADHYAY; MENDONCA; WOOS, 2012).



Figura 5 - Lactente submetido a Intubação Nasofaríngea no HRAC-USP.

Para uso a longo prazo em em casa, os pais devem aprender a técnica de inserção adequada e de higienização da canula. Quando usada adequadamente, a INF pode resolver uma quantidade significativa de obstrução das vias aéreas (MONDINI et al., 2009).

Abel et al. (2012) estudou pacientes com polissonografia para documentar a melhora do uso da INF. Eles relataram nenhuma obstrução em 5 dos 63 bebês (8%) tratados com INF, obstrução leve em 39 (62%) e 19 lactentes (30%) tiveram obstrução moderada a persistente. Em sua coorte, a INF era necessária por uma média de 8 meses (variação de 6 semanas a 27 meses). Salmen (2015), em sua tese de Doutorado, realizada no HRAC-USP, avaliou 17 lactentes com sequência de Robin isolada (SRI). Todos os indivíduos apresentavam fenda de palato posterior em U. Treze lactentes (76,5%) apresentavam sintomas respiratórios graves e 4 (23,5%), sintomas moderados. Oito lactentes (47,1%) apresentavam obstrução respiratória tipo 1 e 9 (52,9%), obstrução respiratória tipo 2, diagnosticadas pela nasofaringoscopia. 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 e não houve nenhum óbito. Foram realizados dois exames polissonográficos em cada paciente, com um intervalo médio de tempo de 41,1 dias. A análise dos valores individuais do índice apnéia-hipopnéia (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%.

Em estudo realizado no HRAC-USP por Marques IL, et al., 2001 com 62 lactentes com SPR, 25% foram tratados com INF e destes, 100% evoluíram com bom ganho ponderal e bom desenvolvimento neuromotor.

Claramente, a INF é uma medida temporizadora enquanto aguarda o desenvolvimento neuromotor dos músculos parafaríngeos. Seu uso em casa exige documentação de que a obstrução das vias aéreas é aliviada, pais comprometidos e uma equipe dedicada prontamente disponível para o suporte.

Inumeros são os benefícios dos tubos nasofaríngeos: baixo custo, contato adequado entre pais e filhos, reduzir tempo de internação hospitalar e alta hospitalar precoce quando o paciente estiver estável e os pais treinados e educados, além de, promover ganho de peso adequado e morbidade mínima (MARQUES et al., 2001; MARQUES et al., 2004; SALMEN et al., 2011; GÓMEZ; BARÓN; PEÑARREDONDA, 2018).

1.8.4 Glossopexia

Nos casos onde a glossoptose é claramente demonstrada pela nasofaringoscopia, a glossopexia pode ser indicada. A técnica cirúrgica mais utilizada hoje é a Adesão língua-lábio (TLA). Para o procedimento adesão língua-lábio, a língua ventral anterior é suturada no lábio inferior. Desfechos adversos incluem deiscência e necessidade de procedimentos subseqüentes (FAIRBAIRN, 1846).

Ao longo dos anos, a técnica foi modificada e alguns centros adotaram a Técnica de Armagaso (ARGAMASO, 1992). Em alguns centros, além do procedimento de adesão língua-lábio, o músculo genioglosso é também liberado do assoalho da boca e a parte ventral da língua é fixada à mandíbula (ARGAMASO, 1992; ABRAMOWICZ et al., 2012).

Adesão língua-lábio para a redução da obstrução das vias aéreas é apenas recomendada para casos com obstrução isolada ao nível da base da língua.

A técnica é geralmente bem sucedida em pacientes com escore de GILLS menor que dois pontos (doença do refluxo gastroesofágico, intubação tardia no pré-operatório, baixo peso ao nascimento e diagnóstico sindrômico), esse sistema de pontuação é validado para prever resultados da TLA em pacientes com SPR (ABRAMOWICZ et al., 2012). No entanto, a TLA tem sido associado a múltiplas complicações como deiscência da ferida, anomalias da fala, coordenação da língua problemas e necessidade de reintervenção (KHANSA et al., 2017; FLORES et al., 2014).

Várias publicações destacaram uma alta taxa inicial de sucesso para correção da obstrução das vias aéreas, embora a maioria dos pacientes com desconforto respiratório grave requerem intervenção secundária no primeiro ano de vida, como DOM ou traqueostomia para tratamento definitivo das vias aéreas (PAPOFF et al., 2013).

A TLA é assegurada por alguns autores, como um método temporizador adequado nos casos de SR isolada e nos casos sindrômicos com bom prognóstico para o crescimento mandibular, como Síndrome de Stickler e Síndrome Velocardiofacial. No entanto, em bebês com perspectivas pobres pré-existentes para o crescimento mandibular como em pacientes que sofrem da síndrome de Treacher Collins, é improvável que TLA beneficie a obstrução das vias aéreas (ABRAMOWICZ et al., 2012).

Existem controvérsias sobre os resultados da alimentação pós TLA. Alguns autores argumentam que o procedimento é prejudicial a alimentação porque altera a mobilidade da língua e os mecanismos da deglutição, (ROGERS et al., 2011), enquanto outros encontraram melhorias na alimentação e no ganho de peso adequado após o procedimento (PAPOFF et al., 2013).

Marques et al. (2005), no *Jornal de Pediatria*, relataram que no HRAC-USP os resultados da Glossopexia não foram satisfatórios para melhorar a obstrução respiratória.

1.8.5 *Distração Osteogênica de Mandíbula*

A distração osteogênica mandibular (DOM) consiste em avançar a mandíbula lentamente após uma osteotomia inicial. Isso vai aliviar progressivamente a obstrução supra glótica das vias aéreas com a base da língua para frente (**Figura 6**).



Figura 6 - Lactente submetido a Distração Osteogênica de Mandíbula no HRAC-USP.

É um procedimento relativamente novo quando em comparação com a traqueostomia e adesão língua-lábio. Muitos centros no mundo todo só começaram a realizá-lo regularmente na última década. Publicações atuais relatam grande experiência com a DOM, e alguns centros fizeram este procedimento ser sua primeira escolha quando confrontados com a obstrução das vias aéreas não respondendo ao posicionamento (MURAGE et al., 2013)

Hammoudeh et al. (2012), forneceram dados abrangentes em relação a polissonografia. Eles tiveram uma série de 22 bebês com SPR submetidos a DOM, todos com apneia obstrutiva do sono grave (definida como índice apneia-hipopneia de 10 eventos/hora). Destes, 10 tiveram uma queda deste índice no pós-operatório tardio com valores no intervalo normal. No entanto, isso implica que mais da metade dos lactentes (55%) tiveram um IAH remanescente.

Murage et al. (2013), fez uma revisão retrospectiva de 50 bebês que realizaram distração mandibular para SPR. Fatores que foram associados com falha da DOM para resolver a obstrução das vias aéreas incluíram: ausência de fenda palatina, DRGE e necessidade de funduplicatura de Nissen.

Gómes, Barón e Peñarredonda (2018), acompanharam 28 pacientes com SPR, 32% destes tinham uma síndrome, 10 sofreram DOM, 8 foram submetidos à TLA e 10 foram tratados de forma conservadora. A melhor redução do índice de apneia-hipopnéia ocorreu com a DOM, seguida de adesão língua-lábio e manejo conservador. Nenhum paciente necessitou de traqueostomia.

Como a distração mandibular é agora uma alternativa viável para a traqueostomia e é realizada com maior frequência nos casos graves, houve estudos comparando os custos destas duas modalidades de tratamento em diferentes sistemas de saúde de países diferentes. Os dados foram coletados principalmente nos anos 2000 e alguns na década de 1990, dois estudos, um do Canadá (2005–2010) e um dos EUA (1994–2005), avaliaram a análise de custos para gestão hospitalar, mostrando que o custo foi duas vezes maior para a traqueostomia em ambos estudos (KOHAN et al., 2010; HONG et al., 2012).

Paes et al. (2014), em uma revisão sistemática de séries de casos prospectivas e retrospectivas referentes à utilização, no período de 2004 a 2012, da distração osteogênica para aumento mandibular em 212 recém-nascidos (média de 2,5 a 3 meses de idade) diagnosticados com Sequência de Pierre Robin e para as quais outras medidas mais conservadoras para a desobstrução das vias aéreas superiores falharam. As mandíbulas foram aumentadas em 11,6 a 18,3 mm a uma taxa de 1 a 2 mm/dia, o tempo de internação variou de 30 a 104 dias, possibilitando decanulação ou evitando traqueostomia em 82 a 94% dos casos.

Existem algumas contra-indicações à distração mandibular, dentre elas, ausência de côndilos mandibulares, ausência de processos coronóides e fossa glenóide mal definida (TROULIS; KABAN, 2003).

Devemos ter em mente a natureza relativamente nova deste procedimento. Grandes séries sobre acompanhamento a longo prazo não são atualmente disponíveis, porém, muitos centros adotaram a distração mandibular como sua intervenção de primeira linha para os casos moderados e graves.

1.8.6 *Traqueostomia*

Tratamento definitivo para obstrução das vias aéreas quando todas as outras medidas falharam. Contudo, este procedimento pode estar associado a morbidade significativa e mortalidade. Publicações datadas dos anos 90 relataram taxas de mortalidade que variam de 0,5% a 7% (HOFFMAN, 2003).

Uma recente experiência do centro da Suíça (1990–2009) relatou taxa de mortalidade <1% (TREY et al., 2013).

As complicações a longo prazo da traqueostomia incluem traqueomalácia, traqueostenose e infecções broncopulmonares recorrentes. A manutenção requer recursos específicos, treinamento dos pais e tem um alto custo em relação aos cuidados da saúde do paciente, impondo amplas implicações socioeconômicas. Além disso, pode haver demora para desenvolver habilidades de comunicação e podem causar dificuldade de interação social (DEMKE et al., 2008; HONG et al., 2012).

Crianças sindrômicas com Síndrome de Treacher-Collins ou Nager que tem um distúrbio primário de crescimento da mandíbula, muito pior com qualquer cirurgia, independentemente da técnica, nestes casos, muitos centros especializados defendem a traqueostomia como tratamento de escolha, principalmente na presença de obstrução das vias aéreas (SCOTT; TIBESAR; SIDMAN, 2012). É importante registrar que a traqueostomia não corrigirá a hipoplasia mandibular; em síndromes associadas a mandíbula hipoplásica e pobre perspectiva de crescimento, nestes casos um procedimento posterior será necessário.

A traqueostomia também pode ser útil como uma ponte de procedimento para aliviar a apnéia obstrutiva do sono grave enquanto se espera por uma cirurgia mais definitiva de vias aéreas.

1.8.7 Protocolo Tratamento HRAC-USP

No HRAC-USP, a partir do estudo Marques et al. (1998) estabeleceu-se o seguinte protocolo de tratamento, que era aplicado a todos os casos de SR, independentemente de sua complexidade. Esse protocolo foi publicado em 2005 (MARQUES et al., 2005).

Nasofaringoscopia é realizada nos primeiros dias de hospitalização em todos os casos para diagnóstico do tipo de obstrução respiratória e direcionamento do tratamento.

- Tratamento postural (PP): casos com os tipos 1 ou 2 de obstrução com leve dificuldade respiratória.
- INF: tipos 1 ou 2 de obstrução respiratória que apresentam crise de cianose, apnéia, palidez, importante esforço respiratório e/ou queda da SatO₂ medida por oximetria contínua de pulso para valores menores ou iguais a 90%.

- Glossopexia (técnica de Argamaso): tipo 1 que não melhoram do desconforto respiratório com a INF durante um período máximo de 15 dias e para os casos com leve desconforto respiratório, mas com grave retroposicionamento lingual que não conseguem se alimentar por VO após a aplicação da TFA por período máximo de 30 dias.
- Traqueostomia: casos com os tipos 3 ou 4 de obstrução respiratória, para os casos com o tipo 2 que não melhoram com INF por período máximo de 15 dias e para os casos com o tipo 1 que não melhoram com glossopexia.

Em relação a alimentação ficou estabelecido:

- TFA: casos com os tipos 1 ou 2 de obstrução respiratória tratados com PP ou NPI e para os casos mais complexos após a desobstrução das vias aéreas por tratamento cirúrgico (glossopexia ou traqueostomia).
- Dieta hipercalórica: casos alimentados por VO, com ou sem complementação do volume prescrito por sonda alimentadora, independentemente do tipo de obstrução respiratória.
- Monitorização do crescimento: de todos os casos.
- Medicação anti-refluxo gastroesofágico: uso prolongado de sonda nasogástrica (maior que 30 dias).
- Gastrostomia alimentadora: casos com grave disfagia e uso de sonda nasogástrica por mais de 3 meses sem melhora com as TFA, associada ou não a funduplicatura, dependendo da presença e gravidade do refluxo gastroesofágico.
- Nasofaringoscopias seriadas semestrais: a partir dos 12 meses de idade até a possibilidade de realização da palatoplastia.
- Palatoplastia: a partir dos 12 meses de idade, dependente de avaliação nasofaringoscópica prévia e realizada somente em casos com bom estado nutricional, sem ou com leve retroposicionamento lingual. Nos casos traqueostomizados, a palatoplastia deve ser realizada a partir dos 12 meses de idade, antes da descanulização.

A partir de 2003 a glossopexia foi abolida no HRAC-USP como modalidade de tratamento devido aos resultados insatisfatórios e aos melhores resultados com INF. Os resultados dessas mudanças no tratamento foram documentados por Salmen (2011), com dados coletados de 2003 a 2008. A DOM foi introduzida regularmente em

2016 como modalidade de tratamento para os casos que não resolvem com a INF para evitar a realização de traqueostomia.

Em 2016 foi proposto um novo protocolo de tratamento, que aboliu a glossopexia e introduziu a DOM como modalidade de tratamento. Esse protocolo de tratamento é utilizado no HRAC-USP desde 2016:

1. Nasofaringoscopia - realizada nos primeiros dias de hospitalização em todos os casos para diagnóstico do tipo de obstrução respiratória e direcionamento do tratamento.
2. Tratamento postural (PP) para os casos com tipo 1 ou tipo 2 de obstrução com leve dificuldade respiratória.
3. Intubação Nasofaríngea (INF) para os casos com tipo 1 ou tipo 2 de obstrução respiratória que apresentam crise de cianose, apneia, palidez, importante esforço respiratório e/ou queda da SatO₂ medida por oximetria contínua de pulso para valores menores ou iguais a 90%.
4. Distração osteogênica da mandíbula para os casos com tipo 1 e 2 de obstrução respiratória que não melhoram do desconforto respiratório com INF após tentativas prolongadas, para evitar traqueostomia.
5. Traqueostomia para todos os casos com tipo 3 ou 4 de obstrução respiratória, para os casos com tipo 1 e 2 que não melhoram com a INF nem com a DOM.
6. Técnicas facilitadoras da alimentação (TFA) – para todos os casos com tipo 1 ou 2 de obstrução respiratória tratados com Posição Prona ou INF e para os casos mais complexos somente após a desobstrução das vias aéreas por tratamento cirúrgico.
7. Videoendoscopia da deglutição para os casos com disfagia grave.
8. Dieta hipercalórica (fórmula láctea acrescida de polímeros de glicose e triglicerídeos de cadeia média) para todos os casos alimentados por via oral, com ou sem complementação do volume prescrito por sonda alimentadora, independentemente do tipo de obstrução respiratória.
9. Monitorização do crescimento – todos os casos
10. Medicação anti-refluxo gastroesofágico para todos os casos com uso prolongado de sonda nasogástrica (maior que 30 dias). Investigar refluxo gastroesofágico em todos os casos de SR considerados graves.
11. Gastrostomia alimentadora indicada para os casos com grave disfagia e uso prolongado de sonda nasogástrica sem melhora com as TFA, associada ou não a funduplicatura dependendo da presença e gravidade do refluxo gastroesofágico.

12. Nasofaringoscopias seriadas - semestrais a partir dos 12 meses de idade até a possibilidade de realização da palatoplastia.

13. Palatoplastia – a partir dos 12 meses de idade, dependendo da avaliação nasofaringoscópica prévia, sendo realizada somente em casos com bom estado nutricional, sem ou com leve retroposicionamento lingual. Nos casos traqueostomizados a palatoplastia deve ser realizada a partir dos 12 meses de idade, antes da descanulização.

Portanto, novos estudos devem ser realizados para avaliação dessas novas condutas e para oficializar um novo protocolo de tratamento.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever as características da população de lactentes com Sequência de Pierre Robin internados no HRAC-USP, no período de Janeiro de 2016 até Dezembro de 2018, comparando os resultados com os estudos de coorte de Marques (2001) e Salmen (2011), e identificar as variáveis que estão associadas ao tratamento.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

No período de janeiro de 2016 a dezembro de 2018:

- Verificar e comparar a idade, sexo e a procedência dos pacientes na primeira internação e o tempo médio de hospitalização;
- Documentar a presença, tipo e frequência das Síndromes associadas a Sequência de Pierre Robin;
- Verificar o tipo de obstrução respiratória, sua correlação com as manifestações clínicas e sua correlação com a presença ou não de síndromes;
- Verificar o tipo de tratamento definitivo instituído para alívio da obstrução respiratória alta e as evoluções de tratamento definitivo;
- Correlacionar o tipo de tratamento definitivo com o tipo de obstrução e a presença ou não de síndromes;
- Investigar a ocorrência de disfagia, correlacionando com o tipo de obstrução respiratória, tipo de tratamento instituído e presença ou não de síndrome;
- Verificar a ocorrência de complicações e comorbidades;
- Verificar a frequência e causa de óbitos.
- Comparar os resultados da coorte estudada (Janeiro de 2016 até Dezembro de 2018) com os resultados dos estudos de Marques (2001) e Salmen (2011).

3 MATÉRIAL E MÉTODOS

3. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo que foi desenvolvido no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC), na cidade de Bauru, Estado de São Paulo.

Os critérios de inclusão foram:

- Avaliação dos Prontuários de pacientes com Sequência de Pierre Robin isolada ou com síndromes ou malformação associada, admitidos para tratamento no HRAC-USP, nos primeiros seis meses de vida, no período de Janeiro de 2016 a Dezembro de 2018.

- A presença de micrognatia, glossoptose, com ou sem a presença de fissura de palato;

- Presença ou ausência de síndromes associadas a SPR.

Os critérios de exclusão foram:

- Pacientes admitidos no HRAC-USP para tratamento após seis meses de idade;

- Pacientes admitidos com tratamento prévio (CPAP, traqueostomia, DOM, gastrostomia, entre outros), realizados em outra instituição;

- Crianças portadoras de patologias crônicas de base.

O levantamento dos prontuários foi realizado através do livro de registro de internação da Unidade de Cuidados Especiais, do livro de registro de internação da Unidade de Terapia Intensiva e dados do CPD do HRAC-USP.

Foram avaliados prontuários de pacientes admitidos no HRAC-USP no período de Janeiro de 2016 até Dezembro de 2018 e realizado comparação de dados de três estudos de coortes 1997-1998 resultado de Marques I.L.; publicado em 2001; de 2003-2008 Tese de Mestrado da Dra Isabel C.D.M. Salmen, publicado em 2011 e coleta de dados de 2016-2018.

Para a coleta dos dados foi utilizado um Formulário de Pesquisa (Anexo 1).

O presente estudo foi submetido a avaliação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do HRAC, obteve aprovação em 30 de Agosto de 2019 (Anexo 2). A coleta de dados teve início no mês seguinte e durou até dezembro de 2019.

Foram avaliados inicialmente 127 prontuários, porém 8 foram excluídos da pesquisa devido aos pacientes já terem realizado tratamento prévio em outra

instituição, e portanto não terem seguido o protocolo atual do HRAC-USP, ou terem sido admitidos para avaliação com mais de 6 meses de idade.

Análise Estatística

A análise estatística foi realizada utilizando-se análise estatística descritiva dos dados, envolvendo a construção de tabelas de frequências absolutas e relativas, determinação de médias, medianas e desvio padrão, do Teste Qui-quadrado e do Teste Exato de Fisher.

A associação entre as variáveis categóricas foi realizada pelo Teste Qui-quadrado ou Teste exato de Fisher. A associação entre as variáveis contínuas foi realizada pelo teste t.

As análises dos dados foram realizadas usando o software SAS System.

4 JUSTIFICATIVA

4 JUSTIFICATIVA

Através da experiência clínica obtida ao longo do tempo com o manejo da INF, de novos estudos realizados no HRAC-USP (MARQUES et al., 2004) e da introdução de novas técnicas cirúrgicas (como a DOM), o protocolo atual de tratamento do HRAC-USP para pacientes com SPR foi modificado em 2016, e desde então, está sendo utilizado para todos os casos de Sequência de Robin, independente da sua complexidade.

Sendo, assim, o presente estudo através de uma análise dos resultados de novas técnicas de tratamento e através da comparação com os resultados de vários estudos anteriores terá grande importância para analisar os resultados atual do Protocolo de Tratamento da SPR no HRAC-USP.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

Foram avaliados os prontuários médicos de 119 lactentes com diagnóstico de Sequência de Pierre Robin, internados no HRAC-USP, num período de três anos, compreendido entre Janeiro de 2016 a Dezembro de 2018. O critério diagnóstico incluiu a presença de micrognatia e glossoptose, com ou sem a presença de fissura de palato.

Foram realizadas análises das comparações de dados, de três estudos de coortes 1997-1998 resultado de Marques I.L.; publicado em 2001; de 2003-2008 Tese de Mestrado da Dra Isabel C.D.M. Salmen, publicado em 2011 e coleta de dados atuais de 2016-2018, publicado em 2020.

Nomeamos para efeito didático que a coorte 1997-1998 resultado de Marques I.L., publicado em 2001 - será denominada **coorte 2001**; de 2003-2008 Tese de Mestrado da Dra Isabel C. D. M. Salmen, publicado em 2011 - será denominada **coorte 2011** e coleta de dados atuais de 2016-2018, a ser publicada em 2020 através da presente monografia, será denominada **coorte 2020**.

Alguns resultados não foram obtidos na coorte de 2001 e serão comparados somente entre as coortes de 2011 e 2020.

5.1 DISTRIBUIÇÃO QUANTO AO SEXO

Na atual coorte dos 119 lactentes estudados, 66 (55,50%) eram do sexo masculino e 53 do sexo feminino (44,50%).

Comparando as coortes de 2011 com 2020, a distribuição quanto ao sexo independe do período da pesquisa, não sendo significativo ($p=0,543$) (Tabela 1). Na coorte de 2001 não foi avaliado essa diferença quanto ao sexo.

Tabela 1 - Comparação dos lactentes quanto ao sexo em 2 coortes.

	Coorte 2011	Coorte 2020
Masculino	52,00 %	55,50 %
Feminino	48,00 %	44,50 %
Total (%)	100 %	100 %

5.2 DISTRIBUIÇÃO POR FAIXA ETÁRIA À ADMISSÃO HOSPITALAR

Na coorte atual a maioria dos lactentes foi hospitalizada nos primeiros meses de vida; 29 (24%), antes de um mês e 84 (70,5%), antes dos três meses, conforme mostrado no Gráfico 1. A idade média foi de 41,12 dias (variando de um a 247 dias, mediana de 52) (**Gráfico 1**).

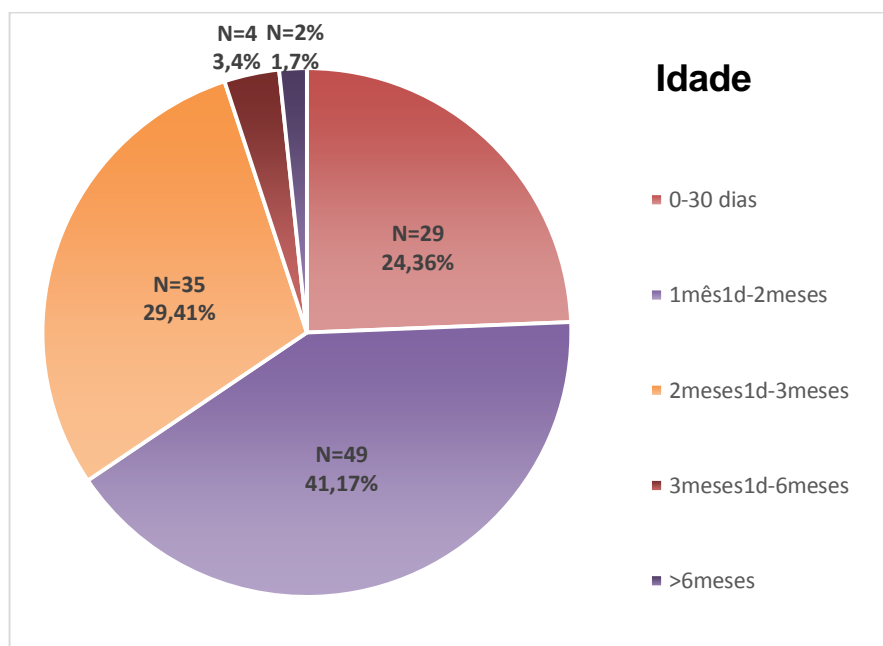


Gráfico 1: Distribuição dos lactentes com Sequência de Robin por faixa etária à admissão hospitalar na coorte atual.

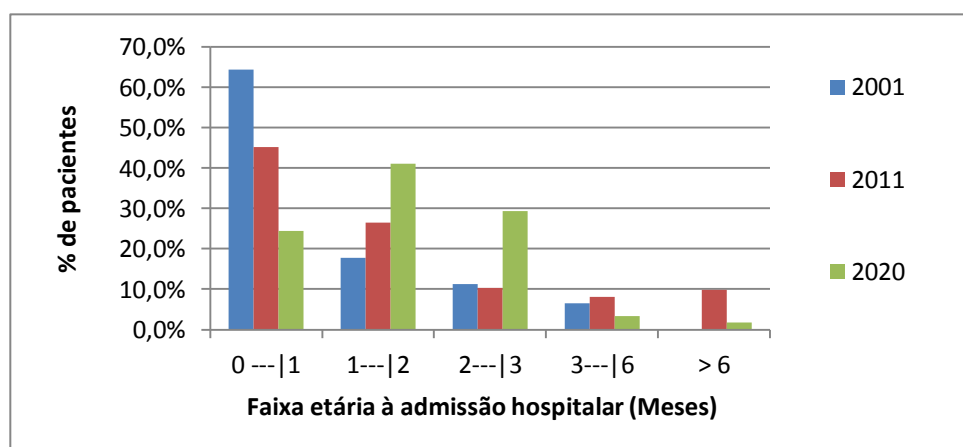


Gráfico 2: Distribuição dos lactentes com Sequência de Robin por faixa etária à admissão hospitalar - comparação de 3 coortes.

Comparando as coortes 2001, 2011 e 2020, houve uma associação estatisticamente significativa ($p=0,000$) entre faixa etária à admissão hospitalar e a época da pesquisa. Em 2001 64,5% foram internados até 1 mês; sendo que em 2020 esse percentual foi de 24,4% (significância inferior). Já em 2020 o maior percentual de admissão hospitalar foi de 41,2% referente a faixa etária de 1 até 2 meses; significância superior aos percentuais de 2011 (17,6%) e de 2011 (26,5%).

5.3 DISTRIBUIÇÃO POR PROCEDÊNCIA

Quanto à procedência, na coorte atual, 91 (76,47%) lactentes eram da região sudeste, 5 (5,95%) da região sul e 23 (19,32%) das regiões centro oeste, norte e nordeste (**Gráfico 3**).

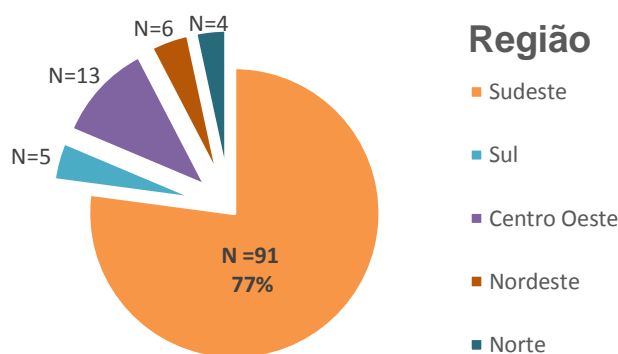


Gráfico 3: Distribuição dos lactentes com Sequência de Robin por procedência.

Tabela 2: Distribuição dos lactentes com Sequência de Robin por procedência – comparação de duas coortes.

	Coorte 2011	Coorte 2020
Sudeste	81,2 %	76,5 %
Sul	9,0 %	4,2 %
Centro Oeste	7,2 %	10,9 %
Nordeste	2,2 %	5,0 %
Norte	0,4 %	3,4 %

Comparando as coortes de 2011 e 2020, observa-se uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,036$). Observa-se aumento significativo da participação de Centro-Oeste, Norte e Nordeste para tratamento no HRAC. Não foram analisados esses dados na coorte de 2001.

5.4 DISTRIBUIÇÃO DOS LACTENTES QUANTO À PRESENÇA DE SÍNDROME OU ANOMALIAS ASSOCIADAS

Foram identificados na atual coorte 62 lactentes (52,11%) com provável Sequência de Robin Isolada (SRI) e 57 (47,89%) com Sequência de Robin associada à síndrome ou associada a outras anomalias (SRS). Dos 57 lactentes com síndrome ou anomalia, 38 apresentavam síndromes conhecidas associada, sendo as síndromes de Stickler, Moebius e Treacher Collins as mais frequentes (**Tabela 3**).

Tabela 3: Distribuição dos lactentes quanto à presença de Sequência de Robin Isolada ou Sequência de Robin associada à síndrome na coorte atual.

	Síndrome Clínica	N	%
SRI		62	52,11
SRS	Síndrome não definida	19	15,96
SRS	Stickler	9	7,56
	Moebius	8	6,72
	Treacher Collins	6	5,05
	Cromossomopatia	4	3,36
	Displasia esquelética	3	2,52
	Richieri Costa Pereira	2	1,68
	Cornélia de Lange	2	1,68
	Displasia distrófica	1	0,84
	Fetal alcoólica	1	0,84
	Espectro óculo aurículo vertebral	1	0,84
	Patau	1	0,84
TOTAL		119	100

SRI: Sequência de Robin Isolada

SRS: Sequência de Robin associada à síndrome ou associada a anomalias

Tabela 4: Distribuição dos lactentes quanto à presença de Sequência de Robin Isolada ou Sequência de Robin associada à síndrome - Comparação de 3 coortes.

	Coorte 2001		Coorte 2011		Coorte 2020	
	N	%	N	%	N	%
SRI	33	53,2%	121	54,3%	62	52,1%
SRS	29	46,8%	102	45,7%	57	47,9%
Total	62	100	223	100%	119	100%

Não ocorreu diferença estatisticamente significativa entre Síndrome Clínica e a época da pesquisa ($p=0,929$) (**Tabela 4**).

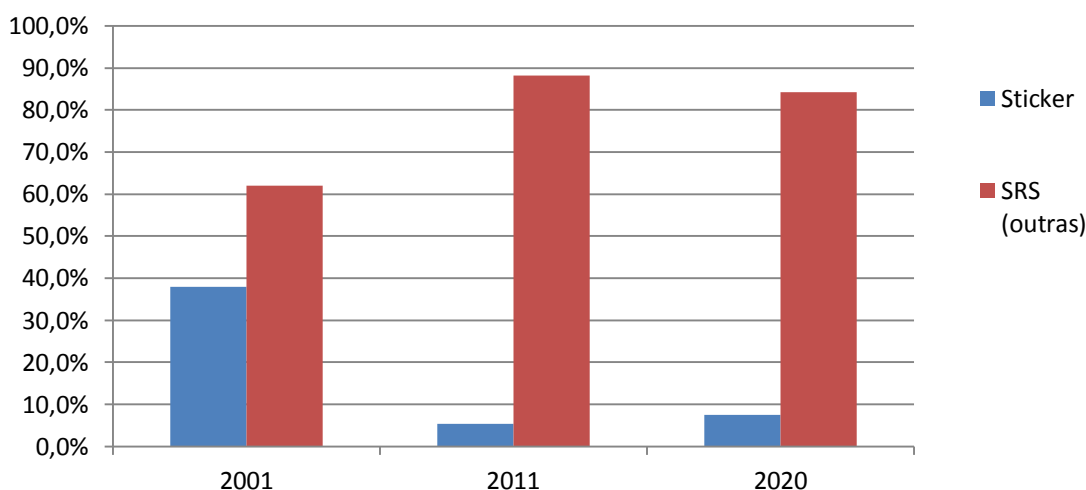


Gráfico 4: Comparação dos lactentes quanto à presença de Síndrome de Stickler e SRS - Comparação de 3 coortes.

Conforme demonstrado no gráfico 4, houve uma associação estatisticamente significativa ($p=0,004$) entre as 3 coortes estudadas.

No trabalho de 2001, a síndrome de Stickler representava 37,9% dos pacientes com SRS, enquanto nos trabalhos seguintes 5,38% (2011) e 7,56% (2020), portanto, podemos inferir que talvez a ocorrência dessa síndrome diminuiu significativamente com o tempo.

5.5 DISTRIBUIÇÃO QUANTO À PRESENÇA DE FISSURA

Na coorte atual a fissura de palato ocorreu em 108 (90,75%) lactentes.

Dos 11 lactentes que não apresentavam fissura, 8 (72,72%) eram do grupo SRS.

Comparando a coorte de 2011 com a coorte de 2020, não houve uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,659$) entre elas. Podemos inferir que a presença ou não de fissura independe da época da pesquisa, mantendo-se prevalente ao longo dos anos, sendo, os percentuais de pacientes com fissura (89,20%) em 2011 e (90,75%) em 2020 são praticamente iguais.

5.6 MOTIVO DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR

Na coorte atual as principais causas de internação hospitalar foram insuficiência respiratória obstrutiva, presente em 93,27% dos lactentes e disfagia em 95,79% dos lactentes, assim como nas coortes de 2001 e na coorte de 2011.

Comparando a coorte de 2011 com a coorte de 2020, os percentuais analisados são muito semelhantes e independem do período da pesquisa, não havendo diferença estatisticamente significativa ($p=0,945$). **(Tabela 5)**

Tabela 5: Motivo de internação hospitalar - comparação de 2 coortes.

	Coorte 2011		Coorte 2020	
	N	%	N	%
Respiração Obstrutiva	201	90,13%	111	93,27%
Disfagia	207	92,80%	113	95,79%

5.7 DISTRIBUIÇÃO DOS LACTENTES QUANTO AO TIPO DE OBSTRUÇÃO RESPIRATÓRIA DIAGNOSTICADO PELA NASOFARINGOSCOPIA

Na coorte atual a frequência dos tipos de obstrução respiratória diagnosticados pela nasofaringoscopia está demonstrada na Tabela 6; o tipo 1 foi o mais frequente ocorrendo em 77 (64,70%) dos pacientes, seguido do tipo 2 em 28 (23,53%) pacientes **(Tabela 6)**.

Tabela 6: Frequência dos tipos de obstrução respiratória diagnosticados pela nasofaringoscopia.

Tipo de Obstrução Respiratória	N	%
1	77	64,70
2	28	23,53
3	4	3,36
4	2	1,68
Não realizada	8	6,73
Total	119	100%

Tabela 7: Frequência dos tipos de obstrução respiratória diagnosticados pela nasofaringoscopia – comparação de 3 coortes.

Tipo de Obstrução Respiratória	Coorte 2020		Coorte 2011		Coorte 2001	
	N	%	N	%	N	%
1	77	64,70	151	67,70	47	75,80
2	28	23,53	39	17,50	8	12,90
3	4	3,36	7	3,20	4	6,50
4	2	1,68	5	2,20	3	4,80
Não realizada	8	6,73	21	9,40	0	0,00
Total	119	100	223	100	62	100

Em ambas as situações, a associação entre tipo de obstrução respiratória e tempo de pesquisa é estatisticamente não significativa.

Na tabela 7, observa-se no tipo 1 diminuição dos percentuais no decorrer do tempo, porém não estatisticamente significativa ($p=0,118$). No tipo 2 ocorre acréscimo percentual no decorrer do tempo, porém essa diferença também não é estatisticamente significativa ($p=0,420$) (**Tabela 7**).

5.8 DISTRIBUIÇÃO DOS LACTENTES COM OBSTRUÇÃO TIPO 1 QUANTO À GRAVIDADE DA GLOSSOPTOSE

A glossoptose foi classificada em leve, moderada e grave em 70 dos 77 pacientes com obstrução respiratória do tipo 1. Nos outros 7 pacientes não foi possível classificar a glossoptose.

Foi considerada leve, quando ocorreu retroposição da língua sem tocar a parede posterior da faringe, moderada, quando a língua tocou a parede posterior da faringe, mas sem exercer pressão sobre ela e grave, quando a região posterior da língua pressionou a parede posterior da faringe (Souza et. al., 2003).

Assim, 58,57% apresentavam glossoptose moderada, 28,58% glossoptose grave e apenas 12,85 dos casos foram classificados como leve (**Gráfico 5**).

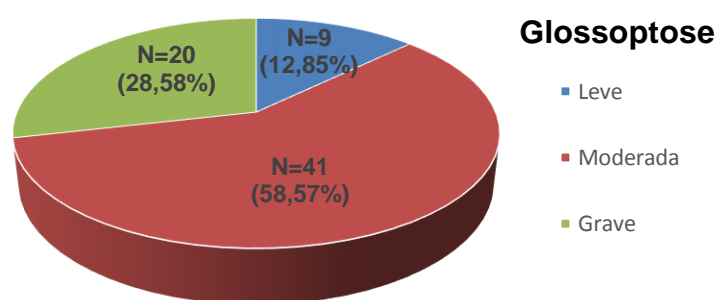


Gráfico 5: Tipo de Glossoptose nos lactentes com Sequência de Robin.

Tabela 8: Distribuição dos lactentes com obstrução tipo 1 quanto à gravidade da glossoptose pela nasofaringoscopia - comparação de 2 coortes.

Gravidade da obstrução Respiratória	Coorte 2011		Coorte 2020	
	N	%	N	%
Leve	21	15,00 %	9	12,90 %
Moderada	73	52,10 %	41	58,50 %
Grave	46	32,90 %	20	28,60 %
Total	140	100,00 %	70	100,00 %

Comparando as coortes de 2020 com a de 2011, em relação a obstrução tipo 1, o percentual de sintomas respiratórios graves diminuiu ao longo do tempo, de 32,9% em 2011 para 28,6% em 2020, porém essa diferença não é estatisticamente significativa ($p=0,678$).

5.9 DISTRIBUIÇÃO DOS LACTENTES QUANTO À GRAVIDADE DOS SINTOMAS RESPIRATÓRIOS

Os sintomas respiratórios foram classificados em leves, moderados ou graves. Os sintomas foram considerados leves, quando o lactente apresentava pouca dificuldade respiratória sem retração intercostal ou de fúrcula esternal, saturação de oxigênio maior que 90% em ar ambiente e pouca dificuldade alimentar.

Os sintomas foram considerados como moderados, quando os lactentes apresentavam retração intercostal ou de fúrcula sem cianose, apneia ou palidez acompanhados de importante dificuldade alimentar. E graves, quando apresentavam cianose, apneia, palidez, saturação de oxigênio menor que 90% e importante dificuldade alimentar (**Gráfico 6**).

Sintomas Respiratórios ■ Leve ■ Moderado ■ Grave

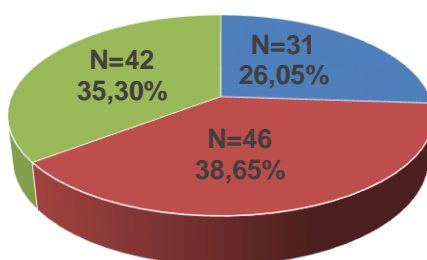


Gráfico 6: Gravidade dos sintomas respiratórios nos lactentes com Sequência de Robin.

Tabela 9: Distribuição dos lactentes quanto à gravidade dos sintomas respiratórios – comparação de 2 coortes.

Gravidade dos Sintomas Respiratórios	Coorte 2011		Coorte 2020	
	N	%	N	%
Leve	81	36,30 %	31	26,05 %
Moderada	80	35,90 %	46	38,65 %
Grave	62	27,80 %	42	35,30 %
Total	223	100,00 %	119	100,00 %

Comparando as coortes de 2011 e 2020, observamos que o percentual de sintomas respiratórios graves aumentou, porém, essa diferença não é estatisticamente significativa ($p=0,158$).

5.10 TRATAMENTO DEFINITIVO

Os lactentes foram tratados de acordo com o protocolo de tratamento do HRAC-USP e quatro modalidades de tratamento foram realizadas: posição prona (PP), intubação nasofaríngea (INF), traqueostomia (T) e distração osteogênica de mandíbula.

A INF foi o tratamento definitivo eficiente para tratar a maioria dos casos, 73 lactentes (61,34%), posição prona tratou 24 lactentes (20,17%), a traqueostomia foi realizada em 14 lactentes (11,77%) e a distração osteogênica de mandíbula em 8 lactentes (6,72%) (Gráfico 7). Dos 73 lactentes tratados com INF, o tempo médio de utilização foi conhecido em 64 e foi de 76,35 dias, variando de 1 a 196 dias (mediana = 73).

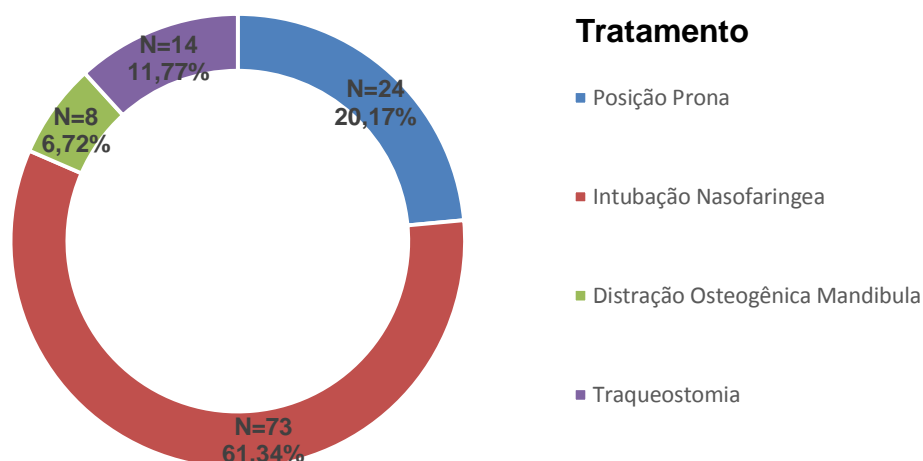


Gráfico 7: Tratamento definitivo para lactentes com Sequência de Robin.

Tabela 10: Tratamento definitivo – comparação de 3 coortes.

	Coorte 2001		Coorte 2011		Coorte 2020	
	N	%	N	%	N	%
Posição Prona	25	40,3%	74	33,2%	24	20,2%
INF	15	24,2%	107	48,0%	73	61,3%
Traqueostomia	13	21,0%	42	18,8%	14	11,8%
DOM	0	0,0%	0	0,0%	8	6,7%
Glossopexia	9	14,5%	0	0,0%	0	0,0%
Total	62	100	223	100	119	100

Comparando as 3 coortes, houve uma queda no percentual do tratamento de posição prona e traqueostomia de 2001 a 2020, enquanto que o tratamento com INF

creceu no período de 2011 e 2020. Essas diferenças são estatisticamente significativas ($p=0,000$) (**Tabela 10**).

5.11 TEMPO DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR

O tempo médio de internação hospitalar foi de 28,30 dias (variando de 1 a 184 dias, mediana 25).

Nos 73 lactentes tratados com intubação nasofaríngea o tempo médio de hospitalização foi de 22,17 dias (variando de 2 a 66, mediana 20).

Nos lactentes tratados com posição prona o tempo médio de hospitalização foi 14,72 dias (variando de 1 a 47, mediana de 10).

Nos tratados com traqueostomia o tempo médio de hospitalização foi maior, 51,24 dias (variando de 9 a 156 dias, mediana 34), e nos tratados com distração osteogênica de mandíbula foi maior ainda, 64,72 dias (variando de 43 a 179 dias, mediana 58) (**Tabela 11**).

Tabela 11: Tempo de Internação Hospitalar dos lactentes com Sequência de Robin no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais.

Variável (dias)	Média	Mediana	Mínimo	Máximo
Tempo internação hospitalar	28,30	25	1	184
Tempo internação hospitalar (Posição Prona)	14,72	11	1	47
Tempo internação hospitalar (Intubação Nasofaríngea)	22,17	20	2	66
Tempo internação hospitalar (Traqueostomia)	51,24	34	9	156
Tempo internação hospitalar (DistraçãoOsteogênica Mandíbula)	64,72	58	43	179

Analisando a tabela 11, observamos que o maior tempo de internação hospitalar em relação ao tratamento foi da distração osteogênica de mandíbula, com uma média de internação de 64,72 dias, praticamente 3 vezes maior que o tempo de internação hospitalar da intubação nasofaríngea.

5.12 INTERNAÇÃO EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA (UTIP)

Dos 119 lactentes estudados na coorte atual, 91 (76,47%) internaram em UTIP. Destes, 64 (53,79%) tiveram uma única internação e 27 lactentes (22,69%), duas ou mais internações totalizando 91 internações em UTIP.

Tabela 12: Número de Internações em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica dos Lactentes com Sequência de Robin.

Número de internações	N	%
0	28	23,53
1	64	53,79
2	18	15,12
3	6	5,04
4 ou mais	3	2,52
TOTAL	119	100

Tabela 13: Número de Internações em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica dos Lactentes com Sequência de Robin – comparação de 2 coortes.

Número de internações	Coorte 2011		Coorte 2020	
	N	%	N	%
0	108	48,43 %	28	23,5 %
1	83	37,22 %	64	53,8 %
2	15	6,73 %	18	15,1 %
3	10	4,48 %	6	5,0 %
4 ou mais	7	3,14 %	3	2,5 %
Total	223	100%	119	100%

Comparando as duas coortes, em 2011 nenhuma internação em unidade de terapia intensiva ocorreu com 48,43% dos pacientes, percentual significativamente superior ao de 2020 (23,5%) ($p=0,000$).

Já o percentual de uma ou duas internações foi significativamente superior em 2020 (82 pacientes de 119 - 68,9%) ($p=0,000$).

5.13 MOTIVO DE INTERNAÇÃO EM UTIP

Na coorte atual, a causa determinante de internação em UTIP foi insuficiência respiratória obstrutiva em 58 lactentes (63,70%), seguida por pós-operatório em 13 (14,30%) e pneumonia em 11 lactentes (12,10%) como demonstrado na Tabela 11.

Na coorte de 2011, insuficiência respiratória obstrutiva também foi o principal motivo de internação em UTI Pediátrica (91 de 173 pacientes – 52,60%), seguida por pneumonia em 37 pacientes (21,38%), pós-operatório em 33 pacientes (19,0,8%) e sepse em 7 pacientes (4,04%).

Tabela 14: Motivo de internação em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) dos Lactentes com Sequência de Robin.

Diagnóstico de Internação em UTI Pediátrica	N	%
Insuficiência Respiratória Obstrutiva	58	63,70
Pós-operatório	13	14,30
Pneumonia	11	12,10
Sepse	6	6,60
Outros	3	3,30
TOTAL	91	100

5.14 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS SRS E SRI QUANTO À NECESSIDADE DE INTERNAÇÃO EM UTIP.

Na coorte atual 2020, quando comparamos o grupo SRI e SRS, o último internou mais em UTIP 71,92% (N=41), sendo essa diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) (**Tabela 15**).

Tabela 15: Internação em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica nos grupos SRI e SRS.

Internação em UTI Pediátrica						
Síndrome	Sim		Não		Total	
	N	%	N	%	N	%
SRI	15	24,20	47	75,80	62	100
SRS	41	71,92	16	28,08	57	100
Total	56	47,06	63	52,94	119	100

p < 0,001 (qui-quadrado)

SRI: Sequência de Robin Isolada

SRS: Sequência de Robin associada à síndrome ou associada a anomalias

Tabela 16: Internação em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica nos grupos SRI e SRS - comparação de 2 coortes.

Internação em UTI Pediátrica												
Síndrome	Coorte 2011					Coorte 2020						
	Sim		Não		Total	Sim		Não		Total		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
SRI	48	39,70	73	60,30	121	100	15	24,20	47	75,80	62	100
SRS	67	65,70	35	34,30	102	100	41	71,92	16	28,08	57	100
Total	115	51,60	108	48,40	223	100	56	47,06	63	52,94	119	100

Comparando as 2 coortes (2011 e 2020), existe uma associação estatisticamente significativa ($p=0,000$) entre as variáveis internação e síndrome.

Em ambos os trabalhos, a SRI apresentou percentuais inferiores aos correspondentes de não internação em UTI Pediátrica, sendo que na SRS, ambos tiveram percentuais de internação superiores aos de não internação (**Tabela 16**).

Para os pacientes internados, tanto em 2011 como em 2020 aqueles com SRS apresentaram percentuais significativamente superiores 58,3% dentre os 115 internados em 2011 e 73,2% (41 dos 56 internados) em 2020 ($p=0,000$), aos não internados.

Comparando as internações de 2011 com 2020, a proporção de internações em 2020 (71,92%) foi significativamente superior ($p=0,023$) as de 2011 (65,70%) em relação ao grupo SRS.

5.15 TIPO DE OBSTRUÇÃO RESPIRATÓRIA E SINTOMAS RESPIRATÓRIOS

O tipo de obstrução respiratória foi determinado pela nasofaringoscopia em 111 dos 119 lactentes.

Tabela 17: Associação entre tipo de obstrução respiratória e sintomas respiratórios nos lactentes com Sequência de Robin.

Sintomas Respiratórios						
Tipo de Obstrução	Leve + Moderado		Grave		Total	
	N	%	N	%	N	%
1	56	73,69	20	26,31	76 a*	100
2	18	72,00	7	28,00	25 b*	100
3 e 4	3	30,00	7	70,00	10 c*	100
Total	77	69,37	34	30,63	111	100

* Letras diferentes para proporções significativamente diferentes

Tabela 18: Associação entre tipo de obstrução respiratória e sintomas respiratórios nos lactentes com Sequência de Robin – comparação de 2 coortes.

Sintomas Respiratórios												
Tipo de Obstrução	Coorte 2011						Coorte 2020					
	Leve + Moderado		Grave		Total		Leve + Moderado		Grave		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1	121	80,10	30	19,90	151a*	100	56	73,69	20	26,31	76a*	100
2	25	64,20	14	35,80	39b*	100	18	72,00	7	28,00	25b*	100
3 e 4	2	16,70	10	83,30	12c*	100	3	30,00	7	70,00	10c*	100
Total	148	73,20	54	26,80	202	100	77	69,37	34	30,63	111	100

* Letras diferentes para proporções significativamente diferentes

Na coorte atual de 2020, existe associação estatisticamente significativa entre tipo de obstrução e sintomas respiratórios. As obstruções 1 e 2 tem percentuais de graves praticamente iguais (26,31% e 28,00%), significativamente ($p=0,018$) inferiores aos tipos 3 e 4, com 70,0% de pacientes com sintomas graves (**Tabela 18**).

Na coorte 2011, também existe associação estatisticamente significativa entre tipo de obstrução e sintomas respiratórios, o tipo 3 e 4 no sintoma grave (83,3%) é significativamente ($p=0,000$) superior ao sintoma leve e moderado (16,7%), enquanto que no tipo 1 e tipo 2 o sintoma grave é bem menos frequente (19,9% e 35,8%).

Assim, concluímos que em ambas as coortes, ao longo do tempo, os sintomas respiratórios graves prevalecem nos tipos 3 e 4 de obstrução (2011 - 83,30% e 2020 - 70,00%) e os sintomas respiratórios leves e moderados prevalecem nos tipos de obstrução respiratório 1 e 2, sendo essa diferença estatisticamente significativa ($p<0,001$).

5.16 TIPO DE OBSTRUÇÃO RESPIRATÓRIA NOS GRUPOS SRI E SRS

Analisando o tipo de obstrução respiratória nos grupos SRI e SRS, verificamos que os lactentes com Sequência de Robin Isolada apresentavam obstrução tipo 1 na sua grande maioria (87,02%) e as obstruções graves tipo 3 e 4, ocorreram mais no grupo SRS (14,71%) do que no grupo SRI (1,29%); sendo essa diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) (**Tabela 19**).

Tabela 19: Tipo de obstrução respiratória definido pela nasofaringoscopia nos grupos SRI e SRS.

Tipo de Obstrução								
SÍNDROME	1		2		3 e 4		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
SRI	67	87,02	9	11,69	1	1,29	77	100
SRS	10	29,41	19	55,88	5	14,71	34	100
Total	77	69,36	28	25,23	6	5,41	111	100

$p < 0,001$ (qui-quadrado)

SRI: Sequência de Robin Isolada

SRS: Sequência de Robin associada à síndrome ou associada a anomalia

Tabela 20: Tipo de obstrução respiratória definido pela nasofaringoscopia nos grupos SRI e SRS – comparação de 3 coortes.

Tipo de Obstrução Respiratória																		
Tratamento definitivo	Coorte 2020			Coorte 2011			Coorte 2001											
	1 e 2 N	2 %	3 e 4 N	4 %	Total N	%	1 e 2 N	2 %	3 e 4 N	4 %	Total N	%						
SRI	76	72,4	1	16,6	77	70	112	58,9	1	8,4	113	55,9	32	58,2	1	14,2	33	53,2
SRS	29	27,6	5	83,4	34	30	78	41,1	11	91,6	89	44,1	23	41,8	6	85,7	29	46,8
Total	105	100	6	100	111	100	190	100	12	100	202	100	55	100	7	100	62	100

SRI: Sequência de Robin Isolada

SRS: Sequência de Robin associada à síndrome ou associada a anomalia

Comparando o tipo 1 e 2 de obstrução respiratória, a proporção de pacientes com SRI em 2020 (72,4%), foi estatisticamente ($p=0,017$) superior aos períodos de 2011 (58,9%) e 2001 (58,2%). Nesses períodos (2011 e 2001) não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,919$) em relação ao grupo SRI (**Tabela 20**).

Na coorte de 2020 houve uma associação estatisticamente significativa ($p=0,004$), sendo o tipo 1 e 2 mais frequente tanto no SRI (72,4%) e nos tipos 3 e 4 é mais frequente no SRS (83,4%). Na coorte de 2011 também houve uma associação estatisticamente significativa ($p=0,001$), sendo o tipo 1 e 2 mais frequente no SRI (58,9%) e os tipos 3 e 4 é mais frequente no SRS (91,6% do SRI). Assim, como na coorte de 2001 também houve uma associação estatisticamente significativa ($p=0,028$), sendo o tipo 1 e 2 mais frequente tanto no SRI (58,2%) e os tipos 3 e 4 é mais frequente no SRS (85,7%).

5.17 TIPO DE OBSTRUÇÃO RESPIRATÓRIA E TIPO DE TRATAMENTO DEFINITIVO

Na coorte atual, associando o tipo de tratamento definitivo instituído ao tipo de obstrução respiratória definido pela nasofaringoscopia, constatamos que a maioria dos lactentes tratados com posição prona, intubação nasofaríngea e distração osteogênica de mandíbula apresentavam tipo 1 ou 2 de obstrução respiratória. Dos lactentes com obstrução respiratória grave tipo 3 ou 4, 100% foram submetidos a

traqueostomia. Sendo assim, 100% dos lactentes com obstrução respiratória tipo 3 e 4 foram tratados com traqueostomia, sendo essa diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) quando comparado aos três grupos anteriores (**Tabela 21**).

Tabela 21: Tipo de obstrução respiratória definido pela nasofaringoscopia e tratamento definitivo nos lactentes com Sequência de Robin.

Tratamento definitivo	Tipo de Obstrução Respiratória					
	1 e 2		3 e 4		Total	
	N	%	N	%	N	%
Posição Prona	17	16,0	0	00,0	17a*	15,3
Intubação Nasofaríngea	72	67,9	0	00,0	72b*	64,9
Traqueostomia	9	8,5	5	100,0	14c*	12,6
Distração Osteogênica de Mandíbula	8	7,6	0	00,0	8d*	7,2
Total	106	100	5	100	111	100

$p < 0,001$

* Letras diferentes para proporções significativamente diferentes.

Tabela 22: Tipo de obstrução respiratória definido pela nasofaringoscopia e tratamento definitivo nos lactentes com Sequência de Robin - comparação de 3 coortes.

Tratamento definitivo	Tipo de Obstrução Respiratória																	
	Coorte 2020			Coorte 2011			Coorte 2001											
	1 e 2 N	%	3 e 4 N	%	Total N	%	1 e 2 N	%	3 e 4 N	%	Total N	%						
Posição Prona	17	16,0	0	00,0	17a*	15,3	59	31,1	2	16,7	61a*	30,2	25	45,5	0	0,0	25a*	40,3
Intubação Nasofaríngea	72	67,9	0	00,0	72b*	64,9	104	54,7	0	0,0	104b*	51,5	15	27,2	0	0,0	15b*	24,3
Traqueostomia	9	8,50	5	100,0	14c*	12,6	27	14,2	10	83,3	37c*	18,3	6	10,9	7	100	13c*	20,9
Distração Osteogênica de Mandíbula	8	7,6	0	00,0	8d*	7,2	0	0,0	0	0,0	0d*	0,0	0	0,0	0	0,0	0d*	0,0
Glossopexia	0	0,0	0	0,0	0e*	0,0	0	0,0	0	0,0	0e*	0,0	9	16,4	0	0,0	9e*	14,5
Total	106	100	5	100	111	100	190	100	12	100	202	100	55	100	7	100	62	100

* Letras diferentes para proporções significativamente diferentes

Comparando as 3 coortes, o percentual de posição prona em 2001 foi significativamente superior a 2011 e 2020, sendo o percentual de 2011 significativamente superior ao de 2020, na ordem 2001, 2011 2020 (40,3%; 30,2%; 15,3%) (**Tabela 22**).

No tratamento definitivo com intubação nasofaríngea as diferenças entre os percentuais também foram estatisticamente significativas ($p=0,023$ e $p=0,005$), sendo o maior percentual em 2020, significativamente superior aos de 2011 e 2001, nesta ordem (64,90%, 51,50%, 24,30%).

No tratamento definitivo com traqueostomia as diferenças não são estatisticamente significativas ($p=0,123$), sendo em 2020 - 12,6%; 2011 - 18,3% e 2001 - 20,9%.

O tratamento com distração osteogênica de mandíbula só foi introduzido como modalidade de tratamento definitivo neste serviço na coorte de 2020.

Em 2020, todos os pacientes com obstrução respiratória tipo 3 e 4 (100%) foram tratados com traqueostomia, em 2011 nos tipos 3 e 4 83,3% foram tratados com traqueostomia e 16,7% com posição prona, e em 2001 todos os pacientes com tipo 3 e 4 também foram tratados com traqueostomia ($p=0,421$).

5.18 TRATAMENTO E GRAVIDADE DOS SINTOMAS RESPIRATÓRIOS

Associando o tratamento com a gravidade dos sintomas respiratórios, constatamos que os lactentes tratados com posição prona tinham em sua maioria sintomas leves (71,40%); os tratados com intubação nasofaríngea apresentavam na sua maioria sintomas moderados (76,00%); e os tratados com traqueostomia, apresentavam sintomas graves (24,45%); sendo essa diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) (**Tabela 23**). O tratamento com distração osteogênica de mandíbula apresentou proporção semelhante de sintomas moderado e grave.

Tabela 23: Associação entre tratamento definitivo e sintoma respiratório nos lactentes com Sequência de Robin.

Tratamento definitivo	Sintoma Respiratório							
	Leve		Moderado		Grave		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Posição Prona	20	71,40	4	8,00	0	--	24	20,15
Intubação Nasofaríngea	8	28,60	38	76,00	27	65,85	73	61,35
Traqueostomia	0	--	4	8,00	10	24,45	14	11,76
Distração Osteogênica de Mandíbula	0	--	4	8,00	4	9,70	8	6,74
Total	28	100	50	100	41	100	119	100

$p < 0,001$ (qui-quadrado)

Tabela 24: Associação entre tratamento definitivo e sintoma respiratório nos lactentes com Sequência de Robin – comparação de 2 coortes.

Tratamento definitivo	Sintoma Respiratório									
	Coorte 2020				Coorte 2011					
	Leve N %	Moderado N %	Grave N %	Total N %	Leve N %	Moderado N %	Grave N %	Total N %	Leve N %	Total N %
Posição Prona	20 71,40	4 8,00	0 --	24 20,15	68 82,93	6 7,40	0 --	74 33,20	13 15,85	74 47,98
Intubação Nasofaríngea	8 28,60	38 76,00	27 65,85	73 61,35	13 15,85	74 91,35	20 33,34	107 47,98	13 15,85	107 47,98
Traqueostomia	0 --	4 8,00	10 24,45	14 11,76	1 1,20	1 1,23	40 66,66	42 18,83	1 1,20	42 18,83
Distração Osteogênica de Mandíbula	0 --	4 8,00	4 9,70	8 6,74	0 --	0 --	0 --	0 --	0 --	0 --
Total	28 100	50 100	41 100	119 100	82 100	81 100	60 100	223 100	82 100	223 100

Comparando as 2 coortes, existe uma associação estatisticamente significativa ($p=0,000$), em ambas, tratamento definitivo com posição prona é associado a sintomas leves (71,40% em 2020 e 82,93% em 2011), tratamento definitivo com intubação nasofaríngea com sintomas moderados (76,00% em 2020 e 91,35% em 2011) e tratamento definitivo com traqueostomia, está associado com sintomas graves (24,45% em 2020 e 66,66% em 2011). Já tratamento definitivo com distração osteogênica de mandíbula não se associa com sintomas leves, e sim com sintomas moderados e graves (**Tabela 24**).

Também observamos uma associação estatisticamente significativa entre os pacientes tratados com intubação nasofaríngea com sintomas graves,

significativamente superior em 2020 ($p=0,000$), sendo que em 2020 65,85% foram tratados com INF, enquanto que em 2011 33,34% dos lactentes com sintomas graves foram tratados com INF (**Tabela 24**).

Comparando os pacientes com sintomas respiratórios graves, em 2011 66,70% foram tratados com traqueostomia, enquanto que em 2020 esse percentual foi significativamente ($p=0,000$) inferior 24,45%.

5.19 TRATAMENTO DEFINITIVO NOS GRUPOS SRS E SRI

Na coorte de 2020, houve uma associação estatisticamente significativa ($p=0,003$) entre tratamento com posição prona (24,55%) e intubação nasofaríngea (67,25%) mais frequentes no grupo SRI, e traqueostomia (23,90%) e distração osteogênica de mandíbula (10,85%) mais frequente no grupo SRS (**Tabela 25**).

Tabela 25: Tratamento definitivo para lactentes com SRS e SRI.

Tratamento	Síndrome Clínica					
	SRI		SRS		Total	
	N	%	N	%	N	%
Posição Prona	18	24,55	6	13,08	24 a*	20,16
Intubação Nasofaríngea	49	67,25	24	52,17	73 b*	61,34
Traqueostomia	3	4,10	11	23,90	14 c*	11,76
Distração Osteogênica de Mandíbula	3	4,10	5	10,85	8 d*	6,74
Total	73	100	46	100	119	100

$p < 0,005$

SRI: Sequência de Robin Isolada

SRS: Sequência de Robin associada à síndrome ou associada a anomalias

* Letras diferentes para proporções significativamente diferentes.

Tabela 26 Tratamento definitivo para lactentes com SRS e SRI – comparação de 3 coortes.

Tratamento definitivo	Síndrome Clínica								
	Coorte 2020			Coorte 2011			Coorte 2001		
	SRI N %	SRS N %	Total N %	SRI N %	SRS N %	Total N %	SRI N %	SRS N %	Total N %
Posição Prona	18 24,5	6 13,1	24a* 20,1	35 28,9	39 38,2	74a* 33,3	16 48,5	9 31,0	25a* 40,3
Intubação Nasofaríngea	49 67,3	24 52,1	73b* 61,3	78 64,5	29 28,4	107b* 47,9	9 27,3	6 20,6	15b* 24,2
Traqueostomia	3 4,1	11 23,9	14c* 11,8	8 6,6	34 33,4	42c* 18,8	2 6,0	11 38,1	13c* 20,9
Distração Osteogênica de Mandíbula	3 4,1	5 10,9	8d* 6,8	0 0,0	0 0,0	0d* 0,0	0 0,0	0 0,0	0d* 0,0
Glossopexia	0 0,0	0 0,0	0e* 0,0	0 0,0	0 0,0	0e* 0,0	6 18,2	3 10,3	9e* 14,6
Total	73 100	46 100	119 100	121 100	102 100	223 100	33 100	29 100	62 100

* Letras diferentes para proporções significativamente diferentes

Na coorte 2011, houve uma associação estatisticamente significativa ($p=0,000$) entre intubação nasofaríngea mais frequente no SRI (64,5%), e traqueostomia mais frequente no SRS (33,4%). No tratamento com posição prona, não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,510$) entre SRI e SRS.

Na coorte de 2001 houve uma associação estatisticamente significativa ($p=0,023$) entre posição prona, intubação nasofaríngea e glossopexia mais frequentes no SRI, e traqueostomia mais frequente no SRS (38,1%).

No grupo SRI, em 2020 o tratamento mais frequente foi intubação nasofaríngea (67,3%), praticamente o mesmo que em 2011 ($p=0,512$), ambos significativamente superiores ($p=0,018$) a proporção de 2001 (27,3%).

No grupo SRS, o tratamento mais frequente em 2020, também foi intubação nasofaríngea (52,1%), significativamente superior ($p=0,006$) aos correspondentes nos anos de 2011 (28,4%) e 2001 (20,6%).

Em 2020 e 2011, no grupo SRI, as proporções no tratamento com posição prona não apresentaram diferença estatisticamente significativas ($p=0,704$), mas foram significativamente menores ($p=0,000$) do que a proporção de 2001 (48,5%).

Nas 3 coortes, as proporções de pacientes com SRI não apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p=0,440$) no tratamento com traqueostomia.

Distração Osteogênica de Mandíbula foi introduzida como tratamento apenas na coorte de 2020.

5.20 AVALIAÇÃO DA DISFAGIA

Na coorte atual, a quase totalidade dos lactentes (95,79%) apresentava disfagia. Destes, 110 (92,44%) fizeram uso de sonda nasogástrica para alimentação e/ou gastrostomia.

A gastrostomia foi realizada em 25 lactentes (21,00%). A doença de refluxo gastroesofágico ocorreu em 49 (41,17%) lactentes. O tempo médio de uso de sonda nasogástrica foi de 87 dias; no grupo SRI, a média foi de 53 dias e no grupo SRS, 121 dias. Os 25 lactentes que necessitaram de realização de gastrostomia foram considerados portadores de disfagia grave.

Comparando com a coorte de 2011, na qual a realização de gastrostomia ocorreu em 25,11% dos lactentes (N=56) e a presença de refluxo gastroesofágico em 54,28% dos lactentes (N=121), houve uma diminuição de ambos ao longo dos anos em comparação com 2020.

5.21 TIPO DE OBSTRUÇÃO RESPIRATÓRIA E PRESENÇA DE DISFAGIA GRAVE

Na coorte atual, correlacionando o tipo de obstrução respiratória com a necessidade de realização de gastrostomia (disfagia grave), observamos que a maioria dos lactentes com obstrução tipo 1 não necessitou de gastrostomia (87,01%), enquanto que 66,67% dos lactentes com obstrução tipo 3 e 4 apresentavam disfagia grave, necessitando de gastrostomia. Quando comparamos os pacientes com obstrução tipo 2 (39,28%) com os pacientes com obstrução 3 e 4 (66,67%), quanto a necessidade de realização de gastrostomia, houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,001$) (**Tabela 27**).

Tabela 27: Tipo de obstrução respiratória definida pela nasofaringoscopia e presença de gastrostomia em lactentes com Sequência de Robin.

Tipo de Obstrução	Gastrostomia					
	Sim		Não		Total	
	N	%	N	%	N	%
1	10	23,37	67	87,01	77 a*	100
2	11	39,28	17	60,72	28 b*	100
3 e 4	4	66,67	2	33,33	6 c*	100
Total	25	22,52	86	77,48	111	100

$p < 0,001$

* Letras diferentes para proporções significativamente diferentes.

Tabela 28: Tipo de obstrução respiratória definida pela nasofaringoscopia e presença de gastrostomia em lactentes com Sequência de Robin – comparação de 2 coortes.

Tipo de Obstrução	GASTROSTOMIA											
	Coorte 2020					Coorte 2011						
	Sim		Não		Total	Sim		Não		Total		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
1	10	23,37	67	87,01	77a*	100	23	15,24	128	84,76	151a*	100
2	11	39,28	17	60,72	28b*	100	20	51,28	19	48,72	39b*	100
3 e 4	4	66,67	2	33,33	6c*	100	6	50,00	6	50,00	12c*	100
Total	25	22,52	86	77,48	111	100	49	24,25	153	75,75	202	100

p=0,000

* Letras diferentes para proporções significativamente diferentes.

Comparando as 2 coortes, em ambas existe uma associação estatisticamente significativa ($p=0,000$) entre tipo de obstrução respiratória e presença ou não de disfagia grave.

Na coorte atual 2020, no tipo 3 e 4 de obstrução, a presença de disfagia grave (66,67%) é significativamente superior ($p=0,000$) aos tipos 1 e 2 de obstrução (23,37% - 10 lactentes e 39,28% - 11 lactentes respectivamente).

Na coorte de 2011, a ocorrência de disfagia grave foi significativamente menor nos pacientes com obstrução tipo 1 ($p=0,000$). Não havendo diferença estatisticamente significativa quando comparado os pacientes com obstrução tipo 2 com os pacientes com obstrução 3 e 4.

5.22 DISFAGIA GRAVE NOS GRUPOS SRI E SRS

A ocorrência de disfagia grave (necessidade de gastrostomia) foi maior no grupo SRS (36,84%) do que no grupo SRI (**Tabela 29**), diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Tabela 29: Gastrostomia nos lactentes com SRS e SRI.

Síndrome Clínica	Gastrostomia					
	Sim		Não		Total	
	N	%	N	%	N	%
SRI	4	6,46	58	93,54	62	100
SRS	21	36,84	36	63,16	57	100
Total	25	21,00	94	79,00	119	100

p < 0,001

SRI: Sequência de Robin Isolada

SRS: Sequência de Robin associada à síndrome ou associada a anomalia

Tabela 30: Gastrostomia nos lactentes com SRS e SRI - comparação de 3 Coortes.

Síndrome Clínica	Gastrostomia																	
	Coorte 2020				Coorte 2011				Coorte 2001									
	SIM		NÃO		Total		SIM		NÃO		Total		SIM		NÃO		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
SRI	4	6,5	58	93,5	62	100	12	9,9	109	90,1	121	100	0	0,0	33	100	33	100
SRS	21	36,8	36	63,2	57	100	44	43,2	58	56,8	102	100	2	6,9	27	93,1	29	100
Total	25	21,0	94	79,0	119	100	56	25,1	167	74,9	223	100	2	3,2	60	96,8	62	100

SRI: Sequência de Robin Isolada

SRS: Sequência de Robin associada à síndrome ou associada a anomalia

Nas 3 coortes existe uma associação estatisticamente significativa ($p=0,000$), a proporção de sim (realização de gastrostomia) é menor do que a de não, tanto no grupo SRI como no grupo SRS.

Também é significativamente superior ($p=0,000$) a realização de gastrostomia no grupo SRS em relação ao grupo SRI (em 2020 36,8% contra 6,5%; em 2011 43,2% contra 9,9%). Já em 2001 a realização de gastrostomia não é significativamente estatística ($p=0,125$) comparando os grupos SRI e SRS (6,9% contra 0,00%).

Dentre os pacientes que realizaram gastrostomia, em todos os períodos (3 coortes) a realização no grupo SRS foi mais frequente. Porém, não ocorreu diferença estatisticamente significativa ($p=0,553$) entre 2020 (21 lactentes - 84%) e 2011 (44 lactentes - 78,6%), sem considerar 2001 (no qual houveram apenas 2 pacientes que realizaram gastrostomia).

5.23 TIPO DE TRATAMENTO DEFINITIVO E GASTROSTOMIA

Na coorte atual, 2020, houve uma associação estatisticamente significativa ($p=0,000$) entre tratamento definitivo com traqueostomia e a realização de gastrostomia. O tratamento com traqueostomia, em sua maioria (64,3%) foi aplicado em pacientes que apresentavam disfagia grave (realizaram gastrostomia). Já os demais tratamentos, em sua maioria foram aplicados em pacientes sem realização de gastrostomia (**Tabela 31**).

Tabela 31: Tipo de tratamento definitivo instituído para lactentes com Sequência de Robin e presença de gastrostomia.

GASTROSTOMIA						
Tratamento Definitivo	Sim		Não		Total	
	N	%	N	%	N	%
Posição prona	1	4,16	23	95,83	24 a*	100
Intubação nasofaríngea	12	16,43	61	83,57	73 b*	100
Traqueostomia	9	64,28	5	35,72	14 c*	100
Distração osteogênica de mandíbula	3	37,50	5	62,50	8 d*	100
Total	25	21,00	94	79,00	119	100

p=0,000

* Letras diferentes para proporções significativamente diferentes.

Tabela 32: Tipo de tratamento definitivo instituído para lactentes com Sequência de Robin e presença de gastrostomia - comparação de 2 coortes.

GASTROSTOMIA												
Tratamento Definitivo	Coorte 2020						Coorte 2011					
	Sim		Não		Total		Sim		Não		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Posição prona	1	4,16	23	95,83	24a*	100	15	20,28	59	79,72	74a*	100
Intubação nasofaríngea	12	6,43	61	83,57	73b*	100	16	14,96	91	85,04	107b*	100
Traqueostomia	9	64,28	5	35,72	14c*	100	25	59,52	17	40,48	42c*	100
Distração osteogênica de mandíbula	3	37,50	5	62,50	8d*	100	0	0,00	0	0,00	0d*	0,00
Total	25	21,00	94	79,00	119	100	56	25,12	167	74,88	223	100

* Letras diferentes para proporções significativamente diferentes.

Também na coorte de 2011 houve uma associação estatisticamente significativa ($p=0,000$) entre tratamento definitivo com traqueostomia e realização de gastrostomia. O tratamento com traqueostomia, em sua maioria (59,5%) foi aplicado em paciente que apresentavam disfagia grave (realizaram gastrostomia). Já os demais tratamentos, em sua maioria foram aplicados em pacientes sem realização de gastrostomia.

Em 2020, dos 25 pacientes com gastrostomia, 12 lactentes - 48% foram tratados com intubação nasofaríngea, percentual significativamente superior ($p=0,048$) ao de 2011 (16 pacientes de 56 - 28,6%). Em relação ao tratamento

definitivo com traqueostomia, em 2020 dos pacientes tratados com gastrostomia 36,0% foram tratados com traqueostomia (9 lactentes de 25), em 2011 foram 44,6% (25 lactentes de 56), porém essa diferença não é estatisticamente significativa ($p=0,459$).

5.24 COMPLICAÇÕES

Na coorte atual 2020 a principal complicação foi pneumonia (30,50%), seguida por sepse secundária a pneumonia ou infecção brônquica (23,72%). Outras como broncoaspiração, broncoespasmo, apneia do sono, atelectasia, e infecção de parede ocorreram numa frequência muito baixa (**Tabela 33**).

Tabela 33: Complicações em lactentes com Sequência de Robin – comparação de 2 coortes.

<u>Diagnóstico</u>	Coorte 2020		Coorte 2011	
	N	%	N	%
Pneumonia	18	30,50	26	41,30
Sepse secundária a Pneumonia ou Infecção Brônquica	14	23,72	9	14,20
Broncoaspiração	5	8,48	8	12,70
Broncoespasmo	5	8,48	3	4,80
Atelectasia	4	6,78	3	4,80
Infecção de parede	3	5,09	2	3,20
Apnéia do sono	2	3,39	2	3,20
Choque séptico secundário a Infecção de Sítio cirúrgico (inserção do distrator)	1	1,70	0	0
Outros	7	11,86	10	15,80
Total	59	100	63	100

Comparando as 2 coortes (2020 e 2011), a pneumonia foi a complicação mais frequente tanto em 2020 (30,5%), como em 2011 (41,3%), porém essa diferença não é estatisticamente significativa ($p=0,212$).

5.25 REINTERNAÇÕES

Na coorte atual 2020, dos 119 lactentes, 41 (34,45%) tiveram uma única internação hospitalar no primeiro ano de vida, e 78 (65,55%) mais de uma internação (Gráfico 8).

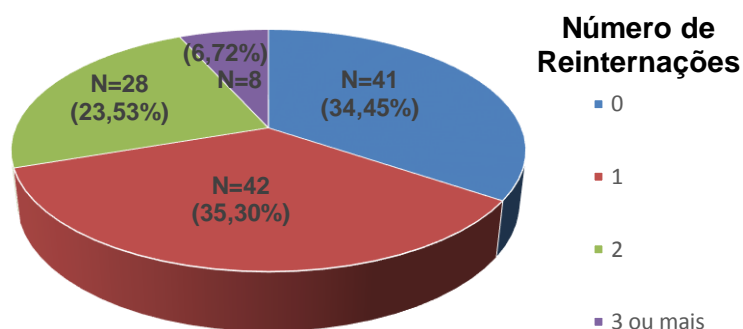


Gráfico 8: Reinternações em lactentes com Sequência de Robin no primeiro ano de vida.

Na coorte atual os números menores de reinternações hospitalares (0 e 1) estão mais frequentes associados ao grupo SRI, e os maiores (2 e 3 ou mais) ao grupo SRS, porém essa diferença não é estatisticamente significativa ($p=0,116$), entre síndrome clínica e número de reinternações (Tabela 34).

Assim como na coorte de 2011, também não ocorreu associação estatisticamente significativa entre as variáveis síndrome clínica e número de reinternações ($p = 0,540$).

Tabela 34 - Número de reinternações hospitalares no primeiro ano de vida nos grupos SRS e SRI.

Síndrome Clínica	Número de reinternações hospitalares									
	0		1		2		3 ou mais		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
SRI	26	41,96	23	37,05	10	16,14	3	4,85	62	100
SRS	15	26,31	19	33,34	18	31,58	5	8,77	57	100
Total	41	34,35	42	35,30	28	23,53	8	6,72	119	100

SRI: Sequência de Robin Isolada

SRS: Sequência de Robin associada à síndrome ou associada a anomalias

5.26 ÓBITOS

Na coorte atual, dos 119 lactentes estudados, 5 (4,20%) evoluíram para óbito como demonstrado no Quadro 1. Todos eram sindrômicos. Destes, 4 (80%) apresentavam sintomas respiratórios graves. Sendo que 3 foram submetidos a traqueostomia (60%) e 1 a distração osteogênica de mandíbula (20%). Dos óbitos submetidos a traqueostomia, 2 pacientes foram a óbito devido a pneumonia e choque séptico, e o paciente que foi a óbito e foi submetido a distração osteogênica de mandíbula foi devido a infecção no local de colocação do distrator e choque séptico.

Quadro 1 - Óbitos de lactentes com Sequência de Robin - Coorte 2020.

Pacientes	Idade em meses	Causas	Síndromes
1	3	Síndrome Hipóximo Isquêmica	Patau
2	4,5	Infecção de sítio cirúrgico + Choque Séptico	Displasia Esquelética
3	7	Pneumonia + Choque Séptico	Moebius
4	8	Pneumonia + Choque Séptico	Cromossomopatia
5	9	Cardiopatía	Não definida

Comparando esses dados com a coorte de 2001, na qual foram avaliados 62 lactentes, e foram constatados 7 óbitos (11,3%), sendo que todos os óbitos também ocorreram em lactentes com SRS. Nenhum óbito ocorreu nas crianças tratadas com INF. Já na coorte de 2011 foram avaliados 223 lactentes, e foram constatados 12 óbitos (5,38%), todos também eram sindrômicos. Concluindo, comparando as 3 coortes estudadas, observamos que o índice de óbitos em lactentes com SRS diminuiu ao longo dos anos.

6 DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

A sequência de Pierre Robin (SPR) é uma entidade clínica extremamente heterogênea, definida por três achados clínicos: micrognatia, glossoptose e obstrução das vias aéreas. Embora não seja necessário para fechar o diagnóstico a fenda palatina é comumente encontrada entre aqueles com SPR pois a mandíbula hipoplásica e o retroposicionamento da língua pode interferir na fusão da prateleira palatal, segundo essa hipótese (ROBIN, 1923; BREUGEM et al., 2016).

Estima-se que a SPR tem uma incidência bastante variável que varia de 1:20.000 a 1:50.000 por nascidos vivos (COHEN, 1999).

Na literatura a SR pode ocorrer de forma isolada (SRI) ou associada a síndrome genética, a presença de uma síndrome concomitante (SRS) ou outra dismorfologia ocorre em 50 a 70% dos lactentes com SPR, sendo as síndromes mais comuns a síndrome de Stickler, Treacher Collins e Velocardiofacial (HOLDER-ESPINASSE, 2001; SCOTT; MADER, 2014). Os pacientes com SRS normalmente apresentam maior dificuldade respiratória e alimentar, quando comparados aos pacientes com a forma isolada (SRI).

Em um estudo de 125 pacientes com SPR em 2 instituições, Izumi et al., relataram que 22% dos pacientes com SPR apresentavam a síndrome de Stickler (IZUMI et al., 2012). Essa é caracterizada por problemas oculares em 90% casos, anormalidades faciais, perda auditiva e doença articular (GONÇALVES et al., 2010).

No presente estudo foram avaliados 119 lactentes internados no HRAC-USP, num período de três anos (2016 a 2018), destes 55,50% eram do sexo masculino e 44,50% do sexo feminino. O critério diagnóstico incluiu a presença de micrognatia, glossoptose, com ou sem a presença de fissura de palato (ELLIOT; STUDENT-PEVOVICH; RINALDI, 1995).

A fissura de palato (em U ou em V) ocorreu em 90,75% dos lactentes, dos que não apresentavam fissura eram em sua maioria sindrômicos (8 de 11 lactentes - 72,72%). Assim como na coorte de 2011 a maioria (91,66%) dos que não apresentavam fissura pertenciam ao grupo SRS.

No presente estudo, encontrou-se que 62 lactentes (52,11%) tinham provável Sequência de Robin Isolada (SRI) e 57 lactentes (47,89%) tinham síndrome definida ou malformações que não caracterizavam síndrome.

A síndrome de Stickler foi a mais frequente definida, ocorrendo em 7,56% dos pacientes com SRS, incidência mais frequente que na coorte de 2011 (5,38%) e bem menos frequente que na coorte de 2001 (37,90%). A frequência da Síndrome de Stickler foi menor em 2020 e 2011 do que relatada na literatura, o que pode ser definido pela perda de diagnóstico nos casos leves, já que na infância as manifestações clínicas desta síndrome podem ser sutis e passarem despercebidas. Na coorte de 2001 foram computados muitos casos ambulatoriais, diferentemente das coortes de 2011 e 2020 onde participaram somente pacientes hospitalizados.

Os principais problemas na SPR incluem obstrução das vias aéreas e dificuldades alimentares, ambos ocorrendo em graus variados de gravidade (VAN LIESHOUT, 2016). Tanto na coorte atual 2020, como na coorte de 2011 os principais motivos de internação hospitalar foram respiração obstrutiva (93,27% em 2020 e 90,13% em 2011) e disfagia (95,79% em 2020 e 92,80% em 2011).

No presente estudo, a maioria dos lactentes foi internada antes dos três meses de vida, sendo o maior percentual de admissão hospitalar referente a faixa etária de 1 até 2 meses (41,2%), seguida pela faixa etária de 2 até 3 meses (29,41%). Os lactentes eram procedentes principalmente da região sudeste (76,47%), mas com internações de lactentes procedentes de todas as regiões do Brasil.

6.1 AVALIAÇÃO DA OBSTRUÇÃO RESPIRATÓRIA

Embora a glossoptose seja provavelmente a principal causa de problemas respiratórios em paciente com Sequência de Pierre Robin, a dinâmica ventilatória é influenciada por muitos fatores. Reconhecimento, caracterização e tratamento dessas questões são essenciais para promover um desenvolvimento adequado e evitar severas complicações e comorbidades (BRAVO et al., 2005).

Muitos estudos apontam a nasofaringoscopia com fibra óptica flexível como método diagnóstico imprescindível para avaliar o mecanismo e o tipo de obstrução respiratória (SHER, 1992). Através deste exame é possível classificar o tipo de obstrução respiratória, tornando mais fácil o manejo terapêutico, e a definição do tratamento, uma vez que para os tipos 3 e 4 a traqueostomia será necessária (MARQUES et al., 2005).

Sher et al. (1986) realizaram estudo nasofibrocópico em crianças com anomalias craniofaciais e classificaram a obstrução respiratória em quatro tipos (Figura 7).

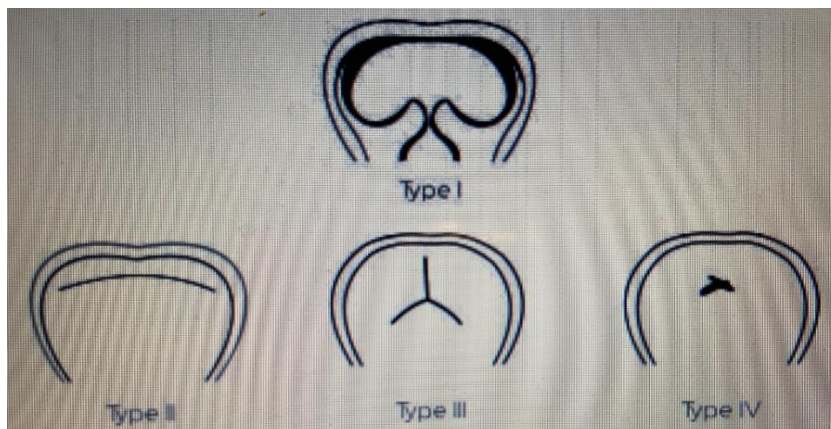


Figura 7 - Classificação de Sher.

Nos tipos 3 e 4, a língua não está envolvida no mecanismo de obstrução respiratória. Assim sendo, a criança com obstrução tipo 3 e 4 não se beneficiará de distração osteogênica mandibular, uma vez que o mecanismo de obstrução não é a glossoptose.

O tipo 1 de obstrução respiratória, que representa a verdadeira ptose lingual, foi o mais frequentemente encontrado neste estudo, ocorrendo em 64,70% dos pacientes, seguido pelo tipo 2 em 23,53% dos lactentes. Assim como, observado também na coorte de 2011 (67,70% tipo 1) e na coorte de 2001 (75,80% tipo 1).

Nesta coorte 2020 o tipo 1 e 2 de obstrução respiratória foi mais frequente no grupo SRI (87,02%), e os tipos 3 e 4 de obstrução respiratória mais frequente no grupo SRS (14,71%), assim como também observado essa mesma associação e significância na coorte de 2011 e 2001.

Os sintomas respiratórios nesse estudo, foram classificados em leves, moderados ou graves, segundo a classificação de Souza et al. (2003). A maioria dos lactentes estudados nessa coorte apresentavam sintomas respiratórios moderados (38,65%) ou graves (26,05%).

Relacionando os sintomas com o tipo de obstrução respiratória constatamos que a maioria dos lactentes com obstrução tipo 1 e 2 apresentava sintomas leves e moderados e a maioria dos lactentes com obstrução tipo 3 e 4 sintomas graves.

Comparando as coortes, concluímos que em ambas as coortes, ao longo do tempo, os sintomas graves prevalecem nos tipos 3 e 4 de obstrução (2020 - 70,00%

e 2011 - 83,30%), e os sintomas respiratórios leves e moderados prevalecem nos tipos de obstrução respiratório 1 e 2, diferença essa estatisticamente significativa.

A glossoptose foi classificada pela nasofaringoscopia em leve, moderada e grave em 70 dos 77 pacientes com obstrução respiratória tipo 1 (Souza et al 2003). A glossoptose moderada foi mais frequente neste estudo, ocorrendo em 58,50% dos lactentes com obstrução tipo 1, seguida pela glossoptose grave em 28,60%.

6.2 AVALIAÇÃO DO PROTOCOLO DE TRATAMENTO

Os principais objetivos do tratamento na SPR são manter a permeabilidade das vias aéreas, normalizar o trato alimentar e facilitar o ganho de peso adequado.

As técnicas não cirúrgicas incluem posição prona e intubação nasofaríngea e os tratamentos cirúrgicos mais recomendados atualmente pela literatura são traqueostomia e distração osteogênica mandibular. A glossopexia não faz parte do protocolo atual de tratamento, pois além de não corrigir completamente a deficiência anatômica, pode interferir na alimentação e cursa com muitas complicações (BIJNEN et al., 2009).

O seguimento multidisciplinar torna-se imprescindível para o sucesso terapêutico e para a reabilitação tanto funcional quanto psicossocial dos portadores de SPR.

O HRAC-USP conta com uma equipe multidisciplinar (Pediatra, Geneticista, Cirurgião Plástico ou Craniofacial, Otorrinolaringologista, Fonoaudiólogo, Nutricionista, Enfermeiro e Fisioterapeuta) para tratar os pacientes com SPR e estabeleceu um protocolo de diagnóstico e tratamento.

Em 2016 foi proposto no HRA-USP, a partir de novos estudos realizados e da introdução da DOM, um novo protocolo de tratamento que é aplicado a todos os casos de SR, independentemente de sua complexidade.

6.2.1 *Posição Prona*

Diferentes estudos têm sugerido essa intervenção como medida inicial para a gestão de pacientes com SPR, relatando 41% a 69% de sucesso no tratamento da obstrução respiratória. Esta técnica melhora a respiração, movendo a língua para frente e evitando sua descida para a hipofaringe. No entanto, em casos graves, é geralmente insuficiente, e se for bem sucedida, pode ser necessária até 6 meses de

idade (De BUYS ROESSINGH; HERZOG; HOHLFELD, 2007). Além disso, acredita-se que na posição prona a extensão do pescoço e a retificação das vias aéreas podem melhorar a respiração e a obstrução respiratória.

O posicionamento prono em pacientes com dificuldade respiratória leve e intermitente demonstrou ser uma medida útil sem adicional de morbidade. Apesar da falta de estudos comparando essa técnica com outras, com base em seu sucesso relatado, é altamente recomendável inicialmente para pacientes com SPR com obstrução respiratória que apresentam resposta favorável ao tratamento. Este procedimento deve ser realizado com rigoroso acompanhamento clínico (GOMEZ, BARON; PENARREDONDA, 2017).

Essa prática, no entanto, pode ser questionada devido à associação de a posição de dormir de bruços com um risco aumentado de morte súbita. Por exemplo, em um grande estudo envolvendo 745 mortes súbitas de bebês lactentes com síndrome e 2411 controles em 20 regiões europeias, a posição prona estava associada a 14 vezes o risco de morte em comparação à posição supina na análise multivariada (OR 13,9, IC95% 8,9e21,6) (CARPENTER et al., 2004). Porém, na SR o risco de morte na posição supina é maior do que na posição prona, devido a retificação das vias aéreas e hiperextensão do pescoço melhorar a respiração nessa posição.

Na atual coorte 24 lactentes (20,2%) foram tratados com Posição Prona como tratamento definitivo, percentual menor que nas coortes de 2011 (33,2%) e 2001 (40,3%). Todos os pacientes tratados com posição prona apresentavam tipo 1 ou 2 de obstrução respiratória definido pela nasofaringoscopia. Destes, 83,34% apresentavam sintomas respiratórios leves e 16,66% sintomas moderados. O tempo médio de hospitalização nesses casos foi de 11 dias.

Uma recente pesquisa europeia sobre os padrões atuais de prática de tratamento para os pacientes com SPR mostraram que dois terços dos clínicos usavam posicionamento de prona, principalmente em casos de obstrução respiratória leve na SPR (VAN LIESHOUT et al., 2016).

Na coorte atual a maioria dos lactentes tratados com posição prona pertencia ao grupo SRI (75%) e a minoria (25%) ao grupo SRS.

Comparando a coorte atual com a coorte de 2011 não houve associação estatisticamente significativa entre tratamento com posição prona nos grupos SRI (47,3%) e SRS (52,7%). Já em 2001 o maior percentual de tratamento com posição prona pertencia ao grupo de SRI (64%), em comparação com SRS (36,0%). Isto

provavelmente se deve ao fato de estarem inseridos na coorte de 2001 pacientes menos graves atendidos ambulatorialmente, ao passo que na coorte de 2011 e no estudo atual somente foram incluídos casos de pacientes hospitalizados.

6.2.2 *Intubação Nasofaríngea (INF)*

Salmen e Marques (2015) conduziram um estudo com 223 pacientes com SPR (73% isolados, 27% sindrômicos), dos quais 107 foram diagnosticados com problemas respiratórios graves, relato de nasofibrolaringoscopias tipo I e tipo II de acordo com a classificação de Sher e receberam intubação nasofaríngea. O tempo médio de uso do tubo foi de 57 dias e o tempo médio tempo de internação foi de 18 dias. Em todos os pacientes, a decanulação foi alcançada, a traqueostomia foi evitada, apenas 15% necessitaram de gastrostomia e a taxa de mortalidade com INF foi nula.

Marques e colaboradores (2001) realizaram um estudo onde todos os 15 bebês tratados exclusivamente com INF (24,4%) apresentaram bom ganho de peso, comprimento e desenvolvimento neuromotor. A maioria dos pacientes com SRI e obstrução tipo 1 melhoraram sem intervenção cirúrgica, sendo a INF o tratamento inicial em todos os pacientes com SPR com obstrução tipo 1 e tipo 2 que se apresentam com problemas respiratórios importantes e dificuldades de alimentação.

Em um estudo longitudinal envolvendo 15 pacientes (idade média no início do tratamento, 5 dias), notavelmente todos os pacientes tratados com INF tiveram o uso de sonda nasogastrica removidos e continuaram a ganhar peso a uma taxa média de 24 gramas por dia na alta e 19 gramas por dia no seguimento de 3 meses. Todos os bebês continuaram a ser totalmente alimentados por via oral neste acompanhamento (BACHER et al., 2011).

Além disso, alguns estudos provaram que essa estratégia (INF) é mais eficaz em crianças menores de 1 mês (MARQUES et al., 2001).

Poets et al. (2019) apresentaram uma revisão narrativa de dados com o uso de uma placa palatina de Tunbingen (TPP), consiste em uma placa de base palatina que cobre palato duro e fenda, bem como as cristas alveolares, para sustentar uma extensão velar de comprimento individual (aproximadamente 3 cm) que é fixado dorsalmente à placa e termina logo acima da epiglote, as placas são mantidas in situ com a ajuda de um creme fixador e por arcos extraorais fixados ao rosto do bebê usando fita adesiva. Esse estudo mostra o seguinte: crianças tratadas com TPP na infância mostraram desenvolvimento intelectual dentro do intervalo de referência; TPP

reduz o índice de apneia obstrutiva mista para valores quase normais, tanto na SRI, como na SRS na maioria dos casos (83%); dados recentes sugerem que a TPP pode induzir a recuperação mandibular; TPP também pode ajudar a reduzir as complicações respiratórias após o fechamento da fenda na SPR. Sendo a duração média de internação no SPR isolado e sindrômico foi de 2 a 3 semanas (POETS et al., 2019).

Os benefícios dos tubos nasofaríngeos incluem morbidade mínima, baixo custo, contato adequado entre pais-filhos e alta hospitalar precoce quando o paciente estiver estável e os pais treinados para seu manejo domiciliar (WAGNER et al., 2003).

A intubação nasofaríngea foi o tratamento definitivo nesta coorte 2020 para tratar a maioria dos casos, 73 lactentes (61,34%). Sendo o tempo médio de permanência da cânula de 76 dias, variando de 1 a 196 dias. Nesses pacientes, a INF foi manejada no domicílio pelos cuidadores, previamente treinados no hospital, o que permitiu diminuir o tempo de hospitalização. Porém uma vez ao mês esses pacientes retornavam ao hospital para tentar decanular. O tempo médio de hospitalização nos pacientes deste estudo foi de 22 dias.

Comparando as 3 coortes, houve uma queda no percentual de tratamento definitivo com posição prona e traqueostomia de 2001 a 2020, enquanto que o tratamento com INF cresceu no período de 2011 a 2020 (de 48,0% em 2011 para 61,3% em 2020), diferenças essas estatisticamente significativas.

A maioria dos lactentes tratados com INF pertencia ao grupo SRI (67,13%) em comparação com o grupo SRS (32,87%). Assim, como ocorreu no tratamento com INF na coorte de 2011 (72,9% SRI) e na coorte de 2001 (60% SRI).

Não houve nenhum óbito neste estudo dos pacientes tratados com INF.

Segundo Alencar et al. (2017) em estudo realizado no HRAC-USP com 62 crianças, observaram desenvolvimento neuropsicomotor normal na idade pré-escolar e escolar nas crianças tratadas com INF na infância precoce.

Em suma, este dispositivo resolve a obstrução das vias aéreas, permitindo crescimento corporal adequado e evitando uma possível intervenção cirúrgica. Reduz tempo de internação hospitalar, promove ganho de peso adequado e tem morbidade mínima. Por esses motivos, é altamente recomendável para pacientes com SPR com desconforto respiratório moderado ou até grave.

6.2.3 *Distração Osteogênica de Mandíbula (DOM)*

O tratamento cirúrgico deve ser indicado apenas quando os métodos conservadores falham. A distração osteogênica de mandíbula começou a ser uma opção de tratamento no HRAC-USP em 2016.

A distração osteogênica mandibular aumenta a área superficial média e mínima das vias aéreas e pode afetar preferencialmente o sistema retropalatal nos pacientes com SPR. Humphries e colaboradores (2020), em um estudo realizado com 15 pacientes (idade média 5,9 meses) submetidos a DOM, resultou em dimensões suprafisiológicas das vias aéreas. Os dados mostraram que mudanças na morfologia das vias aéreas e potencialmente a obtenção de dimensões suprafisiológicas das vias aéreas podem ser importantes, aliviando a obstrução grave em pacientes com SPR. Porém a generalização dos resultados foi limitada pelo tamanho pequeno da amostra e pela heterogeneidade dos pacientes.

Em uma pesquisa recente com cirurgiões membros da Associação Americana de Fenda Palato-Craniofacial, quase metade prefere a DOM como tratamento de primeira linha para obstrução das vias aéreas. Alguns defendem um algoritmo de gerenciamento preditivo, como uma função discrepância maxilo-mandibular, gravidade de glossoptose, dessaturação persistente no posicionamento de prona, dificuldades de alimentação, dependência do uso da sonda nasogástrica, concomitante anomalias das vias aéreas e falha de procedimentos não cirúrgicos (LI et al., 2017).

Nesta coorte atual, 8 lactentes (6,72%) foram submetidos a tratamento definitivo com DOM, sendo que todos apresentavam tipo 1 ou 2 de obstrução respiratória. E 50% destes apresentaram sintoma respiratório moderado e 50% sintoma respiratório grave.

A maioria dos lactentes submetidos a DOM nesta coorte pertenciam ao grupo SRS (62,50%), enquanto que 37,50% pertenciam ao grupo SRI.

O tempo médio de hospitalização dos pacientes tratados com DOM foi de 64 dias, sendo o maior tempo de internação hospitalar em comparação com os tratamentos conservadores (Posição Prona 14 dias e INF 22 dias) e até mesmo com tratamento com traqueostomia (51 dias).

Foi relatado que 12,2% a 23% dos pacientes com SPR necessitam de traqueostomia quando outras medidas não foram bem-sucedidas. Tentando evitar esse resultado a DOM foi proposta como um tratamento eficaz para melhorar a

dificuldade respiratória e aliviar os problemas de alimentação em pacientes com SPR (GENECOV et al., 2009).

O alongamento mandibular causa deslocamento para frente da língua e alargamento do espaço faríngeo. No entanto, esse procedimento apresenta riscos potenciais, como dano do nervo alveolar inferior, dano do nervo facial, mal união ou não união da mandíbula, anquilose da articulação temporomandibular, dano do dente, infecções e risco de deslocamento no local do pino, osteomielite e anormalidades do crescimento mandibular (FLORES et al., 2014; RACHMIEL et al., 2014).

Shen e colaboradores (2009) encontraram como indicações para DOM: saturação de oxigênio <40% na posição prona, distância da parte posterior da parede da faringe até a raiz da língua <3 mm em uma projeção lateral de cefalometria e até mencionaram distância >5 mm como contraindicação a realização da DOM.

É importante ressaltar que, ao comparar os resultados da DOM para solucionar a obstrução das vias aéreas em pacientes com SPR, os dados variam dependendo se a condição é sindrômica ou isolada, foi relatado um risco de falha da DOM 4 vezes maior nos primeiros; portanto, pacientes sindrômicos devem ser examinados profundamente e avaliados antes da intervenção com DOM. Entre os fatores causadores de falha neste grupo estão anomalias cardíacas congênitas, apneias centrais não diagnosticadas, hipertensão pulmonar e outros (KHANSA et al., 2017).

Nesta coorte atual, um paciente foi a óbito tratado com DOM, foi submetido ao procedimento cirúrgico com 3 meses e meio, e foi a óbito 1 mês após, devido a choque séptico, sendo que o foco foi infecção no sítio cirúrgico (local de inserção do distrator). Esse paciente pertencia ao grupo SRS, com provável síndrome de displasia esquelética. Os outros 7 pacientes tratados com DOM foram bem-sucedidos quanto a melhora da dificuldade respiratória.

Vale ressaltar que apesar da maioria dos casos tratados com DOM evoluíram com bons resultados, porém, uma reflexão deve ser feita, pois o óbito ocorreu em consequência do tratamento da obstrução respiratória. Nas coortes anteriores não houve óbito devido ao tratamento. Mesmo que esse óbito seja apenas um resultado pontual decorrente de uma fatalidade, mais estudos devem ser realizados para avaliar risco benefício de uma cirurgia em lactentes na infância precoce.

6.2.4 *Traqueostomia*

O tratamento cirúrgico deve ser indicado apenas quando os métodos conservadores falham, sendo que a Traqueostomia está indicada segundo o protocolo do HRAC-USP para todos os casos com tipo 3 ou 4 de obstrução respiratória, para os casos com tipo 1 e 2 que não melhoram com a INF nem com a DOM.

Foi relatado que 12,2% a 23% dos pacientes com SPR necessitam de traqueostomia quando outras medidas terapêuticas não foram bem-sucedidas (GENECOV et al., 2009). Tentado evitar esse resultado, a DOM foi proposto como um tratamento eficaz para melhorar a dificuldade respiratória e aliviar os problemas de alimentação nos pacientes com SPR (GOMEZ; BARON; PENARREDONDA, 2017).

Na coorte atual 2020, tratamento definitivo com Traqueostomia ocorreu em 14 lactentes (11,77%). A maioria dos lactentes tratados com traqueostomia apresentava sintoma respiratório grave (71,43%) e moderado (28,57%).

Comparando a coorte atual com a coorte de 2011 houve uma associação estatisticamente significativa entre sintoma grave e tratamento definitivo com traqueostomia.

Tanto na coorte atual, como na coorte de 2011 a maioria dos lactentes tratados com traqueostomia apresentava tipo 1 ou 2 de obstrução respiratória, 64,29% na coorte 2020 e 72,9% na coorte 2011. Na coorte de 2001 a maioria dos pacientes tratados com traqueostomia apresentava tipo 3 ou 4 de obstrução respiratória (53,8%). Provavelmente porque a amostra estudada nas 2 últimas coortes possuía pacientes com tipo 1 e 2 de obstrução respiratória com mais gravidade, pois todos eram hospitalizados.

Alguns estudos observaram que medidas cirúrgicas invasivas mais permanentes eram mais frequentes e necessárias em crianças com SRS (LIESHOUT et al., 2016).

Tratamento definitivo com traqueostomia foi muito mais frequente no grupo SRS (78,57%) do que no grupo SRI. Assim, como também ocorreu em relação a tratamento definitivo com traqueostomia na coorte de 2011 (80,9% SRS) e na coorte de 2001 (84,6% SRS).

6.2.5 Avaliação das correlações entre tipo de tratamento e tipo de obstrução respiratória, sintomas e síndrome clínica

Avaliando o tipo de tratamento e sua correlação com o tipo de obstrução respiratória, observamos que a 100% dos pacientes tratados com posição prona, intubação nasofaríngea e distração osteogênica de mandíbula tinham obstrução respiratória tipos 1 e 2, e a maioria dos lactentes tratados com traqueostomia apresentavam obstrução 1 e 2. A traqueostomia foi necessária para todos os pacientes com obstrução tipo 3 e 4.

Comparando-se as coortes de 2020, 2011 e 2001 a proporção de lactentes tratados exclusivamente com intubação nasofaríngea foi estatisticamente significativa, sendo o maior percentual em 2020, significativamente superior aos de 2011 e 2001, nesta ordem (67,90%, 54,70% e 32,60%). Isso reflete a maior experiência clínica com o manejo da INF no HRAC-USP no decorrer do tempo.

Os estudos de Sher (1992) e Marques et al. (2001a, 2001b) são concordantes com relação ao melhor prognóstico dos pacientes com obstrução tipo 1, com 90% deles com SRI. Apesar da ampla heterogeneidade das manifestações clínicas observadas nesses pacientes, posição prona ou intubação nasofaríngea prolongada pode aliviar o desconforto respiratório na maioria deles. Marques et al. (2001a, 2001b) mostraram que todos os pacientes com tipos 3 e 4 e a maioria dos pacientes com tipo 2 sofria de síndromes genéticas, problemas neurológicos ou outras malformações. Em pacientes com obstrução dos tipos 3 ou 4, apenas a traqueostomia pode aliviar o grande desconforto respiratório; outros tratamentos, como a intubação nasofaríngea pode adiar apenas esse procedimento, prolongando o período de hospitalização em detrimento das crianças e de seus familiares.

No atual estudo, quando avaliamos a gravidade dos sintomas respiratórios e sua relação com o tipo de tratamento, os pacientes tratados com posição prona tinham em sua maioria sintomas leves (83,34%), os pacientes tratados com intubação nasofaríngea apresentavam na sua maioria sintomas moderados (52,05%) e os tratados com traqueostomia, apresentavam sintomas graves (71,43%). Já tratamento com distração osteogênica de mandíbula não se associa com sintomas leves e sim com sintomas moderados e graves.

Comparando-se as coortes de 2020 e 2011, observamos que em 2020 houve um aumento do tratamento de lactentes com sintomas graves com INF 36,99%,

enquanto que em 2011 os pacientes tratados com INF que apresentavam sintomas graves foram 18,70%.

Comparando as 2 coortes (2020 e 2011), existe uma associação estatisticamente significativa entre ambas, tratamento definitivo com posição prona é associado a sintomas leves, tratamento definitivo com intubação nasofaríngea com sintomas moderados e tratamento definitivo com traqueostomia com sintomas graves.

Quanto ao tipo de tratamento nos grupos SRI e SRS, verificamos que a maioria dos lactentes com SRI foi tratada com posição prona e intubação nasofaríngea, sendo então, tratamento com traqueostomia e distração osteogênica de mandíbula mais frequente no grupo SRS.

Em comparação com as coortes de 2011 e 2001, também foi observado associação entre a maioria dos lactentes com SRI tratados com intubação nasofaríngea e a realização de traqueostomia mais frequente no grupo SRS.

6.3 AVALIAÇÃO DA DISFAGIA

As dificuldades alimentares são frequentes nas crianças com SR e, geralmente, secundárias à obstrução respiratória. A alimentação e a deglutição estão prejudicadas, e o paciente pode também apresentar doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Acredita-se que a DRGE é causada pela pressão negativa intratorácica gerada pela obstrução das vias aéreas superiores (HONG et al., 2012).

Lactentes com SPR com refluxo gastroesofágico significativo e especialmente aqueles com laringite por refluxo devem ser tratados, a fim de diminuir a gravidade da apneia obstrutiva. O máximo de os algoritmos publicados até hoje para investigação e manejo da SPR incluem a avaliação e o tratamento do refluxo gastroesofágico (EVANS et al., 2011).

Marques e colaboradores (2010), avaliaram a disfagia em crianças tratadas com intubação nasofaríngea e técnicas fonoaudiológicas facilitadoras de alimentação e encontraram diminuição do risco de aspiração após três semanas de tratamento, e a maioria das crianças desenvolveram capacidade de alimentar-se por via oral.

Para avaliar problemas de alimentação e deglutição em bebês com SPR, a maioria dos profissionais usam critérios como baixa ingestão oral (insuficiente para ganho de peso adequado), tempo de alimentação prolongada, fadiga, tosse e engasgos para determinar se a alimentação por sonda nasogástrica deve ser usada.

O objetivo da avaliação é promover o ganho ponderal e evitar aspiração dos alimentos. Portanto, uma avaliação da fase oral e faríngea da deglutição deve ser realizada em todos os bebês independente do tipo de obstrução respiratória. Estudos videofluoroscópicos da deglutição e videoendoscópicos são os instrumentos mais utilizados para avaliar a disfagia da SR (MILLER; WILLGING, 2007).

Os pacientes que necessitaram de gastrostomia foram considerados como portadores de disfagia grave, ocorrendo em 25 lactentes (21,00%) neste estudo.

Avaliando a correlação entre o tipo de obstrução respiratória e a necessidade de gastrostomia, verificamos que a gastrostomia foi realizada com mais frequência nos pacientes com obstrução tipo 3 e 4 (66,67%) quando comparada aos pacientes com obstrução tipo 1 ou 2.

A ocorrência de disfagia grave também foi maior no grupo SRS (36,84%) em comparação com o grupo SRI (6,46%), diferença estatisticamente significativa. Assim como observado também na coorte de 2011 a realização de gastrostomia foi maior no grupo SRS (43,10%), não houve, portanto, diferença significativa entre a coorte de 2011 e 2020. Já em 2001 a realização de gastrostomia não é estatisticamente significativa comparando os grupos SRI e SRS, porém essa coorte avaliou pacientes a nível ambulatorial, e as coortes de 2011 e 2020 avaliaram lactentes internados, a nível hospitalar.

Além disso, a necessidade de gastrostomia foi significativamente maior nos pacientes submetidos a traqueostomia (64,28%) e a distração osteogênica de mandíbula (37,50%) do que nos pacientes tratados com INF e Posição Prona. Também na coorte de 2011 houve uma associação significativa entre tratamento definitivo com traqueostomia e realização de gastrostomia (59,52%).

Conclui-se, portanto, que quanto mais grave a obstrução respiratória, mais grave é a disfagia.

O tempo médio de uso de sonda nasogástrica no estudo atual foi de 87 dias, sendo menor no grupo SRI (53 dias) do que no grupo SRS (121 dias). A doença do refluxo gastroesofágico ocorreu em 41,17% dos lactentes, em todos os casos foi tratada com medidas posturais ou farmacológicas (medicações orais).

Comparando a coorte atual com a coorte de 2011, a realização de gastrostomia ocorreu em 21,00% dos lactentes na coorte de 2020 e em 25,11% dos lactentes em 2011, e a presença de refluxo gastroesofágico em 41,17% dos mesmos em 2020 e

em 54,28% em 2011, havendo, portanto, uma diminuição de ambos ao longo dos anos.

Marques e colaboradores (2009) estudaram a doença do refluxo gastroesofágico em 20 lactentes com SPR e com sintomas respiratórios graves e concluíram que a prevalência do refluxo gastroesofágico foi reduzida pelo tratamento da obstrução respiratória, em combinação com o tratamento clínico do refluxo.

A intubação nasofaríngea e as técnicas facilitadoras da alimentação, além de uma dieta hipercalórica são técnicas e estratégias inovadoras para o tratamento da SR e não só contribuem para a capacitação da alimentação oral e da recuperação nutricional mas também podem reduzir a indicação de procedimentos cirúrgicos na infância precoce (MARQUES IL et al., 2005)

Podemos considerar, então que a evolução e o aprimoramento do tratamento com INF melhoraram ambos os problemas respiratórios e alimentares na maioria dos pacientes com SPR ao longo dos anos de estudo.

6.4 COMPLICAÇÕES E MORTALIDADE

Neste estudo atual 2020 mais da metade dos lactentes necessitou de internação em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) devido à gravidade dos sintomas. Destes, 64 (53,79%) tiveram uma única internação e 27 lactentes (22,69%) duas ou mais internações. A maioria dos lactentes que internaram em UTIP eram do grupo SRS (71,92%) em comparação ao grupo SRI (24,20%). Este resultado foi obtido também na coorte de 2011 na qual o maior percentual de lactentes que internaram em UTIP eram do grupo SRS (65,70%).

Khansa e colaboradores (2017) avaliaram 63 lactentes com critérios de inclusão para o estudo, observaram que 27% dos pacientes com SR nessa série eram sindrômicos. Foi sugerido que os bebês com SR como parte de uma síndrome tiveram resultados piores do que aqueles com SRI. Sendo essa análise consistente com a presente série, já que na coorte atual houve uma associação estatisticamente significativa entre tratamento com posição prona e INF mais frequentes no grupo SRI, e traqueostomia e DOM mais frequente no grupo SRS.

Mais da metade dos lactentes necessitou de mais de uma internação hospitalar no primeiro ano de vida. Provavelmente isso ocorreu pois faz parte do protocolo de

tratamento do HRAC-USP internação hospitalar dos lactentes que estão em tratamento domiciliar com intubação nasofaríngea para decanular.

A principal complicação deste estudo foi pneumonia (30,50%), seguida por sepse secundária a pneumonia ou infecção brônquica (23,72%), broncoaspiração (8,48%) e broncoespasmo (8,48%). Complicações brônquicas e pulmonares foram as mais graves e frequentes na SPR.

Comparando a coorte de 2020 com a coorte de 2011, observamos que a pneumonia foi a complicação mais frequente em ambas (30,50% em 2020 e 41,30% em 2011)

Dos 119 lactentes estudados, 5 (4,20%) evoluíram para óbito e todos eram sindrômicos. Não houve nenhum óbito dos lactentes com Sequência de Robin Isolada no período do estudo. Sendo 3 desses óbitos de pacientes que foram submetidos a traqueostomia (60%) e 1 a distração osteogênica de mandíbula (20%). Dos pacientes que foram a óbito, 1 foi devido a síndrome hipóximo isquêmica (Síndrome de Patau), 1 devido a infecção no sítio cirúrgico, no local de inserção do distrator, e choque séptico (Displasia Esquelética), 1 devido a pneumonia e choque séptico (Síndrome de Moebius), 1 devido a pneumonia e choque séptico (Cromossomopatia), 1 devido a cardiopatia (síndrome não definida).

Em todas as coortes avaliadas (2011 e 2001) todos os óbitos também ocorreram em lactentes com SRS. Comparando as 3 coortes estudadas, observamos que o índice de óbitos em lactentes com SRS diminuiu ao longo dos anos (11,3% em 2001, 5,38% em 2011 e 4,20% em 2020).

A redução da mortalidade ao longo dos anos reflete a eficiência do protocolo proposto e do trabalho em conjunto de uma equipe multidisciplinar de todos os profissionais envolvidos no atendimento as crianças com Sequência de Robin no HRAC-USP. Portanto, o protocolo de tratamento do HRAC-USP para lactentes com SPR nos primeiros meses de vida foi responsável pela baixa morbidade e mortalidade, principalmente dos casos de Sequência de Robin Isolada, proporcionando bom desenvolvimento neuropsicomotor.

7 CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

A maioria dos pacientes foi hospitalizada antes dos três meses de vida e o tempo médio de hospitalização foi de 20 dias.

Os pacientes com síndrome corresponderam a aproximadamente metade dos pacientes estudados e as síndromes mais frequentes foram Síndrome de Stickler e Síndrome de Moebius, sendo a Síndrome de Stickler mais frequente nas 3 coortes.

O principal motivo de internação hospitalar foram respiração obstrutiva e disfagia, assim como na coorte 2011 e 2001.

O tipo de obstrução respiratória mais frequente diagnosticado pela nasofaringoscopia foi o tipo 1, seguido pelo tipo 2.

Houve correlação de gravidade crescente entre os tipos de obstrução respiratória e os sintomas respiratórios, sendo que o tipo 1 e 2 correspondeu aos sintomas mais leves e moderados e os tipos 3 e 4 aos sintomas mais graves.

A maioria dos pacientes foi tratada conservadoramente e a intubação nasofaríngea foi o tratamento mais empregado. Comparando as 3 coortes, houve uma queda no percentual de tratamento definitivo com posição prona e traqueostomia de 2001 a 2020, enquanto que o tratamento com INF cresceu no período de 2011 a 2020.

A maioria dos lactentes tratados com INF pertencia ao grupo SRI em comparação com o grupo SRS, assim como ocorreu no tratamento com INF na coorte de 2011 e na coorte de 2001.

A maioria dos pacientes com obstrução tipo 1 e 2 foi tratada com posição prona e intubação nasofaríngea, e a maioria dos pacientes com obstrução tipo 3 e 4 foram tratados com traqueostomia. Nas coortes de 2011 e 2001 a maioria dos pacientes com obstrução tipo 3 e 4 também foram tratados com traqueostomia.

A maioria dos casos de Sequência de Pierre Robin Sindrômico foram tratados com traqueostomia e distração osteogênica de mandíbula.

A disfagia estava presente na quase totalidade dos pacientes e foi mais grave nos pacientes com obstrução tipo 3 e 4, assim como na coorte de 2011.

A disfagia grave (realização de gastrostomia) foi mais frequente nos pacientes submetidos à traqueostomia e nos pacientes do grupo SRS, assim como na coorte 2011.

A complicação mais frequente foi pneumonia, seguida por choque séptico, assim como na coorte de 2011 pneumonia foi a principal complicação.

O número de reinternações hospitalares no primeiro ano de vida foi mais frequente no grupo SRS em comparação ao grupo SRI.

A mortalidade foi baixa e diminuiu ao longo dos anos (2001 a 2020) e todos os pacientes que evoluíram para óbito eram sindrômicos, assim como na coorte 2011 e 2001 todos que evoluíram para óbito também eram sindrômicos.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos princípios anatômicos e na evolução natural da SPR, o cenário clínico deve ser avaliado minuciosamente como uma dinâmica entre o evento e os profissionais de cada especialidade, para articular seus conhecimentos em tempo hábil e definir a melhor opção de tratamento.

Somente então uma sequência de gerenciamento de tratamento deve ser projetada para minimizar a morbimortalidade inerente e acelerar a reinserção dos pacientes à uma melhor qualidade de vida, com todos os potenciais de uma criança saudável.

Embora desafiador, há uma clara necessidade de estudos prospectivos e comparativos para avaliar as diferentes modalidades de tratamento e seus acompanhamentos a longo prazo.

Os protocolos devem ser reformulados e atualizados de acordo com o avanço dos estudos científicos, da introdução de novas técnicas de tratamento e de seus resultados avaliados.

Assim, com a atual revisão, através da comparação de análise de dados e resultados ao longo de 9 anos de estudo (2001 a 2020), consideramos que estamos no caminho certo em relação ao gerenciamento do tratamento proposto no HRAC-USP para os pacientes com Sequência de Pierre Robin.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

Abadie V, Morisseau-Durand MP, Beyler C, Manach Y, Couly G. Brainstem dysfunction: a possible neuroembryological pathogenesis of isolated Pierre Robin sequence. *Eur J Pediatr*. 2002;161(5):275–80.

Abel F, Bajaj Y, Wyatt M, Wallis C. The successful use of the nasopharyngeal airway in Pierre Robin sequence: an 11-year experience. *ArchDisChild*. 2012;97(4):331-4.

Abramowicz S, Bacic JD, Mulliken JB, Rogers GF. Validation of the GILLS Score for tongue-lip adhesion in Robin sequence patients. *J Craniofac Surg*. 2012;23(2):382-6.

Alencar TRR, Marques IL, Bertucci A, Prado-Oliveira R. Neurological Development of Children With Isolated Robin Sequence Treated With Nasopharyngeal Intubation in Early Infancy. *Cleft Palate Craniofac J*. 2017;54(3):256-61.

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. *CleftPalateCraniofac J*. 2011;48(5):614-8.

Argamaso RV. Glossopexy for upper airway obstruction in Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J*. 1992;29(3):232–238.

Bacher M, Sautermeister J, Urschitz MS, Buchenau W, Arand J, Poets CF: An oral appliance with velar extension for treatment of obstructive sleep apnea in infants with pierre robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J* 48(3): 331e336, 2011

Benjamin B, Walker P. Management of airway obstruction in the Pierre Robin sequence. *Int J PediatrOtorhinolaryngol*. 1991; 22:29–37.

Benko S, Fantes JA, Amiell J, Kleinjan D, Thomas S, Ramsay J, Jamshidi N, Essafi A, Heaney S, Gordon CT, McBride D, Golzio C, Fisher M, Perry P, Abadie V, Ayuso C, Holder-Espinasse M, Kilpatrick N, Lees MM, Picard A, Temple IK, Thomas P, Vazquez MP, Vekemans M, Crollius HR, Hastie ND, Munnich A, Etchevers HC, Pelet1 A, FarliePG, FitzPatrick DR, Lyonnet S. Highly conserved non-coding elements on either side of SOX9 associated with Pierre Robin sequence. *Nat Genet*. 2009;41(3):359–64.

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.

Breugem CC, Evans KN, Poets CF, Suri S, Filip C, Paes EC, Mehendale FV, Saal HM, Basart H, Murthy J, Joosten KF, Speleman L, Collares MV, van den Boogaard MJ, Muradin M, Andersson ME, Kogo M, Farlie PG, Don Griot P, Mossey PA, Slator

R, Abadie V, Hong P. Best practices for the diagnosis and evaluation of infants with Robin sequence: A clinical consensus report. *JAMA Pediatr.* 2016;170 (9):894-902.

Butow KW, Zwahlen RA, Morkel JA, Naidoo S. Pierre Robin sequence: subdivision, data, theories, and treatment—Part 3: prevailing controversial theories related to Pierre Robin sequence. *Ann Maxillofac Surg.* 2016;6:38-43.

Caouette-Laberge L, Bayet B, Larocque Y. The Pierre Robin sequence: review of 125 cases and evolution of treatment modalities. *PlastReconstrSurg.* 1994;93(5):934-42.

Carey JC, Fineman RM, Ziter FA. The Robin sequence as a consequence of malformation, dysplasia, and neuromuscular syndromes. *J Pediatr.* 1982;101:858-64.

Carpenter RG, Irgens LM, Blair PS, England PD, Fleming P, Huber J, et al: Sudden unexplained infant death in 20 regions in Europe: case control study. *Lancet* 363: 185e191, 2004

Cohen Jr MM. Robin sequence and complexes: Robin sequences and complexes: causal heterogeneity and pathogenetic/phenotypic variability. *Am. J. Med. Genet.* 1999; 84:311-5.

Cohen MM. Syndromes with cleft lip and cleft palate. *Cleft Palate J* 1978;15(4):306–28.

Cole A, Lynch P, Slator R.A new grading of Pierre Robin sequence. *CleftPalateCraniofac J.* 2008;45(6):603-6.

Costa MA, Tu MM, Murage KP, Tholpady SS, Engle WA, Flores RL. Robin sequence: mortality, causes of death, and clinical outcomes. *PlastReconstrSurg.* 2014;134(4):738-45.

Cote A, Fanous A, Almajed A, Lacroix Y. Pierre Robin sequence: review of diagnostic and treatment challenges. *Int J PediatrOtorhinolaryngol.* 2015;79(4):451-64.

Couly G,CheronG, De BlicJ, Despres C, Cloup M, Hubert PH. Le syndrome de Pierre Robin: classification et nouvelle approche thérapeutique. *Arch Fr Pediatr.* 1988;45(8):553–9.

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

Daskalogiannakis J, Ross RB, Tompson BD. The mandibular catch-up growth controversy in Pierre Robin sequence. *Am J OrthodDentofacOrthop.* 2001;120(3):280–5.

De Buys Roessingh AS, Herzog G, Hohlfield J. Respiratory distress in Pierre Robin: successful use of pharyngeal tube. *J Pediatr Surg.* 2007;42:1495-9.

Demke J, Bassim M, Patel MR, Dean S, Rahbar R, van Aalst JA, Drake A. Parental perceptions and morbidity: tracheostomy and Pierre Robin sequence. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008;72(10):1509-16.

Dixon MJ. Treacher Collins syndrome. *Hum Mol Gen.* 1996;5:1391-3.

Elliot MA, Studen-Pevovich 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.

Fairbairn P. Suffocation in an infant from retraction of the base of the tongue, connected with defect of the frenulum. *J. Med. Sci.* 1846;6:280–281.

Flores RL, Tholpady SS, Sati S, Fairbanks G, Soca J, Choi M, Havlik RJ. The surgical correction of Pierre Robin sequence: mandibular distraction osteogenesis versus tongue-lip dhesion. *Plast Reconstr Surg.* 2014;133(6):1433-9.

Gangopadhyay N, Mendonca DA, Woos AS. Pierre Robin sequence. *Seminars in Plastic Surgery.* 2012;26(2):076-082.

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(2):1817-21.

Gómez OJ, Barón OI, Peñarredonda ML. Pierre Robin Sequence: An Evidence-Based Treatment Proposal. *J Craniofac Surg.* 2018;29(2):332-338.

Gomez-Ospina N, Bernstein JA. Clinical, cytogenetic, and molecular outcomes in a series of 66 patients with Pierre Robin sequence and literature review: 22q11.2 deletion is less common than other chromosomal anomalies. *Am J Med Genet Part A.* 2016;170(4):870–80.

Guidice A, Barone S, Belhous K, Morice A, Souper V, Bennardo F, Boddart N, Vasquez MP, Abadie V, Picard A. Pierre Robin sequence: A comprehensive narrative review of the literature over time. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2018;119(5):419-428.

Hammoudeh J, Bindingavele VK, Davis B, Davidson Ward SL, Sanchez-Lara PA, Kleiber G, Nazarian Mobin SS, Francis CS, Urata MM. Neonatal and infant mandibular distraction as an alternative to tracheostomy in severe obstructive sleep apnea. *Cleft Palate Craniofac J.* 2012;49(1):32-8.

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

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

Hong P, Brake MK, Cavanagh JP, Bezuhly M, Magit AE. Feeding and mandibular distraction osteogenesis in children with Pierre Robin sequence: A case series of functional outcomes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76(3):414-8.

Hong P, Bezuhly M, Mark Taylor S, Hart RD, Kearns DB, Corsten G. Tracheostomy versus mandibular distraction osteogenesis in Canadian children with Pierre Robin sequence: a comparative cost analysis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;41(3):207-14.

Humphries LS, Roy T, Huang A, Collins J, Baroody FM, Reid RR. Airway Morphological Changes in Pierre Robin Sequence: A Retrospective Study. *Cleft Palate Craniofac J*. 2020 [Epub ahead of print].

Izumi K, Konczal L, Mitchell AL, Jones MC. Underlying genetic diagnosis of Pierre Robin sequence: retrospective chart review at two children's hospitals and a systematic literature review. *J Pediatr*. 2012;160(4):645-50.

Joseph J. Pierre Robin Sequence/Pierre Robin malformation. *Asian J Nurs Educ Res*. 2016;6(2):265.

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

Khansa I, Hall C, Madhoun LL, Splaingard M, Baylis A, Kirschner RE, Pearson GD. Airway and feeding outcomes of mandibular distraction, tongue-lip adhesion, and conservative management in Pierre Robin sequence: A prospective study. *Plast Reconstr Surg* 2017;139(4):975e–983e.

Kohan E, Hazany S, Roostaeian J, Allam K, Head C, Wald S, Vyas R, Bradley JP. Economic advantages to a distraction decision tree model for management of neonatal upper airway obstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(5):1652-54.

Lee JJ, Thottam PJ, Ford MD, Jabbour N. Characteristics of sleep apnea in infants with Pierre-Robin sequence: is there improvement with advancing age? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(12):2059–67.

Li KK, Riley RW, Guilleminault C. An unreported risk in the use of home nasal continuous positive airway pressure and home nasal ventilation in children – midface hypoplasia. *Chest*. 2000;117(3):916–8.

Li WY, Poon A, Courtemanche D, Verchere C, Robertson S, Bucevska M, Malic C, Arneja JS. Airway Management in Pierre Robin Sequence: the Vancouver Classification. *Plast Surg* 2017;25:14–20.

- MacLean JE, Fitzsimons D, Fitzgerald DA, Waters KA. The spectrum of sleep disordered breathing symptoms and respiratory events in infants with cleft lip and/or palate. *Arch Dis Child*. 2012;97(12):1058–63.
- Marques IL, de Sousa TV, Carneiro AF, Peres SP, Barbieri MA, Bettiol H. Seqüência de Robin – protocolo único de tratamento. *J Pediatr*. 2005;81:14-22.
- Marques IL, Sousa TV, Carneiro AF, Barbieri MA, Bettiool H, Gutierrez MRP. Clinical experience with infants with Robin sequence: a prospective study. *Cleft Palate Craniofacial J*. 2001;38(2):171-178.
- Marques IL, Barbieri MA, Bettiol H. Etiopathogenes isoflisolated Robin Sequence. *CleftPalateCraniofac J*. 1998;35(6):517-25.
- Marques IL, Monteiro LC, de Souza L, Bettiol H, Sasaki CH, Assumpção Costa R. Gastroesophageal Reflux in Severe Cases of Robin Sequence Treated With Nasopharyngeal Intubation. *Cleft Palate Craniofac J*. 2009;46(4):448-53.
- Marques IL, Peres SP, Bettiol H, Barbieri MA, Andrea M, De 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, Prado-Oliveira R, Leirião VH, Jorge JC, de Souza L. Clinical and Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing in Robin Sequence Treated With Nasopharyngeal Intubation: The Importance of Feeding Facilitating Techniques. *CleftPalateCraniofac J*. 2010;47(5):523-9.
- Milan M, Astolfi G, Volpato S, Garini GP, Clementi M, Teconi R, Boni S, Calzolari E. 766 cases of oral cleft in Italy. *Eur J Epidemiol* 1994;10(3):317-24.
- Miller CK, Willging JP. The implications of upper-airway obstruction on successful infant feeding. *Semin. Speech Lang*. 2007;28(3):190-203.
- Mondini CC, Marques IL, Fontes CM, Thomé S. Nasopharyngeal intubation in Robin sequence: technique and management. *CleftPalateCraniofac J*. 2009;46(3):258-61.
- Murage KP, Tholpady SS, Friel M, Havlik RJ, Flores RL. analysis of mandibular distraction osteogenesis for the treatment of Pierre Robin sequence. *PlastReconstrSurg*. 2013 Aug;132(2):419-21.
- Nassar E, Marques IL, Trindade AS Jr, Bettiol H. Feeding-Facilitating Techniques for the Nursing Infant With Robin Sequence. *CleftPalateCraniofac J*. 2006;43:55-60.
- Paes EC, Fouché JJ, Muradin MS, Speleman L, Kon M, Breugem CC. Tracheostomy versus mandibular distraction osteogenesis in infants with Robin sequence: a comparative cost analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014;52(3):223-9.
- Papoff P, Guelfi G, Cicchetti R, Caresta E, Cozzi DA, Moretti C, Midulla F, Miano S, Cerasaro C, Cascone P. Outcomes after tongue–lip adhesion or mandibular

- distraction osteogenesis in infants with Pierre Robin sequence and severe airway obstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2013;42(11):1418-23.
- Paula RG, Alonso N, Curado TAF, Paula TMG, Rosis RG, Rosis RG, Colorado CE. Relação entre sequência de Robin e síndrome de Stickler: importância do diagnóstico precoce. *Rev Bras Cir Craniomaxilofac*. 2010;13(3):132-8.
- Pautrat J, Khirani S, Boulé M, Ramirez A, Beydon N, Fauroux B. Dioxide levels during polygraphy in children with sleep-disordered breathing. *Sleep Breath*. 2015;19(1):149-57.
- Poets CF, Koos B, Reinert S, Wiechers C. The Tübingen palatal plate approach to Robin sequence: Summary of current evidence. *J Craniomaxillofac Surg*. 2019;47(11):1699-705.
- Printzlau A, Andersen M. Pierre Robin sequence in Denmark: a retrospective population-based epidemiological study. *Cleft Palate Craniofac J*. 2004;41:47-52.
- Rachmiel A, Nseir S, Emodi O, Aizenbud D. External versus internal distraction devices in treatment of obstructive sleep apnea in craniofacial anomalies. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2014;2(7):e188.
- Randall P, LaRossa D, McWilliams BJ, Cohen M, Solot C, Jawad AF. Palatal length in cleft palate as a predictor of speech outcome. *Plast Reconstr Surg*. 2000;106(6):1254-9.
- Rathé M, Rayyan M, Schoenaers J, Dormaar JT, Breuls M, Verdonck A, Devriendt K, Poorten VV, Hens G. Pierre Robin sequence: management of respiratory and feeding complications during the first year of life in a tertiary referral centre. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(8):1206-12.
- Robin P. Glossoptosis due to atresia and hypotrophy of the mandible. *Am J Dis Child*. 1934;48:541-7.
- Robin P. La chute de la base de la langue considerée comme une nouvelle cause de gêne dans la respiration nasopharyngienne. *Bull Acad Med Paris* 1923;89(3):37.
- Rogers GF, Murthy AS, LaBrie RA, Mulliken JB. The GILLS score: Part I. Patient selection for tongue-lip adhesion in Robin sequence. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128:243-51
- Salmen ICDM, Marques IL. In situ and home care nasopharyngeal intubation improves respiratory condition and prevents surgical procedures in early infancy of severe cases of Robin sequence. *Biomed Res Int*. 2015;608905:1-6.
- Salmen ICDM. Avaliação da dificuldade respiratória na sequência de Robin: estudo clínico e polissonográfico no HRAC-USP. [Dissertação - Doutorado] Bauru: Universidade de São Paulo; 2015.

- Salmen ICDM. Estudo retrospectivo dos lactentes internados no HRAC-USP. [Dissertação] Bauru: Universidade de São Paulo; 2011.
- Scambler PJ, Kelly D, Lindsay E, Williamson R, Goldberg R, Shprintzen R, Wilson DI, Goodship JA, Cross IE, Burn J. Velo-cardio-facial syndrome associated with chromosome 22 deletions encompassing the DiGeorge locus. *Lancet*. 1992;339(8802):1138–9
- Scott AR, Mader NS. Regional variations in the presentation and surgical management of Pierre Robin sequence. *Laryngoscope*. 2014;124(12):2818-25.
- Scott AR, Tibesar RJ, Sidman JD. Pierre Robin sequence: evaluation, management, indications for surgery, and pitfalls. *Otolaryngol Clin North Am*. 2012;45(3):695-710.
- 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(2):1812-6.
- Sher AE. Mechanisms of airway obstruction in Robin sequence: implications for treatment. *Cleft Palate Craniofac J*. 1992;29(3):224-31.
- Shprintzen RJ. The Implications of the diagnosis of Robin Sequence. *Cleft Palate Craniofac J*. 1992;29(3):205-9.
- Snead MP, Yates JR. Clinical and molecular genetics of Stickler syndrome. *J Med Genet*. 1999;36(5):353–9.
- Sousa TV, Marques IL, Carneiro AF, Bettiol H, Freitas JA. Nasopharyngoscopy in Robin sequence: clinical and predictive value. *Cleft Palate Craniofac J*. 2003;40(6):618-23.
- Trey L, Niedermann E, Ghelfi D, Gerber A, Gysin C. Pediatric tracheotomy: a 30-year experience. *J Pediatr Surg*. 2013;48(7):1470-5.
- Troulis MJ, Kaban LB. Complications of mandibular distraction osteogenesis, Oral and Maxillo facial Surgery Clinics. 2003;15(2):251–264.
- Van Lieshout MJ, Joosten KF, Mathijssen IM, Koudstaal MJ, Hoeve HL, van der Schroeff MP, et al: Robin sequence: a European survey on current practice patterns. *J Craniomaxillofac Surg* 43(8): 1626e1631, 2015
- Van Lieshout MJ, Joosten KF, Mathijssen IM, Koudstaal MJ, Van der Schroeff MP. Non-surgical and surgical interventions for airway obstruction in children with Robin sequence. *J Cranio maxillo fac Surg*. 2016;44(12):1871-1879.
- Vatlach S, Maas C, Poets CF. Birth prevalence and initial treatment of Robin sequence in Germany: a prospective epidemiologic study. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9:9.

Vegter F, Hage JJ, Mulder JW. Pierre Robin syndrome: mandibular growth during the first year of life. *Ann Plast Surg.* 1999;42(2):154–7.

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

APÉNDICES

APÊNDICE A - Formulário de Pesquisa.

1) Identificação			
Nome:	RG:		
Idade:	Data Nasc.: ____ / ____ / ____		
Sexo: () Feminino () Masculino	Procedência:		
Peso:	Comprimento:		
DIH:	DAH:	Peso Alta:	
2) Quadro Clínico	Sim	Não	Especificar
SPRI	()	()	
SPR associada síndrome	()	()	
SPR associada síndrome não conhecida	()	()	
3) Fissura Palato	() Sim	() Não	
4) Motivo internação hospitalar	Sim	Não	
Insuficiência respiratória obstrutiva	()	()	
Disfagia	()	()	
Crises cianose	()	()	
Apnéia	()	()	
Convulsão	()	()	
Pneumonia	()	()	
Outro	()	()	

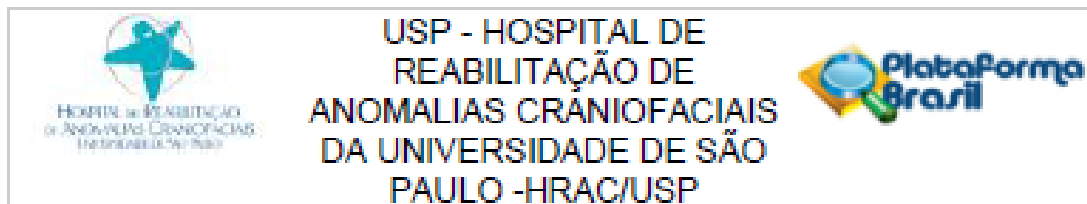
5) Nasofaringoscopia	Sim	Não	
Tipo 1	()	()	
Tipo 2	()	()	
Tipo 3	()	()	
Tipo 4	()	()	
Ignorado	()	()	
6) Sintomas respiratórios - Dificuldade respiratória	Sim	Não	
Leve	()	()	
Moderada	()	()	
Grave	()	()	
7) Procedimento para alívio obstrução respiratória -	Sim	Não	Especificar
PP	()	()	
INF	()	()	
Traqueostomia	()	()	
Outro	()	()	
8) Procedimentos utilizados	Sim	Não	
Oxigenioterapia inalatória	()	()	
Intubação traqueal	()	()	
Ventilação mecânica	()	()	
CPAP	()	()	
Gastrostomia	()	()	
Funduplicatura	()	()	

9) Internação UTI - 1ª Data Internação: () Sim () Não / Data Alta:			
2ª Data Internação: () Sim () Não / Data Alta:			
10) Motivo Internação UTI	Sim	Não	
Insuficiência respiratória obstrutiva	()	()	
Outro tipo insuficiência respiratória	()	()	
Pneumonia	()	()	
Sepses	()	()	
Apnéia	()	()	
Convulsão	()	()	
PO traqueostomia	()	()	
PO gastrostomia	()	()	
11) Tempo de Internação UTI	() 1-5 dias	() 6-10 dias	
	() 11-15 dias	() > 15 dias	
12) Suporte Nutricional	Sim	Não	
Enteral	()	()	
Oral	()	()	
Parenteral	()	()	
T uso sonda	()	()	
13) Disfagia	Sim	Não	Resultado:

Clínica	()	()	
VED	()	()	
Videofluoroscopia	()	()	
14) DRGE	Sim	Não	Resultado:
Clínico	()	()	
Phmetria	()	()	
EED	()	()	
15) Complicações	Sim	Não	Especificar:
Broncoaspiração	()	()	
Pneumonia	()	()	
Sepses	()	()	
Choque	()	()	
Complicações traqueostomia	()	()	
Convulsão	()	()	
Outros	()	()	
16) Óbito	() Sim	() Não	
17) Causa definida	() Sim	() Não	
18) Reinternações:			
1ª DI	DA	Diagnósticos:	

2ª DI	DA	Diagnósticos:

ANEXOS

ANEXO A - Parecer consubstanciado do CEP**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Evolução do tratamento de lactentes com Sequência de Pierre Robin e comparação entre 3 coortes (1997-1998; 2003-2008; 2016-2018).

Pesquisador: ROBERTA GARCIA DE ROSIS CASTILHO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 17400819.3.0000.5441

Instituição Proponente: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

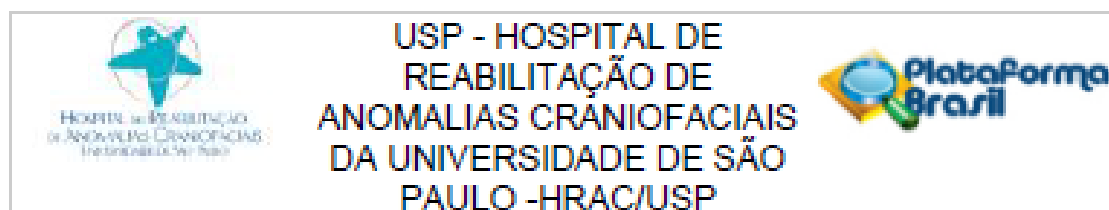
DADOS DO PARECER

Numero do Parecer: 3.545.310

Apresentação do Projeto:

Trata-se da 2ª versão de um projeto de Dissertação intitulado: "Evolução do tratamento de lactentes com Sequência de Pierre Robin-comparação entre 3 coortes (1997-1998; 2003-2008; 2016-2018)", de autoria de Roberta Garcia de Rosis Castilho, sob orientação da Profa. Dra. Ilza Lazarini Marques e co-orientação da Profa. Dra. Isabel Cristina D. M. Salmen. O projeto apresenta como resumo: "A sequência de Pierre Robin (SPR) é caracterizada por uma tríade de sinais clínicos: micrognatia, glossoptose e obstrução das vias aéreas superiores. Frequentemente está ainda associada a fissura palatina, sendo a fissura em "U" a forma mais comumente relacionada à tríade. A SPR é uma entidade clínica heterogênea, podendo ser encontrada como doença isolada ou em associação com outras síndromes, com sintomas mais pronunciados e envolvimento sistêmico. Clinicamente, os pacientes com SPR apresentam além da tríade diagnóstica e a fissura palatina (presente na grande maioria dos casos), comprometimento respiratório em graus variáveis, problemas na alimentação e dificuldades na fala. Devido à importância clínica da SPR, é fundamental saber reconhecer os principais sintomas envolvidos na doença e intervir o mais precocemente possível, a fim de melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Sendo assim, o diagnóstico precoce e uma avaliação completa do paciente com SPR é imprescindível para definir o

Endereço: Rua Sílvio Marchioni, 3-20
 Bairro: Vila Nova Cidade Universitária CEP: 17.012-000
 UF: SP Município: BAURU
 Telefone: (14)3235-8421 Fax: (14)3234-7818 E-mail: ce@hrac@usp.br



Continuação do Parecer: 3.546.310

tratamento terapêutico mais adequado para cada paciente, sendo que este pode ser conservador ou cirúrgico. Até o momento, não existe uma padronização na terapêutica, concluindo-se que mais estudos são necessários para definição de protocolos de atendimento. Esta revisão tem como objetivo descrever as características da população de lactentes com Sequência de Pierre Robin Internados no HRAC-USP, no período de Janeiro de 2016 até Dezembro de 2018, comparando os resultados com os estudos de coorte de Marques (2001) e Salmen (2011), e identificar as variáveis que estão associadas ao tratamento. Trata-se de um estudo retrospectivo que será desenvolvido no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC), na cidade de Bauru, Estado de São Paulo. Os critérios de Inclusão serão: avaliação dos prontuários de pacientes com Sequência de Robin Isolada ou com síndromes ou malformação associada, admitidos para tratamento no HRACUSP, nos primeiros seis meses de vida, no período de Janeiro de 2016 a Dezembro de 2018; presença de micrognatia, glossoptose, com ou sem a presença de fissura de palato e presença ou ausência de síndromes associadas a SPR."

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos apresentados pela autora foram:

Objetivo Primário:

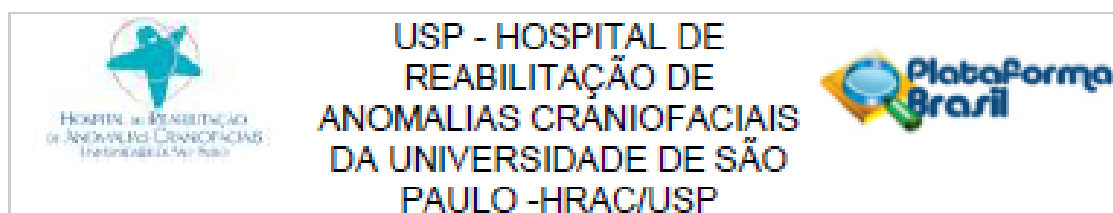
Descrever as características da população de lactentes com Sequência de Pierre Robin Internados no HRAC-USP, no período de Janeiro de 2016 até Dezembro de 2018, comparando os resultados com os estudos de coorte de Marques (2001) e Salmen(2011), e identificar as variáveis que estão associadas ao tratamento.

Objetivo Secundário:

No período de Janeiro de 2016 a Dezembro de 2018:

- Verificar e comparar a Idade, sexo e a procedência dos pacientes na primeira Internação e o tempo médio de hospitalização;
- Documentar a presença, tipo e frequência das Síndromes associadas a Sequência de Pierre Robin;
- Verificar o tipo de obstrução respiratória, sua correlação com as manifestações clínicas e sua correlação com a presença ou não de síndromes;
- Verificar o tipo de tratamento definitivo instituído para alívio da obstrução respiratória alta e as evoluções de tratamento definitivo;

Endereço: Rua Sílvio Marchioni, 3-20
 Bairro: Vila Nova Cidade Universitária CEP: 17.012-400
 UF: SP Município: BAURU
 Telefone: (14)3235-8421 Fax: (14)3234-7818 E-mail: cephrac@usp.br



Continuação do Parecer: 3.546.310

- Correlacionar o tipo de tratamento definitivo com o tipo de obstrução e a presença ou não de síndromes;
- Investigar a ocorrência de disfagia, correlacionando com o tipo de obstrução respiratória, tipo de tratamento instituído e presença ou não de síndrome;
- Verificar a ocorrência de complicações e comorbidades;
- Verificar a frequência e causa de óbitos;
- Comparar os resultados da coorte estudada (Janeiro de 2016 até Dezembro de 2018) com os resultados dos estudos de Marques (2001) e Salmen (2011).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os Riscos e Benefícios apresentados pela autora foram:

Riscos:

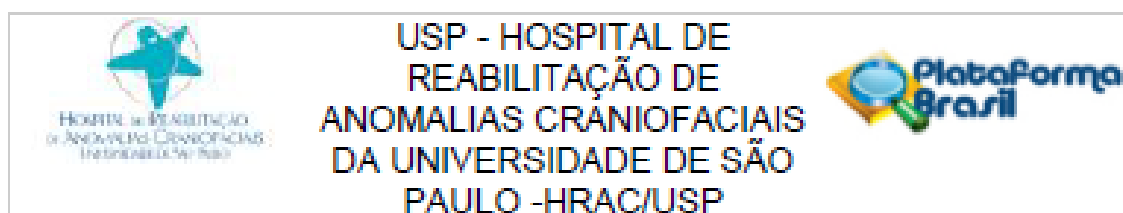
A pesquisa poderá acarretar em riscos mínimos para os pacientes ou para a Instituição, pois todas as pesquisas, mesmo as com dados secundários, não estão isentas de riscos.

Essa pesquisa envolve seres humanos **INDIRETAMENTE** (com uso de fontes secundárias de dados: avaliação de prontuários médicos, através de um formulário em anexo no Projeto de Pesquisa), assim, os riscos são mínimos, pois esperamos que não ocorra quebra de confidencialidade. Não haverá nenhuma exposição de imagem (radiografia ou fotografia de prontuário) ou exposição de informações pessoais, não haverá entrevista com pacientes, sendo assim, evitamos riscos aos participantes da pesquisa, evitando causar constrangimentos ou trazer à memória experiências ou situações vividas que causam sofrimento psíquico, físico, intelectual, social, cultural ou espiritual destes.

Benefícios:

A pesquisa será de grande benefício já que irá atualizar os dados dos pacientes internados no HRAC-USP e irá descrever as características da população de lactentes com Sequência de Pierre Robin internados no HRAC-USP, comparando 3 coortes: no período de Janeiro de 2016 até Dezembro de 2018, comparando os resultados com os estudos de Marques (2001) e Salmen (2011), e identificar as variáveis que estão associadas ao tratamento. Os benefícios se estenderão, ainda, aos futuros clientes que serão atendidos no HRAC-USP para tratamento da Sequência de Pierre Robin, uma vez que a pesquisa possibilitará demonstrar a necessidade de maiores atenções

Endereço: Rua Sílvio Marchioni, 3-20
 Bairro: Vila Nova Cidade Universitária CEP: 17.012-600
 UF: SP Município: BAURULI
 Telefone: (14)3235-8421 Fax: (14)3234-7818 E-mail: cephrac@usp.br



Continuação do Parecer: 3.548.310

no seguimento, acompanhamento e tratamento destes pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa possui mérito científico, certamente contribuirá para a atualização do protocolo de tratamento utilizado para as crianças com Sequência de Pierre Robin.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos apresentados pela autora foram:

- 1) Carta de encaminhamento;
- 2) Formulário HRAC;
- 3) Folha de Rosto da Plataforma Brasil;
- 4) Justificativa de Dispensa de TCLE;
- 5) Termo de Compromisso, Confidencialidade e Autorização de Utilização de Dados em Projetos de Pesquisa;
- 6) Termo de Compromisso de Tornar Públicos os Resultados da Pesquisa e Destinação de Materiais ou Dados Coletados;
- 7) Termo de Compromisso do Pesquisador Responsável.

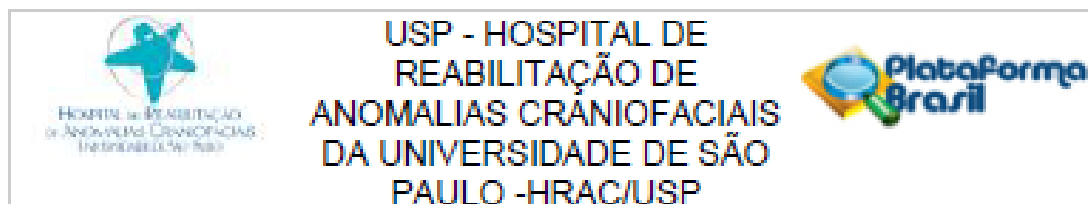
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto estava sob pendência para as correções das seguintes inadequações:

1) Riscos e Benefícios:

Com relação ao item riscos, a autora descreve que não haverá riscos, pois não ocorrerá a quebra de confidencialidade. Solicito que modifique para: "Riscos mínimos", pois trata-se de dados secundários, podendo ocorrer quebra de confidencialidade. Vale ressaltar que todas as pesquisas, mesmo as com dados secundários, não estão isentas de riscos. **PENDÊNCIA ATENDIDA:** a autora modificou a redação deste item para: "A pesquisa poderá acarretar em riscos mínimos para os pacientes ou para a Instituição, pois todas as pesquisas, mesmo as com dados secundários, não estão isentas de riscos. Essa pesquisa envolve seres humanos **INDIRETAMENTE** (com uso de fontes secundárias de dados: avaliação de prontuários médicos, através de um formulário em anexo no Projeto de Pesquisa), assim, os riscos são mínimos, pois esperamos que não ocorra quebra de confidencialidade. Não haverá nenhuma exposição de imagem (radiografia ou fotografia de prontuário) ou exposição de informações pessoais, não haverá entrevista com pacientes, sendo

Endereço: Rua Sílvio Marchioni, 3-20
 Bairro: Vila Nova Cidade Universitária CEP: 17.012-900
 UF: SP Município: BAURUR
 Telefone: (14)3235-8421 Fax: (14)3234-7818 E-mail: cephrac@usp.br



Continuação do Parecer: 3.548.310

assim, evitamos riscos aos participantes da pesquisa, evitando causar constrangimentos ou trazer à memória experiências ou situações vividas que causam sofrimento psíquico, físico, intelectual, social, cultural ou espiritual destes."

2) Plataforma Brasil:

No item Desenho, não colocar o resumo, apenas descrever a abordagem (desenho) do estudo, por exemplo: retrospectivo, prospectivo, quantitativo, qualitativo, entre outros. PENDÊNCIA ATENDIDA: a autora modificou a redação deste item para: "Trata-se de um estudo retrospectivo que será desenvolvido no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC), na cidade de Bauru, Estado de São Paulo."

3) Adequar o cronograma devido as alterações que serão realizadas. PENDÊNCIA ATENDIDA: a autora anexou novo cronograma com as datas ajustadas.

As pendências foram corrigidas, desta forma, sugiro ao CEP a aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

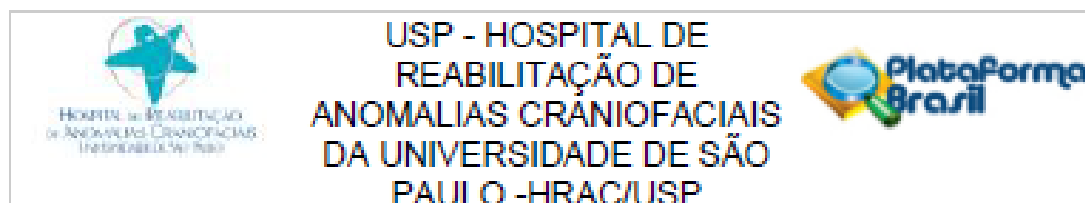
O pesquisador deve atentar que o projeto de pesquisa aprovado por este CEP refere-se ao protocolo submetido para avaliação. Portanto, conforme a Resolução CNS 466/12, o pesquisador é responsável por "desenvolver o projeto conforme delineado", se caso houver alterações nesse projeto, este CEP deverá ser comunicado em emenda via Plataforma Brasil, para nova avaliação.

Cabe ao pesquisador notificar via Plataforma Brasil o relatório final para avaliação. Os Termos de Consentimento Livre e Esclarecidos e/ou outros Termos obrigatórios assinados pelos participantes da pesquisa deverão ser entregues ao CEP. Os relatórios semestrais devem ser notificados quando solicitados no parecer.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: Rua Sílvio Marchioni, 8-20
 Bairro: Vila Nova Cidade Universitária CEP: 17.012-000
 UF: SP Município: BALURU
 Telefone: (14)3235-8421 Fax: (14)3234-7818 E-mail: cephrac@usp.br



Continuação do Parecer: 3.548.310

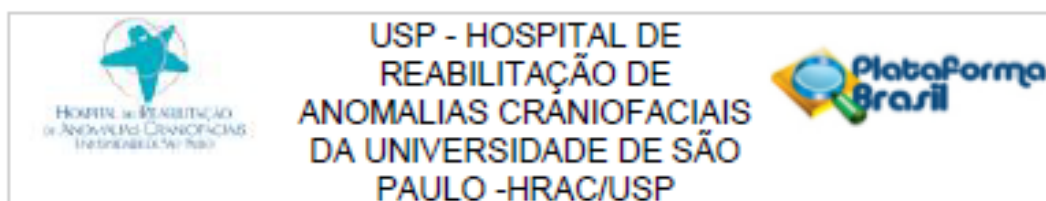
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1385896.pdf	20/08/2019 13:38:31		Aceito
Outros	Oficio_Pendencia_CEP_Roberta.pdf	20/08/2019 13:35:59	ROBERTA GARCIA DE ROSIS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP_MODIFICADO.pdf	20/08/2019 13:34:49	ROBERTA GARCIA DE ROSIS CASTILHO	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_EXECUCAO_PROJETO_ARRUMADO.pdf	20/08/2019 13:32:29	ROBERTA GARCIA DE ROSIS	Aceito
Outros	Checklist_Prot_Pesq_65_2019.pdf	15/07/2019 12:30:14	Rafael Mattos de Deus	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_CEP_ROBERTA.pdf	05/07/2019 22:14:35	ROBERTA GARCIA DE ROSIS CASTILHO	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_EXECUCAO_DO_PROJETO_E_ORCAMENTO.pdf	03/07/2019 13:17:38	ROBERTA GARCIA DE ROSIS	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	02/07/2019 17:08:08	ROBERTA GARCIA DE ROSIS	Aceito
TCE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Justif_Dispensa_TCLE.pdf	02/07/2019 17:07:43	ROBERTA GARCIA DE ROSIS CASTILHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Form_Cadastro_HRAC.pdf	02/07/2019 17:06:57	ROBERTA GARCIA DE ROSIS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_Encaminham.pdf	02/07/2019 17:06:30	ROBERTA GARCIA DE ROSIS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_COMPROMISSO_CONFIDENCIALIDADE_UTILIZACAO_DADOS_EM_PROJETO_PESQUISA_CONT.pdf	02/07/2019 14:48:08	ROBERTA GARCIA DE ROSIS CASTILHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_COMPROMISSO_CONFIDENCIALIDADE_UTILIZACAO_DADOS_EM_PROJETO_PESQUISA.pdf	02/07/2019 14:46:11	ROBERTA GARCIA DE ROSIS CASTILHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_compromisso_tomar_publico_re_sultados_pesquisa.pdf	02/07/2019 14:43:37	ROBERTA GARCIA DE ROSIS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_COMPROMISSO_PESQUISADOR_RESPONSAVEL.pdf	29/06/2019 13:07:09	ROBERTA GARCIA DE ROSIS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP_ROBERTA_GRC.pdf	25/06/2019 14:57:50	ROBERTA GARCIA DE ROSIS CASTILHO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Rua Sílvio Marchioni, 3-20
 Bairro: Vila Nova Cidade Universitária CEP: 17.012-900
 UF: SP Município: BAURU
 Telefone: (14)3235-8421 Fax: (14)3234-7818 E-mail: cep@hrac.usp.br



Continuação do Parecer: 3.545.310

Não

BAURU, 30 de Agosto de 2019

Assinado por:
Renata Pacielle Yamashita
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Sílvio Merchione, 3-20
Bairro: Vila Nova Cidade Universitária CEP: 17.012-600
UF: SP Município: BAURU
Telefone: (14)3235-8421 Fax: (14)3234-7818 E-mail: cephrac@usp.br