

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER

Dalila Cristina Magioni de Paiva

**AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE FETOS PORTADORES DE HÉRNIA
DIAFRAGMÁTICA CONGÊNITA ISOLADA: OBSERVADO/ESPERADO
(O/E) LHR COMO PREDITOR DE MORBI-MORTALIDADE**

BELO HORIZONTE-MG
2020

DALILA CRISTINA MAGIONI DE PAIVA

**AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE FETOS PORTADORES DE HÉRNIA
DIAFRAGMÁTICA CONGÊNITA ISOLADA: OBSERVADO/ESPERADO (O/E)
LHR COMO PREDITOR DE MORBI-MORTALIDADE**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina.

Área de concentração: Perinatologia

Orientador: Prof. Dr. Henrique Vitor Leite

BELO HORIZONTE-MG
2020

P149a Paiva, Dalila Cristina Magioni de.
Avaliação prognóstica de fetos portadores de hérnia diafragmática congênita isolada [recursos eletrônicos]: observado/esperado (O/E) LHR como preditos de morbi-mortalidade. / Dalila Cristina Magioni de Paiva. - - Belo Horizonte: 2020.
55f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Henrique Vitor Leite.
Coorientador (a): Augusto Henriques Fulgêncio Brandão.
Área de concentração: Perinatalogia.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Hérnias Diafragmáticas Congênitas. 2. Diagnóstico Pré-Natal. 3. Indicadores de Morbimortalidade. 4. Dissertação Acadêmica. I. Leite, Henrique Vitor. II. Brandão, Augusto Henriques Fulgêncio. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WF 810



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER
ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às **09:00** horas do dia **SEIS DE NOVEMBRO DE 2020**, através da plataforma Google Meet, na Universidade Federal de Minas Gerais, realizou-se a sessão pública para a defesa da **DISSERTAÇÃO** de **DALILA CRISTINA MAGIONI DE PAIVA**. A presidência da sessão coube ao **HENRIQUE VITOR LEITE – UFMG- Orientador**. Inicialmente o presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **GUILHERME DE CASTRO REZENDE – FASEH, AUGUSTO HENRIQUES FULGÊNCIO BRANDÃO - UFMG e HENRIQUE VITOR LEITE – UFMG- ORIENTADOR**. Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua **DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**, intitulada: **"AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE FETOS PORTADORES DE HÉRNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÊNITA ISOLADA: OBSERVADO/ESPERADO (O/E) LHR COMO PREDITOR DE MORBI-MORTALIDADE"**. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público e decidiu considerar **APROVADA** a **DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**. O resultado final foi comunicado publicamente a candidata pelo presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 06 de novembro de 2020.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Henrique Vitor Leite, Professor do Magistério Superior**, em 13/11/2020, às 11:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Augusto Henriques Fulgencio Brandao, Professor do Magistério Superior**, em 24/03/2021, às 16:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Guilherme de Castro Rezende, Usuário Externo**, em 22/04/2021, às 15:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0333565** e o código CRC **2BAFC5F2**.

Devido todo esse trabalho para as duas pessoas que são os meus alicerces: minha mãe e meu marido. São eles meus grandes incentivadores diários, que me propulsionam a sempre crescer e buscar o melhor para aqueles que tenho o privilégio de cuidar.

AGRADECIMENTOS

É com muita alegria e satisfação que finalizado um grande desafio em minha vida: uma dissertação de mestrado. Por alguns momentos, duvidei que conseguiria. Mas o incentivo ao meu redor de quem já vivenciou essa trajetória não me deixaram desistir. Será difícil expressar em palavras todo o misto de sentimentos que passei nesses últimos anos. O sentimento é gratidão.

Foram anos de trabalho. Um trabalho que acredito que possa mudar a vida de algumas famílias, esse foi meu grande objetivo. Mergulhar na pesquisa científica, com certeza, me fizeram uma profissional melhor, pois a pesquisa visa transpor os desafios enfrentados pela Medicina a cada dia. E hoje poder comemorar essa conquista só é possível pois estiveram ao meu lado pessoas que acreditaram em mim, e isso foi meu combustível para esse desafio que aceitei.

À minha mãe, Neli, todo o meu amor e agradecimento. Aquela que não me deixou desistir dos meus sonhos. Uma mulher batalhadora, desde sua juventude. Uma mãe solo que criou, sozinha, três filhos, e que hoje pode olhar para trás e se orgulhar de toda renúncia de sua vida. Sempre lutou e continua lutando pela sua vida e de seus filhos. Obrigada por não desistir de nós, seus filhos.

Ao meu marido, Rafael, o maior presente que Belo Horizonte me proporcionou. Eu sabia que sair de Vitória/ES, onde deixei família e amigos, teria um propósito. Meu grande companheiro, incentivador, que não mede esforços para estar comigo nos grandes desafios que proponho a enfrentar. Obrigada por toda dedicação com nossa família. Quando o amor transborda, ele multiplica, e Aurora é nosso grande presente.

Ao meu pai, Walfredo, que mesmo ausente há 24 anos, sempre esteve presente em meus pensamentos.

Ao meu irmão Hemmerson, pelo exemplo no exercício da Obstetrícia. Ao meu irmão João Alfredo, por toda caminhada juntos.

Ao meu orientador, Henrique Vitor Leite, ao qual tenho grande orgulho de chamar de Professor. Um grande mestre, que recebeu essa "novata" de braços abertos, sempre presente, prestativo, um coração que não mede esforços para ajudar, um orgulho para todos nós da Obstetrícia. Obrigada por me oferecer essa oportunidade que jamais pensei em ter: um convite para o mestrado. Obrigada por acreditar em mim. Obrigada por não desistir de mim. Você sempre será minha grande referência.

Ao meu chefe, amigo, e conselheiro, Francisco, carinhosamente chamado de chefe Chico. Obrigada por acreditar no meu trabalho e ter me dado a primeira oportunidade de trabalhar com o que mais amo hoje: a Ultrassonografia em Ginecologia e Obstetrícia. Se não fosse essa oportunidade, com certeza teria trilhado outros caminhos. Tenho muito orgulho de aprender todos os dias com você. Você é meu grande incentivador.

Agradeço ao meu R4 de Medicina Fetal toda a bagagem de aprendizado que hoje carrego em minha vida. À toda equipe do serviço de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG, meus sinceros agradecimentos. Tenho muito orgulho de dizer que minha especialização em Medicina fetal me abriu portas para a Ultrassonografia em Ginecologia e Obstetrícia. Hoje comemoro duas especializações.

Agradeço à toda equipe do Instituto Nascer pela oportunidade de exercer, diariamente, a Obstetrícia de acredito. Obrigada por me permitir vivenciar de perto toda transformação do modelo de assistência obstétrica que hoje vive o Brasil.

Agradeço à toda equipe da Fetali, da qual tenho muito orgulho de dizer que faço parte do corpo clínico.

À Maternidade Odete Valadares, minha eterna gratidão. Foram 7 anos muito felizes vividos nesta instituição da qual carrego um grande carinho. Tenho muito orgulho de ter feito parte daquela família.

Agradeço aos meus amigos e familiares que estiveram junto a mim nessa jornada, em especial à minha Fisioterapeuta e amiga, Ana Paula Gazzola, pelo grande incentivo nessa reta final, e também às amigas que estiveram de perto nesse trabalho, Luana Chianca e Carolina Antunes. Vocês são fundamentais para minha formação como pessoa.

"Há no mundo uma linguagem que todos compreendem: é a linguagem do entusiasmo, das coisas feitas com amor e com vontade, em procurar aquilo que se deseja ou no que se crê."

Paulo Coelho

RESUMO

A hérnia diafragmática congênita (HDC) é uma condição caracterizada por um defeito no diafragma levando à protrusão do conteúdo abdominal para a cavidade torácica, interferindo no adequado desenvolvimento dos pulmões fetal. A fisiopatologia é caracterizada pela combinação de hipoplasia pulmonar associada à hipertensão pulmonar. A avaliação pré-natal do O/E LHR e a posição do fígado à ultrassonografia são usadas para diagnosticar e prever resultados pós-natais. O objetivo do estudo foi avaliar os fetos portadores de HDC, acompanhados em Centro de Medicina Fetal e comparar a capacidade da relação O/E LHR em prever a taxa de sobrevivência desses fetos a fim de avaliar o grau de hipoplasia pulmonar. Trata-se de um estudo descritivo prospectivo em que se buscou caracterizar os achados ultrassonográficos pré-natal e correlacionar com seus resultados pós-natais. O estudo encontrou uma alta taxa de mortalidade destes fetos, independente da avaliação prognóstica do O/E LHR, sendo necessário a elaboração de estratégias a serem adotadas pela equipe de assistência a fim de melhorar os resultados pós-natais.

Palavras-chave: Hérnia Diafragmática Congênita. O/E LHR. Diagnóstico pré-natal.

ABSTRACT

Congenital diaphragmatic hernia (CDH) is a condition characterized by a defect in the diaphragm leading to protrusion of the abdominal contents into the thoracic cavity affecting the normal development of the fetal lungs. Pathophysiology is characterized by the combination of pulmonary hypoplasia associated with pulmonary hypertension. Prenatal assessment of O / E LHR and the liver position at ultrasound are used to diagnose and predict postnatal results. The aim of the study was to characterize fetuses with HDC, followed up at a Fetal Medicine Center and to compare the ability of the O / E LHR ratio to predict the survival rate of these fetuses in order to assess the degree of pulmonary hypoplasia. This is a prospective descriptive study in which we sought to characterize prenatal ultrasound findings and correlate with their postnatal results. The study found a high mortality rate of these fetuses, regardless of the prognostic evaluation of the O / E LHR, being necessary the elaboration of strategies to be adopted by the assistance team in order to improve the postnatal results.

Keywords: Congenital Diaphragmatic Hernia. O / E LHR. Prenatal diagnosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Tipos de Hérnia Diafragmática Congênitas descritas da literatura

Figura 2 - Anomalias associadas à Hernia Diafragmática Congênita

Figura 3 - LHR - Relação Pulmão-Cabeça

Figura 4 - O/E LHR - Observado/Esperado LHR e Prognóstico de Hérnias Diafragmáticas Congênitas à esquerda.

Figura 5 - Cálculo para O/E LHR

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características pré-natal do Feto portador de Hérnia Diafragmática Congênita

Tabela 2 - Características pós-natais do Feto portador de Hérnia Diafragmática Congênita

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HCD - Hérnia Diafragmática Congênita

ECMO - Oxigenação por Membrana Extracorpórea (do inglês *extracorporeal membrane oxygenation*)

FETO - Oclusão Traqueal Endoluminal Fetoscópica (do inglês *Fetal Endoluminal Tracheal Occlusion*)

RNM - Ressonância Nuclear Magnética

SNC - Sistema Nervoso Central

LHR - Relação Pulmão-Cabeça (do inglês *Lung Head Radio*)

O/E LHR - Observado/Esperado Relação Pulmão-Cabeça (do inglês *Observed/Expected Lung Head Radio*)

TO - Oclusão Traqueal (do inglês *Tracheal Occlusion*)

CHAOS - Síndrome da Obstrução Congênita das Vias Aéreas Superiores (do inglês *Congenital High Airway Obstruction*)

EXIT - Do inglês *Ex Utero Intrapartum Treatment*

CEMEFE - Centro de Medicina Fetal

UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1 Embriologia.....	19
2.1.1 Desenvolvimento Pulmonar Fetal.....	19
2.1.2 Desenvolvimento do Diafragma Fetal.....	20
2.2 Fisiopatologia	21
2.2.1 Hipoplasia Pulmonar	21
2.2.2 Hipertensão Pulmonar.....	22
2.3 Diagnóstico Pré-natal	23
2.3.1 Ultrassonografia	23
2.3.2 Ressonância Nuclear Magnética.....	24
2.3.3 Diagnósticos Diferenciais	24
2.4 Anomalias Associadas.....	25
2.5 Manejo Pré-Natal.....	25
2.6 Marcadores Prognósticos Ultrassonográficos	26
2.6.1 Relação pulmão/cabeça (LHR)	26
2.6.2 O/E LHR.....	27
2.6.3 Posição do Fígado.....	28
2.7 Corticóides.....	29
2.8 História da Terapia Fetal	29
2.9 Feto no Brasil	33
3 OBJETIVOS	35
4 MÉTODOS.....	36
4.1 Desenho do estudo	36
4.2 Participantes.....	37
4.3 Procedimentos e Coleta de Dados	37
4.4 Dados do Pré-Natal	37
4.5 Dados Pós-Natal	38
4.6 Análise Estatística	39

5 RESULTADOS	40
6 DISCUSSÃO	43
7 CONCLUSÃO	48
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52

1 INTRODUÇÃO

A busca em propor mudanças no modelo obstétrico brasileiro foi decisiva para a tomada de decisão em me especializar em Obstetrícia e Ginecologia. A transferência para Belo Horizonte abriu horizontes que me conduziram a minha segunda especialização, a Medicina Fetal no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, e foi o divisor de águas. Ter a oportunidade de aprender com profissionais referências da pesquisa a nível nacional despertou o meu interesse na pesquisa científica.

Pude participar do atendimento à gestantes com fetos portadores de anomalias estruturais. Os casos de fetos com Hérnia Diafragmática Congênita (HDC) particularmente me trouxeram grande interesse, uma vez que haviam avanços médicos diante dessa doença. A HDC é uma condição rara, porém grave que afeta os fetos, com alta taxa de morbimortalidade ao nascimento, sendo então classificada como uma malformação maior. A condução desses casos referenciados ao centro de Medicina Fetal até então era baseado no aconselhamento ao casal e orientação quanto ao prognóstico da gestação juntamente com a pediatria. Todo o recurso para sobrevivência é concentrada no período neonatal.

Pude perceber que o sistema de saúde precisava dar uma atenção à estas famílias, afinal, a assistência a esta doença estava avançando a nível de terapia fetal em todo mundo, e por que não, as famílias usuárias do sistema ao qual estava inserida não poderiam usufruir desses avanços? Senti a necessidade de avançar.

Dentre os estudos que tive contato neste período, os trabalhos do professor Guilherme Castro sobre avaliação prognóstica desses fetos me trouxeram grande interesse. Foi munido de evidências científicas para propor que estes fetos portadores de uma anomalia tão grave não tivessem sua sentença ao nascimento. Então surgiu a vontade de propor mudanças no sistema para essas pacientes.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Durante a gestação, inúmeras são as condições clínicas que podem afetar o adequado desenvolvimento do pulmão fetal, dentre as quais se destaca a hérnia diafragmática congênita (HDC). A HDC é caracterizada por um defeito de formação que permite a protusão de vísceras abdominais para a cavidade torácica do feto, interferindo no desenvolvimento normal dos pulmões. (Chandrasekharan *et al*, 2017).

Trata-se de uma doença rara, porém grave condição com taxa de incidência em cerca de 1 a 4 em 10.000 nascimentos e é classificada como uma malformação maior. Embora a incidência seja rara, a verdadeira frequência da doença é provavelmente mais próxima de 1 em 2.000 nascimentos quando se considera a “mortalidade oculta” não relatada, associada a natimortos e partos em centros não terciários. Nas últimas décadas, ocorreram esforços investigativos significativos para compreender a etiologia, a história natural e o tratamento dessa doença. (Tsao *et al*, 2019).

De acordo com o Atlas Mundial de Defeitos Congênitos (World Atlas of Birth Defects), publicação da Organização Mundial de Saúde, a incidência no Brasil é de 3,72 casos em 10.000 nascimentos.

De acordo com dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) foram registrados 1.075 nascimentos com HDC entre 2001 e 2009 no Sistema de Informações Sobre Nascidos Vivos (SINASC), o que corresponde a uma incidência aproximada de 1 caso para 25.000 nascimentos. Porém, esse número é muito subestimado, visto que nem sempre a HDC tem diagnóstico pré-natal ou é diagnosticada na sala de parto, momento em que a Declaração de Nascido Vivo é preenchida, pois o quadro clínico inicial se confunde com outras malformações. (Gallindo *et al* 2015)

As anomalias congênitas são internacionalmente classificadas segundo critérios anatômicos, funcionais ou genéticos, podendo ser isoladas ou múltiplas, consoante ao número de órgãos ou sistemas comprometidos. São consideradas malformações maiores aquelas de importância médica, cirúrgica, cosmética ou com impacto sobre a morbiletalidade. Grande parte das anomalias maiores é detectada antes do nascimento;

outras, como a estenose hipertrófica do pilóro, hérnia inguinal e mesmo algumas cardiopatias congênitas só poderão ser diagnosticadas nos lactentes. Existem ainda algumas como fibrose cística, que poderão se manifestar plenamente somente na idade adulta. (Wener *et al.* 2003)

O primeiro relato de um caso de HDC foi de 1679 por Lazarus Riverius, em uma necropsia de um paciente de 24 anos. Posteriormente, em 1761, Giovanni Battista Morgagni publicou uma revisão sobre hérnias diafragmáticas traumáticas e congênitas e descreveu a HDC anterior, que hoje leva seu nome. Victor Bochdalek, em 1848, descreveu pacientes com defeitos diafragmáticos póstero-laterais à direita e à esquerda. Defeitos nessa localização são hoje chamados de hérnia de Bochdalek, sendo a apresentação mais comum de HDC. (Doyle and Lally, 2004 ; Greer JJ, 2013)

Atualmente, existem 3 diferentes tipos de HDC descritos na literatura, que incluem defeitos póstero-laterais, conhecidos como de Bochdalek (70-75%). Defeitos anteriores, conhecidos como de Morgagni (aproximadamente 23 a 28%) e defeitos do septo central transverso (aproximadamente 2 a 7%). Os defeitos podem ser desde pequenos, a agenesia completa do diafragma. (Chandrasekharan *et al.*, 2017).

Figura 1

Os defeitos de Bochdalek, a variante mais comum, ocorrem com maior frequência à esquerda (86%), mas pode acometer o hemitórax direito (13%) e até mesmo bilateralmente (2%) (Deprest *et al.* 2014).

Em relação a herniação das vísceras, com maior frequência estão intestinos (>88%), baço (81%) e estômago (59%). Nos casos em que ocorre a herniação hepática, ou parte dele, torna a hipoplasia pulmonar mais grave e de pior prognóstico. (Kluth *et al.*, 1993 ; Chao *et al.*, 2010).

A HDC pode estar presente de forma isolada ou como parte de uma síndrome. Fetos acometidos com malformações associadas geralmente enfrentam um prognóstico mais reservado. No entanto, na maioria dos casos, o defeito é o único problema, caracterizado como defeito isolado e esses fetos têm melhor prognóstico, a depender de outros fatores

associados. A etiologia da HDC em grande parte permanece incerta e pode ser multifatorial. (Deprest *et al.* 2014).

Hoje, sabe-se que a gravidade da doença está relacionada à hipoplasia e hipertensão pulmonar associadas, manifestadas no período pós-natal. Embora a intervenção cirúrgica seja necessária, seja ela pré-natal ou para reparar o defeito pós-natal, os avanços recentes também foram em terapias não cirúrgicas. Estratégias de ventilação de proteção pulmonar, oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) e estabilização pré-operatória antes da cirurgia levaram a uma redução significativa na mortalidade. (Tsao *et al.*, 2019).

A HDC é reconhecida há muito tempo como uma doença caracterizada por um amplo espectro de gravidade. Graus maiores ou menores de hipoplasia pulmonar e hipertensão pulmonar, a contribuição de anomalias adicionais e a anatomia específica do defeito do diafragma, juntamente com a função cardiopulmonar geral, combinam-se para resultar em um fenótipo clínico altamente variável. Em muitos casos, esse fenótipo é previsível com base na imagem pré-natal e os pacientes podem ser estratificados adequadamente antes do nascimento. (Logan *et al.* 2007)

As estratégias de manejo atuais produziram uma melhora geral na sobrevida de 40% para 60 a 70%, incluindo sobrevida superior a 90% para defeitos menos graves. Ainda assim, a sobrevida geral entre os casos mais graves permanece estagnada ao longo do tempo, aproximadamente 50% na maioria dos centros do Grupo de Estudo. A mortalidade geral pode ser ainda maior, considerando que esses dados representam um grupo seletivo de centros com interesse especial no atendimento de HDC. O impasse nos cuidados resultou em uma das malformações fetais mais caras e letais, com um grupo de investigadores buscando alternativas à terapia convencional atual. (Tsao *et al.*, 2019).

O tratamento cirúrgico no pós natal usualmente não são difíceis, pois podem ser realizados através de reparo primário ou com a colocação de telas (patch repair) após o nascimento. Entretanto, os fetos acometidos são um desafio aos neonatologistas pois estão diante de crianças com insuficiência respiratória resultante da grave hipoplasia pulmonar, redução das vias aéreas e decréscimo de surfactante. (Haroon and Chamberlain, 2013)

Com uma história natural bem definida e forte correlação entre preditores e resultados pré-natais, o HDC continua a despertar a curiosidade científica na intervenção pré-natal para melhorar a função pulmonar antes do parto. Hoje, as intervenções pré-natais para a HDC existem e evoluíram para uma abordagem minimamente invasiva na forma de Oclusão Traqueal Endoluminal Fetoscópica (FETO). (Tsao *et al*, 2019).

2.1 EMBRIOLOGIA

2.1.1 DESENVOLVIMENTO PULMONAR FETAL

O sistema respiratório passa por importantes alterações estruturais no decorrer de seu desenvolvimento intra-uterino. O desenvolvimento do pulmão é dividido em cinco estágios: embrionário, pseudoglandular, canalicular, sacular e alveolar. A transição entre os estágios ocorre gradualmente, e pode ser observada sobreposição considerada de um estágio para o próximo, e também entre áreas diferentes do pulmão e entre as idades e indivíduos de forma variável. (Callen 2009)

No estágio embrionário, o pulmão surge como um divertículo na porção final caudal do sulco laringotraqueal do intestino anterior no final da quarta semana. Durante as próximas poucas semanas, este divertículo cresce gradualmente no sentido caudal para formar a traquéia primitiva. O final do divertículo é dividido em dois sacos, os brotos pulmonares. Pelo final da sexta semana, todos segmentos broncopulmonares estão formados. (Moore, 2008)

As vias aéreas têm sua formação completa em uma fase bastante precoce, em torno das 16 semanas de idade gestacional, durante o estágio pseudoglandular do desenvolvimento pulmonar fetal. Durante o estágio pseudoglandular, os condutores aéreos são formados pelas repetidas dicotomias dos ramos resultando em uma árvore de túbulos delineados por epitáfios estreitos e espessos. Assim, por volta da décima sexta semana de gestação, a árvore traqueobronqueal está formada. (Callen 2009 ; Moore, 2008)

Já no estágio canalicular (16-28 semanas), a estrutura básica da troca gasosa do pulmão é formada e vascularizada. No início do estágio sacular (28-36 semanas), as vias aéreas

terminam em uma estrutura cilíndrica de parede lisa e são subdivididas por sulcos, formando as cristas. As cristas invadem o interior dos sáculos. O resultado final do estágio sacular é o rápido aumento na troca gasosa do pulmão e o afinamento do interstício. O estágio alveolar (36 semanas a termo) é caracterizado pelo adelgaçamento rápido da barreira sanguínea gasosa, aumento da produção de surfactante e ramificação progressiva das vias aéreas respiratórias. O crescimento das vias aéreas prossegue após o nascimento, tendo seu diâmetro dobrado e seu comprimento triplicado até a idade adulta. (Callen 2009)

Levando-se em consideração este padrão de desenvolvimento, é naturalmente esperado que fatores pré-natais e pós-natais precoces exerçam efeitos importantes sobre o crescimento pulmonar posterior. Sabe-se que qualquer estágio do desenvolvimento do sistema respiratório pode ser suscetível a danos por diversos mecanismos, acarretando, assim, um risco de modificação do seu padrão normal de desenvolvimento. (Moore, 2008)

2.1.2 DESENVOLVIMENTO DO DIAFRAGMA FETAL

O diafragma normal inicia seu desenvolvimento aproximadamente na 4^o semana de gestação e está completamente formado por volta da 12^o semana, originado de diversas estruturas distintas, que eventualmente se fundem para formar uma membrana que dividirá a cavidade torácica da abdominal. (Haroon and Chamberlain, 2013)

Embriologicamente, o diafragma é formado por quatro componentes: o septo transversal, o mesentério do esôfago, as membranas pleuro-peritoneais e a musculatura da parede do corpo. Até a quinta semana de vida embrionária, a cavidade torácica se comunica com a cavidade abdominal pelos canais pericárdio-peritoneais, que se fecham no fim da sexta semana com a fusão das membranas pleuro-peritoneais. (Callen 2009)

O tendão anterior central surge da parede ventral como um septo enquanto a membrana pleuroperitoneal surge da parede posterolateral e por último funde com o mesentério esofágico para fechar o canal pleuroperitoneal. O lado direito se fecha antes do lado esquerdo possivelmente resultado da maior interface proveniente do lobo direito hepático. (Haroon and Chamberlain, 2013)

2.2 FISIOPATOLOGIA

Os aspectos da embriologia relacionados à falha de formação do diafragma ainda permanecem controversa. Anatomicamente, a HDC é resultado da não fusão dos diferentes folhetos de formação do diafragma. Essa falha na fusão então permitiu que o conteúdo abdominal herniasse para a cavidade torácica. A segunda hipótese está implicado no desenvolvimento anormal dos pulmões que então acarretaria na falha da formação do diafragma, hipótese essa pouco aceita na literatura. (Haroon and Chamberlain, 2013).

Na história natural, os órgãos abdominais presente dentro do tórax (geralmente fígado, estômago e intestino) atuam como massas que impedem que o pulmão cresça, comprimindo o órgão e comprometendo seu desenvolvimento normal. Essa compressão leva à hipoplasia pulmonar bilateral, pois há desvio do mediastino e também compressão do pulmão contralateral. Junto com a hipoplasia pulmonar, há uma hipertrofia da camada média das arteríolas pulmonares e aumento da resistência vascular pulmonar, levando à hipertensão pulmonar, que conforme sua gravidade pode levar à persistência do padrão fetal de circulação, acidose metabólica e respiratória, e morte neonatal. A hipoplasia pulmonar se caracteriza por um pulmão de tamanho menor do que o normal, diminuição do número e volume alveolar, com redução da área de trocas gasosas, espessamento dos septos alveolares, alterações vasculares, como um aumento na espessura da camada média das arteríolas, e diminuição do conteúdo proteico e de DNA pulmonar bilateralmente. (Gallindo *et al* 2015)

Portanto, os fetos portadores dessa anomalia congênita cursam com dois grandes problemas no período neonatal: hipoplasia pulmonar e defeito anatômico do músculo diafragma que necessitará de correção cirúrgica. O maior determinante da morbidade e mortalidade é a hipoplasia pulmonar associado a hipertensão pulmonar mesmo diante dos avanços de estratégias ventilatórias. (Deprest *et al.* 2014).

2.2.1 HIPOPLASIA PULMONAR

Sem dúvida, o principal dano ao feto causada pela HDC é a hipoplasia pulmonar. A hipoplasia pulmonar é definida como um defeito ou desenvolvimento incompleto pulmão

resultando em uma redução geral do seu tamanho devido a redução do número ou tamanho dos ácinos. (Callen 2009)

Ela ocorre ipsilateral ao defeito, com o pulmão contralateral afetado em extensão variável. A princípio, acreditou-se que a hipoplasia era secundária exclusivamente à compressão do pulmão pelas vísceras herniadas. Recentemente, foram levantadas outras hipóteses, como de que o insulto inicial ocorresse durante os estágios de organogêneses resultando em hipoplasia bilateral seguida de compressão do pulmão ipsilateral secundário à herniação em estágios tardios. Essa teoria explicaria a variabilidade de hipoplasia pulmonar no lado contralateral ao defeito. Outra consequência, a hipertensão pulmonar primária, também ocorre resultado da extensiva muscularização de veias pulmonares. Como consequência, o pulmão dos fetos portadores de HDC possuirão menor ramificação das vias aéreas, menor área das veias pulmonares em corte transeccional, remodelamento vascular e vasoconstrição com alteração da vasorreatividade. (Chandrasekharan et al. 2017).

2.2.2 HIPERTENSÃO PULMONAR

Na HDC, o leito vascular pulmonar total esta reduzido com a diminuição do número de vasos por unidade de pulmão. Além disso, é evidente o remodelamento vascular pulmonar com hiperplasia medial e extensão periférica da camada muscular em pequenas arteríolas. A escassez de vasculatura pulmonar e a remodelação dos vasos contribuem para o componente fixo ou irreversível da hipertensão pulmonar persistente no recém nascido. A vasorreatividade alterada, possivelmente devido a um desequilíbrio da inervação autonômica (aumento simpático e parassimpático reduzido) e/ou diminuição do relaxamento das artérias pulmonares dependente do endotélio ou um desequilíbrio entre os mediadores vasoconstritor e vasodilatador, pode contribuir para o componente reversível da hipertensão pulmonar. Após o nascimento, uma combinação de hipertensão arterial pulmonar, hipertrofia e / ou insuficiência do ventrículo direito e hipoplasia do ventrículo esquerdo com hipertensão venosa pulmonar resulta em hipertensão pulmonar grave sem resposta ao tratamento convencional. (Chandrasekharan et al. 2017).

2.3 DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL

2.3.1 ULTRASSONOGRRAFIA

Após o advento da ultrassonografia, muitas anomalias passaram a ser diagnosticadas durante a gestação. A triagem de ultrassom pré-natal identifica mais de 60% dos casos e oferece a oportunidade de encaminhamento para um centro de atendimento terciário para avaliação especializada. Com a melhora dos equipamentos e maior experiência dos examinadores, um número cada vez maior de anomalias tem seu diagnóstico precoce com possibilidade de se identificar marcadores de prognóstico. Isto possibilita uma melhor preparação do casal e da equipe assistencial na tomada de decisões. (Cordeir *et al*, 2020)

A grande maioria dos casos de fetos portadores de hérnias diafragmáticas congênitas são diagnosticadas durante a gestação, geralmente no segundo trimestre. Diante da suspeita ultrassonográfica, o exame possibilita a identificação de anomalias associadas e a determinação de critérios de gravidade. Isto possibilita a determinação dos casos que possam se beneficiar de exames complementares como cariótipo e aqueles em que se justificaria avaliar a cirurgia pré natal. (Haroon and Chamberlain, 2013).

O diagnóstico ultrassonográfico pré-natal detecta mais de 50% dos casos em torno da 24ª semana de gestação. Defeitos à esquerda podem ser caracterizados pela presença de massa heterogênea que pode corresponder a estômago preenchido por fluido ou intestino. Em contraste, defeitos isolados à direita são de difícil diagnóstico pela ultrassonografia se o fígado for o único órgão herniado. (Chandrasekharan *et al*. 2017).

As limitações técnicas ultrassonográficas causadas pela posição fetal, obesidade materna, alterações do líquido amniótico podem comprometer a observação de anomalias. A Ressonância Nuclear Magnética (RNM) é outra modalidade de exame utilizada para avaliar os casos suspeitos e auxiliar na tomada de decisão. Mesmo diante da enorme contribuição da ultrassonografia na propedêutica obstétrica, a RNM pode auxiliar com precisão na detecção de algumas condições fetais. (Werner *et al*. 2003).

A ultrassonografia continua sendo a modalidade de escolha para a rotina pré-natal devido ao seu baixo custo, maior disponibilidade de aparelhos, segurança quanto ao exame, boa

sensibilidade e capacidade de análise em tempo real, todavia, vale salientar que a RNM tem grande potencial na avaliação morfológica daqueles fetos difíceis de serem estudados ao ultrassom.

2.3.2 RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA

A RNM é um método propedêutico, não invasivo, capaz de oferecer imagens bem definidas do corpo humano. O primeiro emprego da RNM na gestação foi realizado por Smith em 1983. Em seguida, houve crescente interesse na década de 90, especialmente para estudo de anomalias intracranianas fetais, devido ao seu grande poder de contraste entre os tecidos e a avaliação ultrassonografia estar prejudicada pela ossificação da calota craniana. O período ideal para a realização do exame é entre 24 a 40 semanas de gestação. (Wener et al, 2003).

Apesar das maiores indicações de RNM no feto estarem relacionadas a patologias do sistema nervoso central (SNC), esta vem se mostrando de grande utilidade também do estudo de outras malformações fetais, dentre elas a HDC. Os pulmões fetais, coração, estômago e alças intestinais são estruturas bem avaliadas à RNM, graças à presença de água em sua constituição. O volume dos órgãos fetais também podem ser obtidos, principalmente do volume hepático, auxiliando no diagnóstico do defeito. Até o momento, considera-se melhor evitar contrastes a base de gadolínio no estudo do feto com RNM, pois o mesmo atravessa a barreira placentária e já foi descrito sua presença na bexiga fetal no momento da infusão venosa. Da bexiga fetal, o contraste é excretado pelas vias urinárias para o líquido amniótico e posteriormente deglutido pelo feto. Existem relatos de retardo do crescimento em camundongos em associação com gadolínio. (Wener et al, 2003).

2.3.3 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Os principais diagnósticos diferenciais estão dentre as patologias torácicas, dentre as quais podemos destacar:

- Patologias Císticas:
 - Malformação adenomatóide cística
 - Cistos broncogênicos
 - Cistos entéricos e neuroentéricos

- Teratoma predominantemente cístico mediastinal
- Cistos de timo
- Sequestro broncopulmonar
- Atresia brônquica
- Hipoplasia ou agenesia pulmonar unilateral
- Dextrocardia
- Eventração do diafragma

2.4 ANOMALIAS ASSOCIADAS

As anormalidades cromossômicas associadas mais comuns são as trissomias 18, 13 e 21, aneuploidias cromossômicas como monossomia X, tetrassomia 12p, tetraploidia 21 também foram associadas à HDC. (Deprest et al, 2014)

A HDC também é o achado mais comum na síndrome de Fryns e pode fazer parte da Pentalogy of Cantrell, Apert, Brachmann-Cornelia De Lange, Beckwith-Wiedemann, CHARGE, Coffin-Siris, sequência Goldenhar, Simpson-Golabi-Behmel, Stickler, sequência de Pierre Robin e VACTERL. (Deprest et al, 2014).

Figura 2.

2.5 MANEJO PRÉ-NATAL

Os principais determinantes dos resultados neonatais na HDC são:

- i) Presença de anomalias associadas
- ii) Avaliação da hipoplasia pulmonar
- iii) Posição do fígado.

O prognóstico da HDC isolada é geralmente melhor do que quando complicada por múltiplas anomalias estruturais ou cromossômicas. Estudos populacionais já relatam maior sobrevida para os casos de defeitos isolados. (Deprest et al, 2014)

Uma forma de prever o desfecho neonatal é quantificar o grau de hipoplasia pulmonar, que é essencialmente o que determina o resultado em casos de defeito isolado. Como a hipoplasia pulmonar e a hipertensão pulmonar persistente são os principais determinantes da mortalidade e morbidade neonatal, as ferramentas de prognóstico têm se concentrado na avaliação pré-natal do volume pulmonar por meio de ultrassom. O tamanho do pulmão do feto com HDC se correlaciona com o grau de hipoplasia pulmonar já confirmado em estudos de necropsia. (Deprest *et al*, 2014 ; Senat *et al*, 2018)

A predição durante o pré-natal da sobrevida baseado na avaliação indireta do volume do pulmão fetal tem demonstrado os melhores resultados quanto ao prognóstico destes conceitos. Concomitante ao avanço das técnicas de intervenção fetal, houve também avanço na qualificação da ultrassonografia fetal com desenvolvimento de marcadores prognósticos. Entre os marcadores prognósticos, os mais importantes são a relação pulmão/cabeça (LHR) e presença de herniação hepática. A presença do fígado intratorácico leva a um maior grau de hipoplasia e tem relação direta com a sobrevivência. (Metkus *et al*, 1996)

2.6 MARCADORES PROGNÓSTICOS ULTRASSONOGRÁFICOS

2.6.1 Relação pulmão/cabeça (LHR)

Um método validado para prever o desfecho individual de fetos com HDC é a medida da relação pulmão-cabeça (LHR), descrita pela primeira vez por Metkus *et al* (1996).

O LHR, um indicador ultrassonográfico de sobrevida, foi descrito apenas em pacientes com HDC à esquerda. O cálculo desse marcador é realizado dividindo a área do pulmão direito, aferido em um corte transversal do tórax fetal, na altura do corte de quatro câmaras cardíacas, pelo perímetro cefálico do feto. A área do pulmão é calculada multiplicando os maiores diâmetros perpendiculares do pulmão, ou pela avaliação do método tracejado, sempre em milímetros. Deve-se usar o pulmão direito, pois nem sempre é possível individualizar o pulmão esquerdo do conteúdo herniário. O perímetro cefálico é usado para diminuir diferenças pulmonares devido à idade gestacional. (Metkus *et al*, 1996).

Figura 3

Geralmente, fetos com LHR abaixo de 1,0 têm prognóstico muito ruim, de 0 a 20% de sobrevivência; pacientes com LHR entre 1,0 e 1,4 têm prognóstico intermediário, de 38 a 60% de sobrevivência e acima de 1,4 têm bom prognóstico, de 73 a 100% de sobrevivência. (Gallindo et al, 2015)

2.6.2 O/E LHR

Em 2005, Peralta *et al*, estabeleceram medidas de referência de LHR entre 12 e 32 semanas de gestação, com base em uma amostra representativa de 650 fetos normais. Eles descobriram que o LHR aumenta exponencialmente com a idade gestacional, pois a área pulmonar aumenta quatro vezes mais do que a circunferência cefálica. Em menor grau, isso também foi demonstrado em fetos com HCD. Estes autores constataram que tanto os defeitos localizados à esquerda quanto à direita, o LHR aumentou exponencialmente com a gestação. Uma vez que o LHR não é independente da idade gestacional, como anteriormente se pensava, Jani *et al*. propuseram a introdução de uma nova medição do O/E LHR (observado para o esperado LHR), para corrigir quanto a idade gestacional. (Peralta et al, 2005 ; Jani et al, 2007).

Esses dados possibilitaram o desenvolvimento do O/E LHR, que funciona para defeitos à direita e esquerda e pode ser aplicada a qualquer idade gestacional, pois o valor da O/E LHR não muda significativamente à medida que o idade gestacional avança. Descrito por Jani et al. em 2007, o O/E LHR é o resultado da divisão do LHR no feto com HDC pelo LHR de fetos normais na mesma idade gestacional.

Trabalhos mais recentes têm apontado que esse indicador prognóstico é mais fidedigno, independente da presença ou não de fígado no tórax, da localização da hérnia ou da idade gestacional. A proporção de O/E LHR foi conseqüentemente introduzida como uma ferramenta mais apropriada e fornece uma previsão útil de sobrevivência subsequente em fetos com HDC , permite a previsão de hipertensão pulmonar, reflete o tamanho do defeito e também está correlacionado com a morbidade. (Senat *et al*, 2018)

Em 2014, Deprest *et al*, publicaram um algoritmo para correlação do O/E LHR e a sobrevivência de fetos portadores de HDC à esquerda com ou sem herniação hepática.

(Figura 4).

As possibilidades de conduta para os casos consistem em tratamentos que iniciam antes do nascimento e se estendem ao período pós-natal, ou tratamentos realizados somente após o nascimento. A experiência mundial sobre o tratamento sugere que o melhor caminho para os casos menos graves (bom prognóstico) seja somente a conduta pós-natal. Para os casos de mal prognóstico, a sugestão é que o tratamento inicie no pré-natal e continue após o nascimento. Para aqueles fetos com suspeita de alto grau de hipoplasia pulmonar (mau prognóstico), devido a alta taxa de mortalidade, tem sido proposto uma terapia antenatal denominada FETO. Essa terapia consiste em obstrução traqueal através da colocação de um balão por fetoscopia. O objetivo está em se impedir a saída do líquido produzido pelo pulmão fetal com intuito de promover expansão pulmonar. (Deprest *at al*, 2014)

A importância dessa avaliação prognóstica se baseia no melhor aconselhamento pré-natal uma vez que será possível determinar quanto a necessidade de intervenções pré e pós-natais, sendo os primeiros avaliados quando a necessidade de cirurgia fetal. Já os fetos candidatos à intervenções pós-natais, o planejamento juntamente com equipe neonatologia da estratégia de nascimento é de suma importância na tentativa de melhorar a sobrevivência pós-natal desses conceitos. (Deprest *at al*, 2014)

2.6.3 POSIÇÃO DO FÍGADO

Além da avaliação do O/E LHR, a gravidade da HDC também é estimada com base na posição do fígado, ou seja, herniado ou não herniado. Nos defeitos localizados à esquerda, esse fator é um preditor independente do tamanho do pulmão (como O/E LHR) de acordo com alguns estudos. No entanto, o defeito localizado à direita, o fígado quase sempre está herniado e, portanto, não tem valor preditivo. (DeKoninck, *et al*, 2015).

Como a ecogenicidade do fígado é muito semelhante à do pulmão, pode ser difícil avaliar a posição do fígado ou sua extensão no tórax e, portanto, a RNM pode ser uma aliada. No entanto, é muito mais fácil determinar a posição do estômago em vez de quantificar a herniação hepática, pois o estômago é anecóico, enquanto a ecogenicidade do fígado é próxima ou idêntica à do pulmão. A posição do estômago foi sugerida como um método indireto para estimar a gravidade da doença e um indicador de prognóstico. (Hatch *et al*, 1992 ; Cordier, *et al*, 2015).

A maioria dos centros de tratamento pré-natal usa uma combinação da posição do fígado e do O/E LHR para estratificar os pacientes em grupos diferentes com grau crescente de hipoplasia pulmonar e o risco correspondente de mortalidade. O tamanho do pulmão e a herniação hepática também podem prever a morbidade neonatal de curto prazo em termos de ventilação assistida e necessidade de oxigênio suplementar. Esses fatores, em alguns estudos, também se correlacionaram com hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. (Basta *et al*, 2015).

2.7 CORTICÓIDES

Os corticoesteróides pré-natais são administrados às mães em alguns centros para melhorar a maturação pulmonar em fetos com HDC. Embora alguns resultados com animais sejam promissores, nenhuma vantagem significativa é relatada em bebês humanos. Pode ser prudente administrar corticoesteróides pré-natais antes do parto de prematuros com HDC. (Kapur *et al*, 1999 ; Lally *et al*, 2006)

2.8 HISTÓRIA DA TERAPIA FETAL

Estudos experimentais, nos quais o conceito de correção fetal de um defeito pudesse minimizar os efeitos neonatais da doença, abriram caminho para o desenvolvimento das intervenções fetais de várias anomalias congênitas. Historicamente, a correção cirúrgica fetal da HDC sofreu várias etapas e estratégias no intuito de minimizar os efeitos da hipertensão pulmonar. (Gallindo *et al*, 2015)

A HDC foi um dos primeiros defeitos a serem considerados para o racional tratamento durante o período fetal, ou seja, a correção pré-natal minimizaria a evolução da hipoplasia

pulmonar e suas consequências. Harrison *et al.*, na Universidade da Califórnia, São Francisco (UCSF), começaram um ensaio clínico no qual foi empregada a correção cirúrgica fetal da HDC. Os resultados iniciais, de 1990, concluíram que quando havia herniação do fígado dentro do tórax, a correção fetal não deveria ser realizada, pois com a redução do fígado para a cavidade abdominal havia um acotovelamento da veia umbilical e consequente óbito fetal. O mesmo grupo conduziu um novo ensaio para correção cirúrgica de fetos com HDC, no período de 1993 a 1996, mas sem evidência de componente hepático no tórax. Nesse segundo estudo, não foi observada diferença na sobrevida entre os pacientes operados no período fetal e os tratados convencionalmente com cirurgia neonatal. Os autores concluíram que não havia indicação de correção fetal nos pacientes sem herniação do fígado para o tórax, pois esses pacientes têm um prognóstico melhor, independente do tratamento, além do risco potencial da cirurgia para o feto e para a mãe. (Harrison *et al.*, 1990; Harrison *et al.*, 1994; Harrison *et al.*, 1997).

A obstrução congênita das vias aéreas superiores é uma anomalia muito rara. Hedrick *et al.* 1994, descreveram uma série de quatro casos diagnosticados durante o pré-natal e criaram o termo Obstrução Congênita das Vias Aéreas Superiores (Congenital High Airway Obstruction Syndrome – CHAOS), em que todos os fetos apresentavam achados similares: grandes pulmões ecogênicos, diafragmas retificados ou invertidos, vias aéreas dilatadas distalmente à obstrução e ascite ou hidropsia fetal. Com base nesses achados, DiFiore *et al.* 1994, criaram um modelo de Oclusão Traqueal (TO) em fetos de ovelhas com HDC no intuito de promover o crescimento do pulmão intraútero e reverter a hipoplasia pulmonar. Os resultados demonstraram que a TO impedia a saída de fluido produzido normalmente pelo pulmão e, por ação mecânica, levava à distensão alveolar, crescimento e aceleração da maturidade e desenvolvimento da vasculatura pulmonar. Essas mudanças reduziam os efeitos deletérios da hipoplasia e da hipertensão pulmonar. A TO aumenta gradualmente a pressão intratraqueal e leva à expansão do pulmão, principal fator responsável pela aceleração do seu crescimento. Após a retirada da TO, ocorre um grande aumento da quantidade de muco intrapulmonar, que não está esclarecido se é devido ao acúmulo que ocorreu em consequência da TO ou ao aumento da produção de muco pelas células caliciformes do epitélio traqueal.

Harrison *et al.* 1996, avaliaram fetos que não entraram no ensaio clínico de correção cirúrgica fetal da HDC por terem herniação hepática intratorácica e iniciaram um protocolo

de TO fetal por via aberta, ou seja, por histerotomia materna, para acessar a traqueia fetal. Inicialmente a oclusão foi realizada com um tampão esponjoso intratraqueal e posteriormente com um clipe extratraqueal. Para a retirada do clipe foi necessário desenvolver uma estratégia para ter acesso à via respiratória do feto denominada ex-utero intrapartum treatment (EXIT).

EXIT é definido pela retirada da oclusão traqueal por meio de cesariana, quando o polo cefálico fetal é exteriorizado na incisão, mantendo a circulação placentária até a retirada da tampão ou clipe, seguido de intubação traqueal, e finalizada com a retirada do feto e clampeamento do cordão umbilical assim que a via respiratória estiver garantida pela intubação. Posteriormente, essa técnica passou a ser usada para acessar a via traqueal em fetos com massas cervicais gigantes. (Deprest et al, 2014.)

Os resultados iniciais da TO com clipe foram publicados em 1996 e os finais em 2000, com a conclusão de que a técnica promovia o crescimento pulmonar, mas a mortalidade e as complicações eram muito grandes, em especial, prematuridade. Ainda em 1996, VanderWall et al., também da UCSF, publicaram o aprimoramento da técnica de clipagem traqueal, substituindo o acesso fetal por cirurgia materna com abertura uterina, pelo acesso fechado por meio da utilização de fetoscopia assistida. O procedimento foi denominado, Fet Endo-Clip, intervenção bem menos invasiva, que foi rapidamente empregada na prática clínica. Embora tenha tido avanço na via de acesso, essa técnica também foi abandonada devido às altas taxas de prematuridade e de lesões irreversíveis que ocorriam na traqueia e no nervo laríngeo recorrente dos fetos. Benachi *et al.* descreveram uma técnica menos invasiva de TO, em fetos de ovelhas, usando um balão destacável também por via fetoscópica assistida. O grupo da UCSF, Harrison et al., relatou dois pacientes em que realizaram a TO utilizando um trocáter de 5 mm, para acesso ao útero, e um histeroscópio reto de 4,5 mm para aposição do balão. O balão foi removido por EXIT. O mesmo grupo publicou os resultados de um ensaio clínico randomizado comparando o tratamento endoscópico colocando o balão fetal e o convencional operando a HDC no período neonatal. Esse estudo foi interrompido precocemente, pois os resultados do tratamento endoscópico não foram superiores ao tratamento convencional da correção da HDC devido a altas taxas de prematuridade, média de $30,8 \pm 2,0$ semanas de idade gestacional, e de rotura prematura das membranas que atingiu 100%. (Gallindo *et al*, 2015)

Deprest *et al.* aperfeiçoaram a técnica minimamente invasiva, usando apenas a bainha e o fetoscópio para acesso ao útero, e fazendo a retirada do balão cerca de 15 dias após o primeiro procedimento.

O mesmo grupo publicou os resultados dos primeiros 21 casos dessa nova técnica denominada FETO, usando o equipamento descrito. FETO é indicado em pacientes sem malformações associadas ou anomalias cromossômicas, com HDC de mal prognóstico, com herniação hepática. (Deprest *et al*, 2004)

No estudo multicêntrico europeu realizado por Jani *et al.* foram avaliados 210 casos submetidos à FETO e foi verificado um aumento do LHR e, conseqüentemente, da sobrevida para 48%, com 47,1% de amniorrexe prematura e média de 35,3 semanas de gestação. (Jani *et al*, 2009)

Hoje, sabe-se que a idade gestacional ideal para a realização da FETO é entre 26 e 29 semanas, no fim da fase canalicular do desenvolvimento pulmonar. O balão deve ser retirado com 34 semanas, pois um tempo prolongado de oclusão traqueal pode lesar os pneumócitos tipo II e levar à diminuição da produção de surfactante. Embora a utilização da FETO seja um notável avanço no aumento da sobrevida de fetos com HDC grave, sabe-se que o balão causa leves alterações na traqueia, com mudanças inflamatórias locais, e defeitos epiteliais limitados, como diminuição da superfície de contato com o ar. Contudo, essas modificações ainda não foram morfológicamente bem estudadas, nem sua evolução temporal. (Jani *et al*, 2009 ; Deprest *et al*, 2014)

Radiologicamente foi observada traqueomegalia em lactentes que sobreviveram e tinham sido submetidos à FETO, porém, sem impacto clínico importante além de uma tosse ladrante. É possível que os efeitos da TO, tanto benéficos como adversos, não se restrinjam apenas aos pulmões e possam se estender à traqueia. (Gallindo *et al*, 2013)

Alguns autores norte-americanos advogam que não existe um marcador pré-natal específico para o prognóstico e mesmo a evolução da história natural da doença é profundamente variável e dependente de uma série de fatores que vai do correto diagnóstico pré-natal ao atendimento pós-natal, fatores esses que influenciam dramaticamente a evolução, especialmente se o centro de atendimento neonatal for

terciário e com experiência no manejo da HDC. Isso estaria demonstrado pela falha da maioria dos estudos tentando correlacionar os fatores pré e pós-natais da HDC, mesmo nos ensaios clínicos. A experiência com TO em dois centros terciários de referência nos EUA mostrou melhora na sobrevivência muito mais devido ao cuidado neonatal, que envolveu enormes custos econômicos e sequelas clínicas, do que à intervenção fetal propriamente realizada. No momento, dois novos ensaios clínicos promovidos pelo Eurofetus envolvendo o prognóstico e a estratificação da FETO para HDC moderada e grave, especialmente aquelas que envolvem a colocação de patch para a reconstrução do diafragma, talvez possam esclarecer essas dúvidas e provar ainda mais sua eficácia para os grupos americanos. (Gallindo *et al*, 2015)

2.9 FETO NO BRASIL

Em 2011, Peralta *et al.* compararam a sobrevivência pós-natal de 28 fetos com HDC esquerda grave e isolada que foram submetidos à FETO com a de 13 fetos controles não randomizados no período de quatro anos e concluíram que houve melhora significativa na sobrevivência pós-natal com alta do berçário (de 0 para 35,6%) de fetos com HDC.

Ruano *et al.*, em 2012, realizaram o mesmo estudo randomizado e controlado para avaliar o efeito da FETO entre 20 fetos com HDC grave e 21 controles que foram submetidos à cirurgia neonatal. A diferença desse estudo em relação a outros estudos foi que a remoção do balão foi feita por EXIT ao nascimento ao invés de se retirar o balão antes do nascimento como recomendam os autores da FETO. Os autores obtiveram uma maior taxa de sobrevivência entre o grupo FETO em relação ao grupo controle (50 versus 4,8%).

A justificativa para terapia fetal baseia-se claramente no entendimento dos estágios do desenvolvimento do pulmão fetal. Os vasos pulmonares, bronquíolos respiratórios, ductos alveolares ganham forma durante o estágio canalicular que ocorre da 16^a à 25^a semanas. Os pneumócitos do tipo 1 começam a aparecer, assim como os precursores dos pneumócitos do tipo 2. As unidades respiratórias funcionais, consistindo de alvéolos, ductos alveolares e bronquíolos respiratórios, se formam e se multiplicam junto com os vasos pulmonares. O estágio sacular continua da 24^a semana ao termo, com maturação dos sacos alveolares com maturação das dimensões das vias aéreas e capacidade de síntese de surfactante. Qualquer impedimento ao desenvolvimento pulmonar normal impedirá simultaneamente o desenvolvimento vascular pulmonar adequado. Os fetos com HDC

podem demonstrar incompatibilidade de ventilação para perfusão (V / Q) significativa, principalmente devido à perfusão pulmonar anormal. Como a vasculatura pulmonar e os alvéolos crescem simultaneamente, a normalização da função pulmonar pode ocorrer, mas é mais provável devido ao aumento do volume pulmonar, e não à perfusão. Isso dá algum apoio à justificativa para FETO na promoção do crescimento pulmonar nesses fetos para melhorar os resultados pulmonares, bem como a remodelação da vasculatura pulmonar associada com hipertensão pulmonar. (Tsao et al, 2019).

Embora essas experiências pioneiras em tratamento fetal da HDC sejam promissoras, por razões políticas e econômicas ainda estamos muito aquém do suporte completo e adequado pós-natal da doença, especialmente pela carência de um centro de referência neonatal especializado onde se tenha ECMO com um protocolo adequado à doença a ser implantado no país. (Gallindo et al 2015).

3 OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

1. Caracterizar nos casos de fetos portadores de hérnia diafragmática congênita, acompanhados no Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, a capacidade da relação O/E LHR em prever a taxa de sobrevivência a fim de avaliar o grau de hipoplasia pulmonar.

4 MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo descritivo prospectivo entre outubro de 2016 e Julho de 2019, em que se buscou avaliar os achados ultrassonográficos observados em fetos portadores de hérnia diafragmática congênita, estudados em serviço de referência terciário do Centro de Medicina Fetal (CEMEFE) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa. Consentimento informado não foi necessário pelo propósito do estudo já que a avaliação ultrassonográfica era utilizada na definição da conduta clínica do caso.

Nosso serviço de Medicina Fetal serve como centro de referência para todos os casos diagnosticados de HCD, manejo pré-natal e todo espectro relacionado ao manejo pós natal e follow-up desses fetos.

As gestantes foram acompanhadas no pré-natal do CEMEFE/HC-UFMG sendo os exames de ultrassonografia realizados pelos pesquisadores. O parto foi realizado na Maternidade Otto Cirne do Hospital das Clínicas da UFMG/EBSHER. Após o parto, os dados foram coletados e confrontados quanto ao resultado perinatal e a medida do O/E LHR.

Optamos por excluir da amostra os dados de uma paciente em que o nascimento desse feto foi realizado em outra maternidade que não a do Hospital das Clínicas. Essa decisão foi baseada no fato de que o protocolo assistencial ser diferente daquele utilizado no HC/UFMG/EBSHER e no “n” da amostra, por se tratar de uma patologia rara e esses dados não influenciarem no resultado final descrito.

Crítérios de inclusão: Fetos com diagnóstico ultrassonográfico de HDC isolada confirmados ou não com testes genéticos.

Crítérios de exclusão: Fetos com doença cromossômica, presença de outras anomalias associadas.

4.2 PARTICIPANTES

As gestantes, portadoras de fetos com HDC, foram encaminhadas ao CEMEFE a partir de serviços primários e secundários para acompanhamento pré-natal especializado, após a detecção de alterações observadas em exames ultrassonográficos prévios, em sua grande maioria.

4.3 PROCEDIMENTOS E COLETA DE DADOS

Todos os casos deste estudo foram submetidos a exames ultrassonográficos entre o período de Outubro de 2016 a Julho de 2019 realizados por médicos ultrassonografistas especializados em medicina fetal seguindo a rotina do serviço.

Os equipamentos utilizados durante o estudo foram os aparelhos Siemens Sonoline Prima e Sonoace 8.000 (Medson).

A coleta de dados foi realizada em duas etapas: durante a gestação e após o nascimento.

A primeira etapa consistiu em coleta dos dados do pré-natal (anamnese e exames complementares - ultrassonografia e ecocardiografia).

A segunda etapa constituiu em coleta de dados do pós natal. As informações foram retiradas de prontuários.

4.4 DADOS DO PRÉ-NATAL

Os seguintes dados foram coletados referentes ao feto:

- Idade gestacional na primeira consulta com a Medicina Fetal (em semanas);
- Tipo de hérnia (esquerda, direita, bilateral);
- O/E LHR (%);
- Posição do fígado (herniado / não herniado).

Foi realizada uma análise detalhada da morfologia fetal para excluir demais anomalias. Fetos que possuíam malformações associadas eram excluídos da amostra selecionada. Fetos portadores de hérnia diafragmática congênita isolada foram avaliados quanto ao tipo de hérnia, com O/E LHR e posição do fígado.

A determinação da herniação hepática no interior da cavidade torácica foi feita somente com o uso da ultrassonografia, por meio da identificação do parênquima e dos vasos hepáticos no interior do tórax e da posição do estômago herniado (sinal indireto: tipicamente, o estômago assume uma posição adjacente à coluna quando há herniação do fígado no tórax). (Peralta *et al*, 2011).

A técnica de realização da medida do pulmão foi a mesma descrita por Metkus *et al*.1996, que essencialmente envolve a obtenção de uma secção transversal do tórax fetal demonstrando a visão de quatro câmaras do coração, e em seguida, foi utilizado o método tracejado para o cálculo do O/E LHR . Foi utilizado o resultado obtido através do cálculo O/E LHR (Jani *et al*, 2007), meramente por convenção entre os pesquisadores.

Para o cálculo da relação O/E LHR, dispõe-se de uma calculadora no www.perinatology.com.

Figura 5

4.5 DADOS PÓS-NATAL

O parto foi realizado na Maternidade Otto Cirne do Hospital das Clínicas da UFMG/EBSHER. Após o parto, os dados foram coletados de prontuários e confrontados quanto ao resultado perinatal e a medida do O/E LHR.

Os dados foram coletados do prontuário foram:

- Idade gestacional no parto (Termo e Pré-termo);
- Via de parto (vaginal ou cesariana);
- Peso ao nascimento (em gramas);
- Cirurgia fetal (sim ou não);
- Óbito (dias);

- Alta hospitalar (sim/não).

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Estatística descritiva caracterizou a amostra de acordo com os dados pré e pós natal, por meio de média e desvio padrão, mediana e intervalo interquartilico, (Q_1 e Q_3), ou frequência e porcentagem.

O cálculo amostral foi realizado com dados prévios da literatura (Santos E , Ribeiro S, 2008). A amostra deveria ser composta por 11 participantes.

Todos os testes foram realizados no pacote estatístico *Statistical Package for Social Science (SPSS, 2020)*, para Windows.

5 RESULTADOS

Durante a vigência do estudo, foram selecionados 17 casos de fetos portadores de hérnia diafragmática congênita acompanhados no serviço de Medicina Fetal (CEMEFE). Desse total, 4 eram portadores de anomalias associadas, confirmadas com testes genéticos (3 realizados durante o pré-natal e 1 realizado pós-natal). Sendo assim, 13 fetos foram incluídos na análise estatística, pois se tratavam de um defeito isolado. Destas 13 pacientes incluídas, uma teve seus dados coletados, porém seu parto foi realizado em outra maternidade, por isso seus dados pós natais não foram utilizados na análise estatística.

Testes genéticos foram realizados no pré-natal em 5 pacientes, sendo destes, 4 identificaram anomalias associadas. (1 trissomia 21 / 1 trissomia 18 / 1 trissomia 22 / 1 Sd Wolf Hirschorn), sendo os 2 últimos com óbito no período pré-natal.

Os dados referentes as características do feto encontram-se na **Tabela 1**.

Com relação aos características fetais analisados no pré-natal, a idade gestacional na 1ª consulta no serviço de medicina fetal foi, em sua maioria, de forma tardia ($26,5 \pm 7,9$); o tipo de hérnia mais encontrado foi à esquerda (91,6%); o O/E LHR encontrado foi, em sua maioria, leve (41,6%) e moderado (41,6%); e a posição do fígado foi principalmente herniado (66,7%).

Os dados referentes as características pós natais encontram-se na **Tabela 2**.

Com relação as características pós natais, a idade gestacional ao nascimento 58,3% nasceram no termo; a via de parto mais prevalente foi a vaginal (58,3%); o peso ao nascimento também teve o mesmo comportamento, maiores que 2.500 gramas corresponderam a 58% sendo nenhum feto com extremo baixo peso; com relação à taxa de mortalidade, 100% dos fetos com anomalias associadas foram a óbito, os 4 fetos com HDC isolada que puderam passar por cirurgia pós-natal, apenas 2 sobreviveram.

Os demais, 10 casos (82%) foram a óbito. Destes, 10% possuíam defeito grave, 50% possuíam defeito moderado e 40% defeito leve. Dentre os fetos com HDC isolada, apenas 2 receberam alta e estão fazendo acompanhamento em ambulatório especializado, sendo um com HDC leve e um caso com HDC grave.

Tabela 1. Características Pré-Natais do Feto portador de Hérnia Diafragmática Congênita

	N=12
• Idade gestacional na primeira consulta	
1º trimestre n(%)	1 (8,3%)
2º trimestre n(%)	5 (41,6%)
3º trimestre n(%)	6 (50%)
• Idade gestacional na primeira consulta com a Medicina Fetal média ± dp	26,5 ± 7,9
• Tipo de hérnia	
Direita n(%)	1 (8,3%)
Esquerda n(%)	11 (91,6%)
• O/E LHR	
Leve n(%)	5 (41,6%)
Moderada n(%)	5 (41,6%)
Grave n(%)	2 (16,8%)
• Posição do fígado (herniado / não herniado).	
Herniado n(%)	8 (66,7%)
Nao herniado n(%)	4 (33,3%)

Tabela 2. Características pós-natais do Feto portador de Hérnia Diafragmática Congênita

	N=12
• Idade gestacional no parto	
À termo n(%)	7 (58,3%)
Pré-termo n(%)	5 (41,7%)
• Via de parto (vaginal ou cesariana)	
Vaginal n(%)	7 (58,3%)
Cesariana n(%)	5 (41,7%)
• Peso ao nascimento (em gramas)	
Média ± dp	2.548 ± 430
• Cirurgia pós natal (sim ou não)	
Não n(%)	8 (66,6%)
Sim n(%)	4 (33,3%)
• Óbito (sim ou não)	
Não n(%)	2 (16,7%)
Sim n(%)	10 (83,3%)
• Óbito (dias)	
Média ± dp	15,7 ± 22,4
• Alta hospitalar (sim/não)	
Não n(%)	10 (83,3%)
Sim n(%)	2 (16,7%)

6 DISCUSSÃO

Ao se propor um estudo clínico de avaliação prognóstica, com anomalias fetais pouco frequentes e em um tempo relativamente curto, que é a duração do mestrado, traz um desafio adicional. Mesmo sabendo das dificuldades, buscamos a realização deste trabalho pela grande importância do estudo desta doença, de elevada mortalidade perinatal e pelo momento que o serviço estava passando que era o de iniciar a cirurgia fetal para tratamento de fetos portadores dessas malformações, ainda durante a gestação. Existia a necessidade de termos um método de avaliação fetal que ajudasse na definição dos casos que podem se beneficiar do tratamento intra-útero, justificando os riscos relacionados ao procedimento.

Há uma longa história de uma busca pela possibilidade da previsão de risco pré-natal na HDC, que realmente começou com o advento do uso da ultrassonografia para identificar fetos portadores dessa grave malformação. O diagnóstico pré-natal precoce está, por si só, associado a pior taxa de sobrevivência, porque quanto maior são os defeitos, maior probabilidade de serem detectados em fases iniciais da gestação.

A análise estatística por nós utilizada neste trabalho foi direcionada para uma abordagem meramente descritiva visando, de forma simples e direta, facilitar a compreensão do fluxo de acompanhamento desses fetos em meio às várias adversidades encontradas pelo serviço.

No presente estudo, o primeiro ponto importante a se destacar é a inserção tardia no pré-natal destas pacientes (50% admitidas no terceiro trimestre), diferentemente do que acontece em outros países, como por exemplo na República Tcheca (IG média de 25 semanas) (Stranak et al 2016). Após o estabelecimento do diagnóstico de HDC, impõem-se três atitudes importantes para orientar a conduta obstétrica e para a informação e o aconselhamento dessas famílias: a realização de uma ecografia morfológica para a identificação de anomalias associadas, a realização de ecocardiografia para a identificação de malformações cardíacas associadas, e a realização de estudo citogenético por amniocentese para a identificação de cromossomopatias quando necessário.

Nos casos de HDC isolada é necessário uma avaliação específica dos fatores prognósticos, sendo que a idade gestacional é uma variável importante, e portanto a inserção tardia destas pacientes é um fator dificultador para melhor abordagem desses casos. Vale salientar

também, que a terapia fetal por meio da fetoscopia está indiciada com idade gestacional entre 26-28 semanas (Deprest et al, 2014). Portanto, a inserção tardia dificulta propor no futuro a terapêutica para esses fetos, sendo realizado apenas o aconselhamento do casal sobre a possível evolução no período pós natal.

Identificamos portanto, que propor alternativas para melhorar esse fluxo juntamente com a Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais é um ponto decisivo a se melhorar no atendimento à essas gestantes e naqueles casos indicados, propor e realizar a cirurgia fetal em tempo hábil.

Dos trabalhos científicos envolvendo HDC, devemos citar aqueles de Jani et al 2007, e do Deprest et al 2014 como principais deles. O primeiro, foi pioneiro na avaliação prognóstica que hoje é a referência para seguimento desses fetos, o O/E LHR. Jani et al 2007 propuseram avaliar o valor pré-natal do O/E LHR para predição da sobrevida pós-natal de fetos com hérnia diafragmática congênita isolada, uma que o LHR aumentava de acordo com a idade gestacional. O segundo, trata-se do manejo pré-natal de fetos com HDC isolada submetidos à fetoscopia, resultado de um estudo clínico randomizado multicêntrico - TOTAL TRIAL. É através desse trabalho que se encontra o algoritmo de classificação dos defeitos à esquerda correlacionados com a sobrevida desses fetos.

Nosso estudo está de acordo com os achados da literatura encontrados nos principais trabalhos publicados envolvendo fetos com HDC com relação ao tipo de hérnia mais prevalente estar localizado à esquerda. Chamberlain et al (2013) afirmam que 85% dos defeitos estão localizados à esquerda, enquanto nosso estudo encontrou uma prevalência de 91,6% à esquerda.

A maioria dos centros pré-natal usa uma combinação da posição do fígado e do LHR O/E para estratificar pacientes em grupos diferentes com relação ao grau de hipoplasia pulmonar e risco correspondente de mortalidade. O tamanho do pulmão contralateral ao defeito associado a herniação hepática também podem predizer a morbidade neonatal de curto prazo. Essa avaliação da herniação hepática foi baseada na posição da bolha gástrica durante avaliação do LHR O/E, conforme confirmado cientificamente em estudos prévios. (Cordier *et al*, 2019)

Com relação à posição do fígado, no presente estudo esteve localizado no tórax fetal em 66,7% dos casos, ou seja, herniado, e não herniado em 33,3%. De acordo do Stranak et

al, 2016, a herniação hepática parece ser um parâmetro confiável na predição de sobrevida e morbidade neonatal em fetos com HDC isolada principalmente do lado esquerdo. Tsao et al, 2020 também corroboram este achado, incluindo a morbidade em longo prazo.

Trabalhos mais recentes têm apontado que o indicador prognóstico mais fidedigno é a utilização do observado/esperado LHR (O/E LHR). Descrito por Jani et al, 2007, o O/E LHR é o resultado da divisão do LHR no feto com HDC pelo LHR de fetos normais na mesma idade gestacional.

Em relação à classificação prognóstica dos fetos do nosso estudo, baseado no algoritmo do trabalho de Deprest et al 2014, foi encontrado 41,6% com prognóstico leve, 41,6% com prognóstico moderado e 16,8% com prognóstico grave.

Se fizermos uma correlação entre a posição do fígado e o O/E LHR, perceberemos que os fetos acompanhados pelo serviço apresentavam prognóstico reservado no pós-natal, devido à maior prevalência de herniação hepática e O/E LHR como prognóstico moderado à grave (58,4%), casos estes que possivelmente poderiam se beneficiar de terapia fetal intra-útero.

A idade gestacional ao nascimento foi predominantemente de 37-38 semanas (IG 27 a 41 semanas) semelhante ao proposto por Stranak et al 2016. Dados corroboram os da literatura que o nascimento a termo pode influenciar de forma positiva na sobrevida perinatal.

O peso ao nascimento foi, em grande parte, positivo para os fetos. Nenhum nascimento foi realizado em fetos com extremo baixo peso, 25% apresentaram peso menor que 2.000g ao nascimento e 75% com peso acima de 2.000g ao nascimento. Fetos com peso acima de 2.000 gramas também estão associados à melhores desfechos neonatais. Dados corroboram com achados da literatura. (Stranak et al 2016) - média foi 2816 gramas.

Em relação à via de parto, houve maior prevalência de partos vaginais (58,3%) quando comparado com aqueles que nasceram de operação cesariana. Sabe-se que a via de parto não tem influência no prognóstico pós natal destes fetos. Nessas pacientes, o parto pode ser planejado como cesariana eletiva, parto vaginal induzido ou parto vaginal

espontâneo. Porém, Frenckner *et al.* 2007 propuseram um estudo para avaliar a via de parto para os fetos portadores de HCD e concluíram que o parto cesariana foi associado a um resultado ligeiramente melhor em termos de sobrevida. Como nosso estudo não foi randomizado, não é possível determinar se o parto vaginal foi a causa de resultados adversos ou se os centros que favorecem o parto cesariano eletivo por protocolo são mais hábeis no manejo de pacientes com HDC. Vale ressaltar que o tipo de parto para fetos nascidos com HCD é escasso na literatura.

No presente estudo, a taxa de mortalidade dos fetos com anomalias associadas foi 100%, confirmando todos os achados literários sobre o assunto. (Tsao et al, 2019). Dos fetos portadores de HDC como defeito isolado, 82% evoluíram para óbito e a taxa de sobrevida do nosso estudo foi de apenas 18%.

Dentre os fetos que estiveram sob os cuidados da neonatologia especializada, 4 conseguiram se submeter à cirurgia de correção do defeito pós-natal. A sobrevida ocorreu em 2 fetos, classificados em sua avaliação prognóstica pré-natal como HDC leve e HDC grave. Esse resultado, em parte, é controverso à literatura, pois houve sobrevida em um feto portador de HDC grave com fígado herniado.

No trabalho Cordier et al, 2019, correlacionou-se a taxa sobrevida de fetos com HDC à esquerda e herniação hepática, sendo: < 5% (O/E LHR < 15%); 20-30% (O/E < 16-25%); 40-60% (O/E 26-45%), e 95% (O/E > 45%). Portanto, é importante chamar atenção de que no nosso estudo houve alta taxa de mortalidade, independente da avaliação prognóstica do O/E LHR.

Quando se pretende avaliar malformações de grande impacto neonatal, deve-se lembrar que há alguns anos, centenas de publicações e trabalhos científicos elaboraram propostas para melhorar o desfecho destes fetos. Porém, as políticas dos países desenvolvidos, pioneiros na Medicina Fetal, se direcionaram cada vez mais para a possibilidade de um diagnóstico precoce e a possível interrupção da gestação, onde a legislação permite. Esta não é a realidade que encontramos em nosso país onde a interrupção da gestação nestes casos precisa ser judicializada e não se consegue sucesso na grande maioria dos casos. Isto fortalece mais ainda a necessidade da identificação precoce dos casos, seleção de candidatos a cirurgia fetal o que pode influir no prognóstico pós natal.

A HDC continua sendo um dos defeitos congênitos mais difíceis de tratar. Apesar de um maior conhecimento sobre a doença e avanços na tecnologia, ainda enfrentamos uma alta taxa de mortalidade destes fetos. Conseqüentemente, os médicos e pesquisadores têm se esforçado para encontrar as melhores estratégias para abordagem, sejam eles no âmbito pré-natal ou pós natal. Como as inovações no tratamento pós-natal estão limitadas, muitos focaram uma abordagem pré-natal para melhorar o grande problema desencadeado por essa patologia, a função pulmonar. A oclusão traqueal endoluminal fetoscópica (FETO) evoluiu após décadas de pesquisa. Embora ainda sob investigação clínica, continua sendo um adjunto promissor para o tratamento.

Quando trazendo para a realidade brasileira, nos deparamos com um país em desenvolvimento com sérios problemas de ordem econômica e social que, em meio à muitos desafios, tenta aplicar parte dos avanços tecnológicos e científicos relacionados ao estudo do feto. O Hospital das Clínicas da UFMG recebe pacientes de todas as regiões que, em meio à muitas dificuldades, chegam a percorrer muitos quilômetros de distância em busca de um diagnóstico, tratamento e possível cura para o problema existente. Portanto, o CEMEFE, num grande esforço e com uma equipe multidisciplinar, tenta prestar a melhor assistência possível para o grupo de pacientes que consegue chegar até o hospital, transpondo muito mais do que simplesmente os limites entre a suspeita diagnóstica e um complexo seguimento.

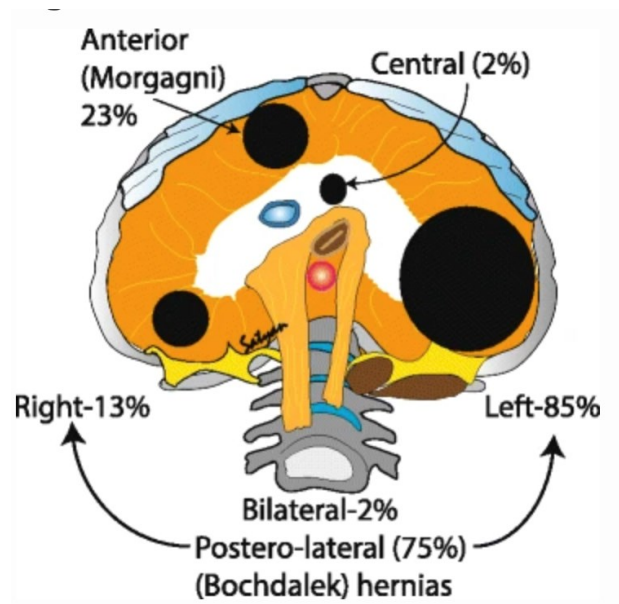
As limitações deste estudo está principalmente no pequeno número de casos acompanhados, apesar de sabermos que a HDC é uma doença de baixa prevalência em nossa população. Acreditamos que o estudo deva continuar e a divulgação dos nossos resultados possa ajudar na incorporação de um número maior de casos, que sejam avaliados de forma mais precoce para que seja possível a proposição de cirurgia fetal, conforme recomendado pela literatura científica.

7 CONCLUSÃO

Diante de nossos resultados pudemos concluir que:

- Nosso estudo encontrou uma alta taxa de mortalidade de fetos portadores de hérnia diafragmática congênita, independente da avaliação prognóstica do O/E LHR. Apesar da literatura científica mostrar que O/E LHR, medido na ultrassonografia é um bom indicador do prognóstico neonatal, nossos desfechos pós natais foram adversos, mesmo com um pequeno número de casos.
- Perante estes resultados, o diagnóstico pré-natal, o encaminhamento precoce desses fetos ao serviço, bem como sua avaliação prognóstica continuam sendo decisivos para o adequado seguimento destes fetos. Portanto, tem-se a necessidade de elaboração de estratégias a serem adotadas pela equipe de assistência a fim de melhorar os resultados pós-natais. A terapia fetal com oclusão traqueal (FETO) ainda é um grande desafio, porém pode ser uma promessa de terapia pré-natal eficaz para o tratamento destes fetos portadores de HDC em nosso serviço.

Figura 1. Tipos de Hérnia Diafragmática Congênitas descritas da literatura



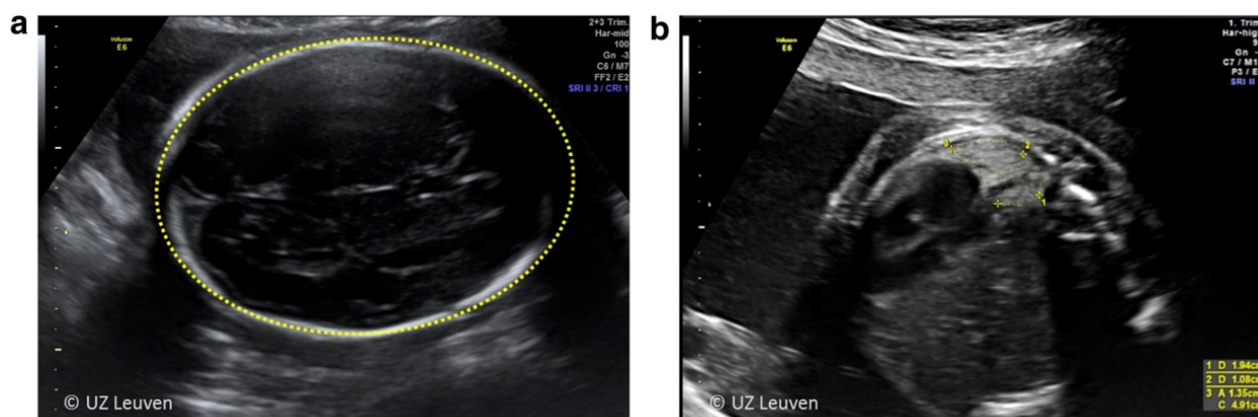
Chandrasekharan *et al*, 2017

Figura 2. Anomalias associadas à Hérnia Diafragmática Congênita

<p>Identified genetic defects and syndromes</p> <p>Trisomy 13, 18, 21, XO, partial trisomy 5, 20, tetraploidy 21, tetrasomy 12p</p> <p>Syndromes: Fryns, Fraser, Stickler, Pierre Robin, Goldenhar, Beckwith Wiedemann, Apert, Klippel–Fiel, Rubenstein Taybi, Brachman de Lange, Coffin–Siris, Pentalogy of Cantrell</p> <p>VACTERL or CHARGE association</p> <p>Structural defects (in descending order of occurrence according to Dott et al. [11]): cardiovascular, gastrointestinal, urogenital, musculoskeletal, respiratory, central nervous system, craniofacial</p> <p>VACTERL, Vertebral anomalies, Anal atresia, Cardiac defects, Tracheoesophageal fistula and/or Esophageal atresia, Renal and Radial anomalies, and Limb defects; CHARGE, Coloboma of the eye, Heart defects, Atresia of the choanae, Retardation of growth and/or development, Genital and/or urinary abnormalities, and Ear abnormalities and deafness.</p>

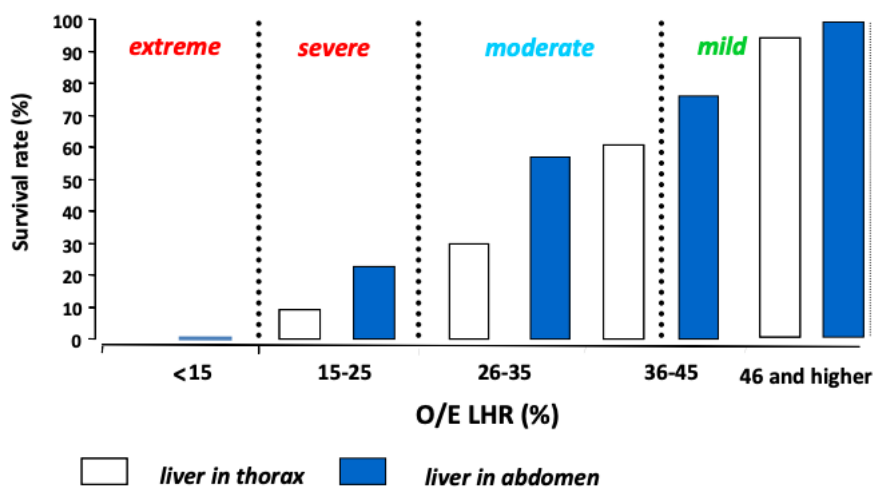
Deprest *et al*, 2014

Figura 3. LHR - Relação Pulmão-Cabeça



Van der Veecken *et al*, 2018

Figura 4. O/E LHR - Observado/Esperado LHR e Prognóstico de Hérnias Diafragmáticas Congênitas à esquerda.



Deprest *et al*, 2014.

Figura 5. Cálculo para O/E LHR

1. Seleccione a hérnia diafragmática congênita (CDH) no Lado esquerdo Lado direito

Insira os parâmetros para a área pulmonar

2. Método do diâmetro mais longo

Digite: Comprimento 1 mm
 Insira: Comprimento 2
 milímetros

3. Método de rastreamento

Digite: Área rastreada = mm²

4. Insira a circunferência da cabeça fetal milímetros

5. Entre na idade gestacional semanas dias

Calcular

Clear

(1 cm ² = 100 mm ²)

Cálculos

Método do maior diâmetro	Método de rastreamento
LHR observado = <input type="text"/>	LHR observado = <input type="text"/>
LHR esperado (Jani) = <input type="text"/> LHR esperado (DeKoninck) = <input type="text"/>	LHR esperado (Peralta) = <input type="text"/> LHR esperado (Jani) = <input type="text"/> LHR esperado (DeKoninck) = <input type="text"/>
O / E LHR (Jani) = <input type="text"/> % O / E LHR (DeKoninck) = <input type="text"/> %	O / E LHR (Peralta) = <input type="text"/> % O / E LHR (Jani) = <input type="text"/> % O / E LHR (DeKoninck) = <input type="text"/> %
QLI = <input type="text"/>	QLI = <input type="text"/>

<http://perinatology.com/calculators/LHR.htm>

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Doyle NM, Lally KP. The CDH Study Group and advances in the clinical care of the patient with congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol.* 2004;28(3):174-84.
2. Greer JJ. Current concepts on the pathogenesis and etiology of congenital diaphragmatic hernia. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;189(2):232-40.
3. World Health Organization (WHO). World atlas of birth defects [Internet]. Geneva: WHO; 2003. <<http://www.who.int/genomics/about/en/diaphragmatic.pdf?ua=1>>
4. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Informações de Saúde. Nascidos vivos. Download de arquivos - a partir de 1996 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sinasc/dados/nov_indice.htm>
5. Chandrasekharan PK et al. Congenital Diaphragmatic hernia - a review. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2017: 3-6.
6. Haroon and Chamberlain. An Evidence-Based Review of the Current Treatment of Congenital Diaphragmatic Hernia. *Clinical Pediatrics* 2013; 52(2):115–124
7. Chao PH, Huang CB, Liu CA, et al. Congenital diaphragmatic hernia in the neonatal period: review of 21 years' experience. *Pediatr Neonatol.* 2010;51:97-102.
8. Kluth D, Tenbrinck R, von Ekesparre M, et al. The natural history of congenital diaphragmatic hernia and pulmonary hypoplasia in the embryo. *J Pediatr Surg.* 1993; 28: 456-462.
9. J Deprest et al. Prenatal management of the fetus with isolated congenital diaphragmatic hernia in the era of the TOTAL trial. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2014; 338-348.
10. KuoJen Tsao, Anthony Johnson. Fetal tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in Perinatology.* 2020; 44, 151-164.

11. Van der Veken L, Russo FM, Catte LD, Gratacós E, Benach A, Ville Y, Nicholaides K, Berg C, Gardener G, Persico N, Bagolan P, Ryan G, Deprest J. Fetoscopic endoluminal tracheal occlusion and reestablishment of fetal airway for congenital diaphragmatic hernia. *Gynecological Surgery*, 2018; 15:9.
12. Werner et al. *Ressonância Magnética em Obstetrícia e Ginecologia*. 2003.
13. Gallindo RM, Gonçalves FL, Barreto CT, Schmidt AF, Pereira LA, Sbragia L. Evaluation of histological changes after tracheal occlusion at different gestational ages in a fetal rat model. *Clinics*. 2013; 68(1):59-63.
14. Gallindo et al. Prenatal management of congenital diaphragmatic hernia: present, past and future. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* vol.37 no.3 Rio de Janeiro. 2015
15. Callen 5ª Edição 2009
16. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *Embriologia clínica*. 8a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.
17. Cordier AG *et al.* Prenatal diagnosis, imaging, and prognosis in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Seminars in Perinatology*. 2019: 151-163.
18. P. DeKoninck, O. Gomez, I. Sandaite, et al. Right-sided congenital diaphragmatic hernia in a decade of fetal surgery *BJOG*, (2015); 122: 940-946
19. A.G. Cordier, M.M. Cannie, L. Guilbaud, et al. Stomach position versus liver-to-thoracic volume ratio in left-sided congenital diaphragmatic hernia. *J Maternal-Fetal Neonatal Med* 2015; 28: 190-195
20. E.I. Hatch, J. Kendall, J. Blumhagen. Stomach position as an in utero predictor of neonatal outcome in left-sided diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1992; 27: 778-779
21. A.M. Basta, L.A. Lusk, R.L. Keller, R.A. Filly. Fetal stomach position predicts neonatal outcomes in isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Fetal. Diagn. Therapy*. 2015; 39: 248-255
22. Mektus et al. Sonographic Predictors of Survival in Fetal Diaphragmatic Hernia. *Journal of Pediatric Surgery*, 1996; 31: 148-151.

23. Peralta CF, Cavoretto P, Csapo B, Vandecruys H, Nicolaides KH. Assessment of lung area in normal fetuses at 12-32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(7):718-24.
24. Jani J, Nicolaides KH, Keller RL, Benachi A, Peralta CF, Favre R, et al. Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(1):67-71.
25. Partridge *et al.* Rate of increase of lung-to-head ratio over the course of gestation is predictive of survival in left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Pediatric Surgery.* 2015.
26. Logan *et al.* Congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and summary of best-evidence practice strategies. *Journal of Perinatology* 2007.
27. Senat *et al.* Prognosis of isolated congenital diaphragmatic hernia using lung - area - to - head - circumference ratio: variability across centers in a national perinatal network. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018.
28. Harrison MR, Langer JC, Adzick NS, Golbus MS, Filly RA, Anderson RL, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero, V. Initial clinical experience. *J Pediatr Surg.* 1990;25(1):47-55.
29. Deprest JA, Gratacos E, Nicolaides K, Done E, Van Mieghem T, Gucciardo L, et al. Changing perspectives on the perinatal management of isolated congenital diaphragmatic hernia in Europe. *Clin Perinatol.* 2009;36(2):329-47.
30. Harrison MR, Adzick NS, Estes JM, Howell LJ. A prospective study of the outcome for fetuses with diaphragmatic hernia. *JAMA.* 1994;271(5):382-4.
31. Ruano R, Bunduki V, Silva MM, Yoshizaki CT, Tanuri U, Macksoud JG, et al. Prenatal diagnosis and perinatal outcome of 38 cases with congenital diaphragmatic hernia: 8-year experience of a tertiary Brazilian center. *Clinics (Sao Paulo).* 2006;61(3):197-202.
32. Harrison MR, Adzick NS, Bullard KM, Farrell JA, Howell LJ, Rosen MA, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VII: a prospective trial. *J Pediatr Surg.* 1997;32(11):1637-42.

33. Hedrick MH, Ferro MM, Filly RA, Flake AW, Harrison MR, Adzick NS. Congenital high airway obstruction syndrome (CHAOS): a potential for perinatal intervention. *J Pediatr Surg.* 1994;29(2):271-4.
34. Harrison MR, Adzick NS, Flake AW, VanderWall KJ, Bealer JF, Howell LJ, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VIII: response of the hypoplastic lung to tracheal occlusion. *J Pediatr Surg.* 1996;31(10):1339-48.
35. Harrison MR, Sydorak RM, Farrell JA, Kitterman JA, Filly RA, Albanese CT. Fetoscopic temporary tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: prelude to a randomized, controlled trial. *J Pediatr Surg.* 2003;38(7):1012-20.
36. Harrison MR, Albanese CT, Hawgood SB, Farmer DL, Farrell JA, Sandberg PL, et al. Fetoscopic temporary tracheal occlusion by means of detachable balloon for congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(3):730-3.
37. Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, Kitterman JA, Sandberg PL, Farmer DL, et al. A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med.* 2003;349(20):1916-24.
38. Jani JC, Peralta CF, Nicolaidis KH. Lung-to-head ratio: a need to unify the technique. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(1):2-6.
39. Jani J, Keller RL, Benachi A, Nicolaidis KH, Favre R, Gratacos E, et al. Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(1):18-22.
40. Papadakis K, Luks FI, Deprest JA, Evrard VE, Flageole H, Miserez M, et al. Single-port tracheoscopic surgery in the fetal lamb. *J Pediatr Surg.* 1998;33(6):918-20.
41. Deprest JA, Evrard VA, Verbeken EK, Perales AJ, Delaere PR, Lerut TE, et al. Tracheal side effects of endoscopic balloon tracheal occlusion in the fetal lamb model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;92(1):119-26.
42. Jani JC, Nicolaidis KH, Gratacós E, Valencia CM, Doné E, Martínez JM, et al. Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(3):304-10.

43. Deprest J, Jani J, Gratacos E, Vandecruys H, Naulaers G, Delgado J, et al. Fetal intervention for congenital diaphragmatic hernia: the European experience. *Semin Perinatol.* 2005;29(2):94-103.
44. Deprest J, Nicolaides K, Done' E, Lewi P, Barki G, Largen E, et al. Technical aspects of fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2011;46(1):22-32.
45. Jani J, Valencia C, Cannie M, Vuckovic A, Sellars M, Nicolaides KH. Tracheal diameter at birth in severe congenital diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Prenat Diagn.* 2011;31(7):699-704.
46. Deprest J, Breyssem L, Gratacos E, Nicolaides K, Claus F, Debeer A, et al. Tracheal side effects following fetal endoscopic tracheal occlusion for severe congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Radiol.* 2010;40(5):670-3.
47. Peralta CF, Sbragia L, Bennini JR, Cavalli RC, Rousselet MS, Barini R. Tracheal occlusion for fetuses with severe isolated left-sided diaphragmatic hernia: a nonrandomized controlled experimental study. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011;33(12):381-387.
48. Ruano R, Yoshisaki CT, da Silva MM, Ceccon ME, Grasi MS, Tannuri U, et al. A randomized controlled trial of fetal endoscopic tracheal occlusion versus postnatal management of severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(1):20-7.
49. Ruano R, Peiro JL, da Silva MM, Campos JA, Carreras E, Tannuri U, et al. Early fetoscopic tracheal occlusion for extremely severe pulmonary hypoplasia in isolated congenital diaphragmatic hernia: preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(1):70-6.
50. Alfaraj et al. Congenital diaphragmatic hernia: lung-to-head ratio and lung volume for prediction of outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2011
51. Total trial - total trial.eu
52. Kapur P, Holm BA, Irish MS, Sokolowski J, Patel A, Glick PL. Lung physiological and metabolic changes in lambs with congenital diaphragmatic hernia after administration of prenatal maternal corticosteroids. *J Pediatr Surg.* 1999.

53. Lally KP, Bagolan P, Hosie S, Lally PA, Stewart M, Cotten CM, Van Meurs KP, Alexander G, Congenital Diaphragmatic Hernia Study G Corticosteroids for fetuses with congenital diaphragmatic hernia: can we show benefit? J Pediatr Surg. 2006.
54. Frenckner et al. Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia: how should the babies be delivered? Journal of Pediatric Surgery. 2007; 42 (9): 1533-1538.
55. Stranak et al. Antenatal assessment of liver position, rather than lung-to-head ratio (LHR) or observed/expected LHR, is predictive of outcome in fetus with isolated left sided congenital diaphragmatic hernia. J Maternal-fetal neonatal medicine 2016; 1-5.
56. SANTOS, Glauber Eduardo de Oliveira. Cálculo amostral: calculadora on-line. Disponível em: <<http://www.calculoamostral.vai.la>>.
57. <http://perinatology.com/calculators/LHR.htm>