

Aspectos multidisciplinares e manifestações clínicas secundárias da sequência de Pierre Robin: uma revisão integrativa

Multidisciplinary aspects and secondary clinical manifestations of Pierre Robin sequence: an integrative review

Aluisio Eustáquio de Freitas Miranda-Filho^{1*}
<https://orcid.org/0000-0002-1348-322X>

Luiza Moraes Moraes Ormeneze de Oliveira^{2*}
<https://orcid.org/0000-0003-4687-6414>

Marcelo Oliveira Lemos de Camargo^{3*}
<https://orcid.org/0000-0002-7186-6456>

Heloisa de Sousa Gomes Rodrigues^{4*}
<https://orcid.org/0000-0002-0065-9556>

Adriana Boeri Freire Tamburini^{5*}
<https://orcid.org/0000-0002-0153-3875>

Maristela Soares Swerts Pereira^{6*}
<https://orcid.org/0000-0002-4915-3265>

Arislane Andrade Baldim^{7*}
<https://orcid.org/0000-0002-9785-2749>

Nádia Carolina Teixeira Marques^{8*}
<http://orcid.org/0000-0001-5046-2906>

Resumo

Introdução: A Sequência de Pierre Robin (SPR) é caracterizada por micrognatia, glossoptose, e presença de fissura palatina, acarretando, como consequências desta alteração, comprometimento respiratório e dificuldade em se alimentar. No entanto, os sinais clínicos secundários relacionados a esta doença, bem como, a relevância do atendimento multidisciplinar e da capacitação dos cuidadores raramente são discutidos na literatura. **Objetivo:** Realizar uma revisão integrativa acerca das manifestações clínicas secundárias e dos aspectos multidisciplinares relacionados à SPR. **Materiais e Métodos:** Para tanto, um levantamento bibliográfico sobre o tema foi realizado nas bases de dados de literatura científica *Pubmed*, *Scielo*, *BVS-Lilacs* e *BBO*, incluindo desde de revisões de literatura, relatos de casos, estudos prospectivos e retrospectivos, estudos clínicos randomizados a revisões sistemáticas e meta-análises, publicadas entre janeiro de 2014 e dezembro de 2019 em língua inglesa ou portuguesa. Investigações moleculares ou estudos em animais, ausência do termo “*Pierre Robin*” no título e/ou resumo, bem como, artigos não acessíveis na íntegra, ou trabalhos cujo tema principal divergia da questão norteadora proposta (“*Quais são as manifestações clínicas secundárias e os aspectos multidisciplinares relacionados à Sequência de Pierre Robin?*”), foram excluídos da análise. Os achados dos estudos selecionados pelos critérios pré-estabelecidos foram discutidos de maneira descritiva. **Resultados:** Inicialmente 108 artigos foram encontrados no levantamento bibliográfico, e destes, 28 artigos responderam o propósito desta revisão. Os aspectos multidisciplinares relacionados à SPR incluíram os seguintes tópicos:

* Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS, Minas Gerais, Brasil.

¹ E-mail: aluisiomiranda@hotmail.com.br

² E-mail: luizaormeneze@hotmail.com

³ E-mail: marcelolemoscamargo@gmail.com

⁴ E-mail: heloisa.rodrigues@unifenas.br

⁵ E-mail: adriana.tamburini@unifenas.br

⁶ E-mail: maristela.pereira@unifenas.br

⁷ E-mail: arislane.baldim@unifenas.br

⁸ E-mail: nadiaodontologia@yahoo.com.br

diagnóstico, etiopatogenia da doença, taxa de mortalidade dos pacientes, avaliação dimensional da fissura e importância da promoção do autocuidado. As manifestações clínicas secundárias da doença compreenderam anomalias dentárias e alterações ósseas, musculares e cardíacas. **Conclusão:** Os aspectos multidisciplinares relacionados à SPR mostraram a complexidade do diagnóstico e etiopatogenia dessa alteração, o maior risco de mortalidade e fissuras palatinas mais extensas em indivíduos acometidos, bem como, a necessidade da promoção de autocuidado aos familiares de bebês com SPR para redução dos riscos de complicações e aumento qualidade de vida desses pacientes. Enquanto que, as malformações dentárias e/ou ósseas, musculares e cardíacas, caracterizadas como manifestações clínicas secundárias da SPR, podem se apresentar como um fator isolado ou compor uma condição sindrômica.

Palavras-chave: Fenda labial, fissura palatina, Síndrome de Pierre Robin.

Abstract

Introduction: Pierre Robin Sequence (PRS) is characterized by micrognathia, glossoptosis and cleft palate. Clinically, the consequences of this alteration include respiratory impairment and feeding difficulties. However, secondary clinical signs related to this condition, as well as the relevance of multidisciplinary care and the training of caregivers are rarely discussed in the literature. **Objective:** This study aimed to perform an integrative review about secondary clinical manifestations and multidisciplinary aspects related to the Pierre Robin Sequence PRS. **Material and Methods:** For this purpose, a bibliographic research on this topic was carried out in scientific literature databases *Pubmed*, *Scielo*, *BVS-Lilacs* and *BBO*, including from literature reviews, case reports, prospective and retrospective studies, randomized clinical studies to systematic reviews and meta-analyses, published between January 2014 and December 2019 in English or Portuguese. Molecular investigations and animal studies, absence of the term “*Pierre Robin*” in the title and/or abstract, as well as, impossibility of accessing the full text version, or articles with main theme diverging from the proposed research question (“*What are the secondary clinical manifestations and multidisciplinary aspects related to Pierre Robin Sequence?*”) were excluded from the analysis. The findings of the studies selected in terms of pre-established criteria were discussed in a descriptive way. **Results:** Initially, bibliographic research showed 108 articles, which 28 answered the purpose of this review. Multidisciplinary aspects related to the PRS included: diagnosis, etiopathogenesis of the disease, patient mortality rate, cleft dimensional evaluation and importance of promoting self-care. The secondary clinical manifestations of the disease consisted of dental anomalies and bone, muscle and cardiac alterations. **Conclusion:** The multidisciplinary aspects related to PRS showed the complexity of the diagnosis and etiopathogenesis of this disorder the higher risk of mortality and more extensive cleft palates in affected individuals, as well as the need to promote self-care to parents of babies with PRS in order to reduce the risks of complications and improve quality of life of these patients. Whilst dental and/or bone, muscle and cardiac malformations, characterized as secondary clinical manifestations of PRS, may feature an isolated factor or a syndromic condition.

Keywords: Cleft lip, cleft palate, Pierre Robin Syndrome.

Introdução

A Sequência de Pierre Robin (SPR) é uma condição composta por retro- ou micrognatia, glossoptose, e normalmente, presença de fissura palatina¹⁻¹⁰. As fissuras palatinas em pacientes com SPR são tradicionalmente descritas como formato de “U” ou “V”, sendo predominante a ocorrência de fissuras mais amplas (formato de “U”)^{1,4-7}. Popularmente, denomina-se o aspecto da tríade de Pierre

Robin como “formato da face com aparência de pássaro”^{11,12}. A prevalência da SPR varia entre 1:8000^{8,12-14} e 1:30000⁹ nascidos vivos.

Denomina-se Sequência de Pierre Robin, pois acredita-se que a micrognatia seja precursora da glossoptose e fissura, uma vez que ocorre um defeito primário na cartilagem de Meckel, precursora da mandíbula. A hipoplasia mandibular, subsequentemente, provoca aumento labial, posição anormal da língua, e

consequentemente, danos no fechamento dos processos palatinos^{1,4,6,8,15,16}. A SPR pode ocorrer de maneira isolada ou associada a outras anomalias e síndromes^{1-9,12,13,16-26}, sendo a Síndrome de Stickler a mais comum^{1-9,12,13,19,21,23,25}. O termo Síndrome de Pierre Robin se refere a associação da Sequência de Pierre Robin com uma síndrome conhecida¹. O índice de mortalidade é mais elevado nesta condição, em decorrência do grave comprometimento respiratório e risco de desnutrição^{8,17}.

A má-formação da SPR provoca diferentes graus de obstruções respiratórias e problemas alimentares, que exigem cuidados de uma equipe multidisciplinar e de cuidadores habilitados, principalmente no período neonatal^{3,5,8,14,27,28}. O tratamento varia de acordo com a severidade do comprometimento das vias aéreas e da capacidade alimentar, incluindo desde técnicas conservadoras a procedimentos cirúrgicos⁸. É consenso que esses problemas requerem diagnóstico precoce para a realização imediata do tratamento adequado, impedindo complicações que possam levar até a óbito^{8,13,17,19}.

Embora o comprometimento respiratório e a dificuldade alimentar, consequências do aspecto clínico da SPR, bem como, as respectivas alternativas de tratamento, estejam bastante consolidados^{2,3,5,8}, sinais clínicos secundários relacionados a esta doença raramente são investigados e discutidos. Assim como, a relevância do atendimento multidisciplinar e da capacitação dos cuidadores também é pouco evidenciada na literatura.

Revisões integrativas tem o potencial de promover os estudos de revisão em diversas áreas do conhecimento, mantendo o rigor metodológico das revisões sistemáticas, que estabelecem critérios sistemáticos para seleção de artigos, coleta e análise dos dados, e consequentemente produzem informações com evidências

científicas^{29,30}. Desta maneira, com o intuito de apresentar as particularidades de manifestações clínicas incomuns e enfatizar a importância da assistência multidisciplinar a esses pacientes, esta revisão integrativa poderá trazer contribuições importantes para o acolhimento integral e direcionamento para uma conduta de tratamento abrangente em todos os aspectos necessários.

Portanto, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão integrativa acerca das manifestações clínicas secundárias e dos aspectos multidisciplinares relacionados à Sequência de Pierre Robin.

Materiais e Métodos

A revisão integrativa da literatura foi realizada através de uma busca computadorizada nas bases de dados *Pubmed* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), *Scielo* (<https://scielo.org>), *BVS-Lilacs* (<https://bvsalud.org>) e *BBO* (<http://bases.bireme.br>), utilizando como estratégia de busca a combinação entre os descritores (MeSH/BVS-DECS): “*Cleft Lip*” AND/OR “*Cleft Palate*” AND “*Pierre Robin Syndrome*”. A questão norteadora desta revisão foi: “*Quais são as manifestações clínicas secundárias e os aspectos multidisciplinares relacionados à Sequência de Pierre Robin?*”.

Para realizar esta revisão, critérios metodológicos foram pré-estabelecidos, seguindo a Prática Baseada em Evidências^{29,30}. Na seleção de artigos considerou-se a inclusão, desde de revisões de literatura, relatos de casos, estudos prospectivos e retrospectivos, estudos clínicos randomizados (RCTs) a revisões sistemáticas e meta-análises, publicadas em língua inglesa ou portuguesa, entre janeiro de 2014 e dezembro de 2019 e disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: investigações moleculares; estudos em animais; ausência do termo “*Pierre Robin*” no título e/ou resumo; bem como, artigos não acessíveis na íntegra; ou trabalhos cujo tema principal divergia da

questão norteadora desta revisão, como: “comprometimento respiratório”, “dificuldade alimentar” e “alternativas de tratamentos” relacionados à SPR.

O levantamento dos artigos foi realizado em fevereiro de 2020, de maneira independente, por dois autores previamente treinados, que selecionaram uma lista inicial de referências. Para a determinação da amostra de artigos a serem analisados na íntegra, a seleção inicial de referências foi revisada de maneira conjunta pelos dois pesquisadores, aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão descritos, e em caso de divergências um terceiro avaliador estabeleceu o consenso.

Os trabalhos selecionados foram analisados na íntegra, e estudos que respondiam à questão norteadora desta revisão e investigavam “manifestações clínicas secundárias” e os “aspectos multidisciplinares” relacionados à SPR, foram tabulados em um instrumento pré-determinado, abordando: nome do autor (ano); tipo de estudo; país em que foi desenvolvido; idioma da publicação; título da obra; objetivo; e tema principal da investigação. A amostra final de artigos foi discutida de maneira descritiva.

Resultados

Por meio das estratégias de busca e aplicação dos filtros de inclusão foram encontrados 108 artigos, sendo obtidos predominantemente na base de dados *Pubmed* (90,7%), seguida pelas bases *BVS-Lilacs* e *BBO* (5,6%) e *Scielo* (3,7%). Após a leitura do título e resumo, 70 artigos foram eleitos e analisados na íntegra, e destes, 28 compuseram a análise final da revisão (Figura 1). Os aspectos multidisciplinares relacionados à SPR incluíram os seguintes tópicos: diagnóstico; etiopatogenia da doença; taxa de mortalidade dos pacientes; avaliação dimensional da fissura; e importância da promoção do autocuidado. As manifestações clínicas secundárias da doença compreenderam anomalias dentárias e alterações ósseas, musculares e cardíacas (Tabela 1). Os dados bibliográficos, a proposição e os tópicos abordados por cada estudo incluído nesta revisão estão descritos, e organizados em ordem cronológica de publicação, na Tabela 2.

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos incluídos na revisão integrativa.

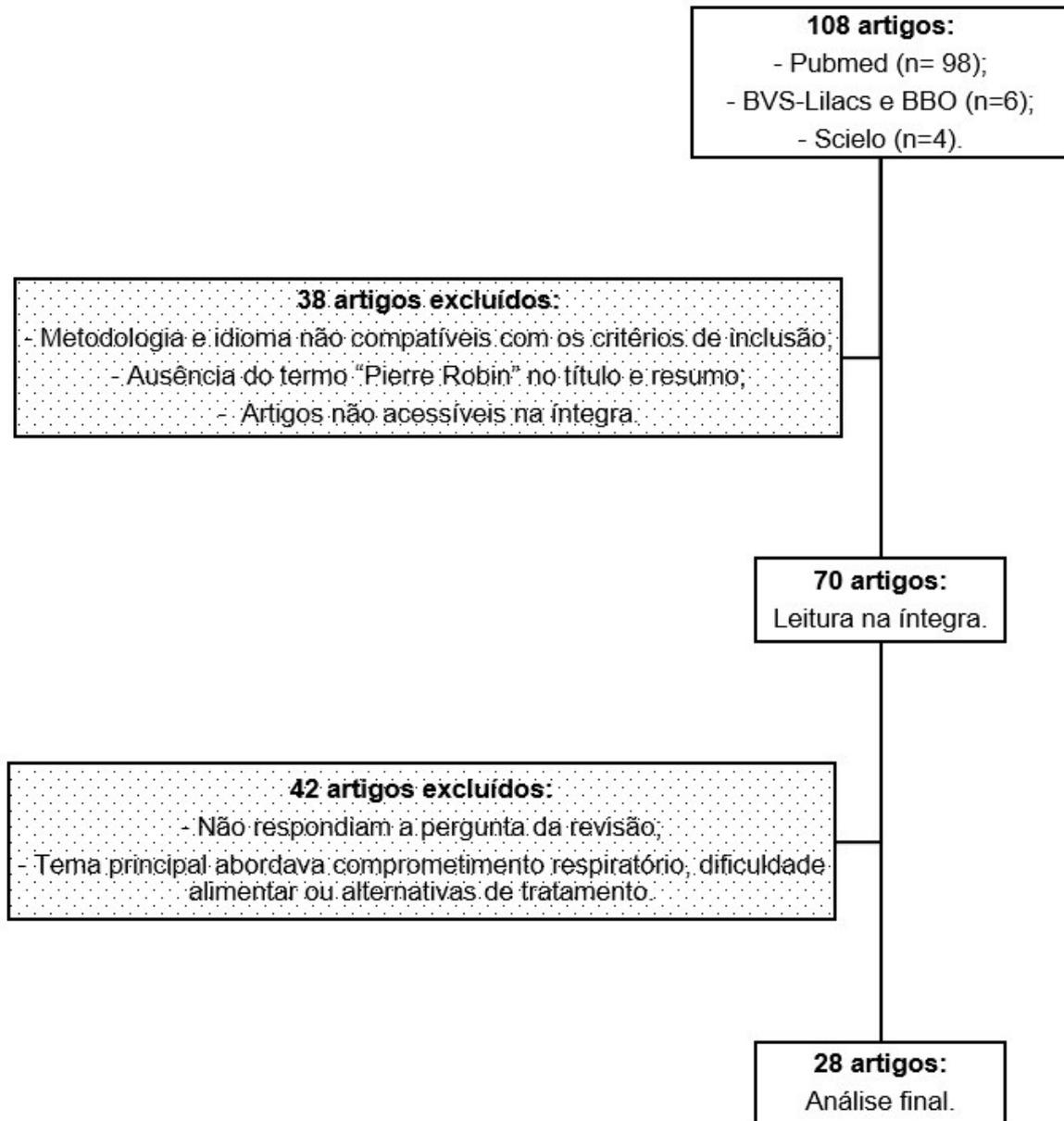


Tabela 1 – Relação dos tópicos abordados nos artigos incluídos na análise final.

TEMA PRINCIPAL	TÓPICOS	AUTORES
ASPECTOS MULTIDISCIPLINARES	- DIAGNÓSTICO - ETIOLOGIA - PATOGENIA - MORTALIDADE	van Nunen et al. (2014) ¹⁷ ; Basart et al. (2015) ² ; Filip et al. (2015) ³ ; Lind et al. (2015) ⁴ ; Oliveira et al. (2015) ¹³ ; Breugem et al. (2016) ⁵ ; Resnick et al. (2018) ⁶ ; Hsieh et al. (2019) ⁸ ; Cleary et al. (2020) ¹⁰ .
	- AVALIAÇÃO DIMENSIONAL DA FISSURA PALATINA	Godbout et al. (2014) ¹ ; Lambert et al. (2016) ¹⁵ ; Do et al. (2019) ⁷ .
	- PROMOÇÃO DO AUTOCUIDADO	Trettene et al. (2016) ²⁷ ; Demoro et al. (2018) ²⁸ ; Souza et al. (2018) ¹⁴ .
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS SECUNDÁRIAS	- ANOMALIAS DENTÁRIAS	Andersson et al. (2015) ¹⁸ ; Smalen et al. (2017) ²² ; Mateo-Castillo et al. (2019) ⁹ ; Rojare et al. (2019) ²⁶ .
	- ALTERAÇÕES ÓSSEAS E MUSCULARES	Rosa et al. (2015) ¹⁹ ; Faraz et al. (2016) ¹¹ ; Lopes et al. (2016) ²⁰ ; Waldrop et al. (2017) ²³ ; Pinto et al. (2018) ²⁵ ; Robbins et al. (2019) ¹⁶ .
	- ALTERAÇÕES CARDÍACAS	Bejiqi et al. (2017) ²¹ ; Shdaifat et al. (2017) ¹² ; Højland et al. (2018) ²⁴ .

Tabela 2 - Propósito dos artigos de manifestações clínicas secundárias e aspectos multidisciplinares relacionados à Sequência de Pierre Robin.

AUTORES (ANO)	TIPO DE ESTUDO	PAÍS	IDIOMA	TÍTULO	PROPÓSITO	CLASSIFICAÇÃO
Godbout et al. (2014) ¹	Série de casos	Canadá	Inglês	“Isolated Versus Pierre Robin Sequence Cleft Palates: Are They Different?”	Determinar se existem diferenças dimensionais entre fissuras palatinas isoladas e fissuras palatinas associadas à Sequência de Pierre Robin (SPR).	Aspectos multidisciplinares
van Nunen et al. (2014) ¹⁷	Estudo retrospectivo	Holanda	Inglês	“Elevated infant mortality rate among Dutch oral cleft cases: a retrospective analysis from 1997 to 2011”	Avaliar a taxa e causa da mortalidade infantil de pacientes holandeses com fissuras orais isoladas ou associadas com outras malformações, relacionando os diferentes tipos de fissuras com condições ou síndromes associadas.	Aspectos multidisciplinares
Andersson et al. (2015) ¹⁸	Estudo retrospectivo	Noruega	Inglês	“Bilateral Hypodontia in Adolescents With Pierre Robin Sequence”	Avaliar a frequência de hipodontia e o padrão de acometimento desta anomalia na dentição permanente de crianças com SPR.	Manifestações clínicas secundárias
Basart et al. (2015) ²	Estudo Coorte	Holanda	Inglês	“Etiology and Pathogenesis of Robin Sequence in a Large Dutch Cohort”	Analisar o diagnóstico, investigar a etiologia e a maneira como os agentes patogênicos agredem o organismo na SPR.	Aspectos multidisciplinares
Filip et al. (2015) ³	Estudo retrospectivo	Noruega	Inglês	“Multidisciplinary Aspects of 104 Patients With Pierre Robin Sequence”	Descrever características de pacientes da sequência Pierre Robin com fissura de palato, envolvendo diferentes especialidades, a fim de coletar informações sobre alterações respiratórias, de crescimento e alimentação, avaliar a gravidade do comprometimento e tratamentos reparadores, e investigar síndromes e mutações genéticas associadas, comprometimento cognitivo e aspectos psicológicos.	Aspectos multidisciplinares
Lind et al. (2015) ⁴	Estudo retrospectivo	França	Inglês	“Prenatal diagnosis of Pierre Robin Sequence: accuracy and ability to predict phenotype and functional severity”	Avaliar após o nascimento as características físicas de fetos, que apresentaram sinais sugestivos de SPR nos exames ultrassonográficos.	Aspectos multidisciplinares
Oliveira et al. (2015) ¹³	Relato de caso	Brasil	Inglês	“Pierre Robin sequence: case report, the relevance of autopsy”	Relatar as características clínicas orofaciais identificadas após o nascimento do bebê prematuro, e a identificação de má-formação da orofaringe na autópsia, compatível com diagnóstico de SPR, que levaram à parada cardiorrespiratória por impossibilitar o tratamento adequado.	Aspectos multidisciplinares
Rosa et al. (2015) ¹⁹	Relato de caso	Brasil	Inglês	“Nager syndrome and Pierre Robin sequence”	Relatar um caso clínico de um bebê com Síndrome de Nager com a tríade da SPR associada.	Manifestações clínicas secundárias

Breugem et al. (2016) ⁵	Revisão de literatura	Alemanha Austrália Brasil Canadá Escócia Estados Unidos da América (EUA) França Holanda Índia Inglaterra Japão Noruega	Inglês	“Best Practices for the Diagnosis and Evaluation of Infants With Robin Sequence: A Clinical Consensus Report”	Relatar um consenso clínico sobre diagnóstico e avaliação de crianças com RS, definido através da colaboração de uma equipe multicêntrica e multidisciplinar com a finalidade de estabelecer um ponto de partida para definir padrões e condutas de tratamento.	Aspectos multidisciplinares
Faraz et al. (2016) ¹¹	Relato de caso	Paquistão	Inglês	“Pierre Robin Sequence: a rare presentation of absent Femur and inguinal hernia”	Relatar um caso de SPR com anomalias incomuns associadas: ausência de fêmur e hérnia inguinal.	Manifestações clínicas secundárias
Lambert et al. (2016) ¹⁵	Série de casos	Canadá	Inglês	“Detailed Cleft Measurements: A Comparison Between Isolated Cleft Palates and Cleft Palates Associated with Cleft Lips”	Avaliar diferenças na medida anatômica de fissuras de lábio e palato comparadas com fissuras de palato de pacientes sem e com SPR associadas.	Aspectos multidisciplinares
Lopes et al. (2016) ²⁰	Estudo retrospectivo	Brasil	Inglês	“Study of Genial Tubercles of Craniofacial Anomalies Individuals on Cone Beam Computed Tomography Scans”	Avaliar através de Tomografia Cone Beam as medidas e variações anatômicas do tubérculo geniano em pacientes com fissuras labial e palatina, isoladas ou associadas a síndromes.	Manifestações clínicas secundárias
Trettene et al. (2016) ²⁷	Estudo prospectivo	Brasil	Português	“Impacto da promoção do autocuidado na carga de trabalho de enfermagem”	Avaliar o impacto da promoção do autocuidado aos cuidadores de pacientes com SPR na carga horária de trabalho da equipe de enfermagem, responsável pela supervisão dos pacientes e orientação aos responsáveis.	Aspectos multidisciplinares
Smalen et al.	Estudo	Holanda	Inglês	“Permanent tooth agenesis in non-syndromic Robin sequence and cleft	Comparar a prevalência e o padrão de agenesia dentária entre em	Manifestações clínicas

(2017) ²²	retrospectivo			palate: prevalence and patterns”	pacientes com SPR e pacientes com fissura palatina isolada.	secundárias
Bejiqi et al. (2017) ²¹	Relato de caso	Kosovo	Inglês	“A Giant Heart Tumor in Neonate with Clinical Signs of Pierre – Robin Syndrome”	Relatar um caso de tumor gigante no ventrículo esquerdo em paciente de 3 semanas de vida com SPR, e investigar as particularidades clínica e morfológica dos tumores cardíacos nesta faixa etária.	Manifestações clínicas secundárias
Shdaifat et al. (2017) ¹²	Relato de caso	Jordânia	Inglês	“Identical twins with Pierre Robin syndrome; unusual encounter”	Relatar um caso raro de bebês gêmeos idênticos nascidos com a sequência completa de Pierre Robin.	Manifestações clínicas secundárias
Waldrop et al. (2017) ²³	Relato de caso	EUA	Inglês	“Hypotonic newborn with cleft palate, micrognathia and bilateral club feet”	Relatar o processo de investigação do diagnóstico de paciente com SPR isolada associada a hipotonia.	Manifestações clínicas secundárias
Demoro et al. (2018) ²⁸	Relato de experiência	Brasil	Português	“Aplicabilidade de Orem: capacitação do cuidador do lactente com Sequência de Robin”	Relatar a experiência de enfermeiros sobre a capacitação dos cuidadores de lactentes com SPR isoladas para manutenção dos cuidados após a alta hospitalar.	Aspectos multidisciplinares
Højland et al. (2018) ²⁴	Relato de caso	Dinamarca	Inglês	“First reported adult patient with TARP syndrome: A case Report”	Relatar um caso clínico de um paciente de 28 anos com Síndrome TARP, que inclui SPR, deficiência intelectual e defeitos cardíacos.	Manifestações clínicas secundárias
Pinto et al. (2018) ²⁵	Estudo retrospectivo	Brasil	Inglês	“Cephalometric Findings in Nine Individuals with Richieri-Costa-Pereira Syndrome”	Avaliar através de análises cefalométricas, o comprometimento do desenvolvimento craniofacial de pacientes com Síndrome Richieri-Costa-Pereira e SPR.	Manifestações clínicas secundárias
Resnick et al. (2018) ⁶	Estudo retrospectivo	EUA	Inglês	“Pathogenesis of Cleft Palate in Robin Sequence: Observations from Prenatal Magnetic Resonance Imaging”	Avaliar a associação da posição da língua na fase intrauterina e o desenvolvimento de fissura palatina entre bebês com e sem SPR.	Aspectos multidisciplinares
Souza et al. (2018) ¹⁴	Estudo de prevalência	Brasil	Português	“Sequência de Robin isolada: diagnósticos de enfermagem”	Avaliar o planejamento e implementação de cuidados sistematizados de enfermagem direcionados para lactentes com SPR isoladas.	Aspectos multidisciplinares
Do et al. (2019) ⁷	Estudo Coorte	Canadá	Inglês	“Cleft Palates and Occlusal Outcomes in Pierre Robin Sequence”	Avaliar a associação entre o padrão de crescimento esquelético facial e a oclusão dentária com a dimensão da fissura palatina em pacientes com SPR isoladas ou associadas a síndromes.	Aspectos multidisciplinares
Hsieh et al. (2019) ⁸	Revisão de literatura	EUA	Inglês	“Pierre Robin Sequence”	Relatar características clínicas, critérios de diagnóstico e abordagens multidisciplinares da SPR.	Aspectos multidisciplinares

Mateo-Castillo et al. (2019) ⁹	Estudo retrospectivo	Brasil	Inglês	“Novel dental phenotype in non-syndromic Pierre Robin Sequence: A retrospective study”	Comparar a prevalência de malformações dentárias, como taurodontismo, dilaceração radicular, agenesia e transposição dentária, entre pacientes com SPR, pacientes com fissura palatina isolada e pacientes sem anomalias craniofaciais.	Manifestações clínicas secundárias
Robbins et al. (2019) ¹⁶	Relato de caso	EUA	Inglês	“Combined Tongue-Palate Fusion With Alveolar Bands in a Patient With Pierre Robin Sequence and Van der Woude Syndrome”	Relatar um caso clínico de bebê que apresentou SPR associada à Síndrome de Van der Woude com adesão da língua na fissura palatina.	Manifestações clínicas secundárias
Rojare et al. (2019) ²⁶	Relato de caso	França	Inglês	“The Smith-Lemli-Opitz Syndrome and Dentofacial Anomalies Diagnostic: Case Reports and Literature Review”	Apresentar as características clínicas gerais e buco-maxilo-faciais da Síndrome Smith-Lemli-Opitz, incluindo a SPR e anomalias dentárias, como, hiperdontia, oligodontia, defeitos de desenvolvimento do esmalte e irrupção dentária precoce.	Manifestações clínicas secundárias
Cleary et al. (2020) ¹⁰	Estudo caso-controle	Alemanha Croácia Malta Holanda Irlanda Itália Noruega Espanha País de Gales Portugal Suíça	Inglês	“Methadone, Pierre Robin sequence and other congenital anomalies: case-control study”	Avaliar a relação entre uso de Metadona e o desenvolvimento da SPR.	Aspectos multidisciplinares

Discussão

Diferentes teorias explicam a etiologia da hipoplasia mandibular, que dispara às demais alterações da SPR^{5,6}, como a teoria da compressão mecânica intrauterina da mandíbula, que afeta o crescimento mandibular; a teoria do desenvolvimento psicomotor, na qual a perda degenerativa de controle motor dos músculos resulta na hipoplasia mandibular; e teorias genéticas variadas^{6,13}. A investigação da etiologia e a definição do diagnóstico são processos complexos, que envolvem a avaliação clínica e exames complementares, imagiológicos e laboratoriais^{5,8,10}.

De maneira geral, o diagnóstico da SPR é definido pela presença de micrognatia, glossoptose e obstrução das vias aéreas, sendo a presença de fissura uma característica complementar bastante comum^{1,3,5,7,8,15}. Nos relatos de casos encontrados nesta revisão, todas as crianças apresentavam fissura palatina^{11-13,16,19,21,23}. Os casos apresentados por Bejiqi et al. (2017)²¹, Waldrop et al. (2017)²³ e Robbins et al. (2019)¹⁶ tratavam-se de fissura ampla, que estava relacionada com grave desconforto respiratório. Godbout et al. (2014)¹ compararam as dimensões de fissuras palatina entre pacientes com SPR e pacientes com fissura palatina isolada e concluíram que pacientes com SPR apresentam fissuras palatinas mais extensas, tanto no palato duro quanto mole, do que pacientes com fissuras isoladas. Além disso, segundo Do et al. (2019)⁷, quanto maior a dimensão da fissura palatina, maior o grau de retrusão mandibular.

Síndromes e desordens genéticas associadas a SPR podem estar presentes ao nascimento, ou apresentar manifestação tardia⁵. Lind et al. (2015)⁴ avaliaram as características físicas pós-natal de fetos que apresentaram sinais sugestivos de SPR nos exames ultrassonográficos, e descobriram que a maior parte dos bebês

avaliados possuíam aberrações cromossômicas ou anomalias neurológicas, não relacionadas exclusivamente com a SPR. Apenas uma minoria dos casos de retrognatia fetal esteve relacionado com SPR completa, concluindo que não é possível prever a gravidade funcional da SPR isolada na fase pré-natal. Além disso, malformações da SPR podem não ser identificadas em exames de ultrassom¹³.

A investigação genética deve ser feita com cautela, pois nem sempre alterações fenotípicas estão relacionadas às síndromes⁶. Waldrop et al. (2017)²³, relataram a investigação minuciosa de uma criança com hipotonia e problemas respiratórios significativos que foi diagnosticada com um tipo específico de miopatia associada a SPR, enfatizando a necessidade de sempre considerar outras possíveis etiologias, além das alterações sindrômicas. No entanto, destacou-se a possível mudança do diagnóstico ao longo do crescimento ou pela possibilidade de disponibilidade clínica da tecnologia de sequenciamento genético. Basart et al. (2015)² confirmaram a ocorrência de alta taxa de alterações do diagnóstico de SPR isolada para SPR associada a anomalias cromossômicas, devido ao achado tardio de anormalidades associadas, que geralmente não eram detectadas ou havia grande dificuldade de serem detectadas na infância. Portanto, sugeriram que o acompanhamento e a reavaliação de bebês com SPR durante um período prolongado é fundamental para concluir o diagnóstico.

Apesar da apresentação clínica definida, a patogênese da SPR não está bem estabelecida^{2,6}. Os mecanismos de agressão dos agentes etiopatogênicos da SPR contra o organismo permanecem incertos, no entanto, displasia do tecido conjuntivo, como a síndrome de Stickler, deficiência intelectual e desordens multissistêmicas foram achados comuns em pacientes com SPR não isolada². Nos trabalhos selecionados nesta revisão, além da Síndrome de Stickler^{1-9,12,13,19,21,23,25}, também foram citadas: Síndrome de

Treacher Collins^{8,12,20,21};
Velocardiofacial^{8,13,19,21};
Fetal^{8,13,21}; Nager^{8,19}; Wagner¹²; Camera-
Marugo-Cohen²³; TARP²⁴; Richieri-Costa-
Pereira²⁵; Smith-Lemli-Opitz²⁶; van der
Woude¹⁶; dentre outras^{8,21,23}.

A ocorrência de óbitos em pacientes com SPR está relacionada com complicações respiratórias graves, em consequência das anormalidades presentes^{8,13,17,19}. Nos casos relatados por Oliveira et al. (2015)¹³ e Rosa et al. (2015)¹⁹, os bebês, respectivamente, com SPR isolada e SPR associada a Síndrome de Nager, vieram a óbito por parada cardiorrespiratória.

Dentre as manifestações clínicas secundárias encontradas em pacientes com SPR estão anomalias dentárias^{9,18,22,26} e alterações cardíacas^{12,21,24}, ósseas e musculares^{11,16,19,20,23,25}. Anomalias dentárias são achados comuns em pacientes com fissuras de lábio e palato: Anderson et al. (2015)¹⁸, Smalen et al. (2017)²² e Mateo-Castillo et al. (2019)⁹, encontraram alta prevalência de agenesia dentária em crianças com a SPR. Nestes estudos, esta anomalia acometeu principalmente pré-molares inferiores de maneira bilateral, sugerindo que alterações no desenvolvimento da mandíbula, e consequente perda de espaço, possam ser precursores da ocorrência de agenesia dentária²². A hipoplasia mandibular em pacientes com SPR pode ser consequência de compressão intrauterina da mandíbula, defeitos na origem e crescimento da Cartilagem de Meckel, bem como defeitos musculares com falha no posicionamento da língua^{6,13,16,22}. As alterações cardíacas podem ser desde deformidades reversíveis^{12,24} a doenças graves²¹. E o comprometimento ósseo e muscular não necessariamente estão relacionados a síndromes^{11,20,23}.

Filip et al. (2015)³ avaliaram a atenção multidisciplinar requerida por pacientes com SPR, em função de comprometimento cognitivo e psicológico, dificuldade de fala e respiração, problemas

de crescimento e alimentação, severidade da fissura palatina, tratamentos cirúrgicos necessários, ocorrência de fístulas oronasais, bem como, de síndromes e mutações genéticas. Desta maneira, é evidente a necessidade de uma assistência multidisciplinar permanente para este paciente, composta por pediatras, geneticistas, cirurgiões-plásticos, otorrinolaringologistas, psicólogos, fonoaudiólogos, enfermeiros, e profissionais da odontologia, como, odontopediatras, ortodontistas e cirurgiões buco-maxilo-facial^{2,3,5,8}. Breugem et al. (2016)⁵, através de um consenso por profissionais de diversos países, reforçaram a ideia de que a colaboração multidisciplinar é essencial para o progresso dos cuidados e promoção de bem-estar a pacientes com SPR, em decorrência da complexidade e dos fatores associados a esta alteração.

Os primeiros anos de vida requerem atenção especial, pois o lactente apresenta necessita rotineiramente de controle das alterações respiratórias e manejo das dificuldades alimentares. Além da execução de cuidados aos bebês no âmbito hospitalar, a equipe de enfermagem tem responsabilidade de promover treinamento aos cuidadores para que possam manter os cuidados necessários após a alta hospitalar. A capacitação dos cuidadores pela equipe de enfermagem promove fortalecimento do trinômio cuidador-paciente-família, diminui os custos do sistema de saúde, uma vez que favorece a alta hospitalar, e consequentemente, o risco de infecção hospitalar; bem como, melhora o prognóstico e a qualidade de vida desses bebês. Para que o paciente possa receber alta, além das condições clínicas e do parecer médico, o cuidador de bebês com SPR deve ser considerado apto a realizar os cuidados ao lactente com SPR^{14,27,28}.

Nesta revisão integrativa, verificou-se que o tipo de estudo mais comum em periódicos, acerca dos tópicos investigados, foi relato ou série de casos, correspondendo à aproximadamente 39,3%

dos trabalhos incluídos na análise. Enquanto 7,14% dos artigos incluídos seguiu um delineamento do tipo coorte. Dentro do contexto da Prática Baseada em Evidências^{29,30}, a escassez de estudos com maior nível de evidência científica, como ensaios clínicos randomizados, mostra a necessidade de investigações futuras a fim de aprimorar a atenção a pacientes com SPR. No entanto, perante a ausência de fortes evidências no cenário atual, revisões de literatura, discussões de casos, relatos de experiências de especialistas, bem como, estudos observacionais devem ser apreciados.

Conclusão

Os aspectos multidisciplinares relacionados à SPR mostraram a complexidade do diagnóstico e etiopatogenia dessa alteração, o maior

risco de mortalidade e fissuras palatinas mais extensas em indivíduos acometidos, bem como, a necessidade da promoção de autocuidado aos familiares de bebês com SPR para redução dos riscos de complicações e aumento qualidade de vida desses pacientes. Enquanto que, as malformações dentárias e/ou ósseas, musculares e cardíacas, caracterizadas como manifestações clínicas secundárias da SPR, podem se apresentar como um fator isolado ou compor uma condição sindrômica.

Agradecimentos: Os autores gostariam de agradecer ao apoio financeiro concedido pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq - PIBIC nº 156686/2019-8).

Conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

1. Godbout A, Leclerc JE, Arteau-Gauthier I, Leclerc LD. Isolated versus Pierre Robin sequence cleft palates: are they different?. *Cleft Palate Craniofacial J.* 2014;51:406-11. <https://doi.org/10.1597/12-261>
2. Basart H, Paes EC, Maas SM, van den Boogaard MJ, van Hagen JM, Breugem CC, et al. Etiology and pathogenesis of robin sequence in a large Dutch cohort. *Am J Med Genet A.* 2015;167:1983-92. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37154>
3. Filip C, Feragen KB, Lemvik JS, Lindberg N, Andersson EM, Rashidi M, et al. Multidisciplinary aspects of 104 patients with Pierre Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J.* 2015;52:732-42. <http://doi.org/10.1597/14-161>
4. Lind K, Aubry MC, Belarbi N, Chalouhi C, Couly G, Benachi A, et al. Prenatal diagnosis of Pierre Robin Sequence: accuracy and ability to predict phenotype and functional severity. *Prenat Diagn.* 2015;35:853-8. <https://doi.org/10.1002/pd.4619>
5. Breugem CC, Evans KN, Poets CF, Suri S, Picard A, Filip C, et al. Best practices for the diagnosis and evaluation of infants with Robin sequence: a clinical consensus report. *JAMA pediatrics.* 2016;170:894-902. <http://doi.org/10.1001>
6. Resnick CM, Estroff JA, Kooiman TD, Calabrese CE, Koudstaal MJ, Padwa BL. Pathogenesis of Cleft Palate in Robin Sequence: Observations From Prenatal Magnetic Resonance Imaging. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76:1058-1064. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.10.006>
7. Do JBA, Bellerive A, Julien AS, Leclerc JE. Cleft Palates and Occlusal Outcomes in Pierre Robin Sequence. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;160:246-254. <https://doi.org/10.1177/0194599818807918>

8. Hsieh ST, Woo AS. Pierre Robin Sequence. *Clin Plast Surg*. 2019 Apr;46:249-259. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2018.11.010>
9. Mateo-Castillo JF, Pagan O, Marchi Carvalho IM, Olano-Dextre TL, Teixeira das Neves L. Novel dental phenotype in non-syndromic Pierre Robin Sequence: a retrospective study. *Arch Oral Biol*. 2019;97:170-175. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.10.031>
10. Cleary B, Loane M, Addor MC, Barisic I, de Walle HEK, Matias Dias C, et al. Methadone, Pierre Robin sequence and other congenital anomalies: case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105:151-157. Epub 2019. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-316804>
11. Faraz A, Fareed J, Wasay HA, Siddique UM. Pierre Robin Sequence: A Rare Presentation Of Absent Femur And Inguinal Hernia. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2016;28:407-8.
12. Shdaifat N, Al-Zoubi Z, Khraisat H, Al-Omor R, Matar K. Identical twins with Pierre Robin syndrome; unusual encounter. *Electron Physician*. 2017;9:4296-9. <https://doi.org/10.19082/4296>
13. Oliveira CC, Domingues MAC. Pierre Robin sequence: case report, the relevance of autopsy. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2015;51:335-38.
14. Souza NF, Pereira PJ, Farinha FT, Menezes DC, Bom GC, Trettene AD. Sequência de robin isolada: diagnósticos de enfermagem. *Texto & Contexto-Enfermagem*. 2018;27:e4420017. <https://doi.org/10.1590/0104-07072018004420017>.
15. Lambert A, Piché M, Leclerc JE. Detailed Cleft Measurements: A Comparison Between Isolated Cleft Palates and Cleft Palates Associated With Cleft Lips. *Cleft Palate Craniofac J*. 2016;53:309-16. <https://doi.org/10.1597/14-255>
16. Robbins A, Zarate YA, Hartzell LD. Combined Tongue-Palate Fusion With Alveolar Bands in a Patient With Pierre Robin Sequence and Van der Woude Syndrome. *Cleft Palate Craniofac J*. 2019;56:123-126. <https://doi.org/10.1177/1055665618773192>
17. van Nunen DP, van den Boogaard MJ, Don Griot JP, Rüttermann M, van der Veken LT, Breugem CC. Elevated Infant Mortality Rate among Dutch Oral Cleft Cases: A Retrospective Analysis from 1997 to 2011. *Front Surg*. 2014;1:48. <https://doi.org/10.3389>
18. Andersson EM, Feragen KB, Mikalsen D, Kaul J, Holla TM, Filip C. Bilateral Hypodontia in Adolescents With Pierre Robin Sequence. *Cleft Palate Craniofacial J*. 2015;52:452-7. <https://doi.org/10.1597/AAID-JOI-D-11-00190>
19. Rosa RF, Guimarães VB, Beltrão LA, Trombetta JS, Lliguin KL, de Mattos VF, et al. Nager syndrome and Pierre Robin sequence. *Pediatr Int*. 2015;57:69-72. <https://doi.org/10.1111/ped.12562>
20. Lopes IA, Tucunduva RM, Capelozza AL, Centurion BS. Study of Genial Tubercles of Craniofacial Anomalies Individuals on Cone Beam Computed Tomography Scans. *J Craniofac Surg*. 2016;27:181-5. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000002441>
21. Bejiqi R, Retkoceri R, Xhema-Bejiqi H, Bejiqi R, Maloku A. A Giant Heart Tumor in Neonate with Clinical Signs of Pierre - Robin Syndrome. *Med Arch*. 2017;71:141-3. <https://doi.org/10.5455>
22. Smalen A, van Nunen DPF, Hermus RR, Ongkosuwito EM, van Wijk AJ, Griot JPWD, et al. Permanent tooth agenesis in non-syndromic Robin sequence and cleft palate:

- prevalence and patterns. *Clin Oral Invest.* 2017;21:2273-81.
<https://doi.org/10.1007/s00784-016-2020-z>
23. Waldrop MA, Boue DR, Sites E, Flanigan KM, Shell R. Clinicopathologic Conference: A Newborn With Hypotonia, Cleft Palate, Micrognathia, and Bilateral Club Feet. *Pediatric Neurology.* 2017;74:11-4. <https://doi.org/10.1016>
24. Højland AT, Lolas I, Okkels H, Lautrup CK, Diness BR, Petersen MB, et al. First reported adult patient with TARP syndrome: A case report. *Am J Med Genet A.* 2018;176:2915-18. <https://doi.org/10.1002>
25. Pinto RO, Peixoto AP, Pinto ADS, Richieri-Costa A, Zechi-Ceide RM, Ozawa TO, Dalben GDS. Cephalometric Findings in Nine Individuals With Richieri-Costa-Pereira Syndrome. *J Craniofac Surg.* 2018;29:1596-1600.
<https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000004588>.
26. Rojare C, Opendenakker Y, Laborde A, Nicot R, Mention K, Ferri J. The Smith-Lemli-Opitz syndrome and dentofacial anomalies diagnostic: Case reports and literature review. *Int Orthod.* 2019;17:375-83. <https://doi.org/10.1016/j.ortho.2019.03.020>
27. Trettene AS, Fontes CMB, Razera, APR, Gomide MR. Impacto da promoção do autocuidado na carga de trabalho de enfermagem. *Revista da Escola de Enfermagem da USP.* 2016;50:635-41. <http://dx.doi.org/10.1590/S0080-623420160000500014>
28. Demoro CCS, Fontes CNB, Trettene AS, Cianciarullo TI, Lazarini IM. Aplicabilidade de Orem: capacitação do cuidador do lactente com Sequência de Robin. 2018;71:1469-73.
<http://doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0562>
29. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Integrative literature review: a research method to incorporate evidence in health care and nursing. *Texto & contexto - enferm.* 2008;17:758-64.
30. Soares CB, Hoga LAK, Peduzzi M, Sangaleti C, Yonekura T, Silva DRAD. Integrative Review: Concepts And Methods Used In Nursing. *Rev Esc Enferm USP* 2014;48:335-45.
<https://doi.org/10.1590/S0080-623420140000200020>

Como citar este artigo:

Miranda-Filho AEF, Oliveira LMMO, Camargo MOL, Rodrigues HSG, Tamburini ABF, Pereira MSS, Baldim AA, Marques NCT. Aspectos multidisciplinares e manifestações clínicas secundárias da sequência de Pierre Robin: uma revisão integrativa. *Rev. Aten. Saúde.* 2020; 18(6): 286-300.