Marina Yamamoto Kiyohara

**Onfalocele fetal: associação das relações entre
o tamanho da onfalocele e circunferência
cefálica e abdominal, com morbidade e
mortalidade pós-natal**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria de Lourdes Brizot

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Kiyohara, Marina Yamamoto

Onfalocele fetal : associação das relações entre o tamanho da onfalocele e circunferência cefálica e abdominal, com morbidade e mortalidade pós-natal / Marina Yamamoto Kiyohara. -- São Paulo, 2012.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientadora: Maria de Lourdes Brizot.

Descritores: 1.Hérnia umbilical 2.Parede abdominal/anormalidades
3.Ultrassonografia 4.Diagnóstico pré-natal 5.Prognóstico

USP/FM/DBD-366/12

Dedicatória

Aos meus amados pais **Jugo Yamamoto** e **Margarida Kazue Yamamoto**, exemplos de honestidade, caráter e dedicação, responsáveis por tudo o que sou e consegui até hoje.

Ao meu primeiro amor **Leandro Yoshinobu Kiyohara**, companheiro paciente e compreensivo, com quem compartilho uma vida cheia de alegrias e realizações.

Ao meu filho **Marcos Yoshio Kiyohara**, que me tornou uma pessoa mais forte e me ensinou um novo jeito de amar.

Ao **Flávio Uemori Yamamoto**, homem forte e cuidadoso, meu eterno irmãozinho.

Agradecimentos especiais

À minha orientadora **Profa. Dra. Maria de Lourdes Brizot**,
a quem devo a serenidade e segurança com que desenvolvi este
trabalho. Tive a honra de conviver e absorver não só seus
conhecimentos técnicos, mas também ensinamentos de vida,
pautada na justiça e dedicação à família e ao trabalho.

Agradecimentos

Ao **Prof. Dr. Marcelo Zugaib**, digníssimo Professor Titular de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo apoio e oportunidade de realizar esta tese neste departamento.

Ao **Prof. Dr. Adolfo Wenjaw Liao**, por sua contribuição durante a elaboração e finalização deste trabalho, a quem admiro muito por sua inteligência e dinamismo. Obrigada pelos ensinamentos em medicina fetal, pelos conselhos valiosos, pela amizade, pela confiança e oportunidades.

À **Profa. Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco**, por sua valiosa contribuição no exame de qualificação e pelos ensinamentos transmitidos durante minha formação em Obstetrícia e Ginecologia.

À **Profa. Dra. Ana Cristina Aoun Tannuri**, por contribuir com seus conhecimentos em cirurgia pediátrica no exame de qualificação.

Ao **Dr. Javier Miguelez**, por sua avaliação cuidadosa e sugestões no exame de qualificação. Agradeço também por seus conselhos, pela amizade e ensinamentos transmitidos durante meu estágio em medicina fetal.

Ao **Prof. Dr. Mário Henrique Burlacchini de Carvalho**, pelo cuidado e atenção dispensados no exame de qualificação e pelos ensinamentos transmitidos durante minha formação em medicina fetal.

Ao **Prof. Dr. Victor Bunduki** por sua contribuição no exame de qualificação e pelos ensinamentos que adquiri em medicina fetal.

À Dra. **Luciana de Freitas Garcia**, Dra. **Estela Naomi Nishie** e Dra. **Julianny C. Nery Nakano** pela amizade e convivência sempre harmoniosa no ambulatório. Sempre me lembrarei dos nossos almoços agradáveis e descontraídos.

Às Dras. **Renata de Almeida Assunção**, **Milena Ninno Nozaki**, **Rita Alan Machado**, **Clarissa Oliveira Lamberty** e Drs. **Alexandre Massao Nozaki** e **Eduardo Pimenta**, pela amizade construída e ensinamentos transmitidos ao longo da minha formação.

Às Dras. **Lorena Mesquita**, **Helenice Julio Kang**, **Janaína D. Negrão** e **Tania S. Aidar**, amigas e companheiras do curso de medicina fetal.

À Dra. **Tatiana B. Liao**, por sua amizade, conselhos e pela confiança que sempre depositou em mim.

Aos assistentes **Dra. Eliane Azeka**, **Dra. Joelma Queiroz**, **Prof. Dr. Marco Antônio B. Lopes**, **Dr. Antônio Amorim Filho** e **Dr. Seizo Miyadahira** pelos ensinamentos em medicina fetal que adquiri durante minha formação.

A todos os **colegas e amigos da medicina fetal** pelos anos de convívio e aprendizado.

A todos os demais **assistentes da Clínica Obstétrica** por todo o conhecimento transmitido durante minha formação em Ginecologia e Obstetrícia.

Ao **Sr. Amadeu F. dos Santos** pelo convívio sempre agradável e pela ajuda indispensável nos ambulatórios da Clínica Obstétrica.

Às **Sras. Soraya Cristina F. Silva, Myriam R. Souto, Adriana Regina Festa e Claudia Vieira** pela ajuda administrativa durante a fase de aprovação e finalização desta tese.

À equipe de **enfermagem** do ambulatório e enfermaria da Clínica Obstétrica pelos anos de convívio e por estarem sempre dispostas a ajudar.

Aos **Srs. Allan Garcia, Willian Santos e Alexandre Emmanoel** pela ajuda prestada na área de informática.

À **Sra. Bárbara Rzycki**, pela correção gramatical realizada com esmero.

Às **gestantes** da Clínica Obstétrica, sempre dispostas a contribuir nos estudos desenvolvidos pela clínica, e seus recém-nascidos, motivo maior do nosso trabalho.

“Todas as vitórias ocultam uma abdicação.”
(Simone de Beauvoir)

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de símbolos

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Summary

1 Introdução	1
2 Proposição	6
3 Revisão da Literatura	8
3.1 Definição.....	9
3.2 Histórico.....	10
3.3 Embriologia.....	11
3.4 Incidência e epidemiologia	12
3.5 Diagnóstico ultrassonográfico.....	13
3.6 Malformações associadas, síndromes e anomalias cromossômicas ..	14
3.7 Fatores prognósticos pré-natais	16
3.7.1 Onfalocele isolada ou associada à malformação menor	16
3.7.2 Tamanho da onfalocele.....	18
3.7.3 Relação entre a medida da onfalocele e parâmetros biométricos ultrassonográficos	21
4 Casuística e Métodos.....	26
4.1 Delineamento da Pesquisa.....	27
4.2 Ética.....	27
4.3 Casuística	27
4.4 Método.....	28
4.4.1 Critérios de inclusão.....	28
4.4.2 Tamanho Amostral.....	28

4.4.3 Coleta de dados	29
4.4.4 Protocolo de atendimento às gestantes	29
4.4.5 Realização dos exames ultrassonográficos	31
4.4.6 Avaliação da onfalocele fetal	31
4.4.7 Datação da gestação	32
4.4.8 Variáveis analisadas na população de estudo	33
4.4.9 Análise estatística dos resultados	35
4.4.10 Caracterização da população de estudo	36
5 Resultados	37
5.1 Dados demográficos maternos.....	38
5.2 Descrição das variáveis fetais	39
5.3 Descrição das variáveis do recém-nascido	41
5.4 Comparação das variáveis maternas, fetais e do recém-nascido entre os grupos vivo e óbito pós-natal.....	42
5.5 Correlação entre a razão DO/CC, razão DO/CA e a idade gestacional ao longo da gestação	45
5.6 Determinação da melhor razão para predição dos resultados perinatais adversos.....	47
6. Discussão.....	57
7. Conclusão	71
8. Anexos	73
9. Referências	75

Lista de abreviaturas e siglas

AIG	adequado para idade gestacional
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CA	circunferência abdominal
CC	circunferência cefálica
CIV	comunicação interventricular
CO	circunferência da onfalocele
DA	diâmetro do abdome
DO	diâmetro da onfalocele
DP	desvio padrão
DUM	data da última menstruação
et al.	e outros
F	fêmur
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC _{95%}	intervalo de confiança de 95%
IG	idade gestacional
LR	<i>likelihood ratio</i> (razão de verossimilhança)
M	média
N	quantidade de casos
NR	não relatado
NPP	nutrição parenteral
O	onfalocele
OEIS	<i>Omphalocele, Exstrophy of the Bladder, Imperforate anus, Spinal defects</i>
OF	óbito fetal
OG	onfalocele gigante
ONN	óbito neonatal
OR	odds ratio

PIG	pequeno para a idade gestacional
RN	recém-nascido
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
sem	semanas
USG	ultrassonografia
UTI	unidade de terapia intensiva
VE	ventrículo esquerdo
VPN	valor preditivo negativo
VPP	valor preditivo positivo

Lista de símbolos

g	gramas
MHz	mega hertz
mm	milímetro
p	nível descritivo de probabilidade
=	igual
%	porcento
$\geq$	maior ou igual
<	menor
$\pm$	mais ou menos

Lista de figuras

- Figura 1** Apresentação clínica da onfalocele em recém-nascido. Observa-se defeito da parede abdominal localizado na base do cordão umbilical, recoberto por membrana 10
- Figura 2** Aspecto ultrassonográfico da onfalocele no segundo trimestre da gestação. Observa-se corte do plano transverso do abdômen fetal, com massa adjacente à parede abdominal anterior (O), recoberta por membrana. As setas representam a abertura da parede abdominal com exteriorização do fígado 13
- Figura 3** Demonstração da técnica para medida dos diâmetros transversos da onfalocele e do abdômen fetal. Imagem, de feto com 29 semanas e 6 dias, observa-se corte do plano transverso do abdômen, demonstrando a abertura da parede abdominal (setas) e todo saco herniário (O). Os calipers número 1 e 2 representam os diâmetros anteroposterior e transversos do abdome. Os calipers número 3 e 4 representam os diâmetros transversos e anteroposteriores da onfalocele 32

Lista de tabelas

Tabela 1	Resumo dos estudos ultrassonográficos que permitiram avaliar a associação entre o tamanho da onfalocele e eventos adversos pós-natais	25
Tabela 2	Distribuição da quantidade de gestações, cor da pele e via de parto entre as gestantes de fetos portadores de onfalocele isolada ou associada à malformação	39
Tabela 3	Idade gestacional e diâmetro médio da onfalocele fetal na primeira e última ultrassonografias.....	40
Tabela 4	Gênero e sobrevivência dos recém-nascidos com onfalocele isolada ou associada à malformação menor	41
Tabela 5	Comparação dos grupos óbito pós-natal e vivo quanto às variáveis ultrassonográficas entre fetos com onfalocele isolada ou associada à malformação menor	42
Tabela 6	Comparação dos grupos óbito pós-natal e vivo quanto às variáveis do recém-nascido dos casos com onfalocele isolada ou associada à malformação menor	44
Tabela 7	Predição de óbito pós-natal de acordo com as razões DO/CA e DO/CC em 48 casos de onfalocele fetal	51
Tabela 8	Evolução dos casos de onfalocele fetal que resultaram em óbito pós-natal	53
Tabela 9	Comparação das variáveis dos recém-nascidos com onfalocele fetal isolada ou associada à malformação menor em todas as idades gestacionais no grupo geral, no grupo com $DO/CA \geq 0,263$ e no grupo com $DO/CA < 0,263$	54
Tabela 10	Comparação das variáveis dos recém-nascidos com onfalocele fetal isolada ou associada à malformação menor até 31 semanas de gestação no grupo geral, no grupo com $DO/CA \geq 0,263$ e no grupo com $DO/CA < 0,263$	55

Lista de gráficos

Gráfico 1	Distribuição da razão DO/CA obtida em todas as avaliações ultrassonográficas em função da idade gestacional nos 48 casos de onfalocele fetal isolada ou associada à malformação menor	45
Gráfico 2	Distribuição da razão DO/CC obtida em todas as avaliações ultrassonográficas em função da idade gestacional nos 48 casos de onfalocele fetal isolada ou associada à malformação menor	46
Gráfico 3	Curva ROC da razão DO/CA das primeiras avaliações ultrassonográficas e das avaliações até 31 semanas para predição de óbito pós-natal nos casos de onfalocele fetal isolada ou associada à malformação menor	47
Gráfico 4	Curva ROC da razão DO/CC das primeiras avaliações ultrassonográficas e das avaliações até 31 semanas para predição de óbito pós-natal nos casos de onfalocele fetal isolada ou associada à malformação menor	48
Gráfico 5	Distribuição da razão DO/CA em função da idade gestacional nas primeiras avaliações ultrassonográficas dos casos de onfalocele fetal isolada ou associada à malformação menor	49
Gráfico 6	Distribuição da razão DO/CC em função da idade gestacional nas primeiras avaliações ultrassonográficas dos casos de onfalocele fetal isolada ou associada à malformação menor	50

Resumo

Kiyohara MY. *Onfalocele fetal: associação das relações entre o tamanho da onfalocele e circunferência cefálica e abdominal, com morbidade e mortalidade pós-natal*. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

Objetivos: Examinar a associação das relações entre o tamanho da onfalocele e parâmetros biométricos fetais, como a circunferência cefálica e abdominal, com mortalidade e morbidade pós natais. **Métodos:** Estudo retrospectivo envolvendo 48 gestações únicas com onfalocele fetal que apresentavam cariótipo normal e sem malformações graves. O diâmetro médio da onfalocele fetal obtido no primeiro exame ultrassonográfico foi estimado. A razão entre o diâmetro da onfalocele e a circunferência cefálica (DO/CC) ou circunferência abdominal (DO/CA) foi correlacionada com óbito pós-natal, necessidade de intubação no primeiro dia de vida, tempo de intubação oro-traqueal, cirurgia em dois tempos ou com uso de tela sintética, reoperação, tempo de nutrição parenteral, início da dieta oral e tempo de internação. **Resultados:** A razão DO/CA diminui com o decorrer da gestação e a razão DO/CC aumenta, mas ambos de forma não significativa. A razão $DO/CA \geq 0,263$ é a que apresenta melhor desempenho para predição do óbito pós-natal, com sensibilidade de 72,7%, especificidade de 75,7%, valor preditivo positivo de 47,1% e valor preditivo negativo de 90,3%. Limitando-se a análise dos casos até 31 semanas observa-se melhora do desempenho da razão $DO/CA \geq 0,263$, com sensibilidade de 100%, especificidade de 78,6%, valor preditivo positivo de 57,1% e valor preditivo negativo de 100%. A relação $DO/CA \geq 0,263$ mostrou correlação com maior necessidade de intubação orotraqueal no primeiro dia de vida, introdução tardia da dieta oral e cirurgia em dois tempos ou com uso de tela sintética. **Conclusão:** Em onfalocele isolada ou associada à malformação menor, a razão $DO/CA \geq 0,263$ foi o melhor parâmetro biométrico para predição de mortalidade e morbidade pós-natal.

Descritores: hérnia umbilical; parede abdominal/anormalidades; ultrassonografia; diagnóstico pré-natal; prognóstico.

Summary

| Kiyohara MY. Fetal omphalocele: association of omphalocele size to head circumference and abdominal circumference ratio with postnatal morbidity and mortality. [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2012.

Objective: To examine the association of omphalocele size to fetal biometry parameters ratio with postnatal mortality and morbidity. **Methods:** Retrospective analysis of 48 singleton pregnancies with ultrasound diagnosis of fetal omphalocele with normal karyotype and no severe malformations associated. Fetal omphalocele mean diameter acquired in the first ultrasound examination was estimated. Omphalocele diameter to head circumference (OD/HC) and abdominal circumference (OD/AC) ratio was correlated to postnatal death, need for intubation in the first day of life, time of mechanical ventilation, two step surgery or use of mesh, reoperation, parenteral feeding, time to first oral feeding, first hospital discharge. **Results:** Although not significantly, OD/AC ratio decreases with gestational age and OD/HC ratio increases with gestational age. OD/AC ratio ≥ 0.263 presents the best performance to predict postnatal death with sensitivity (S) of 72.7%, specificity (E) of 75.7%, positive predictive value (PPV) of 47.1% and negative predictive value (NPV) of 90.3%. An improvement in the prediction of postnatal death was observed when analyzed OD/AC ratio ≥ 0.263 in gestational ages below 31 weeks with S = 100%, ES = 78.6%, PPV = 57.1% and NPV = 100%. A positive correlation between OD/AC ratio ≥ 0.263 and need for intubation in the first day of life, two step surgery or use of mesh and time to first oral feeding was observed. **Conclusion:** In isolated fetal omphalocele, or associated to minor malformation, OD/AC ratio ≥ 0.263 was the best biometric parameter to predict postnatal mortality and morbidity.

Key words: abdominal hernia, abdominal wall/abnormalities; ultrasound; prenatal diagnosis; prognosis.

1 INTRODUÇÃO

A onfalocele é um dos defeitos mais comuns da parede abdominal de neonatos, com incidência que varia de um a cada 4000 a 6000 nascidos vivos. Nesta malformação observa-se um defeito da linha média da parede abdominal no qual o conteúdo abdominal exteriorizado está envolto por um saco membranoso contíguo ao cordão umbilical. Este saco é formado por uma membrana interna de peritônio e outra externa de âmnio e pode conter intestino, estômago e/ou fígado ^(1, 2).

A onfalocele pode ser diagnosticada por meio de ultrassonografia antenatal, já no primeiro trimestre da gestação ⁽³⁾, com taxas de detecção que podem variar de 25 a 100%, dependendo do local em que o exame é realizado, do operador, do aparelho utilizado e da idade gestacional ^(2, 4). Essa malformação está frequentemente associada a outras anomalias fetais, tanto sindrômicas, estruturais, quanto cromossômicas; e essa associação é o principal determinante da evolução perinatal. Lakasing et al., em estudo retrospectivo envolvendo 445 casos de onfalocele diagnosticados no período antenatal, demonstram que menos de 10% dos neonatos são submetidos à cirurgia reparadora ⁽⁵⁾. Do mesmo modo, estudos que avaliam o diagnóstico pré-natal relatam resultados pós-natais desfavoráveis, demonstrando que o espectro dos casos diagnosticados nesse período é diferente daqueles que

se apresentam ao nascimento, o que é fundamental para o correto aconselhamento dos pais. ^(4, 6)

A onfalocele é associada à alteração do cariótipo fetal, malformações múltiplas ou síndromes genéticas em 66 a 81% dos casos ^(5, 7). O cariótipo fetal encontra-se alterado em 24 a 56% dos casos e as principais alterações cromossômicas são a trissomia do cromossomo 18 e a trissomia do cromossomo 13 ^(2, 8-10). Quando associada ao achado de macrosomia e macroglossia, a onfalocele pode fazer parte da Síndrome de Beckwith-Wiedemann ⁽¹¹⁾. Outras síndromes associadas à onfalocele são: Pentalogia de Cantrel, anomalia complexa de parede abdominal e membros, e síndrome OEIS (*Omphalocele, Exstrophy of the Bladder, Imperforate anus, Spinal defects*) ^(9, 10). Apesar disso, quando a onfalocele é um achado isolado, o prognóstico dos fetos geralmente é bom, com taxa de sobrevivência após cirurgia de mais de 90%, segundo alguns estudos ⁽¹²⁻¹⁵⁾. No entanto, defeitos grandes estão associados com o aumento da morbidade pós-natal, especialmente com complicações respiratórias decorrentes de hipoplasia pulmonar e necessidade de fechamento abdominal em etapas ^(16, 17).

As onfaloceles são classificadas como pequenas (sem incluir o fígado), gigantes (incluindo o fígado) e rotas ⁽¹⁷⁾. Outras propostas apresentadas na literatura a classificam em pequenas (<5cm), grandes (>5cm) e gigantes (contendo todo fígado) ⁽¹⁴⁾, ou como gigantes aquelas que contêm mais do que 75% do fígado em seu interior ⁽¹⁸⁾ ou medem mais do que 5cm ^(19, 20). Poucos estudos investigam a associação entre o tamanho da onfalocele no período pré-natal e o prognóstico neonatal, não existindo

padronização na classificação da onfalocele, o que dificulta a comparação dos resultados apresentados pelos estudos ^(4, 14, 17, 18, 21-24).

Recentemente, dois estudos descrevem a razão entre a medida da onfalocele e parâmetros biométricos fetais para predição do prognóstico pós-natal ^(4, 24). Kleinrouweler et al. demonstram que a relação entre a circunferência da onfalocele e a circunferência abdominal (CO/CA) é preditiva para herniação do fígado, insuficiência respiratória e tipo de cirurgia reconstrutiva ⁽⁴⁾. Montero et al. demonstram que a razão entre o diâmetro da onfalocele e quaisquer outros parâmetros biométricos fetais (comprimento do fêmur, circunferência abdominal, circunferência cefálica) têm valor mais adequado para predizer o fechamento primário do defeito em comparação com a definição de onfalocele gigante, independente da relação escolhida ⁽²⁴⁾. No entanto, estes estudos foram fundamentados quantidade reduzida de casos, incluindo em sua casuística fetos com malformações graves e se concentraram na predição do fechamento cirúrgico e não na sobrevida e morbidade pós-natal ^(4, 24).

Na literatura ^(14, 17, 18) não há padronização quanto a classificação do tamanho da onfalocele e todos os estudos, além de terem casuísticas com quantidade reduzida de casos, avaliam as relações da onfalocele com medidas biométricas fetais por meio de imagens gravadas. Desta forma, é necessária a realização de estudos maiores com medidas prospectivas da razão entre a onfalocele e os parâmetros biométricos fetais para esclarecer a real importância destas relações na predição do desfecho dos fetos com onfalocele isolada.

No setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, desde 1996 é realizada rotineiramente a medida da onfalocele em todas as avaliações ultrassonográficas fetais. Ademais este é um serviço de referência e foi observada a necessidade de avaliar os casos, para preencher a lacuna existente na literatura em relação aos aspectos: tamanho da onfalocele e prognóstico pós-natal.

2 PROPOSIÇÃO

O presente estudo envolve fetos com onfalocele isolada ou associada a malformações menores e tem como objetivo:

Examinar a associação das relações entre o tamanho da onfalocele e parâmetros biométricos fetais, como a circunferência cefálica e abdominal, com morbidade e mortalidade pós-natal.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Definição

Onfalocele é o defeito da linha média da parede abdominal através da qual os órgãos abdominais ficam expostos. Esse defeito, que é coberto por uma membrana constituída de peritônio, tecido conectivo e âmnio, geralmente localiza-se na base do cordão umbilical, e o cordão fica inserido em sua extremidade (Figura 1)⁽⁴⁾.

Esse defeito pode ser classificado segundo sua dimensão e conteúdo herniado. Aquele considerado grande ou gigante está associado ao pior prognóstico pós-natal. No entanto, não existe consenso sobre a melhor forma de definir a onfalocele gigante. Kamata et al. (1996)⁽¹⁷⁾ classificam a onfalocele de tamanho reduzido (daqui para frente denominada 'pequena') ou de volume excessivamente grande (daqui para frente denominada 'gigante') dependendo da presença ou não do fígado em seu interior, e em íntegra ou rota. Biard et al. (2004)⁽¹⁸⁾, por exemplo, classificam a onfalocele como gigante quando a maior parte do fígado está exteriorizada (>75%), não levando em consideração a sua dimensão.

Figura 1: Apresentação clínica da onfalocele em recém-nascido. Observa-se defeito da parede abdominal localizado na base do cordão umbilical, recoberto por membrana. (Fonte: HCFMUSP)

3.2 Histórico

A primeira descrição da onfalocele foi feita por Ambroise Pare, em 1634, portanto já era conhecida no século XVI ⁽⁷⁾. Os primeiros relatos de sucesso no tratamento da onfalocele foram descritos por Hey, em 1803, e por Hamilton, em 1806 ⁽²⁵⁾.

Em 1904, Ballantyne (apud Mayer et al., 1980) ⁽⁷⁾ usou o termo gastrosquise para se referir a todos os defeitos da parede abdominal, com exceção da hérnia fisiológica do cordão umbilical. No entanto, somente em 1953, Moore e Stokes estabeleceram o critério atual de classificação para distinguir a onfalocele da gastrosquise ⁽²⁵⁾.

O primeiro diagnóstico antenatal de onfalocele por ultrassonografia foi realizado em 1978 ⁽²⁶⁾. Atualmente, com o aperfeiçoamento dos aparelhos de ultrassonografia e sua ampla utilização no primeiro trimestre da gestação para a realização do exame de rastreamento de síndrome de Down, o diagnóstico da onfalocele pode ser feito precocemente ⁽⁵⁾.

3.3 Embriologia

Durante a quarta semana do desenvolvimento embrionário, ocorre rápido aumento na proliferação do neuroectoderma, assim como do mesoderma subjacente, de modo que o embrião passa da forma de disco para a cilíndrica. Ao mesmo tempo ocorre a morte celular por apoptose na região do anel umbilical, com diminuição do crescimento neste local ⁽²⁷⁾. Em seguida, o disco embrionário se curva em direção ao anel umbilical, de modo que o tórax e a parte inferior do abdômen adquiram a posição ventral. O encurvamento do embrião também envolve a migração do mesoderma. O mesoderma extraembrionário forma quatro discos: o disco cefálico, dois discos laterais e o disco caudal. Os quatro discos se fecham sobre a superfície ventral do embrião e juntos originam a parede anterior do tórax e abdome, assim como o esterno, parte do diafragma e a membrana cloacal. O ápice dos quatro discos forma o anel umbilical, que atua como uma zona de transição entre a parede abdominal e o âmnio. Finalmente, no final da décima semana, os tecidos epiteliais de ambos os lados do embrião se encontram e se fundem na linha média, deixando apenas os vasos umbilicais na região do anel umbilical ⁽²⁸⁾.

A gênese da onfalocele ainda não é bem entendida. As onfaloceles classificadas como grandes são caracterizadas por presença de

grande parte do fígado dentro do saco herniário, parecem ser resultado do desenvolvimento deficiente dos discos laterais do mesoderma embrionário, que resulta em falha do fechamento da parede abdominal. Como consequência, a musculatura e a aponeurose não se fundem, por isso ocorre o defeito característico na linha média, geralmente na base da inserção do cordão, recoberto por um saco formado por âmnio e peritônio, que contem no seu interior órgãos abdominais herniados ⁽¹⁴⁾. Nos defeitos de dimensões reduzidas, o fígado não fica exteriorizado, apenas as alças intestinais encontram-se fora da cavidade abdominal. Essas onfaloceles pequenas têm sido atribuídas à falha do fechamento dos discos laterais ou à falha do retorno do intestino para a cavidade abdominal após 12 semanas de gestação ⁽²⁹⁻³¹⁾.

3.4 Incidência e epidemiologia

Conforme Moore e Persaud (2004)⁽³¹⁾ a herniação do intestino para o cordão umbilical ocorre em cerca de um a cada 5.000 nascimentos, e a do fígado junto com o intestino de um a cada 10.000 nascimentos. Sua ocorrência parece ser mais comum em filhos de mulheres nos extremos da idade reprodutiva, especialmente naquelas com idade avançada. Em mulheres abaixo de 20 anos de idade e acima de 40 anos, o risco relativo para onfalocele comparado com a população geral é de 2,45 (IC_{95%}: 1,22-4,86) e 8,76 (IC_{95%}: 4,02-19,32), respectivamente ⁽¹⁵⁾.

3.5 Diagnóstico ultrassonográfico

O diagnóstico conclusivo de onfalocele não pode ser feito antes da resolução da hérnia umbilical fisiológica, que ocorre após 12 semanas de gestação ⁽²⁾. No entanto, pode ser feito precocemente quando o fígado está exteriorizado, uma vez que a herniação do fígado nunca é um achado fisiológico. O diagnóstico ultrassonográfico baseia-se no achado de uma massa adjacente à parede abdominal anterior, que representa a herniação do fígado e/ou intestino, envolta por uma membrana conectada, em sua extremidade, ao cordão umbilical (Figura 2) ⁽³⁴⁾.

Figura 2: Aspecto ultrassonográfico da onfalocele no segundo trimestre da gestação. Observa-se corte do plano transverso do abdômen fetal, com massa adjacente à parede abdominal anterior (O), recoberta por membrana. As setas representam a abertura da parede abdominal com exteriorização do fígado. (Fonte: HCFMUSP)

3.6 Malformações associadas, síndromes e anomalias cromossômicas

A onfalocele geralmente ocorre de forma esporádica e sua etiologia é desconhecida, apesar de relatos de casos familiares decorrentes de doenças autossômicas dominantes, recessivas e ligadas ao cromossomo X^(35, 36).

A presença de malformações associadas, nos casos de onfalocele, varia de 30 a 70% e anomalias cromossômicas podem ocorrer em 10 a 50% dos casos^(15, 22). Essas alterações têm sido associadas ao mau prognóstico pós-natal. A malformação associada, mais comum nos casos de onfalocele, é o defeito cardíaco. Outras anomalias encontradas são alterações do sistema nervoso central, deformidades das extremidades, alterações gênito-urinárias, espinha bífida, anomalias gastrointestinais e fendas faciais^(7, 15, 22, 37).

Hughes et al. (1989)⁽²¹⁾ referem 100% de mortalidade nos casos de onfalocele associada à malformação grave. Heider et al. (2004)⁽²²⁾ relatam mortalidade neonatal de 45% dos casos, associados à malformação grave e cariótipo normal.

Por outro lado, Nicholas et al. (2009)⁽²³⁾ não encontram associação entre presença de outras anomalias fetais com desfecho adverso pós-natal, que incluiu óbito, tempo prolongado de hospitalização, necessidade de duas ou mais cirurgias, dificuldades de alimentação e sepse.

A presença de malformações múltiplas e onfaloceles pequenas, que contém apenas intestino no seu interior, têm sido associadas com anomalias cromossômicas. As alterações cromossômicas geralmente encontradas

são: trissomia do cromossomo 18, trissomia do cromossomo 13, trissomia do cromossomo 21, síndrome de Turner e triploidia (69XXX) ^(10, 38).

A onfalocele pode estar associada a diversas síndromes, dentre elas a Síndrome de Beckwith-Wiedemann. Trata-se de uma desordem rara, congênita do crescimento e caracterizada por: onfalocele, macrossomia, macroglossia, visceromegalia, hemi-hiperplasia, malformações renais e tumores embrionários. Esta síndrome afeta um em cada 14.000 nascimentos e sua ocorrência, na maior parte dos casos, é esporádica ^(11, 39).

Pode-se suspeitar da existência da Síndrome de Beckwith-Wiedemann no segundo trimestre da gestação se for encontrada macroglossia, macrossomia, onfalocele, polidrâmnio, aumento da circunferência abdominal, ou aumento do fígado ou rim ⁽³⁹⁾. Alguns casos podem evoluir para óbito, decorrente de complicações da prematuridade, hipoglicemia, cardiomiopatia, macroglossia ou tumores ⁽¹¹⁾. Após a infância, complicações não são frequentes e o desenvolvimento geralmente é normal ⁽³⁹⁾.

3.7 Fatores prognósticos pré-natais

3.7.1 Onfalocele isolada ou associada à malformação menor

A presença de onfalocele isolada tem sido associada a bom resultado pós-natal, quando se excluem os casos de prematuridade. Com os avanços da técnica de ultrassonografia, a identificação de anomalias menores, que sozinhas não requerem reparo cirúrgico ou alteram a morbidade pós-natal, tornou-se mais frequente e este fato não parece aumentar a morbidade pós-natal nos casos associados à onfalocele ⁽³⁰⁾.

Mayer et al. (1980)⁽⁷⁾, em estudo retrospectivo que inclui 28 casos de onfalocele, relatam sobrevida de 94% quando excluídas as alterações cromossômicas e defeitos cardíacos graves.

Hughes et al. (1989)⁽²¹⁾ correlacionam a presença de onfalocele isolada ou associada à malformação menor e prognóstico pós-natal favorável. Nesse estudo, todos os fetos que apresentaram diagnóstico pós-natal final de onfalocele isolada (sete casos) ou associada à malformação menor (dois casos) sobreviveram. Estas últimas foram: útero bicornio e comunicação interventricular (CIV) de tamanho reduzido.

Axt et al. (1999)⁽⁴⁰⁾ referem estudo retrospectivo realizado no Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Universidade de Homburg/Saar (Alemanha), no período de 1989 a 1997 no qual encontraram 26 casos de onfalocele, dos quais sete (27%) apresentavam cariótipo alterado, oito (31%) normal, mas com malformações graves, três (11%) com cariótipo normal com malformações menores e oito

(31%) apresentavam onfalocele isolada. As malformações menores encontradas foram: sindactilia; artéria umbilical única; e, hipoplasia da artéria ilíaca comum esquerda. Todos os casos isolados ou associados à malformações de menor importância nasceram vivos (11 casos) e foram submetidos ao reparo cirúrgico logo após o nascimento, com sobrevida de 82% (dois casos de óbito pós-natal).

Mustafá et al. (2001)⁽⁴¹⁾, em pesquisa retrospectiva realizada na mesma instituição que o presente estudo, entre 1992 e 2000, também encontram bom prognóstico fetal em casos isolados. No grupo de pacientes estudados, a sobrevida foi de 80% (dois óbitos em 10 casos).

Heider et al. (2004)⁽²²⁾, em coorte retrospectivo, encontram 25 casos (69%) de onfalocele isolada ou associada à malformação menor dentre os 36 casos estudados. Neste grupo, houve apenas um caso de óbito fetal com 31 semanas. Todos os demais foram submetidos à correção cirúrgica e sobreviveram (96%).

Porter et al. (2009)⁽³⁰⁾ realizam estudo retrospectivo com todos os casos de onfalocele diagnosticados por ultrassonografia em uma única instituição, no período de outubro de 1988 a fevereiro de 2002. Foram encontrados 65 casos, subdivididos em três categorias, de acordo com os achados ultrassonográficos pré-natais: onfalocele isolada com cariótipo normal (13 casos), onfalocele associada à malformação menor com cariótipo normal (seis casos) e onfalocele associada a malformações múltiplas (41 casos), dos quais 18 tinham o cariótipo alterado. Cinco casos diagnosticados com onfalocele isolada à ultrassonografia não foram avaliados nesse grupo por não terem cariótipo ou fetoscopia normal. As anomalias menores encontradas foram: pielectasia, rins ecogênicos,

hidronefrose e artéria umbilical única. Dos 19 fetos com onfalocele isolada ou associada à malformação menor, três foram submetidos à interrupção da gestação e cinco tiveram achado de malformação associada ou síndrome no pós-natal (quatro casos) ou após fetoscopia (um caso). Doze fetos com diagnóstico pós-natal confirmado de onfalocele isolada ou associada à malformação menor nasceram vivos. Sete foram submetidos à correção primária e dois à correção por etapas com uso de silo, e todos sobreviveram (75%). Em três casos a cirurgia reparadora não foi realizada e todos evoluíram para óbito na primeira semana de vida, decorrente de complicações da prematuridade (25%).

3.7.2 Tamanho da Onfalocele

Alguns estudos citados abaixo associam a presença de onfalocele grande e/ou rota com pior prognóstico neonatal.

Kamata et al. (1996)⁽¹⁷⁾ realizam estudo retrospectivo de 1982 a 1994 e avaliam os casos com diagnóstico pré-natal de onfalocele. Neste estudo foram excluídos os casos de gêmeos unidos, hipoplasia de ventrículo esquerdo (VE), uropatia obstrutiva e alterações cromossômicas, e classificam: onfalocele rota (herniação do conteúdo abdominal com membrana rota), onfalocele gigante (OG) (presença do fígado exteriorizado sob uma membrana íntegra) e onfalocele pequena (ausência de fígado exteriorizado). No período foram descritos 31 casos: sete onfaloceles rotas (cinco com malformações associadas), 12 onfaloceles gigantes (seis com malformações associadas) e 12 onfaloceles pequenas (10 com malformações associadas). A presença de onfalocele rota foi associada ao pior prognóstico fetal, e seis dos sete recém-nascidos evoluíram para

óbito. Nos dois outros grupos foram observados cinco óbitos, quatro deles apresentavam malformações associadas.

Biard et al. (2004)⁽¹⁸⁾ realizam estudo retrospectivo para avaliar o resultado pós-natal de 17 casos de OG diagnosticados no serviço, entre 1996 e 2001. A OG foi definida como uma herniação abdominal grande recoberta por membrana que contem a maior parte do fígado (>75%). Excluindo os casos de interrupção de gestação e perda de seguimento (sete casos), constata-se dois óbitos fetais e oito nascidos vivos, com dois óbitos no pós-natal (sobrevivida de 75%). Todos os recém-nascidos necessitaram de intubação ao nascimento e quatro dos seis sobreviventes (66%) evoluíram com insuficiência respiratória, com média de tempo de ventilação mecânica de 76 dias. Os quatro pacientes que evoluíram com insuficiência respiratória também apresentaram problemas alimentares, e foi necessária nutrição parenteral, em média, por 63,8 dias e foi introduzida dieta oral, em média, com 304 dias.

Heider et al. (2004)⁽²²⁾ em estudo retrospectivo em uma única instituição, realizado no período de 1988 a 2001, avaliam o resultado neonatal de casos de onfalocele com cariótipo normal. Foram selecionados os casos com cariótipo normal que atingiram 20 semanas de gestação, e excluídos os gêmeos unidos e os submetidos à interrupção da gestação, totalizando 36 casos (11 casos associados à malformação grave). A presença de fígado fora da cavidade abdominal foi observada em 27 dos 36 casos, e foi associada a taxas menores de fechamento primário do defeito abdominal ($p < 0,04$). No entanto, este achado não foi associado ao aumento da morbidade neonatal (tempo prolongado de internação, ventilação mecânica, nutrição parenteral e óbito neonatal).

Patel et al. (2009)⁽¹⁴⁾ realizam estudo retrospectivo no período de 2002 a 2007, analisando todos os casos de onfalocele com diagnóstico pré-natal e confirmação pós-natal, totalizando 88 casos, classificados em: onfalocele pequena (defeito <5cm); grande (defeito >5cm); e, gigante (quando o fígado encontrava-se completamente exteriorizado para dentro do saco herniário). A onfalocele foi considerada isolada, quando não se identificavam alterações morfológicas, e do cariótipo fetal. Dos 88 casos, apenas 33 nasceram vivos, no entanto, cinco evoluíram para óbito antes da correção cirúrgica, todos associados a malformações graves. Dos 28 casos candidatos à cirurgia reparadora, 14 foram classificados como onfalocele pequena e 14 como onfalocele grande. Todos os casos de onfalocele pequena eram isolados e foram submetidos à correção primária do defeito e sobreviveram. Dos 14 casos de onfalocele grande, quatro foram submetidos à correção primária, nove necessitaram de colocação de silo com correção definitiva em segundo tempo e um caso foi tratado de forma conservadora. Neste grupo três casos que necessitaram de silo evoluíram para óbito, todos eles prematuros, com onfalocele gigante rota e com malformação associada. Os demais casos tiveram uma boa evolução pós-natal, sendo que três apresentavam onfalocele isolada.

Nicholas et al. (2009)⁽²³⁾ realizam estudo retrospectivo para determinar quais variáveis pré-natais estão relacionadas com o desfecho pós-natal desfavorável. Foram identificados no banco de dados do serviço todos os casos de onfalocele diagnosticados por ultrassonografia antes de 24 semanas de gestação. Os casos foram separados em dois grupos de acordo com a presença ou não dos desfechos adversos seguintes: óbito; tempo prolongado de hospitalização (tempo >70 dias); necessidade de mais do que duas cirurgias reparadoras; dificuldade de alimentação (necessidade de

sonda nasogástrica ou nutrição parenteral na alta); sepsis; e, atresia gastrointestinal. As variáveis pré-natais ultrassonográficas analisadas foram: presença de outras malformações; exteriorização do fígado; restrição de crescimento fetal; polidrâmnio; hidropsia; e, idade gestacional no diagnóstico <17 semanas e <20 semanas. Dos 75 casos encontrados, a maioria terminou em abortamento ou tinha aneuploidia, e destes 75, 33 pacientes foram encaminhados para avaliação e subdivididos em: 15 casos no grupo com desfecho adverso e 18 no grupo sem desfecho adverso. O único fator que estava associado a eventos adversos foi o da exteriorização do fígado ($p=0,03$). Após análise multivariada, apenas a exteriorização do fígado foi preditivo para o evento neonatal adverso, e para este modelo a área abaixo da curva ROC foi de 0,74.

3.7.3 Relação entre a medida da onfalocele e parâmetros biométricos ultrassonográficos

Hughes et al. (1989)⁽²¹⁾ realizam estudo retrospectivo para avaliar, entre outros, a associação da medida da onfalocele com o prognóstico fetal. Foram encontrados 46 casos de fetos com onfalocele no período de 1980 a 1989, excluindo-se aqueles de anomalia complexa de parede abdominal e membros. Os autores utilizam a razão entre o maior diâmetro transversal da onfalocele (O) e o diâmetro transversal do abdome no nível da veia umbilical (DA). Dos 46 casos, apenas 22 nasceram vivos, 15 apresentavam malformações associadas, com 12 óbitos pós-natais (todos associados a malformações). Seis dos 10 sobreviventes apresentavam a razão $O/DA > 0,6$ e destes dois tinham a onfalocele maior do que 10cm no dia do nascimento.

Não houve correlação entre a razão O/DA com a mortalidade neonatal ($p=0,65$).

Montero et al. (2011)⁽²⁴⁾, realizam coorte retrospectiva em que comparam o desempenho da razão entre diâmetro da onfalocele e parâmetros biométricos ultrassonográficos fetais, com as definições prévias de onfalocele gigante, na predição do fechamento primário da parede. Nesse estudo, realizado entre 2003 e 2010, foram identificados 25 casos com diagnóstico pré-natal de onfalocele candidatos à cirurgia reparadora. As medidas ultrassonográficas coletadas foram as seguintes: diâmetro da onfalocele (DO); circunferência abdominal (CA); circunferência cefálica (CC); e, comprimento do fêmur (F). O diâmetro da onfalocele fetal foi definido como valor máximo no plano transversal, ao nível da sua inserção abdominal. Para diagnóstico de onfalocele gigante os autores utilizaram as definições: onfalocele ≥ 4 cm antes de 24 semanas de gestação; onfalocele > 4 cm em qualquer idade gestacional; onfalocele ≥ 5 cm antes de 24 semanas; onfalocele ≥ 5 cm em qualquer idade gestacional; e, onfalocele que contem o fígado. O desfecho primário foi definido como impossibilidade de realizar a correção primária da onfalocele no período neonatal. Os desfechos secundários foram: tempo de internação na UTI neonatal; tempo de introdução da dieta oral; tempo de ventilação mecânica; quantidade de cirurgias antes de um ano de vida; e, óbito neonatal. Os autores analisaram, então, as razões seguintes: DO/CC, DO/CA e DO/F, e para cada uma delas foi gerada uma curva ROC para identificar o melhor valor de coorte para predição do desfecho primário. A razão $DO/CC \geq 0,21$ foi

o melhor valor preditivo da impossibilidade de fechamento primário da onfalocele ($OR=7,7$; $IC_{95\%}$: 1,3-45), seguida da razão $DO/CA \geq 0,24$. A designação onfalocele gigante, independente de sua definição, foi a que apresentou pior predição do desfecho primário. Quando é aplicada a razão $DO/CC \geq 0,21$ neste grupo de estudo, os autores observam diferenças significativas quanto à morbidade neonatal que inclui: tempo de permanência na UTI por mais de 58 dias; tempo para introdução da dieta oral >21 dias; e, necessidade de ventilação mecânica por mais de 31 dias.

Kleinrouweler et al. (2011)⁽⁴⁾, em estudo retrospectivo realizado entre 1995 e 2006, identificam todos os casos de onfalocele com diagnóstico pré-natal, dividindo-os nos grupos seguintes: isoladas; cariótipo alterado; sindrômicos; e, malformações múltiplas. A razão entre a circunferência da onfalocele (CO) e a circunferência abdominal (CA) é calculada e relacionada com os desfechos seguintes: herniação do fígado; tipo de parto; necessidade de ventilação mecânica por mais de 24h (insuficiência respiratória); e, tipo de cirurgia (correção imediata ou tratamento conservador com cirurgia tardia). Estes autores identificam 88 casos: 21 (24%) isolados; 44 (50%) com cariótipo alterado; nove (10%) sindrômicos; e, 14 (16%) com malformações múltiplas. Do total, apenas 15 crianças (13 com onfalocele isolada e dois com múltiplas malformações) são candidatas à cirurgia reparadora. A razão $CO/CA > 0,62$ foi relacionada com a herniação do fígado (sensibilidade 87%; especificidade 90%) e a razão $CO/CA > 0,66$ com a insuficiência respiratória (sensibilidade 67%; especificidade 78%). Os autores não encontram associação com o tipo de parto e referem que a correlação com o tipo de cirurgia não foi possível por causa da quantidade reduzida de casos. No entanto, todos os

casos submetidos à correção primária tiveram a razão $CO/CA < 0,57$, enquanto o grupo submetido à correção tardia teve esta razão $> 0,75$ ⁽⁴⁾.

A Tabela 1 apresenta estudos existentes na literatura que avaliam o tamanho da onfalocele no exame ultrassonográfico, em relação ao prognóstico pós-natal.

Tabela 1: Resumo dos estudos ultrassonográficos que permitiram avaliar a associação entre o tamanho da onfalocele e eventos adversos pós-natais.

Estudo	N	Grupo de estudo	IG no parto (semanas)	Desfecho	Tamanho da onfalocele	Associação com desfecho adverso
Hughes et al., 1989	46	22 Malformação maior: 10 Alteração cromossômica: 3 Malformação menor: 2 Isolada: 7	NA	Vivo: 10 ONN: 10 Aborto: 1 OF: 1	DO / DA > 0,6	Sem associação com mortalidade.
Kamata et al., 1996	50	31 Malformação associada: 21 Isolada: 10	35,4 ± 3,7	ONN pré-cirurgia: 4 ONN pós-cirurgia: 8 Natimorto: 1	Rota: 7 Gigante: 12(Herniação do fígado) Pequena: 12	Malformação associada: 5; Óbito: 6 Malformação associada: 6; Óbito: 2 Malformação associada: 10; Óbito 3
Heider et al., 2003	43	36 Malformação maior: 11	37 (27 - 40)	Vivo: 31 ONN: 5 (Malformação maior) OF: 2 (1 Malformação maior)	Herniação do fígado	Impossibilidade de fechamento primário da onfalocele (p < 0,04)
Biard et al., 2004	17	8 Isolada ou malformação menor	37 (36 – 38)	Vivo: 6 ONN: 2	Todos os casos: onfalocele gigante (> 75% do fígado no saco herniário)	Necessidade de ventilação mecânica; tempo para introdução de dieta oral; nutrição parenteral prolongada
Patel et al., 2009	88	25 Isolada: 17	NR	Vivo : 25	Pequena: < 5 cm (n= 14) Grande: > 5 cm (n= 11)	Todas: isoladas, fechamento primário, sobreviveram Todos sobreviveram: 4 fechamentos primários, 6 fechamentos em dois tempos, 1 tratamento conservador, 3 casos isolados
Nicholas et al., 2009	75	33 Outras malformações: 15	34	NR	Herniação do fígado	Óbito, tempo de internação prolongado, > 2 cirurgias, suplementação alimentar na alta, sepse e atresia gastrointestinal: OR = 7 (1,2 – 41,7)
Kleinrouweler et al., 2011	88	15 Isolada: 12 Malformação associada: 1 Alteração cromossômica: 2	37 (30 -41)	NR	CO / CA > 0,66	Necessidade de ventilação mecânica prolongada: OR = 1,95 (1,30 – 2,92)
Montero et al., 2011	73	25 Malformação maior: 4 Malformação menor : 6	36,1 ± 2,8	Vivo: 22 (88%) ONN: 3 (com malformações)	DO / CA > 0,24 : DO / CC > 0,21:	Impossibilidade de correção cirúrgica primária: OR = 7 (1,1 – 41,3) Impossibilidade de correção cirúrgica primária: OR = 7,7 (1,3 - 45) Tempo de internação em UTI, tempo para introdução da dieta oral, necessidade de ventilação mecânica

N= quantidade de casos; IG = idade gestacional; OF= óbito fetal; ONN= óbito neonatal; NR= não relatado; CO= Circunferência da onfalocele; DO= diâmetro da onfalocele; CA= circunferência abdominal; CC= circunferência cefálica, DA= diâmetro abdominal, UTI= unidade de terapia intensiva

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Delineamento da Pesquisa

Este é um estudo do tipo coorte retrospectivo.

4.2 Ética

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP em 24/02/2011 (Projeto de pesquisa nº 0768/10) (Anexo 1).

Não foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por se tratar de estudo retrospectivo.

4.3 Casuística

Foram avaliados os prontuários dos casos de onfalocele fetal acompanhados pelo Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), no período de janeiro de 1996 a dezembro de 2011.

4.4 Método

4.4.1 Critérios de inclusão:

- Gestação única com feto vivo e com diagnóstico ultrassonográfico de onfalocele, isolada ou associada à malformação menor, realizado ou confirmado no Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP;
- Parto e acompanhamento pós-natal realizado no HCFMUSP;
- Definiu-se malformação menor a alteração fetal isolada e que não contribui com aumento da mortalidade ou mortalidade pós-natal, ou que não requer reparo cirúrgico imediato, como: artéria umbilical única; pielectasia; pequenos defeitos de septo interventricular sem repercussão clínica; e, fenda facial ⁽²¹⁾;
- Cariótipo fetal ou fenótipo pós-natal normal;
- Casos com pelo menos uma medida do diâmetro transverso da onfalocele;
- Resultados pós-natais conhecidos.

4.4.2 Tamanho amostral

Neste estudo foi utilizada amostra por conveniência.

4.4.3 Coleta de dados

A identificação dos casos foi realizada utilizando-se sistemas informatizados de dados do setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP. Foram selecionados os casos de gestações únicas com onfalocele fetal acompanhados nesse serviço que tinham pelo menos um exame ultrassonográfico realizado antes do parto.

As informações relativas ao parto e aos dados pós-natais dos recém-nascidos (RNs) foram obtidos no livro de registro de partos do Centro Obstétrico, livro de admissão do RN no berçário, prontuário hospitalar e sistema informatizado da Clínica Obstétrica do HCFMUSP.

Os dados referentes ao procedimento cirúrgico e pós-operatório do RN foram obtidos no prontuário do recém-nascido no Instituto da Criança do HCFMUSP ou no Instituto Central do HCFMUSP.

4.4.4 Protocolo de atendimento às gestantes

As gestantes com diagnóstico pré-natal de onfalocele fetal, referenciadas ao Setor de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da FMUSP, realizam em sua primeira avaliação exame ultrassonográfico morfológico cuidadoso a fim de avaliar a presença de outras malformações associadas. Após esta primeira avaliação, realiza-se aconselhamento genético, com orientação e esclarecimento de eventuais dúvidas da gestante e seu acompanhante. A pesquisa do cariótipo fetal é oferecida em todos os casos, esclarecendo-se os riscos associados ao procedimento (biópsia de vilo corial, amniocentese ou cordocentese).

O ecocardiograma fetal é rotineiramente realizado para afastar diagnósticos de malformações cardíacas. Após a viabilidade fetal, os casos com prognóstico pós-natal são encaminhados à equipe de Cirurgia Infantil do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP para orientação quanto à cirurgia de correção do defeito abdominal. A todas as pacientes é disponibilizado o seguimento psicológico com equipe especializada no atendimento aos casos acompanhados no Setor de Medicina Fetal.

O seguimento ultrassonográficos é realizado a cada quatro semanas, ou antes, com realização da estimativa do peso fetal e crescimento fetal com auxílio da equação de Hadlock ⁽⁴²⁾, mensuração do volume de líquido amniótico ^(43, 44) e avaliação do tamanho da onfalocele, e conteúdo herniado. Quando necessário, a vitalidade fetal é acompanhada por meio do perfil biofísico fetal modificado por Miyadahira ⁽⁴⁵⁾ e da doppler velocimetria da artéria umbilical ⁽⁴⁶⁾. O parto é programado em torno de 39 semanas de gestação. Neste Serviço, a via de parto preferencial nos casos com prognóstico fetal é a cesariana, pela possibilidade de coordenação entre as equipe de obstetrícia, neonatologia e cirurgia infantil, programação de retaguarda em UTI neonatal, assim como menor exposição da onfalocele a trauma e contaminação durante a extração fetal.

4.4.5 Realização dos exames ultrassonográficos

Os exames foram realizados por via transabdominal com transdutor convexo de 3,5MHz, modo B (dinâmico) capacitado com precisão de medida em décimos de milímetros, nos aparelhos disponíveis no Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP:

- Corevision, Toshiba (Japão);
- HDI 3000, ATL (EUA);
- Envisor, Philips (Holanda);
- Voluson 730, General Electric (Áustria).

4.4.6 Avaliação da Onfalocele Fetal

Os fetos com diagnóstico de onfalocele foram acompanhados em série com exame ultrassonográfico e a cada retorno foi avaliado o tamanho da onfalocele. A medida da dimensão da onfalocele foi obtida num corte apropriado no plano transversal do abdômen fetal, para determinação, ao mesmo tempo, dos diâmetros do abdome fetal e da onfalocele, tendo como pontos de referência a abertura da parede e a visualização de todo o saco herniário (Figura 1).

Figura 1: Demonstração da técnica para medida dos diâmetros transversos da onfalocele e do abdômen fetal. Imagem, de feto com 29 semanas e 6 dias, observa-se corte do plano transverso do abdômen, demonstrando a abertura da parede abdominal (setas) e todo saco herniário (O). Os calipers número 1 e 2 representam os diâmetros anteroposterior e transversos do abdome. Os calipers número 3 e 4 representam os diâmetros transversos e anteroposterior da onfalocele. (Fonte: HCFMUSP)

4.4.7 Datação da gestação

Para a datação da gestação, foi considerada a idade gestacional estimada em função da data da última menstruação (DUM), quando esta estava de acordo com a ultrassonografia do primeiro trimestre.

Optou-se adotar a idade gestacional estimada por meio da ultrassonografia nos casos seguintes:

- DUM incerta / desconhecida;

- Discrepância entre a idade gestacional menstrual e a biometria fetal maior que sete dias, na avaliação do primeiro trimestre (entre 6 a 14 semanas);
- Discrepância entre a idade gestacional menstrual e a biometria fetal maior que 10 dias, na avaliação do segundo trimestre, em dois exames consecutivos e em intervalos próximos;
- O parâmetro ultrassonográfico utilizado para datar a gestação no primeiro trimestre foi o comprimento cabeça-nádega, obtido em imagem sagital estrita do polo cefálico e tronco fetal em posição neutra.⁽⁴⁷⁾ No segundo trimestre de gestação, o parâmetro utilizado foi o valor resultante da mensuração do diâmetro biparietal do polo cefálico.⁽⁴⁸⁾

4.4.8 Variáveis analisadas na população do estudo

Variáveis maternas - dados demográficos:

- Idade maternal no parto (anos);
- Quantidade de gestações anteriores;
- Cor da pele (branca, não branca);
- Quantidade de ultrassonografias realizadas por gestação;
- Via de parto (cesariana; vaginal).

Variáveis fetais:

- Idade gestacional no primeiro exame realizado na instituição (semanas);
- Diâmetros transversos da onfalocele (milímetros);
- Perímetro da circunferência abdominal (milímetros);
- Perímetro da circunferência cefálica (milímetros);

Recém-nascido:

- Idade gestacional no parto (semanas);
- Gênero (feminino; masculino);
- Peso ao nascimento (gramas);
- Adequação do peso ao nascimento à curva de Alexander et al. ⁽⁴⁹⁾;
- Índice de Apgar de 5º minuto;
- Tipo de correção cirúrgica: fechamento primário da fáscia e pele, colocação de silo seguido de fechamento primário da fáscia e pele, ou fechamento com utilização de tela de polipropileno ⁽¹²⁾;
- Morbidade:
 - necessidade de intubação oro-traqueal no primeiro dia de vida;
 - tempo de intubação oro-traqueal (dias);
 - tempo para iniciar a dieta oral (dias de vida);
 - tempo de uso de nutrição parenteral (dias);
 - reoperação;

- tempo de internação hospitalar (dias).

- Mortalidade: ocorrência de óbito hospitalar.

4.4.9 Análise estatística dos resultados

As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas. As variáveis numéricas foram analisadas por observação do valor mínimo e máximo, e do cálculo de média, mediana e desvio padrão ⁽⁵⁰⁾.

A curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foi utilizada para avaliar o melhor valor de corte das razões DO/CC e DO/CA para a predição do óbito hospitalar. Foi construído também o gráfico das razões obtidas nas primeiras avaliações ultrassonográficas em função da idade gestacional. A primeira avaliação foi escolhida, pois é o momento de chegada da paciente ao serviço, portanto, o melhor momento para realização do aconselhamento.

O uso cada vez mais ampliado da ultrassonografia para rastreamento de anomalias fetais permite que o diagnóstico destas anomalias seja cada vez mais precoce. Por este motivo, também foi avaliado o desempenho das razões DO/CA e DO/CC do primeiro exame ultrassonográfico realizado até 31 semanas de gestação. Escolheu-se 31 semanas por causa da quantidade reduzida de casos avaliados em idades gestacionais abaixo de 20 semanas, período para melhor aconselhamento.

Os casos foram classificados de acordo com o melhor valor de corte das razões DO/CC ou DO/CA e comparados, utilizando-se o teste de Mann-Whitney para as variáveis contínuas e o teste exato de Fisher ou Chi

quadrado para avaliar as proporções. Para as variáveis qualitativas que apresentaram significado estatístico foi calculada a razão de verossimilhança (LR).

Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

4.4.10 Caracterização da população do estudo

No período do estudo foram acompanhados 183 casos. Não foram incluídos 135 casos por não preencherem os critérios de inclusão estabelecidos: oito gestações gemelares, 37 casos com alteração do cariótipo fetal, 29 casos associados à síndrome genética, 49 casos associados a malformações múltiplas, nove casos sem resultado pós-natal, um caso sem medição da onfalocele e dois óbitos fetais.

A amostra final foi constituída por 48 gestações de fetos únicos e portadores de onfalocele isolada ou associada à malformação menor, que apresentavam, pelo menos, uma medição do diâmetro da onfalocele descrita nos laudos ultrassonográficos e que tiveram o parto e o seguimento pós-natal no HCFMUSP.

Para fins de comparação os nascituros foram divididos em dois grupos:

- Vivo: incluiu os casos que evoluíram satisfatoriamente até a primeira alta hospitalar, sem complicações ao nascimento e após a correção cirúrgica;
- Óbito pós-natal: foram considerados os casos de óbito hospitalar.

5 RESULTADOS

5.1 Dados demográficos maternos

A idade materna variou de 16 a 46 anos, com média de $27,1 \pm 6,7$ anos e mediana de 26,5 anos. Foram realizadas, em média, 4,3 ultrassonografias por paciente, isto é de um a sete exames por paciente.

A Tabela 2 apresenta a distribuição da quantidade de gestações, cor da pele e via de parto entre as gestantes incluídas no estudo.

Cinquenta por cento das mulheres era primigesta e 58,4% de cor de pele não branca. A via de parto foi cesariana em 47 (97,9%) dos casos que tiveram as indicações: trabalho de parto espontâneo em 9 (18,7%) casos; rotura das membranas ovulares em sete (14,6%); alteração do perfil biofísico fetal em seis (12,5%); cesarianas eletivas em 24 (50%); e, sangramento materno em um (2,1%). Um (2,1%) parto foi vaginal e tratava-se de gestação de 35 semanas e um dia, onfalocele contendo fígado, intestino e estômago, que chegou ao hospital em período expulsivo. O parto foi realizado sem intercorrências, com onfalocele íntegra.

Tabela 2 - Distribuição da quantidade de gestações, cor da pele e via de parto entre as gestantes de fetos portadores de onfalocele isolada ou associada à malformação menor - HCFMUSP - janeiro de 1996 a dezembro de 2011.

Variável	Frequência (n)	Proporção (%)
Quantidade de gestações		
Primigesta	24	50
Secundigesta	9	18,7
Tercigesta	6	12,6
Quartigesta ou mais	9	18,7
TOTAL	48	100
Cor da pele		
Branca	20	41,6
Não branca	28	58,4
TOTAL	48	100
Via de parto		
Cesárea	47	97,9
Vaginal	1	2,1
TOTAL	48	100

n = quantidade de casos; % = por cento

5.2 Descrição das variáveis fetais

A idade gestacional no primeiro exame ultrassonográfico realizado na instituição variou de 13,8 a 35,8 semanas, média de $25,9 \pm 5,5$ semanas e mediana de 26,3 semanas.

A onfalocele fetal foi aferida num corte apropriado no plano transversal do abdômen fetal, para determinar, ao mesmo tempo, os diâmetros do abdome fetal e da onfalocele, tendo como pontos de referência a abertura da

parede e a visualização de todo o saco herniário. Utilizou-se então a média dos dois diâmetros transversos aferidos.

Os valores médios do diâmetro da onfalocele fetal no primeiro e último exames ultrassonográficos estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3 - Idade gestacional e diâmetro médio da onfalocele fetal na primeira e última ultrassonografias - HCFMUSP - janeiro de 1996 a dezembro de 2011.

	Primeira USG	Última USG
IG média, sem (variação)	26,5 ± 5,2 (16,6 – 35,8)	35,5 ± 2,4 (27,8 – 40)
DO médio, mm (variação)	46,4 ± 18,9 (21,5 – 121,0)	60,8 ± 18,9 (25,5 – 120,0)

USG = ultrassonografia; IG = idade gestacional; DO = diâmetro da onfalocele; sem = semanas; mm = milímetros.

5.3 Descrição das variáveis do recém-nascido

A Tabela 4 descreve a análise das variáveis dos recém-nascidos com onfalocele em relação ao gênero e sobrevivência.

Tabela 4 - Gênero e sobrevivência dos recém-nascidos com onfalocele isolada ou associada à malformação menor - HCFMUSP - janeiro de 1996 a dezembro de 2011.

Variável	Frequência (n)	Proporção (%)
Gênero RN		
Masculino	27	56,2
Feminino	21	43,8
TOTAL	48	100
Sobrevivência		
Óbito pós-natal	11	22,9
Vivo na alta hospitalar	37	77,1
TOTAL	48	100

n = quantidade de casos; RN = recém-nascido

A idade gestacional no parto das 48 gestações variou de 32,6 a 40 semanas (média = $37,7 \pm 1,6$ semanas; mediana = 37,9 semanas).

O parto prematuro ocorreu em 11 casos (22,9%), isto é um caso (2,2%) ocorreu antes das 34 semanas em consequência de descolamento prematuro de placenta e bradicardia fetal.

O peso do RN variou de 1195g a 5570g (média = 2868 ± 626 g; mediana = 2800g).

5.4 Comparação das variáveis maternas, fetais e do recém-nascido entre os grupos vivo e óbito pós-natal

A média da idade materna no grupo óbito pós-natal foi de $26,3 \pm 5,6$ anos e no grupo sobreviventes foi de $27,3 \pm 7,0$ anos. Não houve diferença estatística em relação à idade materna entre os dois grupos.

A Tabela 5 compara as variáveis: exames por gestação, idade gestacional e DO na primeira e última ultrassonografias, e herniação do fígado nos grupos óbito pós-natal e vivo.

Tabela 5 - Comparação dos grupos óbito pós-natal e vivo quanto às variáveis ultrassonográficas entre fetos com onfalocele isolada ou associada à malformação menor - HCFMUSP - janeiro de 1996 a dezembro de 2011.

Variável	Grupo óbito pós-natal (n = 11)	Grupo vivo (n=37)	p
Quantidade de exames por gestação	$3,2 \pm 1,6$ (1 – 6)	$3,8 \pm 1,7$ (1 – 7)	0,32
Idade gestacional da primeira USG (semanas)	$28,4 \pm 4,4$ (22,4 – 35,9)	$25,9 \pm 5,3$ (16,6 – 35,6)	0,19
DO da primeira USG (mm)	$54,2 \pm 12,2$ (37,0 – 80,0)	$44,0 \pm 20,0$ (21,5 – 121,0)	0,006
Idade gestacional da última USG (semanas)	$35,3 \pm 2,3$ (32,4 - 40)	$35,6 \pm 2,4$ (27,9 – 38,7)	0,41
DO da última USG (mm)	$67,4 \pm 20,5$ (32,8 – 108,0)	$58,8 \pm 18,2$ (25,5 – 120,0)	0,19
Herniação do fígado	11 (100%)	33 (89,2%)	0,56

Valores expressos em média $\pm$ desvio padrão (intervalo mínimo – máximo); n = quantidade de casos; p = nível descritivo de probabilidade ($p < 0,05$); USG = ultrassonografia; DO = diâmetro médio da onfalocele; mm = milímetros.

Conforme apresentado na Tabela 5, os grupos óbito pós-natal e vivo diferem quanto ao diâmetro da onfalocele na primeira avaliação. O primeiro grupo apresenta o diâmetro da onfalocele na primeira avaliação maior quando comparado ao último ($p=0,006$).

Os grupos não diferem em relação à quantidade de exames realizados por gestação, idade gestacional na primeira ultrassonografia, idade gestacional na última ultrassonografia, diâmetro da onfalocele na última ultrassonografia e herniação do fígado.

A Tabela 6 apresenta as variáveis do recém-nascido em relação a: idade gestacional e peso ao nascer; adequação do peso e escore de Apgar no quinto minuto de vida. As variáveis foram comparadas entre os grupos óbito pós-natal e vivo. Considerou-se escore de Apgar <7 como critério de gravidade para pior prognóstico perinatal.

Tabela 6 - Comparação dos grupos óbito pós-natal e vivo quanto às variáveis do recém-nascido dos casos com onfalocele isolada ou associada à malformação menor - HCFMUSP - janeiro de 1996 a dezembro de 2011.

Variável	Grupo Geral (n = 48)	Grupo óbito pós-natal (n = 11)	Grupo Vivo (n=37)	p
Idade gestacional no parto (semanas)	37,7 ± 1,6 (32,6 – 40,0)	37,2 ± 1,9 (34,0 - 40,0)	37,8 ± 1,5 (32,6 - 39,7)	0,32
Peso RN (g)	2868g ± 626 (1195 - 5570)	2678 ± 317 (2200 - 3110)	2924 ± 686 (1195 - 5570)	0,17
Pequeno para IG	18 (37,5%)	5 (45,5%)	13 (35,1%)	0,72f
Adequado para IG	28 (58,3%)	6 (54,5%)	22 (59,5%)	>0,99
Grande para IG	2 (4,2%)	0	2 (5,4%)	>0,99
Apgar 5º minuto <7	4 (8,3%)	4 (36,4%)	0	0,002

Valores expressos em média ± desvio padrão (intervalo mínimo – máximo) ou quantidade de casos e proporção. n = quantidade de casos; p = nível descritivo de probabilidade ($p < 0,05$); RN = recém-nascido; g = gramas; IG = idade gestacional.

Observa-se que os grupos diferem em relação ao Apgar no quinto minuto de vida, com valor maior de Apgar <7 no grupo óbito pós-natal em relação ao grupo vivo.

Não foi observada diferença entre os grupos com relação à idade gestacional no parto, peso do RN ao nascimento e proporção de fetos pequenos para idade gestacional, adequados para idade gestacional e grandes para idade gestacional.

5.5 Correlação entre a razão DO/CA, a razão DO/CC e a idade gestacional ao longo da gestação

Nas 48 gestações avaliadas, foram realizados 175 exames de ultrassonografia nas quais foi possível determinar a medida do diâmetro da onfalocele (média: 3,6 exames por paciente). Os Gráficos 1 e 2 mostram, respectivamente, a distribuição das razões DO/CA e DO/CC em relação à idade gestacional em todas as avaliações ultrassonográficas.

Gráfico 1: Distribuição da razão DO/CA obtida em todas as avaliações ultrassonográficas em função da idade gestacional nos 48 casos de onfalocele fetal isolada ou associada à malformação menor - HCFMUSP - janeiro de 1996 a dezembro de 2011.

DO = diâmetro médio da onfalocele; CA = circunferência abdominal;
IG = idade gestacional; sem = semanas;
— = Regressão simples: $DO/CA = - 0,002 IG + 0,273$; $r = -0,159$

Observa-se no Gráfico 1 que a razão DO/CA apresenta correlação negativa com o aumento da idade gestacional, $r=-0,159$, no entanto, sem significado estatístico ($p=0,06$).

Gráfico 2: Distribuição da razão DO/CC obtida em todas as avaliações ultrassonográficas em função da idade gestacional nos 48 casos de onfalocele fetal isolada ou associada à malformação menor - HCFMUSP - janeiro de 1996 a dezembro de 2011.

DO = diâmetro médio da onfalocele; CC = circunferência cefálica;
IG = idade gestacional; sem = semanas;
— = Regressão simples: $DO/CA = 0,0006 * IG + 0,165$; $r = 0,07$.

No Gráfico 2 observa-se que a razão DO/CC apresenta correlação positiva com a idade gestacional ($r=0,07$), no entanto, sem significado estatístico ($p=0,40$).

5.6 Determinação da melhor razão para predição dos resultados perinatais adversos

O Gráfico 3 mostra a curva *ROC* para a razão DO/CA de todas as primeiras avaliações e avaliações até 31 semanas, com a área sobre a curva e o melhor ponto de corte obtido.

Gráfico 3: Curva *ROC* da razão DO/CA das primeiras avaliações ultrassonográficas e das avaliações até 31 semanas para predição de óbito pós-natal nos casos de onfalocele fetal isolada ou associada à malformação menor - HCFMUSP - janeiro de 1996 a dezembro de 2011.

□ Todas as avaliações. Área sobre a curva: 0,73. Melhor ponto de corte obtido: 0,263

○ Avaliações até 31 semanas. Área sobre a curva: 0,87. Melhor ponto de corte obtido: 0,263.

O Gráfico 4 mostra a curva *ROC* para a razão DO/CC de todas as primeiras avaliações e avaliações até 31 semanas, com a área sobre a curva e o melhor ponto de corte obtido.

Gráfico 4: Curva *ROC* da razão DO/CC das primeiras avaliações ultrassonográficas e das avaliações até 31 semanas para predição de óbito pós-natal nos casos de onfalocele fetal isolada ou associada à malformação menor - HCFMUSP - janeiro de 1996 a dezembro de 2011.

□ Todas as avaliações. Área sobre a curva: 0,71. Melhor ponto de corte obtido: 0,17

○ Avaliações até 31 semanas. Área sobre a curva: 0,80. Melhor ponto de corte obtido: 0,19.

O Gráfico 5 mostra a distribuição da razão DO/CA em função da idade gestacional de todas as primeiras avaliações com o melhor nível de corte escolhido por meio da curva ROC (0,263).

Gráfico 5: Distribuição da razão DO/CA em função da idade gestacional nas primeiras avaliações ultrassonográficas dos casos de onfalocele fetal isolada ou associada à malformação menro - HCFMUSP - janeiro de 1996 a dezembro de 2011. A linha tracejada demonstra o melhor ponto de corte obtido pela curva ROC.

DO = diâmetro médio da onfalocele; CA = circunferência abdominal IG = idade gestacional; sem = semanas.

O Gráfico 6 mostra a distribuição da razão DO/CC em função da idade gestacional de todas as primeiras avaliações com o melhor nível de corte escolhido através da curva ROC (0,26).

Gráfico 6: Distribuição da razão DO/CC em função da idade gestacional nas primeiras avaliações ultrassonográficas dos casos de onfalocele fetal isolada ou associada à malformação menor - HCFMUSP - janeiro de 1996 a dezembro de 2011. A linha tracejada demonstra o melhor ponto de corte obtido pela curva ROC.

DO = diâmetro médio da onfalocele; CC = circunferência cefálica; IG = idade gestacional; sem = semanas.

A Tabela 7 mostra os valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos, positivo e negativo, para as razões DO/CA e DO/CC obtidas nas primeiras avaliações ultrassonográficas e nas avaliações realizadas até 31 semanas dos casos de onfalocele fetal isolada ou associada à malformação menor.

Tabela 7 - Predição de óbito pós-natal de acordo com as razões DO/CA e DO/CC em 48 casos de onfalocele fetal - HCFMUSP - janeiro de 1996 a dezembro de 2011.

Razão	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
Todas primeiras avaliações				
DO/CA $\geq 0,263$	8/11 (72,7)	28/37 (75,7)	8/17 (47,1)	28/31 (90,3)
DO/CC $\geq 0,167$	11/11 (100)	16/37 (43,2)	11/32 (34,4)	16/16 (100)
Avaliações até 31 semanas				
DO/CA $\geq 0,263$	8/8 (100)	22/28 (78,6)	8/14 (57,1)	22/22 (100)
DO/CC $\geq 0,190$	7/8 (87,5)	20/28 (71,4)	7/15 (46,7)	20/21 (95,2)

VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo; % = por cento; DO = diâmetro médio da onfalocele; CA = circunferência abdominal; CC = circunferência cefálica;

As áreas sobre a curva ROC das razões DO/CA e DO/CC de todas as primeiras avaliações são muito semelhantes, respectivamente 0,73 e 0,71. Analisando os parâmetros avaliados (Tabela 7), observa-se que a razão DO/CA $\geq 0,263$ é a que apresenta o melhor equilíbrio para predição de resultados neonatais adversos.

O mesmo resultado é encontrado para as avaliações realizadas antes de 31 semanas, e a área sobre a curva ROC para DO/CA e DO/CC é

respectivamente 0,87 e 0,80. A Tabela 7 mostra que a razão $DO/CA \geq 0,263$ apresenta melhor equilíbrio entre todos os parâmetros na predição de resultados neonatais adversos. No entanto, quando comparado o desempenho de todas as primeiras avaliações com aquelas em idades gestacionais até 31 semanas, nota-se que essas últimas apresentam desempenho melhor.

A Tabela 8 mostra a evolução dos 11 casos que resultaram em óbito pós-natal. Todos estes casos apresentavam onfalocele isolada.

Tabela 8 - Evolução dos casos de onfalocele fetal que resultaram em óbito pós-natal - HCFMUSP - janeiro de 1996 a dezembro de 2011.

Caso	IG no parto (sem + d)	PN (g)	Idade no óbito (d)	Tipo de reparo cirúrgico	DO / CA	Causa do óbito
1	35	2995	2	Não operado	0,287	Placenta previa + sangramento + RN hipovolêmico
2	37 + 5	2570	3	Silo	0,280	Pneumonia + Insuficiência respiratória
3	34	2200	2	Fechamento primário	0,213	Membrana Hialina + Insuficiência respiratória
4	37 + 3	3100	13	Tela de polipropileno	0,387	Pneumonia + Insuficiência respiratória
5	40	2980	362	Tela de polipropileno	0,263	Broncodisplasia + Insuficiência respiratória
6	37 + 2	2370	5	Fechamento primário	0,342	Acidose metabólica + anúria
7	39	2560	158	Fechamento primário	0,218	Pneumonia + Broncodisplasia
8	37 + 6	3110	21	Tela de polipropileno	0,298	Sepse
9	36 + 6	2480	59	Tela de polipropileno	0,365	Sepse
10	39 + 2	2660	208	Fechamento primário	0,179	Broncomalácia + sepsse
11	35 + 2	2430	4	Tela de polipropileno	0,274	Membrana Hialina + Insuficiência respiratória

IG = idade gestacional; sem = semanas; d = dias; PN = peso ao nascimento; g = gramas; DO = diâmetro médio da onfalocele; CA = circunferência abdominal; RN = recém-nascido.

A Tabela 9 mostra a evolução da gestação e a morbidade pós-natal de todas as primeiras avaliações ultrassonográficas no grupo geral, com as razões $DO/CA \geq 0,263$ e $DO/CA < 0,263$.

Tabela 9 - Comparação das variáveis dos recém-nascidos com onfalocele fetal isolada ou associada à malformação menor em todas as idades gestacionais no grupo geral, no grupo com $DO/CA \geq 0,263$ e no grupo com $DO/CA < 0,263$ - HCFMUSP - janeiro de 1996 a dezembro de 2011.

	Grupo geral	$DO/CA < 0,263$	$DO/CA \geq 0,263$	<i>p</i>	LR (IC _{95%})
Quantidade de casos	48	31	17	-	
IG no parto (sem), M ± DP	37,7 ± 1,6	37,8 ± 1,6	37,3 ± 1,5	0,17	
Peso ao nascimento (g), M ± DP	2868 ± 626	2777 ± 500	3033 ± 799	0,61	
IOT no 1º dia de vida, n (%)	17/48 (35,4)	7/31 (22,6)	10/17 (58,8)	0,03	2,6 (1,3-5,6)
Tempo de IOT (d), M ± DP	29,5 ± 73,3	25,2 ± 57,3	32,9 ± 85,9	0,11	
Início dieta VO (dias de vida), M ± DP	9,5 ± 7,8	7,5 ± 6,3	14,9 ± 9,4	0,001	
Uso de NPP (d), M ± DP	15 ± 10,3	12,7 ± 8,9	18,3 ± 11,5	0,08	
Silo ou uso de tela, n (%)	19/47 (40,4)	6/31 (19,4)	13/16 (81,3)	<0,001	6,4 (2,3-19,0)
Reoperação, n (%)	6/47 (12,8)	2/31 (6,5)	4/16 (25,0)	0,16	
Interação (d) M ± DP	37,8 ± 60,1	31,9 ± 43,3	48,5 ± 83,1	0,32	
Óbito neonatal, n (%)	11/48 (22,9)	3/31 (9,7)	8/17 (47,1)	0,009	3,0 (1,5-5,8)

DO = diâmetro médio da onfalocele; CA = circunferência abdominal; *p* = nível descritivo de probabilidade (*p* < 0,05); LR = razão de verossimilhança; IG = idade gestacional; sem = semanas; M = média; DP = desvio padrão; g = gramas; IOT = intubação orotraqueal; n = quantidade de casos; % = porcentual; d = dias; VO = via oral; NPP = nutrição parenteral.

A Tabela 10 mostra a evolução da gestação e a morbidade pós-natal de todas as primeiras avaliações realizadas até 31 semanas de gestação no grupo geral, com as razões $DO/CA \geq 0,263$ e $DO/CA < 0,263$.

Tabela 10 - Comparação das variáveis dos recém-nascidos com onfalocele fetal isolada ou associada à malformação menor até 31 semanas de gestação no grupo geral, no grupo com $DO/CA \geq 0,263$ e no grupo com $DO/CA < 0,263$ - HCFMUSP - janeiro de 1996 a dezembro de 2011.

	Grupo geral	DO/CA<0,263	DO/CA≥0,263	p	LR (IC _{95%})
Quantidade de casos	36	22	14	-	
IG no parto (sem), M ± DP	37,7 ± 1,6	37,9 ± 1,7	37,4 ± 1,5	0,15	
Peso ao nascimento (g), M ± DP	2904 ± 685	2796 ± 542	3075 ± 859	0,87	
IOT no 1º dia de vida, n (%)	13/36 (36,1)	4/22 (18,2)	9/14 (64,3)	0,01	3,2 (1,4-7,6)
Tempo de IOT (d), M ± DP	26,5 ± 77,9	5 ± 2	37,3 ± 95	0,19	
Início dieta VO (dias de vida), M ± DP	8,1 ± 8,0	7 ± 5	17,4 ± 9	<0,001	
Uso de NPP (d), M ± DP	11,5 ± 11,4	12 ± 8	19,3 ± 12	0,08	
Silo ou uso de tela, n (%)	14/35 (40)	4/22 (18,2)	10/12 (83,3)	<0,001	7,1 (2,2-26,4)
Reoperação, n (%)	6/35 (17,1)	2/22 (9,1)	4/13 (30,8)	0,17	
Internação (d) M ± DP	34,1 ± 59,1	22 ± 16	53,4 ± 91	0,37	
Óbito neonatal, n (%)	8/36 (22,2)	0	8/14 (57,1)	<0,001	4,7 (2,2-9,3)

DO = diâmetro médio da onfalocele; CA = circunferência abdominal; p = nível descritivo de probabilidade ($p < 0,05$); LR = razão de verossimilhança; IG = idade gestacional; sem = semanas; M = média; DP = desvio padrão; g = gramas; IOT = intubação orotraqueal; n = quantidade de casos; % = porcentual; d = dias; VO = via oral; NPP = nutrição parenteral.

Observa-se na Tabela 9 que o grupo com razão $DO/CA \geq 0,263$ na primeira avaliação ultrassonográfica apresentou maior morbidade neonatal: necessidade de intubação orotraqueal no primeiro dia de vida, atraso na introdução de dieta oral, necessidade de uso de silo ou tela sintética para correção do defeito abdominal e maior taxa de óbito neonatal.

Quando se avalia somente os casos até 31 semanas de gestação (Tabela 10), nota-se que o grupo que apresentou a razão $DO/CA \geq 0,263$ também mostrou morbidade neonatal maior: necessidade de intubação orotraqueal no primeiro dia de vida, atraso na introdução de dieta oral, necessidade de uso de silo ou tela sintética para correção do defeito abdominal e maior taxa de óbito neonatal.

6 DISCUSSÃO

A onfalocele é uma malformação congênita de correção cirúrgica que, quando isolada ou associada à malformação de menor gravidade, costuma ter bom prognóstico pós-natal, com sobrevida pós-cirúrgica que varia de 85 a 100%^(12, 20, 22, 51). Entretanto, alguns casos não evoluem bem, o que torna necessário o encontro de outros parâmetros para a predição da morbimortalidade pós-natal.

A ocorrência da onfalocele tem sido associada aos extremos da idade reprodutiva, principalmente com idade materna avançada. No presente estudo, a idade média das pacientes foi de 27,1±6,7 anos, semelhante a relatada na literatura^(21-23, 40, 51).

A onfalocele fetal está associada à presença de malformações múltiplas, alterações cromossômicas e síndromes genéticas. No presente estudo, apenas 39 (21,3%) dos 183 casos apresentavam onfalocele isolada, achado semelhante ao encontrado na literatura (11 - 36%)^(6, 30, 51). Sendo assim, o diagnóstico pré-natal da onfalocele está associado a um prognóstico pobre, uma vez que a sobrevida no período pós-natal vai depender da presença ou não destas alterações.

A idade gestacional média da primeira avaliação ultrassonográfica dos casos avaliados no HCFMUSP foi de 26,5±5,2 semanas, período próximo a de Montero et al. (2011)⁽²⁴⁾, no qual a idade gestacional foi de 25,0±5,7 semanas. A maior parte dos casos foi avaliada pela primeira vez somente no final do segundo trimestre por causa da característica terciária do

HCFMUSP, que recebe casos diagnosticados nos serviços da unidade básica de saúde e hospitais secundários. Por outro lado, Kleinrouweler et al. (2011)⁽⁴⁾, analisaram casos em idade gestacional precoce, com média de 14,4 semanas. No entanto, os autores optaram por interrupção da gestação em idade gestacional precoce, o que impossibilitou a avaliação do desfecho pós-natal.

A idade gestacional média do parto no grupo geral do presente estudo foi de $37,7 \pm 1,6$ semanas, semelhante àquela relatada na literatura, que variou de 36,1 a 39 semanas^(4, 20, 22, 24). Não houve diferença quanto à idade gestacional no parto entre o grupo que sobreviveu e o que evoluiu para óbito na presente casuística. Também não foi observada diferença entre o grupo que apresentou a razão DO/CA $\geq 0,263$ ou $< 0,263$ quanto a esta variável. O parto prematuro ocorreu em 11 casos (22,9%) aqui analisados, semelhante ao relatado por Porter et al. (2009)⁽³⁰⁾. No entanto, outros estudos relatam taxa de prematuridade maior que varia de 28 a 60,9%^(22, 24, 30, 51), e esta diferença pode estar relacionada às malformações associadas observadas nesses estudos.

No presente estudo a via de parto foi a cesariana em 97,9% dos casos, uma vez que o HCFMUSP tem como protocolo a realização da cesárea eletiva quando a gestante está ao redor de 39 semanas de gestação. O parto programado possibilita uma coordenação melhor entre as equipes de obstetrícia, neonatologia e cirurgia infantil. Além disso, alguns autores^(6, 18) recomendam a realização da cesariana nos casos de onfalocele considerados grandes ($>5\text{cm}$) ou com exteriorização do fígado. Outros estudos^(22, 24, 30, 40, 51) também relatam taxas altas de cesariana nos casos de onfalocele isolada ou associada à malformação menor, que variam

de 56% a 91%, no entanto, não existe evidência de que essa via de parto seja benéfica para os fetos com onfalocele⁽⁵⁵⁾. A maioria dos centros médicos acaba realizando parto cesariano porque existe o risco de rotura da onfalocele no parto vaginal e nesses casos o prognóstico é muito ruim por causa da dificuldade da correção cirúrgica.

O peso médio ao nascimento observado na presente casuística foi de 2868 ± 626 g, resultado semelhante ao já relatado em literatura^(22, 24, 51). Não foi observada diferença de peso entre o grupo que evoluiu para óbito quando comparado ao grupo que sobreviveu. O crescimento intrauterino restrito foi observado em 37,5% dos casos, sem diferença estatística entre os grupos óbito pós-natal e sobreviventes. Esse achado foi maior do que o relatado na literatura^(20, 22). Isto pode ser decorrente da utilização de uma curva americana⁽⁴⁹⁾ para adequação do peso à população brasileira.

O Apgar <7 no quinto minuto de vida foi observado em 8,3% dos casos, dado compatível com o relatado na literatura^(22, 51). Os valores de Apgar <7 foram observados no grupo que evoluiu para óbito ($p=0,002$), o que pode ser consequência da insuficiência respiratória que alguns recém-nascidos apresentam em decorrência de hipoplasia pulmonar.

No objetivo principal, que envolve a avaliação do tamanho da onfalocele em relação ao prognóstico perinatal, diferente de outros estudos que em suas casuísticas incluíram casos com malformações maiores^(4, 21, 24), o presente estudo incluiu somente os casos de onfalocele fetal com cariótipo ou fenótipo pós-natal normal, isolado ou associado a malformações menores que não necessitam de correção cirúrgica imediata ou alteram a morbidade neonatal. A presença de malformações menores

associadas à onfalocele isolada, não altera de forma significativa o prognóstico pós-natal nem parece aumentar a chance de malformações adicionais ou síndromes genéticas ao nascimento ^(21, 30).

Os três casos que apresentavam suspeita pré-natal e diagnóstico pós-natal confirmado de Síndrome de Beckwith-Wiedemann também foram incluídos na casuística, uma vez que o diagnóstico desta síndrome muitas vezes só é feito no período pós-natal, e o aconselhamento é necessário nos casos com onfalocele ^(39, 51). É notório também que as complicações neonatais são decorrentes, mormente, da hipoglicemia grave, prematuridade consequente ao polidrâmnio e macrosomia fetal, e macroglossia pronunciada, o que não ocorre em todos os casos ^(11, 39).

Estes três casos foram operados e apresentaram boa evolução pós-natal. Em dois a suspeita da Síndrome Beckwith-Wiedemann foi confirmada no período pré-natal: o primeiro apresentava macroglossia constatada em exame ultrassonográfico; e, o segundo macroglossia e crescimento exacerbado para a idade gestacional. Ambos apresentaram a razão $DO/CA < 0,263$ e foram submetidos à correção primária do defeito, o terceiro caso apresentou $DO/CA = 0,358$ e foi submetido à correção cirúrgica com utilização de tela de polipropileno.

Não existe na literatura padronização quanto à classificação da onfalocele no período antenatal para predição de morbidade pós-natal. Segundo Kamata et al. (1996)⁽¹⁷⁾, as onfaloceles podem ser pequenas (sem incluir o fígado), gigantes (incluindo o fígado) e rotas. Biard et al. (2004)⁽¹⁸⁾, por sua vez, classificam as onfaloceles como gigantes quando contem mais do que 75% do fígado em seu interior, e Patel et al. (2009)⁽¹⁴⁾ as classificam em pequenas (<5cm), grandes (>5cm) e gigantes (contendo

todo fígado). Apesar da falta de padronização quanto à definição de onfalocele, grande ou gigante, a maior parte dos estudos associa seu tamanho com aumento da mortalidade e morbidade pós-natal (Tabela 1).

Para a predição da morbimortalidade neonatal a comparação entre a proporção do conteúdo herniado e os parâmetros biométricos fetais parece ser mais correta do que a utilização de um valor fixo de dimensão da onfalocele durante toda a gestação, uma vez que o conteúdo intra- e extra-abdominal do feto cresce ao longo da gestação, e uma onfalocele de 5cm pode ser grande para um feto de 24 semanas, mas não para um de 35 semanas. Por este motivo, desde 1996, foi introduzido como protocolo na avaliação da onfalocele do HCFMUSP a mensuração do saco herniário, abertura da parede abdominal e descrição do conteúdo exteriorizado. Portanto, um dos diferenciais do presente estudo, em relação aos encontrados em literatura, é a coleta das dimensões de forma prospectiva.

Montero et al. (2011)⁽²⁴⁾ avaliaram a razão entre o diâmetro da onfalocele fetal (DO) e parâmetros biométricos fetais (circunferência abdominal - CA e circunferência cefálica - CC) e observaram que a razão $DO/CA \geq 0,24$ e $DO/CC \geq 0,21$ têm valor mais adequado para a predição de impossibilidade de fechamento primário do defeito abdominal do que qualquer definição de onfalocele gigante: $\geq 4\text{cm}$ ou $\geq 5\text{cm}$ antes de 24 semanas de gestação; $\geq 4\text{cm}$ ou $\geq 5\text{cm}$ em qualquer idade gestacional; ou, herniação do fígado.

O presente estudo permitiu avaliar a razão entre o diâmetro médio da onfalocele e a circunferência abdominal fetal (DO/CA) ou circunferência cefálica (DO/CC), encontrada na primeira avaliação ultrassonográfica, para

predição do óbito neonatal. A primeira avaliação foi a escolhida, pois é o momento de chegada da paciente ao serviço, portanto, a melhor ocasião para realização do aconselhamento. Também se observou que o diâmetro da onfalocele encontrado no primeiro exame foi maior no grupo que evoluiu para óbito pós-natal quando comparado ao grupo que sobreviveu. Isto não ocorreu quando se comparou os diâmetros na última avaliação.

A análise da curva ROC revelou como melhor ponto de corte na predição do óbito pós-natal para as razões DO/CA e DO/CC os valores 0,263 e 0,167, respectivamente. A razão $DO/CA \geq 0,263$ apresentou melhor valor para a predição do desfecho primário (área sob a curva 0,73) comparado com a razão $DO/CC \geq 0,167$ (área sob a curva 0,71). Montero et al. (2011)⁽²⁴⁾ avaliam a razão DO/CC e DO/CA e, ao contrário do resultado encontrado no presente estudo, encontram valores mais favoráveis para a análise da curva ROC para a primeira razão, com área sob a curva de 0,72 e 0,71, respectivamente.

Como pode-se observar a circunferência abdominal e a circunferência cefálica têm valores muito próximos para a predição da morbidade pós-natal. A vantagem da utilização da circunferência cefálica é a maior facilidade de medição, pois sua anatomia não se altera em função da onfalocele, ao contrário da circunferência abdominal. Por outro lado, a utilização da circunferência abdominal tem como vantagem a avaliação da proporção entre o conteúdo exteriorizado em relação à cavidade abdominal, fator que influencia o tipo de correção cirúrgica (primária ou secundária) e a gravidade da alteração da anatomia abdominal, torácica e pulmonar.

No Gráfico 2 observa-se que a razão DO/CC tende a aumentar com a idade gestacional ($r=0,07$), no entanto essa correlação não foi estatisticamente significativa. Montero et al. (2011)⁽²⁴⁾ obtiveram resultado estatisticamente não significativo, semelhante ao do presente estudo, com $r=0,054$ para a razão O/CC.

Quando razão DO/CA foi avaliada em função da idade gestacional, o Gráfico 1 mostrou que houve um decréscimo nesta razão com o aumento da idade gestacional ($r=-0,159$), no entanto, estatisticamente não significativo. Montero et al. (2011)⁽²⁴⁾ também não encontraram relação entre a razão DO/CA e a idade gestacional ($r=-0,136$). Por outro lado, Kleinrouweler et al. (2011)⁽⁴⁾, observam associação significativa entre a idade gestacional e a razão CO/CA, fato que pode estar relacionado à idade gestacional média precoce (14,4 semanas) em comparação com o estudo de Montero et al. (2011)⁽²⁴⁾ (25 semanas) e casuística presente (26,5 semanas).

Na curva ROC do presente estudo foi determinado o melhor ponto de corte da razão DO/CA para a predição de óbito neonatal, igual a 0,263. Para este valor, observou-se uma sensibilidade de 72,7%, especificidade de 75,7%, valor preditivo positivo de 47,1% e valor preditivo negativo de 90,3% para predição do óbito neonatal. Quando somente os casos com idade gestacional abaixo de 31 semanas na primeira avaliação ultrassonográfica foram avaliados, obteve-se para esse mesmo valor de corte sensibilidade de 100%, especificidade de 78,6%, valor preditivo positivo de 57,1% e valor preditivo negativo de 100%, o que mostra que o valor encontrado é mais correto quanto mais precoce a avaliação ultrassonográfica na gestante.

Apesar de o presente estudo mostrar que o resultado da razão DO/CA é melhor para idades gestacionais precoces, é necessário avaliar, também, seu desempenho em idades gestacionais tardias, uma vez que muitos serviços terciários ainda recebem gestantes em idade gestacional avançada. É preciso estabelecer, igualmente, o período gestacional ideal para utilização da razão DO/CA para poder predizer o desfecho da gestação, em estudos que envolvam casuísticas com maior quantidade de casos desde o primeiro trimestre de gestação e que representem melhor a história natural da onfalocele.

Constata-se que a razão $DO/CA \geq 0,263$ aumenta em cerca de três vezes um risco maior de óbito neonatal, 2,6 vezes a necessidade de intubação no primeiro dia de vida e cerca de 6,4 vezes a necessidade de utilização de silo ou aplicação de tela sintética para correção do defeito abdominal.

Foi observada diferença entre os grupos cujas razões entre o DO e a CA foram $<0,263$ ou $\geq 0,263$ para a predição da morbidade pós-natal (Tabela 9). Houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos para intubação oro-traqueal no primeiro dia de vida, correção do defeito com utilização de silo ou tela sintética e início da dieta oral.

Na literatura existem três estudos que analisam a proporção entre a onfalocele fetal e os parâmetros biométricos fetais para predição da morbidade pós-natal. Hughes et al. (1989)⁽²¹⁾, há mais de duas décadas, publicaram o primeiro desses estudos. Os autores avaliaram retrospectivamente 22 casos de onfalocele e não observaram associação do tamanho da onfalocele, em seu valor absoluto e relativo ($O/DA > 0,6$), com a mortalidade pós-natal. Entretanto, no estudo desses autores apenas

nove casos eram de onfalocele isolada ou associadas a malformações menores.

Montero et al. (2011)⁽²⁴⁾, avaliam o desempenho da relação entre o diâmetro máximo da onfalocele fetal e a circunferência abdominal (DO/AC) e circunferência cefálica (DO/HC) para predição de inabilidade do fechamento primário do defeito, encontrando por meio da curva ROC os valores $\geq 0,24$ e $\geq 0,21$ respectivamente. Os autores analisaram 25 casos candidatos à cirurgia reparadora (quatro apresentavam malformação grave), porém excluíram 48 casos, dentre eles 25 que terminaram em interrupção da gestação. A razão DO/CC teve o melhor resultado, seguida de perto pela razão DO/CA (área sob a curva ROC igual a 0,72 e 0,71, respectivamente). O valor encontrado por Montero et al. para a razão DO/CA foi muito próximo ao do presente estudo ($DO/CA \geq 0,263$). Para predizer a morbidade pós-natal, os autores relacionaram a razão $DO/CC \geq 0,21$ com o tempo prolongado de ventilação mecânica ($OR=4,0$; $IC_{95\%}=0,5-41,5$), maior tempo de internação hospitalar ($OR=4,8$; $IC_{95\%}=0,6-48,5$) e maior tempo para início da dieta oral ($OR=4,0$; $IC_{95\%}=0,7-22,6$).

No estudo realizado por Kleinrouweler et al. (2011)⁽⁴⁾ os autores avaliaram 42 casos de onfalocele fetal, incluindo na análise casos de aborto eletivo e casos com outras malformações associadas, e encontram a razão $CO/CA \geq 0,62$ associada com herniação do fígado (sensibilidade = 87%, especificidade = 90%). A avaliação da insuficiência respiratória foi realizada em 15 casos e a razão encontrada foi $CO/CA \geq 0,66$ (com sensibilidade = 67% e especificidade = 78%). A análise do tipo de correção cirúrgica foi fundamentada em 13 casos e para um valor de CO/CA entre

0,57 e 0,75 foi feita associação com cirurgia em dois tempos (sensibilidade = 100% e especificidade = 100%).

Os três estudos descritos acima possuem casuística reduzida, analisam a razão entre a onfalocele e o abdome fetal de maneira distinta, avaliam desfechos diferentes e incluem em sua análise casos com malformações graves. Por este motivo a comparação com o presente estudo se torna difícil.

Observou-se necessidade 2,6 vezes maior de intubação oro-traqueal no primeiro dia de vida no grupo $DO/CA \geq 0,263$. A insuficiência respiratória ao nascimento nos fetos portadores de onfalocele já foi descrita como preditiva de mortalidade, independente do gênero, idade gestacional, peso ao nascimento, presença de outras anomalias ou tamanho da onfalocele ⁽¹⁹⁾. Mitanchez et al. (2010) ⁽²⁰⁾ observaram que 43% dos recém-nascidos necessitaram de suporte ventilatório na sala de parto e que esse fato estava associado a um tempo maior de ventilação mecânica. Montero et al. (2011) ⁽²⁴⁾ relataram tempo prolongado de ventilação mecânica (≥ 31 dias) quando a relação DO/CC é $\geq 0,21$.

Alguns estudos associam a presença de onfalocele gigante ou rota à insuficiência respiratória pós-natal decorrente de hipoplasia pulmonar ^(16, 17). Kamata et al. (2008) ⁽⁵²⁾ associaram a presença de onfalocele gigante e a razão entre a área do pulmão e tórax (L/T) reduzida com pior prognóstico pós-natal associado à hipoplasia pulmonar. Este estudo também sugere que a razão entre o comprimento do tórax e do tronco (*chest/trunk* - C/T) aumentada está associada a um tórax mais alongado e estreito, o que pode aumentar a necessidade de ventilação prolongada. Danzer et al. (2012) ⁽⁵³⁾ avaliam o volume pulmonar total por ressonância magnética nuclear em 17

fetos com onfalocele gigante. Aqueles com o volume abaixo do esperado para idade gestacional apresentaram aumento da morbidade pós-natal (ventilação mecânica prolongada, atraso na introdução da dieta oral e tempo maior de interação).

A insuficiência respiratória observada em alguns recém-nascidos portadores de onfalocele grande tem sido atribuída à hipoplasia pulmonar, disfunção diafragmática e tórax alongado e estreito. A causa da hipoplasia pulmonar parece ser multifatorial. O impedimento da movimentação da caixa torácica, incluindo a musculatura abdominal e diafragmática, pode ser uma das causas do mau desenvolvimento pulmonar ⁽⁵²⁾. A deformidade torácica pode ser secundária à hipoplasia pulmonar, baixa pressão intra-abdominal no período intrauterino, levando a uma diminuição da curvatura e da movimentação do diafragma, e por inserção mais lateral do músculo reto abdominal, que resulta em tração das costelas para dentro e para baixo ⁽⁵⁴⁾.

É importante ressaltar que 91,7% dos casos avaliados no presente estudo apresentavam herniação do fígado, podendo ser classificados como onfaloceles gigantes. No entanto, não houve diferença quanto à herniação do fígado entre o grupo que evoluiu para óbito e o grupo que sobreviveu. Estudos anteriores relatam prognóstico pior para os casos que apresentam exteriorização do fígado ^(23, 29). Por outro lado, outros autores, cujos resultados foram semelhantes aos do presente estudo, não fizeram essa associação ^(22, 51). Esta discordância de resultados ressalta a necessidade de se padronizar outro critério de classificação das onfaloceles quanto ao seu tamanho para predição da morbimortalidade pós-natal.

No grupo geral observou-se que em 40,4% dos casos não foi possível fazer a correção primária do defeito abdominal, assim como no

relatado na literatura, cuja variação foi de 43 a 52%^(22, 24, 51). Ao analisar esses dados, com $DO/CA \geq 0,263$, as chances de impossibilidade de se realizar a cirurgia primária foi aumentada em 7 vezes, semelhante ao descrito por Montero et al. (2011)⁽²⁴⁾ ao utilizar a razão $DO/CC \geq 0,21$ ⁽²⁴⁾.

O início da dieta oral nos casos que apresentaram razão $DO/CA \geq 0,263$ foi mais tardio quando comparado com o grupo $DO/CA < 0,263$. Montero et al. (2011)⁽²⁴⁾ observaram nos casos com $DO/CC \geq 0,21$ risco quatro vezes maior para o início da dieta após 21 dias⁽²⁴⁾. Esse fato pode ser consequência do menor número de RNs submetidos à correção cirúrgica primária do defeito no grupo $DO/CA \geq 0,263$.

Na presente casuística foram encontrados 22,9% de óbitos pós-natais e 21,3% de óbitos pós-correção cirúrgica. Outros estudos, no entanto, encontram taxas menores de óbito, que variaram de 0 a 14,3%^(5, 6, 20, 22, 24, 51). A quantidade de óbitos pós-correção cirúrgica, relacionada ao tamanho da onfalocele na presente casuística, pode ser decorrente da gravidade dos casos, pois aproximadamente três quartos dos recém-nascidos apresentaram $DO/CA \geq 0,263$. Outros estudos referem taxa alta de interrupção da gestação, que está entre 16 e 53%^(4, 5, 24, 30, 51), o que pode ser um viés de seleção, pois geralmente os casos mais graves são submetidos a esse procedimento, impossibilitando a avaliação da história natural desse grupo.

A maior parte dos óbitos da presente casuística foi decorrente de complicações pulmonares (63,6%), dentre as quais broncopneumonia, doença da membrana hialina, broncodisplasia e broncomalacia. Esse fato chama atenção novamente para a associação entre onfaloceles grandes e

uma possível alteração da anatomia torácica e pulmonar que levaria a uma predisposição a complicações pulmonares maiores.

Este estudo possui limitações, não tanto por ser retrospectivo uma vez que a mensuração da onfalocele foi prospectiva, mas ausência de seguimento em longo prazo, necessidade de avaliações em idades gestacionais mais precoces e tamanho da amostra.

Espera-se que, com a divulgação da importância da ultrassonografia realizada no primeiro trimestre de gravidez (entre 11 e 13 semanas e seis dias), possa ser realizado novo estudo no HCFMUSP, com os casos de onfalocele precocemente diagnosticados e com isso preencher uma das lacunas da presente casuística.

7 Conclusão

Em gestações únicas, com onfalocele isolada ou associada à malformação menor, a relação diâmetro da onfalocele / circunferência abdominal $\geq 0,263$ foi o melhor parâmetro biométrico para predição de:

- maior mortalidade pós-natal;
- maior necessidade de intubação oro-traqueal no primeiro dia de vida;
- introdução tardia da dieta oral;
- menor chance de fechamento primário do defeito abdominal.

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 23/02/2011, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0768/10**, intitulado: "**ONFALOCELE: AVALIAÇÃO DOS FATORES PROGNÓSTICOS PRÉ NATAIS, COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS E RESULTADOS PÓS-NATAIS.**" apresentado pelo Departamento de **OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA**.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Maria de Lourdes Brizot**

Pesquisador (a) Executante: **Marina Yamamoto Kiyohara**

CAPPesq, 24 de Fevereiro de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492
e-mail: cappesq@hcnet.usp.br

9 Referências

1. Calvert N, Damiani S, Sunario J, Bower C, Dickinson JE. The outcomes of pregnancies following a prenatal diagnosis of fetal exomphalos in Western Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009;49(4):371-5.
2. Barisic I, Clementi M, Hausler M, Gjergja R, Kern J, Stoll C. Evaluation of prenatal ultrasound diagnosis of fetal abdominal wall defects by 19 European registries. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(4):309-16.
3. Snijders RJ, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH. Fetal exomphalos at 11 to 14 weeks of gestation. *J Ultrasound Med.* 1995;14(8):569-74.
4. Kleinrouweler CE, Kuijper CF, van Zalen-Sprock MM, Mathijssen IB, Bilardo CM, Pajkrt E. Characteristics and Outcome and the Omphalocele Circumference/Abdominal Circumference Ratio in Prenatally Diagnosed Fetal Omphalocele. *Fetal Diagn Ther.* 2011;30(1):60-9.
5. Lakasing L, Cicero S, Davenport M, Patel S, Nicolaides KH. Current outcome of antenatally diagnosed exomphalos: an 11 year review. *J Pediatric Surg.* 2006;41(8):1403-6.
6. Brantberg A, Blaas HGK, Haugen SE, Eik-Nes SH. Characteristics and outcome of 90 cases of fetal omphalocele. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(5):527-37.
7. Mayer T, Black R, Matlak ME, Johnson DG. Gastroschisis and omphalocele. An eight-year review. *Ann Surg.* 1980;192(6):783-7.
8. Calzolari E, Bianchi F, Dolk H, Milan M. Omphalocele and gastroschisis in Europe: a survey of 3 million births 1980-1990. EUROCAT Working Group. *Am J Med Genet.* 1995;58(2):187-94.
9. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Risk factors in congenital abdominal wall defects (omphalocele and gastroschisi): a study in a series of 265,858 consecutive births. *Ann Genet.* 2001;44(4):201-8.

10. Nyberg DA, Fitzsimmons J, Mack LA, Hughes M, Pretorius DH, Hickok D, et al. Chromosomal abnormalities in fetuses with omphalocele. Significance of omphalocele contents. *J Ultrasound Med.* 1989;8(6):299-308.
11. Cohen MM. Beckwith-Wiedemann syndrome: historical, clinicopathological, and etiopathogenetic perspectives. *Pediatr Dev Pathol.* 2005;8(3):287-304.
12. Maksoud-Filho JG, Tannuri U, da Silva MM, Maksoud JG. The outcome of newborns with abdominal wall defects according to the method of abdominal closure: the experience of a single center. *Pediatr Surg Int.* 2006;22(6):503-7.
13. Rijhwani A, Davenport M, Dawrant M, Dimitriou G, Patel S, Greenough A, et al. Definitive surgical management of antenatally diagnosed exomphalos. *J Pediatr Surg.* 2005;40(3):516-22.
14. Patel G, Sadiq J, Shenker N, Impey L, Lakhoo K. Neonatal survival of prenatally diagnosed exomphalos. *Pediatr Surg Int.* 2009;25(5):413-6.
15. Gilbert WM, Nicolaides KH. Fetal omphalocele: associated malformations and chromosomal defects. *Obstet Gynecol.* 1987;70(4):633-5.
16. Vachharajani A, Rao R, Keswani S, Mathur A. Outcomes of exomphalos: an institutional experience. *Pediatr Surg Int.* 2009;25(2):139-44.
17. Kamata S, Ishikawa S, Usui N, Kitayama Y, Sawai T, Okuyama H, et al. Prenatal diagnosis of abdominal wall defects and their prognosis. *J Pediatr Surg.* 1996;31(2):267-71.
18. Biard JM, Wilson RD, Johnson MP, Hedrick HL, Schwarz U, Flake AW, et al. Prenatally diagnosed giant omphaloceles: short- and long-term outcomes. *Prenat Diagn.* 2004;24(6):434-9.
19. Tsakayannis DE, Zurakowski D, Lillehei CW. Respiratory insufficiency at birth: a predictor of mortality for infants with omphalocele. *J Pediatr Surg.* 1996;31(8):1088-90; discussion 90-1.

20. Mitanchez D, Walter-Nicolet E, Humblot A, Rousseau V, Revillon Y, Hubert P. Neonatal care in patients with giant omphalocele: arduous management but favorable outcomes. *J Pediatr Surg*. 2010;45(8):1727-33.
21. Hughes MD, Nyberg DA, Mack LA, Pretorius DH. Fetal omphalocele: prenatal US detection of concurrent anomalies and other predictors of outcome. *Radiology*. 1989;173(2):371-6.
22. Heider AL, Strauss RA, Kuller JA. Omphalocele: Clinical outcomes in cases with normal karyotypes. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(1):135-41.
23. Nicholas SS, Stamilio DM, Dicke JM, Gray DL, Macones GA, Odibo AO. Predicting adverse neonatal outcomes in fetuses with abdominal wall defects using prenatal risk factors. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(4):383.e1-6.
24. Montero FJ, Simpson LL, Brady PC, Miller RS. Fetal omphalocele ratios predict outcomes in prenatally diagnosed omphalocele. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(3):284.e1-7.
25. Puri A, Bajpai M. Gastroschisis and omphalocele. *Indian J Pediatr*. 1999;66(5):773-89.
26. Roberts C. Intrauterine diagnosis of omphalocele. *Radiology*. 1978;127(3):762.
27. Weber TR, Au-Fliegner M, Downard CD, Fishman SJ. Abdominal wall defects. *Curr Opin Pediatr*. 2002;14(4):491-7.
28. Brewer S, Williams T. Finally, a sense of closure? Animal models of human ventral body wall defects. *Bioessays*. 2004;26(12):1307-21.
29. Hidaka N, Tsukimori K, Hojo S, Fujita Y, Yumoto Y, Masumoto K, et al. Correlation between the presence of liver herniation and perinatal outcome in prenatally diagnosed fetal omphalocele. *J Perinatal Med*. 2009;37(1):66-71.
30. Porter A, Benson CB, Hawley P, Wilkins-Haug L. Outcome of fetuses with a prenatal ultrasound diagnosis of isolated omphalocele. *Prenatal Diagnosis*. 2009;29(7):668-73.

31. Moore KL, Persaud TVN. Embriologia Clínica. 7^a ed. Rio de Janeiro: 2004.
32. Groves R, Sunderajan L, Khan AR, Parikh D, Brain J, Samuel M. Congenital anomalies are commonly associated with exomphalos minor. *J Pediatr Surg*. 2006;41(2):358-61.
33. Baird PA, MacDonald EC. An epidemiologic study of congenital malformations of the anterior abdominal wall in more than half a million consecutive live births. *Am J Hum Genet*. 1981;33(3):470-8.
34. Rankin J, Dillon E, Wright C. Congenital anterior abdominal wall defects in the north of England, 1986-1996: occurrence and outcome. *Prenat Diagn*. 1999;19(7):662-8.
35. Havalad S, Noblett H, Speidel BD. Familial occurrence of omphalocele suggesting sex-linked inheritance. *Arch Dis Child*. 1979;54(2):142-3.
36. Lurie IW, Ilyina HG. Familial omphalocele and recurrence risk. *Am J Med Genet*. 1984;17(2):541-3.
37. Hidaka N, Murata M, Yumoto Y, Hojo S, Fujita Y, Masumoto K, et al. Characteristics and perinatal course of prenatally diagnosed fetal abdominal wall defects managed in a tertiary center in Japan. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009;35(1):40-7.
38. Nicolaides KH, Snijders RJ, Cheng HH, Gosden C. Fetal gastrointestinal and abdominal wall defects: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Fetal Diagn Ther*. 1992;7(2):102-15.
39. Williams DH, Gauthier DW, Maizels M. Prenatal diagnosis of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Prenatal Diagn*. 2005;25(10):879-84.
40. Axt R, Quijano F, Boos R, Hendrik HJ, Jessberger HJ, Schwaiger C, et al. Omphalocele and gastroschisis: prenatal diagnosis and peripartal management. A case analysis of the years 1989-1997 at the Department of Obstetrics and Gynecology, University of Homburg/Saar. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999;87(1):47-54.

41. Mustafá SA, Brizot ML, Carvalho MHB, Okumura M, Toro LP, Silva MM, et al. Onfalocele: Prognóstico Fetal em 51 Casos com Diagnóstico Pré-Natal. RBGO. 2001;23(01):31-7.
42. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. Am J Obstet Gynecol. 1985;151(3):333-7.
43. Philipson EH, Sokol RJ, Williams T. Oligohydramnios: clinical associations and predictive value for intrauterine growth retardation. Am J Obstet Gynecol. 1983;146(3):271-8.
44. Phelan JP, Smith CV, Broussard P, Small M. Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36-42 weeks' gestation. J Reprod Med. 1987;32(7):540-2.
45. Miyadahira S. Avaliação da vitalidade fetal. In: Zugaib M, Pedreira D.A.L, Brizot, M.L, Bunduki, V, editor. Medicina Fetal. 2ª ed. Atheneu, 1997. p. 479-85.
46. Forouzan I, Cohen AW, Arger P. Measurement of systolic-diastolic ratio in the umbilical artery by continuous-wave and pulsed-wave Doppler ultrasound: comparison at different sites. Obstet Gynecol. 1991;77(2):209-12.
47. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. Br J Obstet Gynaecol. 1975;82(9):702-10.
48. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. How accurate is second trimester fetal dating? J Ultrasound Med. 1991;10(10):557-61.
49. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. Obstet Gynecol. 1996;87(2):163-8.
50. Bussab WO, Morettin PA. Estatística Básica. 4ª ed. São Paulo: Atual; 1987.
51. Kominiarek MA, Zork N, Pierce SM, Zollinger T. Perinatal Outcome in the Live-Born Infant with Prenatally Diagnosed Omphalocele. Am J Perinatol. 2011;28(8):627-33.

-
52. Kamata S, Usui N, Sawai T, Nose K, Fukuzawa M. Prenatal detection of pulmonary hypoplasia in giant omphalocele. *Pediat Surg Int*. 2008;24(1):107-11.
 53. Danzer E, Victoria T, Bebbington MW, Siegle J, Rintoul NE, Johnson MP, et al. Fetal MRI-calculated total lung volumes in the prediction of short-term outcome in giant omphalocele: preliminary findings. *Fetal Diagn Ther*. 2012;31(4):248-53.