

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**HÉRNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÊNITA E SEUS DESFECHOS PERINATAIS EM UM
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE REFERÊNCIA**

Marielen Schneider

Porto Alegre, 2020.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**HÉRNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÊNITA E SEUS DESFECHOS PERINATAIS EM UM
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE REFERÊNCIA**

Marielen Schneider

Orientador: Prof. Dr. José Antônio de Azevedo Magalhães
Coorientadora: Dra. Maria Teresa Vieira Sanseverino

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2020

CIP - Catalogação na Publicação

Schneider, Marielen
HÉRNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÊNITA E SEUS DESFECHOS
PERINATAIS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE REFERÊNCIA
/ Marielen Schneider. -- 2020.
69 f.
Orientador: José Antônio de Azevedo Magalhães.

Coorientador: Maria Teresa Vieira Sanseverino.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e
Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Hérnia Diafragmática Congênita. 2. Medicina
Fetal. 3. Mortalidade Perinatal. 4. Fatores
Prognósticos Perinatais. I. de Azevedo Magalhães, José
Antônio, orient. II. Vieira Sanseverino, Maria
Teresa, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Magalhães, pela confiança em mim depositada nestes anos de orientação e por todos os ensinamentos de medicina e de vida que me proporcionou. Obrigada por ter sido meu professor e orientador - uma honra para toda a minha vida.

À Dra. Maria Teresa Sanseverino, pelo exemplo e inspiração na profissão, pelos aprendizados e incentivo à carreira acadêmica, pela sempre disponibilidade em ajudar e por toda a sua essencial colaboração neste trabalho.

À Professora Clarice Giacomini, pela presença constante, pelo carinho e incentivo, e por todas as contribuições fundamentais na elaboração deste estudo.

À toda a Equipe de Medicina Fetal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, da qual tenho muito orgulho. Vocês são motivo de inspiração para mim e foram o grande incentivo para a realização deste projeto de vida. Agradecimento especial às professoras Paola Santis-Isolan, Raquel Camara Rivero, Daniela Vettori e à dra. Marcela Godoy Dias pelos esclarecimentos de dúvidas e contribuições ao estudo.

Às minhas amigas e colegas de equipe Sinara Santos e Suzana Zachia, pelo incentivo à carreira acadêmica, pela participação ativa na elaboração do projeto deste estudo e pelo apoio ao longo do mestrado.

À minha amiga e colega Alessandra Bottini, que me acolheu com muito amor no início da vida como médica residente em Porto Alegre e que se tornou a amiga para todas as horas. Obrigada pela disponibilidade e contribuições na elaboração desta tese.

À minha amiga e colega Julia Gasperi, pela disponibilidade e ajuda mais que oportunas na tradução do artigo para a língua inglesa. Meu profundo agradecimento.

Ao meu amor Araê, pela parceria ao longo deste e de tantos outros desafios, pela torcida e incentivo constantes, pelo amor e felicidade em compartilhar nossas vidas e nossos sonhos.

Aos meus pais Pedro e Marinês e à minha irmã Thaiany, por dedicarem todos os seus esforços de maneira que fizesse eu alcançar meus objetivos, por serem meu porto seguro e fonte de amor incondicional.

Aos demais amigos, professores e médicos contratados do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do HCPA pela inspiração, presença e incentivo.

À UFRGS e ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia, pela oportunidade e conhecimentos proporcionados.

SUMÁRIO

1. LISTA DE ABREVIATURAS	08
2. LISTA DE FIGURAS	09
3. RESUMO	10
4. ABSTRACT	12
5. INTRODUÇÃO	14
6. REVISÃO DA LITERATURA	15
6.1 ESTRATÉGIAS DE BUSCA DA LITERATURA.....	15
6.2 MAPA CONCEITUAL.....	16
6.3 EPIDEMIOLOGIA DA HÉRNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÊNITA.....	16
6.4 ANATOMIA E FISIOPATOLOGIA.....	17
6.5 DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL.....	18
6.6 MORTALIDADE PERINATAL.....	22
6.7 AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA PRÉ-NATAL.....	25
a) Malformações associadas.....	25
b) Anomalias cromossômicas.....	26
c) Avaliação ultrassonográfica.....	27
6.8 AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA NEONATAL.....	30
a) Escore Prognóstico do CDHSG.....	30
b) Estratificação de Risco para ECMO.....	31
c) Fórmula de Predição de Wilford Hall/Santa Rosa.....	32
d) Idade gestacional ao nascimento.....	32
e) Escore de Apgar.....	33
f) Gasometria Arterial.....	34
g) Presença de Saco Herniário.....	35
6.9 TRATAMENTO NEONATAL.....	36
6.10 PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO.....	39
7. JUSTIFICATIVA	43
8. OBJETIVOS	44
8.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	44
8.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	44

9. REFERÊNCIAS.....	45
10. ARTIGO.....	53
11. CONCLUSÕES.....	67
12. PERSPECTIVAS FUTURAS E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	69

1. LISTA DE ABREVIATURAS

CDHSG - *Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group*

CGH - Comparação Genômica Por Hibridização

ECMO - *Extracorporeal Membrane Oxygenation*

FETO - *Fetal Endoluminal Tracheal Occlusion*

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HDC - Hérnia Diafragmática Congênita

IG - Idade Gestacional

LHR - Razão entre a área pulmonar contralateral e a circunferência cefálica (*lung-to-head ratio*)

O/E LHR - Razão entre a área pulmonar contralateral e a circunferência cefálica observada pela esperada (*observed / expected lung-to-head ratio*)

PaCO₂ - Pressão arterial pós-ductal de gás carbônico

PaO₂ - Pressão arterial de oxigênio

WHSRpf - Fórmula de Predição de Wilford/Hall Santa Rosa

2. LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mapa Conceitual.....	16
Figura 2. Imagem de ultrassom em corte parassagital de exame morfológico de primeiro trimestre realizado com 12 semanas de idade gestacional, evidenciando diafragma aparentemente íntegro.....	19
Figura 3. Imagem de ultrassom em corte parassagital de exame morfológico de segundo trimestre realizado com 22 semanas de idade gestacional, evidenciando diafragma aparentemente íntegro.....	20
Figura 4. Imagem de ultrassom em corte transversal do tórax fetal evidenciando hérnia diafragmática congênita à esquerda com desvio mediastinal.....	20
Figura 5. Imagem de ultrassom em corte parassagital demonstrando descontinuidade e defeito do hemidiafragma posterior à esquerda, com herniação da bolha gástrica e de alças intestinais para o hemitórax esquerdo do feto.....	21
Figura 6: Desenhos esquemáticos (esquerda) e imagens de ultrassom (direita) dos cortes relevantes para o cálculo da relação pulmão-cabeça. A. A área do pulmão contralateral é medida ao nível das quatro câmaras cardíacas, com o pulmão próximo ao <i>probe</i> . B. Plano padrão para a medida da circunferência cefálica.....	28
Figura 7. Desenho esquemático mostrando o acesso ao útero e à traqueia fetal e os passos na inserção do balão.....	40

3. RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo é descrever a taxa de mortalidade perinatal dos bebês com hérnia diafragmática congênita (HDC) acompanhados pela Equipe de Medicina Fetal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), e avaliar as suas características em relação aos fatores prognósticos pré-natais e neonatais e a relação destes com os desfechos.

Métodos: Série de casos incluindo a totalidade de gestantes acompanhadas pela Equipe de Medicina Fetal do HCPA com fetos com diagnóstico de HDC entre janeiro de 1994 e janeiro de 2020. Os dados pré-natais avaliados foram: idade materna, paridade, idade gestacional (IG) ao diagnóstico, lateralidade do defeito diafragmático, cariótipo fetal, presença de outra malformação estrutural associada, evidência de herniação hepática e a relação da *lung-to-head ratio* observada com a esperada. As variáveis neonatais analisadas foram: IG ao nascimento, peso ao nascimento, escore de Apgar no primeiro e no quinto minutos, presença de hipertensão pulmonar severa, valor da menor PaCO₂ e da maior PaO₂ das primeiras 24 horas de vida, e as classificações prognósticas conforme o Escore Prognóstico do *Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group* (CDHSG), o Escore de Risco de *Extracorporeal Membrane Oxygenation* (ECMO) e a Fórmula de Predição de Wilford/Hall Santa Rosa (WHSRpf). Os casos foram classificados de acordo com o desfecho perinatal em óbito fetal, óbito neonatal precoce, óbito neonatal tardio, óbito pós-neonatal ou sobrevivência.

Resultados: Um total de 41 casos foram considerados para a análise final. A mortalidade geral foi de 90,2% dos casos. Todos os bebês com anomalias cromossômicas foram a óbito (oito casos). Entre casos com outras malformações associadas, mas sem alterações cromossômicas, a mortalidade foi de 92,3%. Dos casos com hérnia diafragmática isolada, 85% foram a óbito (17/20 casos). Foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os óbitos e os sobreviventes nos parâmetros: peso ao nascimento, valor da menor PaCO₂ das primeiras 24 horas de vida, presença de hipertensão pulmonar, escores de Apgar no 1º e 5º minutos, no Escore Prognóstico do CDHSG e no Escore de Risco de ECMO.

Conclusão: A mortalidade perinatal dos casos de HDC no HCPA foi muito elevada, significativamente maior que em estudos publicados na literatura mundial, porém com dados semelhantes aos encontrados em estudo prévio brasileiro. A impossibilidade da interrupção eletiva da gestação, a indisponibilidade de tratamento neonatal com ECMO e a gravidade dos casos avaliados parecem ser os principais fatores contribuintes para estes resultados.

Palavras-chave: Hérnia diafragmática congênita, mortalidade perinatal, diagnóstico pré-natal, prognóstico.

4. ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to describe the perinatal mortality rate of babies with congenital diaphragmatic hernia (CDH) followed by the Fetal Medicine Team of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), and to evaluate their characteristics in relation to prenatal and neonatal prognostic factors and their relationship with outcomes.

Methods: Case series including all pregnant women followed by the HCPA Fetal Medicine Team with fetuses diagnosed with CDH between January 1994 and January 2020. The prenatal data evaluated were: maternal age, parity, gestational age (GA) at diagnosis, laterality of the diaphragmatic defect, fetal karyotype, presence of another associated structural malformation, evidence of liver herniation and the relationship of lung-to-head ratio observed with the expected one. The neonatal variables analyzed were: GA at birth, birth weight, Apgar score in the first and fifth minutes, presence of severe pulmonary hypertension, lower PaCO₂ and PaO₂ value of the first 24 hours of life, and prognostic classifications according to the Prognosis Score of the Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group (CDHSG), the Extracorporeal Oxygenation (ECMO) Risk Score and the Wilford/Hall Santa Rosa Prediction Formula (WHSRpf). The cases were classified according to the perinatal outcome in fetal death, early neonatal death, late neonatal death, post-neonatal death or survival.

Results: The final analysis included 41 cases. Overall mortality was 90.2% of the cases. All babies with chromosomal abnormalities died (eight cases). Among cases with other associated malformations, but without chromosomal changes, mortality was 92.3%. Of the cases with isolated diaphragmatic hernia, 85% died (17/20 cases). Statistically significant differences were observed between deaths and survivors in the parameters: birth weight, lower PaCO₂ value of the first 24 hours of life, presence of pulmonary hypertension, Apgar scores at the 1st and 5th minutes, in the CDHSG Prognosis Score and in the ECMO Risk Score.

Conclusion: Perinatal mortality of CDH cases in the HCPA was very high, significantly higher than in studies published worldwide, but with data similar to those found in a previous Brazilian study. The impossibility of elective termination of pregnancy, the

unavailability of neonatal treatment with ECMO and the severity of the cases evaluated seem to be the main contributing factors for these results.

Keywords: Congenital diaphragmatic hernia, perinatal mortality, prenatal diagnosis, prognosis.

5. INTRODUÇÃO

A Hérnia Diafragmática Congênita (HDC) é um defeito de formação do diafragma que acomete 1:2.000 - 1:4.000 nascidos vivos e constitui 8% das principais anomalias congênitas (Doyle & Lally, 2004). Apesar dos recentes avanços diagnósticos e terapêuticos, a HDC ainda é uma condição desafiadora, pois permanece apresentando altas taxas de mortalidade perinatal, que variam de aproximadamente 30% em estudos de países desenvolvidos (Harting & Lally, 2014) a 70% em países em desenvolvimento (Cruz-Martínez et al., 2019), podendo chegar a mais de 90% de mortalidade quando incluídos casos com outras malformações associadas e anomalias cromossômicas (Rodrigo Ruano et al., 2006).

A avaliação da gravidade de HDC ainda no período pré-natal é desejável para aconselhamento da família e também para discutir o seu potencial manejo pré-natal, como interrupção da gestação (nos países que a permitem) e o possível tratamento fetal, que hoje se encontra disponível no âmbito de ensaios clínicos (Russo et al., 2018). Diversas variáveis têm sido propostas e estudadas como possíveis fatores prognósticos pré-natais, como a presença de outras malformações associadas e de anomalias cromossômicas, a evidência de herniação hepática, a lateralidade do defeito diafragmático e a razão entre a área pulmonar contralateral e a circunferência cefálica observada pela esperada (*observed/expected lung-to-head ratio* – O/E LHR) (Gentili et al., 2015; Metkus et al., 1996; R. Ruano, Takashi, et al., 2012).

Ainda, a fim de avaliar o prognóstico dos bebês afetados por HDC, variáveis ao nascimento, como a idade gestacional (IG) e o peso ao nascimento, escores de Apgar, bem como parâmetros de gasometria e ecocardiográficos têm sido estudados como fatores prognósticos pós-natais imediatos. Diversos escores de gravidade neonatal têm sido propostos com o objetivo de permitir um novo aconselhamento da família ainda nas primeiras horas após o nascimento, além de guiar a equipe quanto a possíveis tratamentos ou intervenções (Patel et al., 2019).

Ainda existem poucos estudos no Brasil avaliando a mortalidade local dos casos de HDC, bem como as características da população em relação aos fatores prognósticos pré-natais e neonatais descritos na literatura. Assim, o objetivo deste estudo é

descrever a taxa de mortalidade e os fatores prognósticos pré-natais e neonatais dos bebês com diagnóstico de HDC acompanhados pela Equipe de Medicina Fetal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre os anos de 1994 e 2020.

6. REVISÃO DA LITERATURA

6.1 ESTRATÉGIAS DE BUSCA DA LITERATURA

Os estudos e publicações foram selecionados nas bases eletrônicas de dados: PubMed, SciELO e LILACS. A busca de referências bibliográficas envolveu as seguintes palavras-chave: a) *Congenital Diaphragmatic Hernia*; b) *Mortality*; c) *Outcomes*; d) *Prognostic factors*. Realizou-se o cruzamento entre as palavras-chave, encontrando-se o resultado demonstrado na Tabela 1. Em adição, foi realizada uma busca manual nas referências de estudos já publicados sobre o assunto.

Tabela 1. Resultado de referências bibliográficas nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS após o cruzamento das palavras-chave

Palavra-chave	Artigos Localizados			Artigos Selecionados		
	PubMed	SciELO	LILACS	PubMed	SciELO	LILACS
<i>Congenital Diaphragmatic Hernia x Mortality</i>	1716	3	31	12	3	5
<i>Congenital Diaphragmatic Hernia x Outcomes</i>	1866	1	11	17	1	1
<i>Congenital Diaphragmatic Hernia x Prognostic Factors</i>	1386	0	13	19	0	3

6.2 MAPA CONCEITUAL

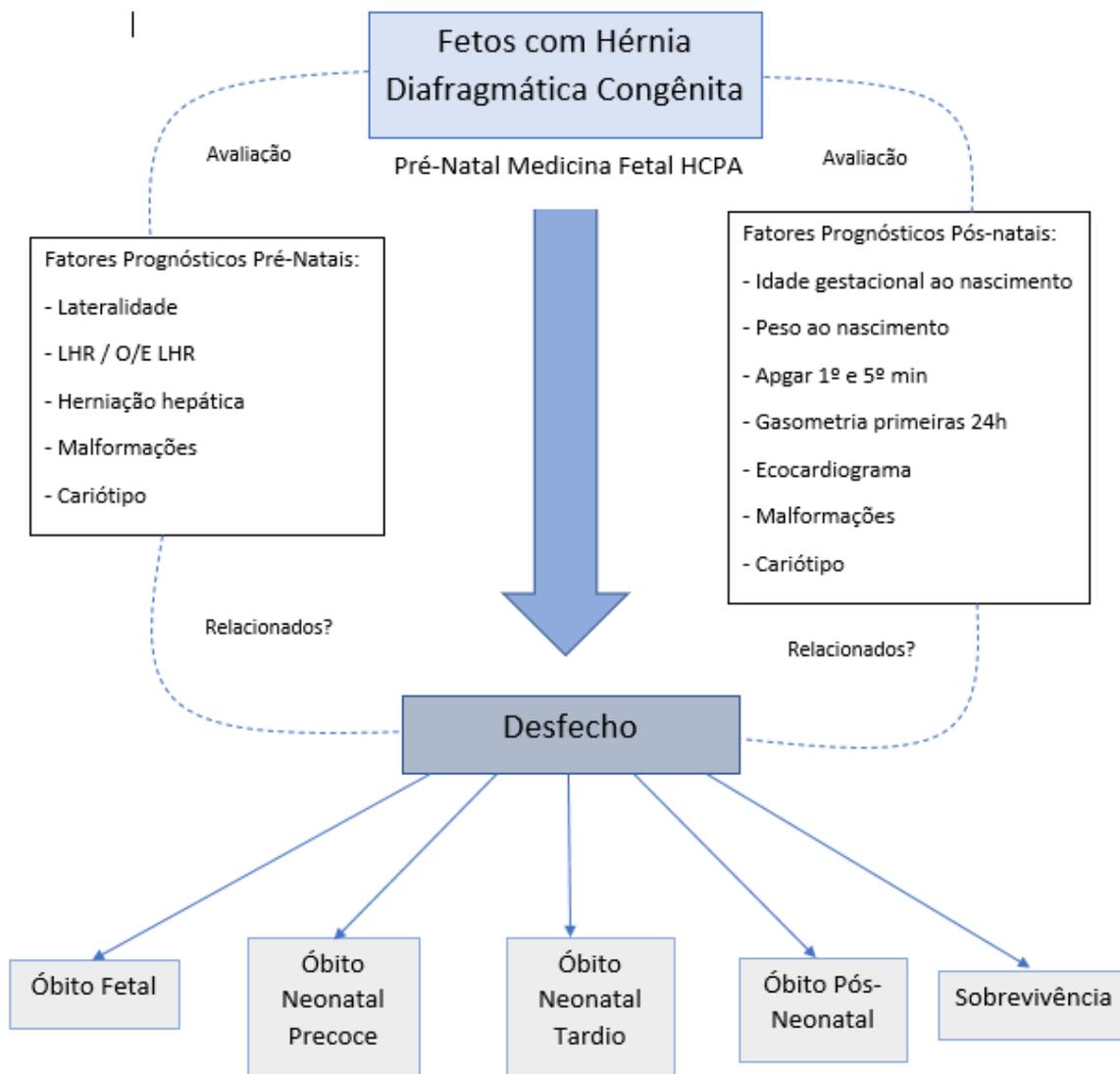


Figura 1. Mapa Conceitual

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre; LHR: "lung-to-head ratio"; O/E LHR: "observed/expected lung-to-head ratio".

6.3 EPIDEMIOLOGIA DA HÉRNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÊNITA

A HDC é uma malformação congênita rara, com incidência de 3,7 a cada 10.000 nascidos vivos no Brasil, de acordo com o Atlas Mundial de Defeitos Congênitos (*World Atlas of Birth Defects*), publicado em 2003 pela Organização Mundial da Saúde (International Centre for Birth Defects. et al., 2003). De acordo com dados do DATASUS,

1011 casos de HDC foram registrados em 2014 no Brasil. Entretanto, a taxa de mortalidade devido à doença permanece desconhecida (Carmo et al., 2019).

6.4 ANATOMIA E FISIOPATOLOGIA

O diafragma é uma partição musculotendinosa em forma de cúpula que separa as cavidades torácica e abdominal. É uma estrutura composta que se desenvolve a partir de quatro componentes embrionários: septo transversal, membranas pleuroperitoneais, mesentério dorsal do esôfago e crescimento muscular a partir das paredes laterais do corpo (Moore KL, 2016).

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. Na HDC ocorre um erro de sinalização celular que resulta no não fechamento dos canais pericárdio-peritoneais, com consequente passagem de órgãos abdominais para o interior da cavidade torácica (Mayer et al., 2011).

A razão para a falha do fechamento normal do diafragma é desconhecida. Fatores genéticos e/ou ambientais podem romper a diferenciação das células mesenquimais durante a formação do diafragma e outras estruturas somáticas (Bielinska et al., 2007). Apesar de casos familiares envolvendo padrões de herança autossômico recessiva, autossômico dominante e ligado ao X, a vasta maioria dos casos de HDC ocorre esporadicamente, sem fator familiar identificado (Enns et al., 1998). Mesmo em gêmeos monozigóticos, a concordância de HDC é rara - em uma ampla série de casos, não houve concordância entre cinco pares de gêmeos monozigóticos avaliados (Pober et al., 2005). Estes casos podem representar eventos mutacionais *de novo* ou refletir herança poligênica ou multifatorial, ou ambos.

A heterogeneidade fenotípica e genética nos pacientes com HDC pode ser explicada pela etiologia multifatorial, na qual variáveis genéticas e exposições deletérias periconcepcionais rompem o desenvolvimento precoce do diafragma. Destas exposições, fatores nutricionais maternos têm sido associados com a HDC, como a baixa ingestão diária de vitamina A (Beurskens et al., 2013).

A herniação dos órgãos abdominais para a cavidade torácica (estômago, alças intestinais e fígado) provoca efeito de massa nos órgãos torácicos, comprimindo os pulmões e impedindo o seu desenvolvimento adequado durante a vida intrauterina. A gravidade das anormalidades de desenvolvimento pulmonares depende de quando e em que extensão as vísceras abdominais se herniam para dentro do tórax (Moore KL, 2016).

A HDC é localizada anatomicamente com maior frequência à esquerda (85%) e menos frequentemente à direita (13%) ou bilateral (2%). O defeito pósterio-lateral, conhecido como hérnia de Bochdalek, responde por 70-75% dos casos. A HDC anterior ocorre em aproximadamente 23-28% dos casos e é conhecida como hérnia de Morgagni, quando posicionada na região para ou retroesternal. Hérnias centrais ocorrem em 2-7% dos casos (Veenma et al., 2012).

A hipoplasia pulmonar na HDC se caracteriza por um pulmão de tamanho menor, diminuição da alveolarização, diminuição do volume alveolar e da área de trocas gasosas. Além disso, junto com a hipoplasia pulmonar, ocorre hipertrofia da camada média das arteríolas pulmonares e aumento da resistência vascular pulmonar, levando à hipertensão pulmonar, que conforme a sua gravidade pode levar à persistência do padrão fetal de circulação, acidose metabólica e respiratória e morte neonatal (Gallindo et al., 2015).

Durante a vida intrauterina, a hipoplasia pulmonar não representa um problema, uma vez que o feto adquire o oxigênio e os nutrientes da mãe, através da placenta. Assim, apenas 2% dos casos evoluem com óbito intraútero, usualmente sem uma causa direta demonstrável (Jan Deprest et al., 2014). A gravidade da doença é clinicamente observada no período neonatal, quando o recém-nascido depende da capacidade ventilatória dos próprios pulmões para sua sobrevivência.

6.5 DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL

Apesar de a falha na fusão dos canais pericardipерitoneais ocorrer precocemente na gestação, a herniação dos órgãos abdominais pode não ocorrer até mais tarde na vida fetal, tornando pequenos defeitos difíceis de identificar precocemente na gestação. Aproximadamente 60 a 90% dos casos de HDC são detectados no pré-natal através

da ultrassonografia ou ressonância nuclear magnética (Pober, 2008), sendo a maioria das HDC detectadas no exame morfológico de segundo trimestre, com uma idade gestacional média ao diagnóstico de 19 semanas (Norton, 2017).

As diretrizes práticas para a execução dos exames ultrassonográficos de primeiro e de segundo trimestres publicadas pela *International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* (ISUOG, 2011, 2013) orientam a avaliação cuidadosa da continuidade do diafragma, visualizado como uma linha hipocóica entre os conteúdos abdominais e torácicos, notando a posição normal intra-abdominal do estômago e do fígado (Figuras 2 e 3).



Figura 2. Imagem de ultrassom em corte parassagital de exame morfológico de primeiro trimestre realizado com 12 semanas de idade gestacional, evidenciando diafragma aparentemente íntegro (seta). Arquivos pessoais Marielen Schneider.



Figura 3. Imagem de ultrassom em corte parassagital de exame morfológico de segundo trimestre realizado com 22 semanas de idade gestacional, evidenciando diafragma aparentemente íntegro (seta). Arquivos pessoais Marielen Schneider.

Frequentemente é a posição anormal do coração fetal que fornece a primeira pista para a presença do defeito diafragmático. Em um corte transaxial do tórax, um desvio do mediastino e o coração rechaçado à direita serão vistos na maioria dos defeitos à esquerda (Norton, 2017) (Figura 4).



Figura 4. Imagem de ultrassom de corte transversal do tórax fetal evidenciando hérnia diafragmática congênita à esquerda com desvio mediastinal (Norton, 2017). O coração fetal encontra-se rechaçado para à direita; posterior à área cardíaca, identifica-se a área pulmonar direita; o hemitórax direito encontra-se totalmente ocupado pelo conteúdo abdominal da hérnia, identificando-se a bolha gástrica adjacente ao coração.

Nos defeitos diafragmáticos à direita, é possível que o coração se encontre na posição usual. Na HDC à direita, o fígado é frequentemente o único órgão abdominal herniado e apresenta ecogenicidade similar ao pulmão; por esse motivo, o diagnóstico de HDC à direita pode ser extremamente difícil e é mais frequentemente perdido (Graham & Devine, 2005). Assim, em cada avaliação, cuidado deve ser tomado ao avaliar a ecogenicidade e morfologia do conteúdo intratorácico, para garantir que fígado ou intestino herniados não sejam mal interpretados como tecido pulmonar. O Doppler a cores pode ser usado para documentar a localização do fígado pela demonstração do trajeto dos vasos intra-hepáticos e, às vezes, a vesícula biliar pode ser vista intratorácica, o que também pode auxiliar o diagnóstico.

A presença da bolha gástrica na cavidade torácica é facilmente reconhecida (Figura 5). Uma HDC contendo apenas alças intestinais, com a bolha gástrica normalmente posicionada no quadrante superior esquerdo do abdome, que pode ocorrer em lesões de tamanho pequeno à esquerda, é mais desafiadora na detecção. A localização do estômago é também útil na avaliação da gravidade e da presença de outros órgãos abdominais herniados. Na HDC à esquerda, a herniação hepática é mais frequente se o estômago estiver localizado na região central ou posterior do tórax esquerdo (Norton, 2017).



Figura 5. Imagem de ultrassom em corte parassagital demonstrando descontinuidade e defeito do hemidiafragma posterior à esquerda, com herniação da bolha gástrica e de alças intestinais para o hemitórax esquerdo do feto (Norton, 2017).

6.6 MORTALIDADE PERINATAL

Atualmente as taxas de mortalidade perinatal têm sido reduzidas entre os neonatos com HDC isolada, variando de 40% a 75% em países desenvolvidos (Geary et al., 1998; Moore, 1998; Wenstrom et al., 1991). Ainda assim, apesar dos grandes avanços no diagnóstico pré-natal e manejo neonatal, as taxas de mortalidade neonatais em casos de HDC ainda são altas.

Uma importante fonte de dados mundial sobre fetos acometidos por HDC é o *Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group* (CDHSG) - um consórcio internacional de centros que prospectivamente coletam e voluntariamente contribuem com dados sobre recém nascidos vivos com HDC. Estes dados são compilados para formar um banco de dados, do qual qualquer centro participante pode utilizar as informações para responder a questões clínicas específicas e monitorar desfechos. O CDHSG inclui todos os recém nascidos vivos com hérnias de Bochdalek. Desde a sua criação em 1995, mais de 142 centros têm participado (incluindo mais de 90 centros de 18 países e 6 continentes ativos atualmente, conforme informações de agosto de 2020), dados de mais de 12 mil recém nascidos foram coletados e mais de 50 publicações realizadas usando o seu banco de dados.

Em 2014, avaliando dados de centros de 14 países (Argentina, Austrália, Canadá, Chile, Alemanha, Itália, Japão, Malásia, Polônia, Rússia, Escócia, Suécia, Países Baixos, Estados Unidos da América), o CDHSG publicou uma taxa de sobrevida média acima de 70% para a totalidade dos recém nascidos acometidos por HDC nascidos a termo (Harting & Lally, 2014).

Entretanto, devemos considerar que, na maioria das séries de casos publicadas na literatura mundial que avaliaram os desfechos das gestações de fetos acometidos por HDC, porcentagens significativas dos casos (20-30%) foram selecionadas para interrupção da gestação. Em geral, relativamente poucos estudos avaliando a mortalidade na HDC relataram interrupções espontâneas ou eletivas da gestação antes da chegada ao centro terciário de referência, onde o estudo habitualmente é organizado. A exclusão destes casos dos cálculos de mortalidade pode resultar em viés de seleção devido à omissão da “*hidden mortality*” (Burgos & Frenckner, 2017).

No Brasil, a legislação vigente permite apenas a interrupção da gestação nos casos de abuso sexual ou risco de morte materna (Artigo 128 do Código Penal Brasileiro) e, mais recentemente, nos casos de feto com diagnóstico de anencefalia (Arguição de Descumprimento de Preceito Fundamental 54, votada pelo Supremo Tribunal Federal em 12 de abril de 2012). Todos os demais casos são considerados ilegais. Desta maneira, são esperadas taxas de mortalidade perinatal nos casos de HDC maiores em nosso país, uma vez que, mesmo nos casos de pior prognóstico, como na associação com outras malformações ou cromossomopatias, a gestação deve ser mantida.

Em 2019 foi publicado um estudo multicêntrico prospectivo, envolvendo seis centros terciários da América Latina com unidades de medicina fetal (Cruz-Martínez et al., 2019). Os casos foram recrutados entre janeiro de 2012 e setembro de 2018, selecionadas gestações únicas, com diagnóstico pré-natal de HDC esquerda isolada manejadas com conduta expectante durante a gestação, com um total de 144 casos incluídos para a análise. A interrupção da gestação não foi oferecida, uma vez que não é legalizada para casos de HDC isolada nos países estudados. O protocolo de tratamento neonatal não incluiu terapia com Membrana de Oxigenação Extracorpórea (*Extracorporeal Membrane Oxygenation - ECMO*), uma vez que esta não estava disponível nos centros estudados. A cirurgia neonatal de reparo da HDC foi apenas realizada após estabilização hemodinâmica e respiratória. A idade gestacional média ao diagnóstico pré-natal foi de 27,6 semanas e a idade gestacional média ao nascimento foi de 36,7 semanas. Dos 144 casos avaliados, 98 (68,1%) morreram no período neonatal devido à hipoplasia e/ou hipertensão pulmonar e 46 (31,9%) tiveram alta hospitalar.

O estudo sugere pela primeira vez que em países onde a interrupção eletiva da gestação é considerada ilegal, a estimativa do grau de hipoplasia pulmonar deve ser reclassificada, uma vez que a verdadeira sobrevida dos casos de HDC é menor, mesmo em maiores dimensões pulmonares. Assim, enquanto os fetos com HDC com uma O/E LHR menor que 26% mostraram uma sobrevida de 15 a 20% em na América do Norte/Europa, esta sobrevida foi de 0% nos centros da América Latina. Similarmente, a probabilidade de sobrevivência para os casos moderados com O/E LHR de 26 a 45% é de aproximadamente 50% na América do Norte/Europa e de 10% na América Latina; e para os casos de bom prognóstico, com O/E LHR acima de 45%, a sobrevida é e

aproximadamente 90% na América do Norte/Europa e de 60% na América Latina (Cruz-Martínez et al., 2019).

O estudo também questiona se um suporte neonatal subótimo, como a indisponibilidade da terapia com oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), poderia explicar em parte as menores taxas de sobrevida em comparação com aquelas observadas em países com esta modalidade terapêutica. Entretanto, mesmo em centros sem ECMO, os casos com HDC severa manejados com conduta expectante durante a gestação, têm mostrado maiores taxas de sobrevida (5-24%) do que o no estudo latino-americano (0%) e assim, a indisponibilidade do ECMO não explicaria completamente estas menores taxas de sobrevida. Exceto pela terapia com ECMO, de acordo com os dados publicados, o manejo neonatal é semelhante entre a América Latina e a Europa, uma vez que ambos incluem o uso de ventilação suave seguido por tratamento cirúrgico e ventilação de alta frequência, óxido nítrico inalável e drogas anti-hipertensivas para o manejo da hipertensão pulmonar (Cruz-Martínez et al., 2019).

Assim, o estudo Latino-americano conclui que a mortalidade neonatal dos fetos com HDC é maior na América Latina do que em países europeus e que as diferenças na sobrevida podem estar relacionadas com a variação no manejo neonatal e na impossibilidade de interrupção legal da gestação na América Latina, em comparação com centros norte-americanos e europeus (Cruz-Martínez et al., 2019).

Os dados publicados sobre a realidade no Brasil são bastante escassos. Em 2006 foi publicada uma série de casos brasileira avaliando os desfechos de fetos acometidos por HDC (Rodrigo Ruano et al., 2006). Neste estudo, foram revisados 38 casos de HDC em acompanhamento entre 1995 e 2003 na Unidade de Medicina Fetal da Universidade de São Paulo. A mortalidade geral chegou a 92% dos casos. Todos os casos com anormalidades cromossômicas foram a óbito com menos de 7 dias de vida. Nos casos com outras malformações associadas, porém com cariótipo normal, a mortalidade foi de 92% também nos primeiros 7 dias de vida. No grupo com HDC isolada, 88% foram a óbito.

Outro estudo brasileiro retrospectivo publicado em 2003, que avaliou fatores prognósticos de sobrevida em 27 recém nascidos com HDC admitidos no Departamento de Cirurgia Pediátrica da Escola de Medicina da Universidade de São Paulo de 1991 a

2002, descreveu uma mortalidade geral de 44%, sendo de 67% nos casos nascidos apenas naquele hospital (Longo et al., 2003).

Estas variações nas taxas de mortalidade entre os estudos de diversos países e de diferentes centros demonstram que cada local pode ter taxas de mortalidade diferentes baseadas na seleção pré-natal de casos, intervenções pré-natais, grau de especialização do grupo de atendimento pré-natal e tipo de tratamento pós-natal. Ter acesso a dados de desfechos perinatais pode ajudar a equipe assistente a realizar adequado aconselhamento genético e familiar, além de motivar a revisão dos cuidados neonatais e da avaliação prognóstica pré-natal.

6.7 AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA PRÉ-NATAL

No mundo ocidental, mais de 60% dos casos de HDC são diagnosticados o mais tardar no ultrassom morfológico de segundo trimestre. Na suspeita de qualquer defeito congênito, este diagnóstico deve ser prontamente encaminhado para confirmação em centro terciário para posterior documentação da gravidade e exclusão de outros problemas associados. Isso vai ser seguido de aconselhamento multidisciplinar dos pais por especialistas com experiência no manejo da condição. A equipe multidisciplinar tipicamente inclui fetólogo, neonatologista, cirurgião pediátrico, geneticista e psicólogo. A meta principal é definir o prognóstico individual, assim os pais poderão escolher o manejo futuro, que pode incluir manejo expectante, interrupção da gestação (nos países que a permitem) ou intervenção fetal para pacientes selecionados (Jan Deprest et al., 2014).

O diagnóstico pré-natal da HDC tem melhorado os desfechos neonatais em todo o mundo através da identificação de outras malformações associadas, exclusão de anormalidades cromossômicas e planejamento do nascimento em um centro terciário especializado. Antes do início do diagnóstico ultrassonográfico pré-natal, as taxas de mortalidade eram próximas a 100% e a HDC era considerada uma malformação letal (Rodrigo Ruano et al., 2006).

a) Malformações Associadas

Anomalias concomitantes ocorrem frequentemente em neonatos com HDC. Em aproximadamente 40% dos casos, há associação com uma ou mais malformações.

O desfecho perinatal é potencialmente agravado pela gravidade das malformações associadas (Russo et al., 2018). Defeitos cardiovasculares são as anomalias mais comumente associadas com HDC e são encontradas em aproximadamente um terço de todos os casos de HDC e em 15% dos casos não associados a síndromes. Assim, todos os pacientes com HDC devem ser submetidos a ecocardiograma fetal de alta qualidade (Cordier et al., 2020).

b) Anomalias Cromossômicas

Anomalias cromossômicas são diagnosticadas em 10 a 20% dos casos de HDC identificadas ainda no pré-natal. Os diagnósticos mais comuns incluem as trissomias do 21, 18 e 13 (Bianchini DW, 2010). Alterações citogenéticas estruturais têm sido identificadas em 2% a 33% dos pacientes com HDC e detectadas em quase todos os braços cromossômicos, e aberrações recorrentes têm fornecido informações sobre os locais postulados dos genes causadores da HDC.

A maioria das anomalias cromossômicas é diagnosticável com o cariótipo convencional (Russo et al., 2018). Entretanto, a comparação genômica por hibridização (CGH) oferece acréscimo de informações em relação ao cariótipo convencional que são clinicamente relevantes em alguns casos de HDC. A aplicação da técnica de CGH deve ser considerada ainda no pré-natal nos casos de HDC (devido às limitações em detectar todas as malformações maiores, dismorfologias e anomalias menores) e também deve ser considerada no período pós-natal em pacientes que apresentaram restrição de crescimento fetal, dismorfologias faciais e/ou outras malformações associadas (Poerber, 2008). A pesquisa de mutações específicas levando a síndromes reconhecidas é também recomendada em caso de múltiplas malformações.

Mais de 50 causas genéticas diferentes têm sido associadas com HDC, a maioria em casos não-isolados, mas as etiologias genéticas têm sido identificadas de maneira crescente também em casos isolados de CDH. A identificação de uma causa genética para a HDC fornece importantes informações sobre o prognóstico, manejo e risco de recorrência. Assim, uma avaliação genética completa incluindo exame físico, história familiar e avaliação cromossômica deve ser garantida para todos os casos de HDC. O risco de recorrência é estimado em aproximadamente 2% em famílias sem história familiar conhecida nas quais a etiologia genética é desconhecida. Quando uma causa

genética é identificada, a recorrência depende do padrão específico de herança da condição. Quando a etiologia molecular é identificada e há risco de recorrência, a família pode realizar avaliação genética através de estudo pré-implantacional para futuras gestações (Wynn et al., 2014).

c) Avaliação ultrassonográfica

Vários fatores prognósticos ultrassonográficos para desfechos pós-natais adversos já foram propostos. Atualmente os preditores ultrassonográficos de desfechos mais bem estabelecidos na literatura são a posição hepática, a relação entre a área pulmonar contralateral e a circunferência cefálica e a lateralidade do defeito diafragmático.

Apesar de um defeito diafragmático amplo ser mais propenso a resultar em hipoplasia pulmonar e em morte do que um defeito menor, o tamanho do defeito não é tipicamente mensurável no pré-natal. Assim a presença e a extensão da herniação hepática e a área pulmonar servem como representantes do tamanho do defeito diafragmático. O tamanho pulmonar de fato se relaciona ao grau de hipoplasia pulmonar, como confirmado em estudos de necropsia (Bargy et al., 2005).

A posição hepática (intratorácico, quando qualquer porção do fígado se encontra no tórax, acima do nível normal do diafragma; ou intra-abdominal, quando o fígado se encontra completamente dentro do abdome) tem demonstrado ser um dos melhores preditores de gravidade nas HDC esquerdas isoladas (preditor de necessidade de uso de ECMO e de sobrevivência) (Hedrick et al., 2007). Entretanto, na HDC à direita, a herniação hepática está quase sempre presente, não sendo, um bom fator prognóstico.

A relação entre a área pulmonar contralateral e a circunferência cefálica (*lung-to-head ratio* = LRH), primeiramente descrita por Metkus et al. (Merkus et al., 1996), fornece uma estimativa indireta do tamanho do pulmão contralateral à hérnia em relação à circunferência cefálica fetal. É baseada numa medida padrão realizada no plano axial, ao nível das quatro câmaras cardíacas, onde a área pulmonar contralateral à hérnia é medida usando o método *tracing*, que permite uma estimativa acurada da área pulmonar mesmo quando a forma do pulmão é irregular (Figura 6). Inicialmente foi usada no final do segundo trimestre e valores abaixo de 1,0 eram considerados preditivos de desfechos adversos (Russo et al., 2018).

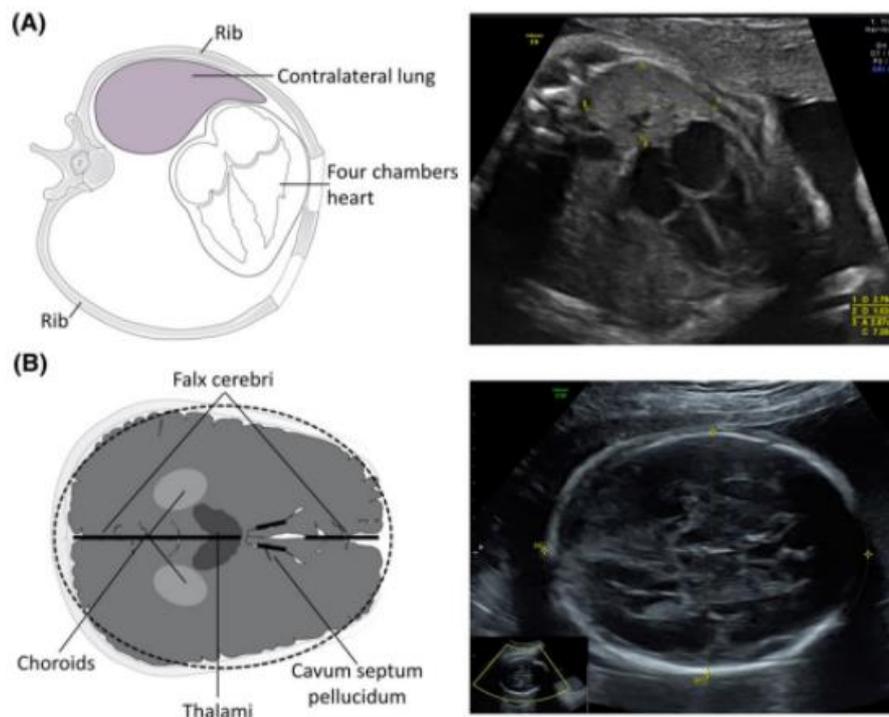


Figura 6: Desenhos esquemáticos (esquerda) e imagens de ultrassom (direita) dos cortes relevantes para o cálculo da relação pulmão-cabeça. A. A área do pulmão contralateral é medida ao nível das quatro câmaras cardíacas, com o pulmão próximo ao *probe*. B. Plano padrão para a medida da circunferência cefálica. (Russo et al., 2018)

Quando o LHR foi inicialmente introduzido, ele era considerado um marcador prognóstico de hipoplasia pulmonar independente da idade gestacional dos fetos com HDC. Porém, foi demonstrado posteriormente que ambos os pulmões crescem mais rapidamente que a circunferência cefálica em fetos normais, assim entre 12 e 32 semanas de IG há um aumento de 16 vezes na área pulmonar e de 4 vezes na circunferência cefálica, o que também foi demonstrado em fetos com HDC. Conseqüentemente, em fetos com pulmões normais e em fetos com HDC, o LHR aumenta com a IG e é, então, inapropriado usá-lo em uma ampla faixa de IG com os mesmos pontos de corte usados entre 24 e 26 semanas (Benachi et al., 2014).

Assim, foi introduzido o LHR observado pelo esperado (O/E LHR) como uma medida independente da IG (Benachi et al., 2014). A LHR esperada é calculada: $-2,2481 + (0,2712 \times IG) - (0,0033 \times IG^2)$. O O/E LHR tem demonstrado ser um preditor independente da sobrevivência pós-natal tanto na HDC à esquerda quanto à direita, e de alguns indicadores de morbidade a curto prazo. O O/E LHR é agora amplamente aceito

como uma ferramenta para aconselhamento dos pais sobre o desfecho e é usado para selecionar pacientes para estudos de terapia fetal (Russo et al., 2018). De maneira geral, o o/e LHR é classificado como: extremo (< 15%); severo (15 a 25%); moderado (26 a 35%); e leve (36 a 45%) (Jan Deprest et al., 2014).

Além da posição hepática e da área pulmonar contralateral, a lateralidade da hérnia diafragmática também deve ser avaliada. A HDC à direita responde por 13 a 17% de todos os casos de HDC e tem sido associada a maiores taxas de morbidade e mortalidade, comparada aos defeitos à esquerda. Um estudo retrospectivo publicado em 2017 com base nos dados do CDHSG (Burgos et al., 2018) confirmou que os pacientes com HDC à direita apresentam piores desfechos, mas este resultado poderia ser explicado pela maior proporção de defeitos maiores do diafragma, e não apenas pela lateralidade do defeito. Especula-se que o lobo direito do fígado prejudicaria o desenvolvimento diafragmático, podendo explicar a propensão a desenvolver defeitos maiores no lado direito.

Proporcionalmente, mais HDC à direita são diagnosticadas após o nascimento em comparação aos defeitos à esquerda, sugerindo que as HDC à direita são mais frequentemente perdidas no diagnóstico pré-natal provavelmente devido à ecogenicidade semelhante entre o fígado e o parênquima pulmonar ao ultrassom e por haver menor herniação de alças intestinais no tórax e menor desvio do mediastino.

Com um menor desvio do mediastino nas HDC à direita, maiores áreas pulmonares contralaterais são medidas, resultando em maiores taxas de O/E LHR para os casos de HDC à direita, em comparação aos casos à esquerda. Apesar de maiores medidas pré-natais de O/E LHR, os casos de HDC à direita têm apresentado defeitos pós-natais de dimensões maiores. Assim, a medida pré-natal de O/E LHR não parece se correlacionar com o tamanho do defeito diafragmático. Consequentemente, HDC à direita têm demonstrado piores taxas de sobrevida baseadas nos parâmetros pré-natais e o tamanho do defeito passa a ser mais relevante para o desfecho do que o O/E LHR aferido no pré-natal (Burgos et al., 2018). Ainda, a herniação hepática não é um bom parâmetro de discriminação de gravidade, uma vez que ela quase sempre está presente nas HDC à direita.

6.8 AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA NEONATAL

Existem grandes variações nas taxas de sobrevivência entre os centros para recém-nascidos com HDC severa, o que pode ser devido a diferenças nas características próprias dos pacientes, padrões de referência ou ao manejo clínico. A mensuração da gravidade da doença é fundamental para a realização de comparações justas de desfechos entre diferentes hospitais. Ainda, estabelecer um método para identificar os recém nascidos de alto ou baixo risco no período neonatal, precocemente, possibilita oferecer terapias baseadas na gravidade da doença e selecionar uma população alvo adequada para ensaios clínicos e terapias específicas. Com o objetivo de classificar a gravidade dos casos baseado em parâmetros pós-natais precoces, vários modelos de estratificação de risco precoce têm sido sugeridos. Entretanto, não há um consenso atual sobre qual modelo de predição é o ideal para aconselhamento das famílias e tomada de decisões clínicas (Patel et al., 2019).

a) Escore Prognóstico do CDHSG

Em 2014, o CDHSG publicou um novo modelo clínico de predição de mortalidade para os casos de HDC que foi validado em subgrupos randomizados dos registros do CDHSG de janeiro de 2007 a outubro de 2011. A mortalidade é predita baseada no peso ao nascimento, Escore de Apgar ao 5º minuto, presença de hipertensão pulmonar severa e associação com anomalia cardíaca ou cromossômica (Brindle et al., 2014).

O escore do CDHSG é calculado: 1 (baixo peso ao nascer) + 1 (baixo Apgar) + 2 (Apgar não registrado) + 2 (hipertensão pulmonar severa) + 2 (malformação cardíaca maior) + 1 (anomalia cromossômica) = Escore total CDH. Baseado neste escore, os pacientes são estratificados em três grupos de risco de mortalidade: um escore de 0 é preditor de baixo risco (<10%), um escore de 1-2 - risco intermediário (25%) e um escore maior ou igual a 3 é compatível com alto risco de morte (50%). Baixo peso ao nascer é definido como um peso <1500g e baixo escore de Apgar é definido como um escore <7 ao 5º minuto de vida. Hipertensão pulmonar severa é definida como *shunt* da direita para a esquerda através do ducto arterioso patente ou pressão pulmonar estimada maior que a pressão sistêmica. Anomalias cardíacas maiores foram classificadas como todas as anomalias, exceto forame oval patente ou ducto arterioso patente. O modelo de predição do CDHSG foi validado internamente e externamente em diferentes

populações. Ele é facilmente aplicável na prática clínica e utiliza dados já disponíveis na avaliação neonatal precoce, permitindo a predição de desfechos precocemente ao longo do tratamento (Brindle et al., 2014).

b) Estratificação de Risco para ECMO

Mesmo nos registros do CDHSG há uma ampla variação entre os centros e alguns têm atingido taxas de sobrevivência maiores que as esperadas nestes recém nascidos de alto risco. Entender quais práticas de manejo nestes centros estão associadas com melhores desfechos em HDC de alto risco oferece o potencial de melhorar o tratamento em outros locais. Foi com este objetivo que, em 2018, um modelo foi criado para estimar o risco de indicação de tratamento com ECMO ou de morte sem o tratamento com ECMO usando variáveis pós-natais precoces (Jancelewicz et al., 2018). O modelo foi construído usando apenas pacientes candidatos a ECMO (pacientes com idade gestacional ≥ 32 semanas e peso ao nascimento ≥ 1.8 kg sem outras anomalias graves ou alterações cromossômicas associadas). Este escore de risco inclui quatro variáveis pós-natais: escore de Apgar no 1º e 5º minutos e a maior e a menor pressão arterial pós ductal de CO₂ (PaCO₂) das primeiras 24h e é calculado pela seguinte fórmula:

Probabilidade de ECMO

$$= \frac{e^{(-2.0191)+(-0.1407 \cdot A)+(-0.1939 \cdot B)+(0.0313 \cdot C)+(0.0303 \cdot D)}}{1 + e^{(-2.0191)+(-0.1407 \cdot A)+(-0.1939 \cdot B)+(0.0313 \cdot C)+(0.0303 \cdot D)}}$$

Onde a covariável A = Apgar no 1º minuto, B = Apgar no 5º minuto, C = a maior PaCO₂ e D = a menor PaCO₂. Esta fórmula foi codificada em uma ferramenta online simples que pode ser acessada através do site <http://mobile.nicutools.org/#EcmoCDH>.

Esta estratificação de risco para ECMO para pacientes com HDC pode trazer benefícios à equipe, uma vez que permite avaliar o uso de ECMO para os centros que dispõem desta terapia - permite estimar se o uso está sendo em excesso para pacientes de baixo risco ou se está sendo subutilizado em pacientes de alto risco. Ainda, esta estratificação pode melhorar o nível de conforto na transição para o ECMO tanto para a equipe assistente quanto para a família. No Hospital de Clínicas de Porto Alegre, até o momento, a terapia com ECMO para os recém nascidos com HDC ainda não se encontra disponível. Entretanto, avaliar o risco para uso de ECMO ou de morte sem o uso de

ECMO pode ser mais um importante parâmetro para avaliarmos a gravidade dos casos de HDC atendidos pela nossa equipe e reforçar ainda mais a necessidade de aprimorar as terapias neonatais disponíveis em nosso serviço.

c) Fórmula de Predição de Wilford Hall/Santa Rosa

Outro modelo de predição de sobrevida para os recém-nascidos com HDC é a fórmula de predição de Wilford Hall/Santa Rosa (WHSRpf) (Schultz et al., 2007), que foi desenvolvida em 2007 como um método clinicamente fácil de usar para prever os desfechos nas primeiras 24 horas de vida. Esta fórmula é calculada pela PaO_2 [max] – $PaCO_2$ [max] (pressão arterial de oxigênio máxima subtraída da pressão arterial de gás carbônico máxima). Os autores demonstraram que nos recém nascidos com HDC com hipertensão pulmonar severa a PaO_2 seria menor que a $PaCO_2$, como resultado da troca gasosa comprometida. Assim, um resultado maior ou igual a 0 seria preditor de sobrevida. A fórmula foi inicialmente aplicada a uma população local de 88 recém-nascidos e, após, comparado a um grupo do CDHSG. Foi demonstrada correlação significativa entre os resultados da WHSRpf e a mortalidade na população local, com valor preditivo positivo de 82% e valor preditivo negativo de 88% e também nos dados do CDHSG, com valor preditivo positivo de 83% e valor preditivo negativo de 66%.

Estes modelos preditores de gravidade pós-natal podem ser usados independentemente ou em conjunto com marcadores pré-natais para ajustar ou atualizar as probabilidades de risco após o nascimento. Por exemplo, pais de um bebê que foi diagnosticado no pré-natal com HDC e que tiveram aconselhamento sobre o prognóstico baseado nos exames de imagens fetais podem ser novamente aconselhados com base nos parâmetros avaliados no primeiro dia de vida, além de usá-los como ferramentas na tomada de decisões como a antecipação de terapias mais agressivas.

d) Idade gestacional ao nascimento

Além dos escores descritos, a IG ao nascimento dos bebês acometidos por HDC tem se mostrado um importante fator prognóstico. Em 2010, Tsao et al. avaliaram o impacto da prematuridade na sobrevida de recém nascidos com HDC do CDHSG. A sobrevida geral da coorte foi de 68,7%. Os recém-nascidos a termo tiveram uma

sobrevida significativamente maior, de 73,1%, comparado com 53,5% dos pré-termos, e a taxa de sobrevida global foi menor quanto mais precoce a IG (Tsao et al., 2010).

e) Escore de Apgar

O escore de Apgar, proposto em 1953 por Virginia Apgar (Apgar, 2015), é um método de avaliação de recém-nascidos imediatamente após o nascimento e da resposta às manobras de reanimação, quando necessárias. Este escore avalia cinco sinais objetivos que podem ser facilmente determinados sem interferir no atendimento ao recém-nascido. Cada um dos cinco critérios é classificado em uma escala de 0 a 2 e a soma dos valores é obtida, sendo a avaliação realizada no primeiro e no quinto minutos de vida. Escores menores ou igual a 3 são geralmente considerados criticamente baixos, 4 a 6 baixos e 7 a 10 habitualmente normais.

Os sinais clínicos utilizados são: 1. Frequência cardíaca: considerado o sinal mais importante para diagnóstico e prognóstico. Uma frequência cardíaca de 100-140 batimentos por minuto é considerada boa e fornece um escore de dois pontos, uma frequência abaixo de 100 batimentos por minuto recebe um escore de um ponto e, se nenhum batimento cardíaco pode ser detectado, o escore é de zero. 2. Esforço respiratório: um recém-nascido que se encontra em apneia aos 60 segundos após o nascimento recebe um escore de zero, enquanto aquele que respira e chora vigorosamente recebe uma avaliação de dois. Todos os demais tipos de esforços respiratórios são classificados como um. 3. Irritabilidade reflexa: este termo se refere à resposta a alguns estímulos. O método usual era a aspiração da orofaringe ou narinas que provocava uma resposta de caretas faciais, espirros ou tosse. 4. Tônus muscular: um bebê completamente flácido recebe uma pontuação de zero e um bebê com bom tônus e braços e pernas fletidas com resistência à extensão recebe dois pontos. 5. Coloração: Este sinal é o mais insatisfatório e causa a maior discussão entre os observadores. Todos os bebês são obviamente cianóticos ao nascimento devido à sua alta capacidade de carregar oxigênio e à sua relativa baixa saturação. O desaparecimento da cianose depende diretamente de dois sinais previamente considerados, o esforço respiratório e a frequência cardíaca. Além disso, a pigmentação da pele dos bebês e eventualmente defeitos congênitos podem interferir na interpretação do sinal.

Apesar de tratar-se de um índice genérico, o escore de Apgar é um dos critérios utilizados no Escore Prognóstico do CDHSG, como já mencionado, e isoladamente também tem demonstrado uma boa performance na avaliação de predição de desfecho dos pacientes com HDC (Gentili et al., 2015).

f) Gasometria arterial

Entre os testes pós-natais, os valores dos gases sanguíneos arteriais têm ganhado notoriedade como marcadores de interesse devido ao fácil acesso e baixo custo. Particularmente, a PaCO₂ arterial tem sido correlacionada com o grau de desenvolvimento pulmonar. A PaCO₂ após o nascimento tem sido reportada um preditor independente de mortalidade, mas ainda é incerto se este marcador reflete melhor a reanimação em sala de parto ou a função pulmonar. A hipercarbia persistente durante o primeiro dia de vida, refletindo a fisiologia anormal do pulmão e a ventilação inadequada, pode ser clinicamente mais relevante (Patel et al., 2019).

Estudos de coorte pequenos e relatos de centros únicos também sugerem que a melhor PaCO₂ pode ser um melhor preditor de mortalidade. Um estudo retrospectivo incluindo 74 pacientes com HDC isolada evidenciou que os óbitos tiveram valores de PaCO₂ inicial significativamente maiores e PaO₂ menores do que os sobreviventes (Abbas et al., 2015). Enquanto a PaCO₂ e a PaO₂ iniciais foram significativamente diferentes, a melhor PaCO₂ após a reanimação foi o parâmetro mais significativamente diferente entre os sobreviventes e os não sobreviventes.

Ainda, uma revisão retrospectiva do CHDSG incluindo 3753 pacientes entre os anos de 2007 a 2014 evidenciou que um valor da menor PaCO₂ das primeiras 24 horas de vida maior ou igual a 59 mmHg foi mais preditivo de morte antes da alta hospitalar mesmo em bebês sem outras malformações associadas (Patel et al., 2019). Porém, o banco de dados do CDHSG não coleta informações relacionadas ao modo de ventilação correspondente à menor PaCO₂, assim, não foi possível diferenciar se a PaCO₂ mais baixa foi atingida por mudanças na modalidade de ventilação ou manejo médico mais agressivo. Entretanto, os resultados indicam que a inabilidade de atingir um PaCO₂ menor que 60 mmHg está associada com um alto risco de mortalidade (RR 1,28, 95% CI: 1,10 - 1,50, p-value<0,0001).

g) Presença de saco herniário

A forma mais comum da HDC é a comunicação direta entre as cavidades torácica e abdominal. Anatomicamente, um saco herniário consiste de um saco pleuroperitoneal cobrindo e envolvendo os órgãos herniados no tórax. A presença de um saco herniário tem sido relatada em aproximadamente 20% dos casos de HDC e associada a melhora significativa no prognóstico de uma HDC isolada (Spaggiari et al., 2013). Uma das hipóteses é de que o saco previne o deslocamento para cima dos órgãos abdominais, resultando em menor compressão dos pulmões, assim reduzindo o risco e o grau de hipoplasia pulmonar. Apesar de parecer um fator prognóstico importante, a identificação pré-natal do saco herniário usando ultrassonografia ou ressonância magnética permanece desafiadora (Norton, 2017), e a maioria dos casos apresenta confirmação diagnóstica no período pós-natal, especialmente durante a correção cirúrgica do defeito.

Um importante diagnóstico diferencial da HDC com saco herniário é a eventração diafragmática. Em contraste à HDC com saco, a eventração congênita do diafragma ocorre pela falha na muscularização do diafragma primitivo intacto, e não pela falha na fusão de suas partes. Assim como na HDC, a eventração diafragmática pode se apresentar como a herniação do conteúdo abdominal para a cavidade torácica fetal e ser confundida com a HDC, frequentemente sendo seu diagnóstico realizado no transoperatório associado à avaliação anatomopatológica.

Pacientes com eventração diafragmática e com HDC com saco herniário apresentam sobrevida significativamente maior do que nas HDC com defeito verdadeiro. Um estudo retrospectivo publicado em 2020 por Heiwegen et al. sugere que a eventração diafragmática e as HDC com saco herniário podem ter características clínicas e desfechos a curto prazo cirúrgicos e pulmonares mais comparáveis do que pacientes com o defeito diafragmático verdadeiro (Heiwegen et al., 2020).

Na tabela 2 encontram-se os principais escores e parâmetros neonatais descritos como preditores de sobrevida nos casos de HDC.

Tabela 2. Avaliação Prognóstica Neonatal

Avaliação Prognóstica Neonatal	
Escore Prognóstico do CDHSG	Baixo peso ao nascer (<1500g) Baixo Apgar (<7 ao 5º minuto) <i>Missing</i> Apgar Hipertensão pulmonar severa Malformação cardíaca maior Anomalia Cromossômica
Fórmula de Predição de Wilford/Hall Santa Rosa	PaO ₂ [máx] – PaCO ₂ [máx]
Estratificação de Risco para ECMO	Apgar no 1º minuto Apgar no 5º minuto Maior PaCO ₂ das primeiras 24h de vida Menor PaCO ₂ das primeiras 24h de vida
Idade gestacional ao nascimento	
Escore de Apgar	Frequência cardíaca Esforço respiratório Irritabilidade reflexa Tônus muscular Coloração
Gasometria arterial	Menor PaCO ₂ das primeiras 24h de vida
Presença de saco herniário	

CDHSG: *Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group*; ECMO: *Extracorporeal Membrane Oxygenation*; PaO₂ [máx]: Pressão arterial de oxigênio máxima das primeiras 24 horas de vida; PaCO₂ [máx]: Pressão arterial pós-ductal de gás carbônico máxima das primeiras 24 horas de vida.

6.9 TRATAMENTO NEONATAL

O nascimento de bebês com HDC deve ocorrer em centros com capacidade de manejo dos recém-nascidos com esta patologia e suas complicações associadas. O atendimento em sala de parto é baseado nas Diretrizes do Programa de Reanimação Neonatal (Kattwinkel et al., 2010).

Em 2015, o *Congenital Diaphragmatic Hernia EURO Consortium* publicou uma atualização do protocolo de tratamento neonatal para os recém-nascidos acometidos pela patologia (Snoek et al., 2016). O consórcio recomenda a intubação de todos os recém-nascidos imediatamente após o nascimento como um procedimento padrão de cuidado. Entretanto, baseado em opiniões de especialistas, naqueles bebês em que houve uma avaliação pré-natal com bom prognóstico, a respiração espontânea poderia ser considerada a fim de prevenir lesão pulmonar induzida pela ventilação. Picos de pressão inspiratória baixa, preferencialmente menor que 25 cm H₂O, são recomendados para prevenir dano pulmonar. Ainda, o consórcio recomenda a aspiração contínua ou

intermitente através de sonda oro ou nasogástrica para prevenir a distensão de alças intestinais e qualquer compressão pulmonar adicional (Snoek et al., 2016).

Devido à hipoplasia e hipertensão pulmonares, os portadores de HDC são de difícil manejo ventilatório. No intuito de aumentar a pressão parcial e a saturação de oxigênio e diminuir a pressão parcial de gás carbônico, havia a tendência a aumentar a fração inspirada de oxigênio, a frequência e os volumes ventilatórios, levando a pressões inspiratórias maiores. Com isso, a frequência de lesão pulmonar, barotrauma e pneumotórax nesses pacientes eram muito altas, o que muitas vezes causava o óbito. Por isso, o manejo da ventilação neonatal dos portadores de HDC vem sofrendo constantes modificações nas últimas décadas (Gallindo et al., 2015).

O melhor modo de ventilação para recém-nascidos com HDC e pulmões hipoplásicos é incerto. Muitos centros iniciam ventilação mecânica convencional para suporte respiratório e otimizam a ventilação por ajustes nas pressões inspiratórias e frequência respiratória. Quando avaliados desfechos de mortalidade e displasia broncopulmonar, parece não haver diferença entre pacientes submetidos à ventilação mecânica convencional ou à ventilação oscilatória de alta frequência em estudos publicados. A fim de prevenir volutrauma e barotrauma, um manejo gentil de ventilação é preferido nos recém-nascidos com HDC. Muitos centros optam pela ventilação oscilatória de alta frequência como uma terapia de resgate se os parâmetros ventilatórios não puderam ser atingidos com a ventilação mecânica convencional (Chandrasekharan, 2017).

A hipertensão pulmonar persistente neonatal nos recém-nascidos com HDC é secundária aos pulmões hipoplásicos e ao remodelamento vascular. A hipertensão arterial pulmonar associada com a hipoplasia ventricular esquerda e hipertrofia ventricular direita complicada pela hipertensão venosa pulmonar resulta na hipertensão pulmonar persistente neonatal severa não responsiva à terapia convencional. A avaliação através do ecocardiograma neonatal é a melhor maneira não-invasiva de avaliar a função cardíaca e pressões pulmonares em recém-nascidos com HDC e habitualmente é realizado nas primeiras 24 horas de vida (Chandrasekharan, 2017).

O óxido nítrico inalatório é a primeira droga de escolha para o manejo da hipertensão pulmonar em recém-nascidos acima de 34 semanas de gestação. Trata-se de um vasodilatador seletivo pulmonar, que relaxa as células do músculo liso vascular

pulmonar. A terapia com milrinona tem sido usada no tratamento dos pacientes com hipertensão pulmonar resistente à terapia com óxido nítrico inalatório. Estudos demonstram que sildenafil melhora a oxigenação e reduz a mortalidade de pacientes com hipertensão pulmonar neonatal persistente, porém não há ensaios clínicos que suportem o seu uso em recém-nascidos com HDC (Chandrasekharan, 2017). Apesar disso, o uso de sildenafil intravenoso pode ser considerado em pacientes com HDC com hipertensão pulmonar severa (Snoek et al., 2016).

Em pacientes que persistem com instabilidade à despeito da otimização na ventilação, suporte inotrópico e vasodilatador pulmonar, a próxima intervenção a ser considerada no manejo da HDC é a oxigenação com membrana extracorpórea (ECMO), se disponível. A ECMO é uma técnica complexa e de alto custo, que permite que o sangue seja oxigenado fora do corpo, evitando a necessidade de trocas gasosas nos pulmões e é considerada um último recurso terapêutico em pacientes que não respondem à terapia convencional otimizada (Morini et al., 2017). Pode ser considerado o seu uso em recém-nascidos com idade gestacional acima de 34 semanas e com peso acima de dois quilogramas com HDC não associada a anomalias maiores letais, após a falha do manejo convencional. O uso de ECMO no manejo de HDC é controverso e seus benefícios ainda não foram comprovados conclusivamente. Uma revisão sistemática da Cochrane encontrou que o ECMO melhorou a sobrevida neonatal a curto prazo (RR, 0.73 (95% CI, 0.55–0.99), P = 0.03), mas não a longo prazo (RR, 0.84 (95% CI, 0.67–1.10), P = 0.13) (R. Ruano, Yoshisaki, et al., 2012).

O reparo cirúrgico do defeito diafragmático deve ser realizado após estabilização clínica (Snoek et al., 2016). O entendimento sobre o benefício do reparo cirúrgico é incompleto, mas a maioria da literatura apoia a ideia de que a redução do conteúdo visceral herniado da cavidade torácica e o fechamento do defeito diafragmático são importantes a longo prazo, mas fornecem pequeno benefício imediato ao paciente. A redução do conteúdo herniado de volta ao abdome para permitir a expansão dos pulmões comprimidos não resulta em melhora imediata na hipertensão pulmonar e na hipoxemia. A hipertensão pulmonar é, entretanto, o processo patológico limitante na HDC e raramente o reparo cirúrgico da hérnia melhora significativamente o desfecho, por si só. Isto é particularmente importante, uma vez que o estresse cirúrgico é frequentemente grave suficiente para induzir crises de hipertensão pulmonar nestes

pacientes graves. O momento ótimo do reparo cirúrgico na HDC pode ser difícil de determinar, particularmente em pacientes que requerem terapia com ECMO (Chandrasekharan, 2017).

O reparo cirúrgico da HDC pode ser realizado através de abordagem torácica ou abdominal e pode ser realizado através de cirurgia aberta ou minimamente invasiva. Os desfechos a longo prazo dependem especialmente das características do defeito diafragmático. Pacientes com um defeito muscular pequeno que pode ser facilmente corrigido por aproximação primária devem ter taxas de recorrência e de complicações insignificantes. Por outro lado, pacientes com agenesia diafragmática requerem a colocação de material sintético para o fechamento do defeito diafragmático (Chandrasekharan, 2017).

Recém-nascidos com HDC enfrentam doenças respiratórias consideráveis a longo prazo, problemas nutricionais, atraso no neurodesenvolvimento, recorrência da hérnia e deformidades ortopédicas. A morbidade respiratória inclui doenças pulmonares crônicas, hipertensão pulmonar persistente, doença pulmonar obstrutiva crônica e infecções. Problemas nutricionais vão de refluxo gastroesofágico à necessidade de alimentação por gastrostomia. Problemas neurológicos e de desenvolvimento variam de deficiência física a atraso neurocognitivo e funcional. Deformidades ortopédicas no tórax e escoliose podem ocorrer em pacientes com HDC tratada cirurgicamente. O manejo multidisciplinar de seguimento a longo prazo é necessário a estas crianças (Chandrasekharan, 2017).

6.10 PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO

Devido à persistente alta mortalidade da HDC à despeito dos avanços em tratamentos neonatais, terapias fetais experimentais passaram a ser considerados. A meta da terapia intraútero na HDC severa é prevenir ou reverter a hipoplasia pulmonar e restaurar o crescimento pulmonar adequado para a sobrevivência neonatal.

Estudos em animais demonstraram que a hipoplasia e a hipertensão pulmonares são reversíveis pelo reparo anatômico intrauterino. Em poucos casos de HDC em humanos, a cirurgia fetal por histerotomia foi realizada, mas esta intervenção foi

abandonada por sua associação com alta morbidade materna, nascimento pré-termo e não demonstrou melhora na sobrevivência fetal (J. Deprest et al., 2004).

Posteriormente, novos estudos em animais observaram que a obstrução da traqueia, que resulta em expansão dos pulmões fetais pela secreção pulmonar retida e elasticidade do tecido pulmonar, está associada com melhora no crescimento e desenvolvimento pulmonar. Em 1994, DiFiore et. al. criaram um modelo de traqueo-occlusão em fetos de ovelhas com HDC e os resultados demonstraram que a oclusão traqueal 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 (Difiore et al., 1994). Essas mudanças reduziam os efeitos deletérios da hipoplasia e da hipertensão pulmonar.

Desde então, estudos foram realizados em fetos humanos com HDC e diferentes técnicas de oclusão traqueal foram desenvolvidas. Atualmente, a técnica utilizada é a *Fetal Endoluminal Tracheal Occlusion* (FETO), sob visualização endoscópica. É um procedimento percutâneo no qual o balão de látex é endoscopicamente posicionado abaixo da carina e inflado para ocluir a traqueia (Figura 7).

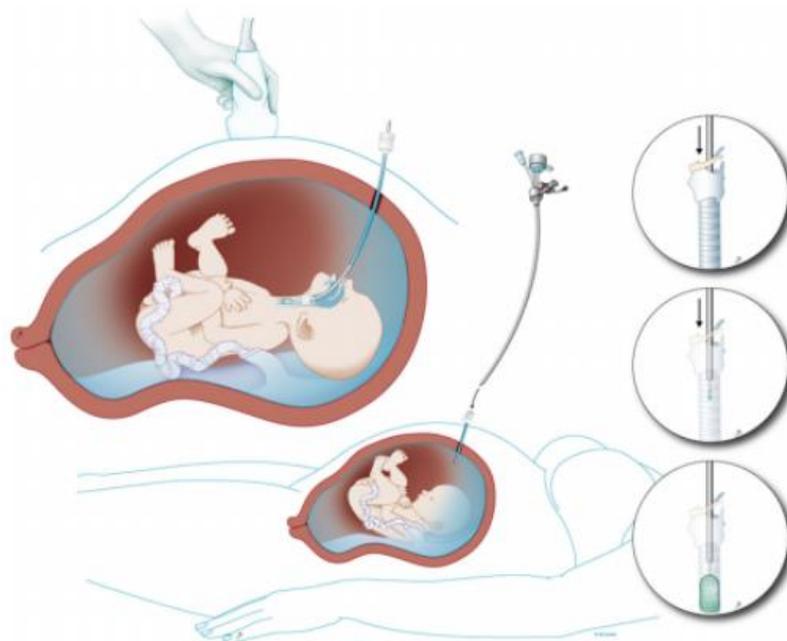


Figura 7. Oclusão traqueal endoscópica fetal (FETO): desenho esquemático mostrando o acesso ao útero e à traqueia fetal e os passos na inserção do balão (van der Veeken et al., 2018).

Estudos iniciais têm mostrado resultados promissores. Em 2004, Deprest et al. observaram sobrevida e alta hospitalar em 48% dos 20 casos submetidas à FETO (J. Deprest et al., 2004). Em estudo multicêntrico europeu, no qual foram incluídos 210 casos, Jani et al. apresentaram resultados de sobrevida de 38% e 49% em HDC à direita e à esquerda, respectivamente (Jani et al., 2009). Peralta et al., em 2011, 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 sobrevida pós-natal com alta do berçário (de 0 para 35,6%) de fetos com HDC grave (Peralta, 2011). Se considerarmos mortalidade maior do que 90% em fetos com HDC grave, estes resultados foram satisfatórios em relação à segurança materna e possibilidade do desenvolvimento pulmonar fetal.

Fetos de gestações únicas com um prognóstico pré-natal desfavorável são o grupo alvo para a intervenção fetal. Bebês nascidos com aproximadamente 30 semanas com HDC à esquerda, com herniação hepática e O/E LHR < 25% que são manejados com a terapia pós-natal padrão apresentam uma taxa de sobrevida menor que 20%. Estes parâmetros foram, assim, usados para definir o grupo de fetos com hipoplasia pulmonar severa e constituíram a população inicial para os estudos de terapia pré-natal (van der Veeken et al., 2018).

Em casos severos, a *FETO Task Force* inicialmente propôs a inserção do balão entre 26 e 28 semanas de gestação, e para casos moderados entre 30 e 32 semanas. A reversão da oclusão é proposta com 34 semanas e pode ser realizada por fetoscopia ou punção guiada por ultrassonografia. A desocclusão entre a 32ª e 34ª semana de gestação é recomendada pois trabalhos demonstram que a oclusão traqueal prolongada leva à diminuição dos pneumócitos alveolares tipo II e à diminuição do surfactante pulmonar, o que pode levar ao desenvolvimento de membrana hialina após o nascimento (Braga et al., 2017). A remoção ao nascimento pode ser realizada mantendo-se a circulação placentária antes do clampeamento do cordão umbilical (Jan Deprest et al., 2014).

O nascimento pré-termo é a complicação mais relevante da FETO. É tipicamente consequência da ruptura prematura de membranas, que ocorre nas primeiras três semanas. Em até 25% dos casos ocorre ruptura prematura de membranas e nascimento

pré-termo (Jan Deprest et al., 2014). A FETO é uma técnica invasiva associada com um significativo risco para nascimento pré-termo. O procedimento requer habilidades e instrumentos específicos e, no momento, está limitado a seletos grupos de centros. Se a efetividade for provada, este procedimento deverá ser implementado mais amplamente e a disseminação apropriada irá requerer um programa extensivo de treinamento e de supervisão cuidadosa com o objetivo de garantir a implementação com segurança.

A FETO pode alterar a história natural da HDC e os resultados clínicos iniciais são promissores. Apesar da experiência inicial encorajadora, a cirurgia fetal para HDC isolada é ainda considerada experimental. Este benefício potencial está agora sendo investigado em dois ensaios clínicos randomizados "*Tracheal Occlusion To Accelerate Lung growth*" (<https://www.totaltrial.eu/>), em fetos com HDC à esquerda e hipoplasia pulmonar moderada ou severa. Os centros participantes encontram-se na Bélgica, França, Reino Unido, Espanha, Itália, Alemanha, Canadá, Austrália e Estados Unidos (van der Veecken et al., 2018).

7. JUSTIFICATIVA

Apesar dos avanços recentes no diagnóstico e nos tratamentos intensivos neonatais, o prognóstico dos pacientes acometidos por HDC ainda é insatisfatório, persistindo altas taxas de mortalidade perinatal. A análise dos dados de desfechos perinatais pode ajudar a equipe assistente a realizar adequado aconselhamento familiar, além de motivar a revisão dos cuidados neonatais e da avaliação prognóstica pré-natal.

Considerando-se as divergentes taxas de mortalidade encontradas nos estudos publicados e o escasso conhecimento dos resultados obtidos na realidade brasileira, justifica-se a realização de um estudo a fim de avaliar a mortalidade perinatal dos fetos acometidos por HDC atendidos pela Equipe de Medicina Fetal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

8. OBJETIVOS

8.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar a taxa de mortalidade perinatal nos casos de fetos com HDC em acompanhamento com a Equipe de Medicina Fetal do HCPA no período de janeiro de 1994 a janeiro de 2020.

8.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

a) Descrever características da população atendida: idade materna, paridade, idade gestacional ao diagnóstico.

b) Relacionar os achados ultrassonográficos pré-natais da HDC: lateralidade, O/E LHR, e herniação hepática com o desfecho perinatal;

c) Avaliar a taxa de associação com outras malformações e com cromossomopatias e sua possível influência no desfecho perinatal;

d) Analisar dados do nascimento e das primeiras horas de vida: idade gestacional e peso ao nascimento, escores de Apgar no primeiro e no quinto minutos, parâmetros de gasometria e de ecocardiograma, isoladamente e em associação, conforme os Escores Prognósticos do *CDH Study Group*, *Wilford-Hall Santa Rosa* e Estratificação de Risco para ECMO, e correlacioná-los com o desfecho perinatal.

9. REFERÊNCIAS

- Abbas, P. I., Cass, D. L., Olutoye, O. O., Zamora, I. J., Akinkuotu, A. C., Sheikh, F., Welty, S. E., & Lee, T. C. (2015). Persistent hypercarbia after resuscitation is associated with increased mortality in congenital diaphragmatic hernia patients. *Journal of Pediatric Surgery*, *50*(5), 739–743. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.02.028>
- Apgar, V. (2015). A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Anesthesia and Analgesia*, *120*(5), 1056–1059. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31829bdc5c>
- Bargy, F., Beaudoin, S., & Barbet, P. (2005). Fetal lung growth in congenital diaphragmatic hernia. *Fetal Diagnosis and Therapy*, *21*(1), 39–44. <https://doi.org/10.1159/000089046>
- Benachi, A., Cordier, A. G., Cannie, M., & Jani, J. (2014). Advances in prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 19, Issue 6, pp. 331–337). W.B. Saunders Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2014.09.005>
- Beurskens, L. W. J. E., Schrijver, L. H., Tibboel, D., Wildhagen, M. F., Knapen, M. F. C. M., Lindemans, J., de Vries, J., & Steegers-Theunissen, R. P. M. (2013). Dietary vitamin A intake below the recommended daily intake during pregnancy and the risk of congenital diaphragmatic hernia in the offspring. *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology*, *97*(1), 60–66. <https://doi.org/10.1002/bdra.23093>
- BIANCHINI DW, C. T. D. M. M. FD. (2010). *Fetology Diagnosis and Management of the Fetal Patient* (2^a).
- Bielinska, M., Jay, P. Y., Erlich, J. M., Mannisto, S., Urban, Z., Heikinheimo, M., & Wilson, D. B. (2007). *Molecular genetics of congenital diaphragmatic defects*.
- Braga, A. de F. de A., da Silva Braga, F. S., Nascimento, S. P., Verri, B., Peralta, F. C., Bennini Junior, J., & Jorge, K. (2017). Fetoscopic tracheal occlusion for severe

- congenital diaphragmatic hernia: retrospective study. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 67(4), 331–336. <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2015.12.010>
- Brindle, M. E., Cook, E. F., Tibboel, D., Lally, P. A., & Lally, K. P. (2014). A clinical prediction rule for the severity of congenital diaphragmatic hernias in newborns. *Pediatrics*, 134(2). <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3367>
- Burgos, C. M., & Frenckner, B. (2017). Addressing the hidden mortality in CDH: A population-based study. *Journal of Pediatric Surgery*, 52(4), 522–525. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.09.061>
- Burgos, C. M., Frenckner, B., Luco, M., Harting, M. T., Lally, P. A., & Lally, K. P. (2018). Right versus left congenital diaphragmatic hernia – What’s the difference? *Journal of Pediatric Surgery*, 53(1), 113–117. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.10.027>
- Carmo, R. I. S. do, Peixoto-Filho, F. M., Bueno, A., Fonseca, M., & Junior, S. C. dos S. G. (2019). Prognostic factors of death in children during the first year of life due to congenital diaphragmatic hernia: analysis of a hospital cohort from 2005 to 2015. *Jornal de Pediatria*. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.03.005>
- Chandrasekharan, P. K. R. M. M. R. R. D. H. (2017). Congenital diaphragmatic hernia: A review. *Maternal Health, Neonatology and Perinatology*, 532–540. <https://doi.org/10.1186/s40748-017-0045-1>
- Cordier, A. G., Russo, F. M., Deprest, J., & Benachi, A. (2020). Prenatal diagnosis, imaging, and prognosis in Congenital Diaphragmatic Hernia. In *Seminars in Perinatology* (Vol. 44, Issue 1). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.07.002>
- Cruz-Martínez, R., Etchegaray, A., Molina-Giraldo, S., Nieto-Castro, B., Gil Guevara, E., Bustillos, J., Martínez-Rodríguez, M., Gámez-Varela, A., Saldivar-Rodríguez, D., Chávez-González, E., Keller, R., Russo, R., Yepez-García, E., Coronel-Cruz, F., Torres-Torres, J., Rojas-Macedo, A., Ibarra-Ríos, D., Ordorica-Flores, R., Nieto-Zermeño, J., & Alcocer-Alcocer, M. (2019). A multicentre study to predict neonatal survival according to lung-to-head ratio and liver herniation in fetuses with left congenital diaphragmatic hernia (CDH): Hidden mortality from the Latin American CDH Study

Group Registry. *Prenatal Diagnosis*, 39(7), 519–526.
<https://doi.org/10.1002/pd.5458>

Deprest, J., Gratacos, E., & Nicolaides, K. H. (2004). Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: Evolution of a technique and preliminary results. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 24(2), 121–126.
<https://doi.org/10.1002/uog.1711>

Deprest, Jan, Brady, P., Nicolaides, K., Benachi, A., Berg, C., Vermeesch, J., Gardener, G., & Gratacos, E. (2014). Prenatal management of the fetus with isolated congenital diaphragmatic hernia in the era of the TOTAL trial. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 19, Issue 6, pp. 338–348). W.B. Saunders Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.siny.2014.09.006>

Difiore, J. W., Fauza, D. O, Slavin, R., Peters, C. A., Fackler, J. C., & Wilson, J. M. (1994). *Experimental Fetal Tracheal Ligation Reverses the Structural and Physiological Effects of Pulmonary Hypoplasia in Congenital Diaphragmatic Hernia*.

Doyle, N. M., & Lally, K. P. (2004). The CDH study group and advances in the clinical care of the patient with congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in Perinatology*, 28(3), 174–184. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2004.03.009>

Enns, G. M., Cox, V. A., Goldstein, R. B., Gibbs, D. L., Harrison, M. R., & Golabi, M. (1998). Congenital Diaphragmatic Defects and Associated Syndromes, Malformations, and Chromosome Anomalies: A Retrospective Study of 60 Patients and Literature Review. In *J. Med. Genet* (Vol. 79).

Gallindo, R. M., Gonçalves, F. L., Figueira, R. L., & Sbragia, L. (2015). Manejo pré-natal da hérnia diafragmática congênita: Presente, passado e future. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*, 37(3), 140–147. <https://doi.org/10.1590/S0100-720320150005203>

Geary, M. P., Chitty, L. S., Morrison, J. J., Wright, V., Pierro, A., & Rodeck, C. H. (1998). Perinatal outcome and prognostic factors in prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 12(2), 107–111.
<https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1998.12020107.x>

- Gentili, A., Pasini, L., Iannella, E., Landuzzi, V., Lima, M., Bacchi Reggiani, M. L., & Baroncini, S. (2015). Predictive outcome indexes in neonatal Congenital Diaphragmatic Hernia. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, *28*(13), 1602–1607. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.963043>
- Graham, G., & Devine, P. C. (2005). Antenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in Perinatology*, *29*(2), 69–76. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2005.04.002>
- Harting, M. T., & Lally, K. P. (2014). The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group registry update. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 19, Issue 6, pp. 370–375). W.B. Saunders Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2014.09.004>
- Hedrick, H. L., Danzer, E., Merchant, A., Bebbington, M. W., Zhao, H., Flake, A. W., Johnson, M. P., Liechty, K. W., Howell, L. J., Wilson, R. D., & Adzick, N. S. (2007). Liver position and lung-to-head ratio for prediction of extracorporeal membrane oxygenation and survival in isolated left congenital diaphragmatic hernia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *197*(4), 422.e1-422.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.07.001>
- Heiwegen, K., van Heijst, A. F., Daniels-Scharbatke, H., van Peperstraten, M. C., de Blaauw, I., & Botden, S. M. (2020). Congenital diaphragmatic eventration and hernia sac compared to CDH with true defects: a retrospective cohort study. *European Journal of Pediatrics*, *179*(6), 855–863. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03576-w>
- International Centre for Birth Defects., EUROCAT., & World Health Organization. Human Genetics Programme. (2003). *World atlas of birth defects*. Human Genetics Programme, Management of Noncommunicable Diseases, World Health Organization.
- ISUOG. (2011). Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *37*(1), 116–126. <https://doi.org/10.1002/uog.8831>

- ISUOG. (2013). ISUOG practice guidelines: Performance of first-trimester fetal ultrasound scan. In *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* (Vol. 41, Issue 1, pp. 102–113). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/uog.12342>
- Jancelewicz, T., Brindle, M. E., Harting, M. T., Tolley, E. A., Langham, M. R., Lally, P. A., Gosain, A., Storgion, S. A., & Kays, D. W. (2018). Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Risk Stratification in Newborns with Congenital Diaphragmatic Hernia (CDH). *Journal of Pediatric Surgery*, *53*(10), 1890–1895. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.04.014>
- Jani, J. C., Nicolaides, K. H., Gratacós, E., Valencia, C. M., Doné, E., Martínez, J. M., Gucciardo, L., Cruz, R., & Deprest, J. A. (2009). Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *34*(3), 304–310. <https://doi.org/10.1002/uog.6450>
- Kattwinkel, J., Perlman, J. M., Aziz, K., Colby, C., Fairchild, K., Gallagher, J., Hazinski, M. F., Halamek, L. P., Kumar, P., Little, G., McGowan, J. E., Nightengale, B., Ramirez, M. M., Ringer, S., Simon, W. M., Weiner, G. M., Wyckoff, M., & Zaichkin, J. (2010). Part 15: Neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. In *Circulation* (Vol. 122, Issue SUPPL. 3). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971119>
- Longo, L. R., Santos, D., Maksoud-Filho, J. G., Tannuri, U., Andrade, W. C., & Maksoud, J. G. (2003). Prognostic factors and survival in neonates with congenital diaphragmatic hernia. In *Jornal de Pediatria* (Vol. 79).
- Mayer, S., Metzger, R., & Kluth, D. (2011). The embryology of the diaphragm. *Seminars in Pediatric Surgery*, *20*(3), 161–169. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2011.03.006>
- Metkus, A. P., Filly, R. A., Stringer, M. D., Harrison, M. R., Adzick, N. S., & Francisco, S. (1996). *Sonographic Predictors of Survival in Fetal Diaphragmatic Hernia*.
- Moore, A. U. M. S. M. S. K. (1998). *Prognosis of Congenital Diaphragmatic Hernia*.
- Moore KL, P. T. T. M. (2016). *Embriologia Clínica* (10ª).

- Morini, F., Lally, K. P., Lally, P. A., Crisafulli, R. M., Capolupo, I., & Bagolan, P. (2017). Treatment strategies for congenital Diaphragmatic Hernia: Change sometimes comes bearing gifts. *Frontiers in Pediatrics*, 5. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00195>
- Norton, M. S. L. F. VA. (2017). *Callen's Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology* (6^a).
- Patel, M. J., Bell, C. S., Lally, K. P., Lally, P. A., & Katakam, L. I. (2019). Lowest PaCO₂ on the first day of life predicts mortality and morbidity among infants with congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Perinatology*, 39(2), 229–236. <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0269-6>
- Peralta, C. F. A. S. L. B. J. R. C. R. C. R. M. S. B. R. (2011). Oclusão traqueal para fetos com hérnia diafragmática esquerda grave isolada: um estudo experimental controlado não randomizado. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*.
- Pober, B. R. (2008). Genetic aspects of human congenital diaphragmatic hernia. In *Clinical Genetics* (Vol. 74, Issue 1, pp. 1–15). <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.01031.x>
- Pober, B. R., Lin, A., Russell, M., Ackerman, K. G., Chakravorty, S., Strauss, B., Westgate, M. N., Wilson, J., Donahoe, P. K., & Holmes, L. B. (2005). Infants with Bochdalek diaphragmatic hernia: Sibling precurrence and monozygotic twin discordance in a hospital-based malformation surveillance program. *American Journal of Medical Genetics*, 138 A(2), 81–88. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30904>
- Pocock, S. J., & Vandembroucke, J. P. (2007). *Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (StroBE) statement: guidelines for reporting observational studies*. www.strobe-statement.org.
- Ruano, R., Takashi, E., da Silva, M. M., Campos, J. A. D. B., Tannuri, U., & Zugaib, M. (2012). Prediction and probability of neonatal outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia using multiple ultrasound parameters. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 39(1), 42–49. <https://doi.org/10.1002/uog.10095>

- Ruano, R., Yoshisaki, C. T., da Silva, M. M., Ceccon, M. E. J., Grasi, M. S., Tannuri, U., & Zugaib, M. (2012). A randomized controlled trial of fetal endoscopic tracheal occlusion versus postnatal management of severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *39*(1), 20–27. <https://doi.org/10.1002/uog.10142>
- Ruano, Rodrigo, Bunduki, V., Marques Silva, M., Tadashi Yoshizaki, C., Tanuri, U., Gilberto Macksoud, J., Zugaib Ruano, M. R., & Prenatal, Z. M. (2006). ORIGINAL RESEARCH PRENATAL DIAGNOSIS AND PERINATAL OUTCOME OF 38 CASES WITH CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA: 8-YEAR EXPERIENCE OF A TERTIARY BRAZILIAN CENTER. In *CLINICS* (Vol. 61, Issue 3).
- Russo, F. M., Cordier, A. G., de Catte, L., Saada, J., Benachi, A., & Deprest, J. (2018). Proposal for standardized prenatal ultrasound assessment of the fetus with congenital diaphragmatic hernia by the European reference network on rare inherited and congenital anomalies (ERNICA). In *Prenatal Diagnosis* (Vol. 38, Issue 9, pp. 629–637). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/pd.5297>
- Schultz, C. M., DiGeronimo, R. J., & Yoder, B. A. (2007). Congenital diaphragmatic hernia: a simplified postnatal predictor of outcome. *Journal of Pediatric Surgery*, *42*(3), 510–516. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2006.10.043>
- Snoek, K. G., Reiss, I. K. M., Greenough, A., Capolupo, I., Urlesberger, B., Wessel, L., Storme, L., Deprest, J., Schaible, T., van Heijst, A., Tibboel, D., Allegaert, K., Debeer, A., Keijzer, R., Benachi, A., Tissieres, P., Kipfmueller, F., Schaible, T., Breatnach, C., ... Davenport, M. (2016). Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus - 2015 Update. *Neonatology*, *110*(1), 66–74. <https://doi.org/10.1159/000444210>
- Spaggiari, E., Stirnemann, J., Bernard, J. P., de Saint Blanquat, L., Beaudoin, S., & Ville, Y. (2013). Prognostic value of a hernia sac in congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *41*(3), 286–290. <https://doi.org/10.1002/uog.11189>

- Tsao, K., Allison, N. D., Harting, M. T., Lally, P. A., & Lally, K. P. (2010). Congenital diaphragmatic hernia in the preterm infant. *Surgery, 148*(2), 404–410. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.03.018>
- van der Veeken, L., Russo, F. M., de Catte, L., Gratacos, E., Benachi, A., Ville, Y., Nicolaidis, K., Berg, C., Gardener, G., Persico, N., Bagolan, P., Ryan, G., Belfort, M. A., & Deprest, J. (2018). Fetoscopic endoluminal tracheal occlusion and reestablishment of fetal airways for congenital diaphragmatic hernia. *Gynecological Surgery, 15*(1). <https://doi.org/10.1186/s10397-018-1041-9>
- Veenma, D. C. M., de Klein, A., & Tibboel, D. (2012). Developmental and genetic aspects of congenital diaphragmatic hernia. In *Pediatric Pulmonology* (Vol. 47, Issue 6, pp. 534–545). <https://doi.org/10.1002/ppul.22553>
- Wenstrom, K. D., Weiner, C. P., & Hanson, J. W. (1991). A five-year statewide experience with congenital diaphragmatic hernia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology, 165*(4 PART 1), 838–842. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(91\)90425-Q](https://doi.org/10.1016/0002-9378(91)90425-Q)
- Wynn, J., Yu, L., & Chung, W. K. (2014). Genetic causes of congenital diaphragmatic hernia. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 19, Issue 6, pp. 324–330). W.B. Saunders Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2014.09.003>

10. ARTIGO

Congenital diaphragmatic hernia and its perinatal outcomes in a reference university hospital

Marielen Schneider¹, Maria Teresa Vieira Sanseverino², Clarice Beatriz Giacomini³, José Antônio de Azevedo Magalhães⁴.

¹Postgraduation Program in Health Sciences: Gynecology and Obstetrics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

²Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

³Department of Pediatrics, Medical School (FAMED), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

⁴Department of Gynecology and Obstetrics, Medical School (FAMED), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author:

Marielen Schneider

Faculty of Medicine UFRGS.

Ramiro Barcelos, 2400, second floor.

Porto Alegre, RS, Brazil. CEP: 90035-003

E-mail: marielenschneider@gmail.com

11. CONCLUSÕES

Objetivo Principal: Avaliar a taxa de mortalidade perinatal nos casos de fetos com HDC em acompanhamento com a Equipe de Medicina Fetal do HCPA no período de janeiro de 1994 a janeiro de 2020.

Foi possível avaliar a taxa de mortalidade perinatal nos casos de fetos com HDC, sendo descritas as taxas de óbitos fetal (0%), neonatal precoce (68,3%), neonatal tardio (19,5%) e pós-neonatal (2,4%). A mortalidade geral foi de 90,2%. Conclui-se que a taxa de mortalidade perinatal da HDC em nosso centro mantém-se elevada acima da média mundial e comparável à média descrita em estudos brasileiros.

Objetivo Secundário 1: Descrever características da população atendida: idade materna, paridade, idade gestacional ao diagnóstico.

Foram descritas a média da idade materna (27,7 anos), a prevalência de primíparas (46,3%) e de multíparas (53,7%) e a mediana da idade gestacional ao diagnóstico (24 semanas).

Objetivo Secundário 2: Relacionar os achados ultrassonográficos: lateralidade, O/E LHR, e herniação hepática com o desfecho perinatal.

As características ultrassonográficas lateralidade do defeito diafragmático, O/E LHR e a presença ou não de herniação hepática foram avaliadas e comparadas entre o grupo de pacientes que foi a óbito e o grupo de sobreviventes, não havendo diferenças estatisticamente significativas no presente estudo.

Objetivo Secundário 3: Avaliar a taxa de associação com outras malformações e com cromossomopatias e sua possível influência no desfecho perinatal;

A associação com outras malformações ou cromossomopatias foi avaliada e descrita na população estudada, além de comparada entre o grupo de pacientes que foi a óbito e o

grupo de sobreviventes. 46,4% dos casos apresentavam uma ou mais malformações associadas e em 19,6% dos casos foi evidenciada associação com anomalias cromossômicas, dados semelhantes aos reportados em estudos prévios.

Objetivo secundário 4: Analisar dados do nascimento e das primeiras horas de vida: idade gestacional e peso ao nascimento, escores de Apgar no primeiro e no quinto minutos, parâmetros de gasometria e de ecocardiograma, isoladamente e em associação, conforme os Escores Prognósticos do CDH Study Group, Wilford-Hall Santa Rosa e Estratificação de Risco para ECMO, e correlacioná-los com o desfecho perinatal.

Todas as variáveis neonatais acima propostas foram avaliadas na população e comparadas entre o grupo de óbitos e o grupo de sobreviventes. Foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os óbitos e os sobreviventes nos parâmetros: menor peso ao nascimento, valor mais elevado da menor PaCo₂ das primeiras 24 horas de vida, maior frequência de hipertensão pulmonar, escores de Apgar no 1º e 5º minutos inferiores, e maior gravidade no Escore Prognóstico do CDHSG e no Escore de Risco de ECMO.

12. PERSPECTIVAS E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Equipe de Medicina Fetal do HCPA é um grupo multidisciplinar composto por médicos obstetras, neonatologistas, cirurgiões pediátricos, patologistas, cardiologistas pediátricos, geneticistas, profissionais da enfermagem e da psicologia, que trabalha em conjunto há 31 anos, sob coordenação do prof. José Antônio Magalhães, com reuniões semanais para a discussão dos casos em atendimento. A experiência da Equipe, ao longo dos anos, gerou a percepção subjetiva de que a mortalidade dos casos de HDC atendidos na instituição era muito elevada, o que motivou a realização do presente estudo. Os resultados apresentados quantificam a percepção da extrema gravidade na evolução dos pacientes admitidos no HCPA e estimulam ainda mais a revisão dos cuidados pré-natais e neonatais dos bebês acometidos por esta patologia.

Em consonância com o trabalho multidisciplinar da Medicina Fetal, o Serviço de Neonatologia do HCPA atualiza, periodicamente, seus protocolos e rotinas de atendimento da HDC. Ciente dos desfechos desfavoráveis, busca a validação interna de melhores práticas e soluções adaptadas localmente para o atendimento destes bebês. Atualmente, a equipe de Neonatologia, sob a liderança da professora Rita Silveira, tem realizado esforços para disponibilizar o tratamento com ECMO na instituição para potenciais candidatos

Com as melhorias nos tratamentos neonatais e os potenciais benefícios do tratamento pré-natal através de cirurgia minimamente invasiva, ainda em estudo, espera-se uma possível melhora da sobrevida dos recém-nascidos acometidos por esta malformação congênita grave. Acreditamos que a análise apresentada aqui irá contribuir positivamente para desfechos futuros mais favoráveis para estes pacientes.