

ESTUDO DA SEQUÊNCIA TERAPÊUTICA DA SINDROME DE PIERRE ROBIN: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

STUDY OF THE THERAPEUTIC SEQUENCE OF PIERRE ROBIN'S SYNDROME: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW

Yago Moreira Marques¹, Paulo Trindade Roberto Neto¹, Ricardo Fabris Paulin², Erica Carine Campos Caldas Rosa³

¹ Aluno da Graduação no Curso de Odontologia no Centro Universitário ICESP.

² Doutor em Odontologia. Professor e Coordenador na Graduação no Curso de Odontologia no Centro Universitário ICESP

³ Doutora em Ciências da Saúde. Professora na Graduação no Curso de Odontologia no Centro Universitário ICESP

Contato: yago.marques@souicesp.com.br, paulo.neto@souicesp.com.br, erica.campos@icesp.edu.br

RESUMO

Introdução: A síndrome de Pierre Robin foi descrita pela primeira vez em 1891 e trata-se de uma tríade de alterações: glossoptose, micrognatia e fenda palatina que podem ser associadas a dificuldade respiratória. **Objetivo:** Embora não seja uma síndrome conhecida, os pacientes recém-nascidos portadores da SPR estão presentes nas unidades neonatais brasileiras. A SPR possui alterações bucais relevantes aos cirurgiões dentistas, fazendo-se necessário a realização do presente artigo para aprimorar o conhecimento desses profissionais. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura. Foram pesquisados artigos, livros e teses em inglês, espanhol e português, cujas fontes são Scielo, Pubmed, Lilacs e BVS. Foram encontrados 46 artigos científicos e 24 foram inclusos por possuírem relevância ao tema. **Conclusão:** Sempre se deve preconizar a mínima intervenção no tratamento por meio de técnicas fisioterapêuticas, ortodônticas e por estímulos, deixando sempre a traqueostomia em último plano.

Palavras-Chave: Síndrome de Pierre Robin; Tratamento precoce; Genética.

ABSTRACT

Introduction: The Pierre Robin Syndrome was first described in 1891 and consists of a triad of changes: glossoptosis, micrognathia and cleft palate that can be associated with breathing difficulties. **Objective:** Despite not being a known syndrome, the newborn patients with PRS are present in Brazilian neonatal units. The PRS has oral changes that are relevant to dental surgeons, making it necessary to carry out this article to improve the knowledge of these professionals. **Materials and Methods:** This article is a literature review. The research was carried out in articles, books, and theses in English, Spanish and Portuguese, whose sources are Scielo, Pubmed Lilacs and BVS. In the research, 46 scientific articles were found and 24 were included, as they are relevant to the topic. **Conclusion:** The minimum intervention in treatment should always be recommended through physiotherapeutic, orthodontic and stimulus techniques, always leaving the tracheostomy in the background.

Keywords: Pierre Robin Syndrome; Early treatment; Genetic.

ENVIADO: 05/23
ACEITO: 06/23
REVISADO: 07/23

INTRODUÇÃO

A Sequência de Pierre Robin (SPR) tem como principal característica a formação de uma tríade: micrognatia, glossoptose e dificuldade respiratória associada ou não a fenda de palato. Sua expressão pode ser isolada ou associada a outras síndromes, sendo as mais comuns as de Stickel e Treacher Collins¹.

A SPR é uma doença genética rara com uma incidência de 1:8.500 a 1:14.000 em nascimentos em neonatos em todo o mundo^{2,3}.

Mutações no gene SOX9 tem sido apontada como a principal causa da SPR isolada. O gene SOX9 atua no processo de desenvolvimento desempenhando um papel fundamental na formação de tecidos e órgãos. Além de regular a atividade de outros genes em especial os que atuam na formação do esqueleto e mandíbula⁴.

É reconhecido que a SPR está associada à obstrução intermitente das vias aéreas superiores, dificuldade respiratória e dificuldades de alimentação, o que coloca os bebês afetados em alto risco no primeiro mês de vida. Posteriormente, os bebês portadores da SPR sobreviventes podem desenvolver um estado nutricional deficiente por causa da incapacidade de ganhar peso e crescimento lento⁵.

Nos dias atuais, a abordagem terapêutica ainda continua controversa. Os protocolos para o tratamento em grande parte dos pacientes recém-nascidos com SPR são abordadas com tratamento conservador, todavia, alguns pacientes com complicações respiratórias obstrutivas mais severas podem necessitar de uma intervenção cirúrgica⁶.

Pacientes com micrognatia grave e obstrução das vias aéreas podem ser tratados cirurgicamente por distração osteogênica mandibular, que visa corrigir a obstrução do trato respiratório superior, aliviar a displasia e retardar o neurodesenvolvimento causado pela hipóxia⁷.

Embora não seja uma síndrome conhecida, os pacientes recém-nascidos portadores da SPR estão presentes nas unidades neonatais brasileiras. A SPR possui alterações bucais relevantes aos

cirurgiões dentistas, fazendo-se necessário a realização do presente artigo para aprimorar o conhecimento desses profissionais.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura. Foram pesquisados periódicos em artigos, livros e teses em inglês, espanhol e português, cujas fontes são Scielo, Pubmed, Lilacs e BVS. Foram encontrados 46 artigos científicos relevantes sobre o assunto e após análise, 24 foram inclusos por possuírem relevância ao tema. Foi buscado como critério para a seleção de artigos, a abordagem sobre o tema e se são artigos atualizados.

REFERENCIAL TEÓRICO

Etiologia e Histórico

Em 1891, Lannelongue e Menard fizeram pela primeira vez uma descrição de dois casos clínicos onde os pacientes tinham micrognatia, glossoptose, fenda palatina e problemas respiratórios causado pelo pouco espaço aéreo⁸. Em 1923, foi descrita essa desordem pelo estomatologista francês Pierre Robin, onde ele implementou a tendência da queda da língua sobre a hipofaringe, diminuindo o espaço das vias aéreas e com a fissura palatina sendo um fator agravante para os problemas dos pacientes afetados⁹.

Spranger (1982) e Jones (1985), descreveram que pacientes nascidos com glossoptose, micrognatia e a fenda palatina seriam portadores da Sequência de Pierre Robin com alta predisposição a desenvolverem dificuldades respiratórias¹⁰.

Prevalência

Não existem estudos epidemiológicos brasileiros recentes. Em 2004 foi realizado um estudo na Dinamarca demonstrando uma incidência de 1:14.000 nascidos vivos³. Na Inglaterra, no ano de 1983 foi realizado um estudo com um período de 23 anos, e a incidência encontrada era de 1:8500². Na Alemanha, em 2014 Vatlach chegou a uma proporção de 1:800¹¹. Todos os estudos citados levaram em consideração a tríade de sinais

como necessárias para fechar o diagnóstico da SPR. Alguns estudos epidemiológicos mais recentes consideram a fenda palatina como característica necessária junto a tríade para se ter o diagnóstico de SPR, um estudo foi realizado no Estados Unidos por Scott em 2014 onde se dá a proporção de 1:3120¹².

Genética

A sequência de SPR é uma condição congênita de anormalidades faciais com múltiplas causas, cujo tipo de herança é autossômica dominante. Acredita-se que a maioria dos casos resulte de hipoplasia da mandíbula que ocorre antes da nona semana de desenvolvimento que leva ao deslocamento anormal da língua e subsequente formação de uma fenda palatina¹¹.

Estudos recentes têm demonstrado a relação da SPR com a do gene SOX9, mas também do gene KCNJ2 (Esse gene codifica a sub-unidade alfa do canal de potássio KV11.1⁽²⁵⁾). O gene SOX9 (Figura 1) tem sido indicado como um dos principais relacionados com a SPR devido a produção de uma proteína que desempenha uma função crítica no desenvolvimento embrionário (especialmente para a formação e desenvolvimento do esqueleto e do sistema reprodutivo).¹⁴

Também conhecido como “SRY (região determinante do sexo Y) -box 9” cuja proteína

SOX9⁹ é um fator de transcrição já que se liga a regiões específicas do DNA e regula a atividade de outros genes. O gene SOX9 está localizado no braço longo (q) do cromossomo 17 na posição 23 (17q23). As mutações em SOX9 impedem a produção da proteína do SOX9 ou resultam em uma proteína com capacidade prejudicada de funcionar como um fator de transcrição¹⁵.

Cerca de 5% dos casos são causados por anormalidades cromossômicas que ocorrem ao redor do gene SOX9. Mutações em genes como GAD67, PVRL1, COL11A1 e COL11A2 também foram observadas em crianças com SPR. Todas essas mudanças genéticas fazem com que a proteína SOX9 seja impedida de exercer o controle adequado dos genes essenciais para o desenvolvimento normal do esqueleto, sistema reprodutivo e outras partes do corpo^{15,16}.

Para se conhecer as alterações genéticas envolvidas com a SPR é realizada uma análise molecular dos cromossomos por bandamento G observando número de cromossomos, suas estruturas, heranças e a correlação clínica dos pacientes, as alterações cromossômicas. Outras formas de realizar as análises moleculares são pelo mapeamento dos genes por hibridização molecular (a-CGH), por FISH (Fluorescent in Situ Hybridization), análise de EXOMA ou NGS (sequenciamento de última geração)¹⁴.

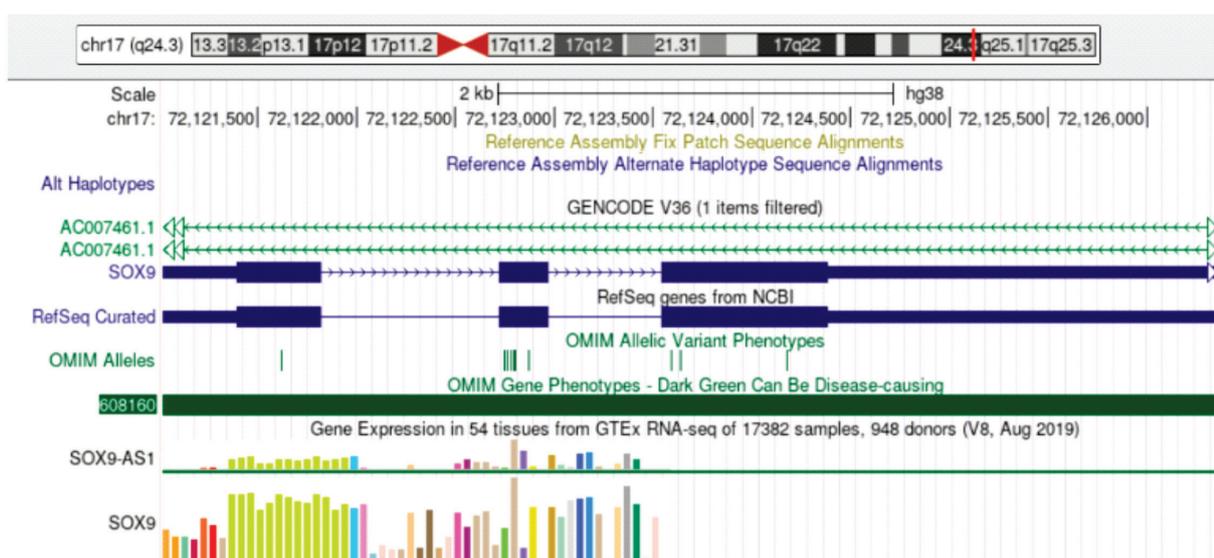


Figura 1: Localização do gene SOX9 no Cromossomo 17.

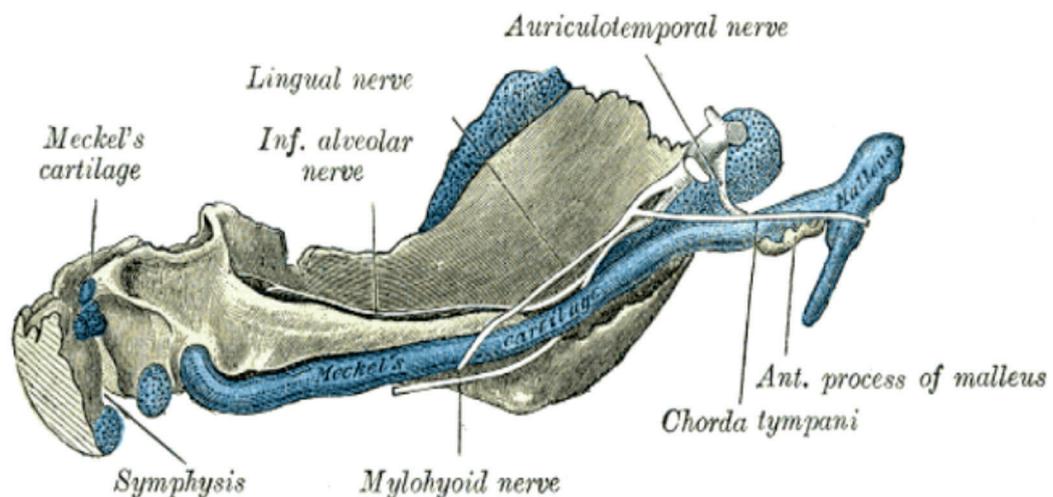


Figura 1: Anatomia da mandíbula – destaque à cartilagem de Meckel. Imagem de Henry Gray's *Anatomy of the Human Body*. 1918

A duplicação do braço longo do cromossomo 2(2q) é evidenciada em casos de pacientes com SPR. Por meio da análise por FISH e bandamento G, foi verificada uma duplicação na região do braço longo do cromossomo 2(2q13-2q2), em 2005, Johansen¹⁶ publicou um estudo que definiu a base genética da SPR com os locus dos cromossomos 2 (2q24 1- 33.3), 4(4q32 – qter), 11(11q21-23.1) e 17(17q21 – 24.3). Em outro estudo, ele identificou a existência das alterações genéticas nos genes: GAD67 no locus do cromossomo 2(2q31), PVRL1 no cromossomo 11(11q23-q2), e em SOX9 nas regiões (17q24.3-q 25.1) do cromossomo 17¹⁷.

Embriologia

Na formação do feto, a mandíbula é originada pelo primeiro arco branquial, onde o primeiro elemento esquelético é formado pela cartilagem de Meckel. (Figura 2), A cartilagem de Meckel tem como função a permissão para o alongamento da mandíbula e o fornecimento de uma base para a vinculação da língua. A ossificação é intramembranosa ao redor da cartilagem de Meckel sem passar pela fase cartilaginosa¹⁸.

As alterações morfológicas causadas pela micrognatia podem ser ocasionadas tanto pelo defeito de formação de crescimento, quanto pelo defeito de crescimento da cartilagem de Meckel. Dois processos são

sugeridos para a gênese da micrognatia¹⁹:

a) Alteração mecânica gerada por um fator externo, podendo ocorrer por constrição intrauterina ou por doenças neuromusculares, sendo a hipoplasia causada por movimentação insuficiente da musculatura facial;

b) Desenvolvimento da cartilagem de Meckel, resultando no crescimento atresico da mandíbula¹⁹.

Expressões Fisiológicas

Características do organismo

Os portadores da SPR possuem uma série de desordens fisiológicas que estão associadas à sua rara condição. É comum estes possuírem desordens respiratórias por conta de suas estruturas aéreas serem modificadas, fazendo com que as estruturas supra glóticas da laringe sejam colapsadas gerando a laringomalácia¹⁰.

A maioria das crianças acometidas pela SPR desenvolve desordens alimentares, respiratórias e problemas de audição devido a otite síndrômica²⁰.

Diversas manifestações podem aparecer nas primeiras horas de nascimento podendo se observar a respiração estridente, cianose, vômito, edema pulmonar, hipertensão pulmonar e dificuldades alimentares²¹.

Pacientes com SPR estão mais suscetíveis a desenvolver comorbidades em relação a outros pacientes, dentre elas, é

observada a Doença do Refluxo Gastrofágico (DRGE), apresenta dificuldade na respiração por conta da obstrução das vias aéreas, isso faz com que haja diminuição na pressão intratorácica vencendo a força do esfíncter esofágico interior, tendo como consequência a passagem do conteúdo gástrico para o esôfago e brônquios, gerando uma inflamação no local. É um ciclo vicioso, onde a DRGE é gerada pela respiração obstrutiva e o quadro respiratório é piorado pela DRGE ¹⁹.

Em muitos casos a obstrução das vias aéreas pode não ser consequência da glossoptose, fazendo com que a intervenção terapêutica seja alterada a depender do caso. A nasofaringoscopia com fibra óptica flexível é um método imprescindível na avaliação do mecanismo e o tipo de obstrução respiratória. A classificação possui quatro grupos ²⁵: (figura 3)

Tipo 1 – Consiste em um movimento posterior do dorso da língua, entrando em contato com a parede posterior da faringe.

Tipo 2 – Consiste em um movimento posterior da língua, comprimindo o palato mole ou a fenda palatina posteriormente

Tipo 3 – Consiste no movimento medial das paredes da faringe, colocando-se uma contra a outra e consequentemente obstruindo as vias aéreas.

Tipo 4 – Consiste na contração da faringe na forma de um esfíncter ²⁵.

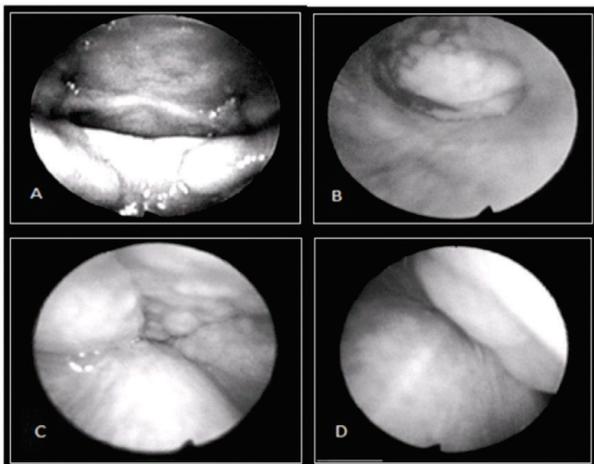


Figura 3: Tipos

Características bucais

A SPR possui como característica principal a formação da tríade de alterações bucais, gerada pela micrognatia, glossoptose e desordens respiratórias, tal diagnóstico

é realizado normalmente no momento do nascimento do paciente ²¹. No exame físico do neonato se nota a micrognatia bastante evidente (Figura 4), o posicionamento posterior e superior da língua e nos casos com fenda palatina, se nota a forma de “U” na maioria dos casos ¹³.

A hipodontia em pacientes com SPR pode ser observada com frequência acima da média da população geral, sendo de 3,6% a 7,2% e ocorrendo geralmente com expressões unilaterais, enquanto em adolescentes com SPR varia de 32,9% a 42% ocorrendo bilateralmente ²².

Em 2006, Suri realizou um estudo cefalométrico em crianças com SPR e foi demonstrado que os pacientes que tem micrognatia possuem a arcada dentária menor do que a dos pacientes que não possuem a síndrome, também foi demonstrado que o padrão de crescimento da mandíbula não aumenta na adolescência, aumentando a diferença de uma arcada dentária normal ¹⁸.



Figura 4: Retirado de HSIESH., 2018

Tratamento

Existem diversas formas de se manejar o tratamento nos portadores da SPR, todavia, a escolha de qual executar se faz diferente a cada paciente. É necessário ter a ciência das dificuldades e das reais necessidades do indivíduo. O principal objetivo dos tratamentos é manter as vias aéreas desobstruídas, tal problema pode desencadear uma piora na

condição geral da criança, como a desnutrição e a apneia do sono ²¹.

Em casos mais brandos, a abordagem se dá por meio das formas conservadoras de tratamento por meio da realização da intubação nasofaríngea, posição ventral, máscara laríngea e ortopedia funcional dos maxilares. O manejo para casos mais severos é cirúrgico, abrange a glossopexia, traqueostomia e a distração osteogênica ²³.

Quaisquer condutas inadequadas ou com complicações resultantes da escolha do tratamento podem levar à morte do paciente, entretanto, se realizado o tratamento o mais cedo possível e da forma correta, o paciente terá uma melhor qualidade de vida com o abrandamento de seus sintomas ²¹.

Para Dutra, o manejo terapêutico do paciente deve ser realizado de acordo com o tipo de obstrução respiratória (Figura 5) ²³.

tratamento conservador			
Posição pronada	Máscara laríngea	Intubação nasofaríngea	Ortopedia Funcional dos Maxilares
Indicada no tipo 1	Severa glossoptose tipo 1 Diante de dificultosa intubação traqueal	Tratamento inicial da obstrução respiratória aguda indicada no tipo 1 e a alguns casos de tipo 2	Indicada nos tipos 1 e 2
tratamento cirúrgico			
Glossopexia	Distração Osteogênica	Traqueostomia	
Indicada no tipo 1 Que não responde ao tratamento conservador	Indicada para correção diante de obstruções por severa glossoptose	Indicada nos tipos 3 e 4 tipo 2 que não respondem a Glossopexia	

Figura 5: Manejo terapêutico de Dutra. Tabela adaptada de Cayres, 2014

Para Schaefer e Gosain, os tratamentos conservadores devem ser considerados antes dos invasivos para minimizar as morbidades. Sempre deve se analisar a saturação dos pacientes. Definiram então um passo a passo por meio de um algoritmo a se seguir para o correto manejo do tratamento dos pacientes portadores da SPR (Figura 6), o algoritmo obedece a saturação do paciente onde no momento do nascimento se analisa se o paciente está com queda exponencial na saturação (dessaturação), se não houver obstrução visível, deve se suspeitar de doença primária do SNC ou pulmonar, se houver obstrução infraglótica ou glótica se faz uma traqueostomia, por fim, se houver uma obstrução supraglótica ou pela base da língua se ajusta o posicionamento, se não surtir efeito realiza-se uma glossopexia, não causando efeito é necessária a realização de

uma distração osteogênica e em último caso, sem surtir efeitos é realizada a traqueostomia. Se na avaliação primária for constatada que a saturação basal do paciente não seja a ideal, mas não esteja dessaturando é realizado um estudo do sono. Caso haja algum distúrbio deve se acompanhar, se não houver distúrbio do sono é observada então a dessaturação com a alimentação, todavia, se permanecer com a saturação de forma ineficiente, a alimentação deve ser realizada com tubo nasogástrico, se não houver, deve manter o paciente em observação. É realizado um estudo do sono, se houver algum distúrbio deve se acompanhar, se não houver distúrbio do sono é observada então a dessaturação com a alimentação, se houver, a alimentação deve ser realizada com tubo nasogástrico, se não houver, deve manter o paciente em observação ²⁴.

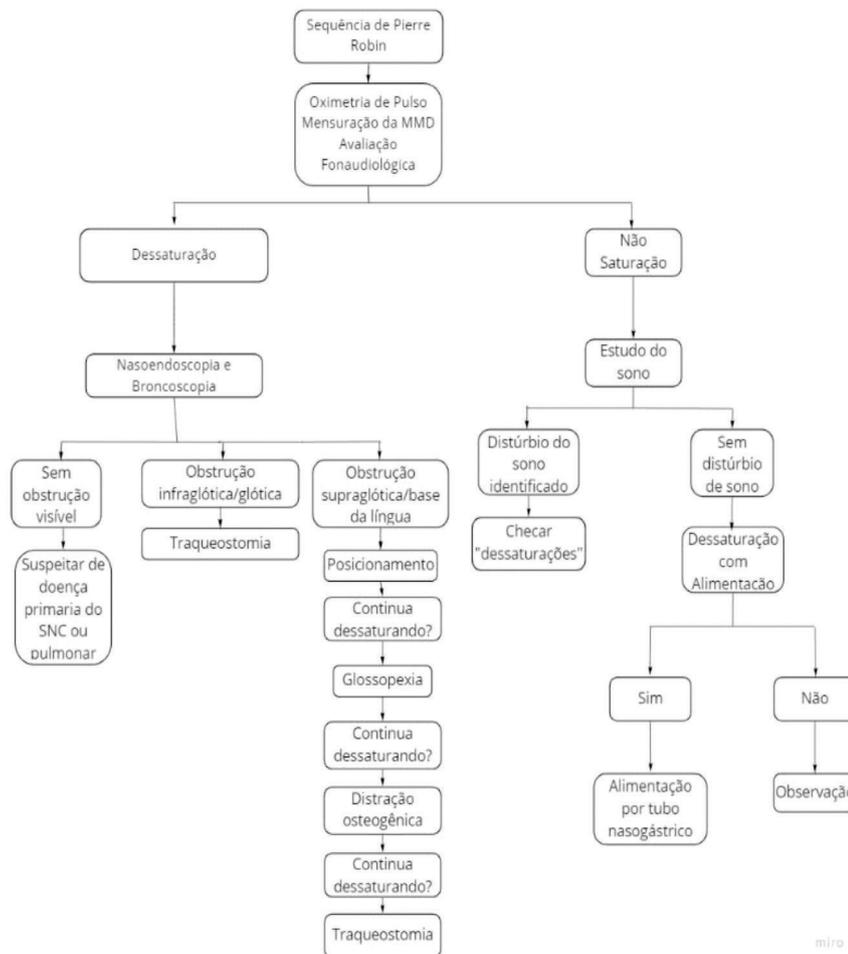


Figura 6: Manejo terapêutico de Schaefer e Gosain Adaptado de Cayres, 2014

DISCUSSÃO

A Síndrome de Pierre Robin, (SPR) é classificada como uma doença rara, caracterizada por uma tríade de anomalias (micrognatia, glossoptose e potenciais fendas palatinas) frequentemente apresentam sérias obstruções respiratórias que podem representar riscos à vida resultante de malformações anatômicas. Esses pacientes precisam de medidas terapêuticas imediatas e efetivas^{4,5}.

Bush², Schaefer²⁴ e Vatlach¹¹ concordam que é necessário possuir a micrognatia, a glossoptose e a obstrução respiratória para se fechar o diagnóstico da SPR, sendo a fenda palatina opcional de aparecer, entretanto, Scott¹² discorda dessa idéia, para ele é necessário ter a fenda palatina junto das outras três expressões para se fechar o diagnóstico da SPR.

Alguns autores assentem que pacientes diagnosticados com a SPR tem alta

predisposição a desenvolverem dificuldades respiratórias ainda quando nos primeiros anos de vida^{1,10,11,23,24}.

É unanimidade dos autores a preconização do tratamento conservador, sempre tentando tratar o paciente sendo o mínimo invasivo possível, mas resolvendo as dificuldades respiratórias do paciente^{1,2,5,7,11,21}.

Dutra descreve que a técnica a ser utilizada do manejo terapêutico do paciente portador da SPR deve ser de acordo com o tipo de obstrução respiratória de acordo com a análise realizada por meio da nasofaringoscopia²³.

Schaefer e Gosain elaboraram um algoritmo a se seguir para o correto manejo do tratamento, levando sempre em conta a saturação do paciente, eles elaboraram um diagrama com um passo a passo para a realização de tratamento de forma a sanar as dificuldades respiratórias do paciente da forma menos invasiva possível²⁴.

As duas técnicas se mostram eficazes

ante a desobstrução respiratória causada pela SPR, porém uma delas se mostra mais eficaz na forma com que é conduzida. A técnica de Schaefer e Gosain prima por agir minimamente preconizando a manutenção dos tecidos nasofaríngeos, à medida que o paciente não for respondendo com melhoras, realiza-se então técnicas mais invasivas²⁴.

Embora sejam controversas as técnicas para se implementar o tratamento da SPR, é unanimidade dos autores de que o foco deve ser na mínima intervenção, sempre evitando as cirurgias e deixando como última alternativa a traqueostomia²⁵.

A busca por abrandar os sintomas respiratórios é a base dos tratamentos da SPR e quanto antes identificar a síndrome melhor tende a ser o prognóstico.

CONCLUSÃO

É de suma importância que o cirurgião dentista tenha conhecimento sobre a SPR, pois é uma síndrome rara e não possuem muitos estudos em português relevantes sobre tal. Faz-se necessário um investimento maior em pesquisas sobre a SPR a fim de obter um melhor manejo ao paciente.

O tratamento conservador é sempre a principal escolha deixando sempre para o último caso a realização da traqueostomia, tal manejo evita traumas desnecessários e tratamentos invasivos que podem ser evitados ao paciente.

O foco do tratamento da SPR é amenizar o desconforto respiratório, por meio de técnicas não invasivas e cuidados conservadores.

Deve-se sempre preconizar a intervenção mínima, buscando uma melhor qualidade de vida ao paciente. O contato do cirurgião dentista com o médico é de suma importância para a reabilitação e recuperação do paciente, por meio de um tratamento com técnicas fisioterapêuticas, ortodônticas e estímulos, sempre visando a melhora da qualidade de vida do paciente

Agradecimentos:

Queremos agradecer primeiramente a Deus, pois ele é nossa força em todos os momentos.

Queremos agradecer ao apoio das

nossas namoradas, nossos pais e familiares por todo apoio moral ao longo de todo o curso.

Por fim queremos agradecer aos professores que tanto nos ensinaram e incentivaram em especial a professora Érica que dedicou horas de sua vida a nos ensinar com muita calma, paciência e destreza.

Referências:

1. GÓMEZ, Oswaldo J.; BARÓN, Oscar I.; PEÑARRREDONDA, Martha L. Pierre Robin sequence: an evidence-based treatment proposal. *Journal of Craniofacial Surgery*, v. 29, n. 2, p. 332-338, 2018.

2. BUSH P.G.; Williams AJ. Incidence of the Robin Anomalad (Pierre Robin syndrome). *British Journal of Plastic Surgery*, 36(4): 434-437. 1983.

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

4. ANDREWS, Sherry et al. Surgical management of a large cleft palate in a Pierre Robin sequence: a case report and review of literature. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, v. 7, n. Suppl 2, p. S718, 2015.

5. Puerari VR. SEQUÊNCIA DE ROBIN ISOLADA: Diagnóstico e Condutas. Porto Alegre. Monografia [Especialização em Motricidade Oral] – Centro de Especialização em Fonoaudiologia Clínica; 2001.

6. Hong 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.* 76(3):414-8. 2012.

7. COSTA, Amanda Lucas da. O efeito da distração osteogênica mandibular na via aérea e na polissonografia em crianças com sequência de Robin. 2018.

8. Lannelongue R, Menard V. *Traite des Affections Congenitales*, Paris: Asselin et Houzeau, 1891: 264

9. Robin P. Glossoptosis due to atresia and hypotrophy of the mandible. *Am J Dis Child* 1934; 48:541-7
10. CANTO, RP Escudero et al. Study of craniofacial growth in Pierre Robin Sequence (PRS) patients not subjected to osteogenic distraction (OD). *Revista Odontológica Mexicana*, v. 16, n. 2, p. 88-97, 2012.
11. VATLACH S., Maas C., Poets C.F. Birth prevalence and initial treatment of Robin sequence in Germany: a prospective epidemiologic study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:9 Disponível em: <<http://www.ojrd.com/content/9/1/9>> Acesso em: 18 de março de 2021
12. SCOTT, A.R., MADER N.S. Regional Variations in the Presentation and Surgical Management of Pierre Robin Sequence. *The Laryngoscope*. 124(12):2818-25. 2014.
13. HSIEH, Sun T.; WOO, Albert S. Pierre Robin Sequence. *Clinics in plastic surgery*, v. 46, n. 2, p. 249-259, 2019.
14. Benko S, Fantes JA. Highly conserved non-coding elements on either side of SOX9 associated with Pierre Robin sequence. *Nat Genet*. 2009;41:359–364.
15. Jamshidi N, Macciocca I, Dargaville PA, Thomas P, Kilpatrick N, Gardner MRJ, et al. Isolated Robin syndrome associated with a balanced t (2; 17) Chromosomal translocation.
16. Johannsen W et al. The Genetic Basis of the Pierre Robin Sequence. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*: Published Online 2 June 2005. [PubMed - indexed for MEDLINE]
17. Ounap K et al. A new case of 2q duplication supports either a locus for orofacial clefting between markers D2S1897 and D2S2023 or a locus for cleft palate only on chromosome 2q13-q21. *Am J Med Genet A*. 2005
18. SURI S, Ross RB, Tompson BD. Mandibular morphology and growth with and without hypodontia in subjects with Pierre Robin sequence. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 130:37–46. 2006.
19. LOREA, Claudia Fernandes. Caracterização clínica da sequência de Pierre Robin no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. 2016.
20. Glynn F, Fitzgerald D, Earley MJ, Rowley H. Pierre Robin sequence: Na institutional experience in the multidisciplinary management of airway, feeding and serous otitis media challenges. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011 Sep;75(9):1152-5.
21. CAYRES, Kaio Oliveira. Abordagem Terapêutica na Sequência de Pierre Robin. 2012.
22. ANDERSSON E., Feragen K.B., Mikalsen D., Kaul J., Holla T.M., Filip C. Bilateral Hypodontia in Adolescents With Pierre Robin Sequence. *The Cleft Palate–Craniofacial Journal* 52(4) pp. 452–457. Jul 2015.
23. Dutra OS, Silva FC da. O papel da ortopedia funcional dos maxilares na abordagem neonatal da sequência de Pierre Robin. *Ortop Rev Int Ortop Func* 2005; 1(4):383-99.
24. Schaefer RB, Gosain AK. Airway Management in Patients With Isolated Pierre Robin Sequence During the First Year of Life. *J CraniofacSurg* 2003 Jul;14(4):462-7.
25. Marques IL, de Sousa TV, Carneiro AF, Peres SP, Barbieri MA, Bettiol H. Sequência de Robin – protocolo único de tratamento. *J Pediatr (Rio J)*.2005;81:14-22