ROGÉRIO CAIXETA MORAES DE FREITAS

**Estudo do volume pulmonar fetal na predição
dos resultados perinatais de fetos com
derrame pleural “isolado”**

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

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Ruano

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Freitas, Rogério Caixeta Moraes de

Estudo do volume pulmonar fetal na predição dos resultados perinatais de fetos com derrame pleural “isolado” / Rogério Caixeta Moraes de Freitas. -- São Paulo, 2011.

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

Orientador: Rodrigo Ruano.

Descritores: 1.Derrame pleural 2.Hidrotórax 3.Feto 4.Pulmão/crescimento & desenvolvimento 5.Terapias fetais 6.Ultrassonografia pré-natal 7.Quilotórax

USP/FM/DBD-372/11

Dedico este trabalho:

*A **Deus**, razão de tudo o que somos e fazemos.*

*Aos meus pais, **Renato e Luzia**, meus verdadeiros mestres, modelos reais de perseverança, parceria, dedicação, paciência e ética.*

*Aos meus irmãos, **Fabíola, Rafael e Renata**, que são pessoas incondicionais, os quais me incentivaram a buscar os melhores caminhos e me ensinaram com os seus exemplos.*

*À minha grande companheira, **Clarissa**, pessoa que, mesmo de longe, acompanhou todos os passos dados para a realização deste trabalho e me ajudou nos momentos mais difíceis. Obrigado pelo amor, incentivo, companheirismo, sacrifícios e concessões.*

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Marcelo Zugaib**, Professor Titular de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo apoio e oportunidade a mim dada em participar de um grupo seletivo e acolhedor.

Ao **Prof. Dr. Rodrigo Ruano**, meu orientador e grande incentivador na vida científica, pela amizade, ensinamentos e por não poupar esforços para a conclusão deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Anselmo Veriangieri Carmo**, professor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Mato Grosso, grande responsável pelos meus primeiros passos na Medicina Fetal.

Ao **Prof. Dr. Victor Bunduki**, pela amizade, apoio, orientação profissional e sugestões valiosas para a finalização deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Antonio F. Moron, Prof. Dr. Luciano M. M. Nardozza e Prof. Dr. Edward Araujo Júnior**, professores do Departamento de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo, pela amizade e ensinamentos em Medicina Fetal.

Ao **Prof. Dr. Seizo Miyadahira e Prof. Dr. Roberto E. Bittar**, pela atenção dispensada na qualificação, com contribuições preciosas para a conclusão deste trabalho.

Ao **Prof.Dr. Marco Antônio B. Lopes** e **Prof. Dr. Adolfo W. Liau**, por sua vocação inequívoca em facilitar os ensinamentos em Medicina Fetal.

Ao **Prof. Dr. Cláudio R. Pires**, **Prof. Dr. João Bortoletti Filho** e **Prof. Dr. Jurandir P. Passos**, professores da Universidade Federal de São Paulo, pelo exemplo de profissionalismo e pela valiosa contribuição no meu aprendizado.

Ao **Alan S. Ramalho** e **Ana Karina S. Cardoso**, acadêmicos da Faculdade de Medicina da USP, pela contribuição na execução deste trabalho.

À **Juliana A. D. B. Campos**, professora do Departamento Social da Universidade Estadual de São Paulo, pela contribuição na análise estatística e a Sra.**Mitsuko Miyadahira**, pelo auxílio na correção e revisão gramatical.

Aos colegas de pós-graduação, **Eduardo Pimenta**, **Gustavo Pereira**, **Rimena Melo**, **Lorena Caldas**, **Priscila Beirigo** e **Letícia Paiva**, pela amizade e companheirismo.

Às Sras. **Soraia Silva**, **Claudia Vieira**, **Miriam Souto**, **Marina Silva**, **Maria Aparecida Domingues**, **Fátima Abdul** e ao Srs. **Amadeu Santos**, **Alan Garcia**, **William Santos**, pela amizade, respeito e carinho.

Aos demais colegas, professores, assistentes e funcionários da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo coleguismo, respeito e apoio profissional.

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: Serviço de Biblioteca e Documentação, 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Summary

1. Introdução	01
2. Revisão da literatura	
2.1. O desenvolvimento pulmonar	08
2.2. A pleura e o líquido pleural	10
2.3. Ducto torácico	11
2.4. Derrame pleural fetal	
2.4.1. Definição, incidência e diagnóstico	12
2.4.2. Fisiopatologia do derrame pleural fetal	
2.4.2.1. Fisiopatologia do derrame pleural “isolado”	15
2.4.2.2. Fisiopatologia do derrame pleural secundário	17
2.4.3. A história natural do derrame pleural “isolado”	18
2.4.4. Repercussões clínicas do derrame pleural na mãe e no feto	20
2.4.5. Mortalidade perinatal e fatores prognósticos	22
2.4.6. Tratamento fetal	24
2.4.6.1. Tratamento conservador	26
2.4.6.2. Toracocentese	27
2.4.6.3. Derivação tóraco-amniótica	27

2.4.6.4. Pleurodese	31
2.4.6.5. Complicações dos procedimentos fetais	32
2.4.7. O derrame pleural “isolado” no período pós-natal	34
2.5 – A hipoplasia pulmonar fetal e a sua estimativa por meio do volume pulmonar	35
2.5.1. Avaliação pulmonar fetal pela ultrassonografia bidimensional	37
2.5.2. Avaliação pulmonar fetal por técnicas tridimensionais: a ressonância magnética e a ultrassonografia tridimensional	38
3. Objetivos	42
4. Casuística e método	
4.1. Local do estudo	45
4.2. Coleta de dados	45
4.3. Casuística	46
4.4. Método	
4.4.1. Estimativa do volume pulmonar fetal total pela ultrassonografia em três dimensões (US 3D) e outros parâmetros ultrassonográficos	47
4.4.2. Procedimentos fetais invasivos	51
4.4.3. Assistência ao parto	53
4.4.4. Cuidados neonatais imediatos	54
4.4.5. Variáveis analisadas	54
4.4.6. Análise estatística	56

4.4.7. Aspectos éticos	58
5. Resultados	
5.1. Resultados gerais	60
5.2. Caracterização da amostra estudada	62
5.3. Predição da mortalidade perinatal em fetos com derrame pleural “isolado” pelo volume pulmonar	66
5.4. Predição da necessidade de UTI Neonatal / Suporte Ventilatório pelo volume pulmonar em fetos com derrame pleural “isolado”	74
5.5. Volume pulmonar fetal e outros fatores preditores do prognóstico perinatal em fetos com derrame pleural “isolado”	79
6. Discussão	81
7. Conclusão	96
8. Anexos	98
9. Referências bibliográficas	103

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ANOVA	Análise de Variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAPPesq	Comitê de Ética em Pesquisa
cm ³	centímetros cúbicos
Co	coração
DP	derrame pleural
et al	e colaboradores; e outros
GE	<i>General Electric</i>
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IgG	imunoglobulina G
IgM	imunoglobulina M
IOT	intubação oro-traqueal
LHR	relação pulmão / circunferência cefálica – “ <i>Lung head ratio</i> ”
mg	miligramas
MHz	Megahertz
mL	mililitros
n	número de casos
OK-432	derivado de <i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>p</i>	nível de significância
PCR	reação em cadeia da polimerase
PD	pulmão direito
PE	pulmão esquerdo
p. ex.	por exemplo
RNM	ressonância nuclear magnetic
RR	Rodrigo Ruano (prof. Dr. da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo)
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
US 2D	ultrassonografia bidimensional
US 3D	ultrassonografia tridimensional
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VDRL	<i>Venereal Diseases Research Laboratory</i>
VPO o/e	razão entre o volume pulmonar observado e o volume pulmonar esperado para determinada idade gestacional
VOCAL	<i>Virtual Organ Computed Aided Analysis</i>

LISTA DE FIGURAS	Página
Figura 1: Imagem ultrassonográfica bidimensional de feto com 32 semanas com derrame pleural bilateral	03
Figura 2: Cateter “ <i>double pigtail</i> ”	28
Figura 3: A imagem tridimensional do volume pulmonar de feto com derrame pleural e idade gestacional de 28 semanas obtida nos três planos ortogonais	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Taxa de sobrevivência de acordo com a terapêutica escolhida para tratamento do derrame pleural primário – Revisão da literatura	30
Tabela 2: Características do grupo de estudo	64
Tabela 3: Características obstétricas e ultrassonográficas de acordo com a sobrevida perinatal em fetos com derrame pleural “isolado”	73
Tabela 4: Características obstétricas e perinatais relacionadas à morbidade pós-natal em 15 recém-nascidos com derrame pleural “isolado”	78
Tabela 5: Associação entre o volume pulmonar fetal próximo ao parto e outros achados ultrassonográficos em 19 fetos com derrame pleural “isolado”	80

LISTA DE GRÁFICOS

Página

Gráfico 1: Distribuição dos 132 fetos com derrame pleural de etiologia não imune encaminhados ao HCFMUSP entre janeiro de 2005 a julho de 2010	61
Gráfico 2: Volume pulmonar total mensurado (no diagnóstico e próximo ao parto) utilizando o US 3D em fetos com derrame pleural “isolado” plotados na curva de normalidade para volume pulmonar fetal em cada idade gestacional publicada por Ruano <i>et al.</i>	67
Gráfico 3: Evolução da razão entre o volume pulmonar observado sobre o volume pulmonar esperado (VPT o/e) estimados pela US 3D no momento do diagnóstico (1º. VPT o/e) e próximo ao parto (2º. VPT o/e) em fetos sobreviventes, fetos com óbito intra-útero e neonatal portadores de derrame pleural “isolado”	68
Gráfico 4: Evolução da razão entre o volume pulmonar observado sobre o volume pulmonar esperado (VPT o/e) estimados pela US 3D no momento do diagnóstico (1º. VPT o/e) e próximo ao parto (2º. VPT o/e) em fetos sobreviventes e não sobreviventes portadores de derrame pleural “isolado”	69
Gráfico 5: Dispersão da razão entre o 2º volume pulmonar observado /esperado (2º VPT o/e) pela idade gestacional e o desfecho perinatal em fetos portadores de derrame pleural “isolado”	71

	Página
Gráfico 6: Diferença numérica entre o 2º VPT o/e do 1º VPT o/e (Δ VPT o/e) nos fetos com derrame pleural “isolado”	72
Gráfico 7: Variação do volume pulmonar observado /esperado em fetos com derrame pleural “isolado” associados à morbidade respiratória	76
Gráfico 8: Dispersão da razão entre o 2º volume pulmonar observado /esperado (2º VPT o/e) pela idade gestacional e mortalidade perinatal em fetos portadores de derrame pleural “isolado”	77

RESUMO

Freitas, RCM. *Estudo do volume pulmonar fetal na predição dos resultados perinatais de fetos com derrame pleural “isolado”* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 125p.

OBJETIVO: O objetivo deste estudo foi predizer o prognóstico perinatal em fetos com derrame pleural “isolado” por meio da medida do volume pulmonar estimado pela ultrassonografia tridimensional. **MÉTODO:** Estudo retrospectivo, entre julho de 2005 e julho de 2010, com 19 fetos com derrame pleural “isolado” (ausência de causas infecciosas, imunes, anomalias cromossômicas ou estruturais associadas) acompanhados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os volumes pulmonares foram obtidos pela ultrassonografia tridimensional (Voluson 730 Expert, GE Medical System, Kretzechnick, Áustria) em dois períodos, no momento do diagnóstico (20 – 26 semanas) e próximo ao parto (duas semanas antecedentes ao parto ou até 36 semanas), e mensurados pela técnica VOCAL (“*Virtual Organ Computer Aided Analysis*”) com rotação de 30°. Os volumes obtidos (observados) foram comparados com valores esperados para idade gestacional, e a razão entre o volume total fetal observado/esperado (VPTo/e) foi avaliada de acordo com a mortalidade perinatal e morbidade neonatal (necessidade de ventilação mecânica por mais que 48 horas). **RESULTADOS:** Dezenove fetos com derrame pleural “isolado” foram analisados no período do estudo. Doze (63,2%) crianças sobreviveram. Dos sobreviventes, sete (58,3%) apresentaram morbidade respiratória. O VPTo/e no primeiro exame ultrassonográfico não se associou significativamente com mortalidade (VPTo/e: $0,42 \pm 0,19$ nos sobreviventes contra $0,30 \pm 0,08$ nos não sobreviventes, $p=0,11$). No segundo exame, por outro lado, VPTo/e foi significativamente menor nos casos que faleceram ($0,24 \pm 0,08$) em relação aos sobrevivente ($0,58 \pm 0,21$; $p<0,01$) e nos que necessitaram de ventilação mecânica prolongada ($0,35 \pm 0,08$) comparados aos que não necessitaram ($0,68 \pm 0,10$; $p<0,01$). **CONCLUSÃO:** O volume pulmonar fetal medido pela ultrassonografia tridimensional pode ser utilizado para predizer o prognóstico de fetos com derrame pleural “isolado”.

Descritores: 1.Derrame pleural 2.Hidrotórax 3.Feto 4.Pulmão/crescimento & desenvolvimento 5.Terapias fetais 6.Ultrassonografia pré-natal 7.Quilotórax

SUMMARY

Freitas, RCM. *Three-dimensional ultrasonographic assessment of fetal lung volume as a prognostic factor in “isolated” pleural effusion* [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 125p.

OBJECTIVE The aim of the present study was to predict the perinatal outcome in “isolated” pleural effusion using fetal lung volumes assessed by three-dimensional ultrasonography. **METHODS:** A retrospective study conducted between July 2005 and July 2010, in which 19 fetuses with isolated pleural effusion (absence of infection, immunological causes, chromosomal anomalies and associated structural anomalies) at Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Fetal lung volumes were assessed by three-dimensional ultrasonography (Voluson 730 Expert, GE Medical System, Kretzechnick, Áustria) in two periods: at diagnosis (20-26 weeks) and nears the delivery (2 weeks before delivery or at 36 weeks), by VOCAL technique (“*Virtual Organ Computer Aided Analysis*”) with rotation of 30°. The observed volumes were compared to expected values for determine gestational age, and the observed/expected total fetal lung volume ratio (o/e-TFLV) was evaluated according to perinatal death and neonatal morbidity (need for mechanical ventilation longer than 48 hours). **RESULTS:** A total of 19 fetuses with “isolated” pleural effusion were evaluated during the study period. Twelve (63.2%) infants survived. Among the survivors, seven (58.3%) had severe respiratory distress at birth. The o/e-TFLV at the first ultrasound examination was not associated statistically with mortality (o/e-TFLV: 0.42 ± 0.19 in survivors x 0.30 ± 0.08 among those that died, $p=0.11$). On the second ultrasound examination, on the other hand, the o/e-TFLV was significantly reduced in those cases that died (0.24 ± 0.08) whilst in survivors (0.58 ± 0.21 ; $p<0.01$) and in those that needed mechanical ventilation (0.35 ± 0.08) when compared to those that did not need it (0.68 ± 0.10 ; $p<0.01$). **CONCLUSION:** Fetal lung volumes measured by three-dimensional ultrasonography may be useful to predict perinatal outcome in fetuses with primary pleural effusion.

Key words: 1. Pleural effusion 2. Hydrothorax 3. Fetus 4. Lung/growth & development 5. Fetal therapies 6. Ultrasonography, Prenatal 7. Chylothorax

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A Medicina Fetal apresentou grande avanço nas últimas décadas, principalmente com a melhoria da qualidade das imagens ultrassonográficas, conhecimento da anatomia normal e das patologias fetais. O feto tornou-se acessível a diversos métodos diagnósticos e, conseqüentemente, a inúmeras abordagens terapêuticas. Entre essas, destaca-se o tratamento invasivo nos fetos portadores de derrame pleural com o objetivo de descomprimir os pulmões e minimizar o risco da hipoplasia pulmonar.

Estimar o prognóstico nos fetos que apresentam esse risco é um desafio. Talvez, a ultrassonografia tridimensional do volume pulmonar fetal possa predizê-lo.

Dessa forma, nasceu o interesse em se estudar o derrame pleural fetal, descrito pela primeira vez, no ano de 1977, pela pesquisadora californiana Barbara Carrol¹, a qual publica o diagnóstico ecográfico desse sinal clínico, ao verificar o óbito fetal em uma gestação de 36 semanas.

O derrame pleural (DP) fetal ou hidrotórax fetal é uma manifestação clínica rara, com incidência de 1 em cada 15.000 gestações^{2, 3}. É caracterizado pelo acúmulo inespecífico de líquido no espaço pleural e diagnosticado durante o pré-natal por meio da ultrassonografia obstétrica, a qual evidencia uma área anecoica (acúmulo de líquido) unilateral ou bilateral circundando os pulmões (Figura 1).

Figura 1: Imagem ultrassonográfica bidimensional de feto com 32 semanas com derrame pleural bilateral. Corte transversal torácico. DP (derrame pleural); PE (pulmão esquerdo); PD (pulmão direito); Co (coração).

O derrame pleural pode apresentar diversas etiologias, embora nem todas sejam devidamente conhecidas. Há descrições de sua associação com tumores (mediastinais, pulmonares, cardíacos ou pleurais); patologias cardíacas (malformações cardíacas, distúrbios do ritmo cardíaco); doenças infecciosas (toxoplasmose, citomegalovírus, parvovírus B19, herpes vírus, sífilis); anormalidades cromossômicas (p. ex. Síndrome de Down, Síndrome de Turner); entre outras menos frequentes, tais como a hérnia diafragmática, o diabetes materno, o uso de

indometacina e traumas torácicos fetais (geralmente resultantes de trauma obstétrico).⁴

Porém, em uma pequena parcela de fetos que apresentam derrame pleural não se encontra nenhuma causa estrutural, infecciosa, cromossômica ou imune associada, sendo então, denominado, durante a vida fetal, derrame pleural “isolado” ou hidrotórax “isolado”⁵⁻⁹. Diversos modelos teóricos tentam explicar a origem do hidrotórax “isolado”, os quais indicam que os derrames são formados a partir do extravasamento de linfa para o interior da cavidade torácica, devido à falha de conexão entre os múltiplos segmentos linfáticos com o ducto torácico^{8, 9}. Dessa forma, haverá predomínio de linfócitos no líquido pleural. Se a quantidade de linfócitos for superior a 70% do total de células, na amostra de líquido pleural, na ausência de infecções maternas ou fetais, o derrame será classificado como primário^{3, 10-13}.

O derrame pleural fetal apresenta curso clínico variado, indo desde a sua resolução espontânea até complicações pelo aumento progressivo, resultando na hidropisia, na hipoplasia pulmonar e na morte no período perinatal^{3, 5, 14}. Por sua etiologia e evolução incerta, apresenta amplo intervalo na taxa de mortalidade, variando de 22 a 75%^{3, 14-17}. Recentes estudos têm mostrado que a presença de anomalias cromossômicas ou estruturais está associada aos piores resultados perinatais^{3, 14, 16, 18}. Entretanto, a predição dos resultados perinatais em fetos com derrame pleural “isolado” ainda não foi pesquisada.

Estabelecer o prognóstico pós-natal dos fetos com derrame pleural nos casos sem etiologia aparente é fundamental para selecionar os fetos que poderão se

beneficiar de intervenção precoce ou até mesmo da antecipação do parto. Diversas propostas terapêuticas foram descritas, porém, até o momento, nenhum tratamento ideal foi estabelecido.

Dentre os fatores prognósticos do hidrotórax fetal, sabe-se que a hipoplasia pulmonar e a hidropisia fetal são os principais desfechos a serem evitados, pois se associam à alta mortalidade perinatal, atingindo cifras de 50 a 70% quando esses fetos não são tratados.³

Assim, em 1982, Petres *et al.* propuseram, pela primeira vez, a toracocentese como forma de tratamento para o derrame pleural fetal, porém o procedimento mostrou-se bastante limitado em virtude do rápido reacúmulo de líquido em 76% dos casos.^{3, 19, 20}

Em 1986, Seeds e Bowes²¹, posteriormente Rodeck *et al.*²², em 1988, apontaram as primeiras evidências de que o tórax precisava ser continuamente descomprimido. Esses autores sugeriram que o tratamento com a derivação tóraco-amniótica poderia ser mais efetivo.²³⁻²⁵

Além desses tratamentos, outras estratégias terapêuticas como a pleurodese com sangue materno ou outras substâncias irritativas, tais como o derivado de *Streptococcus pyogenes* encubados com benzilpenicilina (OK-432), têm sido descritas, mas o seu real benefício não foi comprovado.²⁶⁻²⁹

Em que pesem às estratégias terapêuticas mencionadas, o sucesso da intervenção fetal está relacionado com o diagnóstico precoce, o volume do derrame, o seu reacúmulo, o grau de compressão pulmonar, a existência de hidropisia e de outras alterações estruturais e/ou cromossômicas associadas⁷. Dessa forma, mais

importante do que escolher a melhor estratégia terapêutica é avaliar o tipo do derrame e o grau de agressão ao órgão principal. Com base nesse princípio, alguns autores têm buscado estimar o grau de comprometimento pulmonar como forma indireta de avaliar o prognóstico e o sucesso do tratamento escolhido em fetos com alterações pulmonares³⁰⁻³⁶. Para essa finalidade, esses autores sugerem avaliar o volume pulmonar fetal pela ultrassonografia tridimensional (US 3D) e relacionar os seus achados com os resultados pós-natais em fetos com risco para a hipoplasia pulmonar.³⁰⁻³⁶

Recentemente, Vergani *et al.*³⁷ mostraram que a US 3D é superior à ultrassonografia bidimensional (US 2D) para a predição da hipoplasia pulmonar em 35 fetos com alto risco para hipoplasia, incluindo sete com derrame pleural.

Entretanto, até o momento, não existe estudo que avalie a estimativa do volume pulmonar fetal pela US 3D na predição do resultado perinatal nos casos com derrame pleural “isolado”. Além disso, não há, na literatura, estudos que avaliem o resultado perinatal após a derivação tóraco-amniótica relacionados ao cálculo do volume pulmonar, estudos esses de suma importância, visto que a hipoplasia pulmonar fetal é uma das principais causas de morte perinatal.

Por isso, o presente estudo tem como finalidade avaliar o volume pulmonar fetal, por meio da US 3D, como método preditor do resultado perinatal em fetos com derrame pleural “isolado”.

REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 - O desenvolvimento pulmonar

O desenvolvimento pulmonar inicia-se por volta do 26º ao 28º dia embrionário, a partir do crescimento caudal do tubo laringotraqueal (quarto par das bolsas faríngeas). O endoderma que reveste o sulco laringotraqueal originará a laringe, a traqueia, os brônquios e o epitélio pulmonar; enquanto o mesênquima esplâncnico formará o tecido conjuntivo, as cartilagens e os músculos lisos dessas estruturas.³⁸

Apesar de dinâmico, alguns autores³⁹⁻⁴³ dividem didaticamente o desenvolvimento pulmonar em até cinco períodos: embrionário, pseudoglandular, canalicular, sacular e alveolar.

O período embrionário (4 a 8 semanas) é caracterizado pelo surgimento do broto pulmonar, na quarta semana de gestação, o qual se dividirá formando dois brônquios principais. Da quarta a sexta semana, os brônquios principais irão se diferenciar e ramificar, dando origem aos brônquios lobares e, em seguida, os segmentares, por sucessivas dicotomizações. Ao final da sétima semana, o pulmão apresentará a mesma segmentação encontrada no do adulto.⁴¹

No período pseudoglandular (8 a 16 semanas), ocorrem sucessivas divisões para a formação dos bronquíolos terminais e a migração das estruturas vasculares. No sentido anelar, crescem a cartilagem e a musculatura lisa brônquica. Nesse período, as trocas gasosas ainda não são possíveis.⁴³

No período canalicular (17 a 24 semanas), surgem os bronquíolos respiratórios, os ductos alveolares e os alvéolos primitivos (pneumócitos tipo I e tipo II). Inicia-se a produção de surfactante pelo pneumócito tipo II. A luz dos brônquios e dos bronquíolos terminais torna-se mais ampla devido à circulação de líquidos intraluminal, e o tecido pulmonar fica altamente vascularizado, tornando possíveis as trocas gasosas ao final desse período.⁴¹

O período do saco terminal ou período sacular (de 25 semanas ao nascimento) é caracterizado pela mudança dos canalículos pulmonares para os sacos terminais e aumento da superfície alveolar funcional, do afinamento da membrana do epitélio de revestimento e intensa vascularização. Há o crescimento exponencial do número de alvéolos e dos pneumócitos tipo II, que permite a sobrevivência do recém-nascido pré-termo.⁴³

No período alveolar (da 32ª semana à pré-adolescência), os grupos saculares terminais se diferenciam em ductos alveolares e os alvéolos primitivos se desenvolvem até o 8º ano de vida. Há maior adelgaçamento do epitélio pulmonar, aumento da vascularização perialveolar, resultando no aumento do mecanismo de trocas gasosas (amadurecimento alveolar)⁴⁴. Também há proliferação do número de alvéolos que chegam a contabilizar 50 milhões, próximo ao nascimento. Após esse período, continuam a se multiplicar, podendo chegar a 300 milhões de alvéolos na vida adulta.⁴³

Laudy e Wladimiroff (2000)⁴⁵ descreveram a importância em se compreender os períodos do desenvolvimento pulmonar e tentar identificar o momento em que ocorre a interferência em seu crescimento. Esses autores sugerem que as

interferências no desenvolvimento, antes do término da fase canalicular (antes da 24ª – 26ª semana), costumam trazer maiores repercussões clínicas.

2.2 – A pleura e o líquido pleural

A pleura é um folheto contínuo, formado por uma camada única de células mesoteliais, firmemente unidas, apoiadas sobre a membrana basal e uma frouxa camada de tecido conjuntivo.⁴⁶

A pleura visceral é formada pelo folheto que recobre os pulmões, e a pleura parietal, pelo folheto em contato com a caixa torácica. O espaço virtual entre as duas pleuras é chamado de espaço pleural⁴⁶, o qual apresenta certa quantidade de líquido em seu interior que favorece o deslizamento entre os folhetos pleurais e as estruturas adjacentes nos movimentos respiratórios.

O líquido pleural entra no espaço pleural a partir dos capilares da pleura parietal e é removido pelos vasos linfáticos, os quais fazem a drenagem para os linfonodos mediastinais.⁴⁷

Embora menos frequente, geralmente associado a processos patológicos, o líquido pode penetrar no espaço pleural, a partir dos espaços intersticiais dos pulmões, por meio da pleura visceral ou então por pequenos orifícios no diafragma, sendo também removido desse espaço pelos linfáticos parietais.⁴⁷

A circulação do líquido pleural é um processo dinâmico, mantido pelo equilíbrio entre a sua produção e drenagem, além de um balanço contínuo entre as pressões hidrostáticas e osmótica da microcirculação e do espaço pleural.⁴⁷

2.3 – Ducto torácico

O ducto torácico origina-se na cisterna do quilo, estrutura abdominal que drena os vasos linfáticos das extremidades inferiores, pelve e intestino, sendo, na vida extrauterina, a principal via de escoamento da gordura alimentar absorvida nos intestinos.

O ducto torácico penetra no tórax por meio do hiato aórtico em direção ao lado direito, em posição retroaórtica, situando-se entre a veia ázigos e a aorta, na porção inferior do tórax, posteriormente ao esôfago. Ascende pelo mediastino posterior, cruzando lateralmente para o lado esquerdo no nível de T4, correndo atrás do arco aórtico, do lado esquerdo do esôfago, e, mais superiormente, atrás da artéria subclávia esquerda. Após sua entrada no pescoço, ele se curva anteriormente, na borda do músculo escaleno anterior, e se liga na junção das veias jugular interna e subclávia esquerda. Ao longo desse trajeto, existe uma rede de anastomoses linfático-venosas que formam vias colaterais, permitindo a ligação do ducto torácico ao sistema venoso e linfático em vários pontos.⁴⁸

Entender a anatomia do ducto torácico e sua interação com o sistema venoso – linfático pulmonar é fundamental para a compreensão do possível mecanismo fisiopatológico do derrame pleural primário.^{8, 49}

2.4 – Derrame pleural fetal

2.4.1 – Definição, incidência e diagnóstico

Derrame pleural fetal ou hidrotórax fetal é uma condição clínica rara, cuja incidência é de uma em cada 15.000 gestações^{10, 11}, sendo caracterizado pelo acúmulo inespecífico de líquido no espaço pleural, podendo ser diagnosticado durante o pré-natal por meio da ultrassonografia obstétrica.

Os achados ecográficos são típicos, caracterizados por área anecoica (acúmulo de líquido) unilateral ou bilateral circundando os pulmões. A apresentação bilateral é a forma mais frequente^{4, 14, 50}. No derrame pleural unilateral não se verifica o predomínio no acometimento de qualquer dos lados, embora poucos estudos apontem haver maior frequência do acometimento do lado direito.¹⁴

Quando analisada a sua distribuição em relação ao sexo fetal, alguns trabalhos apontam haver maior predomínio do derrame no sexo masculino (2 masculino : 1 feminino)⁵¹, embora não haja consenso na literatura.⁵⁰

O diagnóstico ecográfico é realizado geralmente entre o 2º trimestre e o início do 3º trimestre de gestação³. Porém, tem-se verificado que com a melhoria das imagens ultrassonográficas, associada à ampliação dos programas de rastreamento fetal no 1º trimestre, tem-se realizado o diagnóstico mais precocemente. Nas primeiras revisões feitas sobre o assunto, Aubard *et al.*¹⁴ (1998) e Weber *et al.*¹⁷(1992) constataram que a idade gestacional média do diagnóstico oscilava entre

a 27ª e 30ª semana, respectivamente. Entretanto, em séries de estudo mais recentes, essa idade gestacional foi descrita por volta da 20ª semana.⁵²

Embora não seja frequente, há relatos na literatura do diagnóstico de derrame pleural em idade gestacional ainda mais precoce, ou seja, no primeiro trimestre de gestação. Isso pode ser confirmado pelo estudo publicado por Medina *et al.*⁵³ (2002), que relata um caso de derrame pleural com apenas 08 semanas e 04 dias, ou pelos trabalhos de Shimizu *et al.*⁵⁴ (1997) e Hashimoto *et al.*⁵⁵ (2003), os quais descrevem a associação entre o derrame pleural bilateral, diagnosticado no primeiro trimestre, com a morte embrionária ou o risco para cromossomopatia.

Apesar de o diagnóstico ecográfico do derrame pleural fetal ser aparentemente de fácil execução, o diagnóstico etiológico nem sempre será dessa maneira. Assim, o primeiro passo, após a identificação do derrame pleural pela ecografia, é determinar se ele ocorre de maneira isolada, ou seja, não associado à alteração estrutural, cromossômica, imune ou infecciosa (derrame pleural “isolado”); ou, então, identificar a doença de base (derrame pleural secundário)¹⁹. Essa diferenciação é fundamental para estimar o prognóstico fetal, bem como estabelecer quais fetos poderão se beneficiar com o tratamento invasivo.^{16, 50, 56}

Para a diferenciação entre o derrame pleural “isolado” e o secundário deve-se realizar rastreamento detalhado das alterações estruturais, cromossômicas, imunes e infecciosas fetais. Como método de rastreio, diversos autores propõem que ele seja semelhante ao que é realizado nos fetos com hidropisia e iniciado assim que o derrame pleural for identificado^{16, 50, 56}. Deve-se pesquisar: a) alterações estruturais fetais, por meio do exame morfológico e do ecocardiograma fetal; b) alteração

cromossômica, por meio da pesquisa do cariótipo fetal; c) infecção materna e congênita, tais como toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, sífilis, herpes vírus e parvovirose B19; d) etiologias imunes ou anemia fetal, realizada pela pesquisa da tipagem sanguínea materna, teste de Kleihauer-Betke⁵⁷ (em casos selecionados) e pela dopplerfluxometria da velocidade máxima do pico sistólico da artéria cerebral média para excluir anemia fetal.⁵⁸

Apesar desse rastreamento, haverá casos nos quais a etiologia do derrame permanecerá desconhecida, até mesmo após a avaliação detalhada no período pós-natal^{29, 59}. Na tentativa de estabelecer o diagnóstico, alguns autores sugerem pesquisar a celularidade total do líquido pleural. Embora não seja específica (patognomônica)¹³, uma contagem de linfócitos superior a 70- 80% do total de células do líquido pleural, na ausência de processo infeccioso materno ou fetal, seria sugestiva de um defeito local na remoção do líquido linfático, caracterizando o derrame pleural primário^{7, 19, 60}. É importante destacar que, na literatura, muitos artigos acabam referindo o derrame pleural “isolado” por derrame pleural primário, mesmo sem realizar a contagem da celularidade do líquido pleural.

A raridade do derrame pleural associada à dificuldade em se identificar a etiologia e a outros vieses literários (p.ex. interrupção da gestação, publicação apenas dos dados favoráveis, casuística oriunda de poucos centros) torna os dados epidemiológicos confusos e discrepantes.

Entre os derrames pleurais de etiologia não imune, estudos apontam que 25 a 40% estão associados com alterações estruturais (40% desses com cardiopatias)¹⁵⁻¹⁷, 5 a 41% estão associados com cromossomopatias^{10, 16, 52, 61, 62} e 25% são derrames

pleurais “isolados”¹⁶. Portanto, pode-se afirmar que o hidrotórax fetal “isolado” é um diagnóstico raro e de exclusão.^{16, 63}

2.4.2 – Fisiopatologia do derrame pleural fetal

2.4.2.1 – Fisiopatologia do derrame pleural “isolado”

Trabalhos na literatura apontam que o acúmulo de líquido no espaço pleural de fetos com derrame “isolado” seria resultado de provável defeito local (primário) no processo de drenagem. Assim, o hidrotórax “isolado” seria formado pelo extravasamento de linfa para o espaço pleural devido à falha na conexão entre os múltiplos segmentos venosos-linfáticos com o ducto torácico^{3, 10-12, 47, 64} ou, simplesmente, por aumento da pressão no sistema venoso, levando a rupturas do ducto torácico e de suas circulações colaterais. Diversos experimentos e até mesmo a laceração iatrogênica do ducto torácico, em uma cirurgia torácica infantil, comprovam esses achados.^{65, 66}

Apesar da etiologia incerta, alguns autores sugerem que a fragilidade na ligação entre os vasos linfáticos e o ducto torácico se deva a algum dos seguintes mecanismos:^{29, 59, 67}

- a) Processo inflamatório local (derrame pleural “isolado” de origem inflamatória), no qual os linfócitos presentes no líquido pleural perpetuariam a agressão local, contribuindo para a fragilidade entre as conexões linfáticas-ductais;

- b) Mecanismo genético (derrame pleural “isolado” de origem genética), no qual a mutação em alguns *locus* genéticos favoreceria alterações no sistema linfático local, levando a rupturas nas conexões linfáticas.

A possível explicação para esses dois mecanismos pode ser sugerida por trabalhos experimentais, os quais demonstram que apenas parte dos derrames pleurais “isolados” responde ao tratamento com a pleurodese, quando se utilizam substâncias com propriedades anti-inflamatórias, como o OK-432. Esse estudo, ao investigar o grupo que não respondeu ao mesmo tratamento (com OK-432), investigou alguns *locus* genéticos que pudessem estar associados à fragilidade linfática e encontrou, nesses pacientes, quatro possíveis *locus* genéticos (*VEGFR3*, *FOXC2*, *PTPN11*, *ITGA9*) ligados a uma herança autossômica recessiva, semelhante ao que é observado em alguns casos de linfangiectasia^{68, 69}. Esses autores sugerem que o grupo que não respondeu ao OK-432 apresenta derrame pleural de maior gravidade (geralmente associado à hidropisia) por um provável mecanismo genético associado. Nesse grupo, o tratamento mais indicado é o invasivo descompressivo (toracocentese ou derivação tóraco-amniótica)^{56, 59, 68, 69}. Outros modelos experimentais em ratos, demonstraram que a falta da integrina alfa-9 β 1 pode alterar os receptores linfáticos e, dessa forma, contribuir para a sua ruptura e o desenvolvimento do hidrotórax “isolado”.⁷⁰

2.4.2.2 – Fisiopatologia do derrame pleural secundário

O derrame pleural fetal de origem secundária é consequência da retenção hídrica generalizada, devido ao desequilíbrio entre as pressões hidrostáticas e coloidosmóticas ocasionadas pela causa base.^{10, 12}

Para se determinar a causa base, deve-se pesquisar alteração estrutural, cromossômica, infecciosa ou imunológica fetal¹⁹. Entre as principais alterações estruturais associadas ao derrame pleural secundário temos: a) as lesões compressivas dos pulmões e mediastino, tais como: a malformação adenomatoide cística^{71, 72}, a hérnia diafragmática⁷³, o sequestro pulmonar⁷², a linfangiectasia, o teratoma da tireoide, o bócio congênito e o hamartoma da parede torácica⁷⁴; b) as cardiopatias, tais como: as malformações cardíacas, os tumores, as cardiomiopatias e as arritmias cardíacas.⁷⁵

Quanto às anomalias cromossômicas encontradas no hidrotórax secundário, as principais são a trissomia do cromossomo 21 (Síndrome de Down)⁶² e a monossomia do cromossomo X (Síndrome de Turner)⁶². Porém, também é descrita sua associação com outras síndromes, tais como a trissomia do cromossomo 18 (Síndrome de Edwards)¹⁶ ou a Síndrome de Klinefelter (47, XXY).¹⁶

Em relação às causas infecciosas associadas, destacam-se o citomegalovírus⁷⁶ e a parvovirose B19^{77, 78}, embora o herpes simples tipo 1⁷⁹, a sífilis e a toxoplasmose já tenham sido descritos.

Outras causas mais raras de derrame pleural relatadas são: a) síndromes genéticas (Síndrome de Noonan⁸⁰, Síndrome Opitz-Friasand - hipertelorismo e hipospádia ⁸¹, a Sialidosis, entre outras); b) doenças metabólicas (doença de armazenamento do glicogênio ou de depósito lisossomal¹⁵); c) diabetes materno; d) uso de indometacina; e) traumas torácicos fetais (geralmente resultantes do trauma obstétrico).^{16, 82}

Estudos apontam que o desequilíbrio entre as pressões hidrostáticas e coloidosmóticas pode ocorrer por algum dos seguintes mecanismos: obstrução na drenagem linfática pleural (p.ex. nos tumores, massas intratorácicas), aumento da pressão vascular sistêmica (p. ex. nas cardiopatias), aumento do líquido intersticial pulmonar (p. ex. nas infecções congênitas), aumento da permeabilidade capilar (p. ex. processo inflamatório local nas infecções congênitas, cromossomopatias), por passagem de líquido a partir do espaço peritoneal (p. ex. nas volumosas ascites por causa infecciosa) ou diminuição da pressão coloidosmótica na microcirculação vascular (p. ex. nas anemias fetais).⁴⁷

2.4.3 – A história natural do derrame pleural “isolado”

O derrame pleural fetal “isolado” apresenta curso clínico variado, desde resolução espontânea ^{14, 50, 52} até complicações pelo aumento progressivo, resultando na hidropisia, na hipoplasia pulmonar, no poli-hidrânio e na morte perinatal ^{3, 5, 8, 14}. Existem poucos estudos que avaliam a evolução do derrame pleural, fazendo com que a sua história natural seja difícil de prever.

Aubard *et al.*¹⁴ (1998) realizaram uma revisão com 204 fetos com derrame pleural primário e observaram a regressão espontânea em 22% deles. Klam *et al.*¹⁵ (2005) descreveram que a referida regressão é mais comum nos fetos cujo derrame surge após a 26ª semana de gestação, sendo pouco frequente em fetos hidróticos. Porém, Yinom *et al.*⁵⁶ (2010) demonstraram, em sua série de 88 casos (59 hidróticos), que essa regressão é possível em até 47% dos fetos quando submetidos ao tratamento. Mesmo assim, esses autores são categóricos em afirmar que é difícil prever a evolução favorável.

Em contrapartida, Longaker *et al.*³ (1989) observaram, em sua série de 32 casos, os fetos que não eram hidróticos, no momento do diagnóstico, e que se tornaram hidróticos ao final da gestação, somente 38% sobreviveram sem receber o tratamento.

Dessa forma, pode-se dizer que o derrame pleural “isolado” apresenta curso clínico incerto, o qual pode ir desde a sua regressão espontânea até complicações clínicas, tais como a hidropisia, a hipoplasia pulmonar e o poli-hidrânio, que apresentam elevadas taxas de mortalidade.^{4, 16, 56}

2.4.4 – Repercussões clínicas do derrame pleural na mãe e no feto

Compreender a história natural e as alterações que o derrame pleural pode ocasionar sobre os órgãos adjacentes é imprescindível para melhor entender as suas repercussões clínicas sobre a mãe e o feto, bem como avaliar como a intervenção fetal pode reduzir as complicações frente a uma evolução desfavorável.

Dessa forma, o derrame pleural pode ser entendido como uma lesão expansiva no interior da caixa torácica, o qual pode alterar os mecanismos de desenvolvimento pulmonar e hemodinâmico fetal.⁴⁹

Assim, os fetos com derrame pleural podem ter pulmões menores do que os normais. A compressão ocasionada pelo líquido pleural sobre o tecido pulmonar pode levar à diminuição das ramificações das vias aéreas, dos alvéolos de cada bronquíolo terminal e da produção de surfactantes.^{83, 84}

A gravidade desse quadro é diretamente proporcional à precocidade em que surge, ao tempo de permanência e ao volume do derrame. Estudos apontam que o desenvolvimento do pulmão é mais prejudicado quando as agressões externas ocorrem antes do término da fase canalicular (antes de 24 semanas), período no qual as vias aéreas e os alvéolos começam a sofrer diferenciação.^{4, 19, 84, 85}

Com isso, qualquer derrame pleural antecedente a esse período pode ser considerado de maior gravidade e risco para o desenvolvimento da hipoplasia e hipertensão pulmonar, caso não receba tratamento^{3, 85}. A combinação desses dois fatores pode ter como consequência clínica a insuficiência respiratória grave e complicações com a morte após o nascimento^{3, 19, 86, 87}. Estudos apontam que a

hipoplasia e a prematuridade são as principais causas de mortalidade no período pós-natal.^{3, 88}

Da mesma forma, o aumento da pressão intratorácica ocasionado pelo derrame pleural pode repercutir sobre o aparelho cárdio-circulatório fetal. O derrame pleural pode comprimir a área cardíaca, causando a diminuição do volume dos seus ventrículos, sem alterar o padrão de contração do músculo cardíaco (efeito semelhante ao tamponamento cardíaco), diminuindo o retorno venoso⁸⁹, além de causar o desvio do mediastino⁹⁰. O mecanismo exato para a progressão do derrame pleural para a hidropisia não é completamente conhecido, mas estudos apontam que o desvio do mediastino contribuiria de forma maior para o desenvolvimento da hidropisia, quando comparado com a compressão das estruturas cardíacas⁸⁹. Com a sobrecarga no sistema cardiovascular, associada à redução do débito cardíaco, começa a haver acúmulo de líquido em outras cavidades corporais, surgindo a hidropisia fetal.^{49, 91}

A hidropisia fetal é definida pela presença de edema de subcutâneo e acúmulo de líquidos em cavidades corporais (derrame pleural, derrame pericárdico ou ascite) ou acúmulo de líquidos em duas cavidades corporais.⁹

A sua presença está associada a altas taxas de mortalidade (69%)^{3, 17}, sendo considerada uma variável independente e principal fator prognóstico negativo para os fetos com derrame pleural¹⁵. Estudos demonstram que a relação entre a área do derrame pleural com a área da circunferência torácica acima de 40% apresenta boa correlação com o aumento da pressão intratorácica e risco de mortalidade.⁴⁹

Embora rara, tem-se descrito, na literatura, como possível repercussão clínica materna secundária à hidropisia, a maior probabilidade do desenvolvimento da pré-eclâmpsia e da síndrome em espelho.^{56, 92}

Outra repercussão clínica que pode ser ocasionada pelo derrame pleural refere-se ao acúmulo de líquido amniótico. Baseado no mesmo princípio referido para os casos anteriores, o aumento da pressão intratorácica ocasionado pelo derrame pleural, pode causar a compressão esofágica e dificuldades na deglutição fetal. Dessa maneira, ocorre desequilíbrio na dinâmica do líquido amniótico, levando ao acúmulo do seu excesso.⁴

O poli-hidrâmnio é definido como o excesso na quantidade de líquido amniótico, caracterizado quando o volume é superior a 2000 mL.⁹³ Entre as repercussões fetomaternas, destaca-se o risco para o trabalho de parto prematuro, amniorrexe prematura, descolamento prematuro da placenta, atonia uterina, entre outras.⁴⁰

2.4.5 – Mortalidade perinatal e fatores prognósticos

A mortalidade perinatal de fetos com derrame pleural é extremamente alta e variável de acordo com diferentes publicações. Estudos apontam que ela oscila entre 25 a 75% dos derrames pleurais fetais¹⁶. Essa variação está associada a diversos fatores, tais como: a presença de malformações estruturais, alteração cromossômica, hidropisia fetal, hipoplasia pulmonar, prematuridade, bilateralidade do derrame

pleural, entre outras¹⁶. Desses fatores, a presença de anomalias estruturais ou cromossômica está associada à maior taxa de mortalidade perinatal, atingindo, em alguns trabalhos, cifras próximas a 75%.¹⁶

Já para os fetos com derrame pleural “isolado”, essa taxa de mortalidade pode ser reduzida com o tratamento fetal em casos selecionados. Poucos estudos avaliaram os fatores prognósticos nos fetos com derrame pleural “isolado”¹⁶, mas sabe-se que o surgimento precoce, a hidropisia fetal, a hipoplasia pulmonar, a prematuridade e a bilateralidade do derrame estão relacionados aos piores prognósticos.^{3, 5, 8, 14}

Tal fato pode ser comprovado no estudo de Longaker *et al.*³, que descreve que o parto prematuro e o surgimento precoce do derrame pleural podem estar associados como marcadores de diminuição da taxa de sobrevivência.

Da mesma forma, Weber e Philipson¹⁷ apontaram numa revisão, que o parto, após a 31ª semana, não acompanhado de hidropisia e com a terapia antenatal empregada, apresentaria bons resultados. Esses autores também reportaram que o sexo fetal, o poli-hidrâmnio, a bilateralidade do derrame e a via de parto não foram fatores preditores do resultado neonatal.¹⁷

Apesar de o poli-hidrâmnio não predizer diretamente o resultado, alguns estudos afirmam que a sua presença aumenta a probabilidade de trabalho de parto prematuro, estando esse último associado a piores resultados.⁵⁶

Em outra análise, Aubard *et al.*¹⁴ descrevem como fatores preditores de pior resultado: a presença do derrame pleural bilateral, a hidropisia, a não regressão do derrame e o parto prematuro. Também referem que o sexo fetal, a idade gestacional do diagnóstico e o poli-hidrâmnio não são fatores preditores de pior prognóstico

perinatal. Em uma análise multivariada, esses mesmos autores observaram que a hidropisia é um fator independente dos outros, capaz de predizer o prognóstico desfavorável fetal.

Klam *et al.*¹⁵ avaliaram fatores preditores do prognóstico fetal em 18 casos de hidrotórax primário. Os fetos com piores prognósticos apresentavam progressão do derrame pleural, parto prematuro e menor Apgar do 5º minuto, quando comparados com os que apresentaram melhores resultados. Esses fetos também apresentavam maiores razões entre a área do derrame pleural e a área torácica^{49 15, 49, 94} para o derrame e maior probabilidade de serem hidróticos¹⁵. Não se observou importância para o prognóstico fetal a idade gestacional do diagnóstico, a bilateralidade do derrame ou a presença do poli-hidrânio. Numa análise multivariada, somente a razão entre a área do derrame pleural e a área da circunferência torácica e a hidropisia foram independentes do pior resultado.

2.4.6 – Tratamento fetal

Não há consenso, na literatura, a respeito do melhor tratamento para fetos com derrame pleural “isolado”. A dificuldade na escolha da melhor terapêutica se deve à raridade dessa doença e de seu curso incerto, trazendo limitações para que sejam realizados estudos clínicos randomizados.^{4, 56}

Entre as diversas condutas descritas, encontrou-se, na literatura, a interrupção da gestação (nos países onde esse procedimento é permitido)³, a conduta expectante com acompanhamento ultrassonográfico seriado e a terapia fetal invasiva.^{3,5, 7, 50, 56, 95}

Em 1992, Weber e Philipson¹⁷ realizaram a primeira metanálise que analisou as diversas formas de tratamento. Esses autores observaram que a terapia fetal invasiva apresentava os melhores resultados quando comparada com o acompanhamento ultrassonográfico seriado.

A partir de então, diversas publicações têm demonstrado que o tratamento fetal melhora o prognóstico em casos selecionados^{4, 15, 56, 95}, baseado nos seguintes princípios:

- A descompressão pulmonar melhora as condições para o desenvolvimento pulmonar e auxilia as manobras de ressuscitação neonatal;
- A descompressão pulmonar melhora ou reverte a hidropisia e/ou poli-hidrânio, diminuindo a morbidade e a mortalidade perinatal e os riscos para o parto prematuro.

Entre as propostas terapêuticas fetais invasivas destacam-se: a toracocentese, a derivação tóraco-amniótica ou a pleurodese. Não existe, na literatura, estudo randomizado comparando as diferentes intervenções fetais e os seus resultados^{14, 50}. Os estudos se limitam a comparar séries ou relato de casos descritos por poucos centros. Mesmo assim, em análises retrospectivas, parece haver superioridade da derivação tóraco-amniótica em relação à toracocentese de repetição para os casos de derrames graves acompanhados de hidropisia^{4, 50, 56}. Para os fetos não hidróticos, esse benefício ainda não é bem estabelecido^{4, 96}. Não existem estudos que comparem as técnicas de drenagem (“shunt” ou toracocentese) com os métodos adesivos (pleurodese).^{14, 50}

2.4.6.1 – Tratamento conservador

Diversos trabalhos apontam que o tratamento conservador é indicado apenas para os casos de derrame pleural “isolado” de pequeno volume, sem hidropisia, visto que a regressão espontânea pode ocorrer. Nesse grupo, deve-se realizar o acompanhamento ultrassonográfico seriado, avaliando o volume do derrame pleural e suas repercussões.⁵⁰

O tratamento dietético materno com triglicerídeos de cadeia média, ainda durante o pré-natal, tem sido proposto por alguns autores como tratamento adjuvante ao tratamento conservador, embora não existam estudos em longo prazo que comprovem esses resultados e nem que os diferencie da história natural do derrame pleural. Porém, esses autores são categóricos em afirmar que esse tratamento dietético materno é experimental e não deve retardar o início da terapêutica fetal quando for preciso.⁹⁷

Não havendo alterações no quadro inicial que permitam realizar o tratamento conservador, o prognóstico fetal é bom, com taxa de sobrevivência variando entre 73 a 100% dos casos (Tabela 1).^{14, 50, 63, 98}

Já para os fetos hidróticos ou com derrame pleural volumoso, o tratamento conservador não é indicado. Dados na literatura apontam para altas taxas de mortalidade, oscilando entre 45 a 100% dos casos (Tabela 01).^{14, 50, 63, 98}

Para os casos em que foi proposto um tratamento conservador durante o pré-natal e que apresentam derrame pleural moderado a volumoso no final da gestação, a toracocentese prévia ao parto deve ser considerada como medida adicional aos fetos que poderão necessitar de manobras de ressuscitação neonatal.^{18, 99}

2.4.6.2 – Toracocentese

A toracocentese foi o primeiro procedimento fetal invasivo proposto para realizar a descompressão torácica ocasionada pelo derrame pleural, descrita, pela primeira vez, em 1982. Inicialmente pareceu um procedimento bastante promissor, porém, observou-se que, em 76% dos casos, o líquido reacumulava entre 1 hora ao 10º dia após o procedimento.^{3, 19, 20}

Apesar dessa limitação, alguns autores têm defendido o seu uso para os casos em que o derrame pleural é diagnosticado tardiamente (após a 32ª ou 36ª semana)⁴,⁵⁰ ou como procedimento auxiliar na tentativa de expansão pulmonar prévia ao parto^{18, 99}.

Outras indicações para o uso da toracocentese são: a coleta do líquido pleural para a realização de cultura, a contagem celular¹³ e a pesquisa do cariótipo fetal¹⁰⁰,¹⁰¹ ou como estratégia terapêutica (toracocenteses de repetição) quando o “*shunt*” tóraco-amniótico não puder ser realizado.¹⁰²

Estudos apontam para a taxa de sobrevivência publicada entre 50 a 86% para os fetos sem hidropisia e de 10 a 50% para os fetos com hidropisia (Tabela 01)^{14, 50, 63, 98}.

2.4.6.3 – Derivação tóraco-amniótica

A derivação tóraco-amniótica foi descrita, pela primeira vez, em 1986²¹ como estratégia terapêutica para a descompressão contínua do tórax em fetos com derrame pleural. Teve sua técnica adaptada^{22, 103, 104} ao longo dos anos, buscando-se

cateter mais fino e flexível, além de trocar com menor diâmetro para diminuir os riscos inerentes ao procedimento.⁴

A derivação tóraco-amniótica consiste na inserção de um cateter tipo “*duplo pigtail*” (Figura 02) na cavidade torácica fetal, sob orientação contínua da ultrassonografia, fazendo com que a extremidade distal do cateter fique no espaço pleural e a sua extremidade proximal fique na cavidade amniótica, drenando o derrame de forma contínua.²²

Figura 2: Cateter “*double pigtail*” (cateter de Harrison, Cook Medical Inc – ANVISA nº M.S. 10330710004)

Embora não exista nenhum trabalho randomizado que compare as diferentes estratégias terapêuticas fetais, as revisões da literatura, baseadas em série ou relatos de casos, parecem apontar uma superioridade não significativa na derivação tóraco-

amniótica quando comparado com a toracocentese¹⁰⁵. Esses estudos apontam para uma taxa de sobrevivência de 60 a 100% para os fetos não hidróticos^{25, 50, 52, 95} e de 44 a 66% para os fetos com hidropisia (Tabela 01).^{9, 14, 50, 52, 56, 63, 98, 106}

Tabela 1: Taxa de sobrevivência de acordo com a terapêutica escolhida para tratamento do derrame pleural primário – Revisão da literatura.

Autor	Tratamento Conservador		Toracocentese		Derivação Tóraco-amniótica	
	<i>Hidropisia</i>		<i>Hidropisia</i>		<i>Hidropisia</i>	
	<i>Não</i>	<i>Sim</i>	<i>Não</i>	<i>Sim</i>	<i>Não</i>	<i>Sim</i>
Pettersen⁶³	83% (29)	12% (3)	50% (4)	33% (3)	100% (28)	46,3% (19)
Aubard¹⁴	21,3% (48)	24% (48)	60% (10)	10% (19)	100% (17)	66,6% (63)
Picone¹⁰⁶	*	*	*	*	*	66% (31)
Smith⁵²	*	*	*	*	60% (3)	44% (7)
Rústico⁵⁰	73% (25)	35% (7)	77% (10)	50% (11)	82% (27)	62% (77)
Deurloo⁹	*	*	*	61% (19)	*	62,5% (85)
Yinon⁵⁶	*	*	*	*	72% (21)	53% (31)
Favre⁹⁸	75% (4)	*	85,7% (7)	33,3% (3)	75% (8)	52,9% (17)

* Estudos não realizados pelo método terapêutico.

2.4.6.4 - Pleurodese

A pleurodese é uma técnica invasiva do espaço pleural onde se introduz substância irritativa que irá provocar o colapamento dos folhetos pleurais (visceral e parietal), dificultando o acúmulo de líquido.¹⁰⁷

Publicações têm descrito a pleurodese com sangue materno ou OK-432 como tratamento experimental em fetos com derrame pleural volumoso.

O OK-432 é derivado de cepas de origem humana de baixa virulência do *Streptococcus pyogenes* do grupo A, tipo 3, encubado com benzilpenicilina. O uso nos fetos ocorreu após experiência adquirida no tratamento em adultos, baseado nas propriedades inflamatórias do liofilizado de células e de suas propriedades enzimáticas e glicolíticas.

Seu primeiro uso em fetos para tratamento do derrame pleural foi descrito por Tanemura *et al.* e Okawa *et al.*^{26, 108} (2001). Após isso, diversas terapias experimentais com OK-432 para a pleurodese do derrame pleural fetal têm sido descritas^{29, 96, 109-113}, embora a experiência quanto ao seu uso seja bastante limitada e seus resultados, discrepantes.⁹⁶

Rústico *et al.*⁵⁰, em sua revisão com 10 casos, observaram sucesso em 60% dos casos. Em uma série dinamarquesa de casos¹¹⁰, observou-se êxito em 100% dos fetos não hidróticos (n=07) e com derrame pleural bilateral tratado. Outro estudo aponta uma taxa de 100% de sobrevivência em fetos não hidróticos (n = 7), porém uma taxa de 0% de sobrevivência em fetos hidróticos (n=5).¹¹⁴

A explicação para os diferentes resultados é que o derrame pleural “isolado” poderia apresentar diferentes mecanismos etiológicos, sendo dividido em processo de origem inflamatório local e em processo de origem genética.^{67, 113, 114}

Assim, Yu-Shih Yang *et al.*⁹⁶, estudaram o uso do OK-432 no derrame pleural primário, pesquisando possíveis fatores genéticos associados. Eles encontraram que a eficácia do OK-432 é de 35,6% após um ano de tratamento, com taxa de sucesso de 67% para os fetos não hidróticos e de 15% para os hidróticos. Notaram que o derrame pleural pode apresentar diferentes comportamentos e que o tipo inflamatório responde melhor ao tratamento estudado.

Outra estratégia para a pleurodese é a inserção intrapleural de sangue fetal ou de sangue materno. Parra *et al.* (2003) descrevem um relato de caso em que utilizaram sangue materno com sucesso em um caso de derrame pleural com ascite.¹¹⁵

2.4.6.5 – Complicações dos procedimentos fetais

Os dados literários a respeito das complicações relacionadas ao procedimento para tratamento do derrame pleural são escassos.

Estudos descrevem que os riscos relacionados à toracocentese são semelhantes às taxas de complicações encontradas para amniocentese, sendo de 1,0 a 1,6% para a ruptura das membranas ovulares e de 0,5 a 1% para a perda fetal.

A derivação tóraco-amniótica apresenta como principal complicação o não funcionamento do dreno, seja por sua obstrução ou por migração, ocorrendo em 4,5 a

33% dos casos^{4, 102}. Tem-se descrito a ruptura prematura das membranas, o trabalho prematuro e a corioamnionite em 17% dos casos¹⁰⁶, e uma taxa de 5 a 10% para a perda fetal^{4, 102}. Outras complicações menos comuns à derivação tóraco-amniótica são o sangramento no local da punção, a constrição de membros¹¹⁶ e cordão umbilical (semelhante à banda amniótica), drenagem reversa pelo “shunt” tóraco-amniótico (drena o líquido amniótico para o espaço pleural)²², alteração na morfologia de arcos costais¹¹⁷ e pele sobrejacente no local da punção, além da hipoplasia mamária.¹¹⁸

Outro risco hipotético relacionado aos procedimentos de drenagem da cavidade pleural (toracocentese ou derivação tóraco-amniótica) seria a perda de proteína no líquido pleural, levando a um possível quadro de hipoproteïnemia, o qual favoreceria o desenvolvimento da hidropisia.^{119, 120}

As complicações referentes ao procedimento com OK-432 parecem ser semelhantes às descritas para a toracocentese, porém, dados sobre a sua segurança e toxicidade durante o período perinatal são escassos⁴. Estudos com OK-432 em animais têm demonstrado a supressão da atividade elétrica cardíaca no eletrocardiograma, da respiração e dos movimentos corporais²⁸. Outro modelo experimental sugeriu que o OK-432 pudesse levar ao sofrimento cerebral, colocando em risco o seu uso quanto ao futuro²⁷. Quanto ao seu estudo em humanos, tem-se o relato de uma morte materna por embolia do líquido amniótico, oito semanas após o uso do OK-432¹¹², embora nenhuma causa direta tenha sido encontrada. Também foi evidenciada, em uma série de 45 casos⁹⁶, a ocorrência maior de corioamnionite em 6,8% dos casos. Em outro estudo, não foi observado nenhum efeito tóxico em fetos tratados com OK-432 para o higroma cístico.¹²¹

2.4.7 – O derrame pleural “isolado” no período pós-natal

O derrame pleural “isolado” (primário) é a principal causa de quilotórax congênito no período pós-natal. A falha na conexão entre o ducto torácico e o sistema venoso-linfático leva ao extravasamento do quilo para o espaço pleural.

O quilo presente no líquido pleural é proveniente da linfa que é absorvida no intestino. Essa linfa, rica em lipídeos, após o início da dieta enteral (p. ex. amamentação), é drenada para o ducto torácico, que é a principal via de escoamento da gordura alimentar absorvida nos intestinos. Como o ducto torácico no derrame pleural primário apresenta um desequilíbrio em seu processo de drenagem, o quilo é extravasado para o interior da cavidade pleural formando o quilotórax congênito⁶⁴,

122

O diagnóstico do quilotórax no período pós-natal se dá pela análise do líquido pleural, a qual evidenciará a presença mais de 1000 células/mL, mais de 80% de linfócitos e mais de 110 mg/dL dos triglicerídeos.¹²²

A conduta no quilotórax congênito, no período neonatal, consiste no tratamento sintomático, tais como: suporte ventilatório para os recém-nascidos com dificuldade respiratória; toracocentese ou drenagem contínua para os recém-nascidos com derrame moderado ou volumoso; e, em casos refratários a esses tratamentos, pode-se combinar a dietoterapia.¹²³ Este tratamento clínico pós-natal apresenta taxas de sucesso acima dos 50%.¹²⁴

A terapia nutricional é inicialmente proposta por via parenteral com rápida progressão para a via enteral, devendo ser rica em triglicerídeos de cadeia média, os quais atravessam os vasos linfáticos intestinais e são absorvidos diretamente no sistema porta, diminuindo o fluxo de quilo pelo ducto torácico. Com isso, há uma considerável redução no volume e na concentração de lipídeos no derrame pleural¹²²,

125-128

Uma minoria de pacientes necessitará de tratamento cirúrgico para a ligadura dos ductos linfáticos¹²⁹, sendo indicado para os recém-nascidos que apresentarem volumosos quilotórax (drenagem acima de 50 mL/kg/dia) ou falha do tratamento clínico após 10 dias. Recém-nascido com baixo peso para a idade gestacional e quilotórax volumosos se beneficiam do tratamento cirúrgico mais precoce (antes dos 10 dias).¹²⁴

Estudos recentes sugerem que o OK-432 também possa ser usado no período pós-natal, embora faltem evidências quanto ao benefício do seu uso em longo prazo¹³⁰. A pleurodese com iodopovedine deve ser evitada nos RNs e durante a infância.¹²⁴

2.5 – A hipoplasia pulmonar fetal e a sua estimativa por meio do volume pulmonar

A hipoplasia pulmonar é caracterizada pelo desenvolvimento incompleto de um ou ambos os pulmões, resultando na redução do número de dicotomizações da árvore brônquica e seus alvéolos associados. A consequência dessa deformidade é a

redução no volume do pulmão acometido¹³¹, levando a condições de alta morbidade e mortalidade (50 – 70%) no período neonatal.¹³²

Diversos fatores podem contribuir para a hipoplasia pulmonar, entre os quais destacam-se:¹³²⁻¹³⁵

- a redução do espaço intratorácico (p.ex. nas hérnias diafragmáticas congênitas, das lesões adenomatoides císticas, no sequestro broncopulmonar, no derrame pleural);
- a redução dos movimentos respiratórios fetais (p. ex. as displasias esqueléticas, distúrbios neuromusculares);
- oligoâmnio crônico e severo (p.ex. amniorrexe em idade gestacional muito precoce, anomalias renais);
- interferência no desenvolvimento pulmonar em idade gestacional precoce, especialmente antes do término da fase canalicular.

Como o diagnóstico definitivo da hipoplasia pulmonar se dá apenas por estudo anatomopatológico, seja pela relação entre o peso pulmonar e o peso corporal, pela contagem de alvéolos radiais ou de DNA detectados no tecido pulmonar¹³⁶⁻¹⁴⁰, faz-se necessário buscar outros métodos que avaliem indiretamente a hipoplasia pulmonar em fetos com risco para o seu desenvolvimento.

A estimativa da hipoplasia pulmonar é de fundamental importância, visto que, auxilia na assistência pré-natal, na predição do prognóstico perinatal, no aconselhamento aos pais, na tomada de decisão em se realizar tratamento fetal de uma forma mais agressiva e no planejamento quanto aos melhores cuidados e assistência necessária no período pós-natal.¹⁴¹

Uma vez que a hipoplasia pulmonar pode ser caracterizada pelo tamanho reduzido dos pulmões fetais, muitos estudos foram realizados com o intuito de se aferir o tamanho e o volume pulmonar^{90, 132, 140-143} na tentativa de estimar a probabilidade do seu desenvolvimento¹⁴¹⁻¹⁴⁴. Para esse fim, utilizou-se a ultrassonografia bidimensional, ultrassonografia tridimensional e a ressonância nuclear magnética (RNM).

2.5.1 – Avaliação pulmonar fetal pela ultrassonografia bidimensional

Na década de 1990, diversas curvas de normalidade, utilizando parâmetros bidimensionais e suas relações, foram construídas na tentativa de se estimar a hipoplasia pulmonar. Na literatura, encontramos curvas de normalidades bidimensionais, utilizando o comprimento pulmonar¹⁴⁵, a área pulmonar^{94, 143}, a circunferência torácica, o diâmetro pulmonar¹⁴⁶, a circunferência pulmonar¹⁴⁷, as relações comprimento pulmonar pelo diâmetro médio, comprimento pulmonar pela circunferência torácica, comprimento pulmonar pela circunferência cefálica, área pulmonar pela circunferência cefálica (LHR – “*lung head ratio*”)¹⁴⁸⁻¹⁵⁰, entre outras.

Apesar da importância desses normogramas, muitos trabalhos demonstram que os parâmetros bidimensionais tiveram moderada especificidade e baixa sensibilidade para a detecção da hipoplasia pulmonar, não sendo indicado o seu uso na prática clínica³⁷. Exceção se faz para as medidas bidimensionais da área pulmonar pela circunferência cefálica (LHR) como método preditor da hipoplasia pulmonar

apenas nos casos de hérnia diafragmática congênita^{151, 152}, embora isso não seja consenso na literatura.

Raríssimos trabalhos descrevem a avaliação do volume pulmonar nos casos de derrame pleural pela ultrassonografia bidimensional. Vergani *et al.*³⁷ (2010) compararam a técnica ultrassonográfica tridimensional com a bidimensional e demonstraram que esta é inadequada para a estimativa da hipoplasia pulmonar, principalmente nos casos de hidrotórax fetal e das displasias esqueléticas.

2.5.2 – Avaliação pulmonar fetal por técnicas tridimensionais: a ressonância magnética e a ultrassonografia tridimensional

Atualmente, o volume pulmonar fetal pode ser medido por meio da US 3D^{31, 33, 34, 36, 153-158} e por RNM¹⁵⁹⁻¹⁶¹.

Estudos com a ressonância magnética fetal (RNM) mostraram a superioridade do método tridimensional quando comparados com o método bidimensional (US 2D) na estimativa de volumes. Duncan *et al.*¹⁶², em 1999, construíram uma das primeiras curvas de volume pulmonar pela idade gestacional utilizando a RNM. Diversos normogramas e estudos posteriores validaram essa técnica como método “padrão-ouro” para a avaliação pulmonar e estimativa do risco para a hipoplasia nos fetos com patologias pulmonares. Mesmo assim, o uso da RNM na prática clínica mostrou-se bastante limitado, em virtude dos altos custos, da baixa disponibilidade do método, da claustrofobia e a não tolerância materna ao decúbito prolongado, além dos artefatos da movimentação fetal durante a realização do exame.¹⁶³

Devido às limitações da RNM, outros métodos de imagem mais práticos, baratos e acessíveis começaram a ser estudados com o intuito de avaliar o volume pulmonar. Darcy *et al.*¹⁶⁴, publicaram um dos primeiros estudos na estimativa do volume pulmonar pela ultrassonografia tridimensional. Estudos posteriores vieram para validar a aplicação desse método, o qual demonstra ser de maior confiança para determinação do volume pulmonar fetal quando comparados com a US 2D^{34, 35, 157, 165, 166}, além de apresentar boa acurácia quando comparados com a ressonância magnética fetal.^{34, 156, 159}

Uma das primeiras curvas do volume pulmonar obtida pela US 3D utilizava a técnica multiplanar^{166, 167}, a qual avaliava o volume pulmonar delineando o órgão em planos sucessivos e sequenciais. Entre as vantagens deste método destaca-se a maior facilidade na delimitação do objeto de estudo, visto que são planos subsequentes e pertencem a um mesmo eixo. Entretanto, apresentam como desvantagem a dificuldade em mensurar estruturas irregulares, principalmente as estruturas próximas à cúpula diafragmática e mediastinal, superestimando o volume pulmonar.

A busca por métodos mais precisos para a mensuração pulmonar fez com que surgissem técnicas mais semelhantes às utilizadas pela ressonância magnética fetal, tais como a avaliação volumétrica pela ultrassonografia tridimensional pela técnica rotacional (VOCAL).

A técnica volumétrica de rotação do volume tridimensional (VOCAL – *Virtual Organ Computer-aided AnaLysis*) mensurado pela ultrassonografia consiste na rotação da imagem volumétrica em três dimensões sobre um eixo inicial, previamente definido pelo operador. A cada rotação da imagem, pode-se circundar o órgão em estudo e, no final de uma rotação completa (360°), o volume é calculado

automaticamente pelo programa. Apresenta como vantagem a possibilidade de mensurar os pulmões isoladamente ¹⁵⁵, avaliar pulmões pequenos e irregulares ¹⁵⁵, melhor avaliar o ápice pulmonar e obter um volume pulmonar mais próximo do real ¹⁵⁷. Uma possível desvantagem do método VOCAL, quando comparado com o método multiplanar, é que na rotação dos planos pelo método VOCAL, a delimitação do pulmão muda de plano a cada medida, exigindo um maior treinamento do operador quando comparado com a técnica multiplanar, para que se execute a mensuração correta. ¹⁵⁷

Em 2003, Raine-Fenning *et al.* ¹⁶⁸ avaliaram a validade dessa técnica *in vitro*. Nesse estudo, observa-se maior validade estatisticamente significativa nas medidas volumétricas obtidas pela técnica rotacional (VOCAL) em comparação com as obtidas pela multiplanar.

Kalache *et al.* ¹⁶⁵, ao compararem essas técnicas, na medida do volume pulmonar de fetos normais e com suspeita de hipoplasia pulmonar, observaram concordância entre as duas técnicas, embora a diferença tenha sido estatisticamente insignificante.

Ruano *et al.* ^{34, 159} ao estudarem por meio das duas técnicas fetos com hérnia diafragmática congênita observaram que a técnica VOCAL se aproxima mais do volume pulmonar real, principalmente pelas dificuldades na delimitação do volume pulmonar contralateral. Esses mesmos autores observaram que a determinação do volume pulmonar pela técnica de VOCAL tem boa acurácia com as imagens de RNM e com o volume real estimado em peças de necropsia.

Estudos recentes validaram o cálculo do volume pulmonar pela técnica VOCAL como método preditor da função pulmonar no período pós-natal, por meio da mensuração da capacidade funcional pulmonar, utilizando a técnica de diluição do gás Hélio em recém-nascidos normais e com risco para hipoplasia pulmonar.¹⁵³

Dessa forma, diversos normogramas para o volume pulmonar, utilizando a técnica VOCAL por meio da US 3D, foram descritos^{32, 157, 158, 169}, impulsionando os estudos na estimativa da hipoplasia pulmonar e do prognóstico perinatal dos fetos com patologias pulmonares. Devido à maior incidência, os trabalhos concentraram a avaliação dessa técnica no estudo de fetos com hérnia diafragmática.^{33, 34, 170}

Apesar de validada a técnica VOCAL pela US 3D para a mensuração do volume pulmonar fetal, não há relatos, na literatura, sobre a utilização dessa técnica para a avaliação prognóstica nos fetos portadores de derrame pleural, provavelmente devido à raridade dessa manifestação clínica. Vergani *et al.*³⁷ descrevem, em sua série de casos, o uso satisfatório do US 3D – técnica VOCAL - na avaliação pulmonar em sete fetos com derrame pleural.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Avaliar o volume pulmonar fetal por meio da US 3D como método preditor dos resultados perinatais em fetos com derrame pleural “isolado”:

- a) Quanto à mortalidade perinatal
- b) Quanto à morbidade neonatal (necessidade de cuidados neonatais intensivos e de ventilação mecânica assistida)

CASUÍSTICA E MÉTODO

4. CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1 - Local do estudo

O estudo foi realizado no Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica e na Neonatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

4.2 – Coleta de dados

Realizou-se estudo retrospectivo em base de dados eletrônica da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e livro de parto (quando realizados no HCFMUSP) de fetos portadores de derrame pleural de etiologia não imune, encaminhados a esse centro de referência por diversas regiões do País, no período de janeiro de 2005 a julho de 2010, complementado por entrevistas direcionadas realizadas pessoalmente ou por contato telefônico.

Foram utilizados os seguintes descritores na busca em banco de dados eletrônicos: “derrame pleural”, “hidrotórax”, “quilotórax” ou “hidropisia”. A lista de dados obtida retrospectivamente com esses descritores foi comparada com o rol dos

dados colhidos prospectivamente pelo examinador (RR), a fim de verificar se todos os casos foram analisados.

4.3 – Casuística

Foram selecionadas para participar do estudo pacientes cujos fetos apresentaram derrame pleural de etiologia não imune diagnosticado pela ultrassonografia obstétrica, em qualquer período da gestação, e que preencheram os seguintes critérios de inclusão:

- a) Fetos vivos;
- b) Idade gestacional confirmada por exame ultrassonográfico realizado até 20 semanas;
- c) Fetos sem anomalias estruturais e com dopplerfluxometria do pico da velocidade sistólica da artéria cerebral média dentro da normalidade, rastreados pela ultrassonografia obstétrica morfológica com Doppler do segundo trimestre, realizado por profissional experiente (RR) vinculado ao Setor de Medicina Fetal HCFMUSP;
- d) Fetos com ecocardiograma dentro da normalidade realizado por cardiologistas pediátricos experientes vinculados ao HCFMUSP;
- e) Cariótipo fetal normal, pesquisado no líquido amniótico, sangue fetal ou líquido pleural;

- f) Pesquisa de infecção materna negativa para parvovirose, citomegalovírus, toxoplasmose, herpes vírus, rubéola e sífilis, mediante a dosagem de imunoglobulinas (IgM e IgG) ou do VDRL (para sífilis) no sangue materno;
- g) Pesquisa de infecção fetal negativa, realizada por PCR ou cultura do líquido amniótico somente em casos suspeitos ou confirmados de infecção materna;
- h) Pacientes cujos fetos tiveram o volume pulmonar estimados pela US 3D utilizando a técnica rotacional (VOCAL) por único examinador (RR) no momento da confirmação do diagnóstico de derrame pleural no HCFMUSP e próximo ao parto (até a 36^a semana de gestação ou duas últimas semanas antecedentes ao parto);
- i) Celularidade do líquido pleural fetal apresentando predomínio de linfócitos;
- j) Ausência de alterações estruturais verificadas após o parto;
- k) Informações completas a respeito do parto e das condições do recém-nascido no período neonatal.

4.4 – Método

4.4.1 - Estimativa do volume pulmonar fetal total pela ultrassonografia em três dimensões (US 3D) e outros parâmetros ultrassonográficos

Todos os exames foram realizados por um único examinador experiente (RR) do Serviço de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

Para a avaliação do volume pulmonar total de cada feto, foi utilizado aparelho de ultrassonografia *Voluson 730 Expert* (*General Electric, Kretztechnik, Zipf, Áustria*) com sonda abdominal 3D/4D de frequência 4 – 8MHz com varredura automática, utilizando técnicas de aquisição e medida do volume pulmonar uniformes em todos os casos. Para a aquisição do volume da caixa torácica fetal, foi realizado corte transversal do tórax, com o ápice do coração do feto localizado próximo ao transdutor (dorso fetal posteriormente), com o intuito de evitar a sombra acústica causada pela coluna vertebral. A aquisição do bloco tridimensional dos pulmões foi obtida durante a apneia materna e repouso do feto. A janela volumétrica (“*volume box*”) foi ajustada para captar todo o tórax do feto, assim como a resolução máxima de captura foi estabelecida. O ângulo de varredura automático foi ajustado entre 60° e 85° de forma a capturar todo o tórax fetal, no sentido longitudinal, durante quatro a oito segundos de varredura. Após a varredura automática e captura da imagem volumétrica do tórax fetal, a imagem foi cuidadosamente avaliada pelo módulo multiplanar com o intuito de verificar se ambos os pulmões foram completamente capturados nessa imagem volumétrica e se não houve movimentação fetal causando artefatos de imagem. Arquivaram-se esses blocos de volumetria sendo realizada medida volumétrica de cada pulmão (Figura 3).

Figura 3: A imagem tridimensional do volume pulmonar de feto com derrame pleural e idade gestacional de 28 semanas obtida nos três planos ortogonais: (A) transversal ou axial. Coração fetal (Co), derrame pleural bilateral (setas brancas) e a delimitação do pulmão direito (pontilhado vermelho). (B) longitudinal ou sagital e (C) frontal ou coronal. (D) Imagem tridimensional renderizada do volume do pulmão direito.

Para estimar o volume pulmonar total fetal, escolheu-se o corte transversal da imagem multiplanar com ponto de plano de referência. O volume pulmonar foi mensurado utilizando-se o software VOCAL (*Virtual Organ Computer-Aided analysis* – Tridimensional Sonoview; GE Healthcare; Zipf, Áustria) pelo modo de delimitação manual, sendo fixados previamente os pólos superiores e inferiores pelos marcadores de medida. Ambos os pulmões foram medidos isoladamente pela técnica

de rotação de imagem em 30°, a qual contornava consecutivamente seis vezes a área do pulmão, em estudo, após a rotação do mesmo em 30° (VOCAL). O aparelho reconstruía a imagem e fornecia diretamente o volume em cm³ do pulmão analisado. Em seguida, verificavam-se os contornos da área pulmonar em cada plano previamente analisado.¹⁶⁵

O volume pulmonar fetal total foi obtido pelo somatório do volume pulmonar direito e esquerdo em cada feto, sendo denominado como volume pulmonar total observado, o qual era comparado com a medida esperada em fetos normais para a mesma idade gestacional (volume pulmonar total esperado), de acordo com a curva de normalidade para volume pulmonar fetal publicada por Ruano *et al.*¹⁶⁹(2006), estabelecendo assim a relação entre o volume pulmonar observado pelo volume pulmonar esperado para determinada idade gestacional (VPT o/e). Optou-se escolher pelo normograma do volume pulmonar fetal publicada por Ruano *et al.*¹⁶⁹ em razão dos seguintes motivos: a) varredura automática no momento da aquisição do bloco tridimensional; b) técnica VOCAL utilizada; c) reprodutibilidade do método; d) validação obtida com peças de autópsias e outros métodos de imagem; e) representatividade da amostra estudada.

Neste estudo, todas as gestantes incluídas foram acompanhadas quinzenalmente no Setor de Medicina Fetal do HCFMUSP, sendo submetidas ao exame ultrassonográfico detalhado. Para estimativa do prognóstico fetal, este estudo considerou a razão entre o volume pulmonar total observado/esperado em dois períodos determinantes da gestação, sendo o primeiro no momento do diagnóstico, denominado 1º VPT o/e, realizado no 1º US 3D no HCFMUSP, o qual permite a noção da gravidade inicial do caso; e o segundo, no período antecedente ao parto,

denominado 2º VPT o/e, realizado duas semanas antecedentes ao parto ou até a 36ª semana de gestação, o qual fornece parâmetros indiretos da severidade da hipoplasia pulmonar ao nascimento.

Outros parâmetros ultrassonográficos bidimensionais foram coletados nos exames realizados nesses períodos, tais como:

- a) presença de hidropisia (definida por derrame pleural acompanhado por edema de subcutâneo; ou acúmulo de líquidos em duas ou mais cavidades corporais, tais como: derrame pleural acompanhado de derrame pericárdico ou ascite)⁹;
- b) lateralidade do derrame pleural (unilateral à direita, unilateral à esquerda ou bilateral);
- c) poli-hidrânio grave (definido em nosso protocolo por ILA>25 cm) ;
- d) regressão completa do derrame (verificado no último exame ultrassonográfico tridimensional).

4.4.2. - Procedimentos fetais invasivos

Todos os procedimentos foram realizados com rigorosa técnica de assepsia e antisepsia, na Clínica Obstétrica do HCFMUSP, após obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme o protocolo da Clínica Obstétrica. As pesquisas do cariótipo fetal, infecção fetal, amniodrenagem e toracocentese foram

realizadas ambulatorialmente. As derivações tóraco-amnióticas foram realizadas na sala de procedimentos invasivos fetais.

Não fez parte do objetivo principal deste estudo avaliar a melhor estratégia terapêutica para os casos de derrame pleural “isolado”. Além disso, não foi observada nessa análise retrospectiva, a randomização para os casos tratados. O que se verificou foi que os critérios para a escolha do método terapêutico (derivação tóraco-amniótica ou toracocentese) objetivaram única e exclusivamente o tratamento fetal, quando indicado, individualizando a melhor estratégia terapêutica para cada caso.

Dessa forma, o protocolo para tratamento do derrame pleural isolado no período antenatal (toracocentese ou derivação tóraco-amniótica) foi baseado na gravidade do derrame, no grau de comprometimento fetal e na idade gestacional em que foi realizado o diagnóstico, sendo observada a intervenção quando preenchesse um dos seguintes critérios:

- 1) Fetos com derrame pleural “isolado” associados à hidropisia;
- 2) Fetos com derrame pleural “isolado” bilateral;
- 3) Fetos com derrame pleural “isolado” unilateral, com derrame ocupando área maior que 50% da cavidade torácica, causando importante desvio do mediastino, documentado pelo rápido aumento do derrame em exames subsequentes, associado com poli-hidrânio (ILA>25cm).

A toracocentese foi realizada sob visão direta ultrassonográfica, com a utilização de agulha BD 20 gauge com 15 cm de comprimento. O “shunt” tóraco-amniótico foi inserido conforme técnica previamente descrita por Rodeck *et al.* ²², sob orientação da ultrassonografia, por meio de punção abdominal materna. O cateter “double pigtail” (cateter de Harrison, Cook Medical Inc., USA) (Figura 2) foi inserido por meio da cânula, acomodando a sua extremidade distal no espaço pleural e a sua extremidade proximal na cavidade amniótica. Para evitar o pneumotórax fetal, todos os “shunts” foram removidos imediatamente após o parto.

Esses procedimentos eram realizados apenas com anestesia materna no local da punção com Xylocáína a 2% (sem vasoconstritor), dispensada a anestesia fetal. Apenas as derivações tóraco-amnióticas receberam antibiótico profilaxia com Cefalotina 1 g, endovenosa, 30 minutos antes do procedimento. A corticoterapia não foi indicada em nenhum caso por conta do procedimento fetal.

4.4.3 - Assistência ao parto

O parto normal foi incentivado em todos os casos, exceto naqueles em que se verificou o comprometimento da vitalidade fetal ou houvesse indicação obstétrica ou materna, sendo então optado pela interrupção por via alta.

4.4.4 – Cuidados neonatais imediatos

Todos os recém-nascidos foram imediatamente encaminhados aos cuidados da equipe de neonatologia, a qual avaliava as repercussões do derrame pleural sobre o parâmetro respiratório fetal imediatamente após o nascimento, bem como a necessidade de suporte ventilatório.

4.4.5 – Variáveis analisadas

Variáveis maternas:

- a) Idade
- b) Tipagem sanguínea e fator Rh
- c) Paridade

Variáveis ultrassonográficas fetais:

- a) Idade gestacional no diagnóstico de derrame pleural e nas ultrassonografias subsequentes.
- b) Lateralidade do derrame pleural
 - a. Unilateral (direita ou esquerda)
 - b. Bilateral
- c) Hidropisia fetal (presente ou ausente)

- d) Índice de líquido amniótico (mensurado em cm)
- e) Relação entre o Volume Pulmonar Total Observado / Volume Pulmonar Esperado para a idade gestacional (VPT o/e)
 - a. 1º VPT o/e – no momento do 1º US 3D – HCFMUSP
 - b. 2º VPT o/e – duas semanas antecedentes ao parto ou até a 36ª semana gestação
- f) Local de pesquisa do cariótipo
 - a) Líquido amniótico,
 - b) Sangue Fetal
 - c) Líquido pleural

Variáveis obstétricas e perinatais:

- a) Idade gestacional do parto
- b) Via e indicação de parto
- c) Sexo fetal
- d) Peso ao nascimento
- e) Apgar
- f) Resultado perinatal
 - a. Óbito intrauterino
 - b. Óbito pós-natal*
 - c. Sobrevida período pós-natal *

* O período pós-natal considerado foi até o momento da alta hospitalar.

- g) Cuidados no período neonatal
 - a. Berçário de baixo risco
 - b. Unidade de Terapia Intensiva neonatal (UTI)
 - i. Tempo de internação na UTI
 - ii. Necessidade de suporte ventilatório (IOT)

4.4.6 – Análise estatística

As informações coletadas foram armazenadas em planilha eletrônica do programa Excel e analisadas por métodos estatísticos, utilizando o programa SPSS 17 (*Statistical Package for Social Sciences* - Microsoft Corporation, Chicago, IL, USA) e MedCalc 11.6 (Mariakerke, Belgium) para a obtenção dos resultados.

Inicialmente, realizou-se uma análise exploratória dos dados, com a confecção de tabelas de distribuição de frequência e cálculo de medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis (medida de variabilidade individual). As variáveis numéricas foram resumidas por meio de média e desvio padrão; as variáveis categóricas, pelas de porcentagens.

A normalidade dos dados de cada grupo foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk não se observando nenhum desvio significativo em relação à normalidade entre os grupos.

Para a análise estatística descritiva, foi utilizado o teste de *t-Students* para comparação entre dois grupos e o teste ANOVA (Análise de Variância) para a

comparação entre mais de duas variáveis contínuas. O teste exato de *Fisher* foi utilizado para comparação dos dados nominais. Para comparação múltipla, utilizou-se o pós-teste de Tukey.

Em todas as etapas da análise foi adotado o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

4.4.7 – Aspectos éticos

O presente estudo obedeceu aos postulados da Declaração de Helsinque, bem como as normas da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Os exames ultrassonográficos e os procedimentos fetais foram realizados na própria instituição (HCFMUSP), seguindo as normas já existentes para isso (p. ex. preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido padronizado pela Clínica Obstétrica HCFMUSP prévio a qualquer procedimento invasivo fetal).

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAPPesq 0867/08).

RESULTADOS

5 - RESULTADOS

5.1 – Resultados gerais

Pesquisando os descritores “hidrotórax”, “derrame pleural”, “quilotórax” ou “hidropisia” no banco de dados da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, foi constatado a existência de 132 fetos com derrame pleural de etiologia não imune, no período de janeiro de 2005 a julho de 2010. Desse universo, 43 apresentaram malformações estruturais (com cariótipo normal ou desconhecido); 36, alterações no cariótipo (associadas ou não à malformação estrutural); 24, hidrotórax “isolado”; dois, hidrotórax por causa infecciosa (Parvovírus B 19) e 27, hidrotórax sem ter sido a sua etiologia adequadamente investigada (Gráfico 1). Considerou-se hidrotórax sem etiologia adequadamente investigada os casos em que não se obteve o resultado do cariótipo, do ecocardiograma fetal ou das sorologias maternas no banco de dados eletrônico ou em prontuário.

Gráfico 1: Distribuição dos 132 fetos com derrame pleural de etiologia não imune encaminhados ao HCFMUSP, entre janeiro de 2005 a julho de 2010.

Aplicando os critérios de inclusão nos 24 fetos com derrame pleural “isolado”, selecionou-se para o presente estudo 19 fetos. Cinco fetos não foram incluídos devido à perda no seguimento pós-natal ($n=1$) ou por não terem o volume pulmonar mensurado pela US 3D ($n=4$).

5.2 – Caracterização da amostra estudada

Foram selecionados 19 fetos para participar do presente estudo. As características maternas e obstétricas da amostra estudada estão apresentadas na Tabela 2.

A idade das gestantes variou de 18 a 41 anos, com média de $27,7 \pm 7,6$ anos. O número de gestações variou de um a seis, com média de $2,2 \pm 1,5$. Houve um caso de gestação gemelar dicoriônica diamniótica (paciente nº 5 – Anexo C), em que o derrame acometeu apenas um dos fetos. Apenas duas (10,5%) das 19 pacientes apresentavam fator Rh negativo e necessitaram receber imunoglobulina anti-D, imediatamente após a realização dos procedimentos invasivos.

A pesquisa do cariótipo foi realizada no líquido amniótico (amniocentese) em 11 (57,9%) casos e no sangue fetal (por cordocentese) em 07 (36,9%) fetos. Houve um (5,3%) caso em que se optou por analisar o cariótipo em duplo sítio de punção, sendo confirmada sua normalidade no líquido pleural (toracocentese) bem como no líquido amniótico (amniocentese) (Tabela 2).

A idade gestacional média do diagnóstico de derrame pleural foi de 25,2 semanas (variando de 16,4 a 31,4 semanas) e a idade gestacional média da primeira ultrassonografia realizada no HCFMUSP foi de 26,0 semanas (variando de 18,3 a 31,4 semanas) (Tabela 2).

Os achados da primeira ecografia no HCFMUSP mostraram 10 (52,6%) fetos com derrame pleural “isolado” bilateral, 12 (63,2%), apresentando hidropisia e 09

(47,4%), gestações com poli-hidrânio. Todos os fetos com a bilateralidade do derrame pleural apresentavam hidropisia no momento do diagnóstico, porém nem todos os casos de hidropisia apresentavam bilateralidade (02 fetos eram hidrópicos com importante derrame pleural unilateral). Dos nove casos de derrame pleural unilateral, cinco (55,6%) localizavam à esquerda e quatro (43,4%) à direita da cavidade torácica. Dos fetos acometidos, sete (36,8%) eram do sexo masculino e 12 (63,2%), feminino (Tabela 2).

A via de parto foi predominantemente cesariana, ocorrendo em 11 (57,8%) casos. As indicações para a cesariana foram: duas por iteratividade, quatro por comprometimento na vitalidade fetal, uma por se tratar de uma gestação gemelar com um dos fetos em situação transversa, uma por desproporção céfalo-pélvica e três cesarianas com as indicações não bem definidas (p. ex. feto com derrame pleural, amniorrexe prematura). Dos oito partos via baixa, quatro foram induzidos quando constatado previamente o óbito fetal.

Dos 19 casos, 14 (73,7%) partos ocorreram no HCFMUSP, sendo sete normais (quatro óbitos fetal) e sete cesarianas (quatro por comprometimento da vitalidade fetal, um por gestação gemelar com um dos fetos em situação transversa, uma desproporção céfalo-pélvica e um parto por iteratividade).

A corticoterapia antenatal foi indicada em quatro casos pelo risco da prematuridade em gestações com idade gestacional inferior a 34 semanas, com o ciclo completo realizado em apenas três desses (paciente número 07, 10, 14 – Anexo C). Houve a necessidade de antecipar o parto em um dos quatro casos (paciente 16 – Anexo C) em virtude do comprometimento da vitalidade fetal.

Tabela 2: Características do grupo de estudo (n = 19)

Características	Valor
Idade Materna (anos)	27,7 (18 – 41)
Paridade	2,2 (1 – 6)
Gestação Gemelar	1 (5,2%)
Fator Rh negativo (materno)	2 (10,5%)
Cariótipo	
Líquido Amnitótico	11 (57, 9%)
Sangue Fetal	7 (36,9%)
Líquido amniótico e líquido pleural	1 (5,3%)
IG diagnóstico (semanas)	25,2 (16,4 – 31,4)
IG 1º US HC-FMUSP (semanas)	26,0 (18,3 – 31,4)
Achados da 1º US – HCFMUSP	
Bilateralidade	10 (52,6%)
Unilateral	9 (47,4%)
<i>Esquerda</i>	5 (55,5%)
<i>Direita</i>	4 (44,5%)
Hidropisia	12 (63,2%)
Poli-hidrânio	9 (47,4%)
Sexo fetal (Masculino: Feminino)	7 : 12
Via de parto (Cesariana : Via baixa)	11 : 8
Local do parto (HCFMUSP : Outros)	14 : 5

Dados são descritos em média (variação), n (%) ou razão.

Dos 19 fetos portadores de derrame pleural “isolado” submetidos a tratamento intrauterino, nove (47,4%) foram submetidos à toracocentese e 10 (52,6%) à derivação tóraco-amniótica (com ou sem a toracocentese prévia). Ocorreu o óbito de dois fetos hidróticos antes da inserção do “shunt” tóraco-amniótico programado. Nenhum “shunt” tóraco-amniótico foi inserido sem o resultado prévio do cariótipo. A idade gestacional média para a toracocentese foi de 27,6 semanas (variando de 20 a 33,0 semanas) e para a derivação tóraco-amniótica foi de 27,1 semanas (variando de 23,6 a 31,1 semanas).

Na ultrassonografia realizada antes do parto, observou-se que o derrame pleural desapareceu completamente em seis (31,6%) casos; a hidropisia reduziu de 12 (63,2%) para 10 (52,6%) fetos; a bilateralidade do derrame reduziu de 10 (52,6%) para nove (47,4%) casos; e o poli-hidrânio reduziu de nove (47,4%) para seis (31,6%) após o tratamento (Tabela 3). Seis (60%) dos 10 casos que receberam o cateter tóraco-amniótico sobreviveram.

5.3 – Predição da mortalidade perinatal em fetos com derrame pleural “isolado” pelo volume pulmonar

Dos 19 fetos com derrame pleural “isolado” submetidos a tratamento, sete (36,8%) evoluíram a óbito e 12 (63,2%) sobreviveram (Tabela 3). Dos que foram a óbito, quatro ocorreram intraútero e três no período neonatal. Em todos eles, a hipoplasia pulmonar foi confirmada pela necropsia. Os fetos sobreviventes receberam alta hospitalar sem a necessidade imediata de suporte ventilatório com oxigênio, realizando acompanhamento com a equipe da Pediatria no pós-natal. (Gráfico 2).

A predição da mortalidade ou da hipoplasia pulmonar não foi possível quando se analisou o 1º VPT o/e. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre as razões médias do 1º VPT o/e para estabelecimento do prognóstico fetal entre os fetos que apresentaram óbito intraútero ($0,26 \pm 0,03$), óbito neonatal ($0,34 \pm 0,12$) e os que sobreviveram no período perinatal ($0,42 \pm 0,18$; $p=0,24$) (Gráfico 3).

Quando agrupados os óbitos intraúteros e neonatais, observa-se que o 1º VPT o/e também não foi estatisticamente significativo para predizer o desfecho perinatal, apresentando a média de $0,29 \pm 0,08$ para os casos que foram a óbito contra a média de $0,42 \pm 0,18$ ($p=0,11$), para os fetos que sobreviveram (Gráfico 4 e Tabela 3).

Gráfico 2: Volume pulmonar total mensurado (no diagnóstico e próximo ao parto) utilizando o US 3D em fetos com derrame pleural

“isolado” plotados na curva de normalidade para volume pulmonar fetal em cada idade gestacional publicada por Ruano *et al*¹⁶⁹.

Gráfico 3: Evolução da razão entre o volume pulmonar observado sobre o volume pulmonar esperado (VPT o/e) estimados pela US 3D no momento do diagnóstico (1º. VPT o/e) e próximo ao parto (2º. VPT o/e) em fetos sobreviventes, fetos com óbito intraútero e neonatal portadores de derrame pleural “isolado”.

Razão entre o volume pulmonar total observado / esperado (VPT o/e) de fetos com derrame pleural "isolado" (sobreviventes X não sobreviventes)

Gráfico 4: Evolução da razão entre o volume pulmonar observado sobre o volume pulmonar esperado (VPT o/e) estimados pela US 3D no momento do diagnóstico (1º VPT o/e) e próximo ao parto (2º VPT o/e) em fetos sobreviventes e não sobreviventes portadores de derrame pleural “isolado”.

Entretanto, observa-se que o 2º VPT o/e (último US 3D realizado antes do parto) pode prever a gravidade do desfecho e indiretamente o grau de hipoplasia pulmonar. Nota-se que o mesmo foi significativamente menor nos casos com óbito intraútero ($0,21 \pm 0,09$) e óbito neonatal ($0,28 \pm 0,01$) quando comparados com os fetos sobreviventes ($0,58 \pm 0,20$; $p < 0,01$) (Gráfico 3).

De forma semelhante, quando agrupados os óbitos intraúteros e neonatais, observa-se que o 2º VPT o/e foi significativamente menor nos sete casos que não sobreviveram ($0,24 \pm 0,08$) quando comparados com os 12 fetos sobreviventes ($0,58 \pm 0,20$; $p < 0,01$) (Gráfico 4 e Tabela 3).

Em uma análise mais específica, observa-se que todos os fetos que tiveram valores do 2º VPT o/e inferior a 0,33 morreram e os fetos com valores do 2º VPT o/e superiores a 0,33 sobreviveram ($p < 0,01$) (linha tracejada vermelha do Gráfico 5).

Quando subtraído o 2º VPT o/e do 1º VPT o/e (Δ VPT o/e) para cada caso, observa-se que os fetos sobreviventes apresentam maior média do Δ VPT o/e quando comparados com os fetos não sobreviventes (Δ VPT sobreviventes = $0,16 \pm 0,05$ contra Δ VPT não sobreviventes = $-0,05 \pm 0,03$, $p < 0,01$, respectivamente) (Gráfico 6).

Observou-se que os fetos não sobreviventes apresentaram pequenas variações entre o 1º VPT o/e e o 2º VPT o/e com curvas decrescentes para a evolução da razão entre o volume pulmonar (Gráfico 3 e 4).

Predição do óbito perinatal pelo volume pulmonar (2o. VPT o/e)
em fetos com derrame pleural "isolado"

Gráfico 5: Dispersão da razão entre o 2º volume pulmonar observado /esperado (2º VPT o/e) pela idade gestacional e o desfecho perinatal em fetos portadores de derrame pleural “isolado”.

Gráfico 6: Diferença numérica entre o 2º VPT o/e do 1º VPT o/e (Δ VPT o/e) nos fetos com derrame pleural “isolado”. **(A)** Δ VPT o/e para cada caso. **(B)** Média do Δ VPT o/e para os fetos sobreviventes x não-sobreviventes.

Tabela 3: Características obstétricas e ultrassonográficas de acordo com a sobrevivência perinatal em fetos com derrame pleural “isolado”

	Fetos com derrame pleural “isolado”		
	Óbito (n=7)	Vivos (n=12)	p
<i>IG diagnóstico (semanas)</i>	26,9 ± 4,0	24,2 ± 5,6	0,27
<i>Idade materna (anos)</i>	30,9 ± 7,8	25,9 ± 7,3	0,18
<i>IG 1º US (semanas)</i>	27,9 ± 3,1	24,9 ± 4,8	0,16
<i>Bilateralidade 1º US (n=10)</i>	7 (100.0%)	3 (25.0%)	<0.01*
<i>Hidropisia 1º US (n=12)</i>	7 (100.0%)	5 (41.7%)	0.02*
<i>Poli-hidrânio 1º US (n=9)</i>	5 (71.4%)	4 (33.3%)	0.17
<i>1º VPT o/e</i>	0.29±0.08	0.42±0.18	0.11
<i>Desaparecimento do DP (n=6)</i>	0	6 (50.0%)	0,04*
<i>Bilateralidade 2º US (n=9)</i>	7 (100%)	2 (16.7%)	<0.01*
<i>Hidropisia 2º US (n=10)</i>	7 (100%)	3 (25.0%)	<0,01*
<i>Poli-hidrânio 2º US (n=6)</i>	5 (71,42%)	1 (8,3%)	0,01*
<i>2º VPT o/e</i>	0.24±0.08	0.58±0.20	<0.01*
<i>IG parto (semanas)</i>	32,4 ± 1,9	37,2 ± 3,5	< 0,01*
<i>Peso ao nascimento (gramas)</i>	2587.7±676.5	2833.6±790.9	0.53

Dados são descritos em média (± desvio padrão) ou n.

5.4 – Predição da necessidade de UTI Neonatal / Suporte Ventilatório pelo volume pulmonar em fetos com derrame pleural “isolado”

Dos 15 recém-natos portadores de derrame pleural “isolado” (excluindo quatro casos que evoluíram ao óbito fetal), 11 (73,3%) nasceram de parto cesariana e quatro (26,7%), de parto normal. Oito (53,3%) foram encaminhados ao berçário de baixo risco e sete (46,7%), à Unidade Terapêutica Intensiva Neonatal (UTI). Dos encaminhados à UTI todos necessitaram receber oxigênio suplementar por meio da intubação oro-traqueal (IOT) como estratégia inicial de tratamento. O Apgar do 5º minuto foi menor que 5 em cinco (33,3%) dos 15 casos, sendo que apenas dois (40%) sobreviveram.

Dos sete RNs encaminhados à UTI, três (42,9%) vieram a óbito nas primeiras 48 horas de vida e quatro (57,1%) sobreviveram. O tempo de internação médio na UTI para os RNs que sobreviveram foi de 38,5 dias (variando de 14 a 60 dias) com necessidade de 18,7 dias (7 – 40) de IOT. Em nenhum caso houve a necessidade de otimizar o tratamento para o derrame pleural com nutrição parenteral especial. Nenhum dos oito RNs encaminhados ao berçário de baixo risco apresentou complicações no período neonatal.

Quando analisada a idade gestacional do parto observa-se que esta foi significativamente menor no grupo encaminhado à UTI (média: $32,8 \pm 3,6$ semanas) em relação ao grupo encaminhado ao berçário de baixo risco (média $38,7 \pm 1,8$ semanas, $p < 0,01$). Quando divididos os grupos entre sobreviventes e não sobreviventes, no período neonatal, observa-se que a prematuridade foi importante

para o desfecho negativo (IG parto sobrevivente: $37,2 \pm 3,5$ semanas e IG parto óbito neonatal: $31,0 \pm 1,7$ semanas, $p=0,01$).

A análise dos volumes pulmonares, permitiu observar que 1º. VPT o/e não se associou à necessidade de UTI / IOT (1º VPT o/e berçário: $0,44 \pm 0,23$ e 1º VPT o/e UTI/IOT: $0,37 \pm 0,10$; $p = 0,50$). Já o 2º VPT o/e mostrou-se importante na predição dos fetos que necessitariam de UTI/IOT demonstrada pela redução do 2º. VPT o/e ($0,35 \pm 0,07$) quando comparado com os RNs encaminhados ao berçário de baixo risco (2º VPT o/e $0,68 \pm 0,18$; $p < 0,01$) (Gráfico 7).

Em relação ao 2º. VPT o/e dos 12 fetos sobreviventes, notou-se que todos apresentavam o 2º. VPT o/e entre 0,33 e 0,98. Observou-se que aqueles recém-nascidos que necessitaram de IOT e UTI, no período neonatal, apresentavam o 2º. VPT o/e entre 0,33 e 0,48. Todos os fetos que foram encaminhados para o berçário de baixo risco apresentavam o 2º. VPT o/e acima de 0,45 (linha tracejada vermelha do Gráfico 8). Nesta casuística, apenas um RN que apresentava o 2º VPT o/e acima de 0,45 necessitou de UTI / IOT, provavelmente devido a sua prematuridade (IG parto = 28 semanas – paciente nº 07 – Anexo C) (Gráfico 8).

Avaliação do volume pulmonar observado / esperado (VPT o/e) em fetos com derrame pleural "isolados" associado à morbidade respiratória

Gráfico 7: Variação do volume pulmonar observado /esperado em fetos com derrame pleural “isolado” associados à morbidade respiratória.

Gráfico 8: Dispersão da razão entre o 2º volume pulmonar observado /esperado (2º VPT o/e) pela idade gestacional e mortalidade perinatal em fetos portadores de derrame pleural “isolado”.

Tabela 4: Características obstétricas e perinatais relacionadas à morbidade pós-natal em 15 recém-nascidos com derrame pleural “isolado”

	RN que necessitaram de UTI / IOT		
	Não (n=8)	Sim (n=7)	<i>p</i>
<i>IG diagnóstico (semanas)</i>	25,3 ± 5,7	22,6 ± 4,1	0,32
<i>Idade materna (anos)</i>	26.0±8.1	26.0±4.9	1.00
<i>IG 1º US (semanas)</i>	26,0 ± 5,0	23,7 ± 3,2	0,30
<i>Bilateralidade 1º US (n=6)</i>	3 (37.5%)	3 (42.9%)	1.00
<i>Hidropisia 1º US (n=8)</i>	3 (37.5%)	5 (71.4%)	0.32
<i>Poli-hidrânio 1º US (n=6)</i>	3 (37.5%)	3 (42.9%)	1.00
<i>1º VPT o/e</i>	0.44±0.23	0.37±0.10	0.50
<i>Desaparecimento do DP (n=6)</i>	5 (62,5%)	1 (14,28%)	0.12
<i>Bilateralidade 2º US (n=5)</i>	2 (25.0%)	3 (42.9%)	0.61
<i>Hidropisia 2º US (n=6)</i>	1 (12.5%)	5 (71.4%)	0.04 *
<i>Poli-hidrânio 2º US (n=3)</i>	1 (12.5%)	2 (28.6%)	0.57
<i>2º VPT o/e</i>	0.68±0.18	0.35±0.07	<0.01*
<i>IG parto (semanas)</i>	38.7±1.8	32.8±3.6	<0.01*
<i>Peso ao nascimento (gramas)</i>	3245.0±304.3	2442.0±878.3	0.03*

Dados são descritos em média (± desvio padrão) ou *n*. DP (derrame pleural)

5.5 – Volume pulmonar fetal e outros fatores preditores do prognóstico perinatal em fetos com derrame pleural “isolado”

Outros parâmetros ecográficos podem nos fornecer informações importantes a respeito da gravidade e possíveis predições quanto ao derrame pleural “isolado”.

A primeira ultrassonografia (ultrassonografia diagnóstica) já nos fornece parâmetros importantes quanto à gravidade e possíveis desfechos negativos que poderão advir nos fetos com derrame pleural. Observou-se que a presença do derrame pleural bilateral e da hidropisia identificados no momento do diagnóstico (1º. VPT o/e) está associada a maiores taxas de mortalidade perinatal ($p<0,01$ e $p=0,02$, respectivamente) (Tabela 3).

Já a ultrassonografia realizada próxima ao parto (entre 28 – 36 semanas) forneceu uma quantidade maior de parâmetros ecográficos associados ao prognóstico dos recém-natos. Verificou-se que além da bilateralidade e da hidropisia ($p<0,01$ e $p=0,02$, respectivamente), a presença de poli-hidrânio e da prematuridade ($p<0,01$ e $p<0,01$) esteve associada significativamente aos piores resultados. Nota-se também que o desaparecimento do derrame pleural ($p=0,04$) está associado à maior taxa de sobrevida no período neonatal.

Quanto à necessidade de UTI / IOT, observa-se que além dos marcadores indiretos para hipoplasia pulmonar (diminuição do 2º VPT o/e), a hidropisia ($p=0,04$) e a prematuridade ($p<0,01$) são fatores agravantes das morbidades respiratórias no período perinatal (Tabela 4).

Ao correlacionar todos esses parâmetros, observa-se que o 2º VPT o/e está estatisticamente associado à hidropisia ($p<0.01$), à bilateralidade do derrame ($p=0.01$) e ao poli-hidrânio ($p=0.01$) (Tabela 5).

Tabela 5: Associação entre o volume pulmonar fetal próximo ao parto e outros achados ultrassonográficos em 19 fetos com derrame pleural “isolado”.

		2º VPT o/e	<i>p</i>
<i>Hidropisia fetal</i>	<i>Sim</i>	0,28 ± 0,10	
	<i>Não</i>	0,65 ± 0,20	<0,01
<i>Derrame Pleural Bilateral</i>	<i>Sim</i>	0.31±0.18	
	<i>Não</i>	0.59±0.21	0.01
<i>Poli-hidrânio</i>	<i>Sim</i>	0.26±0.10	
	<i>Não</i>	0.55±0.23	0.01
<i>Desaparecimento do derrame pleural</i>	<i>Sim</i>	0.61±0.19	
	<i>Não</i>	0.39±0.24	0.07
Dados são descritos em média (± desvio padrão)			

DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

Na avaliação de fetos com derrame pleural há dois desafios. O primeiro é identificar a etiologia do derrame. O segundo é estimar o prognóstico para cada feto.

Sabe-se que o prognóstico fetal está intimamente relacionado com a causa base e que os derrames associados à malformação estrutural e /ou cromossomopatia apresentam os piores resultados.^{4, 16, 52}

Entretanto, desafio maior é estimar o prognóstico em fetos com derrame pleural sem etiologia identificável, definidos neste estudo por fetos com derrame pleural “isolado”. A estimativa do prognóstico nesse grupo é de fundamental importância, visto que poderá haver fetos que se beneficiem do tratamento, alterando a sua história desfavorável.^{3, 18, 56, 106, 171}

Estudos anteriores demonstraram que a hidropisia fetal é a principal causa de mortalidade no período perinatal^{3, 17}. Estudos mais recentes apontam a hipoplasia pulmonar associada à hipertensão pulmonar e / ou prematuridade como importantes causas de mortalidade no período pós-natal.^{15, 56, 88}

Dessa forma, a estimativa do volume pulmonar é de fundamental importância para estabelecimento do prognóstico nos fetos com derrame pleural “isolado”, visto que auxilia na assistência pré-natal, no aconselhamento aos pais, na tomada de decisão em se realizar o tratamento fetal e no planejamento da assistência neonatal.

Para isso, a ultrassonografia tridimensional tem se mostrado cada vez mais presente no aconselhamento nos casos de fetos com risco para hipoplasia pulmonar. Essa experiência foi adquirida com os estudos de fetos com hérnia diafragmática

congenita “isolada”, que é a doença mais prevalente para a hipoplasia pulmonar^{34, 153}. Porém, essa ferramenta diagnóstica (US 3D) nunca foi estudada para a predição da hipoplasia pulmonar nos fetos com derrame pleural “isolado”.

Assim, o presente estudo se propôs a demonstrar que o volume pulmonar fetal estimado pela US 3D pode ser útil na predição da morbidade e mortalidade perinatal em fetos com derrame pleural “isolado”. Além disso, também analisou a relação entre o volume pulmonar reduzido (hipoplasia pulmonar) com outros critérios de gravidade já estabelecidos, tais como a hidropisia fetal e a bilateralidade.^{3, 18, 56, 106, 171}

Caracterização da amostra estudada

A principal característica da amostra estudada foi a rigorosa seleção de fetos com derrame pleural “isolado”. A grande vantagem dessa seleção se faz pela possibilidade de avaliar os fatores prognósticos intrínsecos da história natural do derrame pleural “isolado” (hidropisia e bilateralidade), relacionando-os com outro fator prognóstico conhecido, mas ainda não estimado, que é a hipoplasia pulmonar.

Além disso, há de se levar em conta que na casuística deste trabalho, não houve interferências, tais como a interrupção da gestação (fato este verificado em muitos trabalhos da literatura), não permitida pelas leis brasileiras para esses casos, o que faz com que sejam incluídos, no presente estudo, alguns fetos com prognóstico bastante reservado. Isso pôde ser observado pela ocorrência de dois óbitos fetais, antes mesmo de receberem o tratamento mais indicado (derivação tóraco-amniótica) e pelo predomínio de fetos hidróticos (12 entre os 19 selecionados) no número total de casos.

Outro fato importante que se deve destacar é que a casuística deste trabalho é diferenciada em relação à da maioria das publicações literárias sobre o derrame pleural fetal, visto que elas geralmente avaliam o prognóstico em fetos com derrame pleural “primário”, que, por vezes é referido inadequadamente por quilotórax fetal. Os estudos do derrame pleural “isolado” devem ser diferenciados das publicações do derrame pleural primário, para evitar possíveis vieses na interpretação dos resultados. Sabe-se que o derrame pleural primário apresenta como critério diagnóstico o predomínio de linfócitos na celularidade do líquido pleural (acima de 70 a 80% de linfócitos), na ausência de processo infeccioso materno ou fetal; enquanto o derrame pleural “isolado” é definido por ausência de alterações estruturais, cromossômica, infecções e causas imunes^{3, 15}. Dessa forma, observa-se que muitos trabalhos da literatura discorrem sobre o prognóstico nos fetos com derrame pleural primário, incluindo, em sua casuística, fetos com alterações estruturais ou cromossômicas. Essas alterações são sabidamente fatores preditores de piores resultados^{16, 50}. Assim, deve-se ter cautela ao analisar os estudos de derrame pleural primário, para não incluir os fetos com anomalias estruturais ou cromossômicas, quando for compará-los com os estudos de derrame pleural “isolado”.

Outro termo encontrado em publicações literárias, utilizado como sinônimo de derrame pleural fetal primário é o quilotórax fetal^{26, 96, 108, 110, 113, 115}, que, a nosso ver, não deve ser utilizado, visto que a formação do quilo só se concretizará após o recebimento da dieta no período pós-natal.^{98, 122, 129}

Ao se analisar a casuística do presente estudo, observou-se que o diagnóstico pré-natal do derrame pleural “isolado” foi tardio (idade gestacional média 25,2 semanas) quando comparado com série de estudos mais recentes.⁵²

O diagnóstico tardio contribuiu para uma considerável taxa (37%) de pesquisa do cariótipo em sangue fetal (procedimento de maior risco quando comparado com a amniocentese), em virtude da necessidade de se conhecer mais rapidamente o seu resultado, e, dessa forma, propor o tratamento mais adequado (derivação tóraco-amniótica).

Outro fato observado é que, apesar de não significativo, os fetos que foram a óbito apresentaram maior idade gestacional do diagnóstico e menor volume pulmonar quando comparados com os fetos sobreviventes (IG: $27,9 \pm 3,1$ semanas e $24,9 \pm 4,8$ semanas; $p=0,16$, respectivamente) e (1° VPT o/e: $0,29 \pm 0,08$ e $0,42 \pm 0,18$; $p=0,11$, respectivamente). Esses achados associados à hidropisia e bilateralidade, os quais foram significantes para o desfecho negativo ($p<0,05$), podem indicar que o diagnóstico tardio pode ter contribuído para a maior mortalidade. Essa suposição é baseada na avaliação da história natural do derrame pleural, a qual indica que o seu volume e o tempo em que o pulmão fica submetido ao regime de aumento da pressão intratorácica, podem contribuir para uma maior taxa de hidropisia e hipoplasia pulmonar, que são fatores sabidamente conhecidos como agravantes do prognóstico perinatal. Laudy e Wladimiroff¹³² mencionaram a importância em realizar o diagnóstico precoce do derrame pleural com o objetivo de melhor selecionar os fetos e o momento adequado em que poderão se beneficiar do tratamento. Acredita-se que essa suposição não foi significativa no presente trabalho provavelmente pelo número reduzido da amostra.

Quanto às características iniciais do derrame pleural primário, não se observou o predomínio da bilateralidade, da lateralidade à direita ou do maior acometimento de fetos do sexo masculino, como apontado por alguns estudos^{14, 50, 51}.

Os resultados encontrados foram: 12 derrames bilaterais, nove unilaterais (cinco à esquerda e quatro à direita), sete fetos do sexo masculino e 12 do sexo feminino.

Em relação à regressão do derrame pleural, observou-se que ocorreu em seis (31,6%) dos 19 fetos que receberam tratamento. Dessas, cinco ocorreram nos derrames unilaterais não acompanhados de hidropisia. Esses achados são compatíveis com o estudo publicado por Klam *et al.* ¹⁵, o qual demonstra que a regressão é mais comum nos fetos com derrame pleural unilateral não acompanhado de hidropisia. A taxa de regressão encontrada nesse trabalho foi inferior à descrita na série publicada por Yinon *et al.* ⁵⁶, os quais descreveram a regressão em 47% dos fetos que receberam tratamento.

Por fim, no presente estudo, a hidropisia e a bilateralidade do derrame pleural, após a 28ª semana, estiveram estatisticamente associadas com o pior resultado perinatal. A mortalidade perinatal foi de 36,8% (n=07) casos, compatível com os resultados encontrados em fetos que receberam tratamentos publicados na literatura ^{7-9, 105}.

Apesar desses resultados, têm-se a consciência de que os estudos na literatura a respeito do derrame pleural fetal têm evidências limitadas devido a sua raridade, e a maioria dessas consiste em relatos de casos, série de casos, geralmente originado de centros únicos. As poucas revisões a respeito desse tema apresentam limitações quanto a sua interpretação, visto a heterogeneidade dos dados apresentados ⁹. Um inevitável viés encontrado nas revisões literárias é a maior publicação dos sucessos do tratamento quando comparados com as falhas de tratamento. Isso pode ser evidenciado com as altas taxas de sucesso publicado nos relatos de casos quando

comparados com o sucesso publicado em série de casos. Deurloo *et al.*⁹ publicam em sua revisão uma taxa de sucesso de até 81% no tratamento do hidrotórax isolado em fetos hidrópicos quando se consideram os relatos de caso, caindo essa taxa para 63% quando incluídas as séries de casos.

Considerações sobre a metodologia usada para estimar o volume pulmonar fetal

O volume pulmonar fetal foi estimado, neste estudo, pela técnica rotacional da imagem multiplanar (VOCAL). Optou-se por essa técnica devido a sua superioridade comprovada em relação aos métodos bidimensionais^{31, 37} para a mensuração do volume, pela reprodutibilidade *in vitro*¹⁷² e *in vivo*³⁴, por sua acurácia comprovada em estudos *pos mortem*³⁴, por apresentar reprodutibilidade e maior benefício (menor custo, maior tolerância e disponibilidade) quando comparado à RNM³⁴, por sua reprodutibilidade na avaliação de estruturas irregulares quando comparado com o método multiplanar^{32, 157}, por avaliar o volume de cada pulmão separadamente^{32, 34, 165, 169} (fato importante para o derrame pleural, visto que a técnica de subtração tornaria o método menos reprodutível) e por ter sido a técnica validada nos estudos da hipoplasia pulmonar em fetos com hérnia diafragmática congênita.^{33, 34, 155, 169, 173}

Optou-se por escolher o normograma do volume pulmonar fetal, publicado por Ruano *et al.*¹⁶⁹, em relação a outros^{156-158, 165}, pelos seguintes motivos: a) varredura automática no momento da aquisição do bloco tridimensional; b) técnica VOCAL utilizada; c) reprodutibilidade do método; d) validação obtida com peças de autópsias e outros métodos de imagem (RNM); e) representatividade da amostra

estudada; f) pelo intervalo gestacional analisado (entre 20 e 37 semanas); e g) pela uniformidade na metodologia.

Dessa forma, o presente estudo prezou pela uniformidade metodológica. Utilizou os exames de apenas um único operador (RR) com experiência prévia comprovada, o qual aplicou a mesma metodologia descrita para a confecção do normograma de referência.

A não utilização da mesma metodologia para análises comparativas pode acarretar em discrepâncias nos resultados encontrados. Em uma recente revisão¹⁷⁴, diversas curvas de normalidade para o volume pulmonar fetal foram comparadas, utilizando o exame considerado “padrão-ouro” (RNM). Nessa revisão, verificou-se que os normogramas para o volume pulmonar fetal apresentavam resultados discrepantes, em virtude da técnica diferente utilizada, das diversas metodologias aplicadas, relacionados com a experiência dos examinadores¹⁷⁴. Resultado semelhante foi descrito por Peralta *et al.*¹⁵⁷ (2006), os quais compararam diferentes normogramas construídos pela ultrassonografia tridimensional e observou a influência de técnicas (p. ex. técnica VOCAL comparada com a técnica multiplanar) e da não padronização da metodologia, na divergência das curvas de normalidade para os volumes pulmonares fetais publicados.

Assim sendo, uma importante característica do presente estudo é a uniformidade na metodologia em relação ao normograma de referência, com a utilização do ângulo de rotação em 30° para a estimativa do volume. Essa angulação mostrou-se satisfatória e adequada quando comparada a outros métodos³⁴, embora se saiba que algumas publicações descrevem que angulações menores (6°, 9° e 18°) possam ser mais representativas da avaliação volumétrica.^{160, 161, 175}

Outro ponto a se destacar é que, no presente estudo, optou-se por escolher o último volume pulmonar mensurado antes do parto (2º VPT o/e) por considerá-lo mais fidedigno às condições pulmonares ao nascimento, visto que o derrame pleural apresenta comportamento incerto. Na nossa casuística, considerou-se a idade gestacional de 36 semanas como o limite superior para a mensuração do volume pulmonar. Trabalhos na literatura sugerem que a mensuração pulmonar após a 32ª semana pode apresentar maior dificuldade técnica, principalmente pela posição fetal e interposição acústica ocasionada pelas estruturas ósseas no momento do exame^{32, 167, 176}, representados por uma maior variabilidade inter e intraobservador e por maior dificuldade em se estabelecer os contornos pulmonares.^{156, 157, 177}

De fato, estimar volumes de pulmão fetal pelo US 3D em idades gestacionais avançadas é tecnicamente mais difícil. Porém, no presente estudo, a experiência do operador, o emprego da metodologia correta e a avaliação volumétrica seriada (avaliações quinzenais) fizeram com que os resultados deste trabalho não fossem comprometidos. As dificuldades técnicas foram superadas pela avaliação criteriosa dos traçados nos três planos ortogonais na imagem multiplanar e padronização do método de aquisição da imagem (sempre com o coração fetal voltado para o transdutor). Nos fetos com derrame pleural, essa avaliação é facilitada pela janela acústica criada pelo líquido pleural, permitindo boa avaliação dos limites pulmonares, bem como pela maior facilidade em mobilizar estruturas fetais, em virtude do poli-hidrânio, resultando no melhor posicionamento fetal (o ápice cardíaco mais próximo ao transdutor).

Relação entre o volume pulmonar fetal estimado pela US 3D e o prognóstico neonatal dos casos de derrame pleural “isolado”

O presente estudo comparou o volume observado com o volume previsto para a idade gestacional determinada, formando a relação observado/esperado para o volume pulmonar de acordo com a idade gestacional (VPT o/e) no momento do diagnóstico (1º VPT o/e) e no último exame volumétrico após o parto (2º VPT o/e). Com isso, demonstrou-se que o volume pulmonar mensurado pelo US 3D foi significativamente reduzido nos fetos com derrame pleural “isolado” que morreram ou que apresentaram morbidade respiratória severa após o nascimento.

A análise do 1º VPT o/e demonstrou que ele não foi significante na predição da mortalidade ou morbidade perinatal. Apesar desse resultado negativo, acredita-se que a mensuração do 1º VPT o/e possa ser útil para outros objetivos, tais como no auxílio à assistência pré-natal, no aconselhamento aos pais, no estabelecimento da gravidade inicial do caso, na tomada de decisões em se realizar o tratamento fetal invasivo e na avaliação inicial do tratamento invasivo.

O baixo VPT o/e no momento do diagnóstico (1º VPT o/e) pode ser indicativo do inadequado desenvolvimento pulmonar ocasionado pelo aumento da pressão intra-torácica, em virtude do derrame pleural. Acredita-se que essa informação associada a outros dados, tais como a presença da hidropisia e da bilateralidade do derrame pleural, possa ser útil na orientação ao pré-natalista e no aconselhamento aos pais, auxiliando-os na escolha pelo mais adequado tratamento fetal.

Além disso, a avaliação do 1º VPT o/e poderá ser útil numa estratificação de riscos quando associados aos marcadores clássicos, tais como a hidropisia e a bilateralidade. A avaliação dos fatores de risco, utilizando critérios quantitativos (cálculo do volume pulmonar) associados aos critérios qualitativos (presença ou não da bilateralidade e hidropisia fetal) poderá ser útil para estratificar grupos com gravidades diferentes. Dessa maneira, será possível avaliar, de forma mais objetiva, os resultados do tratamento fetal, de acordo com a gravidade, bem como selecionar os grupos que melhor poderão se beneficiar com o tratamento. Assim, reduzir-se-iam os vieses de seleção na publicação dos resultados, podendo ser útil até para comparação entre as diferentes modalidades de tratamento, já que, até o presente momento, não se tem o melhor tratamento estabelecido.

Com o mesmo propósito, acredita-se que a mensuração do volume pulmonar, no momento do diagnóstico (1º VPT o/e), poderá contribuir na avaliação inicial da resposta ao tratamento. No presente estudo, observou-se que os fetos que apresentavam baixo volume pulmonar no momento do diagnóstico (1º VPT o/e reduzido) e que apresentaram boa expansão do volume pulmonar após a intervenção fetal (toracocentese ou derivação tóraco-amniótica) apresentaram melhor prognóstico quando comparados com aqueles cujos pulmões pouco se expandiram. Esses achados podem sugerir que os fetos que apresentaram pequena variação da relação VPT o/e, após o tratamento (pequena expansão pulmonar), podem apresentar grau de hipoplasia pulmonar mais severo, e, por consequência, maior taxa de morbidade ou mortalidade perinatal.

De maneira em geral, acredita-se que o 1º VPT o/e poderá ser útil na avaliação da gravidade e do prognóstico nos fetos com derrame pleural “isolado”.

Talvez, o grande fator limitante para encontrar essas suposições no presente estudo, foi o número reduzido de casos. Estudos futuros, multicêntricos e com casuísticas bem estabelecidas, são necessários para avaliar se o volume pulmonar mensurado no momento do diagnóstico (1º VPT o/e) poderá ser utilizado como critério de gravidade e na avaliação da resposta inicial ao tratamento.

Em relação ao volume pulmonar próximo ao parto (2º VPT o/e), o presente estudo demonstrou que foi significativamente reduzido nos fetos com derrame pleural “isolado” que morreram ou que apresentaram dificuldade respiratória severa ao nascimento. Isso sugere que a hipoplasia pulmonar é uma das principais causas do aumento da mortalidade e morbidade em fetos com derrame pleural “isolado”. Esses achados foram confirmados pelas necropsias publicados no estudo de Yinom *et al.*⁵⁶. Ao nosso conhecimento, esse é o primeiro trabalho que utiliza o volume pulmonar como método preditor da hipoplasia em fetos com derrame pleural “isolado”.

Fato interessante observado no presente estudo é que o volume pulmonar mensurado próximo ao parto pode ser útil na predição da morte perinatal no derrame pleural “isolado” (2º VPT o/e < 0,33) com o valor muito próximo daqueles observados para a mesma relação, em trabalhos publicados com fetos com hérnia diafragmática congênita “isolada” (VPT o/e < 0,35).^{33, 154, 178-180}

Também se observou que os fetos que apresentaram o 2º VPT > 0,45 não associados à prematuridade, tiveram menor morbidade respiratória no período neonatal. Esses achados sugerem que o 2º VPT o/e pode auxiliar no melhor preparo para a assistência neonatal.

O grande viés e fator limitante para o uso do 2º VPT o/e como método preditor “isolado” da morbidade e mortalidade perinatal nos fetos com derrame

pleural “isolado” é a prematuridade. Sabe-se que ela pode ser influenciada pela técnica fetal invasiva (maior risco para trabalho de parto prematuro e amniorrexe prematura nas derivações tóraco-amnióticas), pelo número de procedimentos invasivos (maior risco de corioamnionite), pelo volume do líquido amniótico, por causas infecciosas diversas, entre outras.

Mesmo assim, o 2º VPT o/e não perde o seu valor ao tentar prever a hipoplasia pulmonar que é um importante fator prognóstico perinatal. Recentemente, Prendergast *et al.*¹⁵³ (2011) sugeriram a importância do volume pulmonar prévio ao parto ao comparar com testes que avaliam a função pulmonar no pós-parto, tais como a mensuração da capacidade residual funcional no pós-parto, utilizando a técnica de diluição do gás Hélio.

O principal problema do estudo atual foi o tamanho reduzido da série, que pode ser explicado pela raridade da malformação, especialmente quando se considera apenas os casos de derrame pleural “isolado”. Consequentemente, o presente estudo tem algumas limitações, como por exemplo, não ser possível realizar a análise de regressão múltipla em virtude do tamanho reduzido da série.

Estudos futuros são necessários para avaliar as estratégias de tratamento, as suas complicações, os riscos para parto prematuro, a interferência do poli-hidrânio e a estimativa da hipoplasia pulmonar no prognóstico perinatal.

Perspectivas futuras:

A avaliação do volume pulmonar fetal teria como principal consequência o melhor aconselhamento pré-natal nos fetos portadores de derrame pleural “isolado”. Dessa forma, espera-se, com o volume pulmonar, a criação de critérios quantitativos para a estratificação da gravidade. Acredita-se que o uso do volume pulmonar associado a outros fatores prognósticos, tais como à bilateralidade do derrame e à hidropisia fetal, possa estabelecer esses diferentes níveis.

Essa estratificação dos riscos seria o primeiro passo para melhor se compreender a história natural do derrame pleural, o melhor momento para se propor o tratamento, as diferentes respostas ao tratamento e a repercussão de suas complicações no prognóstico perinatal.

Dessa forma, uma possível aplicação futura da medida do volume pulmonar pela US 3D seria a determinação da gravidade inicial e o seguimento do crescimento pulmonar após o feto ser submetido à terapia invasiva. Com isso, poder-se-ia avaliar, de forma mais segura, os resultados iniciais em futuros protocolos controlados e randomizados, selecionando o feto que poderá se beneficiar do tratamento, estabelecendo a vantagem de cada modalidade terapêutica e traçando a melhor estratégia ainda não definida. Talvez a US 3D possa preencher a lacuna que existe nas indicações para a terapia fetal no derrame pleural.

Também se espera que estudos futuros sejam capazes de predizer outros dois importantes fatores prognósticos, que são a hipertensão pulmonar e a hidropsia fetal. Acredita-se que estudos dopplervelocimétricos, avaliando a sobrecarga no aparelho

cardiovascular^{49, 75, 89} e a vascularização pulmonar fetal¹⁷⁰, poderão trazer informações adicionais na compreensão do comportamento e do prognóstico em fetos com derrame pleural “isolado”, auxiliando na determinação da melhor estratégia terapêutica, antes que essas complicações se instalem.

Também é de fundamental importância, o acompanhamento, a longo prazo, desses pacientes, para avaliar as interferências da intervenção fetal no desenvolvimento pulmonar, e suas repercussões na vida adulta. Esse acompanhamento no pós-parto é fundamental para buscar possíveis fatores genéticos, imunológicos ou ambientais que possam estar relacionados com a etiologia obscura do derrame pleural isolado.

Novas pesquisas, multicêntricas, com maior número de casos, avaliando a variabilidade inter e intraobservador, nas diversas idades gestacionais, são necessárias para consolidar cada vez mais essa ferramenta poderosa e subutilizada que é a ultrassonografia tridimensional. A incorporação da mensuração do volume pulmonar nos fetos com risco para hipoplasia pulmonar poderá trazer respostas futuras para muitas questões levantadas. A padronização do método e o treinamento dos ultrassonografistas são condições necessárias para o avanço nessas pesquisas.

Não se pretende, com este trabalho, desvalorizar marcadores clássicos, tais como a hidropisia e a bilateralidade, verificados pelos parâmetros bidimensionais. Por mais clássica que seja a definição que a ultrassonografia tridimensional advém do estudo bidimensional, não se pode ignorar a tecnologia e a utilidade desses recursos em fontes de pesquisa para futuras aplicações clínicas. Somente assim se faz o crescimento científico, que é o resultado do somatório entre o conhecimento, domínio de técnicas e tecnologia, e a ética.

CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

O presente estudo permitiu realizar as seguintes conclusões quanto à predição dos resultados perinatais:

1. O volume pulmonar total reduzido aferido próximo ao parto (2º VPT o/e) se relaciona estatisticamente com o óbito perinatal.
2. O volume pulmonar total reduzido aferido próximo ao parto (2º VPT o/e) também se relaciona com a necessidade de UTI e suporte ventilatório neonatal.

ANEXOS

8. ANEXO

ANEXO A

**FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, na 152ª reunião no dia 26 de agosto de 2008, **ANALISOU** e **APROVOU** o protocolo de pesquisa intitulado: **“AVALIAÇÃO DO PROGNÓSTICO PERINATAL DE FETOS COM DERRAME PLEURAL AVALIADOS PELA ULTRA-SONOGRAFIA PRÉ-NATAL – ESTUDO RETROSPECTIVO”**, dos seguintes pesquisadores: Rodrigo Ruano, Ana Karina Silva Cardoso e Marcelo Zugaib, devendo ser encaminhado ao presidente da Comissão de Ética CAPPesq do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

São Paulo, 29 de agosto de 2008.

Prof. Dr. SEIZO MIYADAHIRA
Presidente do Comitê de Ética do DOG-FMUSP

Profa. Dra. ANGELA MAGGIO DA FONSECA
Secretária do Comitê de Ética do DOG-FMUSP

**APROVADO PELO CONSELHO
DO DOG EM 24/09/2008**

PROF. DR. MARCELO ZUGAIB
Chefe do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

ANEXO B

Carta datada de 17.05.10

Ao**Departamento de Obstetrícia e Ginecologia**

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 07/07/10 tomou conhecimento que o Protocolo de Pesquisa nº **0867/08** intitulado **"AVALIAÇÃO DO PROGNÓSTICO PERINATAL DE FETOS COM DERRAME PLEURAL AVALIADOS PELA ULTRA-SONOGRAFIA PRÉ-NATAL – ESTUDO RETROSPECTIVO"**, aprovado em 19.11.98 será dissertação de mestrado do aluno ROGÉRIO CAIXETA MORAES DE FREITAS, tendo como orientador DR. RODRIGO RUONO.

CAPPesq, 08 de julho de 2009.

PROF. DR. CLAUDIO LEONE
Vice-Presidente da Comissão Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Paciente Nº	Idade Materna (anos)	IG Diagn. (semanas)	IG 1º. US HCFMUSP (semanas)	Hidropisia (1o. US)	Lateral. DP 1ºUS	ILA > 25 cm 1o. US	1o. VPTo/e	Tipo Tratamento	IG 2ºUS HCFMUSP (semanas)	Desaparecimento DP	Hidropisia (2o. US)	Lateral. DP 1ºUS
1	33	25,3	25,4	Sim	Bilat.	Sim	0,24	Shunt	34,1	Não	Sim	Bilat.
2	22	23,1	23,6	Não	Esq	Não	0,26	Shunt	36,0	Sim	Não	-
3	37	19,0	19,0	Não	Esq	Não	0,26	Toraco	36,2	Sim	Não	-
4	38	30,6	30,6	Não	Esq	Sim	0,92	Toraco	36,0	Não	Não	Esq
5	20	16,4	18,3	Não	Esq	Não	0,28	Shunt	35	Sim	Não	-
6	31	25,7	25,7	Sim	Dir	Sim	0,43	Shunt	33	Não	Sim	Dir
7	32	26,9	25,0	Não	Dir	Não	0,48	Toraco	28,0	Não	Não	Dir
8	20	18,7	20,0	Sim	Dir	Não	0,39	Shunt	34	Não	Sim	Dir
9	18	31,1	31,1	Não	Dir	Não	0,43	Toraco	36,1	Sim	Não	-
10	26	26,4	26,4	Sim	Bilat.	Não	0,49	Shunt	28,7	Não	Sim	Bilat.
11	31	28,6	28,7	Sim	Bilat.	Sim	0,38	Shunt	34	Não	Sim	Bilat.
12	22	29,7	29,9	Sim	Bilat.	Sim	0,29	Shunt	31,9	Não	Sim	Bilat.
13	41	31,4	31,4	Sim	Bilat.	Sim	0,30	Toraco	32,7	Não	Sim	Bilat.
14	29	20,3	26,3	Sim	Bilat.	Sim	0,27	Shunt	31,3	Não	Sim	Bilat.
15	21	20,0	24,0	Sim	Bilat.	Não	0,30	Shunt	34,6	Sim	Não	-
16	24	24,0	24,0	Sim	Bilat.	Sim	0,27	Toraco	28,0	Não	Sim	Bilat.
17	20	31,2	31,2	Sim	Bilat.	Sim	0,34	Toraco	34,0	Não	Não	Bilat.
18	41	32,0	32,0	Sim	Bilat.	Não	0,23	Toraco	33,0	Não	Sim	Bilat.
19	21	18,6	20,0	Não	Esq	Não	0,62	Toraco	35,6	Sim	Não	-

ANEXO C: Nº = número, IG Diagn. = idade gestacional do diagnóstico, IG 1º. US HCFMUSP – idade gestacional do 1º. US 3D no HCFMUSP , Lateral. DP 1ºUS = lateralidade do derrame pleural no 1º US (Bilat = bilateral; Dir= Direita; Esq= Esquerda), ILA= índice de líquido amniótico, 1º VPT o/e = relação entre o volume pulmonar total observado e volume pulmonar total esperado por idade gestacional no momento do diagnóstico HCFMUSP, Shunt = derivação tóraco-amniótica, Toraco = toracocentese, IG 2º. US HCFMUSP – idade gestacional do último. US 3D no HCFMUSP prévio ao parto (2 semanas antes do parto ou 36 semanas), DP = derrame pleural

Paciente Nº	ILA> 25 cm 2º.US	2o. VPTo/e	Corticóide	Desfecho	IG parto	Via parto	Parto no HCFMUSP	Indicação Parto	Sexo fetal	IOT	Tempo IOT (dias)	UTI	Tempo UTI (dias)
1	Sim	0,07	-	Natimorto	34,7	Normal	Sim	OF	Fem	NA	*	NA	*
2	Não	0,45	Não	Vivo	40,6	Cesárea	Sim	DCP	masc	Não	*	Não	*
3	Não	0,60	Não	Vivo	39,0	Cesárea	Não	Iterativa	Fem	Não	*	Não	*
4	Não	0,98	Não	Vivo	39,3	Cesárea	Sim	Iterativa	Fem	Não	*	Não	*
5	Não	0,34	Não	Vivo	37,1	Cesárea	Sim	Gemelar	masc	Sim	7	Sim	20
6	Não	0,43	Não	Vivo	34,6	Cesárea	Sim	SFA	masc	Sim	7	Sim	14
7	Não	0,48	Sim	Vivo	28,0	Cesárea	Sim	SFA	Fem	Sim	21	Sim	60
8	Não	0,33	Não	Vivo	36,9	Cesárea	Sim	SFA	Fem	Sim	40	Sim	60
9	Não	0,78	Não	Vivo	41,0	Cesárea	Não	Eletiva ?	Fem	Não	*	Não	*
10	Não	0,30	Sim	Neomorto	30,0	Cesárea	Não ^A	RPMO+ Hidropisia	Fem	Sim	1	Sim	1
11	Sim	0,45	Não	Vivo	36,9	Cesárea	Não	Eletiva ?	Masc	Não	*	Não	*
12	Sim	0,27	-	Natimorto	32,0	Normal	Sim	OF	Masc	NA	*	NA	*
13	Sim	0,27	-	Natimorto	33,3	Normal	Sim	OF	Fem	NA	*	NA	*
14	Sim	0,29	Sim	Neomorto	32,9	Normal	Sim	*	Fem	Sim	1	Sim	1
15	Não	0,83	Não	Vivo	37,0	Normal	Não	*	Masc	Não	*	Não	*
16	Sim	0,28	Não ^B	Neomoto	30,0	Cesárea	Sim	SFA	Masc	Sim	1	Sim	1
17	Não	0,75	Não	Vivo	36,1	Normal	Sim	*	Fem	Não	*	Não	*
18	Não	0,22	-	Natimorto	34,0	Normal	Sim	OF	Fem	NA	*	NA	*
19	Não	0,64	Não	Vivo	40,0	Normal	Sim	*	Fem	Não	*	Não	*

ANEXO C: Nº = número, ILA= índice de líquido amniótico, 2º VPT o/e = relação entre o volume pulmonar total observado e volume pulmonar total esperado por idade gestacional próximo ao parto (duas semanas antes do parto ou 36 semanas). OF = óbito fetal, DCP = desproporção céfalo-pélvica, SFA = Sofrimento fetal agudo, RPMO = ruptura prematura das membranas ovulares, Fem = feminino, Masc = masculino, IOT = intubação oro-traqueal, UTI = Unidade de Terapia Intensiva. ^A – Necropsia realizada em outro serviço.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Carrol B. Pulmonary hypoplasia and pleural effusions associated with fetal death in utero. Ultrasonographic findings. *AJR*; 1977. p. 749 - 50.
2. Eddleman KA, Levine AB, Chitkara U, Berkowitz RL. Realibility of pleural fluid lymphocyte counts in the antenatal diagnosis of congenital chylothorax. *Obstetrics and Gynecology*. 1991; **78**(3): 530-2.
3. Longaker MT, Laberge JM, Dansereau J, Langer JC, Crombleholme TM, Callen PW, et al. Primary fetal hydrothorax - Natural history and management. *Journal of Pediatric Surgery*. 1989; **24**(6): 573-6.
4. Yinon Y, Kelly E, Ryan G. Fetal pleural effusions. *Best Practice & Research in Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2008; **22**(1): 77-96.
5. Pijpers L, Reuss A, Stewart PA, Wladimiroff JW. Noninvasive management of bilateral fetal hydrothorax.. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1989; **161**(2): 330-2.
6. Hwang JY, Yoo JH, Suh JS, Rhee CS. Isolated non-chylous pleural effusion in two neonates. *Journal of Korean Medical Science*. 2003; **18**(4): 603-5.
7. Hagay Z, Reece EA, Roberts A, Hobbins JC. Isolated fetal pleural effusion - A prenatal management dilemma. *Obstetrics and Gynecology*. 1993; **81**(1): 147-52.
8. Estroff JA, Parad RB, Frigoletto FD, Benacerraf BR. The natural history of isolated hydrothorax. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 1992; **2**(3): 162-5.

9. Deurloo KL, Devlieger R, Lopriore E, Klumper FJ, Oepkes D. Isolated fetal hydrothorax with hydrops: a systematic review of prenatal treatment options. *Prenatal Diagnosis*. 2007; **27**(10): 893-9.
10. Nicolaides KH, Azar GB. Thoraco-amniotic shunting. *Fetal Diagn Ther*. 1990; **5**(3-4): 153-64.
11. Chernick V, Reed MH. Pneumothorax and chylothorax in the neonatal period. *J Pediatr*. 1970; **76**(4): 624-32.
12. Yamamoto M, Insunza A, Carrillo J, Caicedo LA, Paiva E, Ville Y. Intrathoracic pressure in congenital chylothorax: Keystone for the rationale of thoracoamniotic shunting? *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2007; **22**(3): 169-71.
13. Benacerraf BR, Frigoletto FD, Wilson M. Successful midtrimester thoracentesis with analysis of the lymphocyte population in the pleural effusion. *Am J Obstet Gynecol*. 1986; **155**(2): 398-9.
14. Aubard Y, Derouineau I, Aubard V, Chalifour V, Preux PM. Primary fetal hydrothorax: A literature review and proposed antenatal clinical strategy. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 1998; **13**(6): 325-33.
15. Klam S, Bigras JL, Hudon L. Predicting outcome in primary fetal hydrothorax. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2005; **20**(5): 366-70.
16. Ruano R, Ramalho AS, Cardoso AK, Moise K, Zugaib M. Prenatal diagnosis and natural history of fetuses presenting with pleural effusion. *Prenat Diagn*. 2011; **31**(5): 496-9.
17. Weber AM, Philipson EH. Fetal pleural effusion: a review and meta-analysis for prognostic indicators. *Obstet Gynecol*. 1992; **79**(2): 281-6.

18. Mandelbrot L, Dommergues M, Aubry MC, Mussat P, Dumez Y. Reversal of fetal distress by emergency in-utero decompression of hydrothorax. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1992; **167**(5): 1278-83.
19. Devine PC, Malone FD. Noncardiac thoracic anomalies. *Clinics in Perinatology*. 2000; **27**(4): 865-71.
20. Petres RE, Redwine FO, Cruikshank DP. Congenital bilateral chylothorax. Antepartum diagnosis and successful intrauterine surgical management. *JAMA*. 1982; **248**(11): 1360-1.
21. Seeds JW, Bowes WA. Results of treatment of severe fetal hydrothorax with bilateral pleuroamniotic catheters. *Obstetrics and Gynecology*. 1986; **68**(4): 577-80.
22. Rodeck CH, Fisk NM, Fraser DI, Nicolini U. Long-term inutero drainage of fetal hydrothorax. *New England Journal of Medicine*. 1988; **319**(17): 1135-8.
23. Mann S, Johnson MP, Wilson RD. Fetal thoracic and bladder shunts. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2010; **15**(1): 28-33.
24. Cavoretto P, Molina F, Poggi S, Davenport M, Nicolaides KH. Prenatal diagnosis and outcome of echogenic fetal lung lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008; **32**(6): 769-83.
25. Wilson RD, Baxter JK, Johnson MP, King M, Kasperski S, Crombleholme TM, et al. Thoracoamniotic shunts: Fetal treatment of pleural effusions and congenital cystic adenomatoid malformations. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2004; **19**(5): 413-20.

26. Okawa T, Takano Y, Fujimori K, Yanagida K, Sato A. A new fetal therapy for chylothorax: pleurodesis with OK-432. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2001; **18**(4): 376-7.
27. Bennet L, Cowie RV, Stone PR, Barrett R, Naylor AS, Blood AB, et al. The neural and vascular effects of killed *Su-Streptococcus pyogenes* (OK-432) in preterm fetal sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010; **299**(2): R664-72.
28. Cowie RV, Stone PR, Parry E, Jensen EC, Gunn AJ, Bennet L. Acute Behavioral Effects of Intrapleural OK-432 (Picibanil) Administration in Preterm Fetal Sheep. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2009; **25**(3): 304-13.
29. Ma GC, Liu CS, Chang SP, Yeh KT, Ke YY, Chen TH, et al. A recurrent ITGA9 missense mutation in human fetuses with severe chylothorax: possible correlation with poor response to fetal therapy. *Prenatal Diagnosis*. 2008; **28**(11): 1057-63.
30. Gerards FA, Twisk JW, Fetter WP, Wijnaendts LC, Van Vugt JM. Two- or three-dimensional ultrasonography to predict pulmonary hypoplasia in pregnancies complicated by preterm premature rupture of the membranes. *Prenat Diagn*. 2007; **27**(3): 216-21.
31. Gerards FA, Twisk JW, Fetter WP, Wijnaendts LC, van Vugt JM. Predicting pulmonary hypoplasia with 2- or 3-dimensional ultrasonography in complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; **198**(1): 140-6.
32. Moeglin D, Talmant C, Duyme M, Lopez AC, CFEF. Fetal lung volumetry using two- and three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005; **25**(2): 119-27.

33. Ruano R, Benachi A, Joubin L, Aubry MC, Thalabard JC, Dumez Y, et al. Three-dimensional ultrasonographic assessment of fetal lung volume as prognostic factor in isolated congenital diaphragmatic hernia. *BJOG*. 2004; **111**(5): 423-9.
34. Ruano R, Martinovic J, Dommergues M, Aubry MC, Dumez Y, Benachi A. Accuracy of fetal lung volume assessed by three-dimensional sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005; **26**(7): 725-30.
35. Ruano R, Martinovic J, Aubry MC, Dumez Y, Benachi A. Predicting pulmonary hypoplasia using the sonographic fetal lung volume to body weight ratio--how precise and accurate is it? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006; **28**(7): 958-62.
36. Ruano R, Aubry MC, Dumez Y, Zugaib M, Benachi A. Predicting neonatal deaths and pulmonary hypoplasia in isolated congenital diaphragmatic hernia using the sonographic fetal lung volume-body weight ratio. *AJR Am J Roentgenol*. 2008; **190**(5): 1216-9.
37. Vergani P, Andreani M, Greco M, Farina G, Fedeli T, Cuttin S. Two- or three-dimensional ultrasonography: which is the best predictor of pulmonary hypoplasia? *Prenatal Diagnosis*. 2010; **30**(9): 834-8.
38. Moore KL, Persaud TVN. Embriologia pulmonar. In: *Embriologia Clínica*. 8ª ed; Elsevier, 2008; 256-60.
39. Rozas A, Oshiro, CGS. Desenvolvimento pulmonar. In: Neme B., *Obstetrícia Básica*. 3ª. ed.. São Paulo: Sarvier; 2006; 963 - 6.
40. Zugaib, M. Desenvolvimento pulmonar. In: Zugaib M., *Obstetrícia*, 1ª ed.. Barueri: Manole; 2008; 126-30.

41. Boyden EA. Development of the pulmonary airways. *Minn Med.* 1971; **54**(11): 894-7.
42. Burri PH. Fetal and postnatal development of the lung. *Annu Rev Physiol.* 1984; **46**: 617-28.
43. Pasquali R, Potier A, Gorincour G. [Fetal lung imaging]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2008; **36**(6): 587-602.
44. Tschanz SA, Damke BM, Burri PH. Influence of postnatally administered glucocorticoids on rat lung growth. *Biol Neonate.* 1995; **68**(4): 229-45.
45. Laudy JA, Wladimiroff JW. The fetal lung. 1: Developmental aspects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000; **16**(3): 284-90.
46. Sahn SA. State of the art. The pleura. *Am Rev Respir Dis.* 1988; **138**(1): 184-234.
47. Sahn SA. The pathophysiology of pleural effusions. *Annu Rev Med.* 1990; **41**: 7-13.
48. Fahimi H, Casselman FP, Mariani MA, van Boven WJ, Knaepen PJ, van Swieten HA. Current management of postoperative chylothorax. *Ann Thorac Surg.* 2001; **71**(2): 448-50; discussion 50-1.
49. Bigras JL, Ryan G, Suda K, Silva AE, Seaward PGR, Windrim R, et al. Echocardiographic evaluation of fetal hydrothorax: the effusion ratio as a diagnostic tool. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2003; **21**(1): 37-40.
50. Rustico MA, Lanna M, Coviello D, Smoleniec J, Nicolini U. Fetal pleural effusion. *Prenatal Diagnosis.* 2007; **27**(9): 793-9.
51. Sanders RC. Prenatal diagnosis of structural abnormalities. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1991; **3**(2): 259-65.

52. Smith RP, Illanes S, Denbow ML, Soothill PW. Outcome of fetal pleural effusions treated by thoracoamniotic shunting. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2005; **26**(1): 63-6.
53. Medina O, Gomez J, Mejia C, Ramirez J. First-trimester diagnosis of pleural effusion. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002; **19**(4): 423-4.
54. Shimizu T, Hashimoto K, Shimizu M, Ozaki M, Murata Y. Bilateral pleural effusion in the first trimester: a predictor of chromosomal abnormality and embryonic death? *Am J Obstet Gynecol*. 1997; **177**(2): 470-1.
55. Hashimoto K, Shimizu T, Fukuda M, Ozaki M, Shimoya K, Koyama M, et al. Pregnancy outcome of embryonic/fetal pleural effusion in the first trimester. *J Ultrasound Med*. 2003; **22**(5): 501-5.
56. Yinon Y, Grisaru-Granovsky S, Chaddha V, Windrim R, Seaward PGR, Kelly EN, et al. Perinatal outcome following fetal chest shunt insertion for pleural effusion. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2010; **36**(1): 58-64.
57. Dupre AR, Morrison JC, Martin JN, Floyd RC, Blake PG. Clinical application of the Kleihauer-Betke test. *J Reprod Med*. 1993; **38**(8): 621-4.
58. Lam H, Yates R, Jauniaux E. Successful early in utero management of fetal hydrothorax in a twin pregnancy. *Prenatal Diagnosis*. 2003; **23**(3): 221-4.
59. Chen CH, Chen TH, Kuo SJ, Chen CP, Lee DJ, Ke YY, et al. Genetic evaluation and management of fetal chylothorax: review and insights from a case of Noonan Syndrome. *Lymphology*. 2009; **42**(3): 134-8.
60. Goldstein RB, Callen WP. *Ultrasound Evaluation of the Fetal Thorax. Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 426-55.

61. Achiron R, Weissman A, Lipitz S, Mashiach S, Goldman B. Fetal pleural effusion: the risk of fetal trisomy. *Gynecol Obstet Invest.* 1995; **39**(3): 153-6.
62. Waller K, Chaithongwongwatthana S, Yamasmit W, Donnenfield AE. Chromosomal abnormalities among 246 fetuses with pleural effusions detected on prenatal ultrasound examination: Factors associated with an increased risk of aneuploidy. *Genetics in Medicine.* 2005; **7**(6): 417-21.
63. Nicolaides K, Pettersen H. Fetal therapy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1994; **6**(5): 468-71.
64. Al-Tawil K, Ahmed G, Al-Hathal M, Al-Jarallah Y, Campbell N. Congenital chylothorax. *Am J Perinatol.* 2000; **17**(3): 121-6.
65. Hodges CC, Fossum TW, Evering W. Evaluation of thoracic duct healing after experimental laceration and transection. *Vet Surg.* 1993; **22**(6): 431-5.
66. Riquet M, Le Pimpec Barthes F, Souilamas R, Hidden G. Thoracic duct tributaries from intrathoracic organs. *Ann Thorac Surg.* 2002; **73**(3): 892-8; discussion 8-9.
67. Chen M, Hsieh CY, Shih JC, Chou CH, Ma GC, Chen TH, et al. Proinflammatory macrophage migratory inhibition factor and interleukin-6 are concentrated in pleural effusion of human fetuses with prenatal chylothorax. *Prenat Diagn.* 2007; **27**(5): 435-41.
68. Moerman P, Vandenberghe K, Devlieger H, Van Hole C, Fryns JP, Lauweryns JM. Congenital pulmonary lymphangiectasis with chylothorax: a heterogeneous lymphatic vessel abnormality. *Am J Med Genet.* 1993; **47**(1): 54-8.
69. Fox GF, Challis D, O'Brien KK, Kelly EN, Ryan G. Congenital chylothorax in siblings. *Acta Paediatr.* 1998; **87**(9): 1010-2.

70. Huang XZ, Wu JF, Ferrando R, Lee JH, Wang YL, Farese RV, et al. Fatal bilateral chylothorax in mice lacking the integrin $\alpha 9 \beta 1$. *Mol Cell Biol*. 2000; **20**(14): 5208-15.
71. Adzick NS, Harrison MR. Fetal surgical therapy. *Lancet*. 1994; **343**(8902): 897-902.
72. Adzick NS, Harrison MR, Crombleholme TM, Flake AW, Howell LJ. Fetal lung lesions: Management and outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1998; **179**(4): 884-9.
73. Smoleniec J, James D. Predictive value of pleural effusions in fetal hydrops. *Fetal Diagn Ther*. 1995; **10**(2): 95-100.
74. Ibrahim H, Asamoah A, Krouskop RW, Lewis D, Webster P, Pramanik AK. Congenital chylothorax in neonatal thyrotoxicosis. *J Perinatol*. 1999; **19**(1): 68-71.
75. Skoll MA, Sharland GK, Allan LD. Is the ultrasound definition of fluid collections in non-immune hydrops fetalis helpful in defining the underlying cause or predicting outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1991; **1**(5): 309-12.
76. Barron SD, Pass RF. Infectious causes of hydrops fetalis. *Semin Perinatol*. 1995; **19**(6): 493-501.
77. Savarese I, De Carolis MP, Costa S, De Rosa G, De Carolis S, Lacerenza S, et al. Atypical manifestations of congenital parvovirus B19 infection. *European Journal of Pediatrics*. 2008; **167**(12): 1463-6.
78. Parilla BV, Tamura RK, Ginsberg NA. Association of parvovirus infection with isolated fetal effusions. *Am J Perinatol*. 1997; **14**(6): 357-8.

79. Dubois-Lebbe C, Houfflin-Debargé V, Dewilde A, Devisme L, Subtil D. Nonimmune hydrops fetalis due to herpes simplex virus type 1. *Prenat Diagn.* 2007; **27**(2): 188-9.
80. Huang HC, Wang TJ, Huang CB. Noonan syndrome presented with cystic hygroma and chylothorax: case report. *Changcheng Yi Xue Za Zhi.* 1999; **22**(2): 313-8.
81. Patton MA, Baraitser M, Nickolaides K, Rodeck CH, Gamsu H. Prenatal treatment of fetal hydrops associated with the hypertelorism-dysphagia syndrome (Opitz-G syndrome). *Prenat Diagn.* 1986; **6**(2): 109-15.
82. Van Aerde J. Spontaneous chylothorax in newborns. In: Campbell N, editor. *Am J Dis Child*; 1984. p. 961 - 4.
83. Thurlbeck WM. Prematurity and the developing lung. *Clin Perinatol.* 1992; **19**(3): 497-519.
84. Castillo RA, Devoe LD, Falls G, Holzman GB, Hadi HA, Fadel HE. Pleural effusions and pulmonary hypoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1987; **157**(5): 1252-5.
85. Maeda H, Shimokawa H, Yamaguchi Y, Sueishi K, Nakano H. The influence of pleural effusion on pulmonary growth in the human fetus. *J Perinat Med.* 1989; **17**(3): 231-6.
86. Chinoy MR. Pulmonary hypoplasia and congenital diaphragmatic hernia: advances in the pathogenetics and regulation of lung development. *J Surg Res.* 2002; **106**(1): 209-23.

87. Dillon PW, Cilley RE, Mauger D, Zachary C, Meier A. The relationship of pulmonary artery pressure and survival in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2004; **39**(3): 307-12..
88. Yonemoto H, Itoh S, Nakamura Y, Yoshida K, Kinoshita K. Hemodynamic evaluation of a prenatal thoracoamniotic shunt for fetal pleural effusion. *Early Human Development*. 2006; **82**(6): 411-4.
89. Gonen R, Degani S, Shapiro I, Samberg I, Sharf M. The effect of drainage of fetal chylothorax on cardiac and blood vessel hemodynamics. *J Clin Ultrasound*. 1993; **21**(4): 265-8.
90. Laudy JA, Tibboel D, Robben SG, de Krijger RR, de Ridder MA, Wladimiroff JW. Prenatal prediction of pulmonary hypoplasia: clinical, biometric, and Doppler velocity correlates. *Pediatrics*. 2002; **109**(2): 250-8.
91. Kugelman A, Gonen R, Bader D. Potential role of high-frequency ventilation in the treatment of severe congenital pleural effusion. *Pediatric Pulmonology*. 2000; **29**(5): 404-8.
92. Paternoster DM, Manganelli F, Minucci D, Nanhornguè KN, Memmo A, Bertoldini M, et al. Ballantyne syndrome: a case report. *Fetal Diagn Ther*. 2006; **21**(1): 92-5.
93. Cardwell MS. Polyhydramnios: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 1987; **42**(10): 612-7.
94. Maeda H, Nagata H, Tsukimori K, Satoh S, Koyanagi T, Nakano H. Prenatal evaluation and obstetrical management of fetuses at risk of developing lung hypoplasia. *J Perinat Med*. 1993; **21**(5): 355-61.

95. Bianchi S, Lista G, Castoldi F, Rustico M. Congenital primary hydrothorax: effect of thoracoamniotic shunting on neonatal clinical outcome. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2010; **23**(10): 1225-9.
96. Yang YS, Ma GC, Shih JC, Chen CP, Chou CH, Yeh KT, et al. Experimental treatment of bilateral fetal chylothorax using in utero pleurodesis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011; 1 - 31.
97. Bartha JL, Comino-Delgado R. Fetal chylothorax response to maternal dietary treatment. *Obstet Gynecol*. 2001; **97**(5 Pt 2): 820-3.
98. Favre R. Diagnosis and treatment of fetal pleural effusions. *Archives De Pediatrie*. 2010; **17**(6): 695-6.
99. Picone O, Benachi A, Mandelbrot L, Ruano R, Dumez Y, Dommergues M. [Emergency thoraco amniotic shunting in cases with compressive pleural effusion with hydrops: A retrospective study of 60 cases]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2006; **35**(7): 652-7.
100. Giazza G, Cosimi MF, Lanero M, Rossi GP, Casagrande I. Cytologic diagnosis and chromosome analysis: sensitivity, specificity, accuracy and predictive value in malignant and benign pleural effusions. *Pathologica*. 1990; **82**(1077): 33-40.
101. Cabral A, Leite H, Corbani M, Pereira A. Toracocentese fetal para cariótipo em líquido pleural. *J Bras Ginecol*; 1994. p. 104:429-30.
102. Knox EM, Kilby MD, Martin WL, Khan KS. In-utero pulmonary drainage in the management of primary hydrothorax and congenital cystic lung lesion: a systematic review. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2006; **28**(5): 726-34.

103. Pandya P, Rodeck C. Percutaneous sonographically guided interventions: catheters and shunts. In: Harrison M, Evans M, Adzick N, editors. *The Unborn Patient* 2001. p. 191–7.
104. Harrison M. UCSF fetal treatment center: a Personal Perspective. *Fetal Diagn Ther*; 2004. p. 19: 513–24.
105. NICE G. Insertion of Pleuro–Amniotic Shunt for Fetal Pleural Effusion. National Institute for Health and Clinical Excellence: London.; 2006. p. 190-3.
106. Picone O, Benachi A, Mandelbrot L, Ruano R, Dumez Y, Dommergues M. Thoracoamniotic shunting for fetal pleural effusions with hydrops. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004; **191**(6): 2047-50.
107. Dikensoy O, Light RW. Alternative widely available, inexpensive agents for pleurodesis. *Curr Opin Pulm Med*. 2005; **11**(4): 340-4.
108. Tanemura M, Nishikawa N, Kojima K, Suzuki Y, Suzumori K. A case of successful fetal therapy for congenital chylothorax by intrapleural injection of OK-432. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2001; **18**(4): 371-5.
109. Jorgensen C, Brocks V, Bang J, Jorgensen FS, Ronsbro L. Treatment of severe fetal chylothorax associated with pronounced hydrops with intrapleural injection of OK-432. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2003; **21**(1): 66-9.
110. Nygaard U, Sundberg K, Nielsen HS, Hertel S, Jorgensen C. New treatment of early fetal chylothorax. *Obstetrics and Gynecology*. 2007; **109**(5): 1088-92.
111. Chen M, Chen CP, Shih JC, Chou HC, Yu CL, Wang ET, et al. Antenatal treatment of chylothorax and cystic hygroma with OK-432 in nonimmune hydrops fetalis. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2005; **20**(4): 309-15.

- 112.Chen M, Shih JC, Wang BT, Chen CP, Yu CL. Fetal OK-432 pleurodesis: complete or incomplete? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; **26**(7): 791-3.
- 113.Chen CH, Chen TH, Kuo SJ, Chen CP, Lee DJ, Ke YY, et al. Genetic evaluation and management of fetal chylothorax: review and insights from a case of Noonan syndrome. *Lymphology.* 2009; **42**(3): 134-8.
- 114.Ma GC, Liu CS, Chang SP, Yeh KT, Ke YY, Chen TH, et al. A recurrent ITGA9 missense mutation in human fetuses with severe chylothorax: possible correlation with poor response to fetal therapy. *Prenat Diagn.* 2008; **28**(11): 1057-63.
- 115.Parra J, Amenedo M, Muniz-Diaz E, Ormo F, Simo M, Vega C, et al. A new successful therapy for fetal chylothorax by intrapleural injection of maternal blood. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2003; **22**(3): 290-4.
- 116.Brown R, Nicolaides K. Constriction band of the arm following insertion of a pleuro-amniotic shunt. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000; **15**(5): 439-40.
- 117.Chao AS, Chao A, Chang YL, Wang TH, Lien RY, Lee ZL. Chest wall deformities in a newborn infant after in utero thoracoamniotic shunting for massive pleural effusion. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2010; **151**(1): 112-3.
- 118.Webb RD, Walkinshaw SA, Shaw NJ. Cosmetic sequelae of thoraco-amniotic shunting. *Eur J Pediatr.* 2000; **159**(1-2): 133.
- 119.Bovicelli L, Rizzo N, Orsini LF, Carderoni P. Ultrasonic real-time diagnosis of fetal hydrothorax and lung hypoplasia. *J Clin Ultrasound.* 1981; **9**(5): 253-4.
- 120.Lange IR, Manning FA. Antenatal diagnosis of congenital pleural effusions. *Am J Obstet Gynecol.* 1981; **140**(7): 839-40.

- 121.Samuel M, McCarthy L, Boddy SA. Efficacy and safety of OK-432 sclerotherapy for giant cystic hygroma in a newborn. *Fetal Diagn Ther.* 2000; **15**(2): 93-6.
- 122.Caserío S, Gallego C, Martin P, Moral MT, Pallás CR, Galindo A. Congenital chylothorax: from foetal life to adolescence. *Acta Paediatr.* 2010; **99**(10): 1571-7.
- 123.Strausser JL, Flye MW. Management of nontraumatic chylothorax. *Ann Thorac Surg.* 1981; **31**(6): 520-6.
- 124.Le Nué R, Molinaro F, Gomes-Ferreira C, Scheib-Brolly C, Escande B, Kühn P, et al. Surgical management of congenital chylothorax in children. *Eur J Pediatr Surg.* 2010; **20**(5): 307-11.
- 125.Soffiati M, Bonaldi A, Biban P. [Management of pleural drainage]. *Minerva Pediatr.* 2010; **62**(3 Suppl 1): 165-7.
- 126.Lahmiti S, Elhoudzi J, Aboussad A. Congenital chylothorax. *ScientificWorldJournal.* 2009; **9**: 431-4.
- 127.Copons Fernández C, Benítez Segura I, Castillo Salinas F, Salcedo Abizanda S. [Neonatal chylothorax: aetiology, clinical course and efficacy of treatment]. *An Pediatr (Barc).* 2008; **68**(3): 224-31.
- 128.Rocha G. Pleural effusions in the neonate. *Curr Opin Pulm Med.* 2007; **13**(4): 305-11.
- 129.Büttiker V, Fanconi S, Burger R. Chylothorax in children: guidelines for diagnosis and management. *Chest.* 1999; **116**(3): 682-7.

130. Cannizzaro V, Frey B, Bernet-Buettiker V. The role of somatostatin in the treatment of persistent chylothorax in children. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006; **30**(1): 49-53.
131. Winters WD, Effmann EL. Congenital masses of the lung: prenatal and postnatal imaging evaluation. *J Thorac Imaging*. 2001; **16**(4): 196-206.
132. Laudy JA, Wladimiroff JW. The fetal lung. 2: Pulmonary hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000; **16**(5): 482-94.
133. Shanmugam G, MacArthur K, Pollock JC. Congenital lung malformations--antenatal and postnatal evaluation and management. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005; **27**(1): 45-52.
134. Kilbride HW, Yeast J, Thibeault DW. Defining limits of survival: lethal pulmonary hypoplasia after midtrimester premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; **175**(3 Pt 1): 675-81.
135. Thibeault DW, Beatty EC, Hall RT, Bowen SK, O'Neill DH. Neonatal pulmonary hypoplasia with premature rupture of fetal membranes and oligohydramnios. *J Pediatr*. 1985; **107**(2): 273-7.
136. Askenazi SS, Perlman M. Pulmonary hypoplasia: lung weight and radial alveolar count as criteria of diagnosis. *Arch Dis Child*. 1979; **54**(8): 614-8.
137. Wigglesworth JS, Desai R, Guerrini P. Fetal lung hypoplasia: biochemical and structural variations and their possible significance. *Arch Dis Child*. 1981; **56**(8): 606-15.
138. Wigglesworth JS, Desai R. Use of DNA estimation for growth assessment in normal and hypoplastic fetal lungs. *Arch Dis Child*. 1981; **56**(8): 601-5.

- 139.Cooney TP, Thurlbeck WM. The radial alveolar count method of Emery and Mithal: a reappraisal 1--postnatal lung growth. *Thorax*. 1982; **37**(8): 572-9.
- 140.Lauria MR, Gonik B, Romero R. Pulmonary hypoplasia: pathogenesis, diagnosis, and antenatal prediction. *Obstet Gynecol*. 1995; **86**(3): 466-75.
- 141.Fox HE, Badalian SS. Ultrasound prediction of fetal pulmonary hypoplasia in pregnancies complicated by oligohydramnios and in cases of congenital diaphragmatic hernia: a review. *Am J Perinatol*. 1994; **11**(2): 104-8.
- 142.Sherer DM, Davis JM, Woods JR. Pulmonary hypoplasia: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 1990; **45**(11): 792-803.
- 143.Yoshimura S, Masuzaki H, Gotoh H, Fukuda H, Ishimaru T. Ultrasonographic prediction of lethal pulmonary hypoplasia: comparison of eight different ultrasonographic parameters. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; **175**(2): 477-83.
- 144.Tanigaki S, Miyakoshi K, Tanaka M, Hattori Y, Matsumoto T, Ueno K, et al. Pulmonary hypoplasia: prediction with use of ratio of MR imaging-measured fetal lung volume to US-estimated fetal body weight. *Radiology*. 2004; **232**(3): 767-72.
- 145.Roberts AB, Mitchell JM. Direct ultrasonographic measurement of fetal lung length in normal pregnancies and pregnancies complicated by prolonged rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; **163**(5 Pt 1): 1560-6.
- 146.Merz E, Miric-Tesanic D, Bahlmann F, Weber G, Hallermann C. Prenatal sonographic chest and lung measurements for predicting severe pulmonary hypoplasia. *Prenatal Diagnosis*. 1999; **19**(7): 614-9.
- 147.Siddiqi TA, Meyer RA, Korfhagen J, Khoury JC, Rosenn B, Miodovnik M. A longitudinal study describing confidence limits of normal fetal cardiac, thoracic,

- and pulmonary dimensions from 20 to 40 weeks' gestation. *J Ultrasound Med.* 1993; **12**(12): 731-6.
148. Keller RL, Glidden DV, Paek BW, Goldstein RB, Feldstein VA, Callen PW, et al. The lung-to-head ratio and fetoscopic temporary tracheal occlusion: prediction of survival in severe left congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; **21**(3): 244-9.
149. Lipshutz GS, Albanese CT, Feldstein VA, Jennings RW, Housley HT, Beech R, et al. Prospective analysis of lung-to-head ratio predicts survival for patients with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1997; **32**(11): 1634-6.
150. Jani J, Nicolaides KH, Keller RL, Benachi A, Peralta CF, Favre R, et al. Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; **30**(1): 67-71.
151. Harstad TW, Twickler DM, Leveno KJ, Brown CE. Antepartum prediction of pulmonary hypoplasia: an elusive goal? *Am J Perinatol.* 1993; **10**(1): 8-11.
152. Ba'ath ME, Jesudason EC, Losty PD. How useful is the lung-to-head ratio in predicting outcome in the fetus with congenital diaphragmatic hernia? A systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; **30**(6): 897-906.
153. Prendergast M, Rafferty GF, Davenport M, Persico N, Jani J, Nicolaides K, et al. Three-dimensional ultrasound fetal lung volumes and infant respiratory outcome: a prospective observational study. *BJOG.* 2011; **118**(5): 608-14.

154. Ruano R, Aubry MC, Barthe B, Dumez Y, Zugaib M, Benachi A. Three-dimensional sonographic measurement of contralateral lung volume in fetuses with isolated congenital diaphragmatic hernia. *J Clin Ultrasound*. 2008; **36**(5): 273-8.
155. Ruano R, Benachi A, Martinovic J, Grebille AG, Aubry MC, Dumez Y, et al. Can three-dimensional ultrasound be used for the assessment of the fetal lung volume in cases of congenital diaphragmatic hernia? *Fetal Diagn Ther*. 2004; **19**(1): 87-91.
156. Gerards FA, Engels MA, Twisk JW, van Vugt JM. Normal fetal lung volume measured with three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006; **27**(2): 134-44.
157. Peralta CF, Cavoretto P, Csapo B, Falcon O, Nicolaides KH. Lung and heart volumes by three-dimensional ultrasound in normal fetuses at 12-32 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006; **27**(2): 128-33.
158. Werneck Britto IS, de Silva Bussamra LC, Araujo Júnior E, Tedesco GD, Nardozza LM, Moron AF, et al. Reference range of fetal lung volume by 3D-ultrasonography using the rotational method (VOCAL). *J Perinat Med*. 2009; **37**(2): 161-7.
159. Ruano R, Joubin L, Sonigo P, Benachi A, Aubry MC, Thalabard JC, et al. Fetal lung volume estimated by 3-dimensional ultrasonography and magnetic resonance imaging in cases with isolated congenital diaphragmatic hernia. *J Ultrasound Med*. 2004; **23**(3): 353-8.
160. Peralta CF, Kazan-Tannus JF, Bunduki V, Santos EM, de Castro CC, Cerri GG, et al. Evaluation of the agreement between 3-dimensional ultrasonography and

- magnetic resonance imaging for fetal lung volume measurement. *J Ultrasound Med.* 2006; **25**(4): 461-7.
161. Araujo Júnior E, De Oliveira PS, Nardoza LM, Simioni C, Rolo LC, Goldman SM, et al. Fetal lung volume in fetuses with urinary tract malformations: comparison by 2D-, 3D-sonography and magnetic resonance imaging. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; **23**(1): 60-8.
162. Duncan KR, Gowland PA, Moore RJ, Baker PN, Johnson IR. Assessment of fetal lung growth in utero with echo-planar MR imaging. *Radiology.* 1999; **210**(1): 197-200.
163. Kehl S, Eckert S, Sütterlin M, Neff KW, Siemer J. Influence of different rotation angles in assessment of lung volumes by 3-dimensional sonography in comparison to magnetic resonance imaging in healthy fetuses. *J Ultrasound Med.* 2011; **30**(6): 819-25.
164. D'Arcy TJ, Hughes SW, Chiu WS, Clark T, Milner AD, Saunders J, et al. Estimation of fetal lung volume using enhanced 3-dimensional ultrasound: a new method and first result. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996; **103**(10): 1015-20.
165. Kalache KD, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Londono J, Schoen ML, Treadwell MC, et al. Three-dimensional ultrasound fetal lung volume measurement: a systematic study comparing the multiplanar method with the rotational (VOCAL) technique. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; **21**(2): 111-8.
166. Lee A, Kratochwil A, Stümpflen I, Deutinger J, Bernaschek G. Fetal lung volume determination by three-dimensional ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; **175**(3 Pt 1): 588-92.

167. Pöhls UG, Rempen A. Fetal lung volumetry by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998; **11**(1): 6-12.
168. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, Kendall NR, Johnson IR. The reliability of virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) for the semiquantification of ovarian, endometrial and subendometrial perfusion. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; **22**(6): 633-9.
169. Ruano R, Joubin L, Aubry MC, Thalabard JC, Dommergues M, Dumez Y, et al. A nomogram of fetal lung volumes estimated by 3-dimensional ultrasonography using the rotational technique (virtual organ computer-aided analysis). *J Ultrasound Med.* 2006; **25**(6): 701-9.
170. Ruano R, Aubry MC, Barthe B, Mitanchez D, Dumez Y, Benachi A. Quantitative analysis of fetal pulmonary vasculature by 3-dimensional power Doppler ultrasonography in isolated congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; **195**(6): 1720-8.
171. Mussat P, Dommergues M, Parat S, Mandelbrot L, Degamarra E, Dumez Y, et al. Congenital chylothorax with hydrops - postnatal care and outcome following antenatal diagnosis. *Acta Paediatrica.* 1995; **84**(7): 749-55.
172. Raine-Fenning NJ, Clewes JS, Kendall NR, Bunkheila AK, Campbell BK, Johnson IR. The interobserver reliability and validity of volume calculation from three-dimensional ultrasound datasets in the in vitro setting. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; **21**(3): 283-91.
173. Gerards FA, Twisk JW, Bakker M, Barkhof F, van Vugt JM. Fetal lung volume: three-dimensional ultrasonography compared with magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; **29**(5): 533-6.

- 174.Deshmukh S, Rubesova E, Barth R. MR assessment of normal fetal lung volumes: a literature review. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; **194**(2): W212-7.
- 175.Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, Johnson IR. The interobserver reliability of ovarian volume measurement is improved with three-dimensional ultrasound, but dependent upon technique. *Ultrasound Med Biol.* 2003; **29**(12): 1685-90.
- 176.Laudy JA, Janssen MM, Struyk PC, Stijnen T, Wladimiroff JW. Three-dimensional ultrasonography of normal fetal lung volume: a preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998; **11**(1): 13-6.
- 177.Sabogal JC, Becker E, Bega G, Komwilaisak R, Berghella V, Weiner S, et al. Reproducibility of fetal lung volume measurements with 3-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med.* 2004; **23**(3): 347-52.
- 178.Jani J, Cannie M, Sonigo P, Robert Y, Moreno O, Benachi A, et al. Value of prenatal magnetic resonance imaging in the prediction of postnatal outcome in fetuses with diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; **32**(6): 793-9.
- 179.Ruano R, Aubry MC, Barthe B, Dumez Y, Benachi A. Three-dimensional ultrasonographic measurements of the fetal lungs for prediction of perinatal outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009; **35**(6): 1031-41.
- 180.Ruano R, Takashi E, da Silva MM, Campos JA, Tannuri U, Zugaib M. Prediction and probability of neonatal outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia using multiple ultrasound parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011.