

Camila Pinho Brasileiro Martins Nam

**Hérnia diafragmática congênita:
fatores pós-natais associados ao
prognóstico**

São Paulo

2021

Camila Pinho Brasileiro Martins Nam

Hérnia diafragmática congênita: fatores pós-natais associados ao prognóstico

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências

Programa de Pediatria

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Esther Jurfest Rivero Ceccon

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.
A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Nam, Camila Pinho Brasileiro Martins
Hérnia diafragmática congênita : fatores pós-
natais associados ao prognóstico / Camila Pinho
Brasileiro Martins Nam. -- São Paulo, 2021.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.
Orientadora: Maria Esther Jurfest Rivero Ceccon.

Descritores: 1.Hérnias diafragmáticas congênitas
2.Cardiopatias 3.Mortalidade 4.Prognóstico
5.Ecocardiografia

USP/FM/DBD-463/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Aos meus pequenos Júlio e Augusto. Meus maiores e mais lindos projetos.

AGRADECIMENTOS

A todas as famílias e crianças que lidaram de frente com esta doença. Meus mais profundos e sinceros reconhecimento e admiração por toda a sua força e perseverança nesta dura batalha.

À minha família, pelo apoio, base, incentivo e amor incondicional em mais uma etapa da minha vida.

Ao meu pai Sergio, por desde os primórdios da minha vida me incentivar em conquistar objetivos. Por me mostrar o que é ser um bom médico, dedicado, estudioso e capaz. Por me ensinar a importância de ensinar, de se atualizar, de seguir. Admiro o seu esforço e a sua originalidade, hoje ainda mais, por realizar seu Mestrado e Doutorado, de uma maneira muito mais difícil que a minha e, mesmo assim, ser vitorioso e perseverante. Será sempre o meu exemplo.

À minha mãe Silvana, pela sua abdicção para nos tornar o melhor que pudemos ser. Pelo seu coração sempre atento, pelo seu amor imensurável, pela sua força e segurança. Hoje como mãe, entendo muito mais.

Ao meu marido Marcelo, companheiro fiel, presente que Deus colocou em meu caminho. Obrigada por toda a segurança que me ensina a ter, à disciplina que me mostra e à ajuda de sempre ver além do que vejo. Pelo pai amoroso e cuidadoso, presente que você é. Por compartilhar comigo esta trajetória. Minha eterna admiração e amor por você.

Aos meus filhos. Ao meu amado Júlio, que marcou o início de uma nova e linda etapa da minha vida. O amor à primeira vista. Disciplinado, inteligente, carinhoso e doce. Esteve neste projeto desde a gestação e não tenho dúvidas que me auxiliou desde lá. Ao meu pequeno Augusto que, da mesma forma que o irmão, esteve presente neste processo comigo. Não te conheço pessoalmente ainda, mas já sinto a sua luz e o seu amor. Meus meninos, sei que serão grandes por aqui. Com absoluta certeza, são o meu maior e mais lindo projeto.

Aos meus amados avós, Albertina, Anatólio (*in memoriam*), José e Judith, minhas raízes, minha base, pelas conquistas nesta vida, por terem semeado com louvor frente ao tempo adverso, obtendo frutos maravilhosos hoje. À minha Vó Ju, aquele meu carinho especial, sempre ao meu lado. Mesmo sem nunca ter tido a oportunidade que tivemos, sem entender o que é uma tese, um plantão, sempre me apoiou e me deu conselhos sábios, melhores que qualquer terapia. Me ensinou a ser firme, perseverante e a sempre ter a cabeça erguida. Minha eterna confidente e conselheira, meu muito obrigada sempre.

Ao meu irmão Maurício e à minha cunhada Marjorie. Por entenderem a dimensão de concluir este estudo, por me apoiarem e torcerem sempre por mim.

Aos meus sogros Ana e Nam, sempre positivos, unidos. Obrigada pela ajuda para concluir este projeto.

À minha querida Dra. Chichina, que sempre viu em mim mais do que eu mesma vi. Pelo seu carinho, empatia, presença e força. Obrigada por todos os ensinamentos, principalmente da ética e dignidade durante este processo.

À Dra. Gabriela, por me ensinar a objetividade, a direção. A me incentivar e me orientar neste caminho tortuoso.

À Dra. Edna Diniz, Dra. Ana Tannuri e Dr. Marco por fazerem este projeto se tornar possível. Por me orientarem em minhas qualificações e me incentivarem.

À Deus e todos os seus ajudantes, que me guiaram e me deram forças para seguir e concluir este projeto.

A todos que contribuíram, de alguma forma para este processo, meu muito obrigada.

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 Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo. Divisão de Biblioteca e Documentação: 2011.

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

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE GRÁFICOS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE TABELAS

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Classificação.....	3
1.2. Patogênese.....	3
1.3. Fisiopatologia: O Binômio Cardiopulmonar.....	4
1.4. Fatores Prognósticos na HDC.....	6
2. JUSTIFICATIVA.....	19
3. HIPÓTESE.....	21
4. OBJETIVOS.....	23
5. MÉTODOS.....	25
5.1. Modelo de Estudo.....	26
5.2. População, Local e Período de Estudo.....	26
5.3. Logística.....	27
5.4. Fluxo de Atendimento e Protocolo do Serviço.....	29
5.5. Dados Ecocardiográficos	30
6. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	33
7. RESULTADOS.....	36
7.1. Perfil dos Pacientes com HDC nos Últimos 11 Anos.....	38
7.2. Perfil dos Pacientes com Cardiopata Associada à HDC.....	57
7.3. Dados Ecocardiográficos nas Primeiras 72 Horas de Vida dos Pacientes com HDC sem Cardiopatia Associada.....	66
8. DISCUSSÃO.....	70

9. CONCLUSÕES.....	101
10. ANEXOS.....	104
11. REFERÊNCIAS.....	114

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AE= Diâmetro de átrio esquerdo
- AIG= Adequado para a idade gestacional
- Ao= Diâmetro da raiz aórtica
- AR= Ácido retinoico
- BP= Baixo peso ao nascer
- CIA= Comunicação interatrial
- CIV= Comunicação interventricular
- DATASUS= Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
- DBP= Displasia broncopulmonar
- DDVD= Diâmetro diastólico do ventrículo direito
- DDVE= Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
- DNV= Declaração de Nascido Vivo
- DSAV= Defeito do septo atrioventricular
- DSVE= Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
- DVA= Drogas vasoativas
- DVSVD= Dupla via de saída de VD
- ECMO= *ExtraCorporeal Membrane Oxigenation* ou oxigenação por membrana extracorpórea
- FETO= *Fetoscopic Tracheal Occlusion* ou oclusão traqueal fetoscópica

FEVE= Fração de ejeção do VE

FiO₂= Fração inspirada de oxigênio

GIG= Grande para a idade gestacional

HDC= Hérnia Diafragmática Congênita

HP= Hipertensão pulmonar

IG= Idade gestacional

iNO= Óxido nítrico inalatório

IO= Índice de oxigenação

IPM-VD= Índice de performance miocárdica do VD

IT= Insuficiência tricúspide

LHR o/e= LHR observado pelo esperado

LHR= *Lung-to-head ratio* ou índice pulmão-cabeça

LRA= Lesão renal aguda

MAC= Malformação adenomatoide cística

MAP= Pressão média de vias aéreas (*mean airway pressure*)

MF= Malformações congênitas

PaCO₂= Pressão arterial de gás carbônico

PaO₂= Pressão arterial de oxigênio

PAS= Pressão arterial sistólica sistêmica

PCR= Parada cardiorrespiratória revertida

PIG= Pequeno para a idade gestacional

Pn= Peso de nascimento

PSAP= Pressão sistólica da artéria pulmonar

RN= Recém-nascido

RNM= Ressonância nuclear magnética

RVP= Resistência vascular pulmonar

SC= Superfície de área corpórea

SHCE= Síndrome da hipoplasia do coração esquerdo

SINASC= Sistema de Informações Sobre Nascidos Vivos

SNAPPE II= Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal
Extension II

TAPSE= Excursão sistólica do anel da valva tricúspide

US – Ultrassom

UTIN= Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

VAFO= Ventilação de alta frequência oscilatória

VD= Ventrículo direito

VE= Ventrículo esquerdo

VMC= Ventilação mecânica convencional

VMI= Ventilação mecânica invasiva

VTIp= *Pulmonary Velocity Time Integral* ou integral da
velocidade do fluxo da valva pulmonar

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Dupla hipótese para o desenvolvimento da HDC.....	4
Figura 2-	Participação do sistema cardiovascular na fisiopatologia da HDC.....	5
Figura 3-	Ilustração do procedimento FETO (<i>Fetoscopic Tracheal Occlusion</i>) com a colocação do balão endoscópico.....	8
Figura 4-	Importância e funcionalidade do ecocardiograma na condução da doença.....	12
Figura 5-	Representação dos principais componentes fisiopatológicos da doença, HP e disfunção cardíaca, que culminam com baixo débito sistêmico e falência cardiopulmonar.....	15
Figura 6-	Fluxo de atendimento dos pacientes no serviço.....	29
Figura 7-	Fluxograma do estudo. Identificação, exclusão, seleção e análises	38

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1-	Taxas de diagnóstico antenatal e pós-natal.....	40
Gráfico 2-	Taxas de prematuridade.....	41
Gráfico 3-	Taxas de baixo peso ao nascer	42
Gráfico 4-	Taxas de lateralidade da hérnia.....	43
Gráfico 5-	Taxas da presença de fígado intratorácico.....	43
Gráfico 6-	Taxas de malformações associadas por sistemas.....	44
Gráfico 7-	Realização de cirurgia.....	47
Gráfico 8-	Colocação de tela.....	47
Gráfico 9-	Gráfico da probabilidade de óbito a depender da presença de Distúrbio de coagulação e do valor de IO 24h.....	69
Gráfico 10-	Principais variáveis clínicas estatisticamente significantes associadas à prematuridade.....	78
Gráfico 11-	Principais variáveis clínicas estatisticamente significantes associadas ao baixo peso ao nascer.....	79
Gráfico 12-	Tipos e frequência das cardiopatias congênitas encontradas na casuística.....	82

LISTA DE QUADROS

Quadro 1-	Dados maternos.....	27
Quadro 2-	Características dos RN.....	28
Quadro 3-	Uso de VAFO e DVA.....	28
Quadro 4-	Presença de complicações (internação).....	28
Quadro 5-	Parâmetros ecocardiográficos	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Classificações de <i>ductal shunt</i>	32
Tabela 2-	Relação entre PSAP e PAS.....	32
Tabela 3-	Médias e medianas de IG (semanas), PN (gramas) e adequação do PN para IG (percentil).....	41
Tabela 4-	Malformações associadas encontradas (n 62/137).....	45
Tabela 5-	Índices prognósticos neonatais dos RN com HDC.....	45
Tabela 6-	Porcentagem de uso e medianas de VMI, VAFO, DVA de forma geral, milrinone e iNO.....	46
Tabela 7-	Frequência das principais complicações durante a internação.....	48
Tabela 8-	Diagnóstico antenatal, seguimento, local de nascimento e relevância estatística.....	49
Tabela 9-	Características do recém-nascido com HDC e relevância estatística.....	49
Tabela 10-	Uso de VAFO, DVA.....	51
Tabela 11-	Relevância estatística	51
Tabela 12-	Características do recém-nascido com HDC com óbito precoce e relevância estatística.....	52
Tabela 13-	Complicações e relevância estatística.....	53
Tabela 14-	Estimativa dos parâmetros do modelo de regressão logística simples para o desfecho óbito.....	55
Tabela 15-	Estimativa dos parâmetros do modelo de regressão logística múltiplo para o desfecho óbito (n válido=113)....	56
Tabela 16-	Estimativa dos parâmetros do modelo de regressão logística múltiplo para o desfecho óbito (n válido=111)....	57
Tabela 17-	Principais tipos de malformações associadas nos casos com cardiopatia congênita.....	59

Tabela 18-	Principais tipos de cardiopatias associadas.....	60
Tabela 19-	Evolução dos pacientes com cardiopatia congênita submetidos a intervenção cirúrgica cardíaca.....	61
Tabela 20-	Variáveis clínicas nos casos de HDC com cardiopatia associada.....	64
Tabela 21-	Variáveis clínicas estatisticamente significantes nos casos com HDC sem cardiopatia associada e ecocardiograma precoce.....	66
Tabela 22-	Ajuste do modelo final para a variável indicadora “óbito”.	68
Tabela 23-	Principais características associadas ao diagnóstico antenatal em RN com HDC.....	74
Tabela 24-	Relevância estatística da associação de fígado intratorácico e óbito nos casos com HDC com defeito à direita e à esquerda e especificamente com o defeito à esquerda.....	80
Tabela 25-	Comparação das taxas de mortalidade e significância estatística de acordo com a presença ou ausência de MF associadas no Grupo com Cardiopatia associada.....	85
Tabela 26-	Comparação das taxas de mortalidade e significância estatística de acordo com o incremento de MF associadas.....	85
Tabela 27-	Comparação das taxas de mortalidade e significância estatística subdividindo os grupos em relação à presença de MF extra-cardíacas e cardíacas.....	86

RESUMO

Nam CPBM. *Hérnia diafragmática congênita: fatores pós-natais associados ao prognóstico* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina; Universidade de São Paulo; 2021.

Apesar dos avanços terapêuticos obtidos nas últimas décadas, a Hérnia Diafragmática Congênita (HDC) ainda é uma doença com elevada mortalidade. A ampla variedade de apresentações fenotípicas e os diferentes graus de comprometimento cardiopulmonar estão associados a diferentes desfechos. Realizamos o presente estudo com o objetivo de descrever e analisar fatores pós-natais relacionados ao mau prognóstico destes recém-nascidos (RN). Efetuamos estudo retrospectivo baseado em dados registrados de 146 RN com HDC internados na Instituição num período de 11 anos. Incluímos 137 pacientes. Três análises foram executadas: a primeira, que avaliou o perfil destes RN quanto a variáveis clínicas e sua associação ao óbito; a segunda, que buscou destacar o grupo de pacientes com cardiopatia congênita, frequente tipo de malformação (MF) associada à doença, avaliando suas características e comparando-as ao grupo sem tal condição; e a terceira, que objetivou avaliar o subgrupo de pacientes sem alteração anatômica cardíaca, que haviam realizado ao menos um ecocardiograma nas primeiras 72 horas de vida, buscando descrever os dados encontrados e correlacioná-los a variáveis clínicas frente o desfecho de morte. Como principais resultados, encontramos maior associação da prematuridade, do baixo peso ao nascer e da coexistência de outras MF ao óbito. O grupo de cardiopatas apresentou ainda maiores taxas de mortalidade, com tendência a menores idades gestacionais (IG) e pesos de nascimento (PN), assim como maior associação a outras MF e fenótipo sindrômico. Dentre as cardiopatias encontradas, as relacionadas à obstrução da via de saída do coração esquerdo estiveram presentes em metade dos casos. Quando avaliados os pacientes sem cardiopatia e com ecocardiograma, reduções funcionais e diamétricas ventriculares esquerdas bem como a maior gravidade da hipertensão pulmonar foram fatores contribuintes ao pior desfecho. Em relação aos índices prognósticos estudados, piores pontuações no índice de oxigenação das primeiras 24 horas de vida (IO 24h) tiveram relevante associação à mortalidade, inclusive na análise multivariada. Concluímos assim que determinados fatores pós-natais, índices prognósticos comumente utilizados nos cuidados intensivos neonatais e exames como o ecocardiograma podem fornecer importantes bases para nortear as perspectivas de vida destes RN, fornecendo maior substrato para antepor metas e limites de propostas terapêuticas.

Descritores: Hérnias diafragmáticas congênitas; Cardiopatias; Mortalidade; Prognóstico; Ecocardiografia.

ABSTRACT

Nam CPBM. *Congenital diaphragmatic hernia: postnatal factors associated with prognosis* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina; Universidade de São Paulo"; 2021.

Despite the therapeutic advances obtained in recent decades, Congenital Diaphragmatic Hernia (CDH) is still a disease with high mortality. The wide variety of phenotypic presentations and different degrees of cardiopulmonary involvement are associated with distinct outcomes. We carried out the present study with the aim of describing and analyzing postnatal factors related to the grim prognosis of these newborns (NB). We performed a retrospective study based on recorded data from 146 NB with CDH, who were admitted to the Institution over an 11-year period. 137 patients were included. Three analyses were performed: the first one assessed the profile of these NB regarding clinical variables and their association with death; the second one sought to highlight the group of patients with congenital heart disease, a frequent type of malformation (MF) associated with the disease, evaluating its characteristics and comparing them to the group without such condition; and the third one aimed at evaluating the subgroup of patients without cardiac anatomical changes, who had undergone at least one echocardiogram in the first 72 hours of life, seeking to describe the data collected, and to correlate them with clinical variables regarding death as an outcome. As main results, we found a greater association between prematurity, low birth weight, the coexistence of other MF, and death. The group of patients with heart disease also had higher mortality rates, with a tendency to lower gestational ages and birth weights, as well as a greater association with other MF and syndromic phenotype. Among the observed heart diseases, those related to obstruction of the left heart outflow tract were present in half of the cases. When patients without heart disease and with echocardiogram were evaluated, functional and left ventricular diameter reductions, as well as the greater severity of pulmonary hypertension, were factors that contributed to a worse outcome. Regarding the prognostic indexes assessed, worse oxygenation index scores in the first 24 hours of life (24h OI) had a relevant association with mortality, even in the multivariate analysis. Therefore, we conclude that certain postnatal factors, prognostic indexes commonly used in neonatal intensive care, and tests such as echocardiography can provide important bases to guide the life perspectives of these NB, providing greater substrate for setting goals and limits for therapeutic proposals.

Descriptors: Hernias, diaphragmatic, congenital; Heart diseases; Mortality; Prognosis; Echocardiography.

1. INTRODUÇÃO

A Hérnia Diafragmática Congênita (HDC) é uma das mais prevalentes e letais anomalias congênitas, responsável por 8% das principais malformações congênitas (MF) e por 1-2% das causas de mortalidade infantil (Doyle et al., 2004). Ocorre aproximadamente em 1:2.000 - 5.000 recém-nascidos (RN) vivos (Zalla et al., 2014; Verla et al., 2018; Carmo et al., 2020), predominantemente no gênero masculino (1,5:1) e sem diferença étnica (Doyle et al., 2014).

Ainda no terceiro milênio a mortalidade permanece alta, com taxas entre 30 a 70% em diversos centros (Lally, 2016; Leeuwen & Fitzgerald, 2014). No Brasil, de acordo com dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), foram registrados 1.140 nascimentos de RN com HDC de 2008 a 2020. No Sistema de Informações Sobre Nascidos Vivos (SINASC), este valor corresponde a uma incidência aproximada de 1:12.500. No mesmo período, no Estado de São Paulo, a incidência foi cerca do dobro da brasileira, com 1:7.150 casos (Ministério da Saúde, 2021). Acredita-se que esse número seja muito subestimado, visto que nem sempre ocorre o diagnóstico pré-natal ou a conclusão diagnóstica da doença em sala de parto, onde a Declaração de Nascido Vivo (DNV) é preenchida; seja por diagnóstico diferencial com outras MF, principalmente do aparelho respiratório e cardiovascular, ou ainda pela apresentação assintomática ou oligossintomática no início de vida. Além disso, sabe-se que em muitos locais não existe padronização para coleta e armazenamento de dados, o que prejudica a acurácia dos números obtidos em caráter nacional (Gallindo et al., 2015).

1.1. Classificação

A HDC pode ser classificada com base no posicionamento anatômico do defeito diafragmático. A localização póstero-lateral (hérnia de Bochdalek) é o tipo mais frequente (85-90%) enquanto os tipos anterior (hérnia de Morgagni) e central são mais raros (Grisaru-Granovsky et al., 2009). O defeito póstero-lateral apresenta-se na maioria das vezes à esquerda (85%), mas pode ocorrer à direita (13%) e bilateralmente (2%) (Veenma et al., 2012). Agenesia completa, herniação central por defeito do tendão central do diafragma e eventração, resultado da muscularização incompleta do diafragma, também são outras possíveis manifestações (Wynn et al., 2014).

1.2. Patogênese

A patogênese da HDC é complexa e ainda pouco compreendida. A chamada “dupla hipótese” afirma que a hipoplasia pulmonar seja decorrente de dois insultos (Figura 1). O primeiro, que ocorre antes do completo desenvolvimento diafragmático e afeta ambos os pulmões e o segundo, em momento posterior, que compromete apenas o pulmão ipsilateral e é resultado da interferência da compressão das vísceras abdominais herniadas pelo defeito diafragmático (Keijzer et al., 2000). Os pulmões fetais dos pacientes com HDC apresentam tanto alterações estruturais quanto funcionais (Doné et al., 2008).

Há evidências da participação da via do ácido retinoico (AR) na composição da doença. Um dos modelos animais mais estudados neste contexto é baseado no herbicida nitrofenol, que afeta a via do AR, reduzindo sua síntese e levando ao defeito diafragmático (Beurskens et al., 2009).

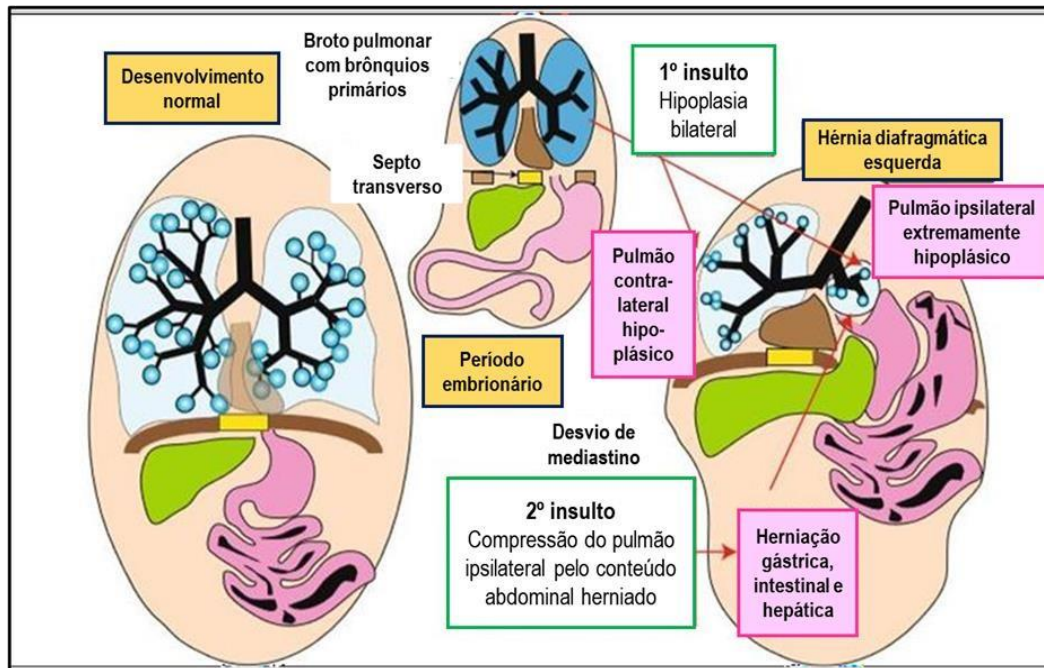


Figura 1- Dupla hipótese para o desenvolvimento da HDC (Chandrasekharan et al., 2017).

1.3. Fisiopatologia: O Binômio Cardiopulmonar

O impacto da doença vascular pulmonar se inicia na vida intrauterina e provoca alterações que se associam progressivamente a uma circulação fetal patológica e hipoplasia ventricular esquerda que contribuem para as disfunções cardíacas sistólica e diastólica na vida neonatal (Kinsella et al., 2018).

A hipertensão pulmonar (HP) é resultado do aumento da resistência vascular pulmonar (RVP) decorrente de anormalidades estruturais e funcionais dos vasos pulmonares causadas pela hipoplasia pulmonar. Apesar de inicialmente o ventrículo direito (VD) acomodar as elevadas pressões por meio de sua hipertrofia, a HP persistente provoca sua dilatação e posterior disfunção, levando à falência ventricular nos casos mais graves (Wong et al., 2018). A HP complica o curso na HDC e é um dos principais elementos associados à

baixa sobrevida destes RN (Kinsella et al., 2018).

Também acredita-se ser relevante a participação do coração esquerdo na fisiopatologia da HDC. Estudos realizados em fetos e RN de animais e humanos mostraram estruturas cardíacas esquerdas estruturalmente pequenas, o que poderia ter impacto no prognóstico da doença (Rocha et al., 2014) (Figura 2).

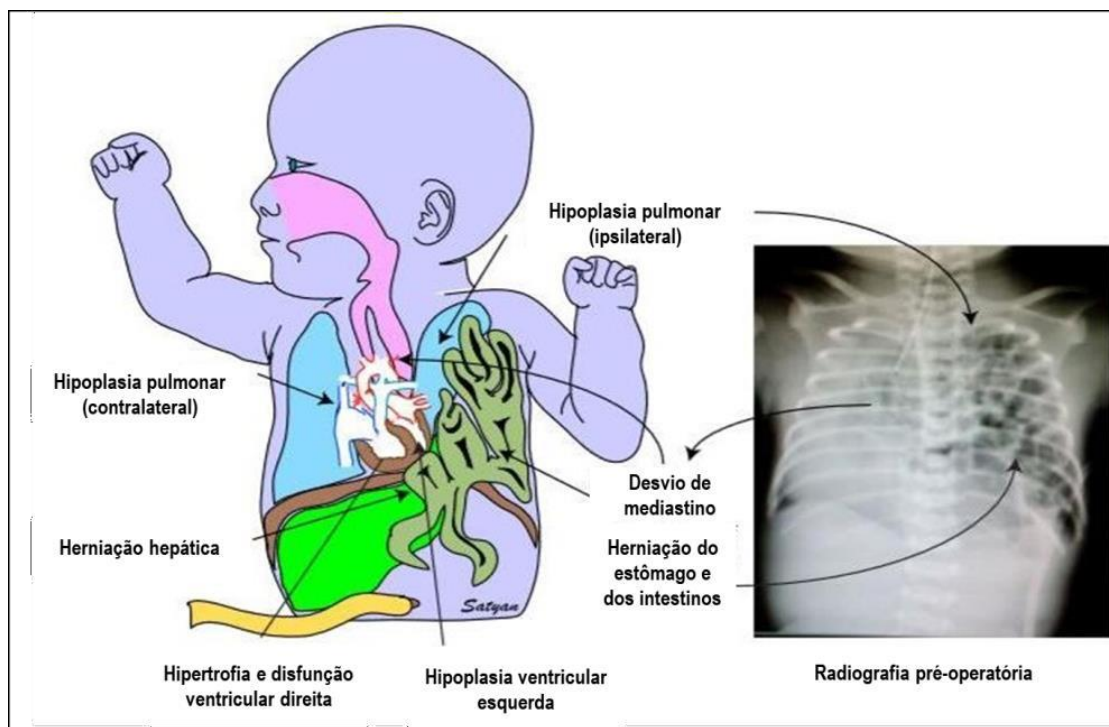


Figura 2- Participação do sistema cardiovascular na fisiopatologia da HDC (Chandrasekharan et al., 2017).

A interface vigente entre os sistemas cardiovascular e pulmonar, marcadas pelo remodelamento hipertensivo das estruturas afetadas e das elevadas pressões venosas pulmonares decorrentes de um ventrículo esquerdo (VE) subdesenvolvido e disfuncional, dificultam a abordagem do paciente com HDC. A ciência desta interação e de seu consequente estado hemodinâmico

permitiriam uma melhor abordagem terapêutica e também a obtenção de dados correlacionados a diferentes desfechos.

1.4. Fatores Prognósticos na HDC

Com intuito de evidenciar características que auxiliem a melhor definição do espectro de gravidade em que estes pacientes se enquadram e quais as perspectivas de sobrevida relacionadas, fatores prognósticos antenatais e pós-natais são estudados.

Fatores Antenatais

Os avanços em imagem no pré-natal resultaram no diagnóstico fetal precoce da HDC, com início da pronta abordagem protocolar e de cuidados multidisciplinares. Dentre os exames de imagem realizados, o ultrassom (US) é a modalidade padrão no pré-natal para detecção de anomalias congênitas, incluindo a HDC (Doné et al., 2008).

O LHR (*lung-to-head ratio*) ou índice pulmão-cabeça e o LHR observado pelo esperado (LHR o/e) são índices prognósticos que têm sido utilizados para acessar o volume pulmonar contralateral, correlacionando seus valores à sobrevida (Jani et al., 2007; Jani et al., 2008; Ba'ath et al., 2007). Seu acesso é feito entre 24 a 26 semanas de gestação, sendo o pulmão contralateral medido ao nível do corte quatro câmaras cardíaco. Com base nos estudos realizados, postulou-se que $LHR < 1.0$ era incompatível com a vida, enquanto $LHR > 1.4$ seria virtualmente associado a ausência de mortalidade. Índices próximos a 1.0 seriam considerados como “limite da sobrevivência” (Jani et al., 2008).

Entretanto, seu uso como medida isolada na predição da mortalidade de fetos com HDC é incerto, já que sofre alterações pelo aumento do volume pulmonar com a progressão da gestação (Ba'ath et al., 2007). Para contornar as fragilidades do método, Jani et al. (2007) descreveram o LHR o/e, adequando os valores pulmonares para a idade gestacional (IG). Provaram que, enquanto o LHR crescia conforme a IG, o LHR o/e era independente, além de as medidas obtidas serem úteis para correlação da sobrevivência tanto nos casos de HDC à esquerda quanto à direita.

A presença de fígado intratorácico e a lateralidade da hérnia também são achados ultrassonográficos correlacionados ao desfecho destes RN. O primeiro é considerado como um dos, senão o mais importante, fator prognóstico em termos de predição de gravidade e mortalidade (Hedrick, 2013). Em relação à lateralidade, existem informações contraditórias na literatura. Na maioria dos estudos, demonstra-se menor sobrevida nos casos à direita, mas em outros as taxas se mostram inferiores ou equivalentes (Beaumier et al., 2015).

O diagnóstico antenatal pelo US também permite a seleção dos candidatos à intervenção intra-útero. A HDC foi um dos primeiros defeitos congênitos em que se considerou a realização da cirurgia fetal. A intervenção intrauterina objetiva minimizar e/ou cessar a lesão pulmonar, que ocorre de forma progressiva, principalmente a partir da 30ª semana de gestação. Tal conceito foi baseado em estudos realizados em modelos animais que demonstraram a reversão parcial dos efeitos pulmonares mediante a redução da pressão intratorácica decorrente da correção anatômica do defeito (Grisaru-Granovsky et al., 2009).

A denominada oclusão traqueal fetoscópica (FETO – *Fetoscopic Tracheal Occlusion*) ganhou evidência com estudo de Jani et al. (2009), que verificaram

aumento dos índices LHR e da consequente sobrevivência para 48%, com menores taxas de complicações em relação às técnicas anteriores (Figura 3). Atualmente, segundo proposto pela *FETO Task Group* indica-se o procedimento para pacientes com HDC isolada grave, i.e., com herniação hepática e LHR <1.0, sem MF associadas ou anomalias cromossômicas, com menos de 25 semanas de gestação ao diagnóstico. A colocação do balão deve ocorrer entre 26 a 28 semanas de gestação (fim da fase canalicular do desenvolvimento pulmonar) com retirada próxima a 34 semanas, já que o tempo prolongado de oclusão traqueal pode lesar pneumócitos tipo II com consequente diminuição da produção de surfactante (Deprest et al., 2005).

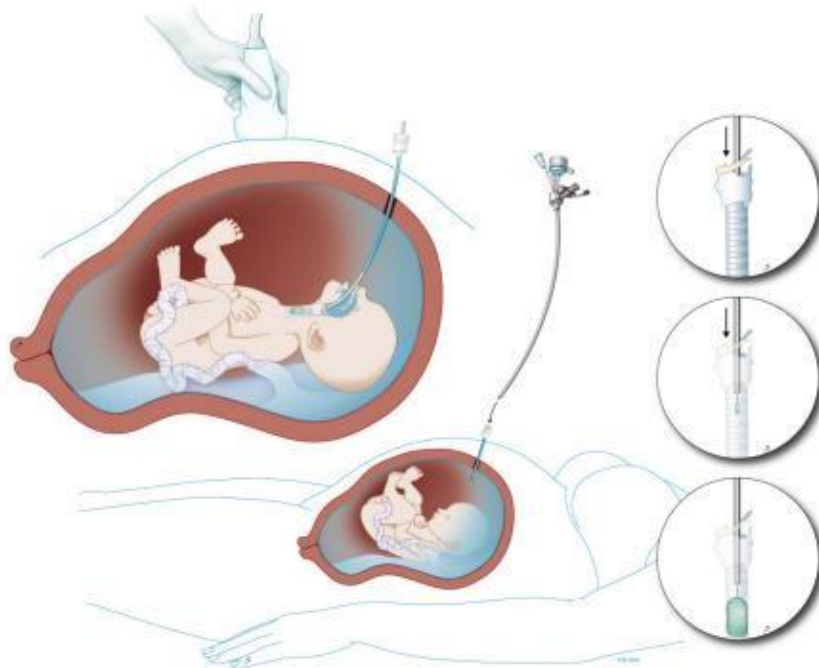


Figura 3- Ilustração do procedimento FETO (*Fetoscopic Tracheal Occlusion*) com a colocação do balão endoscópico (Perrone & Deprest, 2021).

Outros exames de imagem como a ressonância nuclear magnética (RNM) e o ecocardiograma fetal também ganham destaque e podem ser úteis como ferramentas em se determinar o desfecho na doença (Sokol et al., 2002; Puliganda et al., 2018; Style et al., 2019) porém, apesar de aparentemente promissoras, não são regularmente disponíveis em diversos centros.

Fatores Pós-natais

De forma semelhante aos fatores antenatais relacionados à gravidade do RN com HDC, os fatores pós-natais têm sido estudados com resultados interessantes. Segundo alguns autores, são suficientes para definir o desfecho, dada a diversidade de realidades existentes em muitos centros, onde o diagnóstico e seguimento pré-natal nem sempre ocorrem como o preconizado (Werner et al., 2016).

Dentre os principais aspectos clínicos descritos em literatura como definidores do prognóstico destes RN estão o nascimento prematuro, o baixo peso (BP) ao nascer e a presença de outras MF congênitas e síndromes associadas (Hinton et al., 2017).

Desde a década de 1980 notou-se a associação entre HDC e outras malformações congênitas associadas (Sweed & Puri, 1993). As anomalias não sindrômicas podem ser encontradas em praticamente todos os sistemas, com predominância do cardiovascular (14-27%) (Grisaru-Granovsky et al., 2009). O porquê desta frequente associação e a interrogação de possíveis bases fisiopatológicas em comum são motivo de estudo.

Mais de 70 síndromes genéticas que incluem HDC já foram descritas, a exemplo das síndromes de Apert, CHARGE, Brachmann-Cornelia De Lange,

Simpson-Golabi-Behmel, Goldenhar, Beckwith Wiedemann, Pierre Robin, Turner e das trissomias dos cromossomos 13, 18 e 21 (Kosiński & Wielgoś, 2017; Kardon et al., 2017).

As alterações genéticas são heterogêneas e são identificadas em 10- 35% dos casos (Kardon et al., 2017). Observam-se com maior frequência as aberrações cromossômicas estruturais (deleções e duplicações), numéricas (aneuploidias completas ou em mosaico) e rearranjos cromossômicos complexos identificados em cariótipo, principalmente nos casos não isolados (Wynn et al., 2014).

Poucos estudos demonstraram o caráter hereditário da HDC, dada sua elevada mortalidade, impeditiva da análise familiar dos casos com transmissão vertical. Acredita-se que as mutações *de novo* constituam uma importante fração das alterações genéticas observadas (Kardon et al., 2017).

Abordagem do RN com HDC

Preconiza-se que o nascimento destes RN ocorra em hospitais terciários onde possa ser realizada a correção cirúrgica e onde existam substratos necessários para a sua melhor condução (Snoek et al., 2016a).

Desde o nascimento é de grande importância o estabelecimento de protocolos, para focalizar a abordagem pós-natal e atingir as metas planejadas. A abordagem protocolar do RN com HDC deve iniciar desde a sala de parto, com adequadas práticas de reanimação neonatal, a fim de minimizar a acidose e hipóxia, que podem piorar a HP. A intubação precoce e imediata do RN com diagnóstico de HDC é indicada, devendo-se evitar a ventilação por pressão

positiva que pode levar a distensão gástrica e abdominal prejudiciais nestes pacientes (Snoek et al., 2016a).

Na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), o RN recebe suporte clínico avançado, com passagem do cateter umbilical venoso para administração de fluidos, nutrição parenteral e medicações e do cateter umbilical arterial, que auxilia na análise da pressão arterial invasiva e permite maior facilidade na coleta de exames. Desencadeantes de crises de HP como dor, hipotermia e hipóxia devem ser evitados, objetivando-se manter o RN em manipulação mínima, com sedação e analgesia adequadas (Snoek et al., 2016a; Puligandla et al., 2018).

Recomenda-se adoção de práticas referentes a *gentle ventilation*, que envolve a tolerância de baixas pressões arteriais de oxigênio pós-ductais (PaO_2) e elevadas pressões arteriais de gás carbônico (PaCO_2) durante a fase aguda da doença, com objetivo de minimizar o risco de baro/volutrauma. A Ventilação Mecânica Convencional (VMC) e a Ventilação de Alta Frequência Oscilatória (VAFO) são os principais modos ventilatórios na HDC. A melhor escolha entre eles ainda é um tema controverso pela variação de sua indicação frente a diferentes protocolos, recursos disponíveis e experiência das equipes (Fuyuki et al., 2021).

A instabilidade hemodinâmica, frequentemente encontrada nestes pacientes, deve ser prontamente tratada. Considera-se o uso de drogas vasoativas (DVA) que atuem nos principais pilares fisiopatológicos da doença, a HP e a disfunção cardíaca (Puligandla et al., 2018).

Dentre os exames de imagem pertinentes neste contexto, o ecocardiograma ganha progressivo destaque por não ser invasivo, pela

possibilidade de ser realizado à beira leito e por fornecer rapidamente dados pertinentes à fisiopatologia do paciente com HDC.

Um ecocardiograma 2D realizado nas primeiras 24 horas de vida é considerado o melhor exame que (1) evidencia a presença de anomalias cardíacas, (2) acessa o estado hemodinâmico e (3) fornece dados que se interpõem à clínica do paciente, auxiliando na tomada de decisões terapêuticas (Snoek et al., 2016a) (Figura 4). Sua realização corrobora a necessidade do enfoque da relevância do sistema cardiovascular e da interação cardiopulmonar na predição do desfecho do RN com HDC.

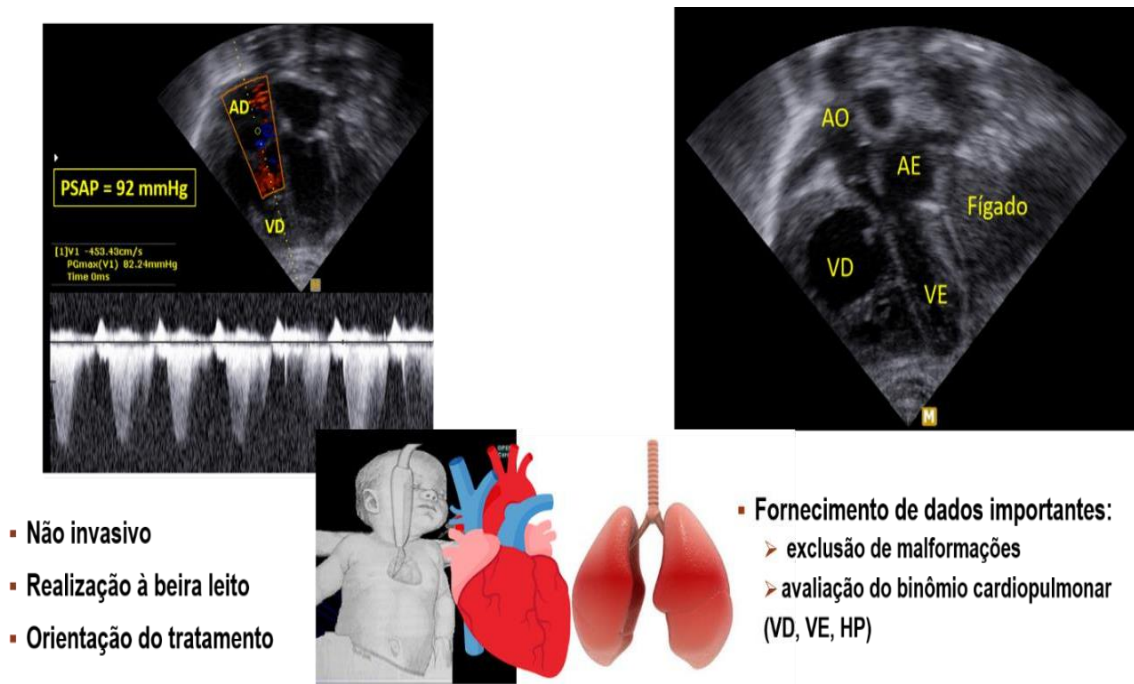


Figura 4- Importância e funcionalidade do ecocardiograma na condução da doença.

Correção Cirúrgica

A correção da HDC já foi considerada uma emergência cirúrgica, com indicação do reparo logo após a sala de parto, com intuito de melhorar a ventilação pela redução do conteúdo herniado torácico para a cavidade abdominal. Atualmente, é amplamente aceita a preponderância da estabilização pré-operatória do RN, postergando o momento cirúrgico para um momento de maior estabilidade cardiopulmonar. A técnica cirúrgica clássica é feita por meio de uma incisão subcostal, seguida da redução do conteúdo herniado para a cavidade abdominal e posterior reparo do defeito diafragmático. Na maioria dos casos (60-70%), o fechamento primário do diafragma nativo consegue ser feito. Nos demais casos, geralmente associados a defeitos maiores, uma tela protética (*patch*) deve ser utilizada para o fechamento da falha (Losty, 2014). O tamanho do defeito é considerado como fator prognóstico no paciente com HDC (Lally et al., 2007).

Oxigenação por membrana extracorpórea (OMEC)

A oxigenação por membrana extracorpórea (OMEC ou ECMO - *ExtraCorporeal Membrane Oxigenation*) é uma modalidade invasiva de suporte de vida, tradicionalmente empregada em tratar a falência cardiorrespiratória e crise de HP em pacientes com HDC com falha da terapêutica convencional. A literatura não mostrou benefícios substanciais em termos de sobrevivência quando comparada à terapêutica convencional. Devendo ser considerada ferramenta no tratamento da falência cardiorrespiratória, tem como desafios o estabelecimento do melhor critério de seleção dos pacientes a utilizarem-na, evitando-se o tratamento fútil e invasivo (Losty, 2014). Nosso serviço não utiliza ECMO como rotina, sendo esta indicada para casos selecionados.

Índices Prognósticos Neonatais

Índices prognósticos neonatais devem ser calculados à admissão para estimar o risco de morte de cada RN (Daodu & Brindle, 2017). Além do boletim de Apgar, obtido na sala de parto e considerado pela literatura como importante fator prognóstico pós-natal no RN com HDC (Brindle et al., 2014; Cochius-den et al., 2020), índices frequentemente utilizados em UTIN, como o SNAPPE-II (*Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension II*) e o índice de oxigenação (IO), também mostram-se ferramentas importantes e potenciais preditoras do desfecho nesta subpopulação.

1.5 Relevância da Interação Cardiopulmonar e o Ecocardiograma

Além da tradicional preocupação com o tratamento do componente reversível da HP e da disfunção VD, é importante considerar características peculiares morfofuncionais do VE na doença e também avaliar a interação do binômio cardiopulmonar. A compreensão detalhada dos compartimentos cardíacos e de suas respectivas funções são necessários para aprimorar o seguimento e condução destes pacientes.

Ventrículo Direito

Tradicionalmente estudado na avaliação hemodinâmica dos pacientes com HDC, o VD é uma estrutura complexa, triangular no eixo longitudinal e crescente no eixo transversal. O aumento da pós-carga ventricular direita, causado pela HP leva a uma sobrecarga de pressão neste ventrículo, com consequente hipertrofia e dilatação. Estas respostas adaptativas levam ao aumento do consumo de oxigênio miocárdico, perpetuando o ciclo de falência VD na ausência de tratamento específico (Patel & Kipfmueller, 2017).

A avaliação ecocardiográfica da função sistólica VD no RN com HDC deve incluir medidas de seus diâmetros, bem como dados relacionados a sua performance, a exemplo dos índices TAPSE (Excursão sistólica do anel da valva tricúspide), índice de performance miocárdica (IPM-VD), *doppler* tecidual e velocidade da onda S (Patel et al., 2009a; Patel et al., 2009b; Jain & McNamara, 2015). A avaliação hemodinâmica das cavidades direitas é complementada pela estimativa das pressões pulmonares, através do jato de insuficiência pulmonar e pela estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) através da velocidade do jato de insuficiência tricúspide (IT) (Sawamura et al., 2019). Em neonatos com IT, a RVP também pode ser estimada pelo cálculo da integral de velocidade (Integral da velocidade-tempo do fluxo pela valva pulmonar – VTIp) (Bhattacharya et al., 2019).

Em pacientes com HDC, a disfunção ventricular direita precoce é comum, auto-limitada e tem valor prognóstico (Aggarwal et al., 2011; Moenkemeyer & Patel, 2014; Patel & Kipfmueller, 2017). Nestes casos, vasodilatadores pulmonares como óxido nítrico inalatório (iNO) e inibidores da fosfodiesterase, como milrinone e sildenafil podem ser utilizados. Nem todos os neonatos com HDC e falência ventricular direita são responsivos à terapia vasodilatadora pulmonar, o que sugere que esta não é a única causa de instabilidade hemodinâmica nesta população (NINOS, 1997).

Interação Interventricular

Na presença de HP, o septo interventricular é deslocado para a esquerda, comprimindo o VE e alterando a morfologia VD, que passa a assumir a forma de um ventrículo concêntrico de paredes espessadas. O deslocamento do septo interventricular, na presença de aumento da pressão intraventricular direita, também leva a alteração na morfologia VE, diminuindo sua cavidade efetiva, que

muitas vezes já é pequena. Tal restrição pode levar a disfunção diastólica esquerda, com congestão retrógrada pulmonar. Nestes casos, deve ser dado enfoque para o tratamento da disfunção VE, uma vez que vasodilatadores pulmonares podem acentuar a congestão pulmonar e levar à piora clínica (Abraham & Weismann, 2016).

Ventrículo Esquerdo

O papel das câmaras esquerdas no colapso circulatório de pacientes portadores de HDC está associado ao seu hipodesenvolvimento associado, frequente nestes pacientes e com valor prognóstico (Schwartz et al., 1994; Altit et al., 2017). A combinação de cavidades esquerdas de tamanho reduzido, desvio do septo interventricular para a esquerda e alterações agudas na pré e pós-carga deste ventrículo após o nascimento contribuem para a falência do débito cardíaco esquerdo nos pacientes com HDC (Patel & Klipfmüller, 2017) (Figura 5).

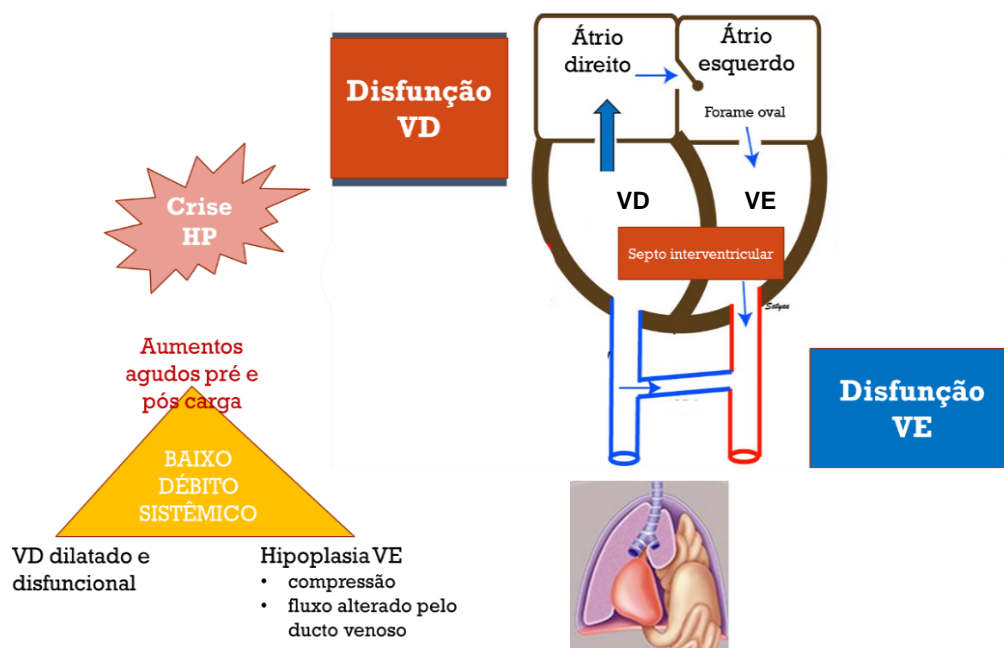


Figura 5- Representação dos principais componentes fisiopatológicos da doença, HP e disfunção cardíaca, que culminam com baixo débito sistêmico e falência cardiopulmonar (Modificado de Patel & Kipfmüller, 2017).

A disfunção VE, exemplificada por estudos ecocardiográficos de RN com HDC, pode ser sistólica e/ou diastólica, e também ter caráter transitório na maioria dos casos. Nestes casos, a diminuição do débito cardíaco esquerdo leva à baixa oferta tecidual de oxigênio, além de contribuir para a congestão retrógrada pulmonar. A avaliação ecocardiográfica da função VE deve incluir a análise das funções sistólica e diastólica. Índices ecocardiográficos que compõe esta análise incluem: fração de ejeção ventricular (FEVE), strain de pico sistólico, *doppler* tecidual, índice de performance miocárdica (IPM-VE) e *doppler* pulsado da valva mitral (Sernich et al., 2006; Tanaka et al., 2015). A análise seriada destas variáveis, em conjunto com a avaliação da função VD podem guiar a condução clínica (Patel & Kipfmueller, 2017).

O tratamento almeja o aumento do débito cardíaco esquerdo, através da melhora da performance ventricular. Utilizam-se com frequência drogas vasopressoras como noradrenalina, adrenalina, dopamina e hidrocortisona (Puligandla et al., 2018). Outra opção frequentemente utilizada é o milrinone, um inibidor da fosfodiesterase tipo 5, com função inotrópica positiva, lusitrópica e vasodilatadora sistêmica e pulmonar. Seus efeitos hemodinâmicos de redução da pós-carga VE, associado ao aumento do inotropismo ventricular, levam ao aumento do volume sistólico VE, com conseqüente melhor deságue desta câmara e redução da pressão pulmonar (Patel, 2012).

2. JUSTIFICATIVA

A padronização do tratamento do RN com HDC é um desafio apesar da terapêutica disponível. A identificação de aspectos clínicos pós-natais pode auxiliar na condução dos casos e prever sua evolução. Exames como o ecocardiograma e índices prognósticos neonatais podem potencializar tal predição e auxiliar na definição de metas e limites para as propostas terapêuticas.

3. HIPÓTESE

O amplo espectro de apresentações clínicas, índices prognósticos neonatais e aspectos evolutivos traduzem diferentes desfechos parao RN com HDC. A presença de cardiopatia associada agrega pior evolução aos casos, assim como medidas ecocardiográficas relacionadas à redução diametral e funcional das câmaras esquerdas e grau de HP.

4. OBJETIVOS

Objetivo Geral

Avaliar fatores clínicos pós-natais relacionados ao óbito dos RN com HDC internados no serviço durante o período do estudo (11 anos).

Objetivos Específicos

1. Analisar o desfecho **mortalidade** destes RN quanto a características clínicas, assistência (modo ventilatório, DVA), complicações durante a internação, índices prognósticos neonatais (Apgar, SNAPPE-II, IO);
2. Analisar a subpopulação de pacientes com **HDC e cardiopatia congênita associada:**
 - 2.1. Quanto a características clínicas, assistência, complicações durante a internação, índices prognósticos neonatais e mortalidade;
 - 2.2. Compará-la ao grupo de RN com HDC sem cardiopatia associada em relação a características clínicas, assistência, complicações durante a internação, índices prognósticos neonatais e mortalidade;
3. Analisar o subgrupo de pacientes com **HDC sem cardiopatia associada e com ecocardiograma precoce:**
 - 3.1. Quanto a variáveis ecocardiográficas;
 - 3.2. Quanto a variáveis clínicas (características clínicas, assistência, complicações, índices prognósticos) e o desfecho óbito;
 - 3.3. Quanto a associação de variáveis clínicas e ecocardiográficas em relação ao desfecho óbito.

5. MÉTODOS

5.1. Modelo de Estudo

Estudo retrospectivo, baseado em dados registrados nos prontuários de RN com diagnóstico de HDC segundo a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID - Q79.0). Foi realizada a análise de características clínicas e daquelas relacionadas à evolução destes RN. Dados ecocardiográficos dos RN sem alterações cardíacas anatômicas foram obtidos em laudos dos exames realizados nas primeiras 72 horas de vida destes pacientes.

A assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por parte dos pais ou responsáveis legais não foi necessária por se tratar de levantamento de dados registrados em prontuário.

5.2. População, Local e Período de Estudo

A população consistiu em todos os RN com diagnóstico de HDC admitidos no período de 11 anos (2007-2018) nos Centros de Tratamento Intensivo Neonatal 1 e 2 (CTIN1 e 2) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), hospital público terciário, centro de referência nacional na doença.

- Critérios de inclusão: RN com HDC caracterizada por defeito diafragmático tratados na Instituição. Para a análise dos dados ecocardiográficos, foram selecionados os pacientes sem cardiopatia associada, com ao menos um ecocardiograma precoce (primeiras 72 horas de vida) e com superfície de área corpórea (SC) maior que $0,16\text{m}^2$ segundo fórmula de DuBois (DuBois & DuBois, 1916) para possibilitar

cálculo do escore Z das medidas diametrais pela referência utilizada (Kampmann et al., 2010).

- Critérios de exclusão: RN com eventração diafragmática, Pentalogia de Cantrell, gemelaridade conjugada (gêmeos xifópagos); correção cirúrgica em outro serviço.

5.3. Logística

Foram selecionados pelo SAME (Serviço de Arquivamento Médico e Estatístico) os registros dos prontuários dos RN internados no serviço durante o período de estudo que possuíam o CID - Q79.0.

Os prontuários foram consultados eletronicamente e os dados obtidos preenchidos pelo autor em formulário estruturado com as características pesquisadas. Nos quadros abaixo apresentamos as variáveis clínicas selecionadas para a análise estatística (Quadros 1, 2, 3 e 4). Nos Anexos da Tese encontram-se as definições utilizadas dos termos apresentados nos quadros (Anexos 1, 2 e 3), assinalados com asterisco. Os dados clínicos pesquisados foram dispostos em planilhas do programa Excel®, em números ou forma binária (Sim ou Não – S/N).

Quadro 1 – Dados maternos

- Idade materna: em anos
- Paridade: primigesta; 3 ou mais gestações
- Antecedente de abortamento prévio: S/N
- Comorbidades: S/N; quais
- Tabagismo: S/N
- Comorbidades na gestação: S/N; quais

Quadro 2 – Características dos RN

<ul style="list-style-type: none"> • Ano de nascimento: < 2014 ou > 2014 • Seguimento no HCFMUSP (ao menos 1 consulta pré-natal): S/N • Diagnóstico antenatal: S/N • Local de nascimento: CTIN 1, CTIN 2, Externo • Tipo de parto: cesárea / vaginal • Gênero: masculino / feminino • Idade gestacional (IG): em semanas • Prematuridade (< 37 semanas) S/N • Peso de nascimento (Pn): em gramas • Adequação do Pn para IG: em percentil • Pequeno para IG (PIG, p<10)*: S/N • Baixo Peso (BP <2500 gramas): S/N 	<ul style="list-style-type: none"> • Colocação de balão traqueal: S/N • Presença de fígado intratorácico: S/N • Lateralidade da hérnia: esquerda/direita • MF associadas (de forma geral): S/N • MF maiores associadas: S/N • Fenótipo sindrômico: S/N • Cardiopatia associada: S/N • Escores neonatais: Apgar de 1º e 5º minutos*, SNAPPE-II*, Melhor Índice de oxigenação nas 24 horas de vida (IO 24h)*: em número • Correção cirúrgica: S/N • Colocação de tela: S/N • Presença de saco herniário: S/N
---	---

Quadro 3 – Uso de VAFO e DVA

<ul style="list-style-type: none"> • Uso de VAFO: S/N • Uso de DVA: de forma geral (S/N); especificamente milrinone (S/N); iNO (S/N)
--

Quadro 4 – Presença de complicações (internação)

<ul style="list-style-type: none"> • De forma geral: S/N • Sepsis*: S/N • Sepsis neonatal precoce (SNNP)*: S/N • Sepsis neonatal tardia (SNNT)*: S/N • Pneumotórax: S/N • Distúrbio de coagulação*: S/N • Parada cardiorrespiratória revertida (PCR): S/N • Crise convulsiva: S/N • Lesão renal aguda (LRA)*: S/N
--

5.4. Fluxo de Atendimento e Protocolo do Serviço

O fluxo de atendimento dos pacientes é ilustrado na Figura 6.

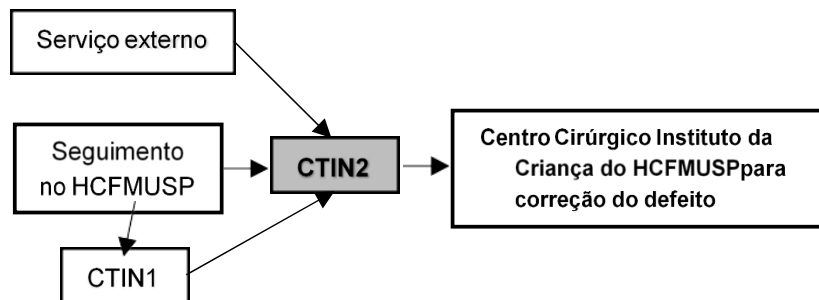


Figura 6 –Fluxo de atendimento dos pacientes no serviço.

Na admissão na UTIN, seja no CTIN 1 ou CTIN 2, o RN segue o protocolo Institucional (Anexo 4), que de forma breve inclui: reanimação neonatal em sala de parto, transporte do RN à UTIN, assistência sob cuidados da equipe multidisciplinar. Objetiva-se estratégia ventilatória que minimize o volu/barotrauma (“*gentle ventilation*”), indicação do modo ventilatório de acordo com IO, uso direcionado de DVA segundo parâmetros clínicos e ecocardiográficos que incluem iNO, milrinone, noradrenalina, adrenalina, dobutamina, vasopressiva, hidrocortisona.

Todas as funções sistêmicas (renal, hepática, hematológica, neurológica, metabólica) são monitoradas conforme necessidade. Avaliação de especialistas ocorre conforme julgo da equipe Neonatal. MF associadas e cromossomopatias são investigadas com exames complementares (US abdome total, rins, vias urinárias, crânio, cariótipo). Objetiva-se a realização de ao menos um ecocardiograma nas primeiras 72 horas de vida para identificação de cardiopatias associadas e monitorização do estado hemodinâmico. Indica-se a

correção cirúrgica frente à estabilidade cardiopulmonar baseada na avaliação clínica e exames complementares. A versão completa do protocolo do serviço encontra-se nos anexos da tese (Anexo 2).

5.5. Dados Ecocardiográficos

Foram analisados retrospectivamente de acordo com registros nos prontuários os laudos dos ecocardiogramas bidimensionais com *doppler* e mapeamento de fluxo em cores realizados à beira leito, durante a internação de cada paciente no serviço, com ênfase do primeiro exame ser realizado nas primeiras 72 horas de vida do RN. Todos os exames foram executados por cardiopediatras habilitados, seguindo as orientações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (*American Society of Echocardiography*). Utilizou-se o equipamento Vivid GE Healthcare, com transdutores de 5-7,5 MHz. O cardiopediatra responsável pela realização dos exames não esteve envolvido na condução clínica dos casos. Os parâmetros ecocardiográficos avaliados encontram-se no Quadro 5.

Quadro 5 – Parâmetros ecocardiográficos

<p>1) Modo M, ao corte paraesternal eixo curto:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Diâmetro diastólico do ventrículo direito (DDVD)b) Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE)c) Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DSVE)d) Fração de ejeção do VE (FEVE), calculada pelo método de Teichholz (Teichholz et al., 1972)e) Diâmetro de átrio esquerdo (AE)f) Diâmetro da raiz aórtica (Ao)g) Excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE - <i>Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion</i>)
<p>2) Estudo Doppler:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Estimativa de pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP), através da insuficiência tricúspide (IT)b) Direção do fluxo através do canal arterial (<i>ductal shunt</i>)c) Presença de entalhe mesossistólico na curva de Doppler da artéria pulmonard) Cálculo da integral velocidade-tempo relativa ao fluxo sistólico pulmonar (VTIp – <i>pulmonary Velocity Time Integral</i>)

Foram calculados os valores de escore Z de todos os diâmetros obtidos ao Modo M utilizando-se como referência a publicação de Kampmann et al., 2000.

A PSAP obtida através da IT foi comparada ao valor da pressão arterial sistólica sistêmica (PAS) não invasiva registrada no momento do exame, permitindo identificar os pacientes com PSAP suprasistêmica ($PSAP \geq PAS$). Na ausência de IT, $PSAP \geq PAS$ foi identificada quando o fluxo através do canal arterial era bidirecionado ou havia predomínio do fluxo direcionado da artéria pulmonar para aorta. Na ausência de IT ou de canal arterial, a PSAP suprasistêmica foi identificada quando havia entalhe mesossistólico na curva *doppler* de fluxo pulmonar. A IT foi calculada segundo *Guideline* da Sociedade

Americana de Ecocardiografia (Mertens et al., 2011). A presença de HP foi classificada segundo valores de PSAP acima de 25 mmHg (Sawamura et al., 2019).

Classificamos a relação da PSAP/PAS e o fluxo através do canal arterial (*ductal shunt*) de acordo com as Tabelas 1 e 2 abaixo.

Tabela 1 – Classificações de *ductal shunt*

Ductal shunt	Classificação
Exclusivamente Ao-Ap	1
Bidirecional, predominantemente Ao-Ap	2
Bidirecional, predominantemente Ap-Ao ou exclusivamente Ap-Ao, entalhe mesossistólico	3

*Ao: aorta; Ap: artéria pulmonar

Tabela 2 – Relação entre PSAP e PAS

Relação PSAP / PAS	Classificação
PSAP < 2/3 da PAS ou <i>ductal shunt</i> tipo 1	1
PSAP \geq 2/3 da PAS ou <i>ductal shunt</i> tipo 2	2
PSAP \geq PAS ou <i>ductal shunt</i> tipo 3	3

*PSAP: pressão sistólica de artéria pulmonar; PAS: pressão arterial sistêmica.

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na análise descritiva dos dados foram utilizadas as medidas de tendência central (média e mediana) e de variabilidade (mínimo, máximo e desvio padrão) para as variáveis quantitativas. As variáveis qualitativas foram apresentadas por frequências absolutas (n) e relativas (%). A variável adotada como desfecho foi o óbito.

O teste t de Student foi aplicado para comparar as medidas das variáveis numéricas que apresentavam distribuição normal; no caso de distribuição assimétrica foi utilizado o teste de Mann-Whitney. No cenário em que mais de dois grupos foram comparados, utilizou-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis.

Os pacientes foram divididos em dois grupos, segundo a evolução ao óbito (Sim vs Não). Na comparação entre os grupos com e sem cardiopatia associada, os indivíduos foram divididos nos grupos Cardiopatas (Grupo CC) vs Não Cardiopatas (Grupo NC).

Para avaliação da associação entre duas variáveis qualitativas foi considerado o teste Qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher, quando apropriado. A correlação entre duas variáveis quantitativas foi mensurada por meio do coeficiente de correlação de Pearson ou de Spearman, a depender das características das duas variáveis. Para aferir a força de associação entre variáveis estudadas, utilizamos a razão de chances (*odds ratio* – OR) com seu respectivo intervalo de 95% de confiança (IC 95%).

Designamos as letras “q” para teste Qui-quadrado, “t” para t de Student, “f” para exato de Fisher, “mw” para Mann-Whitney, “kw” para Kruskal Wallis, Média (\pm Desvio Padrão) como “M (\pm DP)” e Mediana (mínimo-máximo) como “Md (mín-máx)”.

Modelos de regressão logística foram ajustados para avaliar se as variáveis significativas na análise univariada eram consistentemente significativas para o desfecho óbito. Todas as variáveis independentes significativas no modelo de regressão logística simples (análise univariada) ou clinicamente importantes foram inicialmente consideradas no modelo de regressão logística múltipla (modelo inicial). O modelo final foi obtido a partir da técnica de seleção de variáveis *stepwise* [*backward* utilizando o critério de informação Akaike (AIC)]. Métodos de diagnósticos foram aplicados para avaliar a adequabilidade do modelo ajustado aos dados, em que a qualidade do ajuste foi feita por meio do teste de Hosmer-Lemeshow.

O nível de significância adotado foi de 5%, ou seja, resultados com valores “p” menores que 0,05 foram considerados significativos. A análise dos dados foi realizada nos softwares IBM SPSS versão 20 e para a regressão logística, livre R versão 4.0.

7. RESULTADOS

Foram identificados 146 RN com diagnóstico de HDC segundo o CID Q79.0 durante o período de estudo. Segundo os critérios pré-estabelecidos, 137 casos foram selecionados para a análise de variáveis clínicas. Dentre estes, 30 pacientes apresentaram cardiopatia, sendo avaliados segundo critérios clínicos e posteriormente comparados ao grupo sem cardiopatia associada (n=107). Neste último grupo, 75 indivíduos obtiveram ao menos um ecocardiograma nas primeiras 72 horas de vida e foram analisados segundo variáveis clínicas e ecocardiográficas. Dos 62 casos sem ecocardiograma precoce, 31 realizaram o exame com mais de 72 horas de vida, 1 possuía medidas incompatíveis para cálculo do escore Z ($SC < 0,16m^2$) e 30 apresentavam cardiopatia associada, que impossibilitava a padronização e comparação das medidas ecocardiográficas devido às diferentes configurações anatômicas.

O fluxograma abaixo ilustra a seleção dos indivíduos, bem como os motivos de exclusão. Foram realizadas três análises com os pacientes incluídos. A primeira (1), que avaliou os 137 RN com HDC quanto às variáveis clínicas estudadas frente ao desfecho óbito; a segunda (2), que subdividiu-os em grupos segundo a presença de cardiopatia, comparando-os de acordo com as variáveis clínicas; e a terceira (3), que analisou os pacientes com HDC sem cardiopatia associada e com ecocardiograma precoce, analisando variáveis clínicas e ecocardiográficas em relação à mortalidade (Figura 7).

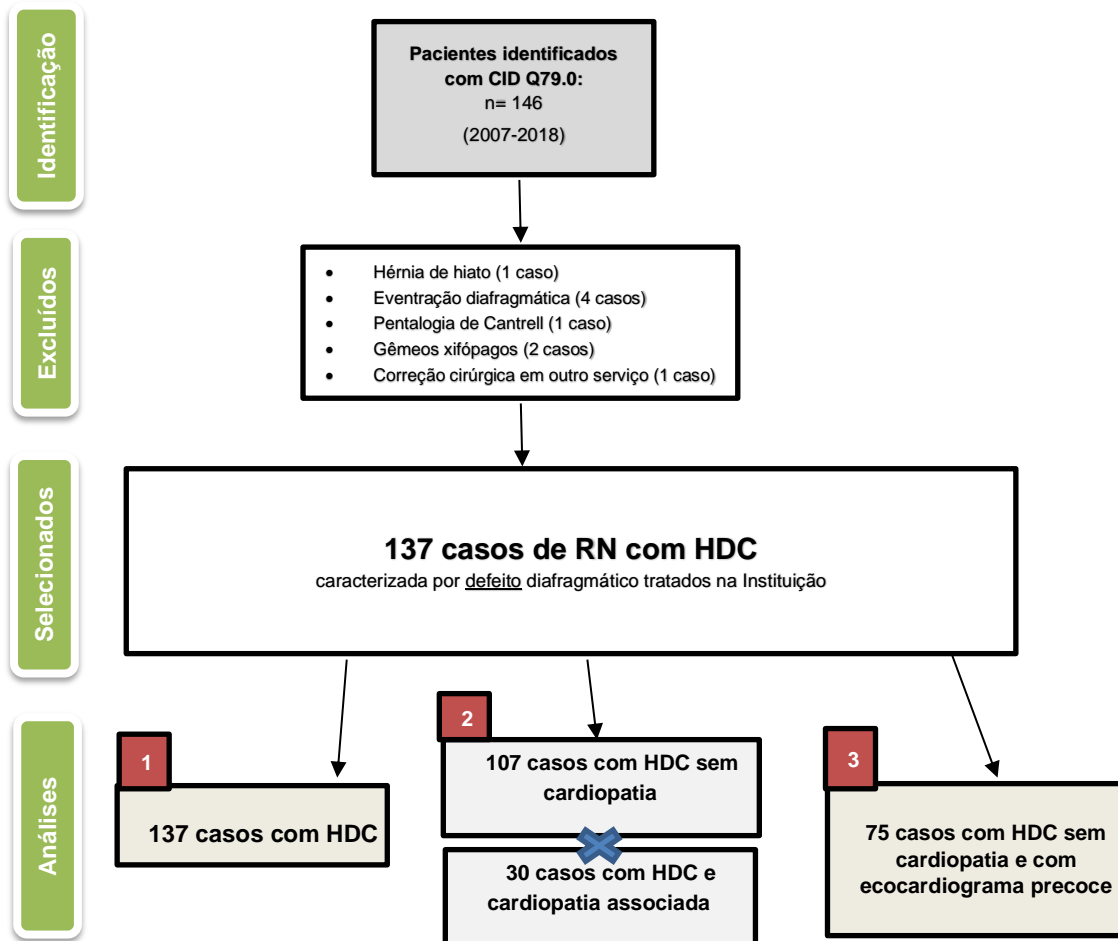


Figura 7- Fluxograma do estudo. Identificação, exclusão, seleção e análises.

7.1. Perfil dos Pacientes com HDC nos Últimos 11 Anos

Análise Descritiva

Dados Maternos

A média de idade materna foi de 28 (\pm 6,6) anos. Em relação à paridade, 47/137 (34%) eram primigestas, 39/137 (28%) tinham antecedente de 3 ou mais gestações e 25/137 (18%) de ao menos um abortamento prévio. A presença de antecedentes obstétricos relevantes foi identificada em 6/137 (4%) das mães, sendo em 3/137 (2%) a história de um natimorto prévio (1 delas com

um natimorto e outro neomorto), 1/137 (0,7%) com filho anterior com deleção do braço curto do cromossomo 4, 1/137 (0,7%) com um óbito fetal com fetocom HDC e 1/137 (0,7%) com filho anterior com HDC, falecido próximo a 2 anos.

Quanto às doenças identificadas durante a gestação, 48/137 (35%) das mulheres apresentaram-nas, sendo as mais frequentes as relacionadas às síndromes infecciosa (18% - 22/137, principalmente rotura prematura de membranas ovulares - RPMO e corioamnionite) e hipertensiva (14% - 19/137) e diabetes (5% - 7/137). A taxa de gemelaridade foi de 1% (2/137), sendo que apenas o segundo feto apresentou HDC. Diagnosticadas previamente à gestação, 36/137 (26%) possuíam algum tipo de comorbidade, sendo as mais frequentes a obesidade (5% - 7/137) e asma (3% - 4/137); 2/137 (1%) utilizaram drogas ilícitas (maconha) e 11/137 (8%) eram tabagistas.

Diagnóstico e Seguimento

O diagnóstico da patologia no período pré-natal ocorreu em 86% (118/137) do total de pacientes. Em 14% (19/137) o diagnóstico foi feito após o nascimento, de acordo com quadro clínico e exames complementares (Gráfico 1).

Realizaram seguimento no HCFMUSP 76% dos casos (104/137), com participação de ao menos uma consulta pré-natal na Instituição. O restante das gestantes (24% - 33/137) realizou pré-natal em Unidades Básicas de Saúde (UBS).

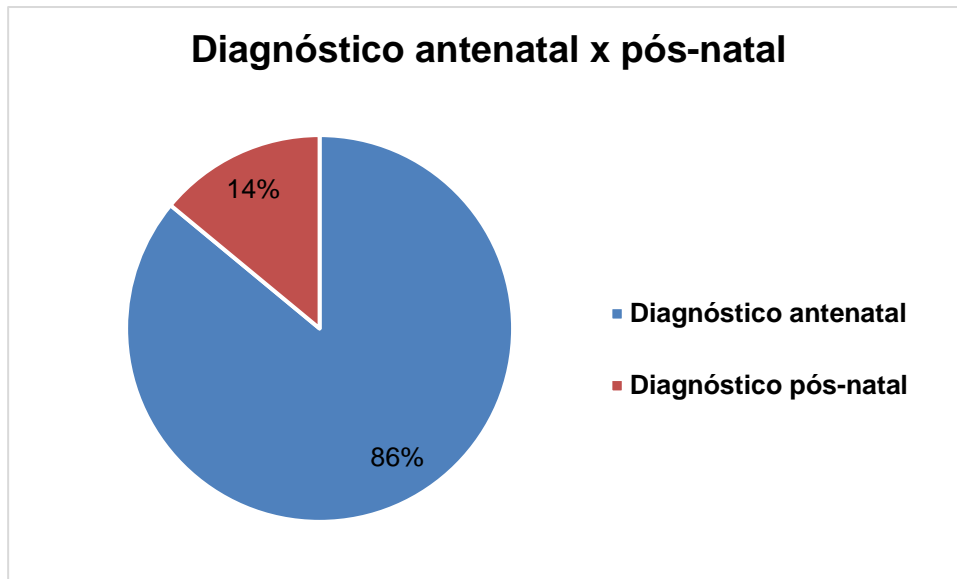


Gráfico 1- Taxas de diagnóstico antenatal e pós-natal.

Parto e Nascimento

Nasceram na Instituição 86% (118/137) dos casos, sendo 44% (52/118) no Centro Cirúrgico do Instituto da Criança do HCFMUSP (ICr-HCFMUSP), mesmo edifício do CTIN 2, por cesarianas eletivas e 56% (66/118) no Centro Obstétrico do HCFMUSP por impossibilidade de transferência ao ICr-HCFMUSP (admissão em franco trabalho de parto, bolsa rota, internação por patologia materna sem condições clínicas de transferência); 14% (19/137) dos RN nasceram em serviços externos, sendo transferidos posteriormente à Instituição.

Em relação à via de parto, 73% (100/137) foram partos cesárea e 27% (37/137) partos vaginais.

Características dos RN e da Hérnia

Em relação ao gênero, houve predominância do sexo masculino (66% - 91/137 vs 34% - 46/137), correspondendo à relação de 1 menina: 2 meninos.

A Tabela 3 mostra as médias e medianas encontradas de IG, peso de nascimento e adequação do PN para IG.

Tabela 3- Médias e medianas de IG (semanas), PN (gramas) e adequação do PN para IG (percentil).

	Média (\pm DP)	Mediana (mínimo-máximo)
Idade gestacional (semanas)	37,2 (\pm 2,5)	37,7 (28,1-41,0)
Peso de nascimento (gramas)	2720 g (\pm 618)	2780 g (1070 – 4160)
Adequação do PN para IG (percentil)	35,5 (\pm 26,1)	31,0 (0 – 99)

No total, 32% (44/137) foram prematuros (<37 semanas) e 68% (93/137) de termo. Quanto à adequação do PN para IG, 16% (22/137) foram classificados segundo Fenton & Kim (2013) como pequenos para a IG (PIG) e 84% (115/137) como adequados ou grandes para IG (AIG, GIG). Em relação à classificação do PN, 45/137 (33%) foram RN de baixo peso ao nascer (PN < 2500 gramas) (Gráficos 2 e 3).

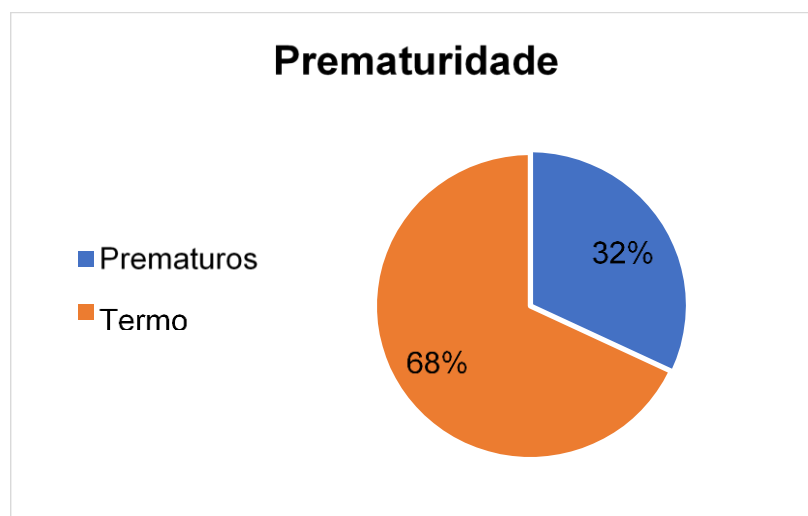


Gráfico 2- Taxas de prematuridade.

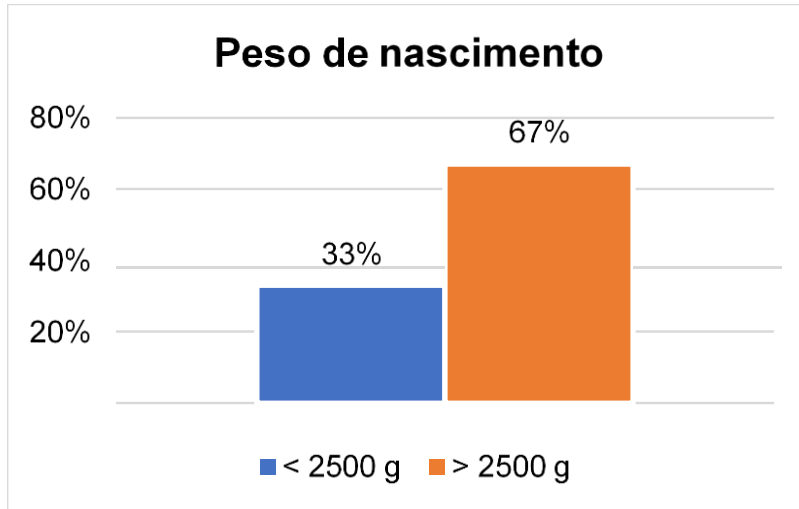


Gráfico 3- Taxas de baixo peso ao nascer.

Em relação à lateralidade da hérnia, 84% (115/137) foram à esquerda e 16% (22/137) à direita.

Fígado intratorácico esteve presente em 79/132 (58%) dos casos. A identificação foi feita de acordo com dados obtidos em prontuário durante o pré-natal (US), no período intraoperatório ou no momento da autópsia. Em 5 casos não obtivemos nos prontuários substrato suficiente para a conclusão da localidade (Gráficos 4 e 5).

O balão traqueal foi colocado em 20% dos casos (28/137).

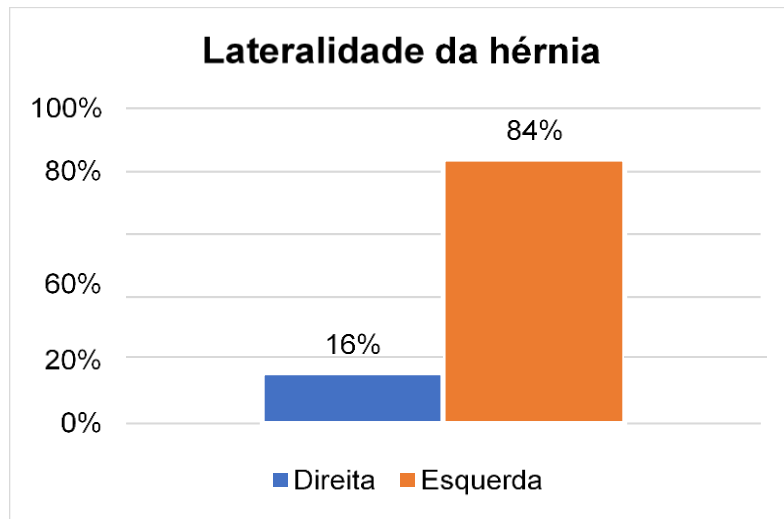


Gráfico 4- Taxas de lateralidade das hérnias.

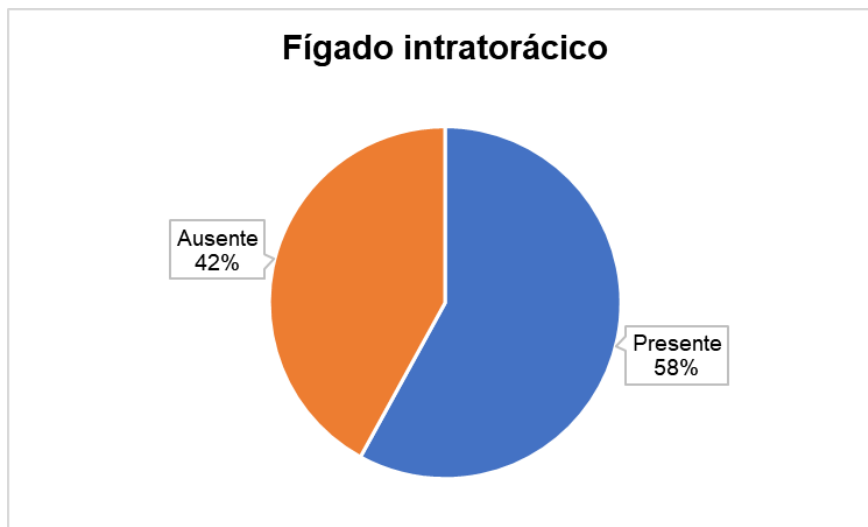


Gráfico 5- Taxas da presença de fígado intratorácico.

Foram encontradas MF associadas em 62/137 (45%) dos casos, ilustradas na Tabela 4. Optamos por diferenciar entre as MF de forma geral as

“malformações maiores” (MF maiores), que classificamos como aquelas mais complexas, únicas ou múltiplas, associadas ou não a fácies sindrômica (ex. onfalocele, malformação adenomatoide cística - MAC, estenose de traqueia, ânus imperfurado e atresia de esôfago, dismorfismos faciais e/ou musculoesqueléticos grosseiros). Estas estiveram presentes em 11% (15/137) do total dos casos e em 24% (15/62) do grupo de MF no geral.

As mais prevalentes foram as genitourinárias, presentes em 32/137 (23%), ressaltando-se a criptorquidia uni ou bilateral em 56% (18/32) e a hidronefrose em 16% dos casos (5/32). Em segundo lugar estiveram as anomalias cardíacas, presentes em 22% (30/137) dos RN (Gráfico 6, Tabela 4). A presença de fenótipo sindrômico foi identificada em 9% (12/137) dos pacientes (Gráfico 6).

Cariótipo foi coletado em 46% (63/137) dos casos, sendo identificadas alterações em apenas 3 pacientes [45 X0 – síndrome de Turner, 47 XX+18 – síndrome de Edwards e 46,XX,add(20)(p13) – adição de material genético do braço curto do cromossomo 13 no cromossomo 20].

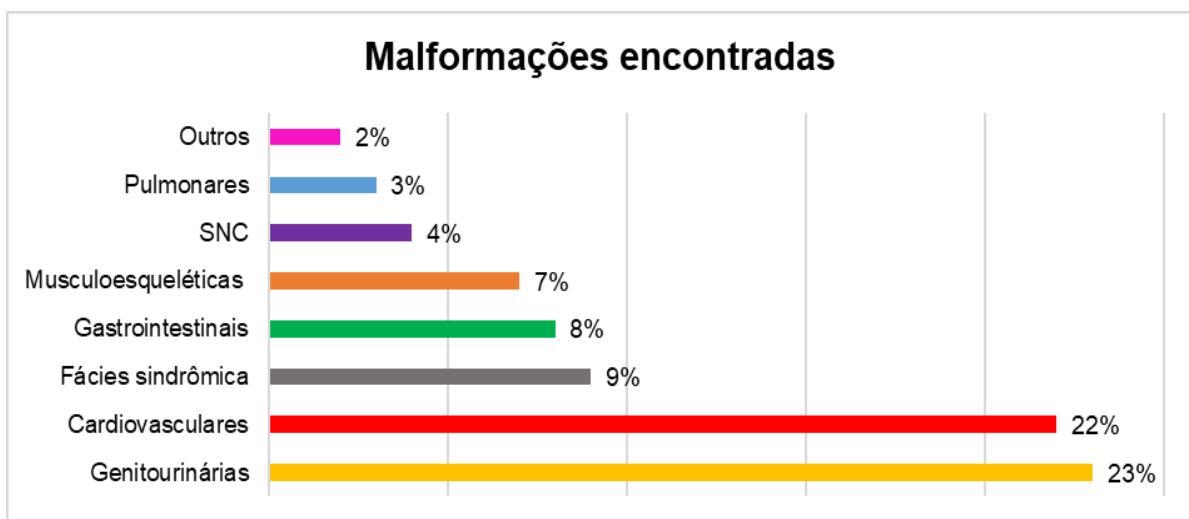


Gráfico 6- Taxas de malformações associadas por sistemas.

Tabela 4 – Tipos de malformações associadas encontradas (n = 62/137).

Malformações extra-cardíacas associadas:	
Genitourinárias:	criptorquidia, hidronefrose uni ou bilaterais, hipospádia, artéria umbilical única, rim policístico, má rotação renal, rim pélvico, agenesia renal unilateral, rins em ferradura
Gastrointestinais:	onfalocele, atresia de esôfago, ânus imperfurado, vício de rotação intestinal, divertículo de Meckel, duplicação intestinal, estenose duodenal, doença fibropolicística hepática
Pulmonares:	estenose de traqueia, malformação adenomatoide cística (MAC)
Musculoesqueléticas:	malformação de membros (sindactilia, agenesia braço, encurtamento antebraço, punho desarticulado, agenesia de membro superior esquerdo, agenesia de polegar direito, pé torto congênito, pé em mata borrão), apêndices digitiformes em mão, orelha, pescoço, malformação de gradado costal, cifoesciose
Sistema Nervoso Central:	hidrocefalia, agenesia de corpo caloso, síndrome de Dandy-Walker, encefalocele
Fácies síndrômica:	dismorfismos faciais diversos como occipício plano, nariz pequeno, macrocrania, implantação baixa de orelhas, hipertelorismo, macroglossia, pescoço alado
Outras:	fenda palatina com e sem lábio leporino, genitália ambígua, hemangioma em coxa
Malformações classificadas como maiores:	
	<ul style="list-style-type: none"> • Dismorfismos faciais e musculoesqueléticos grosseiros • Encefalocele • Estenose de traqueia • Onfalocele • MAC • Atresia de esôfago, ânus imperfurado
Cromossomopatias encontradas:	
	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Edwards - 47 XX+18 • Síndrome de Turner - 45 X0 • 46,XX,add(20)(p13)

Índices Prognósticos Neonatais

As médias e medianas dos escores Apgar de 1º e 5º minutos, SNAPPE-II e IO 24h estão demonstradas na Tabela 5.

Tabela 5- Médias e medianas dos índices prognósticos neonatais dos RN com HDC.

	Média (+DP)	Mediana (mínimo - máximo)
Apgar 1º minuto	5 (\pm 2)	5 (0-9)
Apgar 5º minuto	7 (\pm 2)	8 (0-10)
SNAPPE-II	41 (\pm 25)	40 (0-89)
IO 24h	21,5 (\pm 20,3)	14,3 (1,3-100)

*SNAPPE-II: Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension II; IO 24h: melhor Índice de oxigenação nas primeiras 24 horas de vida.

No índice SNAPPE-II, não obtivemos informações em 15% dos casos (21/137) por falta de descrição dos dados descritos em prontuário, seja pela falta da coleta de gasometria nas primeiras 12 horas de vida, seja por ausência do relato nos resumos de alta quando o paciente era proveniente de serviço externo. Em relação ao IO não obtivemos dados para análise em 14% dos casos (19/137) por motivos semelhantes aos relatados ao SNAPPE-II.

Uso de Ventilação Mecânica Invasiva (VMI), DVA

A Tabela abaixo ilustra o número de pacientes que fizeram uso e as respectivas medianas do tempo de uso de ventilação mecânica invasiva (VMI), VAFO, DVA de modo geral e especificamente de milrinone e iNO (Tabela 6).

Tabela 6- Porcentagem de uso e medianas de VMI, VAFO, DVA de forma geral, milrinone e iNO.

	N / N total (%)	Mediana (mínimo - máximo)
VMI	137/137 (100%)	6 dias (0-376 dias)
VAFO	88/137 (64%)	1 dia (menos de 24 horas completas - 74 dias)
DVA	124/137 (90%)	5 dias (menos de 24 horas completas - 129 dias)
Milrinone	93/124 (75%)	3 dias (menos de 24 horas completas - 129 dias)
iNO	91/124 (73%)	2 dias (menos de 24 horas completas - 74 dias)

*VMI: Ventilação Mecânica Invasiva; VAFO: Ventilação de Alta Frequência Oscilatória; DVA: drogas vasoativas; iNO: óxido nítrico inalatório

Correção Cirúrgica

A correção cirúrgica do defeito diafragmático foi possível em 69/137 (50%) dos casos, com tempo médio para sua realização de 4 dias de vida (1 – 49 dias). Destes, 27/69 (39%) necessitaram de tela para fechamento do defeito (Gráficos 7 e 8). Saco herniário esteve presente em 18/69 casos (26%).

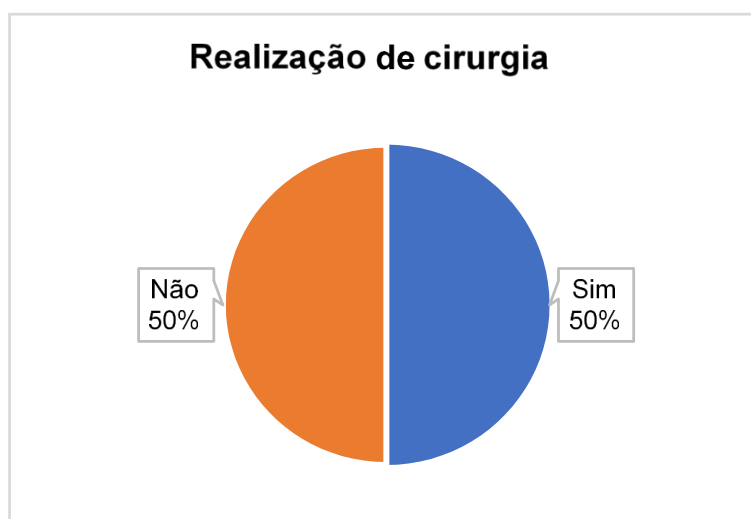


Gráfico 7- Taxas de realização cirúrgica.

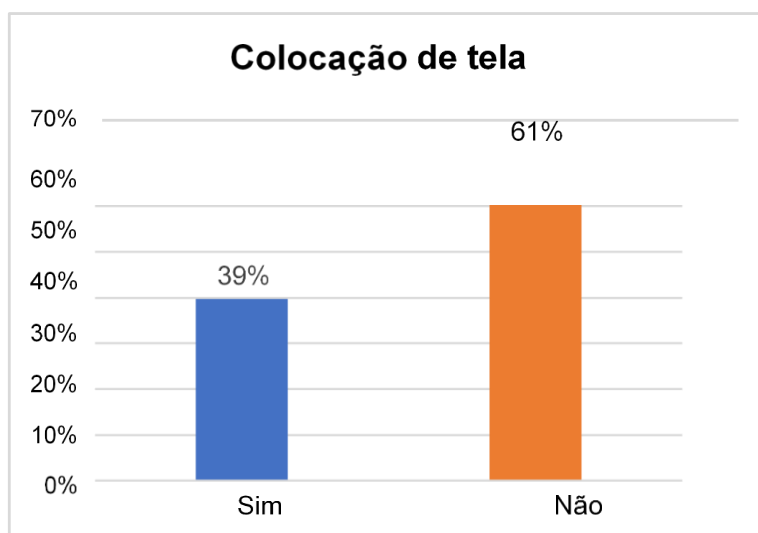


Gráfico 8- Taxas de colocação de tela.

Complicações Durante a Internação

Durante a internação 70% dos casos (95/137) apresentaram algum tipo de complicação. As mais frequentes estão listadas na Tabela 7.

Tabela 7- Frequência das principais complicações durante a internação.

COMPLICAÇÕES DURANTE A INTERNAÇÃO	N / N total (%)
Complicações no geral	95/137 (70%)
Sepse	65/137 (47%)
SNNP	12/65 (18%)
SNNT	53/65 (81%)
Distúrbio de coagulação	46/137 (34%)
Pneumotórax	22/137 (23%)
PCR revertida	15/137 (11%)
Convulsão	12/137 (9%)
LRA	13/137 (9%)

*SNNP: Sepsis neonatal precoce; SNNT: Sepsis neonatal tardia; PCR: parada cardiorrespiratória; LRA: Lesão renal aguda.

Análise Qualitativa

A taxa de mortalidade observada durante o período de estudo (11 anos) foi de 59% (81/137). Notamos uma redução da mortalidade em 18% nos últimos 5 anos do período [66% (42/64) para 48% (39/73)] (p 0,147).

As variáveis clínicas estatisticamente significantes para evolução ao óbito encontram-se em vermelho na coluna “valor p” apresentadas nas Tabelas 8, 9, 10 e 11.

Tabela 8- Diagnóstico antenatal, seguimento e local de nascimento, com respectivas análises estatísticas relacionadas ao óbito.

Variável	Óbito			Valor p
	sim n (%)	não n (%)	Total N (%)	
Diagnóstico antenatal				
Presente	79 (67%)	39 (33%)	118 (86%)	<0,0001^f
Ausente	2 (10%)	17 (90%)	19 (14%)	
Seguimento na Instituição				
Presente	67 (64%)	37 (36%)	104 (76%)	0,025^a
Ausente	14 (42%)	19 (58%)	33 (24%)	
Local de nascimento				
CTIN 1	47 (71%)	19 (29%)	66 (48%)	0,001^f
CTIN 2	31 (60%)	21 (40%)	52 (38%)	
Externo	3 (16%)	16 (84%)	19 (14%)	

Tabela 9- Características clínicas dos recém-nascidos com respectivas análises estatísticas relacionadas ao óbito.

Variável	Óbito			Valor p
	Sim n (%) M (\pm DP) Med (mín-máx)	Não n (%) M (\pm DP) Med (mín-máx)	Total n (%) M (\pm DP) Med (mín-máx)	
Gênero				
Masculino	48 (53%)	43 (47%)	91 (66%)	0,033^g
Feminino	33 (72%)	13 (28%)	46 (34%)	
Tipo de parto				
Cesárea	64 (64%)	36 (36%)	100 (73%)	0,056^g
Vaginal	17 (46%)	20 (54%)	37 (27%)	
Idade Gestacional (semanas)	36,6 (\pm 2,7) 37,3 (28,1-41,0)	38,1 (\pm 1,7) 38,2 (32,7-40,7)	37,2 (\pm 2,5) 37,7 (28,1-41,0)	0,001^{mw}
Prematuridade				
<37 semanas	33 (75%)	11 (25%)	44 (32%)	0,009^g
\geq 37 semanas	48 (52%)	45 (48%)	93 (68%)	
Peso de nascimento (gramas)	2527 (\pm 653) 2540 (1070-4160)	2995 (\pm 438) 2990 (1790-2930)	2719 (\pm 618) 2780 (1070-4160)	0,002^{mw}
Percentil de PN para IG	32 \pm 25 29 (<-99)	40 \pm 27 34,5 (1-94)	35,5 (\pm 26) 31 (<-1-99)	0,084^t
Adequação do PN para IG				
PIG	15 (68%)	7 (32%)	22 (16%)	0,346^g
AIIG ou GIIG	66 (57%)	49 (43%)	115 (84%)	

Continua....

Continuação

Baixo peso				
<2,5 kg	39 (87%)	6 (13%)	45 (33%)	<0,0001^q
>2,5 kg	42 (46%)	50 (54%)	92 (67%)	
Colocação de balão traqueal				
Com balão	17 (61%)	11 (39%)	28 (20%)	0,848^q
Sem balão	64 (59%)	45 (41%)	109 (80%)	
Lateralidade da hérnia				
Esquerda	62 (54%)	53 (46%)	115 (84%)	0,004^f
Direita	19 (86%)	3 (14%)	22 (16%)	
Malformações associadas				
Com MF	49 (79%)	13 (21%)	62 (45%)	<0,0001^q
Sem MF	32 (43%)	43 (57%)	75 (55%)	
Malformações maiores				
Com MF maior	15 (100%)	0 (0%)	15 (11%)	<0,0001^f
Sem MF maior	66 (54%)	56 (46%)	122 (89%)	
Fenótipo sindrômico				
Presente	11 (92%)	1 (8%)	12 (9%)	0,027^f
Ausente	70 (56%)	55 (44%)	125 (91%)	
Cardiopatia associada				
Com cardiopatia	25 (83%)	5 (17%)	30 (22%)	0,002^q
Sem cardiopatia	56 (52%)	51 (48%)	107 (78%)	
Fígado no tórax				
Com fígado	53 (67%)	26 (33%)	79 (58%)	0,013^q
Sem fígado	24 (45%)	29 (55%)	53 (42%)	
Índices prognósticos neonatais				
Apgar 1º minuto	4 (0-8)	7 (1-9)	5 (0-9)	<0,0001^t
Apgar 5º minuto	7 (0-9)	9 (4-10)	8 (0-10)	<0,0001^{mw}
SNAPPE-II	52 (\pm 20) 54 (5-89)	21 \pm 18 17 (0-61)	41 (\pm 20) 41 (0-89)	<0,0001^t
IO (melhor nas 24h)	30,1 (\pm 20,8) 25,5 (3,3-100)	6,6 (\pm 5,2) 4,2 (1,3-26,5)	21,5 (\pm 20,3) 14,3 (1,3-100)	<0,0001^{mw}
Correção cirúrgica				
Realizada	13 (19%)	56 (81%)	69 (50%)	<0,0001^f
Não realizada	0 (0%)	68 (100%)	68 (50%)	
Tempo de vida para correção (dias)	3 (1-49)	5 (1-36)	4 (1-49)	0,926^{mw}
Tela				
Com tela	7 (26%)	20 (74%)	27 (39%)	0,228^q
Sem tela	6 (14%)	36 (86%)	42 (61%)	
Presença de saco herniário				
Sim	1 (5%)	17 (95%)	18 (13%)	0,160^f
Não	12 (23%)	39 (77%)	51 (87%)	

*PN: peso de nascimento; IG: idade gestacional; MF: malformação; SNAPPE-II: Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension II; IO: índice de oxigenação.

Tabela 10- Uso de VAFO e DVA com respectivas análises estatísticas relacionadas ao óbito.

Variável	Óbito			Valor p
	sim n (%)	não n (%)	Total N (%)	
VAFO				
com VAFO	69 (78%)	19 (22%)	88 (64%)	<0,0001^q
sem VAFO	12 (24%)	37 (75%)	49 (36%)	
DVA				
com DVA	79 (64%)	45 (36%)	124 (90%)	0,002^f
sem DVA	2 (15%)	11 (85%)	13 (10%)	
iNO				
com iNO	69 (76%)	22 (24%)	91 (66%)	<0,0001^q
sem iNO	12 (26%)	34 (74%)	46 (34%)	
Milrinone				
com milrinone	55 (59%)	38 (41%)	93 (68%)	0,996^q
sem milrinone	26 (59%)	18 (41%)	44 (32%)	

*VAFO: Ventilação de Alta Frequência Oscilatória; DVA: drogas vasoativas; iNO: óxido nítrico inalatório.

Tabela 11- Complicações durante a internação com respectivas análises estatísticas relacionadas ao óbito.

Variável	Óbito			Valor p
	sim n (%)	não n (%)	Total N (%)	
Complicações (geral)				
Presentes	54 (57%)	41 (43%)	95 (69%)	0,414^q
Ausentes	27 (64%)	15 (36%)	42 (31%)	
Sepse				
Sim	26 (40%)	39 (60%)	65 (47%)	<0,0001^q
Não	55 (76%)	17 (24%)	72 (53%)	
Pneumotórax				
presente	22 (71%)	9 (29%)	31 (23%)	0,127^q
ausente	59 (56%)	47 (44%)	106 (77%)	
Distúrbio de coagulação				
presente	31 (67%)	15 (33%)	46 (33%)	0,162^q
ausente	50 (55%)	41 (45%)	91 (67%)	
PCR revertida				
presente	11 (73%)	4 (27%)	15 (11%)	0,278^f
ausente	70 (57%)	52 (43%)	122 (89%)	

Continua...

Continuação

Convulsão				
presente	6 (50%)	6 (50%)	12 (7%)	0,501^q
ausente	75 (60%)	50 (40%)	125 (93%)	
Lesão renal aguda				
presente	10 (77%)	3 (23%)	13 (9%)	0,229^f
ausente	71 (57%)	53 (43%)	124 (91%)	

*PCR: parada cardiorrespiratória.

Óbito Precoce

Observamos que 34% (47/137) dos casos apresentaram evolução ao óbito precocemente, isto é, dentro das primeiras 72 horas de vida. As variáveis clínicas relacionadas e seus respectivos graus de significância estatística são ilustradas nas Tabelas 12 e 13. Não foram analisadas as variáveis referentes ao “uso de VAFO” e “uso de DVA” pelo viés de que em alguns casos a mortalidade se deu em menos de 1 hora de vida, não sendo possível o início prático de tais terapêuticas. Na cor vermelha estão evidenciadas aquelas com $p \leq 0,05$.

Tabela 12- Características clínicas dos recém-nascidos e respectivas análises estatísticas relacionadas ao óbito precoce.

Variável	Óbito < 72 horas			Valor p
	Sim n (%) M (\pm DP) Med (mín-máx)	Não n (%) M (\pm DP) Med (mín-máx)	Total n (%) M (\pm DP) Med (mín-máx)	
Gênero				
Masculino	28 (31%)	63 (69%)	91 (66%)	0,220^q
Feminino	19 (41%)	27 (59%)	46 (34%)	
Tipo de parto				
Cesárea	11 (30%)	23 (70%)	37 (27%)	0,492^q
Vaginal	36 (36%)	64 (64%)	100 (73%)	

Continua...

Continuação

Baixo peso				
<2,5 kg	26 (58%)	19 (42%)	45 (33%)	<0,0001^q
>2,5 kg	21 (23%)	71 (77%)	92 (77%)	
Colocação de balão traqueal				
Com balão	7 (25%)	21 (75%)	28 (20%)	0,245^q
Sem balão	40 (37%)	69 (63%)	109 (80%)	
Lateralidade da hérnia				
Esquerda	34 (30%)	81 (70%)	115 (84%)	0,008^q
Direita	13 (59%)	9 (41%)	22 (16%)	
Malformações associadas				
Com MF	27 (44%)	35 (56%)	62 (45%)	0,038^q
Sem MF	20 (27%)	55 (73%)	75 (55%)	
Malformações maiores				
Com MF maior	7 (47%)	8 (53%)	15 (11%)	0,285^q
Sem MF maior	40 (33%)	82 (67%)	122 (89%)	
Cardiopatia associada				
Com cardiopatia	13 (43%)	17 (57%)	30 (22%)	0,239^q
Sem cardiopatia	34 (32%)	73 (68%)	107 (78%)	
Fígado no tórax				
Com fígado	32 (41%)	47 (59%)	53 (39%)	0,058^q
Sem fígado	13 (25%)	40 (75%)	79 (61%)	
Apgar 1º minuto	4 (0-7)	6 (1-9)	5 (0-9)	<0,0001^{mw}
Apgar 5º minuto	7 (0-9)	8 (4-10)	8 (0-10)	<0,0001^{mw}
SNAPPE-II	61 (\pm 18) 62 (13-89)	30 (\pm 21) 31 (0-76)	41 (\pm 25) 40,5 (0-89)	<0,0001^t
IO (melhor nas 24h)	36,7 (\pm 20) 31,8 (4-100)	13,5 (\pm 15) 8,3 (1,3-100)	21,5 (\pm 20,3) 14,3 (1,3-100)	<0,0001^{mw}

*PN: peso de nascimento; IG: idade gestacional; MF: malformação; SNAPPE-II: Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension II; IO: índice de oxigenação.

Tabela 13- Complicações e relevância estatística

Variável	Óbito < 72 horas			Valor p
	sim n (%)	não n (%)	Total N (%)	
Complicações (geral)				
Presentes	24 (38%)	39 (62%)	63 (46%)	0,389^q
Ausentes	23 (31%)	51 (69%)	74 (56%)	
Sepse				
Sim	3 (25%)	9 (75%)	12 (9%)	0,545^f
Não	44 (35%)	81 (65%)	125 (91%)	

Continua...

Continuação

Pneumotórax				
presente	11 (52%)	10 (48%)	21 (15%)	0,058^q
ausente	36 (31%)	80 (69%)	116 (85%)	
Distúrbio de coagulação				
presente	11 (36%)	20 (64%)	31 (23%)	0,875^q
ausente	36 (34%)	70 (66%)	106 (77%)	
PCR revertida				
presente	5 (50%)	5 (50%)	10 (7%)	0,278^q
ausente	42 (33%)	85 (67%)	127 (93%)	
Convulsão				
presente	1 (50%)	1 (50%)	2 (1%)	1,000^f
ausente	46 (34%)	89 (66%)	135 (97%)	
Lesão renal aguda				
presente	0 (0%)	4 (100%)	4 (3%)	0,299^f
ausente	47 (35%)	86 (65%)	133 (97%)	

Análise Multivariada

Com o objetivo de avaliar uma possível associação entre as variáveis clínicas estudadas em relação ao desfecho **óbito**, foram ajustados modelos de regressão logística simples e múltipla aos dados, sendo a medida de associação dada pela razão de chances (OR - *odds ratio*).

Selecionamos dentre as variáveis estatisticamente significantes pelo modelo de regressão logística simples aquelas de maior relevância na prática clínica. Optamos por eliminar as variáveis com grande amplitude do IC 95% (lado da hérnia; MF associadas de forma geral) e aquelas com significado semelhante a outras, priorizando as quantitativas por maior poder estatístico (prematuridade vs IG; baixo peso vs PN). As estimativas dos parâmetros do modelo de regressão logística simples encontram-se descritas na Tabela 14. As variáveis selecionadas para o modelo múltiplo estão assinaladas com asterisco.

Tabela 14- Estimativa dos parâmetros do modelo de regressão logística simples para o desfecho óbito.

Variável	Categoria	Coeficiente	EP	OR	IC(95%)		Valor p
					Inferior	Superior	
Idade gestacional*	1-unidade	-0,306	0,095	0,736	0,611	0,888	0,001
Prematuro (<37 semanas)	Não Sim	1,034	0,405	2,812	1,271	6,224	0,011
Peso nascimento*	0.1-kg	-0,150	0,037	0,861	0,800	0,925	<0,0001
Baixo peso (< 2,5 kg)	Não Sim	2,046	0,486	7,738	2,986	20,056	<0,0001
SNAPPE_II*	1-unidade	0,073	0,013	1,075	1,048	1,104	<0,0001
IO 24h*	1-unidade	0,212	0,045	1,236	1,132	1,350	<0,0001
Apgar 5º minuto*	1-unidade	-0,726	0,162	0,484	0,353	0,664	<0,0001
Lado hernia	Esquerda			Ref			
	Direita	1,689	0,649	5,414	1,518	19,310	0,009
MF associadas de forma geral	Não			Ref			
	Sim	1,622	0,390	5,065	2,360	10,871	<0,0001
MF associadas extra-cardíacas*	Não			Ref			
	Sim	1,335	0,403	3,799	1,724	8,372	0,001
Cardiopata*	Não			Ref			
	Sim	1,516	0,527	4,554	1,622	12,786	0,004
Fígado tórax*	Não			Ref			
	Sim	0,901	0,365	2,463	1,204	5,041	0,014

*EP: erro padrão; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança

As estimativas dos parâmetros do modelo de regressão logística múltipla final estão presentes na Tabela 15. O modelo final foi obtido a partir da seleção de variáveis *stepwise (backward)*, no qual ajusta-se o modelo múltiplo final com todas as variáveis independentes e posteriormente, retira-se uma a uma, até que se identifiquem as melhores preditoras para explicar o desfecho.

De acordo com os resultados do modelo múltiplo final, apenas a variável **IO 24h** foi estatisticamente significativa para explicar a ocorrência do óbito na presença das variáveis peso de nascimento, Apgar de 5º minuto e MF extra-cardíacas que, embora não tenham sido estatisticamente significantes, permaneceram no modelo final.

Tabela 15- Estimativa dos parâmetros do modelo de regressão logística múltiplo para o desfecho óbito (n válido=113).

Variável	Categoria	Coeficiente	EP	OR	IC(95%)		Valor p
					Inferior	Superior	
IO 24h	1 - unidade	0,172	0,045	1,187	1,087	1,297	0,0001
Peso de nascimento	0.1-kg unidade	-0,114	0,060	0,893	0,794	1,003	0,056
Apgar 5 minutos	1-unidade	-0,378	0,222	0,685	0,443	1,059	0,089
MF extra-cardíacas	Não Sim	1,204	0,649	3,333	0,934	11,897	0,064

*EP: erro padrão; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança

Notamos, entretanto, a partir da análise de diagnóstico do modelo ajustado, que dois casos foram influentes, alterando as estimativas dos parâmetros e, conseqüentemente, a inferência dos resultados, isto é, exerceram um peso desproporcional nas estimativas dos parâmetros do modelo e alteraram negativamente os resultados. Desta forma, optamos por realizar uma segunda análise, na qual retiramos estes dois pacientes. Os resultados apresentados modificaram a relevância estatística de outras variáveis que não foram significantes no modelo anterior, ou aproximaram-nas da significância estatística desejada. O modelo múltiplo final está apresentado na Tabela 16.

Tabela 16- Estimativa dos parâmetros do modelo de regressão logística múltiplo para o desfecho óbito (n válido=111).

Variável	Categoria	Coeficiente	EP	OR	IC(95%)		Valor p
					Inferior	Superior	
Peso de nascimento	0,1 kg - unidade	-0,187	0,072	0,829	0,720	0,955	0,009
IO 24h	1 – unidade	0,235	0,065	1,265	1,113	1,436	0,0003
Apgar 5 minutos	1 - unidade	-0,482	0,264	0,617	0,368	1,035	0,067
MF extra-cardíacas	Não Sim	1,452	0,757	4,270	0,968	18,840	0,055

*EP: erro padrão; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança

Assim, de acordo com os resultados, **peso ao nascimento** e **IO 24h** estão associados com a ocorrência do óbito. Os resultados indicam que o maior peso ao nascer está associado com uma redução na ocorrência de óbito, sendo que para cada incremento de 100 gramas espera-se uma redução de 17,1% (OR=0,829) na chance de letalidade, mantidas as demais variáveis constantes. Já para a variável IO 24h, espera-se um aumento de 26,5% na chance de óbito para cada aumento de 1 unidade, mantidas as demais variáveis constantes.

7.2. Perfil dos Pacientes com Cardiopata Associada à HDC

Identificamos 30 casos de RN com cardiopatia associada a HDC durante o período de estudo. A seguir, descrevemos as principais características desta subpopulação, comparando-as com o grupo controle (grupo Cardiopatas - CC; Grupo Não Cardiopatas - NC). A análise descritiva e qualitativa é apresentada na Tabela 17.

Dados Maternos

Em relação às características maternas, a mediana de idade foi de 23,5 (17-47) anos. Quanto à paridade, 12/30 (40%) das mulheres eram primigestas, 10/30 (33%) tinham antecedente de 3 ou mais gestações e 7/30 (23%) de ao menos um abortamento prévio. Comorbidades prévias estiveram presentes em 8/30 (27%), sendo que 11/30 (37%) apresentaram algum tipo de doença diagnosticada na gestação, sendo as mais frequentes as síndromes infecciosa (8/30 – 27%, principalmente RPMO e corioamnionite) e hipertensiva (3/30 – 10%). Não houve diferença estatística quando comparados os grupos.

O tabagismo foi mais prevalente nas mães de RN com cardiopatia, com significância estatística (p 0,049 – OR 3,4 – IC95% 0,95-11,9).

Diagnóstico, Seguimento e Parto

Nesta subpopulação, todos os indivíduos apresentaram diagnóstico antenatal da HDC, tendo feito seguimento na Instituição, com ao menos uma consulta pré-natal em 77% (23/30) dos casos. Todos nasceram em nosso serviço, 80% (24/30) por partos cesárea. Os demais casos nasceram por via vaginal por trabalho de parto.

Os casos com cardiopatia associada tiveram maior prevalência de diagnóstico antenatal (p 0,013) e maior taxa de nascimento na Instituição (p 0,013). Não houve diferença estatística quanto à via de parto.

Características dos RN

Houve predominância do gênero masculino (73% - 22/30) com relação de 1 menina : 1,4 meninos. A mediana da IG em semanas foi de 37 (30,3-40), com 47% (14/30) de RN prematuros, 53% (16/30) de BP ao nascer e

aproximadamente 1/3 (27%) de PIG (8/30). A mediana de PN foi de 2485 (1100-3180) gramas.

Identificamos 60% (18/30) de taxa de associação a outras MF além da cardiopatia, sendo consideradas como maiores em 27% (8/30) dos casos. A Tabela 17 mostra os principais tipos de MF associadas.

Observamos fenótipo sindrômico em 27% (8/30) dos casos. Dentre os pacientes com cariótipo coletado, identificamos apenas 2 com alterações (síndromes de Turner e Edwards).

Tabela 17- Principais tipos de malformações associadas nos casos com HDC e cardiopatia congênita.

Principais malformações associadas encontradas:

Genitourinárias (40% - 12/30): criptorquidia, hipospádia, artéria umbilical única, má rotação renal, rim pélvico, agenesia renal unilateral

Fácies sindrômica (27% - 8/30): dismorfismos faciais diversos como occipício plano, nariz pequeno, macrocrania, implantação baixa de orelhas, hipertelorismo, macroglossia

Musculoesqueléticas (10% - 3/30): malformação de membros (sindactilia, agenesia braço, encurtamento antebraço, pectus congênito)

Gastrointestinais (7% - 2/30): vício de rotação intestinal

Sistema Nervoso Central (7% - 2/30): síndrome de Dandy-Walker, agenesia de corpo caloso

Outras (7% - 2/30): fenda palatina

Quando comparados os grupos, constatou-se significância estatística no Grupo CC frente às seguintes variáveis: tendência a menores IG (p 0,030), peso de nascimento (p 0,002), percentil de adequação de PN para IG (p 0,004) e BP ao nascer (p 0,007). Apesar de não relevantes estatisticamente, houve tendência de prematuridade (p 0,053) e de espectro PIG (p 0,073) no grupo com cardiopatia. Não houve diferença quanto ao gênero (p 0,328) quando comparados os grupos.

O grupo de cardiopatas apresentou maiores chances de associação a outras MF (p 0,002 – OR 3,5 – IC95% 1,5-8,1) e de expressão de fenótipo sindrômico (p < 0,0001 – OR14,8 – IC95% 3,7-59,5).

Tipos de Cardiopatias Encontradas

Dentre as anomalias cardíacas encontradas, houve destaque para as relacionadas à obstrução da via de saída do coração esquerdo, presentes em 50% (15/30) dos pacientes, exemplificadas pelos casos de coartação de aorta (40%), interrupção de arco aórtico (7%) e Síndrome da hipoplasia do coração esquerdo (SHCE) (3%) (Tabela 18).

Tabela 18- Principais tipos de cardiopatias congênitas encontradas.

Cardiopatía congênita (defeito predominante)	n/N (%)	Defeitos associados
Coartação de aorta	12/30 (40%)	Drenagem anômala parcial de veias pulmonares, hipoplasia VE
Comunicação interventricular (CIV)	8/30 (27%)	
Defeito do septo atrioventricular (DSAV)	2/30 (7%)	1 parcial, 1 total
Interrupção do arco aórtico	2/30 (7%)	CIA (comunicação interatrial), hipoplasia VE
Atresia pulmonar com CIV	2/30 (7%)	
Atresia tricúspide	1/30 (3%)	
Dupla via de saída de VD (DVSVD)	1/30 (3%)	CIV e estenose pulmonar
Síndrome da hipoplasia do coração esquerdo (SHCE)	1/30 (3%)	
Drenagem anômala total de veias pulmonares	1/30 (3%)	Veia cava superior esquerda persistente

No Grupo CC, apenas 13% (4/30) dos pacientes foram submetidos a procedimento invasivo para abordagem da cardiopatía [3 pontes para futuras abordagens (*stent* em canal arterial, Blalock-Taussig modificado e bandagem de tronco pulmonar com ligadura do canal arterial) e um para correção total (correção de drenagem anômala total de veias pulmonares em seio coronário).

Todos os pacientes evoluíram a óbito, sendo 3 por choque séptico e um por choque cardiogênico, nenhum deles em período pós-operatório imediato. A Tabela 19 mostra a relação dos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca e a evolução apresentada.

Tabela 19- Evolução dos pacientes com cardiopatia congênita submetidos a intervenção cirúrgica cardíaca.

Caso	Tipo de cardiopatia congênita	Idade da correção cirúrgica cardíaca (dias)	Idade do óbito (dias)	Tipo de intervenção cirúrgica
1 (MIOF)	Hipoplasia de aorta ascendente, arco transversal e istmo; drenagem anômala parcial de veias pulmonares	27	116	Colocação de stent em aorta via cateterismo
2 (FCTB)	Atresia pulmonar com CIV e fístula coronário-cavitária	112	133	Blalock-Taussig modificado + Shunt sistêmico pulmonar
3 (MD)	Drenagem anômala total de veias pulmonares em seio coronariano, Veia cava superior e esquerda persistente (VCSPE) com drenagem em seio coronariano.	14	35	Correção de drenagem anômala total de veias pulmonares em seio coronariano, fechamento de CIA, ligadura de VCSPE, tromboendarterectomia em aorta e tronco pulmonar
4 (VRM)	Dupla via de saída de VD com CIV	120	376	bandagem de tronco pulmonar e ligadura do canal arterial

Características da Hérnia

Em relação às características da hérnia, 83% (25/30) dos casos foram à esquerda e 17% (5/30) à direita; 75% (21/28) apresentaram fígado intratorácico. Em dois casos não houve substrato suficiente em prontuário para avaliação do posicionamento hepático.

Aproximadamente 1/3 dos casos (27% - 8/30) fizeram a colocação do balão traqueal. Destes, 4 casos não tinham diagnóstico da cardiopatia no período antenatal, com ecocardiograma fetal normal (CIV pequenas e coartação de aorta), um tinha cardiopatia com diagnóstico antenatal, mas de bom prognóstico (CIV) e 3 tinham cardiopatias graves (DVSVD, drenagem anômala total de veias pulmonares e atresia tricúspide com CIV) sendo o procedimento indicado após discussão com equipe da Obstetrícia, da Cardiologia e familiares.

Não constatou-se relevância estatística em termos de lateralidade, presença de fígado intratorácico e colocação de balão traqueal quando comparados os grupos.

Índices Prognósticos

As medianas dos boletins de Apgar de 1º e 5º minutos foram 4 (1-8) e 8 (4-10) e dos escores SNAPPE-II e IO 24h, 52 (5-84) e 23,6 (5,4-69,5) respectivamente.

O Grupo CC apresentou piores pontuações nos índices SNAPPE-II (p 0,017) e IO 24h (p 0,020). Não houve diferença estatística quando comparados quanto aos boletins de Apgar de 1º e 5º minutos.

Uso de VMI e DVA

Todos os pacientes foram intubados na sala de parto. O tempo médio de intubação foi de 4,5 dias (menos de 24 horas completas a 376 dias). Quanto ao modo ventilatório, 83% (25/30) utilizaram VAFO, com tempo médio de uso de 2 dias (menos de 24 horas completas a 376 dias).

A totalidade dos RN recebeu DVA em algum momento da internação que não o alprostadil; 83% (25/30) receberam iNO e 73% (22/30) milrinone.

Quando confrontados os grupos, não houve diferença estatística quanto aos tempos de internação e de intubação, tampouco quanto à necessidade de DVA (p 0,071), porém notou-se relevância no Grupo CC quando analisado o uso de VAFO (p 0,014).

Correção Cirúrgica da Hérnia

Em relação à correção cirúrgica, 37% (11/30) dos casos realizaram reparo do defeito diafragmático. Dentre estes, 55% (6/11) necessitaram colocação de tela protética para fechamento do defeito. O tempo médio para realização do procedimento foi de 3 (2-13) dias. Apenas 1 caso apresentou saco herniário.

Não houve diferença estatística entre os grupos em termos de taxa de realização do procedimento, tempo para sua realização, presença de saco herniário ou colocação de tela.

Complicações Durante a Internação e Mortalidade

Observamos taxa de 60% (18/30) de complicações durante a internação no Grupo CC. As mais frequentes foram sepse (43% - 13/30), pneumotórax (23% - 7/30) e LRA (20% - 6/30). As demais estão relatadas na Tabela 20.

Não houve diferença estatística relacionada a presença de complicações de forma geral quando comparados os grupos. Especificamente, a ocorrência de LRA foi significativa no Grupo CC (p 0,026) e o Grupo NC apresentou maiores taxas de distúrbio de coagulação (p 0,002).

O tempo médio de internação foi de 5,5 dias (menos de 24 horas completas a 376 dias), sem diferença entre os grupos.

A taxa de mortalidade observada no Grupo CC foi de 83% (25/30). A presença da cardiopatia conferiu maior chance de mortalidade, com significância estatística (p 0,002 - OR 4,55 - IC95% 1,62-12,78). Nos casos com cardiopatias graves (a incluir os defeitos septais amplos), a taxa de mortalidade foi de 88% (21/24 – p 0,254), com tempo médio para o óbito de 2 dias (menos de 24 horas completas a 376 dias).

Não houve diferença estatística entre os grupos quanto à evolução ao óbito precoce.

Tabela 20- Variáveis clínicas nos casos de HDC com cardiopatia associada

Variável	Grupo Cardiopatas n / N total (%) ou Mediana (mínimo-máximo)	Grupo Não Cardiopatas n / N total (%) ou Mediana (mínimo- máximo)	Total n / N total (%) ou Mediana (mínimo- máximo)	Valor p
Dados maternos				
Idade materna (anos)	28 (17-47)	28 (16/42)	28 (16/47)	0,786 ^t
Antecedente de abortamento prévio	7/18 (39%)	18/72 (25%)	25/90 (28%)	0,239 ^q
Comorbidades prévias	8/30 (27%)	28/107 (26%)	36/137 (26%)	0,956 ^q
Tabagismo	5/30 (17%)	6/107 (6%)	11/137 (8%)	0,049^q
Comorbidades na gestação	11/30 (37%)	37/107 (35%)	48/137 (35%)	0,738 ^q
Diagnóstico, seguimento e nascimento				
Diagnóstico antenatal	30/30 (100%)	88/107 (82%)	118/137 (86%)	0,013^q
Seguimento no HCFMUSP	23/30 (77%)	81/107 (76%)	104/137 (76%)	0,913 ^q
Nascidos em hospital terciário (HCFMUSP)	30/30 (100%)	88/107 (82%)	118/137 (86%)	0,013^q
Partos cesáreas	24/30 (80%)	76/107 (71%)	100/137 (73%)	0,328 ^q

Continua...

Continuação

Características do RN				
Gênero masculino	22/30 (73%)	69/107 (64%)	91/137 (66%)	0,364 ^q
Idade gestacional (semanas)	37 (30,3-40)	38 (28,1-41)	37,7 (28,1-41)	0,030^{mw}
Prematuros (< 37 semanas)	14/30 (47%)	30/107 (28%)	44/137 (32%)	0,053 ^q
Peso de nascimento (gramas)	2485 (1100-3180)	2840 (1070-4160)	2780 (1070-4160)	0,002^{mw}
Adequação do PN para IG (percentil)	18,5 (1-80)	35 (<1 – 80)	31 (<p1-99)	0,004^{mw}
PIG (< p10)	8/30 (27%)	14/107 (13%)	22/137 (16%)	0,073 ^q
Baixo peso (< 2500 gramas)	16/30 (53%)	29/107 (27%)	45/137 (33%)	0,007^q
Malformações associadas (exceto cardíacas)	18/30 (60%)	32/107 (30%)	50/137 (36%)	0,002^q
Malformações maiores	6/30 (20%)	9/107 (8%)	15/137 (11%)	0,072 ^q
Fenótipo sindrômico	9/30 (30%)	3/107 (3%)	12/137 (9%)	<0,0001^f
Características da hérnia				
Lateralidade hérnia				
Esquerda	25/30 (83%)	90/107 (84%)	115/137 (84%)	0,918 ^q
Direita	5/30 (17%)	17/107 (16%)	22/137 (16%)	
Fígado intra-torácico	21/28 (75%)	58/107 (54%)	79/135 (58%)	0,065 ^q
Balão traqueal	8/30 (27%)	20/107 (19%)	28/137 (20%)	0,338 ^q
Índices prognósticos				
Apgar 1º minuto	4 (1-8)	5 (0-9)	5 (0-9)	0,320 ^t
Apgar 5º minuto	8 (4-10)	8 (0-10)	8 (0-10)	0,746 ^t
SNAPPE-II	52 (5-84)	37,5 (0-89)	40,5 (0-89)	0,017^{mw}
Melhor IO 24 horas de vida	23,6 (5,4-69,5)	10,4 (1,3-100)	14,3 (1,3-100)	0,020^{mw}
Correção cirúrgica da hérnia				
Taxa de correção	11/30 (37%)	58/107 (54%)	69/137 (50%)	0,090 ^q
Idade da correção (dias)	3 (2-13)	4,5 (1-49)	4 (1-49)	0,369 ^t
Colocação de tela	6/11 (55%)	21/58 (36%)	27/69 (39%)	0,253 ^q
Presença de saco herniário	1/11 (9%)	17/58 (29%)	18/69 (26%)	0,266 ^f
Evolução clínica				
Tempo de internação	5,5 (1 – 376) dias	17 (menos de 24 horas – 265) dias	16 (menos de 24 horas – 376) dias	0,780 ^t
Tempo de entubação	4,5 (1-376) dias	8 (menos de 24 horas - 167) dias	6 (menos de 24 horas - 376) dias	0,775 ^t
VAFO	25/30 (83%)	63/107 (59%)	88/137 (64%)	0,014^q
DVA (exceto alprostadil)				
Geral	30/30 (100%)	94/107 (88%)	124/137 (90%)	0,071 ^q
iNO	25/30 (83%)	66/107 (62%)	91/137 (66%)	0,026^q
Milrinone	22/30 (73%)	71/107 (66%)	93/137 (68%)	0,469 ^q
Complicações durante internação				
Geral	18/30 (60%)	77/107 (72%)	95/137 (69%)	0,209 ^q
Pneumotórax	7/30 (23%)	24/107 (22%)	31/137 (23%)	0,917 ^q
Distúrbio de coagulação	3/30 (10%)	43/107 (40%)	46/137 (33%)	0,002^f
Sepse	13/30 (43%)	52/107 (48%)	65/137 (47%)	0,610 ^q
LRA	6/30 (20%)	7/107 (6%)	13/137 (9%)	0,026^q
Convulsão	3/30 (10%)	9/107 (8%)	12/137 (9%)	0,725 ^f
PCR revertida	4/30 (13%)	11/107 (10%)	15/137 (11%)	0,741 ^f

Continua...

Continuação

Correção cirúrgica da hérnia				
Taxa de correção	11/30 (37%)	58/107 (54%)	69/137 (50%)	0,090 ^a
Idade da correção (dias)	3 (2-13)	4,5 (1-49)	4 (1-49)	0,369
Colocação de tela	6/11 (55%)	21/58 (36%)	27/69 (39%)	0,253 ^a
Presença de saco herniário	1/11 (9%)	17/58 (29%)	18/69 (26%)	0,266 ^f
Óbito	25/30 (83%)	56/107 (52%)	81/137 (59%)	0,002^a
Óbito precoce	13/30 (43%)	34/107 (32%)	47/137 (34%)	0,239 ^a
Tempo para o óbito	5,5 (1-376) dias	17 (menos de 24 horas - 265) dias	16 (menos de 24 horas - 376) dias	0,036^{mw}

7.3. Dados Ecocardiográficos nas Primeiras 72 Horas de Vida dos Pacientes com HDC sem Cardiopatia Associada

Identificamos 75 pacientes com HDC sem cardiopatia associada e com ecocardiograma precoce. Apresentamos na Tabela 21 as variáveis clínicas e ecocardiográficas estatisticamente significantes para o desfecho óbito. Nos Anexos 5 e 6, dispomos todas as variáveis clínicas e ecocardiográficas estudadas, com os respectivos valores de significância estatística.

Tabela 21- Variáveis clínicas estatisticamente significantes nos casos com HDC sem cardiopatia associada e ecocardiograma precoce

Variáveis	Sim n (%) ou M (\pm DP) ou Med (míni-máx)	Não n (%) ou M (\pm DP) ou Med (míni-máx)	N Total n (%) ou M (\pm DP) ou Med (míni-máx)	Valor p
Variáveis clínicas				
Características do RN				
Peso de nascimento (g)	2828 \pm 552	3078 \pm 422	75	0,030 ^t
Baixo peso				
<2500 g	11 (79%)	3 (21%)	14 (19%)	0,006 ^f
>2500 g	22 (36%)	39 (64%)	61 (81%)	
Malformações associadas				
Sim	14 (70%)	6 (30%)	20 (27%)	0,006 ^a
Não	19 (35%)	36 (65%)	55 (73%)	

Continua...

Continuação

Malformações maiores				
Sim	6 (100%)	0 (0%)	6 (8%)	0,006 ^f
Não	26 (38%)	43 (62%)	69 (92%)	
Índices prognósticos				
Apgar 1º minuto	4 (0-8)	7 (1-9)	75	<0,0001 ^{mw}
Apgar 5º minuto	8 (2-9)	9 (4-10)	75	<0,0001 ^{mw}
SNAPPE-II	47 (5-89)	13 (0-56)	65	<0,0001 ^{mw}
IO (melhor 24h)	30 (3,3-100)	3,9 (1,3-26,5)	67	<0,0001 ^{mw}
Presença de complicações				
Distúrbio de coagulação				
com distúrbio	20 (61%)	13 (39%)	33 (44%)	0,010 ^a
sem distúrbio	13 (31%)	29 (69%)	42 (56%)	
Uso de VAFO e DVA				
VAFO				
com VAF	32 (70%)	14 (30%)	46 (61%)	<0,0001 ^f
sem VAF	1 (3%)	28 (97%)	29 (39%)	
DVA				
com DVA	33 (50%)	33 (50%)	66 (88%)	0,004 ^f
sem DVA	0 (0%)	9 (100%)	9 (12%)	
iNO				
com iNO	33 (67%)	16 (33%)	49 (65%)	<0,0001 ^f
sem iNO	0 (0%)	26 (100%)	26 (35%)	
Milrinone				
com milrinone	30 (50%)	30 (50%)	60 (80%)	0,045 ^f
sem milrinone	3 (20%)	12 (80%)	15 (20%)	
Variáveis ecocardiográficas				
Escore Z de DDVE	-3,94 (-6,76 / -0,13)	-2,44 (-5,8 / +1,93)	-3,1 (-6,76 / +1,93)	0,008 ^{mw}
FEVE (%)	64 (20-95)	78,5 (29-93)	74 (20-95)	0,001 ^{mw}
Raiz aórtica (mm)	7 (4-11)	8 (6-11)	8 (4-11)	0,015
VTIp (cm)	6,62 (3,0-11,0)	7,8 (4,9-13,7)	7,5 (13-14)	0,031 ^{mw}
Ductal shunt				
1	1 (7%)	14 (93%)	15 (20%)	
2	2 (14%)	12 (86%)	14 (19%)	<0,0001 ^f
3	30 (65%)	16 (35%)	46 (61%)	
PSAP x PAS				
PSAP < 2/3 PAS	0 (0%)	8 (100%)	8 (10%)	
PSAP ≥ 2/3 PAS	12 (34%)	23 (66%)	35 (47%)	0,001 ^f
PSAP ≥ PAS	21 (66%)	11 (34%)	32 (43%)	

*SNAPPE-II: Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension II; IO: índice de oxigenação; VAFO: Ventilação de Alta Frequência Oscilatória; DVA: drogas vasoativas; iNO: óxido nítrico inalatório; DDVE: diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VTI: Velocity Time Integral, pulmonar; PSAP: pressão sistólica de artéria pulmonar; PAS: pressão arterial sistêmica.

Análise Multivarada

Para análise multivariada foram ajustados modelos de regressão logística para a variável indicadora óbito (sim/não), considerando as seguintes variáveis de acordo com critérios de relevância clínica e significância estatística: Baixo peso, Apgar 5ºminuto, MF associadas, SNAPPE-II, IO 24h, Distúrbio de coagulação, escore Z de DDVE, FEVE, VTIp, *Ductal shunt* e PSAP/PAS.

Para a seleção das variáveis, foi considerado o método *backward*, no qual ajustamos o modelo com todas as variáveis e em cada passo do método, a variável com o maior valor p foi eliminada até restarem apenas as variáveis significativas (valor p <0,05). Assim, foram eliminadas as variáveis na seguinte ordem: *Ductal shunt*; VTIp; escore Z de DDVE; Apgar 5ºminuto; FEVE; PSAP/PAS; SNAPPE-II; MF associadas; Baixo peso, restando no modelo final: **IO 24h** e **Distúrbio de coagulação**. O modelo final é apresentado na Tabela 22.

Tabela 22- Ajuste do modelo final para a variável indicadora “óbito”.

	Coeficiente	Erro padrão	valor p	OR	IC 95%	
Intercept	-2,803	0,736	0,00014			
IO (melhor 24h)	0,144	0,043	0,00095	1,154	1,060	1,257
Distúrbio de coagulação (sim)	1,639	0,711	0,02108	5,153	1,279	20,758

Para interpretar o efeito das variáveis, consideramos a razão de chances (OR) pontual e estimativa intervalar (IC95%). Notamos que para cada aumento de uma unidade em IO 24h, há um aumento em 15% na chance de óbito (OR=1,15 e IC95%: 1,060; 1,257), fixado o status de Distúrbio de coagulação. Ainda, um indivíduo com Distúrbio de coagulação tem 5 vezes mais chance de

óbito quando comparado a um indivíduo sem distúrbio de coagulação (OR=5,15 e IC95%: 1,279; 20,758), fixado o valor de IO 24h.

Com base nos coeficientes da Tabela 21, a probabilidade estimada de óbito é dada por:

Probabilidade de óbito estimada

$$= \frac{\exp(-2,803 + 0,144 * IO\ 24h + 1,639 * coagulacao)}{1 + \exp(-2,803 + 0,144 * IO\ 24h + 1,639 * coagulacao)}$$

O Gráfico 9 ilustra a probabilidade de óbito a depender do valor de IO 24h e da presença de distúrbio de coagulação.

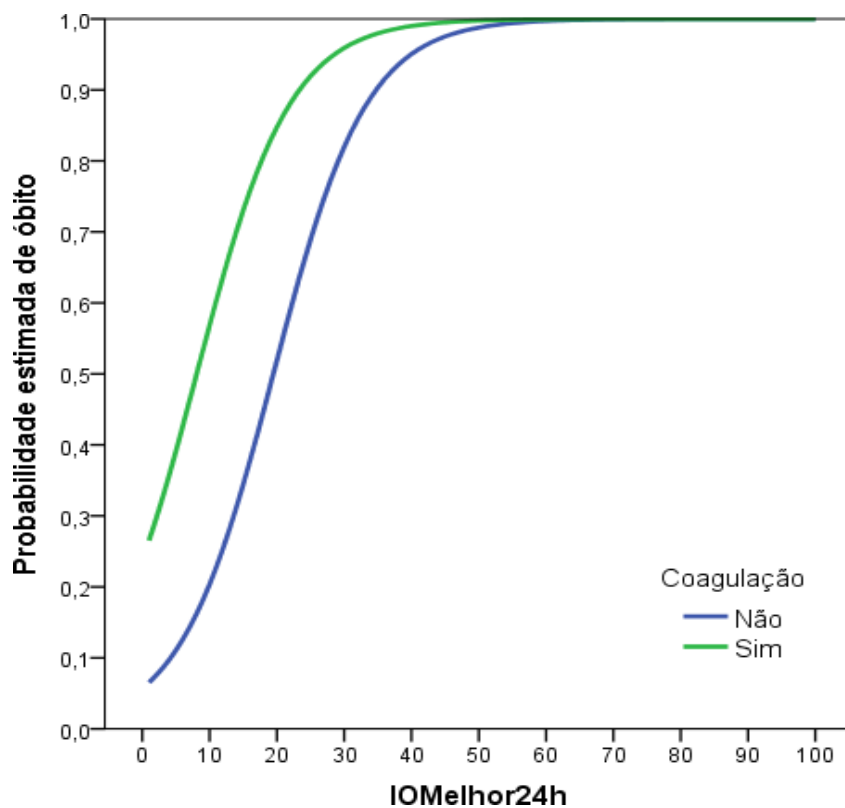


Gráfico 9- Gráfico da probabilidade de óbito a depender da presença de Distúrbio de coagulação e do valor de IO 24h.

8. DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou características relacionadas ao prognóstico de pacientes com HDC por meio da análise de fatores pós-natais de 137 indivíduos num período de 11 anos. Apreciamos também a subpopulação com HDC e cardiopatia congênita associada, de forma a analisar aspectos clínicos pós-natais, comparando-os com o grupo sem tal condição. Nos casos sem cardiopatia, consideramos a seleção daqueles que haviam realizado ecocardiograma precoce, a fim de avaliar parâmetros morfofuncionais relativos à interação cardiopulmonar, analisando e conjecturando-os a dados clínicos frente ao desfecho óbito.

A progressão dos avanços tecnológicos obtidos desde o período antenatal até o cuidado neonatal permitiu a otimização da sobrevida do RN com HDC, entretanto não foi suficiente para reduzir a mortalidade de forma importante (Oh et al., 2018). O porquê desta afirmativa poderia ser explicado pela evidente alta complexidade e interação de características relacionadas à evolução destes RN, que caracterizam a doença como uma síndrome, na qual a amplitude de apresentações determina a perspectiva para cada paciente e dificulta a padronização da abordagem do tratamento (Terui et al., 2017).

Em nossa prática clínica constatamos tal aposição ao observamos a expressão diametral da doença. Em um extremo, RN sem dismorfismos aparentes e muitas vezes com diagnóstico pós-natal que, frente a condução clínica, propostas terapêuticas e procedimento cirúrgico adequados têm boa evolução, com alta hospitalar e mínimas sequelas. Em outro, há aqueles com diagnóstico antenatal precoce, múltiplas MF e síndromes associadas que, desde o início de vida e a despeito dos esforços da equipe multidisciplinar e terapêutica bem indicada, fatalmente evoluem ao óbito.

A estratificação destes casos é interessante no sentido de aprimorar a condução clínica da equipe multidisciplinar, protocolizar o cuidado a estes pacientes e melhorar a abordagem com a família, estabelecendo mais bases para a adoção de metas terapêuticas e perspectivas de prognóstico.

O diagnóstico antenatal auxilia a condução destas gestações, com possibilidade de encaminhamento a centros terciários de saúde, onde pode-se considerar a intervenção fetal com a passagem do balão traqueal e o planejamento do nascimento do RN com a infraestrutura preconizada e os devidos cuidados de uma equipe com *expertise* na doença (Cordier et al., 2020; Aihole, 2021). Também é de grande importância a identificação de fatores que possam contribuir para o aconselhamento familiar frente ao possível desfecho do RN (Leeuwen & Fitzgerald, 2014; Oluyomi-Obi et al., 2017).

Apesar de nenhum índice antenatal isoladamente ser capaz de determinar a gravidade e o prognóstico da doença, é fato que a identificação de fatores pré-natais associados é primordial e participa de um cenário modelo para a condução do RN com HDC (Le et al., 2012). Entretanto, sabemos que em países emergentes e continentais como o nosso, o cuidado especializado e protocolar a estas gestantes muitas vezes é heterogêneo, havendo perda de diagnóstico e dificuldade na obtenção de dados importantes no período pré-natal, com dificuldade de estabelecer intervalos adequados para intervenção intraútero, programação de transferência a centros especializados, realização de estudos e, principalmente, fornecimento de dados que poderiam contribuir para melhor definição das perspectivas de vida na doença.

Neste contexto, a identificação de fatores pós-natais pode ser útil e, de

acordo com alguns autores, apresentar resultados similares em relação à predição de sobrevida e uso de ECMO quando comparados aos fatores antenatais (Werner et al. 2015).

Em nosso estudo optamos por avaliar apenas fatores pós-natais relacionados à mortalidade, não considerando aqueles frequentemente utilizados no período antenatal, como LHR, LHR o/e, devido a disparidade da padronização da descrição de tais índices em prontuário, temporalidade da implementação do protocolo de HDC no serviço (a vigorar de forma atualizada a partir de 2010) e variedade dos momentos de admissão e seguimento das gestantes.

A complexidade do cuidado do RN com HDC exige na maioria das vezes suporte ventilatório avançado, reparo cirúrgico com equipe familiarizada com a doença e eventualmente ECMO. Desta forma, o nascimento em um centro terciário mostra-se relevante para aumentar as chances de sobrevida, sendo preferível ao transporte pós-natal e garante que o acesso preconizado a estes pacientes seja imediato (Carmichael et al., 2020). Estima-se que apenas 40- 50% do total de casos de RN com HDC conseguem chegar a um centro terciário e as taxas de sobrevivência mostram-se proporcionais à transferência para estes centros (Aihole et al., 2018). Nossas taxas de transferência foram semelhantes às encontradas em literatura, assim como as de nascimento em centros especializados. O nascimento na Instituição viabilizou o imediato início de protocolos desde a sala de parto, promovendo visão mais clara e organizada para a condução clínica, além de tornar possível, desde o momento inicial, a identificação de fatores contribuintes para a expectativa do prognóstico destes RN.

Notamos, entretanto, melhor sobrevida dos pacientes nascidos fora da

Instituição, em serviços de baixa complexidade (85% dos casos externos x 50% internos). Apenas um dos casos externos possuía diagnóstico antenatal. O porquê desta contrariedade poderia ser explicado pelo fato de que o diagnóstico no período pré-natal e o quanto antes ele é realizado pode refletir a identificação de RN potencialmente mais graves, com grandes defeitos diafragmáticos e com consequente pior desenvolvimento pulmonar, associado a maior taxa de coexistência de outras MF, fatores que promoveriam o encaminhamento destas gestantes para serviços de maior complexidade (Wang et al., 2019). Observamos também que nos casos com diagnóstico antenatal, além de maior mortalidade, houve maiores chances de nascimento prematuro, baixo peso ao nascer, presença de cardiopatia associada e de fígado intratorácico, o que endossaria tal teoria (Tabela 23).

Tabela 23- Principais características associadas ao diagnóstico antenatal em RN com HDC

Variável	Diagnóstico antenatal			Valor p
	sim n (%)	não n (%)	Total N (%)	
Óbito				
Presente	79 (67%)	39 (33%)	118 (86%)	<0,0001^f
Ausente	2 (10%)	17 (90%)	19 (14%)	
Prematuridade				
Presente	44 (100%)	0 (0%)	44 (32%)	<0,0001^f
Ausente	74 (80%)	19 (20%)	93 (68%)	
Baixo peso ao nascer				
Presente	43 (96%)	2 (4%)	45 (33%)	0,033^f
Ausente	75 (81%)	17 (19%)	92 (67%)	

Continua...

Continuação

Malformações associadas (geral)				
Presentes	47 (94%)	3 (6%)	50 (36%)	0,070 _f
Ausentes	71 (82%)	16 (18%)	87 (64%)	
Cardiopatia associada				
Presente	30 (100%)	0 (0%)	30 (22%)	0,013^f
Ausente	88 (82%)	19 (18%)	107 (78%)	
Fígado intratorácico				
Presente	74 (94%)	5 (6%)	79 (58%)	0,004^g
Ausente	40 (75%)	13 (25%)	53 (42%)	

Nos últimos anos, a FETO demonstrou sua importância na abordagem do paciente com HDC como procedimento minimamente invasivo responsável pelo acúmulo de fluido pulmonar nos pulmões fetais, objetivando o aumento da pressão brônquica e consequente estímulo da proliferação celular e aumento do espaço alveolar. Além disso, acredita-se que os fluidos acumulados poderiam conter fatores de crescimento necessários para o desenvolvimento pulmonar (Macchini et al., 2020). Apresentando como as mais conhecidas repercussões o aumento da sobrevida nos casos graves e maiores chances de prematuridade, ainda possui indicação e resultados inexatos na literatura (Perrone & Deprest, 2021).

Apesar de indicada predominantemente para os casos de HDC isolada, i.e., sem MF coexistentes, tem-se a expectativa de expansão de seu uso com a inclusão de outras anomalias, já que cerca de 25% dos fetos com HDC apresentam-nas, a exemplo das cardíacas (Seravalli et al., 2017). Em nossa casuística, a colocação do balão traqueal não apresentou significância em termos de sobrevida, porém seria necessário melhor estratificar tais pacientes quanto à gravidade, com maior padronização de parâmetros pré-natais e de

fatores clínicos correlacionados para discernir tal constatação.

No caso dos cardiopatas, optou-se pela colocação do balão em 3 casos de HDC de mau prognóstico associada a cardiopatia grave. O procedimento foi indicado após discussão entre familiares e equipes da Obstetrícia e Cardiologia Infantil. Considerando tais casos como exceção à regra, questionamos o benefício da técnica para pacientes com prognóstico reservado, mas ponderamos se outros, portadores de outras MF e cardiopatias de melhor prognóstico (ex. CIV) se enquadrariam na perspectiva de ampliação do quadro de indicações da colocação do dispositivo.

Principais características clínicas

Em relação a IG e melhor via de parto para o nascimento do RN com HDC, há controvérsia nos dados da literatura (Snoek et al., 2016a). Quanto à IG, a mortalidade parece reduzir com seu avanço, assim como demonstrado por Hutcheon et al. (2010), cujo estudo constatou taxas de mortalidade neonatal e infantil de 25 e 36% com 37 semanas, comparadas a 17 e 20% com 40 semanas de gestação, respectivamente. Não há evidências que privilegiem a via obstétrica em relação à vaginal, desde que haja acesso pronto a centro especializado no cuidado da doença (Lakshminrusimha & Vali, 2018). Observamos que a realização de cesarianas eletivas próximo a 38-39 semanas garantiu melhor programação do nascimento destes RN, evitando o nascimento em centros de baixa complexidade e também o transporte a longas distâncias ou transferências impedidas pela instabilidade clínica do RN.

Dentre as características dos RN, encontramos pontos em comum com a literatura no que diz respeito à predominância do gênero masculino, maior associação ao óbito com menores IG e menores pesos de nascimento.

A predominância do sexo masculino na doença (Berlit et al., 2012; Paoletti et al., 2020) é descrita na literatura. O porquê desta predominância ainda não foi esclarecido e não há evidências que correlacionem o gênero à melhor ou pior sobrevida (Berlit et al., 2012). Todavia, em nossa análise notamos maior chance de óbito para o sexo feminino, sem associação estatística a quaisquer características clínicas específicas estudadas. Maiores estudos poderiam auxiliar no esclarecimento de tal fato.

A tendência a menores IG e PN, em especial os classificados como prematuros e BP, demonstrou relação positiva com o aumento da mortalidade, assim como observado por outros autores (Bouchghoul et al., 2015; Bouchghoul et al., 2021). Menores PN foram inclusive relevantes estatisticamente em nossa análise multivariada.

A relevância de tais fatores é importante e já foi inclusive colocada como componente de escores prognósticos clínicos na doença (Brindle et al., 2014; Daodu & Brindle, 2017; Cochius-den et al., 2020). A sobrevida parece diminuir quanto menor a idade gestacional possivelmente pela gravidade da hipoplasia e hipertensão pulmonares, com eventual déficit na produção de surfactante em pulmões patológicos e com uma dinâmica cardíaca precária, seja por possível alteração anatômica, seja pelas consequências geradas pela compressão das vísceras abdominais (Tsao et al., 2010). O BP, além de relacionado a menores IG *per se*, também poderia estar associado junto à prematuridade a maior

prevalência de anormalidades cromossômicas e coexistência de outras MF (Lin et al., 2007; Tsao et al., 2010).

Em nosso estudo, reiteramos tais afirmações, ao observarmos que tanto os prematuros, quanto os RN com BP apresentaram, além de maiores taxas de mortalidade, maiores taxas de diagnóstico antenatal e de associação a cardiopatias congênitas. As taxas de mortalidade nestes grupos foram expressivamente elevadas, sendo 87% nos RN de BP e 98% nos prematuros abaixo de 34 semanas ($p < 0,0001$ e $p 0,036$, respectivamente). O subgrupo de pacientes com BP em especial demonstrou também maior prevalência de fenótipo sindrômico e de associação a MF consideradas como maiores. Os Gráficos 10 e 11 demonstram as variáveis clínicas estatisticamente significantes frente a associação da prematuridade e do BP nos RN com HDC da casuística.

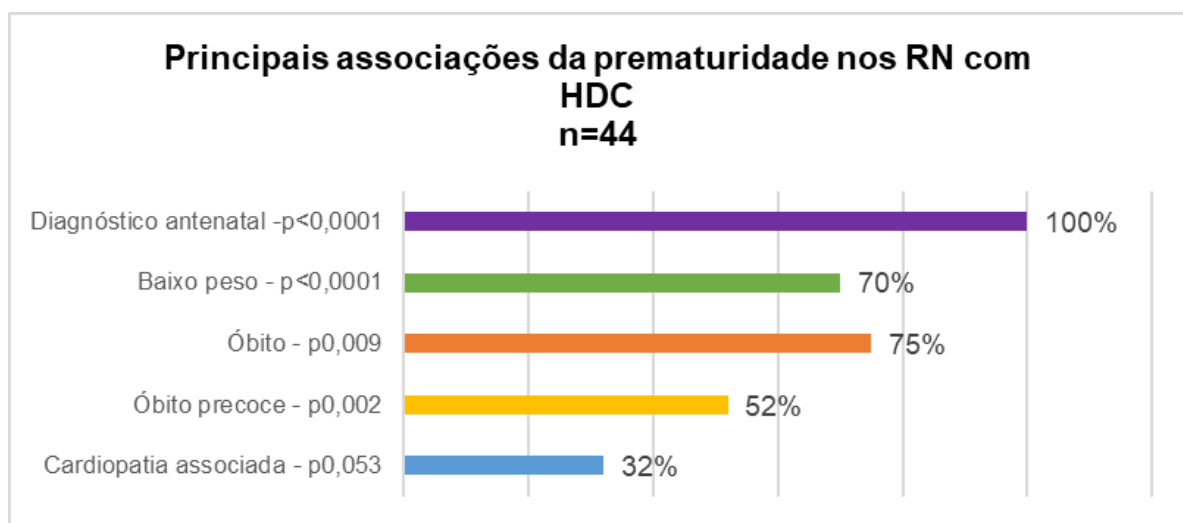


Gráfico 10- Principais variáveis clínicas estatisticamente significantes associadas à prematuridade.

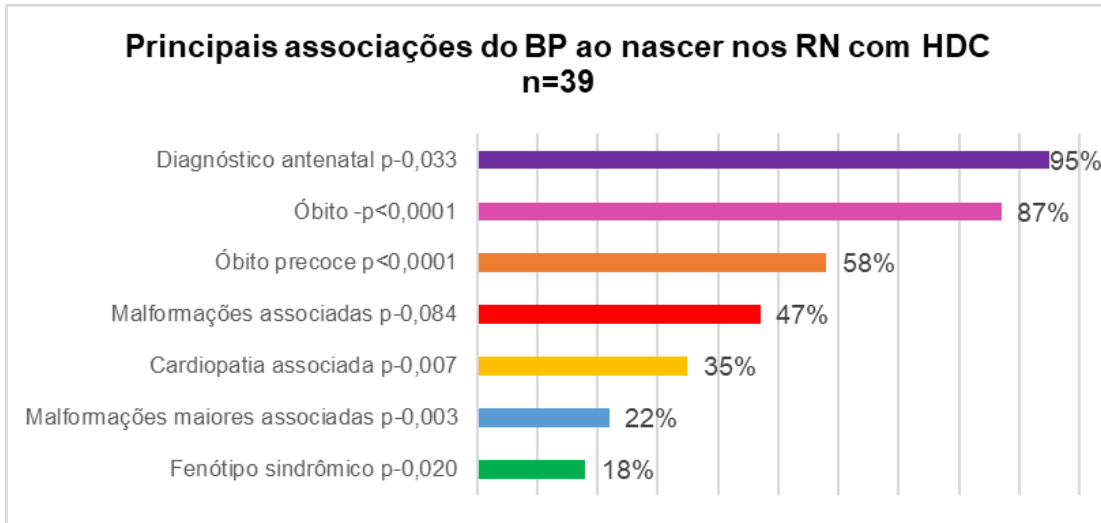


Gráfico 11- Principais variáveis clínicas estatisticamente significantes associadas ao baixo peso ao nascer.

Dentre os fatores que tanto podem ser identificados no período antenatal quanto no pós-natal e que são considerados expressivos no prognóstico destes pacientes, estão a presença de fígado intratorácico, a lateralidade da hérnia e a identificação de MF associadas.

Por décadas a presença do fígado intratorácico foi reconhecida como importante característica relacionada ao pior desfecho na HDC. Em 1990, Harrison et al. relataram 100% de mortalidade em fetos com tal particularidade. Presente em cerca de metade dos pacientes com HDC à esquerda, tende a ocorrer nos casos com defeitos maiores e está associada a um maior grau de hipoplasia pulmonar quando comparada a pacientes sem tal condição. É também um fator preditivo para a necessidade de colocação de tela para reparo do defeito diafragmático (Jancelewicz et al., 2019; Aydin et al., 2019). Já foi demonstrado que mesmo casos com herniações hepáticas pequenas influenciam negativamente o desfecho, sendo importante considerar uma estimativa mais peculiar da porcentagem de massa hepática no tórax através

de exames associados, como RNM. Em nossa casuística, a presença do fígado intratorácico, independente da lateralidade, apresentou impacto na mortalidade mas quando avaliada isoladamente nos casos à esquerda não teve significância estatística, o que sugere que outros fatores também podem estar associados à contribuição da maior gravidade (Tabela 24).

Tabela 24- Relevância estatística da associação de fígado intratorácico e óbito nos casos com HDC com defeito à direita e à esquerda e especificamente com o defeito à esquerda

Variável	Óbito		Total N (%)	Valor p
	sim n (%)	não n (%)		
Fígado intra-torácico (E+D)				
Presente	53 (67%)	26 (33%)	79 (58%)	<0,013^a
Ausente	24 (45%)	29 (55%)	53 (42%)	
Fígado intra-torácico (E)				
Presente	35 (60%)	23 (40%)	58 (53%)	0,091^a
Ausente	23 (44%)	29 (56%)	52 (47%)	

Em nossa população a HDC à direita ocorreu em 16% dos casos. Apesar da controvérsia em literatura sobre a maior mortalidade nestes casos, em nossa prática foi evidente a pior evolução nos casos à direita. Não houve diferença estatística porém quando comparadas as demais características dos RN como prematuridade, PN, MF de forma geral e cardiopatias associadas, tampouco em relação aos índices prognósticos neonatais estudados. O porquê do notado aumento da mortalidade destes casos ainda não foi esclarecido. Especula-se se pressões de artéria pulmonar e grau de hipoplasia pulmonar sejam mais pronunciados nestes pacientes, quando comparados aos de localização esquerda. São necessários mais estudos para elucidar tal disparidade (Fisher et al., 2008; DeKoninck et al., 2015; Sperling et al., 2018).

A coexistência de MF na HDC e a sua expressão no incremento da mortalidade destes pacientes é também outro fator bem descrito em literatura e que se mostrou relevante em nossa análise (Hedrick, 2013; Hinton et al., 2017). Quase metade dos casos apresentaram algum tipo de MF associada, com destaque para as genitourinárias e cardíacas. Tanto a presença de MF de forma geral quanto a presença de fenótipo sindrômico contribuíram para o óbito, aumentando suas chances de forma relevante, com taxas de mortalidade de 78% e 92%, respectivamente.

O Destaque para as Cardiopatias

Dentre o grupo de MF associadas à HDC, nos chamou a atenção a relevância da participação das cardiopatias. Observamos dados condizentes com as descrições de autores estudiosos sobre o tema, como Graziano (2005), com frequências semelhantes às encontradas na literatura (22% vs 22%, respectivamente). Enquanto exista uma prevalência em torno de 0,3-0,8% de cardiopatias congênitas no total de nascidos-vivos na população, na HDC este número pode chegar a ser 20 vezes maior (Graziano, 2005). Além disso, interessantemente observa-se uma tendência ao aparecimento de cardiopatias obstrutivas do coração esquerdo nestes pacientes (Graziano, 2005; Menon et al., 2013). Em nosso estudo, também constatamos esta maior incidência, com metade dos nossos casos com lesões obstrutivas à esquerda, com destaque para coartação de aorta (40%) (Gráfico 12). Em estudos previamente publicados, a mesma tendência foi observada, sendo a Síndrome da Hipoplasia do Coração Esquerdo (SHCE) 100 vezes e a obstrução de arco aórtico 75 vezes mais prevalentes que na população geral (Graziano, 2005). A etiologia

para tal supremacia também não é clara, com hipóteses baseadas em teorias mecânicas, por falha no enchimento de câmaras esquerdas por limitação de fluxo sanguíneo decorrente da compressão das vísceras abdominais herniadas à esquerda no tórax (localização mais frequente do defeito diafragmático) ou bioquímicas, pela diferença entre padrões de morte de células embrionárias implicadas na patologia da doença (Losty et al., 1998). Nesta linha de pensamento, poderíamos também estender tais teorias ao notarmos a maior tendência de fígado intratorácico nos casos de lateralidade à esquerda nos casos de HDC com cardiopatia observados (70% vs 48%), apesar da ausência de significância estatística.

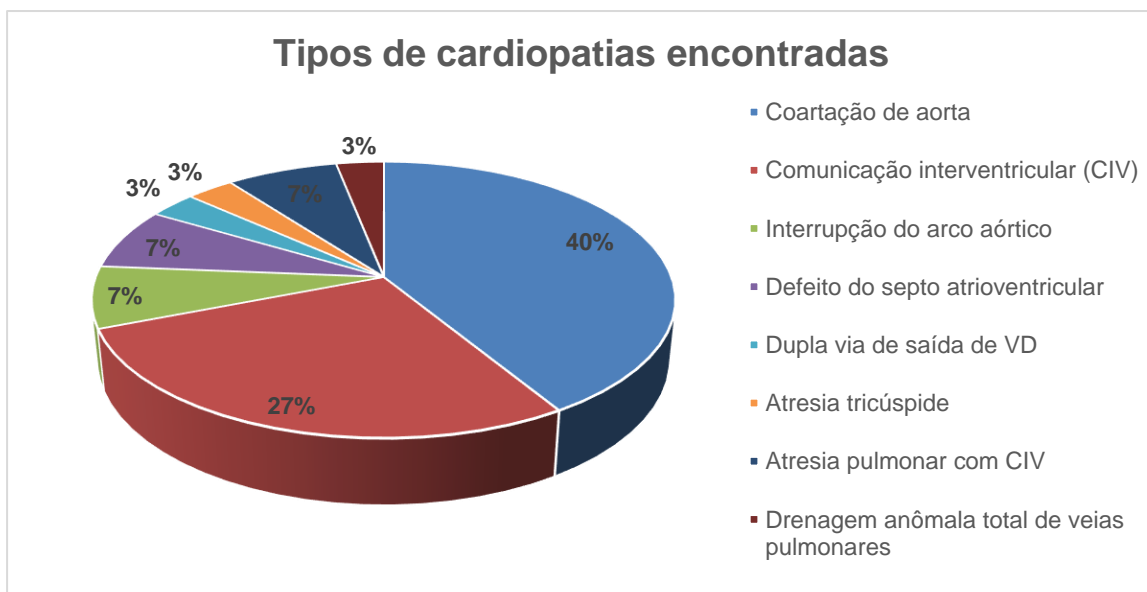


Gráfico 12- Tipos e frequência das cardiopatias congênitas encontradas na casuística

A associação entre cardiopatia congênita e HDC está relacionada a taxas de sobrevida significativamente menores, especialmente nos casos de cardiopatias complexas ou univentriculares (Cohen et al., 2002; Graziano,

2005; Lin et al., 2007; Gray et al., 2013; Montalva et al., 2019). Em nossa casuística, observamos que a presença da cardiopatia conferiu uma taxa de 83% de mortalidade, comparada a 52% no grupo controle e 4,5 vezes mais chance de óbito, com elevação da taxa de mortalidade para 88% nos casos de cardiopatias graves, a incluir os defeitos septais amplos.

Fisiopatologicamente, acredita-se que grande parte desta contribuição na piora do prognóstico destes pacientes seja explicada pelo agravo de um coração morfológicamente alterado, com funcionamento ventricular prejudicado e calibres arteriais pulmonares muitas vezes reduzidos (Graziano, 2005), que não se adapta e não tolera as elevadas e oscilantes pressões pulmonares vigentes no contexto de uma doença associada a um sistema cardiopulmonar também funcional e estruturalmente alterado (Patel & Kipfmueller, 2017).

Além disso, outras características que podem contribuir para um pior desfecho foram observadas nesta população.

A taxa de tabagismo materno foi significativamente maior no grupo com cardiopatia. A associação entre MF congênitas e tabagismo materno ativo já foi bem estabelecida, com realce para o risco aumentado de defeitos cardíacos, genitourinários, encurtamento de membros e fenda palatina (Zheng et al., 2019). O aumento da probabilidade de desenvolvimento da doença frente a exposição fetal ao tabagismo já foi descrito em literatura, assim como o consumo de álcool periconcepcional e a obesidade pré-gestacional. Uma das

prováveis explicações para tal afirmação seria devido às elevadas concentrações de toxinas presentes no cigarro, como o cádmio, componente classificado como carcinogênico pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer, que poderiam conferir potencial teratogênico para o desenvolvimento da patologia (Ramakrishnan et al., 2019).

O nascimento prematuro já foi relacionado à maior probabilidade de anormalidades cromossômicas e grandes defeitos cardíacos (Tsao et al., 2010). Em nosso estudo, afirmamos tais achados com 32% dos prematuros com alguma cardiopatia associada. Além disso, o grupo de cardiopatas teve maior frequência de indivíduos com menores IG, PN, coexistência de MF extra-cardíacas e fenótipo sindrômico (Tabela 16).

Há maior incidência de anomalias congênitas em RN portadores de grandes MF, incluindo a HDC (Sweed & Puri, 1993; Fauza & Wilson, 1994). A associação entre cardiopatia e HDC representa o resultado de uma expressiva anormalidade de desenvolvimento. Hipoplasia pulmonar, remodelamento vascular alterado e um sistema cardiopulmonar modificado estrutural e funcionalmente, combinados a outras MF, desafiam a condução e as perspectivas para estes pacientes (Lin et al., 2007), podendo conferir-lhes um desfecho letal (Hedrick, 2013; Hinton et al., 2017), como observado em nosso estudo.

Não notamos, entretanto, diferença estatística em relação à mortalidade quando agregados outros tipos de MF à presença da cardiopatia, o que sugere que esta por si só, já seja considerada isoladamente como fator suficiente para o mau prognóstico (Tabela 25).

Tabela 25- Comparação das taxas de mortalidade e significância estatística de acordo com a presença ou ausência de MF associadas no Grupo com Cardiopatia associada

Óbito	Grupo com Cardiopatia + outras MF N (%)	Grupo com Cardiopatia SEM outras MF N (%)	Total N (%)	Valor p
Não	3 (17%)	2 (17%)	5 (17%)	1,00
Sim	15 (83%)	10 (83%)	25 (83%)	

Em uma análise alternativa, quando agregamos a presença de MF à HDC (Grupo com HDC isolada vs Grupo com HDC + cardiopatia sem outras MF vs Grupo com HDC + cardiopatia + MF extra-cardíacas associadas) constatamos significância estatística com impacto na mortalidade (p 0,001) (Tabela 26).

Tabela 26- Comparação das taxas de mortalidade e significância estatística de acordo com o incremento de MF associadas

Óbito	Grupo com HDC isolada n (%)	Grupo com HDC + Cardiopatia SEM outras MF n (%)	Grupo com HDC + Cardiopatia + MF extra- cardíacas n (%)	Total N (%)	Valor p
Não	43 (57%)	2 (17%)	3 (17%)	48 (46%)	0,001
Sim	32 (43%)	10 (83%)	15 (83%)	57 (54%)	

Quando acrescentado um quarto grupo à comparação, com HDC e MF extra-cardíacas, sem cardiopatia, houve aumento do nível de significância estatística, com $p < 0,0001$ (Tabela 27), ou seja, quando agregadas múltiplas MF à doença, o risco de morte se eleva.

Tabela 27- Comparação das taxas de mortalidade e significância estatística subdividindo os grupos em relação à presença de MF extra-cardíacas e cardíacas

Óbito	Grupo com HDC isolada n (%)	Grupo com HDC + MF extra-cardíacas SEM Cardiopatia n (%)	Grupo com HDC + Cardiopatia SEM outras MF n (%)	Grupo com HDC + Cardiopatia + MF extra-cardíacas n (%)	Total N (%)	Valor p
Não	43 (57%)	8 (25%)	2 (17%)	3 (17%)	56 (41%)	<0,0001
Sim	32 (43%)	24 (75%)	10 (83%)	15 (83%)	81 (59%)	

Não se sabe exatamente qual a via em comum que explique a coexistência de malformações. Possivelmente variantes genéticas prejudiciais que causam a doença possuam efeitos pleiotrópicos no desenvolvimento de outros órgãos, levando à associação e incremento da complexidade e gravidade inerentes a cada caso (Kardon et al., 2017; Qiao et al., 2020).

Em nosso estudo, menos da metade dos pacientes tiveram cariótipo coletado e em apenas 3 casos foram identificadas alterações. Estudos demonstraram que as alterações observadas em tal exame ocorram em apenas 10% dos casos e que somente 3-10% dos pacientes com HDC tenham um diagnóstico sindrômico definido, o que condiz com o subdiagnóstico das alterações genéticas envolvidas (Yu, 2020). O desafio para tal afirmativa é identificar possíveis variantes genéticas, visto que genes de risco já estabelecidos contribuem para apenas uma pequena parte dos casos (~20%) (Kardon, 2017; Qiao, 2020).

Além disso, a ampla variedade e complexidade fenotípicas observadas sugerem que mais do que um componente genético isolado, exista uma combinação de múltiplos fatores que, em um dado momento embrionário,

levam ao aparecimento da patologia. A teoria “*multiple hit*” destaca assim uma coerente e possível interface entre genética, epigenética e ambiente (Grisaru-Granovsky et al., 2009). Mutações genéticas envolvidas tanto atuantes por si só ou como parte da interação entre genes e entre gene-ambiente possivelmente serão identificadas no futuro e o estudo dos genes envolvidos poderá determinar se representam diferentes ramos etiológicos da doença com vias de sinalização semelhantes e se poderão contribuir na providência de meios para terapêutica específica (Pober, 2007).

A presença de múltiplas MF congênitas pode influenciar na decisão de diferentes abordagens para o paciente, tanto feitas pela equipe de saúde, quanto pela família. Isto se aplica cronologicamente desde o momento antenatal em que, em alguns países, pode ser considerada a interrupção da gestação (Lin et al., 2007) e em países como o nosso possa ser iniciado seguimento precoce da gestante, preparando-a para o possível mau desfecho, de modo a se considerar medidas pertinentes em evitar-se a distanásia do RN.

Evolução Clínica

Sabe-se que a maioria dos pacientes com HDC requer suporte ventilatório invasivo ao nascimento devido a insuficiência respiratória secundária à HP e alterado crescimento vascular pulmonar antenatal. Apesar de determinadas práticas como medidas relativas a *gentle ventilation* serem de consenso prático nestes pacientes, a abordagem padronizada em termos ventilatórios, principalmente no que diz respeito ao melhor modo ventilatório inicial, ainda não foi definida na literatura. A escolha entre VAFO e VMC ainda é controversa dada a variedade de suas indicações de acordo com diferentes

protocolos, aparelhos e recursos disponíveis em cada centro (Fuyuki et al., 2021).

Estudos retrospectivos realizados em centros únicos descrevem o sucesso da VAFO como melhor modo ventilatório na HDC. Em teoria, a VAFO permite melhores trocas gasosas e minimiza a lesão pulmonar nos pulmões hipoplásicos devido a pressurização mais homogênea e baixos volumes correntes, evitando o volutrauma (Yang et al., 2021).

Um dos poucos estudos multicêntricos randomizados realizados na área e que gerou grandes expectativas para definição da escolha do melhor modo ventilatório foi o VICI-trial. Encerrado antecipadamente por motivos logísticos e financeiros, incluiu 171 neonatos com HDC em um período de 5 anos e relatou semelhança entre os modos quanto aos desfechos de morte ou displasia broncopulmonar (DBP) (VMC 45% vs. VAFO 54%, OR 0.62, 95% CI: 0.25– 1.55, P=0.31) (Snoek et al., 2016b).

Em nosso serviço, a VAFO é utilizada como falha à VMC, manutenção do IO >20 a despeito do uso de iNO (20 ppm) e/ou PaCO₂>60 mmHg. Apesar de termos constatado em nossa casuística que o uso da VAFO esteve relacionado à mortalidade, inferimos que não é o modo ventilatório por si que agregou o pior desfecho aos pacientes, mas sim o fato de ter sido indicado para aqueles mais graves. Comparável a tal aposição, o VICI-trial demonstrou que o grupo de RN que utilizou a VAFO também foi mais frequentemente tratado com iNO, DVA de forma geral e ECMO, assim como teve MAP iniciais mais elevadas quando equiparado ao grupo VMC (Snoek et al., 2016b).

Associada a disfunção cardíaca, a HP é considerada um pilar crucial causador da morbimortalidade do paciente com HDC. Decorrente do

desenvolvimento anormal da vasculatura pulmonar embasado no aumento do remodelamento, redução densitária e alterada responsividade vasculares, tem diferentes vias fisiopatológicas implicadas associadas a distintos alvos terapêuticos (Yang et al., 2021).

Dentre as DVA mais comumente utilizadas neste contexto está o iNO. Considerado como terapia promissora no tratamento da HP na doença, é proposta terapêutica comum em UTIN, porém seus reais benefícios na HDC ainda são fato controverso na literatura (Putnam et al., 2016; Yang et al., 2021). Em revisão do banco de dados do CDHSG (*Congenital diaphragmatic hernia study group*), notou-se associação do uso de iNO ao óbito, com aumento de 15% na taxa absoluta de mortalidade (IC95%: 0.1–0.2). Seu uso pode levar a um aumento do retorno venoso pulmonar, que precipitaria a falência cardiopulmonar em um VE já comprometido em termos de tamanho e função, como é o caso dos pacientes com HDC. Além disso, possui a limitação da falta de resposta em alguns pacientes (Yang et al., 2021). Em contrapartida, outros autores notaram respostas benéficas com seu uso. Herich et al. (2019) notaram melhora da oxigenação em 31% dos 265 RN com HDC avaliados, além de redução nas taxas de mortalidade e uso de ECMO no grupo dos pacientes respondedores à terapia. De forma semelhante, Lawrence et al. (2020) também constataram redução da necessidade do uso de ECMO no grupo de respondedores com função VE preservada.

Na análise de nossos 137 pacientes, o uso de DVA de forma geral e, em especial de iNO, estiveram relacionados a maiores chances de mortalidade. Da mesma forma que a VAFO, indagamos se tal associação estaria associada a um perfil de maior gravidade destes pacientes, que demandam maior arsenal

medicamentoso e que por vezes apresentam má evolução independente do seu uso. De todo modo, cabe o discernimento de sua indicação e avaliação de múltiplos fatores antes de iniciá-los.

Outra DVA frequentemente utilizada na HDC é o milrinone. Por suas propriedades inotrópicas e vasodilatadoras, é utilizada como adjuvante às terapias medicamentosas no paciente com HDC, com efeitos na melhora da função ventricular diastólica direita e aumento da velocidade sistólica ventricular direita, com conseqüente reflexo na elevação do fluxo sanguíneo pulmonar e oxigenação (Lakshminrusimha & Vali, 2018; Yang et al. 2021).

Entretanto, estudos não controlados, com pequenas coortes de pacientes, apesar de notarem melhorias na função cardíaca diastólica, em especial de VD, demonstraram resultados controversos sobre o aumento do IO e sobre a ausência de resposta na redução da PSAP (Yang et al., 2021). Em nossa casuística, foi uma droga frequentemente utilizada e que não se relacionou à má evolução na análise dos 137 pacientes, apresentando resultados positivos na prática clínica quando bem indicada. Com base nas descrições de prontuário também não observamos como efeito colateral a hipotensão arterial, que necessitasse de vasopressores, efeito potencial e preocupante relatado por alguns autores (Samiee-Zafarghandy et al., 2015).

Futuros estudos, como o atual multicêntrico randomizado placebo-controlado, auxiliarão a melhor definir o papel do milrinone na HDC, bem como seus efeitos práticos e benéficos nestes pacientes. Por ora, deve ser considerado como ferramenta válida para melhora da dinâmica cardíaca e aumento da oxigenação, principalmente quando resistente à terapêutica convencional vasodilatadora no paciente com HDC (Lakshminrusimha et al.,

2017).

Não notamos diferença estatisticamente significativa para o óbito em relação ao tempo cirúrgico, ocorrendo este na maioria dos casos acima de 72 horas de vida. Apesar de não haver evidências suficientes sobre o tempo correto para a intervenção cirúrgica, é de comum senso que a estabilização pré-operatória é relevante na garantia de melhores resultados para o paciente com HDC. O período de estabilização pré-operatória almeja reduzir o risco de agravamento da HP e manter o equilíbrio cardiopulmonar (Politis et al., 2021). Estudos realizados não foram capazes de privilegiar o reparo cirúrgico tardio em comparação ao precoce (até 72 horas de vida). Um possível motivo para a ausência de tal definição é a heterogeneidade da doença, que envolve um grande espectro de gravidade dos pacientes, no qual uns toleram a intervenção precoce e outros requerem um período mais longo para atingir a estabilidade clínica para submissão ao procedimento (Yamoto et al., 2021).

É evidente que a correção cirúrgica é essencial e necessária para se considerar quaisquer perspectivas de alta hospitalar. Em nossa casuística, apenas metade dos pacientes puderam atingir o momento cirúrgico, sendo que destes apenas 13% tinham relato de saco herniário e 40% precisaram de tela protética para reparo do defeito diafragmático. Tais constatações assemelham-se às observadas na literatura, que denotam um perfil de maior gravidade nas últimas décadas dos pacientes, provavelmente decorrente do crescente aumento das taxas de diagnóstico antenatal, de nascimentos em centros terciários e da necessidade de colocação do *patch* protético. Estes indivíduos possivelmente demandarão maior tempo de vida para correção pelo maior tempo para atingir a estabilidade cardiopulmonar, aumentando o tempo de

internação hospitalar e as conseqüentes chances de intercorrências nocivas (Morini et al., 2017; Politis et al., 2021).

No grupo de pacientes com cardiopatia associada sabe-se que na maioria das vezes a correção do defeito diafragmático é feita primariamente à cirurgia cardíaca. Como abordado anteriormente, tais pacientes geralmente demandam mais tempo e exigem maior suporte para atingir a estabilidade hemodinâmica, por vezes com necessidade de ECMO, recurso heterogeneamente disponível (Menon et al., 2013; Balduf et al., 2018). Em nossa casuística não notamos prorrogação do tempo cirúrgico para correção da hérnia em tal população, mas observamos que a porcentagem de correção foi menor no grupo com cardiopatia (37% vs 54%). Apesar de relatos de sobrevivência deste subgrupo de pacientes após correção cirúrgica da hérnia no período neonatal, as taxas de alta hospitalar são extremamente baixas (Gray et al., 2013; Balduf et al., 2018; Montalva et al., 2019). Nossas taxas de alta hospitalar foram de apenas 17%, sendo que a mortalidade no grupo submetido a intervenção cardíaca foi 100%.

Complicações

A gravidade da doença está associada a complicações clínicas, relacionadas direta ou indiretamente às repercussões do grau de hipóxia secundário à hipoplasia pulmonar, HP e disfunção cardíaca, mas também àquelas inerentes ao próprio perfil de paciente crítico. Do total de pacientes, 69% apresentaram complicações clínicas, sendo as mais frequentes os distúrbios infecciosos (47%), hemorrágicos (34%) e pneumotórax (23%).

Poucos estudos foram realizados com intuito de estudar os motivos da

maior predisposição do RN com HDC à sepse, já que fatores como a própria complexidade inerente, com possíveis alterações genéticas envolvidas, grande número de invasões, exposição a flora bacteriana hospitalar e longos períodos de internação muitas vezes seriam substrato suficiente para garantir a elevação do risco de sua ocorrência. Em estudo realizado por Levy et al. (2017), o risco para sepse foi superior em pacientes com espectro grave da doença, a exemplo daqueles com piores índices ultrassonográficos antenatais, presença de fígado intratorácico, menores IG e PN, e uso de tela para correção do defeito diafragmático. A pneumonia associada à ventilação (PAV) foi o tipo mais frequente de infecção na casuística dos autores, chegando a ter o dobro de frequência quando comparada a outras patologias. Picos de pressão pela VMI poderiam impactar na homeostase e apoptose celular e, associados a uma possível alteração de imunidade de pulmões hipoplásicos, elevariam a sensibilidade para o desenvolvimento da infecção (Levy et al., 2017). Apesar de não observada associação estatística ao óbito em nossa casuística, provavelmente porque pacientes sobreviventes apresentam maior tempo de internação com maior predisposição à sua ocorrência, é fato que a sepse tem impacto negativo na doença, tornando os fatores relacionados ao perfil de gravidade anteriormente descrito destes pacientes como um ciclo vicioso e também por permitir o desencadeamento de crises de HP e instabilidade hemodinâmica (Levy et al., 2017).

Apesar dos avanços em protocolos neonatais relacionados a estratégias como *gentle ventilation* e hipercapnia permissiva, o pneumotórax ainda é uma complicação incidente, que pode ter desfecho fatal nesta população. Os fatores de risco relacionados ao seu desenvolvimento ainda não foram claramente

identificados (Masahata et al., 2020). Nossas taxas foram semelhantes às encontradas na literatura (23% vs 13,5-30%). Apesar de não se ter demonstrado estatisticamente significativa, notamos que 71% dos pacientes que foram a óbito apresentaram tal complicação. De forma semelhante, Masahata et al. (2020) observaram em análise de 495 neonatos com HDC isolada que 10,5% desenvolveram pneumotórax antes da correção cirúrgica e também apresentaram maiores taxas de mortalidade, além de maior associação a piores IO 24h, maiores defeitos diafragmáticos, necessidade de tela protética e MAP mais elevadas, sendo este último fator relevante na análise multivariada. Em nossa casuística os valores referentes ao IO 24h foram também relacionados ao maior desenvolvimento da afecção ($p = 0,007$), o que sugere um maior comprometimento referente a hipoplasia pulmonar associada.

Outra constatação observada foi a maior prevalência dos distúrbios de coagulação, presentes em cerca de 2/3 dos pacientes que foram a óbito e apresentando-se em 67% (31/46) nas primeiras 72 horas de vida. Ainda que não estatisticamente significativa como fator relacionado a mortalidade na análise dos 137 casos de HDC, foi complicação clínica expressiva na avaliação dos 75 pacientes sem cardiopatia e com ecocardiograma, mostrando-se relevante inclusive na análise multivariada. A evidência de coagulopatia em nossa prática clínica ocorreu tanto na forma de alterações laboratoriais, sem evidência de sangramento clínico, quanto de quadros hemorrágicos de pequena ou grande monta. Não encontramos na literatura estudos que avaliassem o sistema de coagulação na HDC. Entretanto, devemos considerar que tais pacientes, além de apresentarem reservas limitadas de fatores pró e

anticoagulantes, estão frequentemente submetidos a um cenário recorrente de inflamação sistêmica, em que hipóxia, labilidade de níveis pressóricos, imaturidade e múltiplas invasões de barreiras cutaneomucosas estão presentes, fatores potencialmente precipitantes de sua ocorrência (Veldman et al., 2010; Redford et al., 2016; Dorien et al., 2019). Estudos no tema seriam pertinentes para compreender as reais implicações e predisposições da coagulopatia na doença, de modo a antever possíveis propostas terapêuticas.

No grupo com cardiopatia associada, a complicação mais comum notada foi a LRA. Sabe-se que tais pacientes apresentam um sistema cardiovascular anatômica e funcionalmente alterados que, em associação a diferentes graus de hipóxia prevalentes na doença e a imaturidade renal neonatal associada poderiam desde momentos iniciais levar ao déficit na oxigenação renal, causando a lesão (Harer & Chock, 2020).

Índices Prognósticos

No ambiente hospitalar, uma das estratégias utilizadas para aprimorar a identificação precoce do risco de morte em pacientes é desenvolver e implementar escores de alerta, que avaliem parâmetros fisiológicos para selecionar os indivíduos que necessitam de monitorização mais avançada e intervenção precoce (Mediratta et al., 2020).

Um dos primeiros e mais conhecidos escores prognósticos neonatais foi o desenvolvido pela anestesista Virginia Apgar na década de 1950, no qual avaliavam-se parâmetros clínicos e necessidade de manobras de reanimação (Virginia, 1953). Este escore foi e até hoje é amplamente utilizado nas UTIN, mas como índice prognóstico isolado, tem suas limitações (Garcia, 2001). Na

HDC, já foi utilizado em estudos como importante fator prognóstico pós-natal (Chaudhary et al., 2019; Oh et al., 2019; Carmichael et al., 2020; Carmo et al., 2020; Salas et al., 2020; Teo et al., 2020) e inclusive foi parte de ferramentas criadas para cálculo do risco de mortalidade no período pós-natal (Brindle et al., 2014; Cochiussen et al., 2020). Em nossa casuística, também foi considerado relevante no desfecho de morte, possivelmente pelas notas serem um reflexo da maior gravidade do paciente, associada a maior demanda da reserva fisiológica de um sistema cardiopulmonar instável, desde momentos iniciais de condução da doença. Não notamos diferença estatisticamente significativa em suas notas quando comparamos os grupos em relação à presença de cardiopatia. Inferimos que nestes pacientes, inicialmente, seus índices podem não refletir a gravidade que apresentam ou podem ser camuflados por uma possível compensação inicial dada a elevada RVP geralmente observada nas primeiras 72 horas de vida. De toda forma, é essencial que as manobras de reanimação em sala de parto sejam executadas com primazia para evitar maiores desencadeantes hipóxicos além dos já inerentes à doença.

Outro índice relevante estatisticamente à evolução ao óbito destes pacientes foi o SNAPPE-II. O índice SNAP-II (Richardson et al., 1998) foi criado com intuito de simplificar seu escore de origem SNAP (*Score for Neonatal Acute Physiology*), de realização considerada difícil e elaborada, com preenchimento nas primeiras 12 horas de vida do RN, com o objetivo de minimizar efeitos do tratamento precoce. A este escore, foram adicionadas 3 novas variáveis perinatais (PN, Apgar de 5º minuto e classificação PIG), denominando-o de SNAPPE-II (*SNAP-II with Perinatal Extension*) (Richardson et al., 2001). De fácil realização, ambos os índices são modelos já validados

para algumas doenças neonatais e parecem ser boas ferramentas preditivas para a evolução na HDC (Chiu et al., 2016; Salas et al., Daodu & Brindle, 2017; Salas et al., 2020). A evidência de piores pontuações em seus índices observada no subgrupo de cardiopatas, reflete a importante associação de seus valores à gravidade destes pacientes.

O índice de oxigenação, calculado pela fórmula ($IO = FiO_2 \times MAP \times 100 / PaO_2$ – Anexo 1) é utilizado para avaliar a gravidade da falência respiratória hipóxica e a HP em UTIN (Rawat et al., 2015; Muniraman et al., 2019). É utilizado com frequência na admissão e evolução dos RN com HDC, pois auxilia na tomada de decisões a despeito da indicação de terapêuticas como o iNO, VAFO e ECMO, além de verificar respostas frente às terapêuticas adotadas (Bohn et al., 2015). Seu uso particular como valor prognóstico na doença também foi objeto de estudo por alguns autores (Basiewicz-Slaczka et al., 2012; Mann et al., 2012; Tan et al., 2012; Basiewicz-Slaczka et al., 2015; Ruttenstock et al., 2015; Bruns et al., 2018; Salas et al., 2020), que notaram significância estatística em sua associação com o pior desfecho dos RN com HDC, mas em sua maioria (5/6 estudos) tinham pequena casuística e foram feitos em centros únicos.

Em nossa análise, os valores do IO 24h não só foram relevantes à evolução ao óbito quando avaliados isoladamente, mas também mostraram sua influência e relevância quando analisados em conjunto com as outras covariáveis nos modelos múltiplos. Na análise multivariada relativa aos 137 casos de HDC, em conjunto com menores PN, elevou as chances de óbito em praticamente 30% frente ao aumento de 1 unidade. Indagada a associação de menores de PN e prematuridade, interrogamos se tal condição poderia conferir

menor oxigenação tecidual e maior necessidade de incrementos na FiO_2 e MAP, refletidas pelo IO 24h. Em relação à segunda análise, referente aos 75 casos sem cardiopatia e com ecocardiograma, a sua significância estatística foi constatada junto à presença de distúrbio de coagulação. Neste caso, aventamos a hipótese de que seus valores estariam associados ao maior grau de hipóxia que, por consequência, implicaria na predisposição da ocorrência da coagulopatia.

A relevância de tais índices na HDC condiz com o elemento fisiopatológico essencial da doença, a hipóxia, com suas respectivas repercussões multissistêmicas. Tais indicadores mostram-se capazes de delinear o perfil de gravidade desde o momento inicial de vida destes RN e, em conjunto com outros fatores clínicos podem potencializar a predição do risco demorte.

O Ecocardiograma

Como abordado anteriormente, o grau de HP é importante fator relacionado à mortalidade na HDC. Diferentemente do RN hígido, o RN com HDC lida com a persistência anormal da elevada RVP. Sempre buscou-se reconhecer a relação da HP com a sobrevida destes pacientes, porém o discernimento dos limites de definir a sua irreversibilidade secundária ao grau de hipoplasia pulmonar ainda não foi possível clinicamente. Estudos buscaram avaliar seu comprometimento clínico com base em parâmetros ecocardiográficos (Wynn et al., 2013; Lusk et al., 2015). Em análise retrospectiva, Dillon et al. (2004) comprovaram que a relação entre PSAP/PAS poderia subdividir os pacientes em diferentes desfechos, com mortalidade de 64% no grupo em que a PSAP foi 50 a 90% da PAS, 100% no grupo de PSAP

suprassistêmica e próxima a 0% no grupo em que a HP se resolveu até a terceira semana de vida. Em nossa casuística concordamos com tais achados, mostrando a relevância desta relação, com 100% de sobrevida nos casos com PSAP < 2/3 PAS e 66% de mortalidade nos casos com PSAP suprassistêmica. De forma semelhante, a medida VTIp, reflexo da HP e dinâmica VD, também mostrou associação de seus valores à pior evolução, assim como a maior graduação adotada na escala do *ductal shunt*. Apesar de outros fatores poderem estar associados, tais dados podem inferir diferentes graus de hipoplasia e acometimento parenquimatoso pulmonar, que podem ser de fato irreversíveis e pouco responsivos à terapêutica utilizada.

O papel do coração esquerdo no colapso circulatório tem sua primeira investigação na observação de cavidades cardíacas esquerdas pequenas em pacientes com HDC esquerda (Siebert et al., 1984). Além da hipótese inicial de que a presença das vísceras abdominais poderia levar à compressão da massa cardíaca e à hipoplasia de suas estruturas, outra hipótese também aceita é a de que a diminuição do fluxo sanguíneo direcionado para tais câmaras, decorrente da distorção anatômica, também contribuiria ao hipodesenvolvimento observado (Chatterjee et al., 2020). Em nosso estudo, além da redução do calibre de raiz aórtica, tanto a redução diametral quanto funcional do VE foram fatores importantes ao óbito. A disfunção cardíaca decorrente, principalmente no que se refere ao VE, pode ser considerada a raiz do problema em impedir a irreversibilidade da falência cardiopulmonar, muito além que a gravidade da HP por si. O suporte inotrópico neste contexto pode ser tão crítico e essencial quanto tratar a HP, mas também deve considerar-se sua limitação, pela impossibilidade de se atuar em uma anatomia

estruturalmente alterada, com ínfimas chances de compatibilidade com a vida (Wynn et al., 2013; Lakshminrusimha & Vali, 2018).

9. CONCLUSÕES

1. Aspectos clínicos e índices prognósticos neonatais estão associados ao óbito de RN com HDC. Dentre estes, diagnóstico antenatal, gênero feminino, menores IG, prematuridade, BP ao nascer, lateralidade direita da hérnia, presença de MF associadas e fenótipo sindrômico, fígado intratorácico, escores prognósticos (Apgar de 1º e 5º minutos, SNAPPE-II, IO 24h), uso de VAFO, DVA de forma geral e em especial de iNO estiveram associados ao óbito. Menores pesos de nascimento e maiores pontuações no IO 24h apresentaram relevância estatística na análise multivariada;
2. A presença de cardiopatia na doença conferiu elevadas taxas de mortalidade, bem como menores IG e PN, maior associação a outras MF e fenótipo sindrômico, piores pontuações nos índices SNAPPE-II e IO 24h, uso de VAFO e iNO e maior taxa de LRA. As cardiopatias relacionadas a obstrução da via de saída do coração esquerdo, foram as mais encontradas, com destaque para a coartação de aorta;
3. Na análise dos pacientes com ecocardiograma precoce e sem cardiopatia associada, menores PN, coexistência de MF, piores pontuações em índices prognósticos (Apgar de 1º e 5º minutos, SNAPPE-II e IO 24h), presença de distúrbio de coagulação durante a internação, uso de VAFO, DVA de forma geral e especificamente de iNO e milrinone, foram fatores estatisticamente significantes ao óbito. Dentre os parâmetros ecocardiográficos avaliados, reduções diamétrais e funcionais relativas ao coração esquerdo (aferidas pelo score Z de DDVE, diâmetro de arco aórtico e FEVE, respectivamente) e maior gravidade da HP (observada pelas piores pontuações nas escalas da

relação entre PSAP/PAS e ductal shunt e menores valores do VTIp) estiveram associadas a mortalidade. A presença de distúrbio de coagulação e maiores pontuações no IO 24h apresentaram relevância estatística na análise multivariada.

Anexo 1: Definições adotadas para termos utilizados na dissertação.

TERMO	DEFINIÇÃO	Referência adotada
Pequeno para IG (PIG):	Percentil $p < 10$ do Pn para IG	Fenton & Kim, 2013
Adequado para IG (AIG):	Percentil $10 < p < 90$ para IG	
Grande para IG (GIG):	Percentil $p > 90$ para IG	
Boletim de Apgar	Vide Anexo 2	Apgar, 1953
SNAPPE-II	Vide Anexo 3	Richardson et al., 2001
Índice de oxigenação (IO)	Índice utilizado para avaliar a falência respiratória hipoxêmica em neonatos, com um <i>cutoff</i> arbitrário de ≤ 15 (leve), 16-25 (moderada), 26-40 (grave) e > 40 (muito grave). Calculado pela fórmula $IO = \frac{MAP \times FiO_2 \times 100}{PaO_2}$	Muniraman et al., 2019
Sepse	Disfunção orgânica causada por uma resposta desregulada do hospedeiro pelo processo infeccioso.	Singer et al., 2016
Sepse neonatal precoce (SNNP)	Sepse que ocorre nos primeiros 28 dias de vida de vida, com início nas primeiras 72 horas de vida em RN internados em UTIN.	Simonsen et al., 2014
Sepse neonatal tardia (SNNT)	Sepse que ocorre a partir de 72 horas de vida em RN internados em UTIN e a partir de 7 dias de vida em RN nascidos a termo, em período de até 90 a 120 dias de vida.	Simonsen et al., 2014
Distúrbio de coagulação	2 ou mais fatores, sendo: presença de alterações no coagulograma (em especial alargamento do TP- tempo de protrombina, TTPA- tempo de tromboplastina ativada, diminuição da atividade protrombínica), sinais de sangramento clínico, plaquetopenia, redução do fibrinogênio, aumento do D-dímero, necessidade de hemoderivados para correção;	Definição estipulada pelos autores da tese.
Lesão renal aguda (LRA)	Elevação da creatinina sérica de forma aguda e reversível associada a não à redução do débito urinário.	Singbartl & Kellum, 2012

Anexo 2: Cálculo do SNAPPE-II.

SNAP-II and SNAPPE II (Score for Neonatal Acute Physiology and SNAP Perinatal Extension)

Variables	Values	Points
Mean Blood Pressure	<input type="text"/>	<input type="text" value="0"/>
Lowest temperature	<input type="text"/>	<input type="text" value="0"/>
P0 ₂ (mmHg) / FIO ₂ (%)	<input type="text"/>	<input type="text" value="0"/>
Lowest serum pH	<input type="text"/>	<input type="text" value="0"/>
Multiple seizures	<input type="text"/>	<input type="text" value="0"/>
Urine output (mL/kg.h)	<input type="text"/>	<input type="text" value="0"/>
SNAP II : <input type="text" value="0"/>		
Apgar score	<input type="text"/>	<input type="text" value="0"/>
Birth weight	<input type="text"/>	<input type="text" value="0"/>
Small for gestational age (help)	<input type="text"/>	<input type="text" value="0"/>
SNAPPE II : <input type="text" value="0"/> In- hospital mortality : see below Data are collected within the first 12 hours after admission to the NICU		

SNAPPE-II Total	Observed deaths		Expected deaths	
	No.	%	No.	%
For all birth weights				
0-9	16,274	48	51	0.3%
10-19	3,923	61	61	1.6%
20-29	1,952	74	71	3.6%
30-39	1,262	93	101	8.0%
40-49	790	124	116	14.7%
50-59	476	105	102	21.4%
60-69	310	101	100	32.3%
70-79	142	55	63	44.4%
> = 80	141	94	90	63.8%

SNAPPE-II Total	Observed deaths		Expected deaths	
	No.	%	No.	%
For <1500 g				
0-9	1,526	9	7	0.5%
10-19	1,092	30	24	2.2%
20-29	772	40	38	4.9%
30-39	645	61	60	9.3%
40-49	497	79	78	15.7%
50-59	318	72	72	22.6%
60-69	260	85	84	32.3%
70-79	121	46	53	43.8%
> = 80	132	88	85	64.4%

SNAPPE-II Total	Observed deaths		Expected deaths	
	No.	%	No.	%
For >=1500 g				
0-9	14,748	39	45	0.3%
10-19	2,831	31	37	1.3%
20-29	1,180	34	33	2.8%
30-39	617	32	40	6.5%
40-49	293	45	38	13.0%
50-59	158	33	30	19.0%
60-69	50	16	16	32.0%
70-79	21	9	10	47.6%
> = 80	9	6	5	55.6%

Anexo 3: Boletim de Apgar: parâmetros avaliados.

Sinal	0	1	2
Frequência cardíaca	Ausente	Lenta (abaixo de 100 batimentos por minuto)	Maior que 100 batimentos por minuto
Respiração	Ausente	Lenta, irregular	Boa, chorando
Tônus muscular	Flácido	Alguma flexão nas extremidades	Movimento ativo
Irritabilidade reflexa	Sem resposta	Careta	Tosse, espirro ou choro
Cor	Azul, pálido	Corpo rosado, extremidades azuis	Completamente rosado

Anexo 4: Protocolo Institucional (última atualização em 2019)**I) ASSISTÊNCIA DO RN NA UTI NEONATAL**

- Radiografia simples de tórax para confirmar o diagnóstico de HDC e verificar o posicionamento da cânula orotraqueal
- Controles (Pulso, pressão arterial - PA, diurese e densidade urinária - DU); oximetria de pulso
- Cateterização da artéria umbilical para coleta de gasometria pós-ductal
- Acesso venoso para fluidos e fármacos
- Aferir Pressão arterial média (PAM)
 - Ajustar os parâmetros do ventilador para manter $PO_2 \geq$ entre 50 e 70 mmHg e PCO_2 60 mmHg (Hipercapnia permissiva), desde que $pH \geq 7,20$.
 - Parâmetros iniciais do ventilador: $FiO_2 = 60-100\%$, Pressão inspiratória (Pinsp) = 20 cm, Pressão expiratória positiva final (PEEP) = 5, Frequência respiratória (FR) = entre 40 e 60 ipm, Tempo inspiratório (Tinsp) = 0,5s

II) PRESCRIÇÃO

1. Jejum + sonda orogástrica aberta (SOG)

2. **Hidratação:** 60 mL/Kg/dia (RN de terno - RNT); 90 mL/Kg/dia (RN pré-termo - RNPT)

3. **Antibioticoterapia:** Penicilina Cristalina + Amicacina ou Cefotaxima (de acordo com a função renal) se apresentar fatores de risco para infecção \Rightarrow Aguardar resultados de hemograma PCR e hemocultura para suspensão.

4- **Analgesia:** enquanto o RN está em VMC, prescrever se necessário em acesso venoso: Dipirona; Fentanil 0,5 a 2,0 mcg/kg/h; Precedex 0,25 a 0,75 mcg/kg/min

5. **Analgesia e sedação “gentil”:** Se paciente em VAFO

6. Avaliar necessidade de DVA

7. HIPERTENSÃO PULMONAR:

- Considerar o uso de Milrinone (0,25-0,75 μ g/Kg/min) na disfunção de VD ou hipoxemia grave ($PaO_2 < 50$ mmHg em $FiO_2 \geq 60\%$);

- Associar Noradrenalina na dose de 0,1 - 1 μ g/Kg/min;

- Manter PAM em 30mmHg nos RNPT e em 40mmHg nos RNT.

- Se RN com hipotensão arterial em uso de noradrenalina na dose de 0,1 - 1 μ g/Kg/min, iniciar Adrenalina, ou vasopressina de 0,01 a 0,04 U/Kg/h;

- RN com hipotensão arterial na vigência de duas DVA, iniciar hidrocortisona na dose de 1 a 2 mg/Kg/ dose a cada 8 horas.

III) EXAMES DE IMAGEM

- **Ecocardiograma com Doppler:** Avaliar anomalias cardíacas, estado hemodinâmico, gravidade da HP. Repetir exame conforme evolução clínica.

- **US de crânio:** verificar presença de Hemorragia.

IV) TERAPÊUTICA COM ÓXIDO NÍTRICO INALATÓRIO

- a. Gasometria arterial - 30 minutos antes e após o início do iNO.
- b. Monitorizar presença de sangramentos – coagulação intravascular disseminada (CIVD), plaquetopenia
- c. Saturação = pré e pós-ductal
- d. Pressão arterial, frequência cardíaca e oximetria de pulso contínua.
- a) Critérios de suspensão: a) Hipotensão arterial grave; b) Aumento da metahemoglobina > 7%, se uso por 1 semana e coloração azulada; c) Sangramentos

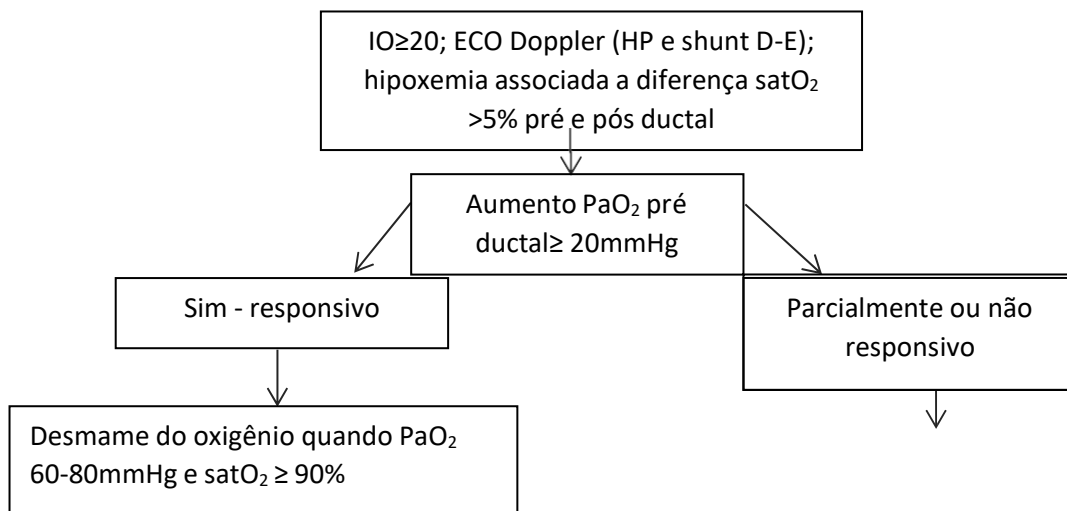
V) VENTILAÇÃO DE ALTA FREQUÊNCIA OSCILATÓRIA

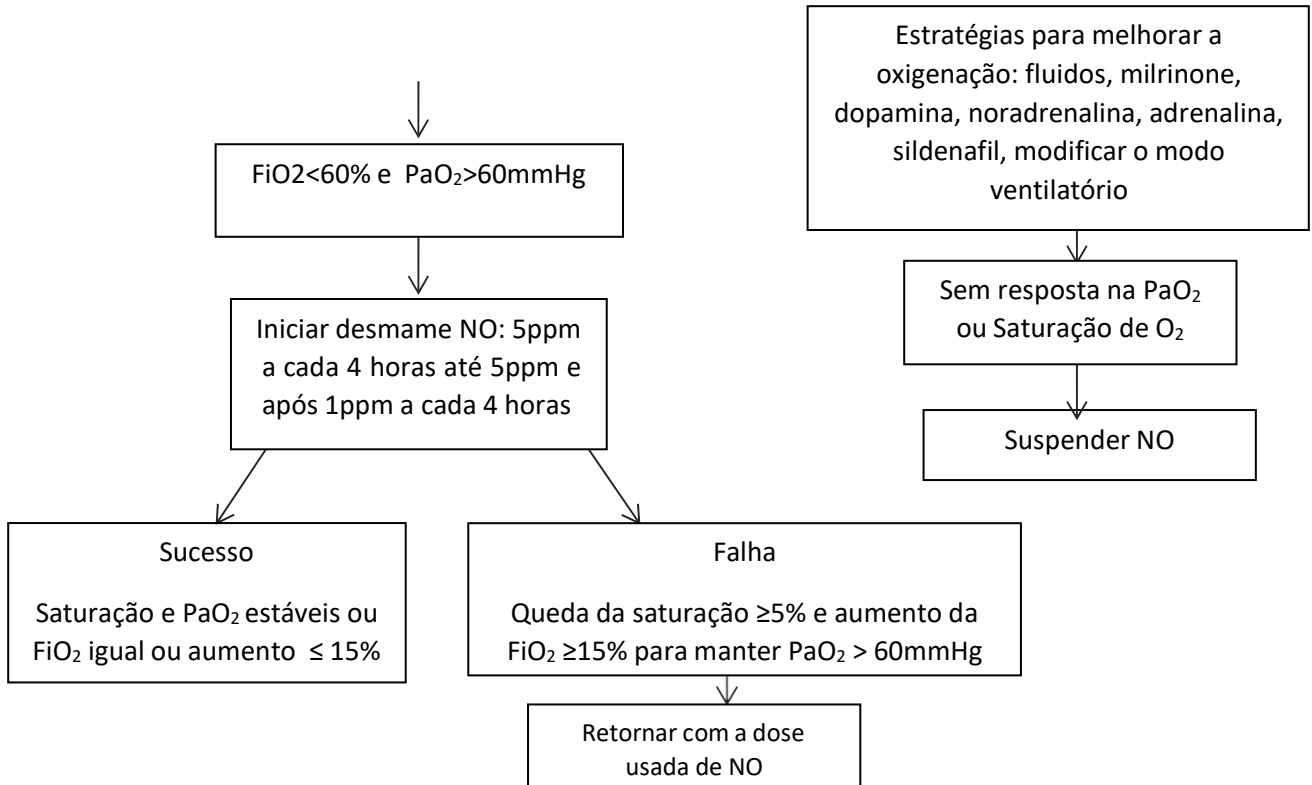
- a. OXIGENAÇÃO: Inicia-se com MAP 1 - 2 cm acima da MAP em que estava na VMC, e eleva-se 1 - 2 cm de cada vez (máximo 17), até conseguir uma $PaO_2 \geq 50$ mmHg. No desmame, diminuir inicialmente a FiO_2 e depois a MAP.
- b. VENTILAÇÃO: A $PaCO_2$ deve ser ajustada inicialmente através da amplitude (\uparrow amplitude, $\downarrow PaCO_2$). Se com amplitude máxima (100), não ocorrer redução da $PaCO_2$, então, $\downarrow FR$).
- c. No momento da aspiração pode ocorrer diminuição importante da saturação, sendo recomendado o uso de circuito fechado de aspiração (Track-Care®).
- d. Controles: radiografia de tórax (manter insuflação próxima a 8 - 9 costelas); vibrações até a raiz de coxa.
- e. Monitorização: Pressão arterial - se hipotensão mantida, considerar suspensão; Débito urinário; Oximetria de pulso - 88 - 92%; PaO_2 - 50 - 70 mmHg; PCO_2 até 60 mmHg, com $pH \geq 7,2$
- f. Desmame: diminuir FiO_2 lentamente; Diminuir MAP 1 - 2 cm até MAP 10 a 12; Aumentar FR até 10 ipm; Retornar à VMC.

VI) SILDENAFIL

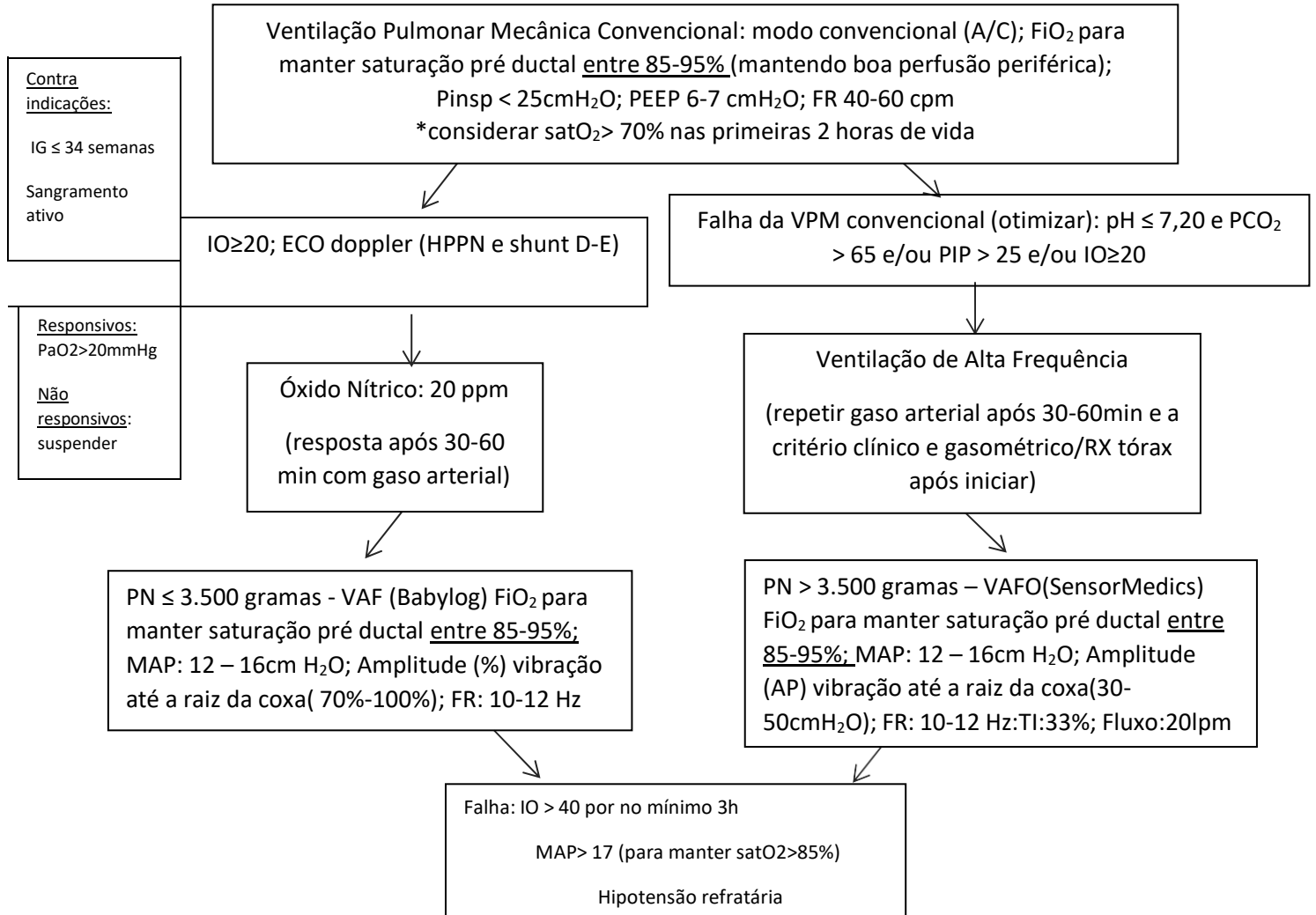
INDICAÇÕES: crianças com piora da HP e não mais responsivas ao iNO, com VAFO e milrinone; pacientes com dificuldade de desmame do iNO; dose: 0,5 a 3 mg/Kg/dose SOG 6/6h.

Protocolo Uso de Óxido Nítrico Inalatório





Suporte Ventilatório na Hérnia Diafrágica Congênita (HDC)- CN e CTIN2



Anexo 5: Análise qualitativa das variáveis clínicas estudadas no grupo de pacientes sem cardiopatia associada com ecocardiograma precoce (n=75).

	Óbito (não) N = 33; n (%)	Óbito (sim) N = 42; n (%)	Total N (%)	Valor P
CARACTERÍSTICAS DOS RN				
Nascidos na Instituição				
Sim	38 (51)	24 (32)	62 (83)	.065
Não	4 (31)	9 (69)	13 (17)	
Parto				
Cesárea	28 (52)	26 (48)	54 (72)	.028
Vaginal	5 (24)	16 (76)	21 (28)	
Gênero				
Masculino	31 (59)	22 (41)	53 (71)	.500
Feminino	11 (50)	11 (50)	22 (29)	
IG (semanas)*	38.098 ± 1.499	37.67 ± 1.617	37.9 ± 1.55	.24
Prematuros (< 37 semanas)				
Sim	8 (50)	8 (50)	16 (21)	.586
Não	34 (58)	25 (42)	59 (79)	
Peso de nascimento (gramas)*	3077.74 ± 422	2828.48 ± 552	2968 g ± 496	.030
Baixo peso (< 2500 gramas)				
Sim	3 (21)	11 (79)	14 (19)	.006
Não	39 (64)	22 (36)	61 (81)	
Adequação do Pn para IG*	45 ± 27	35 ± 28	40 ± 28	.144
PIG				
Sim	3 (33)	6 (67)	9 (12)	.170
Não	39 (59)	27 (41)	66 (88)	
Balão traqueal				
Sim	7 (47)	8 (53)	15 (20)	.416
Não	35 (58)	25 (42)	60 (80)	
HDC + MF associada				
HDC isolada	6 (30)	14 (70)	20 (27)	.006
HDC isolada	36 (65)	19 (35)	55 (73)	
MF maior				
Sim	0 (0)	6 (100)	6 (8)	.006
Não	26 (38)	43 (62)	69 (92)	
Lateralidade				
Esquerda	39 (60)	26 (40)	65 (87)	.095
Direita	3 (30)	7 (70)	10 (13)	
Fígado intra-torácico				
Sim	19 (46)	22 (54)	41 (56)	.056
Não	22 (69)	10 (31)	32 (44)	
ÍNDICES PROGNÓSTICOS				
Apgar 1º minuto*	7 (1-9)	4 (0-8)	6 (0-9)	< .0001
Apgar 5º minuto*	9 (4-10)	8 (2-9)	8 (2-10)	< .0001
SNAPPE-II*	20 ± 17	47 ± 21	33 ± 23	< .0001
IO 24h*	3.9 (1.3-26.5)	30 (3.3-100)	9 (1-100)	< .0001
EVOLUÇÃO CLÍNICA				
Tempo de ventilação (dias)*	23 ± 29	11 ± 14	18 ± 24	.044t
VAFO				
Sim	14 (30)	32 (70)	46 (61)	< .0001
Não	28 (97)	1 (3)	29 (39)	
DVA				
Geral	33 (50)	33 (50)	66 (88)	.004
iNO	16 (33)	33 (67)	49 (65)	
Milrinone	30 (50)	30 (50)	60 (80)	.045

Correção cirúrgica	42 (86)	7 (14)	49 (65)	< .0001
Tempo para correção (dias)*	4 (1-36)	3 (1-49)	4 (1-49)	.536
Tela protética	14 (74)	5 (26)	19 (39)	.093
Complicações (internação)				
Geral	34 (54)	29 (46)	56 (75)	.532
Sepse	29 (66)	15 (34)	44 (59)	.039
SNNP	4 (57)	3 (43)	7 (16)	.675
SNNT	27 (69)	12 (31)	39 (89)	.319
Distúrbio de coagulação	14 (42)	20 (58)	33 (44)	.010
Pneumotórax	7 (50)	7 (50)	14 (19)	.616
LRA	2 (29)	5 (71)	7 (9)	.229
Tempo de internação (dias)*	34 (6-265)	4 (<1-61)	21 (<1-265)	< .0001

Anexo 6: Análise qualitativa das variáveis ecocardiográficas estudadas no grupo de pacientes sem cardiopatia associada com ecocardiograma precoce (n=75).

	Óbito (não) N = 33; Média ± DP ou Mediana (min-max)	Óbito (sim) N = 42; Média ± DP ou Mediana (min-max)	Total Média ± DP ou Mediana (min-max)	N total	Valor P
DDVD score Z	0.87 + 1.26	0.94 ± 1.34	0.89 ± 1.29	75	.582
DDVE score Z	-2.43 ± 1.74	-3.75 ± 1.91	-3.01 ± 1.92	75	.008
DSVE score Z	-2.96 ± 1.88	-3.22 ± 3.17	-3.07 ± 2.51	74	.987
FEVE (%)	78 (29-93)	64 (20-95)	74 (20-95)	75	< .0001
Diâmetro de arco aórtico (mm)	8 (6-11)	7 (4-11)	8 (4-11)	73	.015
TAPSE (cm)	0.685 (0.10- 1.00)	0.675 (0.40- 1.50)	0.68 (0.10- 1.50)	34	.746
VTIp (cm)	7.8 (4.9-13.7)	6.62 (3.0- 11.0)	7.5 (3.0- 14.0)	43	.031
<i>Ductal shunt*</i>					
1	1 (7)	14 (93)	15 (20)	75	<.0001
2	2 (14)	12 (86)	14 (19)		
3	30 (65)	16 (35)	46 (61)		
PSAP x PAS*					
PSAP < 2/3 PAS	8 (100)	0 (0)	8 (10)	75	.001
PSAP ≥ 2/3 PAS	23 (66)	12 (34)	35 (47)		
PSAP ≥ PAS	11 (34)	21 (66)	32 (43)		

* n (%)

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abraham S, Weismann CG. Left Ventricular End-Systolic Eccentricity Index for Assessment of Pulmonary Hypertension in Infants. *Echocardiography*. 2016;33(6):9105.
2. Aggarwal S, Stockman PT, Klein MD, et al. The right ventricular systolic to diastolic duration ratio: a simple prognostic marker in congenital diaphragmatic hernia? *Acta Paediatr*. 2011;100:1315-1318.
3. Aihole JS, Gowdra A, Javaregowda D, Jadhav V, Babu MN, Sahadev R. A Clinical Study on Congenital Diaphragmatic Hernia in Neonates: Our Institutional Experience. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2018 Jul-Sep;23(3):131-139. doi: 10.4103/jiaps.JIAPS_179_17. PMID: 30050261; PMCID: PMC6042159.
4. Aihole JS. Congenital right diaphragmatic defects: Our institutional experience. *Afr J Paediatr Surg*. 2021 Jul-Sep;18(3):133-138. doi: 10.4103/ajps.AJPS_29_20. PMID: 34341195; PMCID: PMC8362922.
5. Altit G, Bhombal S, Van Meurs K, Tacy TA. Ventricular performance is associated with need for extracorporeal membrane oxygenation in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr* 2017;191:28-34.
6. American Society of Echocardiography. Guidelines for Pediatrics/Neonatal/Congenital Echocardiogram. Disponível em: <http://asecho.org/pediatricsneonatalcongenital/>
7. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg*. 1953;32:260–7.
8. Aydin E, Lim FY, Kingma P, Haberman B, Rymeski B, Burns P, Peiro JL. Congenital diaphragmatic hernia: the good, the bad, and the tough. *Pediatr Surg Int*. 2019 Mar;35(3):303-313. doi: 10.1007/s00383-019-04442-z. Epub 2019 Jan 24. PMID: 30680439.
9. 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 Nov;30(6):897-906.
10. Balduf K, Kumar TKS, Boston U, Sathanandam S, Lee MV, Jancelewicz T, Knott-Craig CJ. Improved Outcomes in Management of Hypoplastic Left Heart Syndrome Associated with Congenital

- Diaphragmatic Hernia: an Algorithmic Approach. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Summer;30(2):191-196. doi: 10.1053/j.semtcvs.2018.02.010. Epub 2018 Feb 12. PMID: 29448010.
11. Basiewicz-Slaczka E, Wołoszczuk-Gebicka B, Yaqoub S, Kamiński A. The value of the oxygenation index in the prediction of postnatal outcome in neonates with Congenital Diaphragmatic Hernia. *Dev Period Med.* 2015 Jul-Sep;19(3 Pt 1):283-8. PMID: 26958691.
 12. Basiewicz-Slaczka, E.; Woloszczuk-Gebicka, B.; Rawicz, M.; Kamiski, A.; Yaseen, S.; Kornacka, M. K. Oxygenation index in infants with congenital diaphragmatic hernia after 24 hours of stabilization according to the standardized institutional protocol: a warning of high risk of unfavorable outcome? *European Journal of Anaesthesiology*: June 2012 - Volume 29 - Issue - p 155
 13. Beaumier CK, Beres AL, Puligandla PS, Skarsgard ED. Clinical characteristics and outcomes of patients with right congenital diaphragmatic hernia: A population-based study; Canadian Pediatric Surgery Network. *J Pediatr Surg.* 2015 May;50(5):731-3. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.02.027. Epub 2015 Feb 19.
 14. Berlit S, Hornemann A, Schaible T, Neff W, Schaffelder R, Siemer J, Sütterlin M, Kehl S. Influence of gender on mortality and need for extracorporeal membrane oxygenation in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *In Vivo.* 2012 May-Jun;26(3):481-6. PMID: 22523303.
 15. Beurskens LW, Tibboel D, Steegers-Theunissen RP. Role of nutrition, lifestyle factors, and genes in the pathogenesis of congenital diaphragmatic hernia: human and animal studies. *Nutr Rev.* 2009 Dec;67(12):719-30. doi: 10.1111/j.1753-4887.2009.00247.x. PMID: 19941617.
 16. Bhattacharya S, Sen S, Levy PT, Rios DR. Comprehensive Evaluation of Right Heart Performance and Pulmonary Hemodynamics in Neonatal Pulmonary Hypertension: Evaluation of cardiopulmonary performance in neonatal pulmonary hypertension. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2019 Feb 15;21(2):10. doi: 10.1007/s11936-019-0713-8. PMID: 30767138; PMCID: PMC6644698.

17. Bohn D, Dargaville PA, Davis PG, Hutchison AA, Owen LS. Acute Neonatal Respiratory Failure. In: Rimensberger PC. Pediatric and Neonatal Mechanical Ventilation: from basics to clinical practice. Heidelberg: Springer; 2015:1185-1265.
18. Bouchghoul H, Dumery G, Russo FM, Cordier AG, Le Sache N, Debeer A, Decaluwe H, Fouquet V, Senat MV, Deprest J, Benachi A. Optimal gestational age at delivery in isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Jun;57(6):968-973. doi: 10.1002/uog.22133. Epub 2021 May 10. PMID: 32610372.
19. Bouchghoul H, Senat MV, Storme L, de Lagausie P, Begue L, Khen-Dunlop N, Bouyer J, Benachi A; Center for Rare Diseases for Congenital Diaphragmatic Hernia. Congenital diaphragmatic hernia: does gestational age at diagnosis matter when evaluating morbidity and mortality? *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Oct;213(4):535.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.012. Epub 2015 Jun 10. PMID: 26070705.
20. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Informações de Saúde. Nascidos vivos. Download de arquivos - a partir de 2008 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021 [citado 2021 Maio 18]. Disponível em: <http://svs.aids.gov.br/dantps/centrais-de-conteudos/paineis-de-monitoramento/mortalidade/cid10/>
21. Brindle ME, Cook EF, Tibboel D, Lally PA, Lally KP; Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. A clinical prediction rule for the severity of congenital diaphragmatic hernias in newborns. *Pediatrics.* 2014;134(2):413-419.
22. Bruns AS, Lau PE, Dhillon GS, Hagan J, Kailin JA, Mallory GB, Lohmann P, Olutoye OO, Ruano R, Fernandes CJ. Predictive value of oxygenation index for outcomes in left-sided congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2018 Sep;53(9):1675-1680. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.12.023. Epub 2018 Jan 13. PMID: 29428594.
23. Carmichael SL, Ma C, Lee HC, Shaw GM, Sylvester KG, Hintz SR. Survival of infants with congenital diaphragmatic hernia in California: impact of hospital, clinical, and sociodemographic factors. *J Perinatol.*

- 2020 Jun;40(6):943-951. doi: 10.1038/s41372-020-0612-6. Epub 2020 Feb 21. PMID: 32086437; PMCID: PMC7260105.
24. Carmo RI, Peixoto-Filho FM, Bueno A, Fonseca M, Junior SC. Prognostic factors of death in children during the first year of life due to congenital diaphragmatic hernia: analysis of a hospital cohort from 2005 to 2015. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96:569-75.
 25. Chandrasekharan PK, Rawat M, Madappa R, Rothstein DH, Lakshminrusimha S. Congenital Diaphragmatic hernia – a review. *Matern health, neonatol and perinatol* 3, 6 (2017) doi:10.1186/s40748-017-0045-1
 26. Chatterjee D, Ing RJ, Gien J. Update on Congenital Diaphragmatic Hernia. *Anesth Analg*. 2020 Sep;131(3):808-821. doi: 10.1213/ANE.0000000000004324. PMID: 31335403.
 27. Chaudhary J, Shivprasad B, Lakshmi V, Shanmugh Sundaram R, Nandhini G, Balamourougane P. Analysis of Prognostic Factors in Congenital Diaphragmatic Hernia in Neonates. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2019 Jul-Sep;24(3):176-179. doi: 10.4103/jiaps.JIAPS_47_18. PMID: 31258265; PMCID: PMC6568153.
 28. Chiu LW, Desai J, Shanti C, et al. SNAPPE II Score as a Predictor of Survival in Neonates with Congenital Diaphragmatic Hernia: A Single Center Experience. *Eur J Pediatr Surg*. 2016;26(4):316-321.
 29. Cochius-den Otter SCM, Erdem Ö, van Rosmalen J, Schaible T, Peters NCJ, Cohen-Overbeek TE, Capolupo I, Falk CJ, van Heijst AFJ, Schäffelder R, Brindle ME, Tibboel D. Validation of a Prediction Rule for Mortality in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Pediatrics*. 2020 Apr;145(4):e20192379. doi: 10.1542/peds.2019-2379. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32139379.
 30. Cohen MS, Rychik J, Bush DM, Tian Z-Y, Howell LJ, Adzick NS, et al. Influence of congenital heart disease on survival in children with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr* 2002;141:25–30. doi:10.1067/mpd.2002.125004.
 31. Cordier, A. G., Russo, F. M., Deprest, J., & Benachi, A. (2020). Prenatal diagnosis, imaging, and prognosis in Congenital Diaphragmatic Hernia.

- Seminars in perinatology, 44(1), 51163.
<https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.07.002>
32. Daodu O, Brindle ME. Predicting outcomes in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg.* 2017;26(3):136-139.
 33. DeKoninck P, Gomez O, Sandaite I, Richter J, Nawapun K, Eerdeken A, Ramirez JC, Claus F, Gratacos E, Deprest J. Right-sided congenital diaphragmatic hernia in a decade of fetal surgery. *BJOG.* 2015 Jun;122(7):940-6. doi: 10.1111/1471-0528.13065. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25227954.
 34. Deprest J, Jani J, Gratacos E, Vandecruys H, Naulaers G, Delgado J, Greenough A, Nicolaides K; FETO Task Group. Fetal intervention for congenital diaphragmatic hernia: the European experience. *Semin Perinatol.* 2005 Apr;29(2):94-103.
 35. 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 Mar;39(3):307-12; discussion 307-12. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2003.11.010. PMID: 15017543.
 36. Doné E, Gucciardo L, Van Mieghem T, Jani J, Cannie M, Van Schoubroeck D, Devlieger R, Catta LD, Klaritsch P, Mayer S, Beck V, Debeer A, Gratacos E, Nicolaides K, Deprest J. Prenatal diagnosis, prediction of outcome and in utero therapy of isolated congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn* 2008; 28: 581–591.
 37. Dorien Kiers, Rahajeng N. Tunjungputri, Rowie Borkus, Gert-Jan Scheffer, Philip G. de groot, Rolf T. Urbanus, Andre J. van der ven, Peter Pickkers, Quirijn de Mast & Matthijs Kox (2019) The influence of hypoxia on platelet function and plasmatic coagulation during systemic inflammation in humans in vivo, *Platelets*, 30:7, 927-930, DOI: 10.1080/09537104.2018.1557617
 38. Doyle NM, Lally KP. The CDH Study Group and advances in the clinical care of the patient with congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol* 2004;28: 174e84.
 39. DuBois D, DuBois E.F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch. Intern. Med.* 17:862, 1916

40. Fauza DO, Wilson JM. Congenital diaphragmatic hernia and associated anomalies: their incidence, identification, and impact on prognosis. *J Pediatr Surg*. 1994 Aug;29(8):1113-7. doi: 10.1016/0022-3468(94)90290-9. PMID: 7965516.
41. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013 Apr 20;13:59. doi: 10.1186/1471-2431-13-59. PMID: 23601190; PMCID: PMC3637477.
42. Fisher JC, Jefferson RA, Arkovitz MS, Stolar CJ. Redefining outcomes in right congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2008 Feb;43(2):373-9. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2007.10.049. PMID: 18280293.
43. Fuyuki M, Usui N, Taguchi T, et al., Prognosis of conventional vs. high-frequency ventilation for congenital diaphragmatic hernia: a retrospective cohort study, *J. Perinatol*. 41 (2021) 814–823 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41372-020-00833-6>.
44. Gallindo RM, Gonçalves FL, Figueira RL, Sbragia L. Manejo pré-natal da hérnia diafragmática congênita: presente, passado e futuro. *Revista Brasileira Ginecologia e Obstetrícia*. 2015; 37 (3): 140-7.
45. Garcia PCR. A chegada dos índices prognósticos na neonatologia. *J Pediatr(Rio J)*. 2001;77(6):436-437.
46. Gray BW, Fifer CG, Hirsch JC et al. Contemporary Outcomes in Infants With Congenital Heart Disease and Bochdalek Diaphragmatic Hernia. *Ann Thorac Surg* 2013;95:929–34
47. Graziano JN; Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Cardiac anomalies in patients with congenital diaphragmatic hernia and their prognosis: a report from the Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. *J Pediatr Surg*. 2005 Jun;40(6):1045-9; discussion 1049-50. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2005.03.025. PMID: 15991194.
48. Grisar-Granovsky S, Rabinowitz R, Ioscovich A, Elstein D, Schimmel MS. Congenital diaphragmatic hérnia: review of the the literature in reflection of unresolved dilemmas. *Acta Paediatrica*. 2009; 98, pp. 1874-1881.

49. Harer MW, Chock VY. Renal Tissue Oxygenation Monitoring-An Opportunity to Improve Kidney Outcomes in the Vulnerable Neonatal Population. *Front Pediatr.* 2020 May 14;8:241. doi: 10.3389/fped.2020.00241. PMID: 32528917; PMCID: PMC7247835.
50. Harrison MR, Langer JC, Adzick NS, Golbus MS, Filly RA, Anderson RL, Rosen MA, Callen PW, Goldstein RB, deLorimier AA. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero, V. Initial clinical experience. *J Pediatr Surg.* 1990 Jan;25(1):47-55; discussion 56-7. doi: 10.1016/s0022-3468(05)80163-0. PMID: 2405147.
51. Hedrick HL. Management of prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg.* 2013 Feb;22(1):37-43. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2012.10.007. Review.
52. Herich K, Schaible T, Reinhard J, Rafat N, Otto C, Schleef R, Büttner S, Lange B. iNO Therapy in Patients with Congenital Diaphragmatic Hernia - Discrepancy between Widespread Use and Therapeutic Effects. *Klin Padiatr.* 2019 Nov;231(6):320-325. English. doi: 10.1055/a-0991-0455. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31466085.
53. Hinton CF, Siffel C, Correa A, Shapira SK. Survival Disparities Associated with Congenital Diaphragmatic Hernia. *Birth Defects Res.* 2017 Jul 3;109(11):816-823. doi: 10.1002/bdr2.1015. Epub 2017 Apr 10. PMID: 28398654; PMCID: PMC5507197.
54. Hutcheon JA, Butler B, Lisonkova S, Marquette GP, Mayer C, Skoll A, Joseph KS. Timing of delivery for pregnancies with congenital diaphragmatic hernia. *BJOG.* 2010 Dec;117(13):1658-62. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02738.x. PMID: 21125710.
55. Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). (1997). *Pediatrics*, 99(6), 838–845. <https://doi.org/10.1542/peds.99.6.838>
56. Jain A, McNamara PJ, Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Advances in diagnosis and treatment. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015 Aug;20(4):262-71. doi: 10.1016/j.siny.2015.03.001. Epub 2015 Apr 2.

57. Jancelewicz T, Brindle ME, Guner YS, Lally PA, Lally KP, Harting MT; Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group (CDHSG); Pediatric Surgery Research Collaborative (PedSRC). Toward Standardized Management of Congenital Diaphragmatic Hernia: An Analysis of Practice Guidelines. *J Surg Res.* 2019 Nov;243:229-235. doi: 10.1016/j.jss.2019.05.007. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31226462.
58. Jani J, Nicolaidis KH, Benachi A, Moreno O, Favre R, Gratacos E, Deprest J. Timing of lung size assessment in the prediction of survival in fetuses with diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 37–40.
59. Jani J, Nicolaidis KH, Keller RL, Benachi A, Peralta CF, Favre R, Moreno O, Tibboel D, Lipitz S, Eggink A, Vaast P, Allegaert K, Harrison M, Deprest J. 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.
60. Jani JC, Nicolaidis KH, Gratacós E, Valencia CM, Doné E, Martínez JM, Gucciardo L, Cruz R, Deprest JA. Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(3):304-10.
61. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann CF, Huth RG, Habermehl P, Knuf M, Emschermann T, Stopfkuchen H. *Heart.* 2000 June; 83(6): 667-672.
62. Kardon G, Ackerman KG, McCulley DJ, et al. Congenital diaphragmatic hernias: from genes to mechanisms to therapies. *Dis Model Mech.* 2017;10(8):955-970. doi:10.1242/dmm.028365
63. Keijzer R, Liu J, Deimling J, Tibboel D, Post M. Dual-hit hypothesis explains pulmonary hypoplasia in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. *Am. J. Pathol.* 2000; 156: 1299–306.
64. Kinsella JP, Steinhorn RH, Mullen MP, Hopper RK, Keller RL, Ivy DD, Austin ED, Krishnan US, Rosenzweig EB, Fineman JR, Everett AD, Hanna BD, Humpl T, Raj JU, Abman SH; Pediatric Pulmonary Hypertension Network (PPHNet). The Left Ventricle in Congenital Diaphragmatic Hernia: Implications for the Management of Pulmonary

- Hypertension. *J Pediatr.* 2018 Jun;197:17-22. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.02.040. Epub 2018 Apr 5.
65. Kosiński P, Wielgoś M. Congenital diaphragmatic hernia: pathogenesis, prenatal diagnosis and management. *Ginekologia Polska* 2017; 88, 12: 24–30
66. Lakshminrusimha S, Keszler M, Kirpalani H, Van Meurs K, Chess P, Ambalavanan N, et al. Milrinone in congenital diaphragmatic hernia - a randomized pilot trial: study protocol, review of literature and survey of current practices. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2017;3:27.
67. Lakshminrusimha S, Vali P. Congenital diaphragmatic hernia: 25 years of shared knowledge; what about survival? *J Pediatr (Rio J).* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.10.002>
68. Lally KP, Lally PA, Lasky RE, Tibboel D, Jaksic T, Wilson JM, et al. Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Defect size determines survival in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2007;120:e651e7.
69. Lally KP. Congenital diaphragmatic hernia - the past 25 (or so) years. *J Pediatr Surg.* 2016 May;51(5):695-8. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.02.005. Epub 2016 Feb 11. PMID: 26926207.
70. Lawrence KM, Monos S, Adams S, Herkert L, Peranteau WH, Munson DA, Hopper RK, Avitabile CM, Rintoul NE, Hedrick HL. Inhaled Nitric Oxide Is Associated with Improved Oxygenation in a Subpopulation of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia and Pulmonary Hypertension. *J Pediatr.* 2020 Apr;219:167-172. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.09.052. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31706636.
71. Le LD, Keswani SG, Biesiada J, Lim FY, Kingma PS, Haberman BE, Frischer J, Habli M, Crombleholme TM (2012). The congenital diaphragmatic hernia composite prognostic index correlates with survival in left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Journal of pediatric surgery*, 47(1), 57–62. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2011.10.020>
72. Leeuwen L, Fitzgerald DA. Congenital diaphragmatic hernia. *J Paediatr Child Health.* 2014 Sep;50(9):667-73. doi: 10.1111/jpc.12508. Epub 2014 Feb 17. PMID: 24528549.

73. Levy M, Le Sache N, Mokhtari M, Fagherazzi G, Cuzon G, Bueno B, Fouquet V, Benachi A, Eleni Dit Trolli S, Tissieres P. Sepsis risk factors in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Ann Intensive Care*. 2017 Dec;7(1):32. doi: 10.1186/s13613-017-0254-9. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28321802; PMCID: PMC5359267.
74. Lin AE, Pober BR, Adatia I. Congenital diaphragmatic hernia and associated cardiovascular malformations: type, frequency, and impact on management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2007 May 15;145C(2):201-16. doi: 10.1002/ajmg.c.30131. PMID: 17436301; PMCID: PMC2891735.
75. Losty PD, Vanamo K, Rintala RJ, Donahoe PK, Schnitzer JJ, Lloyd DA. Congenital diaphragmatic hernia--does the side of the defect influence the incidence of associated malformations? *J Pediatr Surg*. 1998 Mar;33(3):507-10. doi: 10.1016/s0022-3468(98)90099-9. PMID: 9537568.
76. Losty PD. Congenital diaphragmatic hernia: Where and what is the evidence? *Seminars in Pediatric Surgery* 23 (2014) 278.
77. Lusk LA, Wai KC, Moon-Grady AJ, Steurer MA, Keller RL. Persistence of pulmonary hypertension by echocardiography predicts short-term outcomes in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr*. 2015 Feb;166(2):251-6.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.10.024. Epub 2014 Nov 18. PMID: 25453248; PMCID: PMC4308510.
78. Macchini F, Morandi A, Mazzoleni S, Ichino M, Cavallaro G, Raffaelli G, Ferrari C, Gangi S, Mosca F, Fabietti I, Persico N, Leva E. Is Fetal Endoscopic Tracheal Occlusion (FETO) a Predisposing Factor for Acid Gastro-Esophageal Reflux in Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia? *Front Pediatr*. 2020 Aug 25;8:467. doi: 10.3389/fped.2020.00467. PMID: 32984201; PMCID: PMC7477307.
79. Mann PC, Morriss FH Jr, Klein JM. Prediction of survival in infants with congenital diaphragmatic hernia based on stomach position, surgical timing, and oxygenation index. *Am J Perinatol*. 2012 May;29(5):383-90. doi: 10.1055/s-0032-1304817. Epub 2012 Mar 7. PMID: 22399210.
80. Masahata K, Usui N, Nagata K, Terui K, Hayakawa M, Amari S, Masumoto K, Okazaki T, Inamura N, Urushihara N, Toyoshima K,

- Uchida K, Furukawa T, Okawada M, Yokoi A, Okuyama H, Taguchi T. Risk factors for pneumothorax associated with isolated congenital diaphragmatic hernia: results of a Japanese multicenter study. *Pediatr Surg Int*. 2020 Jun;36(6):669-677. doi: 10.1007/s00383-020-04659-3. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32346849.
81. Mediratta RP, Amare AT, Behl R, Efron B, Narasimhan B, Teklu A, Shehibo A, Ayalew M, Kache S. Derivation and validation of a prognostic score for neonatal mortality in Ethiopia: a case-control study. *BMC Pediatr*. 2020 May 20;20(1):238. doi: 10.1186/s12887-020-02107-8. PMID: 32434513; PMCID: PMC7237621.
82. Menon SC, Tani LY, Weng HY, Lally PA, Lally KP, Yoder BA; Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Clinical characteristics and outcomes of patients with cardiac defects and congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr*. 2013;162(1):114-119.
83. Mertens L, Seri I, Marek J, et al., Writing Group of the American Society of Echocardiography (ASE); European Association of Echocardiography (EAE); Association for European Pediatric Cardiologists (AEPC). Targeted neonatal echocardiography in the neonatal intensive care unit: practice guidelines and recommendations for training, *Eur. J. Echocardiogr*. 12 (10) (2011) 715–736, [https://doi: 10.1093/ejechocard/jer181](https://doi.org/10.1093/ejechocard/jer181).
84. Moenkemeyer F, Patel N. Right ventricular diastolic function measured by tissue Doppler imaging predicts early outcome in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15:49-55
85. Montalva L, Lauriti G, Zani A. Congenital heart diseases associated with congenital diaphragmatic hernia: A systematic review on incidence, prenatal diagnosis, management, and outcome. *J Pediatr Surg* 2019 May;54(5):909-919. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.01.018. Epub 2019 Jan 31
86. Morini F, Lally KP, Lally PA, Crisafulli RM, Capolupo I, Bagolan P. Treatment Strategies for Congenital Diaphragmatic Hernia: Change Sometimes Comes Bearing Gifts. *Front Pediatr*. 2017;5:195. Published 2017 Sep 14. doi:10.3389/fped.2017.00195

87. Muniraman HK, Song AY, Ramanathan R, Fletcher KL, Kibe R, Ding L, Lakshmanan A, Biniwale M. Evaluation of Oxygen Saturation Index Compared with Oxygenation Index in Neonates with Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA Netw Open*. 2019 Mar 1;2(3):e191179. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.1179. PMID: 30924897; PMCID: PMC6450323.
88. Oh C, Youn JK, Han JW, et al., Predicting Survival of Congenital Diaphragmatic Hernia on the First Day of Life, *World. J. Surg.* 43 (1) (2019) 282–290, <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4780-x>.
89. Oluyomi-Obi, T., Kuret, V., Puligandla, P., Lodha, A., Lee-Robertson, H., Lee, K., Somerset, D., Johnson, J., & Ryan, G. (2017). Antenatal predictors of outcome in prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia (CDH). *Journal of pediatric surgery*, 52(5), 881–888. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.12.008>
90. Paoletti M, Raffler G, Gaffi MS, Antounians L, Lauriti G, Zani A. Prevalence and risk factors for congenital diaphragmatic hernia: A global view. *J Pediatr Surg*. 2020 Nov;55(11):2297-2307. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2020.06.022. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32690291.
91. Patel N, Kipfmueller F. Cardiac dysfunction in congenital diaphragmatic hernia: pathophysiology, clinical assessment, and management. *Semin Pediatr Surg* 2017;26:154-8.
92. Patel N, Mills JF, Cheung MMH. Assessment of right ventricular function using tissue doppler imaging in infants with pulmonary hypertension. *Neonatology*. 2009;96:193-199.
93. Patel N, Mills JF, Cheung MMH. Use of the myocardial performance index to assess right ventricular function in infants with pulmonary hypertension. *Pediatr Cardiol*. 2009;30:133-137.
94. Patel N. Use of milrinone to treat cardiac dysfunction in infants with pulmonary hypertension secondary to congenital diaphragmatic hernia: a review of six patients. *Neonatology*. 2012;102(2):130-6. doi: 10.1159/000339108. Epub 2012 Jun 16. PMID: 22710735.
95. Perrone EE, Deprest JA. Fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: a narrative review of the history,

- current practice, and future directions. *Transl Pediatr.* 2021;10(5):1448-1460. doi:10.21037/tp-20-130
96. Pober BR. Overview of epidemiology, genetics, birth defects, and chromosome abnormalities associated with CDH. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007 May 15;145C(2):158-71. doi: 10.1002/ajmg.c.30126. PMID: 17436298; PMCID: PMC2891729.
97. Politis MD, Bermejo-Sánchez E, Canfield MA, Contiero P, Cragan JD, Dastgiri S, de Walle HEK, Feldkamp ML, Nance A, Groisman B, Gatt M, Benavides-Lara A, Hurtado-Villa P, Kallén K, Landau D, Lelong N, Lopez-Camelo J, Martinez L, Morgan M, Mutchinick OM, Pierini A, Rissmann A, Šípek A, Szabova E, Wertelecki W, Zarante I, Bakker MK, Kancherla V, Mastroiacovo P, Nembhard WN; International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. Prevalence and mortality in children with congenital diaphragmatic hernia: a multicountry study. *Ann Epidemiol.* 2021 Apr;56:61-69.e3. doi: 10.1016/j.annepidem.2020.11.007. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33253899; PMCID: PMC8009766.
98. Puligandla PS, Skarsgard ED, Offringa M, Adatia I, Baird R, Bailey M, Brindle M, Chiu P, Cogswell A, Dakshinamurti S, Flageole H, Keijzer R, McMillan D, Oluyomi-Obi T, Pennaforte T, Perreault T, Piedboeuf B, Riley SP, Ryan G, Synnes A, Traynor M. Diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia: a clinical practice guideline. *CMAJ.* 2018 Jan 29;190(4):E103-E112. doi: 10.1503/cmaj.170206. PMID: 29378870; PMCID: PMC5790558.
99. Putnam LR, Harting MT, Tsao K, Morini F, Yoder BA, Luco M, Lally PA, Lally KP; Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Congenital Diaphragmatic Hernia Defect Size and Infant Morbidity at Discharge. *Pediatrics.* 2016 Nov;138(5):e20162043. doi: 10.1542/peds.2016-2043. PMID: 27940787.
100. Qiao L, Wynn J, Yu L, Hernan R, et al. Likely damaging de novo variants in congenital diaphragmatic hernia patients are associated with worse clinical outcomes. *Genet Med.* 2020;22(12):2020-2028.
101. Ramakrishnan R, Stuart AL, Salemi JL, Chen H, O'Rourke K, Kirby RS. Maternal exposure to ambient cadmium levels, maternal smoking

- during pregnancy, and congenital diaphragmatic hernia. *Birth Defects Res.* 2019;111(18):1399-1407.
102. Rawat M, Chandrasekharan PK, Williams A, et al. Oxygen saturation index and severity of hypoxic respiratory failure. *Neonatology.* 2015;107(3):161-166.
103. Redford, Daniel T.; Paidy, Samata R.; Steinbrenner, Evangelina B.; Nielsen, Vance G. Effects of profound hypoxemia on coagulation & fibrinolysis in normal individuals, *Blood Coagulation & Fibrinolysis: March 2016 - Volume 27 - Issue 2 - p 228-231* doi: 10.1097/MBC.0000000000000400
104. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr.* 2001;138(1):92–100. Disponível em: <https://sfar.org/scores2/snap22.php>
105. Richardson DK, et al. Neonatal risk scoring systems: can they predict mortality and morbidity. *Clin Perinatol* 1998;25:591-611.
106. Rocha LA, Byrne FA, Keller RL, Miniati D, Brook MM, Silverman NH, Moon-Grady AJ. Left heart structures in human neonates with congenital diaphragmatic hernia and the effect of fetal endoscopic tracheal occlusion. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(1):36-43. doi: 10.1159/000356437. Epub 2013 Dec 18.
107. Ruttenstock E, Wright N, Barrena S, Krickhahn A, Castellani C, Desai AP, Rintala R, Tovar J, Till H, Zani A, Saxena A, Davenport M. Best oxygenation index on day 1: a reliable marker for outcome and survival in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg.* 2015 Feb;25(1):3-8. doi: 10.1055/s-0034-1393960. Epub 2015 Jan 5. PMID: 25560249.
108. Salas GL, Otaño JC, Cannizzaro CM, Mazzucchelli MT, Goldsmit GS. Congenital diaphragmatic hernia: postnatal predictors of mortality. *Arch Argent Pediatr.* 2020;118(3):173-179.
109. Samiee-Zafarghandy S, Raman SR, van den Anker JN, McHutchison K, Hornik CP, Clark RH, Brian Smith P; Best Pharmaceuticals for Children Act—Pediatric Trials Network Administrative Core Committee. Safety of milrinone use in neonatal intensive care units. *Early Hum Dev.*

- 2015 Jan;91(1):31-5. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2014.10.007. Epub 2014 Nov 26. PMID: 25460254; PMCID: PMC4302030.
110. Sawamura KSS, Lianza AC, Leal GN, Morhy SM. Echocardiographic Evaluation of Pulmonary Hypertension in Children. *Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc.* 2019;32(4):318-330
111. Schwartz SM, Vermilion RP, Hirschl RB. Evaluation of left ventricular mass in children with left-sided congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr* 1994;125:447-51.
112. Seravalli V, Jelin EB, Miller JL, Tekes A, Vricella L, Baschat AA. Fetoscopic tracheal occlusion for treatment of non-isolated congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn.* 2017 Oct;37(10):1046-1049. doi: 10.1002/pd.5139. Epub 2017 Sep 10. PMID: 28891233.
113. Sernich S, Carrasquero N, Lavie CJ, et al. Noninvasive assessment of the right and left ventricular function in neonates with congenital diaphragmatic hernia with persistent pulmonary hypertension before and after surgical repair. *Ochsner J.* 2006;6:48-53.
114. Siebert JR, Haas JE, Beckwith JB. Left ventricular hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1984 Oct;19(5):567-71. doi: 10.1016/s0022-3468(84)80105-0. PMID: 6502429.
115. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev.* 2014 Jan;27(1):21-47. doi: 10.1128/CMR.00031-13. PMID: 24396135; PMCID: PMC3910904.
116. Singbartl K and Kellum JA, "AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes," *Kidney International*, vol. 81, no. 9, pp. 819–825, 2012.
117. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *J Am Med Assoc.* (2016) 315:801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287
118. Snoek KG, Capolupo I, van Rosmalen J, Hout Lde J, Vijfhuize S, Greenough A, Wijnen RM, Tibboel D, Reiss IK; CDH EURO Consortium. Conventional Mechanical Ventilation Versus High-frequency Oscillatory Ventilation for Congenital Diaphragmatic Hernia: A Randomized Clinical Trial (The VICI-trial). *Ann Surg.* 2016

- May;263(5):867-74. doi: 10.1097/SLA.0000000000001533. PMID: 26692079.
119. Snoek KG, Reiss IK, Greenough A, Capolupo I, Urlesberger B, Wessel L, Storme L, Deprest J, Schaible T, van Heijst A, Tibboel D. Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus - 2015 Update. *Neonatology* 2016;110:66-74.
 120. Sokol J, Bohn D, Lacro RV, Ryan G, Stephens D, Rabinovitch M, Smallhorn J, Hornberger LK. Fetal pulmonary artery diameters and their association with lung hypoplasia and postnatal outcome in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 May;186(5):1085-90. doi: 10.1067/mob.2002.122413. PMID: 12015541.
 121. Sperling JD, Sparks TN, Berger VK, Farrell JA, Gosnell K, Keller RL, Norton ME, Gonzalez JM. Prenatal Diagnosis of Congenital Diaphragmatic Hernia: Does Laterality Predict Perinatal Outcomes? *Am J Perinatol.* 2018 Aug;35(10):919-924. doi: 10.1055/s-0037-1617754. Epub 2018 Jan 5. PMID: 29304545; PMCID: PMC6033692.
 122. Style CC, Olutoye OO, Verla MA, Lopez KN, Vogel AM, Lau PE, Cruz SM, Espinoza J, Fernandes CJ, Keswani SG, Lee TC. Fetal echocardiography (ECHO) in assessment of structural heart defects in congenital diaphragmatic hernia patients: Is early postnatal ECHO necessary for ECMO candidacy? *J Pediatr Surg.* 2019 May;54(5):920-924. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.01.022. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30954228; PMCID: PMC6709683.
 123. Sweed Y, Puri P. Congenital diaphragmatic hernia: influence of associated malformations on survival. *Arch Dis Child.* 1993 Jul;69(1 Spec No):68-70. doi: 10.1136/adc.69.1_spec_no.68. PMID: 8192736; PMCID: PMC1029403.
 124. Tan YW, Adamson L, Forster C, Davies B, Sharkey D. Using serial oxygenation index as an objective predictor of survival for antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2012 Nov;47(11):1984-9. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2012.07.039. PMID: 23163987.

125. Tanaka T, Inamura N, Ishii R, Kayatani F, Yoneda A, Tazuke Y, et al. The evaluation of diastolic function using the diastolic wall strain (DWS) before and after radical surgery for congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 2015;31:905-10.
126. Teichholz LE, Kreulen TH, Herman MV. Problem in echocardiographic volume determinations; echo-angiographic correlations. *Circulation*. 1972;46(Supplement 2).
127. Teo WY, Sriram B, Alim AA, Ruan X, Rajadurai VS. A single-center observational study on congenital diaphragmatic hernia: Outcome, predictors of mortality and experience from a tertiary perinatal center in Singapore. *Pediatr Neonatol*. 2020 Aug;61(4):385-392. doi: 10.1016/j.pedneo.2020.03.003. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32276768.
128. Terui K, Nagata K, Kanamori Y, et al., Risk stratification for congenital diaphragmatic hernia by factors within 24h after birth, *J. Perinatol*. 37 (7) (2017) 805–808, [https://doi: 10.1038/jp.2017.11](https://doi.org/10.1038/jp.2017.11).
129. Tsao K, Allison ND, Harting MT, Lally PA, Lally KP. Congenital diaphragmatic hernia in the preterm infant. *Surgery*. 2010 Aug;148(2):404-10. doi: 10.1016/j.surg.2010.03.018. Epub 2010 May 14. PMID: 20471048; PMCID: PMC3097021.
130. Veenma DC, de Klein A, Tibboel D. Developmental and genetic aspects of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr. Pulmonol*. 2012;47:534-45.
131. Veldman A, Fischer D, Nold MF, Wong FY. Disseminated intravascular coagulation in term and preterm neonates. *Semin Thromb Hemost*. 2010 Jun;36(4):419-28. doi: 10.1055/s-0030-1254050. Epub 2010 Jul 7. PMID: 20614393.
132. Verla MA, Style CC, Olutoye OO. Prenatal intervention for the management of congenital diaphragmatic hernia, *Pediatric Surgery International* 2018 <https://doi.org/10.1007/s00383-018-4270-0>
133. Wang Y, Honeyford K, Aylin P, Bottle A, Giuliani S. One-year outcomes for congenital diaphragmatic hernia. *BJS Open*. 2019 Jan 31;3(3):305-313. doi: 10.1002/bjs5.50135. PMID: 31183446; PMCID: PMC6551417.

134. Werner NL, Coughlin M, Kunisaki SM, Hirschl R, Ladino-Torres M, Berman D, Kreutzman J, Mychaliska GB. Prenatal and postnatal markers of severity in congenital diaphragmatic hernia have similar prognostic ability. *Prenat Diagn.* 2016 Feb;36(2):107-11. doi: 10.1002/pd.4721. Epub 2016 Jan 19. PMID: 26537560.
135. Wong M, Reyes J, Lapidus-Krol E, Chiang M, Humpl T, Al-Faraj M, Ryan G, Chiu PPL. Pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia patients: Prognostic markers and long-term outcomes. *J Pediatr Surg.* 2018 May;53(5):918-924. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.02.015. Epub 2018 Feb 7.
136. Wynn J, Yu L, Chung WK. Genetic causes of congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine.* 19 (2014) 324-330.
137. Yamoto, M., Ohfuji, S., Urushihara, N. et al. Optimal timing of surgery in infants with prenatally diagnosed isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia: a multicenter, cohort study in Japan. *Surg Today* 51, 880–890 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00595-020-02156-7>
138. Yang MJ, Russell KW, Yoder BA, Fenton SJ. Congenital diaphragmatic hernia: a narrative review of controversies in neonatal management. *Transl Pediatr.* 2021 May;10(5):1432-1447. doi: 10.21037/tp-20-142. PMID: 34189103; PMCID: PMC8192986.
139. Zalla JM, Stoddard GJ, Yoder BA. Improved mortality rate for congenital diaphragmatic hernia in the modern era of management: 15 year experience in a single institution. *J Pediatr Surg.* 2015 Apr;50(4):524-7. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.11.002. Epub 2014 Nov 6.
140. Zheng Z, Xie G, Yang T, Qin J. Congenital malformations are associated with secondhand smoke among nonsmoking women: A meta-analysis. *Birth.* 2019;46(2):222-233.