Rodrigo Ruano

**Avaliação do volume pulmonar pela ultra-sonografia em
três dimensões em fetos com hérnia diafragmática
congenita isolada**

Tese apresentada ao Departamento de Obstetrícia e
Ginecologia da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia
Orientador: Prof. Dr. Victor Bunduki

São Paulo
2005

Este trabalho é dedicado especialmente ao:

Dr. *Ademir Cubero Ruano*, médico ginecologista-obstetra, meu grande exemplo de profissionalismo, caráter, responsabilidade, amor e dedicação, além de ter transmitido a sua paixão pela Obstetrícia. Ao meu pai dedico com carinho todas minhas conquistas e alegrias.

Dedico também essa tese:

À minha mãe, *Sonia*, exemplo de amor, dedicação e perseverança.

Aos meus avós *Antonio* e *Yvone*, por me acolherem desde o princípio da minha jornada profissional.

À minha esposa, *Simone*, por seu carinho, amor, compreensão e apoio à minha vida acadêmica.

Ao meu futuro filho, *Antônio*, esperança de alegria, amor e continuidade...

Ao **Prof. Dr. Marcelo Zugaib**, pelo apoio e incentivo, sendo meu grande exemplo de competência, profissionalismo e postura acadêmica.

Ao **Prof. Dr. Victor Bunduki**, grande responsável pelo meu interesse em Medicina Fetal, pela amizade e orientação profissional.

Ao **Prof. Bussâmara Neme**, pelo incentivo à minha carreira acadêmica.

Ao **Prof. Yves DUMEZ**, chefe do serviço da *Maternité Necker-Enfants Malades - AP-HP - Université de Paris V*, por ter me acolhido na sua grande família profissional.

Ao **Prof. Marc Dommergues**, chefe do serviço de Obstetrícia do *Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière –AP-HP- Université de Paris VI*, pela profunda amizade e pelos ensinamentos durante minha estadia em Paris.

Ao **Prof. Yves Ville**, chefe do serviço de Obstetrícia e Ginecologia do *Hôpital Saint-Germain-Poissy – AP-HP – Université de Versailles*, pelos seus ensinamentos científicos e em cirurgia fetal.

À **Dra. Alexandra Benachi**, médica assistente da *Maternité Necker-Enfants Malades – AP-HP – Université de Paris V*, pela grande amizade e incentivo acadêmico.

Ao **Dr. Jean-Pierre Aubry** e a **Dra. Marie-Cecile Aubry**, ultra-sonografistas na *Maternité Necker-Enfants Malades – AP-HP – Université de Paris V*, pela valiosa contribuição no meu aprendizado em ultra-sonografia fetal.

Ao **Prof. Dr. Seizo Miyadahira**, pelo constante apoio ao meu crescimento profissional e pela valiosa contribuição na revisão desse estudo.

Á **Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco**, grande incentivadora da minha vida acadêmica.

Ao **Dr. Carlos Tadashi Yoshizaki**, residente do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, pela contribuição na revisão da literatura.

Aos meus irmãos **Thais**, **Thania** e **Hugo**, pelo amor, carinho e união.

Aos meus “irmãos” franceses **Olivier Picone** e **Laurant Gavard**, pela grande amizade durante meu estágio em Paris.

A minha prima **Giovanna**, pela correção ortográfica.

Aos funcionários da *Maternité Necker-Enfants Malades – AP-HP – Université de Paris V*, pelo carinho, amizade, e principalmente pela contribuição para a realização desse estudo.

Aos demais colegas professores e assistentes da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, pela amizade e apoio profissional.

A todos os funcionários da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, pelo coleguismo, respeito e profissionalismo, transmitindo a alegria de trabalhar nesse grande centro.

E finalmente, as gestantes, pela compreensão e participação nesse estudo.

	página
<i>Listas de abreviaturas</i>	<i>i</i>
<i>Lista de figuras</i>	<i>ii</i>
<i>Lista de gráficos</i>	<i>iii</i>
<i>Lista de tabelas</i>	<i>v</i>
<i>Resumo</i>	<i>vi</i>
<i>Summary</i>	<i>vii</i>
1. Introdução	1
2. Revisão da literatura	6
2.1. Hérnia diafragmática congênita	7
2.1.1. Definição e incidência	7
2.1.2. Etiologia e fisiopatologia	9
2.1.3. Diagnóstico pré-natal de HDC	10
2.1.4. Mortalidade neonatal e fatores prognósticos neonatais	11
2.2. Estimativa do volume pulmonar fetal	16
2.2.1. Medida do tamanho dos pulmões fetais pela ultra-sonografia em duas dimensões (US-2D)	16
2.2.2. Estimativa do volume pulmonar fetal pela ressonância nuclear magnética (RNM)	22
2.2.3. Estimativa do volume pulmonar fetal pela ultra-sonografia em três dimensões (US-3D)	27

	página
3. Objetivos	40
4. Métodos	42
4.1. Casuística	43
4.2. Método	43
4.2.1. Pacientes	43
4.2.1.1. Critérios de inclusão	44
4.2.1.2. Critérios de exclusão	45
4.2.2. Processo de coleta de dados e acompanhamento dos casos	45
4.2.2.1. Característica das amostras estudadas	45
4.2.2.1.1. Casos submetidos a ITG (n=8)	46
4.2.2.1.2. Gestações com fetos portadores de hérnia diafragmática isolada que não foram submetidas a ITG	48
4.2.3. Estimativa do volume pulmonar fetal total pela ultra-sonografia em três dimensões	50
4.2.4. Avaliação dos outros fatores clássicos de prognóstico pela ultra-sonografia convencional (em duas dimensões)	54
4.2.5. Análise estatística	58

	página
5. Resultados	60
5.1. Volume pulmonar total observado nos fetos portadores de hérnia diafragmática congênita	61
5.2. Correlação entre o volume pulmonar total e prognóstico (sobrevida e mortalidade), entre os fetos com HDC isolada	63
5.3. Precisão da medida do volume pulmonar total nos 8 fetos portadores de hérnia diafragmática congênita após ITG	64
5.4. Correlação entre os fatores prognósticos clássicos avaliados pela ultra-sonografia em duas dimensões com resultados neonatais	65
6. Discussão	67
6.1. Sobre a metodologia empregada	71
6.1.1. Caracterização da amostra estudada	71
6.1.2. Considerações sobre a técnica usada para estimar o volume pulmonar fetal US-3D	73
6.2. Correlação entre o volume pulmonar fetal estimado pela US-3D e o prognóstico neonatal dos casos de HDC	76
6.3. Perspectivas futuras	78
7. Conclusões	80
8. Anexos	82
9. Referências Bibliográficas	90

HDC	hérnia diafragmática congênita
SPC/CC	relação superfície do pulmão contralateral ao defeito diafragmático em milímetros sobre circunferência cefálica em milímetros do feto
US-2D	ultra-sonografia em duas dimensões
RNM	ressonância nuclear magnética
US-3D	ultra-sonografia em três dimensões
VOCAL™	“Virtual Organ Computer-aided AnaLysis”
VE/VD	relação diâmetro do ventrículo esquerdo sobre o do ventrículo direito do coração do feto
RPMO	ruptura prematura das membranas ovulares
R	coeficiente de correlação entre duas medidas
VPF	volume pulmonar fetal
Co	Companhia
Ltd	limitada
GE	General Electric
cm ³	centímetro(s) cúbico(s)
CCN	comprimento cabeça-nádega do produto da concepção medido em exame ultra-sonográfico de primeiro trimestre
ITG	interrupção terapêutica da gestação
mg	miligrama(s)
Kg	quilograma(s)
microg	micrograma(s)
mMol	milimol(es)
mL	mililitro(s)
J.M.	Jélena Martinovic (fetopatologista do serviço de Patologia do Hôpital Necker-Enfants Malades, Université de Paris V, França)
A.B.	Dra. Alexandra Benachi (médica assistente da Maternité, Hôpital Necker-Enfants Malades, Université de Paris V, França)
FiO ₂	Fração de oxigênio oferecida pelo aparelho de ventilação mecânica
ILA	índice de líquido amniótico
R.R.	Rodrigo Ruano
M.C.A.	Dra. Marie-Cecile Aubry (coordenadora do setor de ultra-sonografia pré-natal da Maternité, Hôpital Necker-Enfants Malades, Université de Paris V, França)
B.B.	Bruno Barthre (ultra-sonografista da Maternité, Hôpital Necker-Enfants Malades, Université de Paris V, França)
exp	exponencial
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
ECMO	ventilador de membrana com circulação extra-corpórea
H ₂ O	água

	página
Figura 1. Componentes embrionários responsáveis pela formação do diafragma	8
Figura 2. Comprimento do pulmão fetal pela US-2D	17
Figura 3. Circunferência dos pulmões esquerdo e direito do feto pela US-2D	18
Figura 4. Corte transversal do tórax fetal, no qual se mede o diâmetro pulmonar	21
Figura 5. Medida do volume pulmonar fetal pela US-3D e RNM em um feto portador de HDC	36
Figura 6. Comparação entre os volumes pulmonares estimados pela US-3D nos controles e em fetos com HDC	39
Figura 7. Apresentação multiplanar do tórax fetal após aquisição volumétrica na 25ª semana de gestação	51
Figura 8. Apresentação multiplanar do tórax de um feto com HDC na 23ª semana de gestação	51
Figura 9. Estimativa do volume do pulmão direito de um feto com HDC à esquerda pela técnica de rotação da imagem multiplanar	52
Figura 10. Resultado da estimativa dos volumes pulmonares de feto com HDC à esquerda pela técnica de rotação da imagem multiplanar	53
Figura 11. Medida da relação da SPC/CC em um feto com HDC na 28ª semana de gestação	54
Figura 12. Presença de desvio grave de mediastino	55
Figura 13. Presença do fígado herniado na cavidade torácica	56
Figura 14. Presença do estômago herniado na cavidade torácica	56
Figura 15. Medida a relação dos ventrículos esquerdo / direito	57

	página
Gráfico 1. Curva do comprimento pulmonar fetal pela idade gestacional e dos casos com RPMO	17
Gráfico 2. Curva das circunferências dos pulmões fetais esquerdo e direito pela idade gestacional	19
Gráfico 3. Curva do diâmetro pulmonar esperado para determinada idade gestacional, descrita por Bahlmann <i>et al.</i> (1999)	21
Gráfico 4. Curva do volume pulmonar fetal esperado para determinada idade gestacional usando-se a RNM, descrita por Duncan <i>et al.</i> (1999)	22
Gráfico 5. Curva do volume pulmonar fetal esperado para cada idade gestacional usando-se a RNM, descrita por Coakley <i>et al.</i> (2000)	23
Gráfico 6. Curva do volume pulmonar fetal esperado para cada idade gestacional usando-se a RNM, descrita por Rypens <i>et al.</i> (2001)	24
Gráfico 7. Representação gráfica da curva do volume pulmonar fetal esperado para cada idade gestacional e dos volumes dos casos com HDC, usando a RNM, descrita por Mahieu-Caputo <i>et al.</i> (2001)	26
Gráfico 8. Curva de regressão exponencial do volume pulmonar fetal total pela idade gestacional ($R^2= 0,714$), descrita por D'Arcy <i>et al.</i> (1996)	28
Gráfico 9. Curva de volume pulmonar fetal total pela idade gestacional, descrita por Lee <i>et al.</i> (1996)	29
Gráfico 10. Curva de volume pulmonar fetal total pela idade gestacional, descrita por Laudy <i>et al.</i> (1998)	30
Gráfico 11. Curva de volume pulmonar fetal total pela idade gestacional, descrita por Pöhls e Rempen (1998)	31
Gráfico 12. Curva de volume pulmonar fetal total pela idade gestacional, descrita por Bahmaie <i>et al.</i> (2000)	32
Gráfico 13. Curva de volume pulmonar fetal total pela idade gestacional, descrita por Osada <i>et al.</i> (2002)	33

	página
Gráfico 14. Curva de volume pulmonar fetal total pela idade gestacional, descrita por Sabogal <i>et al.</i> (2004)	34
Gráfico 15. Representação gráfica da diferença pela média entre as medidas de volume estimadas pelo US-3D e pela RNM, com a diferença média e limites de concordância de 95% indicados	37
Gráfico 16. Curva de volume pulmonar fetal total pela idade gestacional utilizando a técnica rotacional (VOCAL TM), descrita por Ruano <i>et al.</i> em 2004	38
Gráfico 17. Distribuição da raça no grupo estudado	45
Gráfico 18. Distribuição da paridade no grupo estudado	46
Gráfico 19. Distribuição dos volumes pulmonares observados nos casos de CDH	61
Gráfico 20. Bland e Altman para a avaliações intra-operador nos fetos com HDC	62
Gráfico 21. Bland e Altman para a avaliação inter-operador nos fetos com HDC	62
Gráfico 22. Representação gráfica da diferença pela média entre as medidas de volume estimadas pelo US-3D e na autópsia, com a diferença média e limites de concordância de 95% indicados	64

	página
Tabela 1. Avaliação do prognóstico dos casos com HDC pela relação volume pulmonar observado / esperado (US-3D) e pela relação SPC/CC (US-2D)	65
Tabela 2. Fatores prognósticos relacionados ao resultado neonatal	66

Ruano R. **Avaliação do volume pulmonar pela ultra-sonografia em três dimensões em fetos com hérnia diafragmática congênita isolada. [tese (doutorado)].** São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005.

Introdução: A predição do prognóstico neonatal de fetos com hérnia diafragmática congênita (HDC) é um dos principais desafios na Medicina Fetal. A estimativa do volume pulmonar fetal pela ressonância nuclear magnética (RNM) correlaciona-se significativamente com o prognóstico neonatal. Recentemente, foi introduzida a técnica de rotação da imagem multiplanar (VOCALTM) de ultra-sonografia em três dimensões (US-3D), a qual tornou possível estimar o volume pulmonar fetal em casos com HDC. **Objetivos:** Estimar o volume pulmonar, pela US-3D através da técnica rotacional, em fetos com HDC isolada e comparar com a curva previamente descrita pelo mesmo autor; correlacionar o volume pulmonar fetal total com o prognóstico neonatal; avaliar a acurácia da técnica de rotação em medir o volume pulmonar fetal; e, avaliar outros marcadores ultra-sonográficos clássicos de prognóstico neonatal. **Métodos:** Este estudo prospectivo foi realizado no período de fevereiro de 2002 a Outubro de 2003 na Maternidade Necker-Enfants Malades, Université de Paris V-Paris, França, em 30 fetos com HDC entre 23 e 36 semanas de gestação. Cada gestante era submetida a um único exame de US-3D, sendo utilizada a técnica de rotação da imagem multiplanar (VOCALTM) para estimar o volume pulmonar fetal. Oito fetos nasceram pós interrupção terapêutica da gestação de acordo com as leis francesas. O volume pulmonar de cada feto (volume observado) foi comparado com a curva padrão de normalidade descrita previamente, sendo calculada a relação entre volumes observado/esperado, a qual foi comparada com a evolução neonatal. Além disso, foram avaliados outros fatores prognósticos clássicos, como: presença de fígado herniado, gravidade do desvio do mediastino, presença de polihidrânio, lado da lesão, relação ventrículo esquerdo/ventrículo direito e a relação área do pulmão contralateral/circunferência cefálica (SPC/CC). Foram comparadas também as variações intra- e inter-operador, e a acurácia da ultra-sonografia em estimar o volume pulmonar fetal após a autópsia dos 8 casos em que a gestação foi interrompida. **Resultados:** Redução importante do volume pulmonar foi observada em fetos com HDC quando esses valores foram distribuídos na curva padrão de normalidade previamente descrita. A relação entre volumes observado/esperado foi significativamente menor nos 12 casos que evoluíram a óbito (mediana= 0,30; variação= 0,12-0,66) em comparação com os 10 sobreviventes (mediana= 0,40; variação= 0,33-0,66; $p= 0,017$). Dentre outros fatores prognósticos, apenas a relação SPC/CC associou-se significativamente com os resultados neonatais. A predição de óbito neonatal e de sobrevivência foi de 90% (9/10) e 75% (9/12) pelo volume pulmonar estimado pela US-3D e de 80% (8/10) e 66,7% (4/8) pela relação SPC/CC estimada pela US-2D, respectivamente. As variações intra- e inter-operadoras foram respectivamente de 0,78cm³ e 0,41cm³. Boa acurácia do método foi observada no presente estudo (84,86%). **Conclusões:** Em casos com HDC isolada, a estimativa do volume pulmonar fetal pela US-3D, utilizando a técnica rotacional, correlacionou-se significativamente com a evolução neonatal. A relação SPC/CC também se associou significativamente com os resultados neonatais.

Ruano R. **Assessment of lung volume by three-dimensional ultrasonography in fetuses with isolated congenital diaphragmatic hernia [thesis (doutorado)].** São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005.

Introduction: Predicting neonatal outcome in fetuses with congenital diaphragmatic hernia (CDH) is one of the main challenges in Fetal Medicine. Fetal lung volume estimated by magnetic resonance imaging (MRI) associated significantly with neonatal outcome. Recently, the rotational technique (VOCALTM) on three-dimensional ultrasonography (3DUS) was introduced, which allows estimating fetal lung in fetuses with CDH. **Objectives:** To assess fetal lung volumes by 3DUS using the rotational technique (VOCALTM) in fetuses with isolated CDH, and to plot these values in the nomogram previously described by the same author; to correlate fetal lung volumes with neonatal outcome in cases with CDH; to evaluate the accuracy of 3DUS in estimating fetal lung volumes; and, to evaluate the classical prognostic factors in cases with CDH. **Patients and Methods:** From February 2002 to October 2003, a prospective study was conducted in Maternité-Hôpital Necker Enfants Malades – Université de Paris V – France, in which 3D-ultrasonographic lung volumes were estimated in 30 fetuses with isolated CDH 23 and 36 weeks of gestation. Each case was submitted to 3D-ultrasound examination once and 3D-volumetric measurements were obtained by the technique of rotation of the multiplanar imaging (VOCALTM). Termination of pregnancy was performed in 8 cases according to the French law. Observed lung volume in each fetus with isolated CDH was compared to the expected fetal lung for specific gestational age determined by the nomogram previously described. The observed/expected fetal lung volume was then calculated for each case and correlated with neonatal outcome. Besides, other classical sonographic prognostic were evaluated such as: hydramnios, herniated liver, herniated stomach, lung-over-head ratio, severe mediastinal shift and decreased left/right ventricles ratio. Intra- and inter-operator variabilities were also evaluated, as well as the accuracy of 3D-ultrasound in estimating fetal lung volumes. **Results:** Observed fetal lung volumes were extremely lower in fetuses with CDH when these values were plotted in the nomogram of fetal lung volume against gestational age. The observed / expected fetal lung volume ratio was significantly downshifted in 12 cases with CDH who died (median: 0.30, range: 0.12-0.66) compared with 10 survivors (median: 0.40, range: 0.33-0.66, $p=0.017$). Among the other prognostic factors, only the LOHR associated significantly with neonatal outcome. Predicting neonatal deaths and neonatal survivals was 90% (9/10) and 75% (9/12) by fetal lung volume on 3DUS whilst it was 80% (8/10) and 66.7% (4/8) on 2DUS, respectively. Intra- and inter-variabilities were 0.78cm³ and 0.41cm³ in cases with CDH, respectively. Good accuracy of this method in estimating fetal lung volume was observed (84.86%). **Conclusions:** In cases with isolated CDH, fetal lung volume estimated by 3D-ultrasonography using the rotational technique correlated significantly with neonatal outcome. LOHR also associated significantly with neonatal outcome.

A hérnia diafragmática congênita (HDC) corresponde a defeito precoce de fechamento e formação do diafragma responsável pela herniação do conteúdo da cavidade abdominal para a cavidade torácica, causando alterações no desenvolvimento pulmonar. Essa malformação estrutural congênita acomete, aproximadamente, um em cada 2000 nascidos vivos¹.

Apesar da fisiopatologia não estar completamente elucidada, o resultado principal é o atraso no desenvolvimento pulmonar que culmina em hipoplasia pulmonar e hipertensão arterial pulmonar - os grandes responsáveis pela elevada taxa de mortalidade neonata^{2,3}.

Desde a década de 80, com o desenvolvimento e aperfeiçoamento da ultra-sonografia pré-natal, essa anomalia estrutural passou a ser diagnosticada, levando a possibilidade de transferência da gestante para centro especializado, com o intuito de se planejar a terapia pós-natal.

A partir do progresso da ultra-sonografia pré-natal esses casos vêm sendo identificados cada vez mais precocemente, com relatos de diagnóstico inclusive no primeiro trimestre⁴. Além disso, passou-se a observar diferenças nas características e na evolução pós-natal de cada caso e, nessa última década a investir na possibilidade de individualizá-las e associá-las com o prognóstico de cada feto. Esse fato ocorreu principalmente em países desenvolvidos onde há a possibilidade de se interromper a gestação por indicação médica devido ao mau prognóstico⁵, ou mesmo, mais recentemente, de se propor uma intervenção intra-uterina^{6,7}.

Assim, fatores prognósticos nos casos com HDC começaram a ser estudados e descritos. O principal fator pré-natal relacionado ao prognóstico ruim é a presença de outras anomalias estruturais e/ou cromossômicas associadas, que estão presente em, aproximadamente, 40% dos casos^{3,5,8}. Nos fetos portadores de HDC isolada os sinais observados em ultra-sonografia convencional descritos e que se associam com o prognóstico neonatal mais sombrio são: presença de polihidrânio^{9,10}; desvio grave do mediastino^{9,11}, relação diminuída entre os ventrículos esquerdo e direito^{12,13}, razão diâmetro pulmonar/circunferência torácica reduzida¹⁴⁻¹⁶, relação superfície pulmonar contralateral/circunferência cefálica (SPC/CC) pequena (principalmente inferior a 1,0^{11,17-20}) e herniação de fígado e estômago na cavidade torácica fetal^{19,21,22}. Além disso, a idade gestacional no momento do diagnóstico também é considerada por alguns como fator de pior prognóstico, pois, quanto mais precoce o diagnóstico, mais grave seria o caso¹¹.

A avaliação do prognóstico perinatal dos fetos com HDC isolada passou a ser fundamental para o aconselhamento pré-natal aos familiares, assim como para o planejamento da terapia intra-uterina e pós-natal. No entanto, apesar do avanço tecnológico e conceitual, a predição do prognóstico e a melhoria dos resultados perinatais permanecem como um desafio para a medicina atual, o que leva alguns pesquisadores a considerarem escores baseados em achados ultra-sonográficos concomitantes⁹. Dentre esses, o melhor parâmetro ultra-sonográfico observado na maioria dos estudos tem sido a relação superfície pulmonar contralateral/circunferência cefálica²³. Porém, com a melhoria da qualidade de resolução ultra-sonográfica, hoje é possível identificar o pequeno pulmão ipsilateral ao defeito diafragmático em muitos fetos com HDC, o qual não é incluído na relação

descrita acima. Além disso, mesmo após todos os estudos, selecionando fetos considerados de melhor prognóstico e interrompendo-se a gestação, a mortalidade nesses casos permanece alta, em torno de 50% a 70% na maioria dos centros terciários do mundo^{5,7,9,10,24,25}.

Na última década, devido a observações de que os pulmões nos casos com HDC apresentam hipoplasia grave e peso reduzido^{26,27}, foi proposta avaliação do tamanho e do volume pulmonar fetal. Inicialmente, foi medido o diâmetro do pulmão pela ultra-sonografia convencional (em duas dimensões – US-2D)¹⁶. Em seguida, com o avanço de novas tecnologias na propedêutica fetal, a medida do volume pulmonar em fetos portadores de HDC passa a ser possível por meio do uso da ressonância nuclear magnética (RNM)²⁸, apresentando boa correlação com a evolução neonatal e com resultados promissores^{29,30}. A ultra-sonografia em três dimensões (US-3D) também poderia ser utilizada com esse intuito, apresentando a vantagem de ser menos custosa. Porém, apesar de existirem algumas curvas de volume pulmonar de fetos normais pela idade gestacional³¹⁻³⁵, não havia estudos associando o volume pulmonar fetal medido por essa técnica com o prognóstico de casos com HDC. Recentemente, descreveu-se uma nova técnica de medida volumétrica usando a ultra-sonografia em três dimensões, chamada de VOCALTM (*“Virtual Organ Computer-aided AnaLysis, 3D View, v 2.0”*; General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, EUA)³⁶⁻⁴⁰. Em 2004, Ruano *et al.*^{39,41} demonstram a possibilidade de medir o volume pulmonar de fetos com HDC usando essa técnica. Além disso, esses autores descrevem a primeira curva de volume pulmonar fetal pela idade gestacional estimada pela técnica rotacional (VOCALTM), sendo possível determinar o volume pulmonar esperado em cada idade gestacional. Nesse mesmo

estudo, os pesquisadores sugerem calcular a relação do volume pulmonar observado / esperado nos casos de HDC para correlacioná-la com o prognóstico neonatal, fato o qual merece ser ainda testado.

Baseado na dificuldade de predizer o prognóstico neonatal dos casos com HDC e na possibilidade atual de se medir o volume pulmonar fetal pela US-3D utilizando essa técnica mais moderna (VOCALTM), propõe-se avaliar e correlacionar os volumes pulmonares desses fetos com a evolução neonatal. Também pretende-se avaliar outros fatores prognósticos identificados na US-2D (fatores prognósticos clássicos) envolvidos nessa malformação congênita.

2.1. Hérnia diafragmática congênita

2.1.1. Definição e incidência

A hérnia diafragmática congênita (HDC), descrita inicialmente em 1848 por Bochdalek⁴⁶, consiste em malformação congênita que compreende o defeito do fechamento diafragmático, tendo como consequência herniação das vísceras abdominais para dentro da cavidade torácica que pode levar a hipoplasia pulmonar⁴².

A formação do diafragma ocorre da quarta a oitava semana do desenvolvimento humano pela fusão das membranas pleuroperitoneais, do septo transversal, do mesentério dorsal do esôfago e da parede postero-lateral do corpo (figura 1). A hérnia diafragmática congênita (HDC) resulta da formação e/ou fusão defeituosa da membrana pleuroperitoneal com outras partes do diafragma. O defeito, quase sempre unilateral, comumente consiste em uma grande abertura (forame de Bochdalek) na região postero-lateral do diafragma. A hérnia do diafragma ocorre em uma incidência cinco vezes maior no lado esquerdo do que no direito, provavelmente em função do fechamento precoce da abertura pleuroperitoneal à direita².

Ao redor da oitava e décima semana do desenvolvimento humano, na presença da falha de fechamento dessa membrana pleuroperitoneal, as vísceras abdominais (intestino, estômago e fígado) herniam-se para a cavidade torácica do produto da concepção. Apesar da fisiopatologia não estar completamente elucidada, o resultado é um atraso no desenvolvimento pulmonar que culmina em hipoplasia

pulmonar e hipertensão arterial pulmonar - os grandes responsáveis pela elevada taxa de mortalidade neonatal^{2,3}.

Figura 1. Componentes embrionários responsáveis pela formação do diafragma².

Clinicamente são conhecidos quatro tipos de HDC, dependendo da falha de desenvolvimento de componente específico do diafragma durante a embriogênese: 1) a hérnia anterolateral, uma ausência congênita do diafragma devido a falha de formação do componente lateral do *septum transversum* no início da embriogênese; 2) a hérnia posterolateral causada pela falha do fechamento do canal pleuroperitoneal; 3) a hernia *pars sternalis* resultando da deficiência de fechamento

da porção retroesternal medial e do *septum transversum*, usualmente caracterizada pela hérnia pericardioperitoneal, um defeito esternal e uma onfalocele com ou sem um defeito cardíaco; 4) a hérnia de Morgagni conseqüente a falha da consolidação muscular em volta do forame de Morgagni⁴³. Por volta de 90% dos defeitos diafragmáticos são posterolaterais, sendo mais frequente do lado esquerdo (80% a 90%)⁴⁴.

A incidência dessa malformação é de, aproximadamente, um em cada 2000 nascidos vivos sendo responsável por 5% a 8% de todas as malformações congênitas⁴⁵.

2.1.2. Etiologia e fisiopatologia

A HDC não é uma doença geneticamente adquirida, mas ocorre na população humana esporadicamente com etiologia e patogênese desconhecidas. Fatores ambientais teratogênicos podem interferir no desenvolvimento da terceira à oitava semana de vida embrionária, levando a anomalias congênitas. No caso do pulmão, as malformações são conseqüências da ação desses agentes na terceira e na quarta semanas de vida embrionária. Greer *et al.*⁴⁷, em 2003, utilizando modelo animal propõem a hipótese da deficiência de vitamina A na gestação como causa desta anomalia.

A HDC não é simplesmente um defeito anatômico no diafragma. Essa doença afeta o desenvolvimento do pulmão, diafragma, coração e, possivelmente, outros órgãos⁴³. A formação pulmonar e cardíaca ocorre durante a terceira e a quarta semanas da gestação, originada no endoderma e mesoderma, respectivamente. Na

HDC, o pulmão é diretamente afetado no lado do defeito congênito, porém o pulmão contralateral também é menor do que um normal equivalente^{2,3}.

Os pulmões nos pacientes com HDC são menores do que o normal, com poucas ramificações das vias aéreas, diminuição alveolar de cada bronquíolo terminal (hipoplasia pulmonar) e redução da produção de surfactantes. No HDC, o aumento da espessura da musculatura lisa nas paredes das arteríolas pulmonares pode ser a causa da hipertensão pulmonar. A combinação da hipoplasia e da hipertensão pulmonar resulta em insuficiência respiratória grave no nascimento, que pode ser letal^{43,48,49}. Ainda hoje, não se sabe se a hipoplasia pulmonar é de causa primária ou secundária na HDC.

2.1.3. Diagnóstico pré-natal de HDC

O diagnóstico pré-natal de HDC costuma ser um achado ultra-sonográfico fortuito no momento do exame morfológico fetal³. Raramente há antecedentes de HDC em casos de síndromes genéticas, como, por exemplo, a síndrome de Fryns⁵⁰. O diagnóstico pré-natal indireto baseia-se na presença de desvio de mediastino, geralmente acompanhado de polihidrânio. A confirmação diagnóstica no exame ultra-sonográfico é realizada pela identificação de vísceras abdominais (estômago, fígado e intestino) herniadas para dentro da cavidade torácica fetal³, seguida da confirmação de falha diafragmática em cortes parasagittais do tórax fetal.

A HDC costuma ser diagnosticada tardiamente, isto é, em exames ultra-sonográficos morfológicos de segundo e terceiro trimestres de gestação⁵¹. Existem relatos de diagnóstico precoce no primeiro trimestre e de correlação com aumento da espessura da translucência nucal^{4,52,53}. Uma vez confirmado o diagnóstico, deve-se

excluir outras anomalias estruturais associadas, além de realizar um estudo do cariótipo fetal³.

Um grande desafio continua sendo melhorar a eficácia do diagnóstico pré-natal. Estudos mostram que apenas de 45% a 75% dos casos de HDC observados ao nascimento possuem diagnóstico pré-natal⁵⁴. Em nosso meio não existem dados concretos, porém estima-se, em números aproximados, que somente 10% dos casos são identificados antes do nascimento.

2.1.4. Mortalidade neonatal e fatores prognósticos neonatais

A mortalidade neonatal nos casos de HDC é extremamente alta e variável em cada centro de estudo. Essa variação depende de qualidade e treinamento específicos da reanimação neonatal, da seleção e interrupção dos casos ditos de mau prognóstico e da taxa de detecção da lesão, a qual é de 15,5% a 78,9%^{55,56}.

Apesar de todos os avanços tecnológicos, a mortalidade neonatal nos casos de HDC com diagnóstico pré-natal continua alta, mesmo em centros especializados (terciários e quaternários), variando de 50% a 70%^{9,56-58}.

Com a implementação do diagnóstico pré-natal, as taxas de mortalidade tiveram um aumento paradoxo, pois os casos mais graves passaram a ser identificados e incluídos nas casuísticas. Skari *et al.*⁵¹ observam, em uma metanálise incluindo 102 trabalhos, um aumento da mortalidade nos casos de HDC com diagnóstico pré-natal ao compará-la com casos em que o diagnóstico foi após o nascimento (risco maior de 2,0 a 4,0 vezes dependendo da população em estudo). Esse achado poderia ser explicado pelo fato dos casos com HDC diagnosticados durante o pré-natal estarem relacionados a um grau mais grave da malformação,

apresentando sinais ultra-sonográficos mais visíveis, além de possuírem conseqüências pulmonares mais acentuadas (hipoplasia pulmonar mais grave). Outra explicação seria a não inclusão dos casos com diagnóstico pré-natal que evoluem ao óbito antes de serem submetidos à cirurgia. Dommerges *et al.*⁹ observam, em estudo retrospectivo com 135 pacientes com diagnóstico pré-natal de HDC, taxa de mortalidade maior do que aquela referida em estudos incluindo somente casos com diagnóstico pós-natal. Esses achados também são vivenciados em nosso meio, na Universidade de São Paulo, quando comparamos pacientes com diagnóstico pré-natal (mortalidade superior a 90%) e pós-natal (mortalidade ao redor de 40%)⁵⁹.

Em seguida, teve início a avaliação do prognóstico neonatal, isto é, distinguir dentre os casos com diagnóstico pré-natal aqueles que teriam pior evolução após o nascimento. O principal fator determinante de mortalidade é a presença de outras anomalias associadas⁶⁰⁻⁶³. Skari *et al.*⁵¹ observam que a associação de outras malformações estruturais com a HDC é o principal fator preditivo de morte neonatal, apresentando risco entre 4,0 e 5,8 maior de óbito. Cannon *et al.*⁶⁰, ao estudarem 96 fetos (51 com diagnóstico pré-natal) com HDC, também encontram taxa de mortalidade maior no grupo de casos com anomalias estruturais associadas (72% versus 27%; $p < 0,001$).

Nos casos de HDC isolada, principal grupo de enfoque na atualidade, outros fatores prognósticos vêm sendo estudados. Porém, mesmo com a seleção e interrupção dos casos considerados de mau prognóstico, a mortalidade neonatal se manteve alta (aproximadamente de 50%), o que, até mesmo, levou muitos pesquisadores a questionarem o real valor do diagnóstico pré-natal^{56,64,65}. Atualmente, inúmeros estudos concentram-se na identificação de fatores

prognósticos que se relacionam melhor com a mortalidade neonatal. Esse interesse cresce a cada dia, com a possibilidade de se intervir durante a vida fetal. Além disso, o conhecimento dos fatores prognósticos pré-natais do feto com HDC isolada é um importante dado para melhorar o aconselhamento aos pais sobre os futuros procedimentos e complicações que essa malformação pode acarretar ao recém-nascido.

O lado da lesão constitui um fator prognóstico aventado por alguns. Vários estudos demonstram maior taxa de mortalidade neonatal em casos de HDC com lesão à direita quando comparados com aqueles com lesão à esquerda⁶⁶⁻⁶⁹. Jaffray & MacKinlay⁶⁷ observam alta mortalidade nos sete pacientes com HDC do lado direito (seis morreram). Hedrick *et al.*⁷⁰, ao analisar 27 recém nascidos com HDC com lesão à direita (22 com diagnóstico pré-natal e cinco pós-natal), identificam 70% (19/27) de sobrevida, porém com seqüela significativa em 10 dos 19 sobreviventes, incluindo seqüela neurológica em seis casos. A possível explicação para a maior gravidade nos casos de HDC à direita seria a hipoplasia pulmonar grave causada pela herniação hepática na cavidade torácica. Porém, outros estudos não confirmam essa influência significativa do lado da lesão sobre a taxa de mortalidade quando esse dado era pareado com outros fatores prognósticos, como por exemplo, o grau de herniação hepática^{1,71,72}.

A herniação hepática para dentro da cavidade torácica tem sido considerada como marcador de mau prognóstico para alguns pesquisadores. Albanese *et al.*¹⁹ demonstram menor sobrevida (43%) no grupo com herniação hepática do que em casos em que o fígado se encontrava dentro do abdômen (93%). Kassab *et al.*⁷³ observam mortalidade neonatal maior nos casos em que o fígado se encontrava

herniado (50% x 29%). Bedoyan *et al.*⁸ relatam que a taxa de sobrevivência dos fetos com herniação hepática diferem quanto ao tipo de HDC: nos fetos com HDC do lado direito a taxa de sobrevivência é de 80% (8/10), comparada com 29% (4/14) nos fetos com HDC do lado esquerdo com herniação hepática ($p=0,088$). Devido a dificuldade de se avaliar a herniação hepática pela US-2D, Walsh *et al.*²⁸ propõem a utilização da RNM com esse intuito. Porém, outros estudos não comprovam essa correlação^{61,70,74,75}. Com o intuito de avaliar a herniação hepática pela ultrassonografia, Sherer *et al.*⁷⁶ relatam que a presença intra-hepática da veia umbilical e do ducto venoso poderia ser usada para confirmar a presença da herniação hepática para dentro do tórax fetal. A presença de estômago herniado para dentro da cavidade torácica fetal também foi associada a mau prognóstico em alguns estudos iniciais⁹, mas não confirmada em outros mais recentes⁷³.

Outros fatores ultra-sonográficos relacionados a mau prognóstico são a presença de polihidrâmnio e o desvio grave de mediastino. O polihidrâmnio foi um dos primeiros fatores prognósticos sugeridos na literatura. Alguns autores demonstram haver correlação entre a presença de polihidrâmnio e mau prognóstico neonatal^{9,73,74}. A presença de polihidrâmnio em casos com HDC é explicada pela compressão mediastinal e do esôfago, levando a menor deglutição de líquido amniótico pelo feto. Porém, outros autores não confirmam essa correlação^{29,77}. O desvio grave do mediastino correlacionou significativamente com mau prognóstico em alguns estudos^{9,29}, o que não é confirmado em outros^{41,73,79}.

Existem outros fatores prognósticos, descritos em apenas alguns estudos, que necessitam de comprovação futura. Thébaud *et al.*¹³ demonstram correlação entre a compressão do ventrículo esquerdo e resultados neonatais: casos que evoluíram a

óbito apresentavam relação ventrículo esquerdo/ventrículo direito (VE/VD) menor do que os sobreviventes (0,63 x 0,93, respectivamente, $p = 0,03$). Sokol *et al.*⁷⁸, avaliando retrospectivamente exames de ecocardiografia fetal em 26 fetos com HDC do lado esquerdo, correlacionam o diâmetro das artérias pulmonares com o prognóstico neonatal. Fuke *et al.*⁷⁹ propõem a avaliação dopplervelocimétrica das artérias pulmonares para prever o resultado neonatal, apresentando resultados satisfatórios na predição do prognóstico.

Recentemente, estudos envolvendo medidas indiretas e diretas do pulmão fetal com prognóstico neonatal em casos de HDC vêm sendo descritos. Hasegawa *et al.*¹⁴ demonstram que a relação entre circunferência pulmonar/circunferência torácica diminuída associou-se significativamente aos óbitos neonatais. Em 1996, Metkus *et al.*¹¹ descrevem pela primeira vez a razão da superfície do pulmão contralateral com a circunferência cefálica (SPC/CC). Esses autores observam correlação entre essa relação com resultados neonatais: relação SPC/CC < 0,6 mortalidade neonatal foi de 100%; entre 0,6 e 1,35 mortalidade de 49%; e, quando essa relação era > 1,35 a sobrevivência foi de 100% ($p < 0,001$). Lipshutz *et al.*¹⁸ relatam um dos principais estudos referentes a esse assunto. Os pesquisadores avaliaram a relação SPC/CC em 15 fetos com HDC à esquerda, demonstrando que todos os fetos com relação SPC/CC < 1,0 evoluíram ao óbito, enquanto que todos os fetos com relação SPC/CC > 1,4 sobreviveram. Essa relação consiste no fator prognóstico mais utilizado atualmente^{7,80-82}. Porém, as principais limitações desse fator prognóstico são: a aplicabilidade somente para casos com HDC à esquerda e a idade gestacional limitada desses estudos (de 24 a 26 semanas). Além disso, com o progresso da resolução ultra-sonográfica, atualmente é possível identificar o pulmão ipsilateral ao

defeito diafragmático, o qual não é incluído na relação SPC/CC. Quanto à idade gestacional, Laudy *et al.*²³ confirmaram a eficácia dessa relação independentemente da idade gestacional, a qual necessita de comprovação. Esses fatos motivaram o surgimento de estudos avaliando o volume pulmonar fetal pela RNM e US-3D em casos com HDC.

2.2. Estimativa do volume pulmonar fetal

Como a hipoplasia pulmonar se caracteriza pelo tamanho reduzido dos pulmões fetais, muitos estudos foram realizados com o intuito de se aferir o tamanho e o volume pulmonar dos fetos. Inicialmente, utilizou-se a ultra-sonografia em duas dimensões (US-2D) e, recentemente, a ressonância nuclear magnética e a ultra-sonografia em três dimensões.

2.2.1. Medida do tamanho dos pulmões fetais pela ultra-sonografia em duas dimensões (US-2D)

No início da década passada, devido a preocupação com a predição da hipoplasia pulmonar em casos com malformações torácicas ou ruptura prematura das membranas ovulares (RPMO), surgiram estudos com o intuito de relacionar medidas pulmonares fetais com resultados neonatais. Um dos primeiros estudos com esse intuito foi publicado por Roberts *et al.* em 1990⁸³. Neste, confeccionou-se uma curva do comprimento pulmonar de 12 a 40 semanas. O comprimento pulmonar foi medido em 310 fetos em corte parasagital do tórax fetal, do ponto mais alto do pulmão até o

ponto mais alto da cúpula diafragmática, como representado na figura 2. Além disso, foram avaliados 20 fetos com RPMO, os quais apresentaram comprimento pulmonar significativamente inferior do que os controles (gráfico 1). Os autores consideraram iguais os comprimentos dos pulmões direito e esquerdo.

Figura 2. Comprimento do pulmão fetal pela US-2D.

Gráfico 1. Curva do comprimento pulmonar fetal pela idade gestacional e dos casos com RPMO.

Comprimento do pulmão= $1,7528 + 0,0802 \times \text{idade gestacional} - 0,00058 \times \text{idade gestacional}^2$
 Círculos vazios: casos com ruptura prematura de membranas sem hipoplasia pulmonar;
 Círculos preenchidos: casos com ruptura prematura de membranas com hipoplasia pulmonar.

Siddiqi *et al.*⁸⁴, em 1993, descrevem um estudo longitudinal com 45 fetos normais, em que se avaliou a circunferência dos pulmões direito e esquerdo da 20^a à 40^a semana de gestação. No total, 237 exames foram realizados, sendo possível estabelecer curvas de circunferência pulmonar direita e esquerda pela idade gestacional (figura 3 e gráfico 2). Nesse estudo, somente fetos normais foram incluídos.

Figura 3. Circunferência dos pulmões esquerdo e direito do feto pela US-2D.

Gráfico 2. Curva das circunferências dos pulmões fetais esquerdo e direito pela idade gestacional:

Alguns pesquisadores tentaram aplicar medidas indiretas dos pulmões fetais nos casos de HDC, com o intuito de prever o prognóstico. Inicialmente, foi proposta a avaliação da razão do diâmetro transversal dos pulmões contralaterais ao defeito diafragmático/circunferência torácica, a qual, apesar de ser menor nos casos de HDC com prognóstico pior, não foi observada diferença estatisticamente significante^{14,15}.

Como mencionado anteriormente, a relação superfície do pulmão contralateral/circunferência cefálica (SPC/CC) consiste no fator ultra-sonográfico de prognóstico neonatal mais utilizado atualmente^{7,11,18,23,80-82}. Essa relação caracteriza-

se pela medida indireta do pulmão contralateral ao defeito diafragmático, comparando-se à circunferência cefálica. Apesar dos estudos demonstrarem boa correlação dos valores da relação SPC/CC com resultados neonatais (mortalidade e sobrevida), persistem algumas questões a respeito da sua aplicabilidade em casos com HDC à direita, com idade gestacional avançada (maior que 26 semanas), além de não incluir o pulmão ipsilateral ao defeito diafragmático. Além disso, valores intermediários (entre 1,0 e 1,4), possuem resultados variáveis na literatura, não sendo possível prever os resultados neonatais.

Em 1999, Bahlmann *et al.*¹⁶ mediram o diâmetro antero-posterior do pulmão contralateral ao defeito diafragmático (figura 4) e compararam com a curva previamente descrita em casos normais pelo mesmo grupo⁸⁵. Observaram que os casos com pior prognóstico teriam diâmetros antero-posteriores do pulmão contralateral inferior ao dos sobreviventes (gráfico 3). Porém, a sua casuística apresentava alguns problemas como baixo número de sobreviventes (apenas três de 19 casos sobreviveram) e muitas gestações foram interrompidas (seis de 19 casos).

Figura 4. Corte transversal do tórax fetal, no qual se mede o diâmetro pulmonar ¹⁶

Gráfico 3. Curva do diâmetro pulmonar esperado para determinada idade gestacional, descrita por Bahlmann *et al.* (1999) ^{16,85}

Devido as dificuldades técnicas na ultra-sonografia em duas dimensões e ao avanço tecnológico, outros métodos de imagem passaram a ser utilizados com esse intuito.

2.2.2. Estimativa do volume pulmonar fetal pela ressonância nuclear magnética (RNM)

Com o surgimento de técnicas de aquisição rápida de volume pela RNM nos anos 90, a medida direta do volume pulmonar passou a ser possível. Duncan *et al.*⁸⁶, em 1999, avaliam 56 fetos normais de 19 a 40 semanas, sendo possível construir uma das primeiras curvas de volume pulmonar fetal pela idade gestacional (gráfico 4).

Gráfico 4. Curva do volume pulmonar fetal esperado para determinada idade gestacional usando-se a RNM, descrita por Duncan *et al.* (1999)⁸⁶

$$\text{Volume pulmonar fetal esperado} = (0,8375)^{0,1246 \times \text{idade gestacional}} \quad 86$$

Em seguida, Coakley *et al.*⁸⁷ estudam retrospectivamente 24 fetos normais e 22 casos com suspeita de hipoplasia pulmonar, incluindo 19 fetos com HDC. Esses pesquisadores também observam que o volume pulmonar fetal aumenta progressivamente com a idade gestacional ($R=0,87$) (gráfico 5) e que fetos com HDC possuem volumes significativamente menores. Nesse estudo, os autores expressam o volume observado nos casos de HDC em porcentagem do volume esperado.

Gráfico 5. Curva do volume pulmonar fetal esperado para cada idade gestacional usando-se a RNM, descrita por Coakley *et al.* (2000)⁸⁷

$$\text{Volume pulmonar fetal esperado} = (0,49 \times \text{idade gestacional em dias}) - 56,3^{87}$$

Em 2001, por meio de um estudo multicêntrico europeu envolvendo 215 fetos normais e 16 fetos com anomalias torácicas (incluindo cinco casos de HDC), Rypens *et al.*⁸⁸ confeccionam uma curva de volume pulmonar fetal pela idade gestacional (gráfico 6). Demonstram também que o volume pulmonar é proporcional a circunferência cefálica ($V_{PF}=0,0001 \times \text{circunferência cefálica}^{2,32}$; $R^2=0,57$) e ao fêmur ($V_{PF}=0,0174 \times \text{femur}^{2,01}$; $R^2=0,53$).

Gráfico 6. Curva do volume pulmonar fetal esperado para cada idade gestacional usando-se a RNM, descrita por Rypens *et al.* (2001)⁸⁸

Volume pulmonar fetal esperado= $0,0033 \times \text{idade gestacional}^{2,86}$ ($R^2= 0,58$)⁸⁸

Ainda em 2001, Paek *et al.*³⁰ avaliam o volume pulmonar total pela RNM de 11 fetos portadores de HDC esquerda isolada. Usando o normograma de volume pulmonar total esperado para cada idade gestacional descrito previamente pelo mesmo grupo⁸⁷, observam que todos os três casos que evoluíram a óbito neonatal possuíam volume observado inferior a 30%, enquanto que todos os oito sobreviventes possuíam volume pulmonar observado maior do que 39%. Devido a pequena amostra de casos que faleceram, os autores não puderam concluir definitivamente sobre a correlação do volume pulmonar com o prognóstico neonatal. Por outro lado, observam correlação significativa entre o volume pulmonar e a relação SPC/CC ($r=0,78$).

Em seguida, Mahieu-Caputo *et al.*²⁹, do Hospital Necker-Enfants Malades de Paris, descrevem um estudo prospectivo incluindo 74 controles e 13 fetos com HDC. Uma curva de volume pulmonar fetal total ao longo da idade gestacional é descrita, derivando uma forma para cálculo do volume esperado. Nos casos de HDC, a razão volume observado/volume esperado foi calculada e comparada com o prognóstico. Os casos de HDC que evoluíram a óbito possuíam valores dessa relação significativamente inferiores do que os casos sobreviventes ($p=0,003$) (gráfico 7).

Gráfico 7. Representação gráfica da curva do volume pulmonar fetal esperado para cada idade gestacional e dos volumes dos casos com HDC, usando a RNM, descrita por Mahieu-Caputo *et al.* (2001) ²⁹

$$\text{Volume pulmonar fetal esperado} = \exp (1,24722 + 0,08939 \times \text{idade gestacional})^{29}$$

Recentemente, Keller *et al.*⁸¹ descrevem estudo com 35 fetos normais e sete casos com malformações pulmonares (incluindo três casos de HDC). Nesse estudo, o volume pulmonar total e o volume corpóreo fetal são avaliados. O volume pulmonar total fetal apresentou variação de 17 a 211cm³ e a relação volume pulmonar/volume corpóreo fetal variou de 1,6% a 5,0%. Fetos com malformações torácicas possuíam volume pulmonar e relação volume pulmonar/volume corpóreo fetal significativamente inferiores do que o grupo controle (2,1 a 20,6cm³ e 0,2% a 1,4% ; p<0,001 ; respectivamente).

2.2.3. Estimativa do volume pulmonar fetal pela ultra-sonografia em três dimensões (US-3D)

A possibilidade de se estimar o volume pulmonar fetal pela US-3D foi proposta também em meados da década de 90, devido às dificuldades técnicas em se realizar a ressonância nuclear magnética nesse período³². Porém, logo em seguida, a partir do surgimento da RNM com cortes ultra-rápidos, esse método passou a prevalecer^{86,87}. Atualmente, após grande salto de desenvolvimento tecnológico com melhoria da resolução e com técnicas mais sofisticadas de medida volumétrica, a US-3D voltou a ser motivo de pesquisa^{36-41,89,90}.

Em 1996, Darcy *et al.*³² publicam um dos primeiros estudos sobre a estimativa do volume pulmonar pela ultra-sonografia-3D. Nesse estudo, foram avaliados 20 fetos de gestações simples e sem doenças de 24 a 36 semanas, utilizando programa de computador acoplado ao aparelho de ultra-sonografia (gráfico 8). Devido ao número reduzido de casos não foi possível estabelecer curva de volume pulmonar pela idade gestacional.

Gráfico 8. Curva de regressão exponencial do volume pulmonar fetal total pela idade gestacional ($R^2 = 0,714$), descrita por D'Arcy *et al.* em 1996³².

Logo em seguida, Lee *et al.*³¹ descrevem uma das primeiras curvas de volume pulmonar pela US-3D ao longo da idade gestacional. Avaliaram 78 gestações únicas e sem doenças, transversalmente, de 14 a 40 semanas. O volume pulmonar fetal era medido indiretamente subtraindo-se o volume do coração do volume torácico do feto. Nesse estudo, utilizou-se o aparelho ultra-sonográfico Combison 530 (Kretztechnik, Zipft, Áustria). Os volumes eram aferidos pela técnica da medida seriada das áreas do órgão em questão em cortes transversos do tórax fetal, do ápice da cúpula diafragmática à clavícula fetal. O volume pulmonar fetal total varia de 2,4cm³ na 14ª semana de gestação a 148cm³ na 40ª semana (gráfico 9). Nesse estudo, os autores apontam as principais vantagens da US-3D em relação a RNM para medir o volume pulmonar: primeiro, menor custo e segundo, a maior dificuldade de

adquirir imagens do tórax fetal pela RNM devido a movimentação fetal. Porém, os autores ressaltam que ainda existem limitações na medida do volume pulmonar fetal usando essa técnica (US-3D), como a impossibilidade de se aferir o volume pulmonar em casos de baixa resolução (obesidade, dorso fetal anterior, presença de movimentação fetal) ou mesmo com malformações torácicas.

Gráfico 9. Curva de volume pulmonar fetal total pela idade gestacional, descrita por Lee *et al.* (1996) ³¹.

Em 1998, Laudy *et al.*³³ realizam um estudo prospectivo transversal curto (com duração de um mês), no qual foi estimado o volume pulmonar total pela mesma técnica e método descritos por Lee *et al.*³¹ em 34 fetos normais entre a 19ª e a 39ª semana de gestação. Uma nova curva de volume pulmonar total pela idade gestacional é proposta (gráfico 10). Os autores discutem os mesmos benefícios e limitações do método, acrescentando a crítica de que outros órgãos, como o timo fetal, também seriam incluídos nessa avaliação indireta do volume pulmonar.

Gráfico 10. Curva de volume pulmonar fetal total pela idade gestacional, descrita por Laudy *et al.* (1998) ³³.

$$\text{Volume pulmonar fetal esperado} = -84,83 + 4,54 \times \text{idade gestacional} \quad (R^2 = 0,92) \quad ^{33}$$

Ao mesmo tempo, Pöhls e Rempen³⁴ publicam estudo no qual o volume pulmonar fetal foi estimado em 113 fetos normais da 11^a a 41^a semana de gestação, utilizando o mesmo aparelho ultra-sonográfico (Combison 530, Kretztechnik, Zipf, Autria). É a primeira descrição de que os pulmões direito e esquerdo são medidos isoladamente, através do traçado sucessivo da área pulmonar em cortes transversais paralelos e seriados do pulmão fetal da clavícula ao ponto mais alto da cúpula diafragmática. O volume pulmonar total é obtido pela soma dos volumes dos pulmões direito e esquerdo (gráfico 11). Nesse estudo, a curva derivada da medida direta do volume pulmonar fetal é comparada com a curva proposta por Lee *et al*³¹, a qual apresentava valores inferiores do que anteriormente, pois a medida direta do volume pulmonar fetal não inclui outros órgãos torácicos como o timo fetal.

Gráfico 11. Curva de volume pulmonar fetal total pela idade gestacional, descrita por Pöhls e Rempen (1998)³⁴.

Em 2000, Bahmaie *et al.*³⁵ relatam estudo observacional longitudinal incluindo 54 fetos normais, descrevendo a primeira curva do crescimento do volume pulmonar fetal ao longo da idade gestacional (gráfico 12). Nesse estudo, avalia-se isoladamente o volume de cada pulmão, usando o aparelho Acuson 128 XP/10 (Acuson Corp., Mountain View, CA, EUA). O volume pulmonar fetal é medido através de um algoritmo triangular conectando os pontos nas superfícies adjacentes pulmonares.

Gráfico 12. Curva de volume pulmonar fetal total pela idade gestacional, descrita por Bahmaie *et al.* (2000) ³⁵.

Somente em 2002, a US-3D foi utilizada em casos com malformações torácicas. Osada *et al.*⁹¹ compararam o volume pulmonar de 150 fetos normais com nove fetos que apresentaram restrição do crescimento fetal e com dez fetos que apresentaram hipoplasia pulmonar, confirmadas ao nascimento (incluindo seis casos de hérnia diafragmática congênita), usando o aparelho de ultra-sonografia Voluson 530D (Medison Co, Ltd, Seoul, Korea) e a mesma técnica da medida das áreas pulmonares em cortes sucessivos paralelos do tórax fetal, descrita previamente por Pöhls e Rempen³⁴. Uma nova curva de volume pulmonar é proposta (gráfico 13). Esses autores observam volume pulmonar total inferior ao percentil 2,5 nos casos de hipoplasia pulmonar.

Gráfico 13. Curva de volume pulmonar fetal total pela idade gestacional, descrita por Osada *et al.* (2002)⁹¹.

Usando a mesma técnica proposta por Pöhls e Rempen³⁴, porém com aparelho ultra-sonográfico mais moderno (Voluson 530D, GE Medical Systems, Milwaukee, WI), Sabogal *et al.*⁹² estimam 182 volumes pulmonares de 75 fetos normais entre a 20^a e a 30^a semana de gestação. Propõem uma nova curva de volume pulmonar pela idade gestacional (gráfico 14) e avaliam a reprodutibilidade da técnica. Observam variação intra-operadora de 3,07cm³ a 5,48cm³ e variação inter-operadora de 7cm³, as quais não são estatisticamente diferentes.

Gráfico 14. Curva de volume pulmonar fetal total pela idade gestacional, descrita por Sabogal *et al.* (2004)⁹².

Recentemente, tornou-se possível a realização da medida volumétrica pela técnica de rotação do volume em 3D, conhecida como programa VOCALTM (“*Virtual Organ Computer-aided AnaLysis*”), sendo uma extensão do programa 3D view (GE Medical Systems, Kretztechnik, Zipf, Áustria)^{89,90}. Essa técnica consiste na rotação da imagem volumétrica em três dimensões sobre um eixo inicial, previamente definido pelo operador. A cada rotação da imagem, pode-se circundar o órgão em estudo e, no final de uma rotação completa (360°), o volume é calculado automaticamente pelo programa.

Em 2003, Raine-Fenning *et al.*³⁷ avaliam a validade dessa técnica *in vitro*. Nesse estudo, observa-se maior validade estatisticamente significativa nas medidas

volumétricas obtidas pela técnica rotacional (VOCAL™) em comparação com aquelas obtidas pela multiplanar (medida das áreas em cortes sucessivos paralelos).

Kalache *et al.*³⁸, ao compararem essas duas técnicas em medir o volume pulmonar de fetos normais e com suspeita de hipoplasia pulmonar, no entanto, observam concordância entre dois operadores discretamente maior na técnica multiplanar do que na de VOCAL™ (59% - 75% e 52% - 69%, respectivamente), diferença essa não estatisticamente significativa.

Porém, em 2004, Ruano *et al.*³⁹ publicam seus resultados iniciais, comparando os volumes pulmonares estimados pela US-3D (Voluson 730 expert, GE Medical Systems, Kretztechnik, Zipf, Áustria) através dessas duas técnicas (VOCAL™ e de cortes paralelos) em dois casos de HDC com os volumes reais na autópsia. Observam que os volumes estimados pela técnica de VOCAL™ são mais próximos do real. Além disso, relatam a dificuldade de se medir o volume do pulmão ipsilateral ao defeito diafragmático pela técnica de cortes paralelos, devido a irregularidade da forma desse órgão causada pela herniação das vísceras abdominais.

Motivados por esses resultados iniciais, Ruano *et al.*⁴⁰ comparam volumes pulmonares estimados pela US-3D (técnica VOCAL™) e pela RNM em 11 casos de HDC (figura 5). Nesse estudo, ambos os exames foram realizados no mesmo dia em cada paciente. Esses exames apresentam boa correlação (0,94; IC95%: 0,78-0,98), o que significa que ambos os métodos poderiam ser usados para estimar a medida do volume pulmonar fetal em casos de HDC (gráfico 15). Os autores comentam que nenhum dos dois exames pode ser considerado como “padrão ouro”. Propõem

comparar o volume pulmonar estimado pela US-3D com o medido na autópsia (volume real).

Figura 5. Medida do volume pulmonar fetal pela US-3D e RNM em um feto portador de HDC à direita na 28ª semana de gestação⁴⁰.

1) Medida do volume do pulmão contralateral ao defeito diafragmático (pulmão esquerdo) pela técnica do VOCAL™ (US-3D). 2) Medida do mesmo pulmão pela RNM. 3) Medida do volume do pulmão ipsilateral (pulmão direito) pela técnica do VOCAL™ (US-3D). 4) medida do mesmo pulmão pela RNM.

Gráfico 15. Representação gráfica da diferença pela média entre as medidas de volume estimadas pelo US-3D e pela RNM, com a diferença média e limites de concordância de 95% indicados ⁴⁰.

Em nosso meio, Peralta⁹³ também compara os resultados dos volumes pulmonares fetais estimados pela US-3D (técnica VOCALTM) e pela RNM. Segundo seus resultados, o volume pulmonar fetal estimado pela US-3D é geralmente menor do que o observado na RNM.

Em 2004, prosseguindo sua linha de pesquisa, Ruano *et al.*⁴¹ publicam seus resultados de estudo prospectivo incluindo 109 fetos normais e 11 fetos com hérnia diafragmática congênita. Uma curva inédita de volume pulmonar fetal estimado pela US-3D utilizando a técnica rotacional (VOCALTM) ao longo da idade gestacional é descrita (gráfico 16). Dessa curva, torna-se possível calcular o volume pulmonar fetal esperado em cada idade gestacional (anexo A). Nesse mesmo estudo, os autores demonstram, preliminarmente, que os volumes pulmonares observados em 11 casos

de HDC são significativamente menores do que nos controles (figura 6). Nesse estudo, sugere-se a utilização do volume pulmonar fetal estimado (por essa técnica) nos fetos com HDC para se avaliar o prognóstico fetal, fato esse que necessita investigação.

Gráfico 16. Curva de volume pulmonar fetal total pela idade gestacional utilizando a técnica rotacional (VOCALTM), descrita por Ruano *et al.* em 2004⁴¹.

$$\text{Volume pulmonar fetal esperado} = \frac{4,72}{1 + \exp\left(\frac{20,32 - \text{Idade gestacional em semanas}}{6,05}\right)} \quad 41$$

Figura 6. Comparação entre os volumes pulmonares estimados pela US-3D nos controles e em fetos com hérnia diafragmática congênita⁴¹.

“Box-plot” do volume observado de acordo com a idade gestacional nos controles e fetos portadores de hérnia diafragmática congênita. A barra horizontal dentro da “caixa” corresponde a mediana. As barras superiores e inferiores correspondem ao primeiro e terceiro quartos (Q1 e Q3). As duas linhas verticais (“whiskers”), localizadas fora das caixas, representam a extensão das menores e maiores observações dentro de $1,5 \times \text{IQR}$ dos quartos ($\text{IQR} = \text{Q3} - \text{Q1}$). As observações em círculos abertos são conhecidas como extremos fora da linha (“extreme outliers”).

O presente estudo, o qual avaliou 30 fetos com HDC, tem por objetivos:

1. Estimar o volume pulmonar, pela ultra-sonografia em três dimensões através da técnica de rotação da imagem multiplanar em 30 graus (6 vezes), em fetos com HDC isolada (volume pulmonar observado) e comparar com a curva previamente descrita pelo mesmo autor;
2. Correlacionar o volume pulmonar fetal total com o prognóstico neonatal (sobrevida e óbitos);
3. Avaliar a acurácia da técnica de rotação de 30 graus em medir o volume pulmonar fetal total, em fetos com HDC, em que se optou pela interrupção terapêutica da gravidez;
4. Avaliar outros marcadores ultra-sonográficos clássicos de prognóstico neonatal, como idade gestacional do diagnóstico, presença de fígado herniado, gravidade do desvio do mediastino, presença de polihidrânio, lado da lesão, relação ventrículo esquerdo/ventrículo direito e a relação área do pulmão contralateral/circunferência cefálica.

4.1. Casuística

No período de fevereiro de 2002 a Outubro de 2003, foi realizado estudo prospectivo e transversal na Maternidade Necker-Enfants Malades, Université de Paris V-Paris, França, em que se avaliou o volume pulmonar fetal pela US-3D utilizando a técnica rotacional (VOCALTM) em 30 fetos com HDC. As gestantes foram convidadas a participar do estudo, sendo devidamente informadas do caráter científico da pesquisa e de que os resultados não seriam usados pelo corpo clínico para a tomada de decisão médica. O projeto de pesquisa foi aprovado pelos Comitês de Pesquisa do Hospital Necker-Enfants Malades e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, e as pacientes somente eram incluídas uma vez assinado o termo de consentimento.

4.2. Método

4.2.1. Pacientes

Gestantes, cujos fetos apresentavam cariótipo normal e hérnia diafragmática como única anomalia congênita detectada ao ultra-som, foram convidadas a participar desse estudo. Em todos os casos, a gestação era de feto único e a idade gestacional era confirmada através da data da última menstruação e da medida do comprimento cabeça-nadega (CCN) em exame ultra-sonográfico entre 11 e 14

semanas. Para cada caso, realizou-se um único exame de ultra-sonografia em três dimensões.

4.2.1.1. Critérios de inclusão

Participaram deste estudo pacientes que apresentavam os seguintes critérios de inclusão:

- Gestação única;
- Feto vivo;
- Idade gestacional entre 20 e 37 semanas;
- Idade gestacional confirmada pela data da última menstruação e pela medida do comprimento cabeça-nádega (CCN) ao exame ultra-sonográfico de primeiro trimestre;
- Fetos com hérnia diafragmática isolada (ausência de outras anomalias associadas e cariótipo normal);
- Concordância, por escrito, com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Protocolo de Pesquisa, aprovado pelo “Comitê de ética e pesquisa do Hospital Necker-Enfants Malades”.

4.2.1.2. Critérios de exclusão

Pacientes eram excluídas após a realização do exame US-3D ao se identificar outras anomalias estruturais associadas após o parto.

4.2.2. Processo de coleta de dados e acompanhamento dos casos

4.2.2.1. Característica das amostras estudadas

Foram incluídas 30 gestantes com fetos portadores de hérnia diafragmática isolada (anexo B). Dentre essas, oito gestantes optaram pela interrupção terapêutica da gestação (ITG), após aconselhamento pré-natal, concordante com a lei francesa⁹⁴ e 22 foram seguidas até o período neonatal.

Os gráficos 17 e 18 ilustram as características das gestantes incluídas no estudo, quanto raça e paridade.

Gráfico 17. Distribuição da raça no grupo estudado.

Gráfico 18. Distribuição da paridade no grupo estudado.

4.2.2.1.1. Casos submetidos a ITG (n=8)

Nos oito casos de hérnia diafragmática congênita isolada em que o casal optou pela ITG, a lesão foi à esquerda em seis fetos e à direita nos outros dois (anexo C). A ultra-sonografia em três dimensões era realizada um dia antes da ITG, após consentimento escrito da gestante. Optou-se pela ITG devido à presença de pelo menos um dos seguintes critérios clássicos considerados de prognóstico ruim em ultra-sonografia convencional (2D): lesão localizada à direita (n= 2), relação SPC/CC = 1,0 (n= 6), fígado intratorácico (n= 7), desvio grave do mediastino (n= 8) e relação ventrículo esquerdo/ventrículo direito = 0,74 (n= 6) (anexo C).

Após a confirmação da presença de anomalia congênita grave (hérnia diafragmática isolada de prognóstico ruim) do feto por “experts” em Medicina Fetal da Maternidade Necker-Enfants Malades, Universidade de Paris V, as gestantes eram hospitalizadas na noite anterior à interrupção da gravidez para preparo do colo uterino com dilatadores cervicais. Nesse momento, a avaliação do volume pulmonar

fetal era realizada através da ultra-sonografia em três dimensões, após consentimento escrito da paciente. A idade gestacional média no momento do exame ultra-sonográfico foi de 26,2 semanas (variando de 20 a 37 semanas). No dia seguinte, as gestantes eram submetidas a analgesia peridural e, em seguida, a parada cardíaca fetal era obtida por meio da administração, via cordocentése guiada pelo ultra-som, de thiopental (Bellon Laboratories, Rhône-Poulenc Rorer, Neuilly-Sur-Seine, France, 10mg/Kg do peso fetal estimado), sufentanyl (Jansen-Cilag laboratories, Paris, 1microg/Kg do peso fetal estimado) e cloreto de potássio à 10% (1.34 mMol/mL) de 5 a 15 mL. O parto era induzido por prostaglandinas (misoprostol) intravaginal e por ocitocina. Todos os casos evoluíram para parto vaginal, que ocorreu entre 3 e 11 horas após a parada cardíaca fetal (média= 6,23 e desvio padrão= 2,67).

A autópsia era realizada logo após a expulsão fetal, pela especialista em fetopatologia (J.M.), no mesmo centro hospitalar em Paris. Esta desconhecia os resultados da ultra-sonografia, assim como o pesquisador que realizou os exames em US-3D também desconhecia os resultados da patologia.

Os pulmões fetais eram dissecados cuidadosamente, pesados e seus volumes eram medidos através da técnica do deslocamento da água: após imersão, media-se a diferença entre os volumes finais (após a imersão do pulmão) e iniciais (antes da imersão do órgão). Os resultados da autópsia e da US-3D foram computados e comparados por uma terceira pessoa (A.B.) e, então, avaliou-se a acurácia do volume pulmonar fetal medido pela ultra-sonografia em três dimensões.

4.2.2.1.2. Gestações com fetos portadores de hérnia diafragmática isolada que não foram submetidas a ITG

Nesse grupo, foram incluídas 22 gestantes com fetos portadores de hérnia diafragmática isolada (20 casos com lesão à esquerda e dois com lesão à direita) que optaram por continuar a gestação. No momento da ultra-sonografia em três dimensões, avaliou-se o volume pulmonar total, bem como os outros fatores de prognóstico considerados clássicos, como lado da lesão, relação SPC/CC, presença de fígado herniado no tórax fetal, presença de estômago intratorácico, desvio grave do mediastino, relação VE/VD e presença de polihidrâmnio. As médias da idade gestacional no diagnóstico e no momento do exame de US-3D foram de 25 semanas (variando de 16 a 32 semanas) e de 31 semanas (variando de 22 a 36 semanas), respectivamente.

Fez-se uso de instrumento de coleta de dados previamente elaborado, cujos campos foram preenchidos em distintas fases do seguimento médico, abrangendo todas as informações necessárias. Todos os dados foram obtidos pelo médico pesquisador que efetuou os exames. Devido ao caráter científico da pesquisa, todos os outros médicos da equipe de Medicina Fetal envolvidos no seguimento da paciente como obstetras, neonatologistas, intensivistas pediátricos e cirurgiões pediátricos, não tinham acesso aos resultados antes do desfecho clínico (sobrevivência ou óbito neonatal).

Todos os casos foram seguidos no mesmo centro hospitalar terciário, Hospital Necker-Enfants Malades, assegurando a conduta pós-natal homogênea para esses

recém-nascidos. Imediatamente após o nascimento, essas crianças foram entubadas e submetidas à ventilação de alta frequência com FiO_2 de 100%, com subsequente passagem para ventilação convencional, reduzindo a FiO_2 , assim que possível. Nos casos complicados por hipertensão arterial pulmonar grave, usou-se óxido nítrico (n=16). A cirurgia reparadora da lesão diafragmática foi realizada somente após estabilização do quadro pulmonar (n=13) (anexo D).

4.2.3. Estimativa do volume pulmonar fetal total pela ultra-sonografia em três dimensões

Para a avaliação do volume pulmonar total de cada feto, foi utilizado aparelho de ultra-sonografia Voluson 730 expert (General Electric, Kretztechnik, Zipf, Áustria) com sonda abdominal 3D/4D de frequência 4-8MHz e de varredura automática. As técnicas de aquisição e medida do volume pulmonar fetal foram uniformes em todos os casos. Para a aquisição do volume da caixa torácica fetal, realizou-se corte transversal do tórax, com o ápice do coração do feto localizado próximo ao transdutor (dorso fetal posteriormente). O intuito foi evitar a sombra acústica causada pela coluna vertebral. A janela volumétrica (“volume box”) foi ajustada para capturar todo o tórax do feto, assim como a resolução máxima de captura foi estabelecida. O ângulo de varredura automática teve ajuste para capturar todo o tórax fetal no sentido longitudinal (quatro a oito segundos de varredura). Após a varredura automática e captura da imagem volumétrica do tórax fetal, a imagem foi cuidadosamente avaliada no módulo multiplanar com o intuito de se verificar se ambos os pulmões foram completamente capturados nessa imagem volumétrica e se não houve movimentação fetal causando artefatos (figuras 7 e 8). Arquivaram-se esses dados de volumetria, em seguida, no computador do aparelho de ultra-sonografia e, posteriormente, foram realizadas as medidas volumétricas de cada pulmão.

Figura 7. Apresentação multiplanar do tórax fetal após aquisição volumétrica na 25ª semana de gestação: A) corte transversal do tórax fetal; B) corte longitudinal; C) corte coronal. RL: pulmão direito; LL: pulmão esquerdo; FH: coração fetal; FL: fígado; Ao: artéria Aorta; s: estômago.

Figura 8. Apresentação multiplanar do tórax de um feto com HDC na 23ª semana de gestação: A) corte transversal do tórax fetal; B) corte longitudinal; C) corte coronal. RL: pulmão direito; FH: coração fetal; s: estômago.

Para se estimar o volume pulmonar total, foi escolhido o corte transversal da imagem multiplanar como o plano de referência. Ambos os pulmões foram medidos isoladamente pela técnica de rotação da imagem em 30°: contornava-se consecutivamente (6 vezes) a área do pulmão em estudo após a rotação do mesmo de 30° (VOVALTM) (figura 9), e o aparelho fornecia diretamente o volume em cm³. Em seguida, verificavam-se os contornos da área pulmonar em cada plano na imagem multiplanar.

Figura 9. Estimativa do volume do pulmão direito de um feto com HDC de lesão à esquerda na 23ª semana de gestação pela técnica de rotação da imagem multiplanar.

O volume pulmonar fetal total era obtido pela somatória do volume de ambos os pulmões e correlacionado diretamente com a idade gestacional (figura 10).

Figura 10. Estimativa dos volumes dos pulmões direito (A) e esquerdo (B) de um feto com HDC de lesão à esquerda na 23ª semana de gestação pela técnica de rotação da imagem multiplanar.

O volume pulmonar fetal observado em cada caso com HDC era comparado com o volume esperado na idade gestacional correspondente, publicado previamente pelo pesquisador⁴¹ (anexo A).

4.2.4. Avaliação dos outros fatores clássicos de prognóstico pela ultrasonografia convencional (em duas dimensões)

Os principais fatores prognósticos clássicos avaliados nos fetos portadores de HDC isolada e que não foram submetidos à ITG foram:

- relação superfície do pulmão contralateral ao defeito diafragmático pela circunferência cefálica (SPC/CC). A superfície do pulmão contralateral ao defeito do diafragma é avaliada em um corte transversal do tórax fetal ao nível das quatro câmaras cardíacas, onde se mede o maior comprimento pulmonar e, em seguida, mede-se o comprimento maior perpendicular ao anterior em mm (figura 11). Multiplicam-se essas duas medidas, e divide-se o resultado pela circunferência cefálica também em mm ^{11,18}.

Figura 11a. Medida da superfície do pulmão contra-lateral ao defeito diafragmático em um feto com hérnia diafragmática de 28 semanas de gestação.

Figura 11b. Medida da circunferência cefálica do mesmo feto com 28 semanas de gestação.

- presença de desvio grave do mediastino, avaliado também em corte transversal do tórax fetal ao nível dos quatros câmaras cardíacas, sendo considerado grave quando o coração fetal estiver totalmente desviado e em contato com a parede do tórax (figura 12) ^{11,18}.

Figura 12. Presença de desvio grave de mediastino. Notar que o coração se aproxima muito da parede torácica.

- presença de polihidrâmnio, medido pelo índice de líquido amniótico (técnica dos quatros quadrantes), sendo considerado positivo quando o ILA = 25cm ⁹⁵⁻⁹⁸.

- presença de herniação hepática para dentro do tórax fetal, considerada presente quando pelo menos 2/3 do fígado estiver presente na cavidade torácica (figura 13)

19,22

Figura 13. Presença do fígado herniado na cavidade torácica.

- presença de herniação do estômago para dentro da cavidade torácica, para os casos de HDC esquerda (figura 14) ²¹.

Figura 14. Presença do estômago herniado na cavidade torácica.

- relação dos diâmetros do ventrículo esquerdo/ventrículo direito (VE/VD), avaliada também em corte transversal do tórax fetal ao nível das quatro câmaras cardíacas, onde se mede o diâmetro de abertura dos ventrículos esquerdo e direito durante a diástole na altura das válvulas tricúspide e mitral (figura 15) ¹³.

Figura 15. Medida a relação dos ventrículos esquerdo/direito..

4.2.5. Análise estatística

Nos casos de hérnia diafragmática congênita, o volume pulmonar total foi expresso como razão do volume observado/volume esperado, baseando-se no volume esperado em cada idade gestacional previamente publicado⁴¹ (anexo A).

Para avaliação da acurácia da medida do volume pulmonar fetal, comparou-se o volume pulmonar total estimado pela ultra-sonografia em três dimensões com o real volume na autópsia (“padrão ouro”) nos casos submetidos a ITG. Para isso estimou-se a porcentagem de erro através do seguinte cálculo, sendo que a acurácia seria 1-PE.:

$$\text{PE} = (\text{volume real} - \text{volume estimado na ultra-sonografia em 3D} / \text{volume real}) \times (100)$$

Além disso, a diferença do volume medido pela US-3D e do volume real foi representada pelo gráfico de Bland & Altman⁹⁹⁻¹⁰¹.

Entre os fetos portadores de HDC em que não se realizou ITG, comparou-se a relação dos volumes observado/esperado nos sobreviventes e nos casos que evoluíram ao óbito através do teste *U* de Mann-Whitney (StatView, Abacus, EUA).

Para análise estatística dos fatores prognósticos clássicos medidos pela ultra-sonografia em duas dimensões, usou-se o teste *U* de Mann-Whitney¹⁰² (StatView, Abacus, EUA) para variáveis quantitativas (relação SPC/CC e relação VE/VD) e o teste exato de Fisher¹⁰³ (Excel, Microsoft, EUA) para variáveis qualitativas (desvio grave do mediastino, presença de polihidrâmnio, fígado intra-torácico e estômago intra-torácico). Considerou-se estatisticamente significante quando $p < 0,05$.

Para análise de variação intra-operador, o mesmo operador realizou quatro capturas e quatro medidas volumétricas em cada um dos dez casos com HDC. Para a análise estatística, calcularam-se as correlações intraclassas com respectivos intervalos de confiança, além de confeccionar o gráfico de Bland & Altman⁹⁹⁻¹⁰¹.

Para avaliação da variação inter-operador, três operadores experientes e familiarizados com o método (RR, MCA, BB) mediram os mesmos casos (seis fetos com HDC) pela mesma técnica descrita anteriormente. Para a medida de concordância, foram calculados os índices de correlação intraclassas e foi utilizado o gráfico de Bland & Altman para representar essa concordância entre os diferentes operadores.

5.1. Volume pulmonar total observado nos fetos portadores de hérnia diafragmática congênita

Nos 30 casos de hérnia diafragmática isolada, o volume pulmonar fetal total variou de 5,52cm³ a 46,26cm³ da 22^a a 36^a semana de gestação. (gráfico 19).

Gráfico 19. Distribuição dos volumes pulmonares observados nos casos de CDH.

As variações intra-operador e inter-operador foram de $0,78\text{cm}^3$ e $0,41\text{cm}^3$, respectivamente, sendo representadas pelos gráficos 20 e 21.

Gráfico 20. Bland e Altman para a avaliações intra-operador nos fetos com HDC.

Gráfico 21. Bland e Altman para a avaliação inter-operador nos fetos com HDC.

5.2. Correlação entre o volume pulmonar total e prognóstico (sobrevida e mortalidade), entre os fetos com HDC isolada

Dos 22 fetos portadores de HDC que não foram submetidos à ITG, 12 (54,55%) evoluíram ao óbito e dez (45,45%) sobreviveram. Dos 11 casos que evoluíram ao óbito neonatal, dois casos apresentaram hipertensão pulmonar grave após cirurgia reparadora (casos 14 e 20) (anexo E).

A relação volume observado/volume esperado foi significativamente menor nos 12 casos que evoluíram ao óbito (mediana= 0,30; variação= 0,12-0,66) em comparação com os 10 sobreviventes (mediana= 0,40; variação= 0,33-0,66; $p= 0,017$).

Dez fetos apresentaram relação volume observado/volume esperado $< 0,35$; dos quais nove (90%) evoluíram ao óbito. Doze fetos apresentaram relação volume observado/volume esperado $\geq 0,35$; dos quais nove (75%) sobreviveram (tabela 1). O caso 20; que apresentou relação volume pulmonar observado/esperado de 0,66; teve evolução neonatal favorável inicialmente, sendo submetido à cirurgia reparadora após estabilização do quadro clínico, porém, devido à instalação pós-cirúrgica de hipertensão pulmonar grave refratária ao tratamento, evoluiu ao óbito no 22º dia de vida.

5.3. Acurácia da medida do volume pulmonar total nos oito fetos portadores de hérnia diafragmática congênita após ITG

Nos oito fetos com hérnia diafragmática isolada submetidos à ITG realizada entre as 23ª e 34ª semanas de gestação, o volume pulmonar fetal total variou de 5,52cm³ a 14,72cm³. Desses oito casos, seis (75,0%) apresentaram relação volume pulmonar total observado/esperado < 0,35. Nos outros dois fetos em que essa relação foi maior que 0,35; hipoplasia pulmonar foi confirmada em um feto na autópsia (anexo E).

O índice de correlações intra-classes foi de 0,95 e a média do erro da ultrasonografia em três dimensões em medir o volume pulmonar total fetal nesses casos foi de 15,14% (0,52 – 42,7), o que representa 1,40cm³ em média (variando de 0,71 a 2,52) (gráfico 22).

Gráfico 22. Representação gráfica da diferença pela média entre as medidas de volume estimadas pelo US-3D e na autópsia, com a diferença média e limites de concordância de 95% indicados.

5.4. Correlação entre os fatores prognósticos clássicos avaliados pela ultra-sonografia em duas dimensões com resultados neonatais

O único fator prognóstico clássico que se correlacionou estatisticamente significativa com os resultados neonatais foi a relação superfície pulmonar contralateral/circunferência cefálica. Os casos de HDC que evoluíram ao óbito possuíam valores dessa relação (mediana=1,13; variação= 0,67-4,78) significativamente inferiores do que nos sobreviventes (mediana=2,11; variação= 1,20-3,53, $p=0,015$). Dos 10 fetos que apresentaram essa relação = 1,4; oito faleceram (80%); enquanto que dos 12 fetos que apresentaram essa relação > 1,4, oito sobreviveram (66,7%) (tabela 1).

Na tabela 2, está representada a avaliação do prognóstico neonatal dos casos com HDC pela relação volume pulmonar observado/esperado (US-3D) e pela relação SPC/CC (US-2D).

Tabela 1. Avaliação do prognóstico dos casos com HDC pela relação volume pulmonar observado / esperado (US-3D) e pela relação SPC/CC (US-2D).

		Óbitos neonatais (n=12)	Sobreviventes Neonatais (n=10)
Volume pulmonar fetal observado/esperado pela US-3D	<0,35	9	1
	=0,35	3	9
Relação SPC/CC pela US-2D	=1,4	8	2
	>1,4	4	8

Os outros fatores prognósticos não atingiram significância estatística (tabela 2).

Tabela 2. Fatores prognósticos relacionados ao resultado neonatal.

Fator prognóstico		Casos que evoluíram a óbito	Casos que sobreviveram	P
Relação volume pulmonar total O/E	Mediana (variação)	0,30 (0,12-0,66)	0,40 (0,33-0,66)	0,017
Relação SPC/CC	Mediana (variação)	1,13 (0,67-4,78)	2,11 (1,20-3,53)	0,015
Relação VE/VD	Mediana (variação)	0,65 (0,10-0,99)	0,79 (0,28-0,99)	0,276
Desvio grave do mediastino	Severo	n= 9 (64,3%)	N= 5 (35,7%)	0,378
	Intermediário	n= 3 (37,5%)	N= 5 (62,5%)	
Volume de LA	Polihidrânio	n= 3 (42,9%)	N= 4 (57,1%)	0,652
	Normal	n= 9 (60,0%)	N= 6 (40,0%)	
Localização hepática	intra-torácico	n= 8 (72,7%)	N= 3 (27,3%)	0,198
	Abdominal	n= 4 (36,4%)	N= 7 (63,6%)	
Estômago intratorácico	intra-torácico	n= 9 (47,4%)	n= 10 (52,6%)	0,221
	Abdominal	n= 3 (100%)	n= 0 (0%)	

* teste U de Mann-Whitney¹⁰⁰; † teste exato de Fisher¹⁰¹

O/E: volume pulmonar observado sobre esperado; relação SPC/CC: relação da superfície do pulmão contralateral sobre circunferência cefálica; VE/VD: relação entre os diâmetros do ventrículo esquerdo e do ventrículo direito; LA: líquido amniótico

O presente estudo descreve uso potencial da ultra-sonografia em três dimensões na avaliação do prognóstico neonatal de fetos com hérnia diafragmática congênita. Esse método de imagem pode ser usado para estimar o volume pulmonar fetal nessa situação, o qual relacionou-se significativamente com a evolução neonatal baseado nos resultados apresentados, confirmando os achados descritos em estudos que utilizaram a RNM^{29,30}.

A mortalidade neonatal nos casos com HDC está intimamente relacionada com a gravidade da hipoplasia pulmonar e com a presença de hipertensão arterial pulmonar grave^{55,56}.

Alguns fatores estão implícitos na mortalidade neonatal dos casos com HDC, fatores estes relacionados tanto com a própria gravidade da lesão e repercussão pulmonar (história natural) como também ao treinamento e qualidade da reanimação neonatal^{55,56}. Esses fatores explicam a grande variação das taxas de mortalidade em diferentes centros no mundo.

Como fatores intrínsecos à malformação, a avaliação de dados pré-natais possivelmente implicados no prognóstico neonatal dos casos com HDC continua sendo um desafio na Obstetrícia Moderna e na Medicina Fetal. Existe um grande número de pesquisas sugerindo a participação de determinados sinais nos resultados neonatais. Fato nem sempre confirmado em outros estudos. A presença de polihidrâmnio é um exemplo clássico. Resultados iniciais demonstram haver relação desse achado com óbitos neonatais^{9,73,74}, porém isso não foi confirmado em outras pesquisas^{29,77} nem no presente estudo.

Outros fatores pré-natais clássicos de prognósticos de fetos com HDC seriam o desvio grave de mediastino⁹, presença de herniação hepática^{19,73}, compressão do ventrículo esquerdo¹³, lado da lesão⁶⁶⁻⁶⁹. Porém, há controvérsia quanto a real associação com os resultados neonatais^{29,74,73}. No presente estudo, nenhum desses sinais ultra-sonográficos correlacionou estatisticamente com o prognóstico neonatal.

Observações recentes demonstram que medidas do pulmão contralateral ao lado da lesão, (relação SPC/CC) correlacionam-se significativamente com os resultados neonatais. Estudos relatam alta mortalidade (de aproximadamente 100%) quando a relação SPC/CC for menor do que 1,0; e alta sobrevida (maior do que 80%) quando essa relação for maior do que 1,4^{7,11,18,80-82}. Esse achado vem sendo aplicado por muitos pesquisadores, o qual é inclusive usado em muitos países ao selecionar casos de péssimo prognóstico para interrupção terapêutica da gravidez ou para terapia fetal^{6,7,94}. Porém, a mortalidade neonatal permaneceu alta em vários centros especializados no mundo, mesmo com a seleção dos casos ditos de bom prognóstico. Assim, a mortalidade neonatal continua alta mesmo quando a relação SPC/CC for maior do 1,4; confirmando o fracasso na avaliação do prognóstico desses fetos.

Esse fracasso tornou a HDC uma das malformações fetais mais estudadas no mundo, despertando o interesse e dedicação de vários pesquisadores. As linhas de pesquisa se voltaram, na década de 80 e 90 do século passado, à terapia fetal, pois o simples fechamento do diafragma durante a vida intra-uterina poderia salvar o feto^{7,8}. Negligenciaram-se os riscos maternos e principalmente outros fatores implícitos no prognóstico neonatal, como a perfeita compreensão da fisiopatologia da malformação e o aprimoramento da reanimação e suporte neonatais.

Inicialmente, cirurgias fetais foram realizadas através de laparotomias e histerotomias, as quais foram posteriormente abandonadas devido aos riscos maternos de hemorragia. Além disso, não traziam benefícios significativos aos fetos com HDC devido a conseqüente prematuridade extrema de causa iatrogênica⁸².

Recentemente, uma nova tentativa de terapia fetal vem sendo testada. A introdução de um balão na traquéia fetal por via da fetoscopia, técnica considerada minimamente invasiva e que visa provocar expansão dos pulmões e assim promover o aumento da massa pulmonar reduzindo o grau de hipoplasia. Estudos europeus são animadores⁸, porém pesquisas norte-americanas demonstraram que o fator crucial foi a melhoria na reanimação neonatal por parte de unidades intensivas neonatais⁸².

Devido as incertezas na terapia fetal acompanhada do desenvolvimento de técnicas de imagem mais sofisticadas, outras linhas de pesquisa se voltaram a estudar os possíveis marcadores pré-natais relacionados ao prognóstico neonatal dos casos de HDC. Nesse sentido, a avaliação dos fatores clássicos e, mais recentemente, da estimativa do volume pulmonar fetal retornou a ser de interesse aos pesquisadores. Resultados iniciais promissores relacionando o volume pulmonar fetal estimado pela RNM^{29,30} somados com os resultados modestos obtidos na relação SPC/CC⁸ criaram uma grande expectativa para a utilização do volume pulmonar fetal estimado pela RNM no aconselhamento pré-natal desses casos.

Recentemente, com o surgimento da técnica rotacional (VOCALTM) a US-3D passou a ser uma opção interessante e de menor custo, além de poder ser utilizada para seguimento do volume pulmonar após a introdução do balão traqueal⁴⁰.

Em nosso meio, a mortalidade neonatal dos casos com diagnóstico pré-natal continua sendo muito elevada em relação aos grandes centros do mundo, representando um problema de saúde na área de obstetrícia, medicina fetal e neonatologia. Com a melhoria da performance na avaliação do prognóstico fetal, espera-se selecionar melhor os casos para terapia antenatal, além de estimular a formação de uma equipe multidisciplinar com o intuito de contribuir para melhorar o desempenho também da reanimação neonatal, seguindo o exemplo norte-americano em que se observou implemento nas técnicas de reanimação neonatal após a instalação do protocolo de pesquisa utilizando a terapia fetal (balão traqueal)⁸³.

6.1. Sobre a metodologia empregada

6.1.1. Caracterização da amostra estudada

A principal característica da amostra estudada foi a inclusão rigorosa de fetos com HDC isoladas, i.e., sem outras anomalias associadas e com cariótipo normal. A grande vantagem dessa seleção é a possibilidade de avaliar os fatores prognósticos intrínsecos da história natural da HDC isolada, como por exemplo, o volume pulmonar fetal¹⁰⁴. Além disso, no presente estudo, a conduta perinatal foi uniforme em todos os casos de HDC, sem intervenções terapêuticas fetais, o que diminui a possibilidade de possíveis vícios. Os recém-nascidos foram entubados logo após o nascimento, submetidos a ventilação de alta frequência e o estômago sondado para evitar expansão gástrica e maior compressão pulmonar. Quando necessário, foi utilizado o óxido nítrico para correção da hipertensão pulmonar. Os recém-nascidos eram operados assim que as condições ventilatórias e hemodinâmicas estivessem

estabilizadas, rotina essa aplicada atualmente na maioria dos serviços especializados nessa malformação, inclusive no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A ventilação com circulação extra-corpórea não era utilizada pelo serviço, a qual poderia interferir no resultado¹⁰⁵. Assim, essa padronização de conduta propiciou uma situação ideal para a aplicação de nosso estudo, visto que um dos principais objetivos era correlacionar o volume pulmonar fetal estimado pela US-3D com a sobrevida neonatal.

No presente estudo, o diagnóstico pré-natal da HDC foi tardio (idade gestacional média no diagnóstico de 25 semanas), o que é compatível com experiências prévias⁵¹. A mortalidade neonatal foi de 54,55% (22 casos), sendo influenciada por alguns aspectos como inclusão de fetos com HDC isolada e a possibilidade de se interromper a gestação em casos muito desfavoráveis (vício de seleção). A interrupção da gestação ocorreu em oito (36,36%) casos, obedecendo as leis francesas. Provavelmente, a ITG não influenciou significativamente os resultados do presente estudo, uma vez que em sete dos oito casos submetidos a ITG confirmou-se posteriormente na autópsia a gravidade da hipoplasia pulmonar. Inclusive em seis desses sete casos, o prognóstico ruim foi previamente sugerido pela estimativa do volume pulmonar fetal pela US-3D.

Esse grupo de oito fetos submetidos a ITG foi incluído no presente estudo com o intuito de validar a técnica rotacional (VOCALTM) em estimar o volume pulmonar fetal. O volume pulmonar fetal foi estimado pela US-3D usando essa técnica e comparado com o volume medido na autópsia pela técnica de imersão em água, a qual era realizada dentro de 24 horas entre as duas aferições. De acordo com

os nossos resultados, foi observada boa concordância entre os volumes estimados pela US-3D e o “real” na autópsia.

6.1.2. Considerações sobre a técnica usada para estimar o volume pulmonar fetal US-3D

O volume pulmonar fetal foi estimado nesse estudo pela técnica de rotação da imagem multiplanar (VOCALTM). Optou-se por essa técnica, em relação a outras propostas anteriormente³¹⁻³⁵, devido a nossa experiência prévia em que observamos a impossibilidade de medir o volume do pulmão ipsilateral ao defeito diafragmático utilizando esses outros métodos³⁹. Este pulmão ipsilateral ao defeito diafragmático contribui seguramente no prognóstico dos casos, sendo a sua avaliação, portanto, de importância para predizer os resultados neonatais.

A curva de volume pulmonar fetal total usando a técnica do VOCALTM, descrita previamente por Ruano *et al.*⁴¹, é muito similar a outras obtidas usando a RNM^{29,86,87} e àquelas descritas inicialmente usando o método de subtração do volume cardíaco do volume torácico^{31,33}. Porém, ressalta-se que a semelhança entre a curva de volume pulmonar fetal total usando a técnica do VOCALTM e aquelas nas quais se utilizou a técnica de subtração pode ser bem observada entre 28 e 35 semanas ao menos, sendo que fora dessa faixa gestacional existe a tendência do segundo método em hiper-estimar o volume pulmonar devido principalmente a inclusão de outros órgãos torácicos como o timo fetal⁴¹.

Os volumes estimados pela US-3D usando-se a técnica de VOCALTM tendem a ser maiores do que aqueles estimados pela US-3D que utilizam a técnica de cortes

paralelos^{34,35,91}, sendo a única exceção a curva proposta por Sabogal *et al.* em 2004⁹². A possível discrepância entre os volumes pulmonares estimados por essas duas técnicas provavelmente se deve ao fato de que os limites estabelecidos no cálculo do volume pulmonar sejam fixados da clavícula ao topo da imagem diafragmática ao exame ultra-sonográfico, causando uma sub-estimação desses volumes. Além disso, a principal crítica da técnica de cortes paralelos é a variação possível na identificação do nível da clavícula, o que poderia justificar as variações observadas nos volumes obtidos nesses estudos.

Apesar de não haver na literatura curvas de volume pulmonar fetal após autópsias consideradas adequadas (“padrão ouro”) em que o volume pulmonar tenha sido medido a fresco, recentemente, em 2003, Paepe *et al.*¹⁰⁶ mediram volumes dos pulmões de fetos de interrupção da gestação, após 24 horas da fixação com formalina usando pressão positiva de 25cm de H₂O, e compararam com quatro curvas previamente descritas^{29,31,86}. Observaram boa correlação entre os volumes obtidos na autópsia e os estimados nos estudos prévios, principalmente entre as 22^a e 32^a semanas de gestação.

No presente estudo, observamos boa concordância entre os volumes estimados pela US-3D pela técnica de VOCALTM e os resultados pós-autópsia (“padrão ouro”) em oito casos de HDC após ITG. Os pulmões frescos, logo após a expulsão e poucas horas após a interrupção da circulação sanguínea fetal, eram dissecados e seus volumes medidos através da técnica de deslocamento da água, sendo considerado o melhor método possível para se avaliar o volume pulmonar “real”.

A principal dificuldade em se medir o volume pulmonar fetal em casos de HDC consiste na correta identificação do pulmão ipsilateral ao defeito diafragmático e de suas características, como tamanho extremamente reduzido e forma irregular. Isso explicaria o fato de haver um número reduzido de estudos utilizando a US-3D em casos de HDC. Métodos iniciais nos quais o volume cardíaco era subtraído do volume torácico fetal^{31,33} não poderiam ser usados em casos de HDC devido à inclusão do volume das vísceras abdominais herniadas para dentro do tórax fetal no cálculo do volume final. Essa técnica foi abandonada em 1998. Técnicas mais recentes utilizando medidas sucessivas das superfícies pulmonares em cortes paralelos foram empregadas por Osada *et al.*⁹¹ em seis casos de HDC. Porém, esses autores não descrevem em sua metodologia se estimavam ou não os volumes dos pulmões ipsilaterais ao defeito diafragmático. Além disso, os resultados apresentados na curva de seu estudo mostram volumes pulmonares extremamente reduzidos nos fetos com HDC (gráfico 13). Nossos dados mostram sim redução significativa do volume pulmonar nos casos com HDC em relação a nossa curva, porém esses valores não foram tão reduzidos quanto os obtidos por Osada *et al.*⁹¹, o que nos leva a crer que estes autores sub-estimaram esses volumes (provavelmente não incluíram o volume do pulmão ipsilateral). Como mencionado previamente, o grupo francês não teve sucesso em obter medidas de volume dos pulmões ipsilaterais ao defeito diafragmático através dessa técnica (de cortes paralelos)³⁹, justificando a tentativa de se usar a técnica de VOCALTM. Esse fato pode reforçar a discrepância entre nossos resultados e os de Osada *et al.*⁹¹.

Outras vantagens de se utilizar a técnica do VOCALTM são a rapidez em medir o volume (ao se rodar seis vezes a imagem volumétrica) e a possibilidade de

verificar os contornos nos três planos na imagem multiplanar o que permite correções, se necessárias. No presente estudo, optou-se pela rotação de 30° (seis vezes) pela rapidez e praticidade, apesar de alguns pesquisadores demonstrarem, posteriormente ao início de nossa pesquisa, que rotações menores (6°, 9° e 18°) apresentaram menor variação intra e inter-operador^{37,89,90,92,93}. Porém, nossa experiência prévia, ao comparar a técnica de rotação de 30° com a RNM na medida do volume pulmonar de fetos com HDC⁴⁰ e a atual, ao comparar medidas pela US-3D e obtidas na autópsia, exprimem resultados satisfatórios usando menor número de rotação. Além disso, a possibilidade de revisar os traçados nos três planos ortogonais na imagem multiplanar e a rigorosa padronização do método da aquisição da imagem (sempre com o coração fetal voltado para o transdutor) e da estimativa do volume foram os principais fatores responsáveis pela baixa variação intra-operador. A variação inter-operador foi extremamente baixa no presente estudo, mostrando boa reprodutibilidade do método ainda que os três operadores testados possuem o mesmo aprendizado e treinamento. Esse método seguramente será testado em outros centros para validação da pouca variabilidade encontrada no presente estudo.

6.2. Correlação entre o volume pulmonar fetal estimado pela US-3D e o prognóstico neonatal dos casos de HDC

Os resultados do presente estudo confirmaram os achados encontrados em pesquisas anteriores utilizando a RNM^{29,30,86-88} e os sugeridos previamente em pelo grupo francês⁴¹. O volume pulmonar fetal estimado pela US-3D apresenta correlação estatisticamente significativa com resultado neonatais. Fetos com relação volume

observado/esperado $< 0,35$ possuem pior prognóstico, conforme sugerido pelo estudo de Mahieu-Caputo *et al.*²⁹.

Dentre os fatores prognósticos clássicos descritos previamente, a relação SPC/CC foi o único parâmetro que apresentou correlação estatisticamente significativa com os resultados neonatais.

Porém, os resultados do presente estudo sugerem superioridade da estimativa do volume pulmonar pela US-3D frente a relação SPC/CC medida pela US-2D. A predição de óbito neonatal e de sobrevida foi de 90% (9/10) e 75% (9/12) pelo volume pulmonar estimado na US-3D contra 80% (8/10) e 66,7% (4/8) pela relação SPC/CC na US-2D, respectivamente.

A predição do prognóstico neonatal dos casos com HDC por meio do volume pulmonar estimado pela US-3D utilizando a técnica rotacional (VOCALTM) apresentou resultado similar aos observados em estudos utilizando a RNM²⁹. Esse fato associado à semelhança entre as curvas de volume pulmonar fetal obtidas pela RNM e pela técnica rotacional (VOCALTM) sugere a possibilidade de se utilizar qualquer um dos métodos para se avaliar o impacto desse parâmetro no prognóstico desses fetos. O fato foi demonstrado recentemente em estudo prévio⁴⁰, no qual observou-se boa concordância entre os dois métodos na estimativa do volume pulmonar de 11 fetos com HDC. Porém, Peralta, em nosso meio, não observou o mesmo resultado, encontrando medidas de volume pulmonar sempre mais baixas quando estimadas pela US-3D do que aquelas estimadas pela RNM⁹³. Uma possível explicação para os resultados favoráveis do primeiro estudo se deve principalmente a experiência e treinamento dos operadores. Mesmo assim, o estudo de Peralta

demonstra claramente a importância de se utilizar a curva correta para determinado método empregado, isto é, se o volume pulmonar de um feto com HDC for estimado pela US-3D utilizando a técnica rotacional (VOCAL™), deve-se utilizar a curva referente a essa técnica e não a obtida pela RNM. Se a questão for saber qual método é o mais preciso para se avaliar o prognóstico, deve-se avaliar a acurácia e acurácia de cada um em prever os resultados neonatais, fato este ainda não estudado até o presente momento.

6.3. Perspectivas futuras

A avaliação do volume pulmonar fetal teria como principal consequência o melhor aconselhamento pré-natal de fetos portadores de HDC isolada, selecionando os casos com volume pulmonar observado/esperado $< 0,35$ para possível intervenção intra-útero ou, simplesmente, para confirmar a letalidade ou o péssimo prognóstico.

Esse método possui potencial para ser testado em outras situações de risco para hipoplasia pulmonar: na avaliação do prognóstico neonatal de fetos com outras anomalias congênitas pulmonares como, por exemplo, a malformação adenomatóide cística do pulmão, ou em casos com ruptura prematura das membranas ovulares precoces e prolongadas, ou em osteocondrodisplasias.

Nos casos de HDC, outra complicação neonatal responsável pela elevada mortalidade é a hipertensão arterial pulmonar, a qual não é avaliada pela estimativa do volume pulmonar. No presente estudo, um dos três fetos, que possuíam relação volume observado/esperado $> 0,35$ e faleceram após o nascimento, apresentou

hipertensão arterial pulmonar grave não responsiva à medicação. Novos estudos utilizando o estudo Dopplervelocimétrico⁷⁷⁻⁷⁹ e a quantificação da vascularização pulmonar pela US-3D estão sendo realizados com o intuito de prever a possível instalação de hipertensão pulmonar.

Outra aplicação clínica futura de medida do volume pulmonar pela US-3D seria o seguimento do crescimento do pulmão do feto com HDC submetido ao clampeamento intermitente da traquéia fetal com balão colocado pela fetoscopia. Esse método poderia ser aplicado sucessivamente para avaliar o crescimento pulmonar após a instalação do balão traqueal, pois seu custo é inferior ao da RNM.

Como mencionado previamente, a medida do volume pulmonar pela US-3D foi mais eficaz na predição dos resultados neonatais do que a avaliação da relação SPC/CC pela US-2D. Novas pesquisas são necessárias para a confirmação desse achado, em especial quanto aos custos e dificuldades técnicas, assim como a reprodutibilidade das medidas deve ser confirmada.

O presente estudo permitiu realizar as seguintes conclusões:

1. Os volumes pulmonares estimados pela US-3D utilizando a técnica rotacional (VOCALTM) nos fetos com HDC apresentaram-se extremamente reduzidos quando colocados na curva de volume pulmonar utilizando a mesma técnica descrita previamente pelo autor;
2. O volume pulmonar fetal correlacionou-se significativamente com o prognóstico neonatal, principalmente quando a relação entre os volumes observado e esperado for menor do que 0,35;
3. A medida do volume pulmonar pela US-3D pela técnica de rotação da imagem multiplanar, nos oito fetos portadores de hérnia diagramática congênita submetidos a interrupção da gravidez, apresentou boa acurácia;
4. Dentre os marcadores clássicos de prognóstico em ultra-sonografia em duas dimensões, somente a relação superfície pulmonar contralateral / circunferência cefálica associou-se significativamente com a evolução neonatal.

Anexo A. Volume pulmonar esperado para cada idade gestacional⁴¹.

Idade gestacional (semanas)	Volume pulmonar total esperado (cm³)
20	9,95
21	12,09
22	14,66
23	17,70
24	21,22
25	25,24
26	29,70
27	34,56
28	39,74
29	45,13
30	50,63
31	56,12
32	61,50
33	66,70
34	71,62
35	76,22
36	80,47
37	84,35

Volume pulmonar fetal esperado = $\exp(4,72/(1+\exp(20,30-\text{idade gestacional}/6,05)))$

41

Anexo B. Características, dados demográficos e evolução dos casos de hérnia diagramática congênita isolada.

Paciente	N	Raça	Paridade	<i>Idade gestacional no diagnóstico</i>	<i>Idade gestacional no exame de US-3D</i>	<i>lado da lesão</i>	Idade gestacional (semanas)	Via de parto	Parto Apgar (1o e 5o minutos)	Peso (gramas)	Classificação	Seguimento
				(semanas)	(semanas)							
	1	branca	nulípara	20	23	direita	5,75	vaginal	-----	550	-----	ITG
	2	branca	nulípara	22	25	esquerda	5,52	vaginal	-----	730	-----	ITG
	3	branca	nulípara	22	29	esquerda	13,51	vaginal	-----	1280	-----	ITG
	4	negra	multípara	16	34	esquerda	14,72	vaginal	-----	2380	-----	ITG
	5	negra	primípara	30	34	esquerda	13,25	vaginal	-----	1870	-----	ITG
	6	branca	primípara	22	31	esquerda	6,65	vaginal	-----	1130	-----	ITG
	7	branca	primípara	22	23	direita	5,82	vaginal	-----	610	-----	ITG
	8	branca	nulípara	22	25	esquerda	11,99	vaginal	-----	970	-----	ITG
	9	negra	primípara	22	32	esquerda	8,07	vaginal	2 e 6	3250	AIG	óbito neonatal (2 dias)
	10	branca	nulípara	24	35	direita	11,8	vaginal	5 e 7	2550	AIG	óbito neonatal (1 dia)
	11	negra	multípara	16	33	esquerda	13,22	vaginal	3 e 7	2380	AIG	óbito neonatal (1 dia)
	12	amarela	primípara	33	34	esquerda	13,32	vaginal	5 e 7	1870	PIG	óbito neonatal (1 dia)
	13	negra	multípara	33	36	esquerda	14,71	vaginal	1 e 8	3110	AIG	óbito neonatal (1 dia)
	14	branca	nulípara	22	35	esquerda	21,06	vaginal	3 e 7	2700	AIG	óbito neonatal (19 dias)
	15	branca	nulípara	35	35	esquerda	24,32	cesárea	4 e 8	3700	AIG	óbito neonatal (5 dias)

Paciente			<i>Idade gestacional no diagnóstico</i>	<i>Idade gestacional no exame de US-3D</i>							
<i>N</i>	<i>Raça</i>	<i>Paridade</i>	<i>(semanas)</i>	<i>(semanas)</i>	<i>lado da lesão</i>	<i>Idade gestacional (semanas)</i>	<i>Via de parto</i>	<i>Parto Apgar (1o e 5o minutos)</i>	<i>Peso (gramas)</i>	<i>Classificação</i>	<i>Seguimento</i>
16	branca	nulípara	21	23	esquerda	5,8	vaginal	-----	2960	AIG	óbito fetal (37 sem)
17	branca	nulípara	22	23	esquerda	5,93	vaginal	0 e 0	3800	AIG	óbito neonatal (2 dias)
18	negra	primípara	22	23	esquerda	6,98	vaginal	3 e 3	2900	AIG	óbito neonatal (1 dia)
19	amarela	primípara	22	28	direita	14,14	vaginal	3 e 3	3500	AIG	óbito neonatal (1 dia)
20	branca	nulípara	22	29	esquerda	32,87	vaginal	3 e 8	2990	AIG	óbito neonatal (22 dias)
21	amarela	primípara	31	33	esquerda	22,24	vaginal	2 e 8	3200	AIG	vivo
22	branca	nulípara	27	31	esquerda	21,77	vaginal	6 e 8	3040	AIG	vivo
23	branca	primípara	23	33	esquerda	25,44	cesárea	8 e 9	2725	AIG	vivo
24	negra	nulípara	23	28	esquerda	16,57	vaginal	8 e 9	4180	AIG	vivo
25	negra	multípara	26	36	esquerda	30,29	vaginal	7 e 9	3100	AIG	vivo
26	branca	multípara	33	35	esquerda	30,2	vaginal	7 e 9	3380	AIG	vivo
27	branca	nulípara	18	22	esquerda	6,08	vaginal	7 e 9	2890	AIG	vivo
28	branca	nulípara	23	34	esquerda	32,23	vaginal	6 e 10	4000	AIG	vivo
29	negra	primípara	35	36	esquerda	46,26	vaginal	9 e 10	3295	AIG	vivo
30	branca	multípara	32	33	esquerda	45,82	cesárea	8 e 9	2915	AIG	vivo

Anexo C. Características e resultados no grupo de fetos portadores de hérnia diafragmática congênita isolada submetidos à interrupção terapêutica da gravidez.

<i>Paciente N</i>	<i>Idade gestacional no diagnóstico (semanas)</i>	<i>Idade gestacional no exame de US-3D (semanas)</i>	<i>lado da lesão</i>	<i>Volume pulmonar total (cm³)</i>	<i>volume observado / volume esperado</i>	<i>LHR (mm)</i>	<i>Desvio do mediastino</i>	<i>Volume de líquido amniótico</i>	<i>Localização do estômago</i>	<i>Localização do fígado</i>	<i>Relação VE/VD</i>	<i>Seguimento</i>	<i>Volume pulmonar total na autópsia</i>	<i>Relação peso pulmonar / peso corpóreo</i>
1	20	23	direita	5,75	0,49	0,9	grave	polihidrâmnio	intratorácico	intratorácico	0,14	ITG	5,72	0,010
2	22	25	esquerda	5,52	0,22	0,1	grave	polihidrâmnio	intratorácico	intratorácico	0,63	ITG	6,74	0,009
3	22	29	esquerda	13,51	0,30	1,5	grave	normal	intratorácico	intratorácico	0,51	ITG	11,46	0,009
4	16	34	esquerda	14,72	0,20	0,9	grave	polihidrâmnio	intratorácico	intratorácico	0,50	ITG	16,7	0,007
5	30	34	esquerda	13,25	0,19	1,3	grave	normal	intratorácico	intratorácico	0,51	ITG	13,5	0,007
6	22	31	esquerda	6,65	0,12	0,8	grave	polihidrâmnio	intratorácico	intratorácico	0,44	ITG	4,66	0,004
7	22	23	direita	5,82	0,33	0,6	grave	normal	abdominal	intratorácico	1,27	ITG	4,98	0,008
8	22	25	esquerda	11,99	0,48	1,0	grave	normal	intratorácico	abdominal	0,90	ITG	10,72	0,011

Anexo D. Evolução pós-natal dos 22 casos de hérnia diafragmática isolada, que não foram submetidos á interrupção terapêutica da gravidez.

<i>Paciente N</i>	<i>Idade gestacional no diagnóstico (semanas)</i>	<i>Idade gestacional no exame de US-3D (semanas)</i>	<i>lado da lesão</i>	<i>Uso de óxido nítrico</i>	<i>Cirurgia reparadora</i>	<i>Seguimento</i>
9	22	32	esquerda	sim	não	óbito neonatal (2 dias)
10	24	35	direita	sim	não	óbito neonatal (1 dia)
11	16	33	esquerda	sim	não	óbito neonatal (1 dia)
12	33	34	esquerda	sim	não	óbito neonatal (1 dia)
13	33	36	esquerda	sim	não	óbito neonatal (1 dia)
14	22	35	esquerda	sim	sim	óbito neonatal (19 dias)
15	35	35	esquerda	sim	não	óbito neonatal (5 dias)
16	21	23	esquerda	-----	-----	óbito fetal (37 sem)
17	22	23	esquerda	sim	não	óbito neonatal (2 dias)
18	22	23	esquerda	sim	não	óbito neonatal (1 dia)
19	22	23	direita	sim	sim	óbito neonatal (1 dia)
20	22	29	esquerda	não	sim	óbito neonatal (22 dias)
21	31	33	esquerda	sim	sim	vivo
22	27	31	esquerda	sim	sim	vivo
23	23	33	esquerda	não	sim	vivo
24	23	28	esquerda	sim	sim	vivo
25	26	36	esquerda	sim	sim	vivo
26	33	35	esquerda	sim	sim	vivo
27	18	22	esquerda	sim	sim	vivo
28	23	34	esquerda	não	sim	vivo
29	35	36	esquerda	não	sim	vivo
30	32	33	esquerda	não	sim	vivo

Anexo E. Correlação dos fatores prognósticos avaliados pela ultra-sonografia pré-natal com resultados neonatais.

<i>Pacientes N</i>	<i>Idade gestacional no diagnóstico (semanas)</i>	<i>Idade gestacional no exame de US- 3D (semanas)</i>	<i>lado da lesão</i>	<i>Volume pulmonar total (cm³)</i>	<i>volume observado / volume esperado</i>	<i>LHR (mm)</i>	<i>Desvio do mediastino</i>	<i>Volume de líquido amniótico</i>	<i>Localização do estômago</i>	<i>Localização do fígado</i>	<i>Relação VE/VD</i>	<i>Seguimento</i>
9	22	32	esquerda	8,07	0,12	0,9	grave	normal	intratorácico	intratorácico	0,71	óbito neonatal (2 dias)
10	24	35	direita	11,8	0,16	1,0	grave	normal	abdominal	intratorácico	0,78	óbito neonatal (1 dia)
11	16	33	esquerda	13,22	0,18	1,4	grave	polihidrâmnio	intratorácico	intratorácico	0,51	óbito neonatal (1 dia)
12	33	34	esquerda	13,32	0,18	1,7	grave	normal	intratorácico	intratorácico	0,52	óbito neonatal (1 dia)
13	33	36	esquerda	14,71	0,19	1,2	grave	normal	intratorácico	intratorácico	0,10	óbito neonatal (1 dia)
14	22	35	esquerda	21,06	0,28	1,6	grave	normal	intratorácico	abdominal	0,58	óbito neonatal (19 dias)
15	35	35	esquerda	24,32	0,32	1,7	grave	polihidrâmnio	intratorácico	intratorácico	0,55	óbito neonatal (5 dias)
16	21	23	esquerda	5,8	0,33	1,1	intermediário	normal	intratorácico	intratorácico	0,92	óbito fetal (37 sem)
17	22	23	esquerda	5,93	0,33	1,0	grave	normal	intratorácico	abdominal	0,83	óbito neonatal (2 dias)
18	22	23	esquerda	6,98	0,39	1,0	grave	normal	intratorácico	abdominal	0,58	óbito neonatal (1 dia)
19	22	23	direita	9,34	0,61	0,7	intermediário	normal	abdominal	intratorácico	0,87	óbito neonatal (1 dia)
20	22	29	esquerda	32,87	0,66	4,8	intermediário	polihidrâmnio	abdominal	abdominal	0,99	óbito neonatal (22 dias)
21	31	33	esquerda	22,24	0,33	1,2	grave	normal	intratorácico	abdominal	0,48	vivo
22	27	31	esquerda	21,77	0,36	2,6	intermediário	polihidrâmnio	intratorácico	intratorácico	0,92	vivo

<i>Pacientes N</i>	<i>Idade gestacional no diagnóstico (semanas)</i>	<i>Idade gestacional no exame de US-3D (semanas)</i>	<i>lado da lesão</i>	<i>Volume pulmonar total (cm³)</i>	<i>volume observado / volume esperado</i>	<i>LHR (mm)</i>	<i>Desvio do mediastino</i>	<i>Volume de líquido amniótico</i>	<i>Localização do estômago</i>	<i>Localização do fígado</i>	<i>Relação VE/VD</i>	<i>Seguimento</i>
23	23	33	esquerda	25,44	0,37	2,2	intermediário	normal	intratorácico	abdominal	0,92	vivo
24	23	28	esquerda	16,57	0,38	1,6	grave	polihidrâmnio	intratorácico	intratorácico	0,85	vivo
25	26	36	esquerda	30,29	0,39	2,0	intermediário	polihidrâmnio	intratorácico	intratorácico	0,60	vivo
26	33	35	esquerda	30,2	0,40	1,4	grave	normal	intratorácico	abdominal	0,74	vivo
27	18	22	esquerda	6,08	0,42	1,5	grave	normal	intratorácico	abdominal	0,80	vivo
28	23	34	esquerda	32,23	0,44	3,0	grave	polihidrâmnio	intratorácico	abdominal	0,64	vivo
29	35	36	esquerda	46,26	0,60	3,5	intermediário	normal	intratorácico	abdominal	0,99	vivo
30	32	33	esquerda	45,82	0,66	3,5	ausente	normal	intratorácico	abdominal	0,77	vivo

Referências

1. Harrison MR, Adzick NS, Estes JM, Howell LJ. A prospective study of the outcome for fetuses with diaphragmatic hernia. *JAMA*. 1994 2;271(5):382-4.
2. Moore KL. *Embriologia Clinica*. Quarta edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara; 1990.
3. Bunduki V, Ruano R, Zugaib M. Malformações torácicas não-cardíacas. In: Zugaib M. *Medicina Fetal*. Segunda edição. Editora Atheneu. 1997. p.227-44.
4. Varlet F, Bousquet F, Clemenson A, Chauleur C, Kopp-Dutour N, Tronchet M, Teyssier G, Prieur F, Varlet MN. Congenital diaphragmatic hernia. Two cases with early prenatal diagnosis and increased nuchal translucency. *Fetal Diagn Ther*. 2003;18(1):33-5.
5. Stege G, Fenton A, Jaffray B. Nihilism in the 1990s: the true mortality of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*. 2003;112(3 Pt 1):532-5.
6. Cortes RA, Farmer DL. Recent advances in fetal surgery. *Semin Perinatol*. 2004;28(3):199-211.
7. Deprest J, Gratacos E, Nicolaides KH; FETO Task Group. Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;24(2):121-6.
8. Bedoyan JK, Blackwell SC, Treadwell MC, Johnson A, Klein MD. Congenital diaphragmatic hernia: associated anomalies and antenatal

- diagnosis. Outcome-related variables at two Detroit hospitals. *Pediatr Surg Int.* 2004;20(3):170-6.
9. Dommergues M, Louis-Sylvestre C, Mandelbrot L, Oury JF, Herlicoviez M, Body G, Gamberre M, Dumez Y. Congenital diaphragmatic hernia: can prenatal ultrasonography predict outcome? *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(4):1377-81.
 10. Adzick NS, Fisher JH, Winter HS, Sandler RH, Hendren WH. Esophageal adenocarcinoma 20 years after esophageal atresia repair. *J Pediatr Surg.* 1989;24(8):741-4.
 11. Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, Harrison MR, Adzick NS. Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1996;31(1):148-51.
 12. Sharland GK, Lockhart SM, Heward AJ, Allan LD. Prognosis in fetal diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:9-13.
 13. Thebaud B, Azancot A, de Lagausie P, Vuillard E, Ferkadji L, Benali K, Beauvils F. Congenital diaphragmatic hernia: antenatal prognostic factors. Does cardiac ventricular disproportion in utero predict outcome and pulmonary hypoplasia? *Intensive Care Med.* 1997;23(10):10062-9.
 14. Hasegawa T, Kamata S, Imura K, Ishikawa S, Okuyama H, Okada A, Chiba Y. Use of lung-thorax transverse area ratio in the antenatal evaluation of lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. *J Clin Ultrasound.* 1990;18(9):705-9.

15. Kamata S, Hasegawa T, Ishikawa S, Usui N, Okuyama H, Kawahara H, Kubota A, Fukuzawa M, Imura K, Okada A. Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia and perinatal care: assessment of lung hypoplasia. *Early Hum Dev.* 1992;29(1-3):375-9.
16. Bahlmann F, Merz E, Hallermann C, Stopfkuchen H, Kramer W, Hofmann M. Congenital diaphragmatic hernia: ultrasonic measurement of fetal lungs to predict pulmonary hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;14(3):162-8.
17. Guibaud L, Filiatrault D, Garel L, Grignon A, Dubois J, Miron MC, Dallaire L. Fetal congenital diaphragmatic hernia: accuracy of sonography in the diagnosis and prediction of the outcome after birth. *AJR.* 1996;166(5):1195-202.
18. Lipshutz GS, Albanese CT, Feldstein VA, Jennings RW, Housley HT, Beech R, Farrell JA, Harrison MR. Prospective analysis of lung-to-head ratio predicts survival for patients with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1997;32(11):1634-6.
19. Albanese CT, Lopoo J, Goldstein RB, Filly RA, Feldstein VA, Calen PW, Jennings RW, Farrell JA, Harrison MR. Fetal liver position and perinatal outcome for congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn.* 1998;18(11):1138-42.
20. Flake AW, Crombleholme TM, Johnson MP, Howell LJ, Adzick NS. Treatment of severe congenital diaphragmatic hernia by fetal tracheal

- occlusion: clinical experience with fifteen cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(5):1059-66.
21. Hatch EI Jr, Kendall J, Blumhagen J. Stomach position as an in utero predictor of neonatal outcome in left-sided diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1992;27(6):778-9.
22. Bootstaylor BS, Filly RA, Harrison MR, Adzick NS. Prenatal sonographic predictors of liver herniation in congenital diaphragmatic hernia. *J Ultrasound Med.* 1995;14(7):515-20.
23. Laudy JA, Van Gucht M, Van Dooren MF, Wladimiroff JW, Tibboel D. Congenital diaphragmatic hernia: an evaluation of the prognostic value of the lung-to-head ratio and other prenatal parameters. *Prenat Diagn.* 2003;23(8):634-9.
24. Adzick NS, Outwater KM, Harrison MR, Davies P, Glick PL, deLorimier AA, Reid LM. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. IV. An early gestational fetal lamb model for pulmonary vascular morphometric analysis. *J Pediatr Surg.* 1985;20(6):673-80.
25. Benacerraf BR, Adzick NS. Fetal diaphragmatic hernia: ultrasound diagnosis and clinical outcome in 19 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156(3):573-6.
26. Inselman LS, Mellins RB. Growth and development of the lung. *J Pediatr.* 1981;98(1):1-15.

27. Kitagawa M, Hislop A, Boyden EA, Reid L. Lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. A quantitative study of airway, artery, and alveolar development. *Br J Surg.* 1971;58(5):342-6.
28. Walsh DS, Hubbard AM, Olutoye OO, Howell LJ, Crombleholme TM, Flake AW, Johnson MP, Adzick NS. Assessment of fetal lung volumes and liver herniation with magnetic resonance imaging in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(5):1067-9.
29. Mahieu-Caputo D, Sonigo P, Dommergues M, Fournet JC, Thalabard JC, Abarca C, Benachi A, Brunelle F, Dumez Y. Fetal lung volume measurement by magnetic resonance imaging in congenital diaphragmatic hernia. *BJOG.* 2001;108(8):863-8.
30. Paek BW, Coakley FV, Lu Y, Filly RA, Lopoo JB, Qayyum A, Harrison MR, Albanese CT. Congenital diaphragmatic hernia: prenatal evaluation with MR lung volumetry--preliminary experience. *Radiology.* 2001;220(1):63-7.
31. Lee A, Kratochwil A, Stumpflen I, Deutinger J, Bernaschek G. Fetal lung volume determination by three-dimensional ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(3 Pt 1):588-92.
32. D'Arcy TJ, Hughes SW, Chiu WS, Clark T, Milner AD, Saunders J, Maxwell D. Estimation of fetal lung volume using enhanced 3-dimensional ultrasound: a new method and first result. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103(10):1015-20.

33. Laudy JA, Janssen MM, Struyk PC, Stijnen T, Wladimiroff JW. Three-dimensional ultrasonography of normal fetal lung volume: a preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;11(1):13-6.
34. Pohls UG, Rempen A. Fetal lung volumetry by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;11(1):6-12.
35. Bahmaie A, Hughes SW, Clark T, Milner A, Saunders J, Tilling K, Maxwell DJ. Serial fetal lung volume measurement using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(2):154-8.
36. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, Johnson IR. The interobserver reliability of ovarian volume measurement is improved with three-dimensional ultrasound, but dependent upon technique. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29(12):1685-90.
37. Raine-Fenning NJ, Clewes JS, Kendall NR, Bunkheila AK, Campbell BK, Johnson IR. The interobserver reliability and validity of volume calculation from three-dimensional ultrasound datasets in the in vitro setting. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(3):283-91
38. Kalache KD, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Londono J, Schoen ML, Treadwell MC, Lee W, Romero R. Three-dimensional reconstructed fetal lung using VOCAL. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(2):205.
39. Ruano R, Benachi A, Martinovic J, Grebille AG, Aubry MC, Dumez Y, Dommergues M. Can three-dimensional ultrasound be used for the assessment of the fetal lung volume in cases of congenital diaphragmatic hernia? *Fetal Diagn Ther.* 2004;19(1):87-91.

40. Ruano R, Joubin L, Sonigo P, Benachi A, Aubry MC, Thalabard JC, Brunelle F, Dumez Y, Dommergues M. Fetal lung volume estimated by 3-dimensional ultrasonography and magnetic resonance imaging in cases with isolated congenital diaphragmatic hernia. *J Ultrasound Med.* 2004;23(3):353-8.
41. Ruano R, Benachi A, Joubin L, Aubry MC, Thalabard JC, Dumez Y, Dommergues M. Three-dimensional ultrasonographic assessment of fetal lung volume as prognostic factor in isolated congenital diaphragmatic hernia. *BJOG* 2004; 11(5): 423-9.
42. Smith NP, Jesudason EC, Losty PD. Congenital diaphragmatic hernia. *Paediatr Respir Rev.* 2002;3(4):339-48.
43. Chinoy MR. Pulmonary hypoplasia and congenital diaphragmatic hernia: advances in the pathogenetics and regulation of lung development. *J Surg Res.* 2002;106(1):209-23.
44. Klein MD. Congenital diaphragmatic hernia: an introduction. *Semin Pediatr Surg.* 1996;5(4):213-5.
45. Huddy CL, Boyd PA, Wilkinson AR, Chamberlain P. Congenital diaphragmatic hernia: prenatal diagnosis, outcome and continuing morbidity in survivors. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106(11):1192-6.
46. Thommesen P, Hedemand N. Congenital diaphragmatic hernia (Bochdaleck) with special reference to the prognostic influence of congenital cardiac and gastro-intestinal anomalies. *Rofo.* 1975;122(2):156-60.

47. Greer JJ, Babiuk RP, Thebaud B. Etiology of congenital diaphragmatic hernia: the retinoid hypothesis. *Pediatr Res.* 2003;53(5):726-30
48. Doyle NM, Lally KP. The CDH Study Group and advances in the clinical care of the patient with congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol.* 2004;28(3):174-84.
49. Dillon PW, Cilley RE, Mauger D, Zachary C, Meier A. The relationship of pulmonary artery pressure and survival in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2004;39(3):307-12.
50. Slavotinek AM. Fryns syndrome: a review of the phenotype and diagnostic guidelines. *Am J Med Genet.* 2004;124A(4):427-33.
51. Skari H, Bjornland K, Frenckner B, Friberg LG, Heikkinen M, Hurme T, Loe B, Mollerlokken G, Nielsen OH, Qvist N, Rintala R, Sandgren K, Wester T, Emblem R. Congenital diaphragmatic hernia in Scandinavia from 1995 to 1998: Predictors of mortality. *J Pediatr Surg.* 2002;37(9):1269-75.
52. Sebire NJ, Snijders RJ, Davenport M, Greenough A, Nicolaides KH. Fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks' gestation and congenital diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol.* 1997;90(6):943-6.
53. Devine PC, Malone FD. First trimester screening for structural fetal abnormalities: nuchal translucency sonography. *Semin Perinatol.* 1999;23(5):382-92. Review.
54. Steimle CN, Meric F, Hirschl RB, Bozynski M, Coran AG, Bartlett RH. Effect of extracorporeal life support on survival when applied to all patients with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1994;29(8):997-1001.

55. Miguet D, Claris O, Lapillonne A, Bakr A, Chappuis JP, Salle BL. Preoperative stabilization using high-frequency oscillatory ventilation in the management of congenital diaphragmatic hernia. *Crit Care Med.* 1994;22(9 Suppl):S77-82.
56. Skari H, Bjornland K, Haugen G, Egeland T, Emblem R. Congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis of mortality factors. *J Pediatr Surg.* 2000;35(8):1187-97.
57. Flake AW. Fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg.* 1996;5(4):266-74.
58. Clark RH, Hardin WD Jr, Hirschl RB, Jaksic T, Lally KP, Langham MR Jr, Wilson JM. Current surgical management of congenital diaphragmatic hernia: a report from the Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. *J Pediatr Surg.* 1998;33(7):1004-9.
59. dos Santos LR, Maksoud-Filho JG, Tannuri U, Andrade WC, Maksoud JG. [Prognostic factors and survival in neonates with congenital diaphragmatic hernia]. *J Pediatr (Rio J).* 2003;79(1):81-6.
60. Cannon C, Dildy GA, Ward R, Varner MW, Dudley DJ. A population-based study of congenital diaphragmatic hernia in Utah: 1988-1994. *Obstet Gynecol.* 1996;87(6):959-63.
61. Moore A, Umstad MP, Stewart M, Stokes KB. Prognosis of congenital diaphragmatic hernia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1998;38(1):16-21.

62. Wenstrom KD, Weiner CP, Hanson JW. A five-year statewide experience with congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(4 Pt 1):838-42.
63. Kaiser JR, Rosenfeld CR. A population-based study of congenital diaphragmatic hernia: impact of associated anomalies and preoperative blood gases on survival. *J Pediatr Surg.* 1999;34(8):1196-202.
64. Dillon E, Renwick M, Wright C. Congenital diaphragmatic herniation: antenatal detection and outcome. *Br J Radiol.* 2000;73(868):360-5.
65. Wilson JM, Fauza DO, Lund DP, Benacerraf BR, Hendren WH. Antenatal diagnosis of isolated congenital diaphragmatic hernia is not an indicator of outcome. *J Pediatr Surg.* 1994;29(6):815-9.
66. Azarow K, Messineo A, Pearl R, Filler R, Barker G, Bohn D. Congenital diaphragmatic hernia--a tale of two cities: the Toronto experience. *J Pediatr Surg.* 1997;32(3):395-400.
67. Jaffray B, MacKinlay GA. Real and apparent mortality from congenital diaphragmatic hernia. *Br J Surg.* 1996;83(1):79-82.
68. Touloukian RJ, Markowitz RI. A preoperative x-ray scoring system for risk assessment of newborns with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1984;19(3):252-7.
69. Gibson C, Fonkalsrud EW. Iatrogenic pneumothorax and mortality in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1983;18(5):555-9.
70. Hedrick HL, Crombleholme TM, Flake AW, Nance ML, von Allmen D, Howell LJ, Johnson MP, Wilson RD, Adzick NS. Right congenital

- diaphragmatic hernia: Prenatal assessment and outcome. *J Pediatr Surg.* 2004;39(3):319-23.
71. Macken MB, Thompson DL. Antenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *Can Assoc Radiol J.* 1993;44(6):439-42.
72. Wilson JM, Lund DP, Lillehei CW, Vacanti JP. Congenital diaphragmatic hernia--a tale of two cities: the Boston experience. *J Pediatr Surg.* 1997;32(3):401-5.
73. Kassab B, Devonec S, Arnould P, Claris O, Chappuis JP, Thoulon JM. [Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia: evaluation of the prognosis] *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2000;29(2):170-5.
74. Manni M, Heydanus R, Den Hollander NS, Stewart PA, De Vogelaere C, Wladimiroff JW. Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia: a retrospective analysis of 28 cases. *Prenat Diagn.* 1994;14(3):187-90.
75. Daher P, Zeidan S, Azar E, Khoury M, Melki I, Mikhael R. Right congenital diaphragmatic hernia a well-known pathology? *Pediatr Surg Int.* 2003;19(4):293-5.
76. Sherer DM, Eglinton GS, Goncalves LF, Lewis KM, Queenan JT. Prenatal color and pulsed Doppler sonographic documentation of intrathoracic umbilical vein and ductus venosus, confirming extensive hepatic herniation in left congenital diaphragmatic hernia. *Am J Perinatol.* 1996;13(3):159-62
77. Mahieu-Caputo D, Aubry MC, El Sayed M, Joubin L, Thalabard JC, Dommergues M. Evaluation of fetal pulmonary vasculature by power

- Doppler imaging in congenital diaphragmatic hernia. *J Ultrasound Med.* 2004;23(8):1011-7.
78. Sokol J, Bohn D, Lacro RV, Ryan G, Stephens D, Rabinovitch M, Smallhorn J, Hornberger LK. Fetal pulmonary artery diameters and their association with lung hypoplasia and postnatal outcome in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(5):1085-90.
79. Fuke S, Kanzaki T, Mu J, Wasada K, Takemura M, Mitsuda N, Murata Y. Antenatal prediction of pulmonary hypoplasia by acceleration time/ejection time ratio of fetal pulmonary arteries by Doppler blood flow velocimetry. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(1):228-33.
80. Nakata M, Sase M, Anno K, Sumie M, Hasegawa K, Nakamura Y, Kato H. Prenatal sonographic chest and lung measurements for predicting severe pulmonary hypoplasia in left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Early Hum Dev.* 2003;72(1):75-81.
81. Keller RL, Glidden DV, Paek BW, Goldstein RB, Feldstein VA, Callen PW, Filly RA, Albanese CT. The lung-to-head ratio and fetoscopic temporary tracheal occlusion: prediction of survival in severe left congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(3):244-9.
82. Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, Kitterman JA, Sandberg PL, Farmer DL, Lee H, Filly RA, Farrell JA, Albanese CT. A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med.* 2003;349(20):1916-24.

83. Roberts AB, Mitchell JM. Direct ultrasonographic measurement of fetal lung length in normal pregnancies and pregnancies complicated by prolonged rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(5 Pt 1):1560-6.
84. Siddiqi TA, Meyer RA, Korfhagen J, Khoury JC, Rosenn B, Miodovnik M. A longitudinal study describing confidence limits of normal fetal cardiac, thoracic, and pulmonary dimensions from 20 to 40 weeks' gestation. *J Ultrasound Med.* 1993;12(12):731-6.
85. Merz E, Miric-Tesanic D, Bahlmann F, Weber G, Hallermann C. Prenatal sonographic chest and lung measurements for predicting severe pulmonary hypoplasia. *Prenat Diagn.* 1999;19(7):614-9.
86. Duncan KR, Gowland PA, Moore RJ, Baker PN, Johnson IR. Assessment of fetal lung growth in utero with echo-planar MR imaging. *Radiology.* 1999;210(1):197-200.
87. Coakley FV, Lopoo JB, Lu Y, Hricak H, Albanese CT, Harrison MR, Filly RA. Normal and hypoplastic fetal lungs: volumetric assessment with prenatal single-shot rapid acquisition with relaxation enhancement MR imaging. *Radiology.* 2000;216(1):107-11.
88. Rypens F, Metens T, Rocourt N, Sonigo P, Brunelle F, Quere MP, Guibaud L, Maugey-Laulom B, Durand C, Avni FE, Eurin D. Fetal lung volume: estimation at MR imaging-initial results. *Radiology.* 2001;219(1):236-41.
89. Raine-Fenning N, Campbell B, Collier J, Brincat M, Johnson I. The reproducibility of endometrial volume acquisition and measurement with

- the VOCAL-imaging program. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(1):69-75.
90. Bordes A, Bory AM, Benchaib M, Rudigoz RC, Salle B. Reproducibility of transvaginal three-dimensional endometrial volume measurements with virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) during ovarian stimulation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(1):76-80.
91. Osada H, Iitsuka Y, Masuda K, Sakamoto R, Kaku K, Seki K, Sekiya S. Application of lung volume measurement by three-dimensional ultrasonography for clinical assessment of fetal lung development. *J Ultrasound Med.* 2002;21(8):841-7.
92. Sabogal JC, Becker E, Bega G, Komwilaisak R, Berghella V, Weiner S, Tolosa J. Reproducibility of fetal lung volume measurements with 3-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med.* 2004;23(3):347-52.
93. Peralta CFA. Avaliação da medida de volume pulmonar fetal obtida por meio da ultra-sonografia tridimensional [tese]. São Paulo:Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2003.
94. Dommergues M: Interruption de grossesse au troisième trimestre; in Mirlesse V (ed): Interruption de grossesses pour pathologie foetale. Paris, Flammarion, 2002, pp 47–51.
95. Phelan JP, Ahn MO, Smith CV, Rutherford SE, Anderson E. Amniotic fluid index measurements during pregnancy. *J Reprod Med.* 1987;32(8):601-4.

96. Magann EF, Doherty DA, Field K, Chauhan SP, Muffley PE, Morrison JC. Biophysical profile with amniotic fluid volume assessments. *Obstet Gynecol.* 2004;104(1):5-10.
97. Zugaib M. *Vitalidade fetal: propedêutica e avaliação*. 1ª edição. São Paulo:Atheneu; 2000.
98. Miyadahira S, Zugaib M. Avaliação da vitalidade fetal. In: Zugaib M. *Medicina Fetal*. Segunda edição. Editora Atheneu. 1997. p.130-51.
99. Bland JM, Altman DG. Comparing methods of leasurements: with plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 1995; 346: 1085-7.
100. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res* 1999; 8 (2): 135-60.
101. Bland JM, Altman DG. Applying the right statistics: analyses of measurement studies.*Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 22 (1): 85-93.
102. Conover WJ. *Practical nonparametric statistics*. 2a edição. New York: Wiley; 1980.
103. Agresti A. *Categorical data analysis*. New York: Wiley; 1990.
104. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia clínica:elementos essenciais*. 3a edição. Porto Alegre:Artes Médicas, 1996.
105. Tulenko DR. An update on ECMO. *Neonatal Netw.* 2004;23(4):11-8.

106. De Paepe ME, Carr SR, Cassese JA. Postmortem validation of imaging-derived formulas for prediction of fetal lung volume. *Fetal Diagn Ther.* 2003;18(5):353-9.