


Hérnia diafragmática congênita: Novas evidências e opções terapêuticas atuais e futuras

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.001-042>

Alisson Juliani

Médico especializado em cirurgia geral
Hospital Regional da Asa Norte

Fernanda Rabelo Vieira

Graduanda em Medicina
Centro Universitário de Brasília

Giovanna Costa Moura Velho

Graduanda em Medicina
Centro Universitário de Brasília

Larissa da Silva

Graduanda em Medicina
Centro Universitário de Brasília

RESUMO

Objetivos: compilar as informações disponíveis na literatura médica e apresentar as novas formas de intervenção possíveis para fetos e neonatos afetados pela hérnia diafragmática congênita (HDC). **Metodologia:** realizou-se revisão bibliográfica não sistemática na literatura médica, utilizando as bases de dados LILACS, SciELO e PubMed, sem período estabelecido, priorizando níveis superiores de evidência científica. **Resultados:** a HDC consiste em defeito do fechamento embriológico do diafragma, resultando em protrusão de conteúdo abdominal para o tórax. Apesar de rara, a HDC impõe importante restrição ao desenvolvimento pulmonar fetal, causando taxas elevadas de mortalidade, as quais chegam a 83%. Sua patogênese ainda não foi completamente elucidada, especialmente a nível molecular, o que dificulta abordagens terapêuticas específicas. Pode ocorrer de forma isolada ou associada a outras malformações congênitas. A maioria dos casos é diagnosticada ainda no período pré-natal mediante ultrassonografia, o que tornaria possível o emprego de técnicas terapêuticas precoces para reduzir a morbidade causada pela hérnia. Esse tipo de intervenção desperta interesse crescente nos estudiosos do tema, buscando métodos que possam atenuar a gravidade da hipoplasia pulmonar e da hipertensão pulmonar, além de reduzir a mortalidade. Atualmente, resultados promissores têm sido observados com a oclusão traqueal fetal endoscópica (FETO), um procedimento minimamente invasivo capaz de estimular o desenvolvimento pulmonar em fetos com HDC. Entretanto, a mudança mais evidente na abordagem da condição foi a substituição da cirurgia de urgência no recém-nascido por estabilização clínica seguida de correção do defeito, mudando o paradigma da HDC de urgência cirúrgica para “emergência fisiológica”. Novos métodos terapêuticos estão em desenvolvimento, inclusive tentando utilizar drogas já conhecidas, como o sildenafil e a rosiglitazona, ainda sem resultados conclusivos. O prognóstico varia de acordo com a gravidade do defeito diafragmático e as abordagens terapêuticas disponíveis. **Conclusão:** inúmeros estudos buscam novos recursos capazes de modificar a história natural da HDC. Diversas técnicas já foram estabelecidas, mas nenhuma tem indicação universal. Nem mesmo o método de ventilação mecânica ideal do neonato afetado pela HDC está definida na literatura. Sendo assim, grandes ensaios clínicos ainda são necessários para a determinação das melhores opções terapêuticas para HDC.

Palavras-chave: Hérnia Diafragmática Congênita, Novas Opções Terapêuticas, Tratamento, Intervenção Pré-natal.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AP/CF: proporção entre área pulmonar e circunferência cefálica

ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea

FC: frequência cardíaca

FETO: oclusão traqueal endoscópica fetal

FiO₂: fração inspirada de oxigênio

FR: frequência respiratória

HAP: hipertensão arterial pulmonar



HDC: hérnia diafragmática congênita
iNO: óxido nítrico inalado
MCP-1: proteína quimioatraente de monócitos 1
O/E: proporção entre valor observado e esperado
PA: pressão arterial
PaCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono
PEEP: pressão expiratória final positiva
PIP: pico de pressão inspiratória
RPC: relação pulmão-cabeça
RPMO: rotura prematura de membranas ovulares
SatO₂: saturação pré e pós-ductal de oxigênio
VOAF: ventilação oscilatória de alta frequência

1 INTRODUÇÃO

O diafragma, estrutura em forma de cúpula que separa a cavidade torácica da abdominal, é o principal músculo envolvido na respiração, em virtude de exercer a função de manter a diferença de pressão entre as cavidades (SCHWARTZ, 2014). As hérnias diafragmáticas congênitas (HDC) consistem em defeito do fechamento embriológico do diafragma, com consequente protrusão de conteúdo abdominal para a cavidade torácica, causando prejuízos ao desenvolvimento pulmonar (SKARI *et al.*, 2000; SMITH, N. P., *et al.*, 2005; JESUDASON; LOSTY, 2002; CHINOY, 2002).

Apesar de 75% dos casos serem diagnosticados com exame ultrassonográfico durante o pré-natal, a abordagem terapêutica dos pacientes com HDC segue sendo desafiadora (LEEuwEN e FITZGERALD, 2014; STEINHORN, 2014). Os esforços dos últimos anos têm focado a prevenção de lesão pulmonar, por meio do uso de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), ventilação oscilatória de alta frequência (VOAF) e hipercapnia permissiva, com resultados variáveis acerca da sobrevida global (CHANDRASEKHARAN *et al.*, 2017).

Até a década de 1980, o tratamento padrão era cirurgia neonatal imediata seguida de estabilização clínica pós-operatória. Entretanto, o entendimento das HDC como “emergências fisiológicas”, ao contrário de cirúrgicas, mudou o modo como são conduzidos esses casos (AIHOLE *et al.*, 2018). Atualmente, já não é mais indicada correção cirúrgica urgente do defeito diafragmático dos neonatos (JANI *et al.*, 2006; GORINCOUR *et al.*, 2005; MATHIEU-CAPUTO, 2001). Assim, preconiza-se a estabilização dos parâmetros respiratórios e hemodinâmicos antes da abordagem cirúrgica (REISS *et al.*, 2010).

Novas modalidades terapêuticas também foram desenvolvidas. Apesar do interesse na correção cirúrgica das HDC ainda durante a vida intrauterina, técnica testada pela primeira vez em 1986, a alta mortalidade a tornou inviável e diminuiu as expectativas acerca de um tratamento antenatal eficaz (SANTOS; RIBEIRO, 2008). Isso mudou rapidamente com o desenvolvimento da oclusão traqueal endoscópica fetal (FETO), técnica percutânea e minimamente invasiva, inicialmente introduzida por Harrison *et al.* (1980) e com resultados promissores sobre a hipoplasia pulmonar (DEPREST; GRATACOS; NICHOLAIDES, 2004). Novos medicamentos e técnicas de manejo do neonato com HDC também foram estudados.

Entretanto, mesmo com os significativos avanços recentes, ainda são observadas taxas importantes de morbidade e mortalidade em recém-nascidos com HDC, especialmente por efeito das complicações como hipoplasia pulmonar e hipertensão arterial pulmonar (HAP) (BROWNLEE, 2009). Assim, a comunidade científica segue em busca de novas abordagens capazes de reduzir o impacto da HDC.

Este capítulo objetiva compilar as informações disponíveis na literatura e apresentar as novas formas de intervenção desenvolvidas para fetos e neonatos afetados pela HDC, além de evidenciar

novas abordagens em estudo, que poderão futuramente ser implementadas. Para isso, foi conduzida revisão bibliográfica não sistemática na literatura médica, utilizando as bases de dados LILACS, SciELO e PubMed, sem período estabelecido, submetidos ao crivo do autor, priorizando evidências de melhor nível.

2 EPIDEMIOLOGIA

A hérnia diafragmática congênita é uma condição rara, de elevada mortalidade e morbidade, que representa 8% de todas as malformações congênitas *major* (ALY, 2012; POBER, 2007). Sua prevalência varia de acordo com a população analisada nos estudos, pois há estudos que analisam diagnósticos pré-natais e estudos que analisam apenas recém-nascidos que sobrevivem ao parto. Assim, a sua prevalência possui valores entre 1/1750 a 1/1588 nascimento (POBER, 2007) – sem sofrer influência da idade materna (KOSIŃSKI; MIROSŁAW, 2017). Ademais, os achados a respeito da predileção pelo sexo masculino, por etnias ou por áreas geográficas é inconsistente (SHANMUGAN *et al.*, 2017).

Na maioria dos casos, a patologia é evidente após o nascimento, sendo assintomática em apenas de 5 a 10% dos recém-nascidos afetados (POBER; RUSSELL; ACKERMAN,). A mortalidade varia consideravelmente e está diretamente relacionada à gravidade da patologia cardiopulmonar (ZANI, A., et al., 2022). Nos centros estudados, os dados demonstram taxas de 21 a 83% (CHAN; HO; JOSEPH, 1997, BAGOLAN *et al.*, 2004). Em países em desenvolvimento, é reportada sobrevivência de 50% a 65%, por outro lado, em países desenvolvidos esse número alcança de 85 a 90%, em virtude da implementação de protocolos de tratamento da HAP, do suporte financeiro e da disponibilidade de ECMO (ONTARIO CONGENITAL ANORMALIES STUDY GROUP, 2004; JAVID *et al.*, 2004; JAIN, 2002).

3 ETIOLOGIA

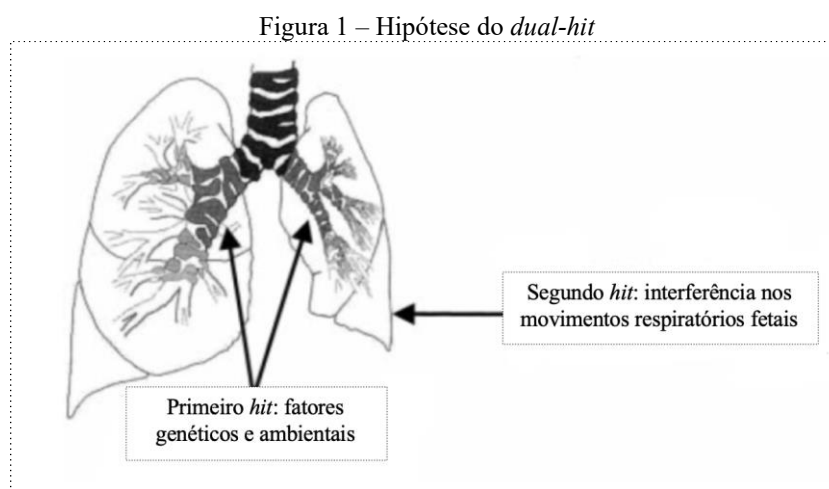
Fisiologicamente, o desenvolvimento do diafragma deve completar-se até aproximadamente a nona semana de gestação, com o fechamento do lado esquerdo ocorrendo uma semana após o lado direito (KOSIŃSKI; MIROSŁAW, 2017). Ele se desenvolve a partir de quatro estruturas: o septo transversal, as membranas pleuroperitoneais, o mesentério dorsal do esôfago e musculatura da parede lateral do corpo (SANTOS; RIBEIRO, 2008).

A fusão incompleta de qualquer um dos componentes do diafragma pode originar defeitos, desde pequenas aberturas até a completa ausência do diafragma (KOSIŃSKI; MIROSŁAW, 2017; CHANDRASEKHARAN *et al.*, 2017).

Apesar da etiologia ainda ser desconhecida, a hérnia diafragmática congênita possui origem poligênica em aproximadamente um terço dos casos (ZANI, A., et al., 2022; CAETANO, 2016). Ainda,

várias teorias tentam explicar a patologia, a mais provável delas sugere que a herniação visceral para a cavidade torácica ocorra por falha do fechamento normal da membrana pleuroperitoneal ou por gatilhos ambientais que impedem a diferenciação normal de células mesenquimais durante a formação do diafragma (SLAVOTINEK, 2014).

Alguns autores sugerem que a hipoplasia pulmonar seria o fator causal primário do defeito, ocorrendo herniação de vísceras abdominais para o tórax devido à falta de parênquima pulmonar – o que posteriormente impediria o fechamento do diafragma (SHEHATA; LIN, 2012; IRITANI, 1984). Outros autores evidenciam origem multifatorial, como a teoria do *dual-hit* (**Figura 01**), que atribui o defeito pulmonar a duas perturbações distintas: uma mais precoce, causada por fatores ambientais e genéticos, e que afeta ambos os pulmões; e outra direcionada apenas ao pulmão ipsilateral, por interferência dos órgãos abdominais herniados com os movimentos respiratórios fetais (KEIJZER; PURI, 2010).



3.1 FATORES AMBIENTAIS E GENÉTICOS

Desde 1950, vários estudos mostram uma relação entre alterações no metabolismo da vitamina A e o aparecimento da hérnia diafragmática congênita (KEIJZER; PURI, 2010; POBER; RUSSELL; ACKERMAN, 2010; VEENMA; KLEIN; TIBBOEL, 2012; BEURSKENS; TIBBOEL, 2009). O mesmo mecanismo explicaria a relação entre o aparecimento de hérnia diafragmática congênita e o consumo social de álcool nos meses prévios à concepção e durante o primeiro trimestre da gestação – inibição do álcool sobre o metabolismo da vitamina A e consequente diminuição do ácido retinóico (BEURSKENS; TIBBOEL, 2009; FELIX, 2008). Micofenolato mofetil e alopurinol foram ambos associados ao surgimento de hérnia diafragmática por interferência na biossíntese de purinas (KOZENKO *et al.*, 2011).

Obesidade também está associada a maior risco de hérnia diafragmática congênita, provavelmente devido à resistência insulínica e ao mal controle glicêmico durante a gestação. Ademais,

não foi encontrada relação entre tabagismo materno e hérnia diafragmática congênita (POBER; RUSSELL; ACKERMAN, 2010; VEENMA; TIBBOEL, 2012; BEURSKENS; TIBBOEL, 2009).

3.2 FATORES GENÉTICOS

Ademais, geralmente, entende-se a HDC como achado isolado, mas aproximadamente 10% dos pacientes afetados têm diagnóstico de síndrome genética (GRAHAM; DEVINE, 2005; SLAVOTINEK, 2005). São várias as anomalias possíveis, incluindo cromossomopatias, síndromes genéticas e outras anomalias estruturais (JHONSON, 1999; DAVENPORT, 1999; BUNDUKI; RUANO; ZUGAIB, 1998; HILPERT; PRETORIUS, 1990). Defeitos estruturais cardíacos, renais, cerebrais ou gastrointestinais são encontrados em 25 a 57% dos casos, sendo mais frequentes os cardiovasculares, como coarctação de aorta, tetralogia de Fallot, transposição de grandes vasos e estenose pulmonar (GRAHAM; DEVINE, 2005; HILPERT; PRETORIUS, 1990). A vasta maioria é de ocorrência esporádica, sem associação familiar observável (GIBBS *et al.*, 1997).

4 CLASSIFICAÇÃO

São diversas as formas de classificar hérnia diafragmática congênita: pela posição anatômica do defeito diafragmático ou pelo grau de desenvolvimento do pulmão afetado.

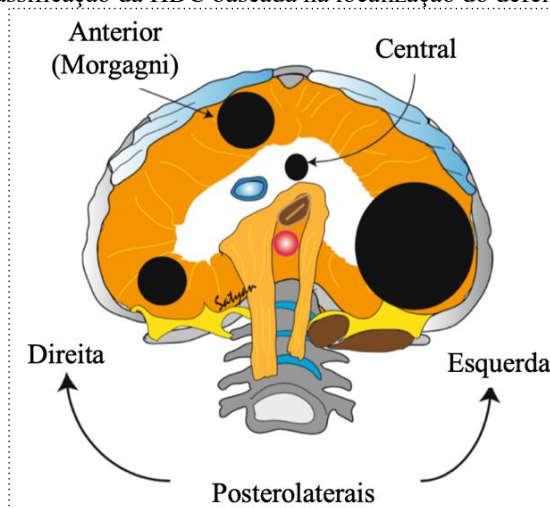
4.1 CLASSIFICAÇÃO ANATÔMICA

Baseia-se na localização do defeito (**Figura 02**) (LEEUWEN; FITZGERALD, 2014). As hérnias posterolaterais (de Bochdalek) são o tipo mais comum – correspondendo a cerca de 70 a 75% de todas as hérnias diafragmáticas congênitas. Ocorre em 85% dos casos no lado esquerdo, seguido de 13% que atingem o lado direito e 2% que são bilaterais (CHANDRASEKHARAN *et al.*, 2017; GREER, 2013; VEENMA; TIBBOEL, 2012). Estas hérnias resultam da fusão incompleta das membranas pleuroperitoneais entre 8 e 10 semanas de gestação, quando o intestino regressa à cavidade peritoneal, com conseqüente persistência do canal pleuroperitoneal (JHONSON, 1999; DAVENPORT, 1999; HILPERT; PRETORIUS, 1990; POBER; RUSSELL; ACKERMAN, 2010; LEEUWEN; FITZGERALD, 2014; TORFS *et al.*, 1992).

Já as hérnias não-posterolaterais (de Morgagni) são defeitos anteriores do diafragma, com mais de 90% ocorrendo à direita (CAETANO, 2016; JHONSON, 1999). Elas representam de 23 a 28% dos casos de hérnia diafragmática congênita, evoluindo geralmente de forma assintomática no período pós-natal (CHANDRASEKHARAN *et al.*, 2017; POBER; RUSSELL; ACKERMAN, 2010). Ademais, resultam da fusão incompleta entre os elementos esternal e costal do diafragma e costumam apresentar um saco herniário (BUNDUKI; RUANO; ZUGAIB, 1998; HILPERT; PRETORIUS, 1990).

Finalmente, as hérnias centrais (*pars sternalis*) apresentam ocorrência rara (de 2 a 7% das hérnias diafragmáticas congênitas) e envolvem a porção central – tendinosa – do diafragma (POBER; RUSSELL; ACKERMAN, 2010; LEEUWEN; FITZGERALD, 2014; VEENMA; TIBBOEL, 2012).

Figura 02 – Classificação da HDC baseada na localização do defeito diafragmático



Fonte: adaptado de Chandrasekharan *et al.*, 2017.

4.2 CLASSIFICAÇÃO QUANTO AO DEFEITO PULMONAR

Leva em conta o grau de desenvolvimento pulmonar, visto que os pulmões são comumente afetados em indivíduos com hérnia diafragmática congênita (WISEMAN; MACPHERSON, 1977).

São três tipos:

- Tipo I: hipoplasia pulmonar severa bilateral;
- Tipo II: hipoplasia pulmonar unilateral (ipsilateral ao defeito diafragmático); e
- Tipo III: hipoplasia pulmonar insignificante (geralmente não têm alteração da função pulmonar).

5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação clínica da hérnia diafragmática congênita é muito variável, podendo inclusive ser assintomática ao nascimento. A grande maioria (95%) dos recém-nascidos acometidos apresenta dificuldade respiratória e cianose durante o período neonatal (RYCKMAN, 2002).

Geralmente, os recém-nascidos evoluem com dificuldade respiratória imediatamente após o parto ou em até 48 horas, originando o chamado “período de lua-de-mel” durante o qual o paciente mantém-se assintomático (MAHESHWARI; CARLO, 2012; HARTMAN, 2005). Podem-se observar sinais como taquipneia, gemido, tiragem, batimento de asa nasal e cianose, além de abdome escafoide ou tórax em barril. No exame, podem-se auscultar ruídos hidroaéreos em tórax e diminuição dos sons respiratórios, e o *ictus cordis* pode estar desviado (SCHWARTZ, 2014; MAHESHWARI; CARLO,

2012). Dispneia precoce (antes de 6h de vida) é considerada fator de mau prognóstico (MAHESHWARI; CARLO, 2012).

Deve-se suspeitar de hérnia de Bochdalek em recém-nascidos com o quadro típico de síndrome da dificuldade respiratória grave com cianose, imediatamente após o nascimento, associada a abdome escafoide, diminuição ou ausência de sons respiratórios no hemitórax ipsilateral e desvio dos sons cardíacos para o hemitórax contralateral (DAVENPORT, 1999; HARTMAN, 2005; MILLER; FANAROFF; MARTIN, 2002). Já a hérnia de Morgagni manifesta-se essencialmente por oclusão intestinal e atraso do crescimento, já que raramente existe hipoplasia pulmonar (DAVENPORT, 1999).

Apenas 5% dos pacientes são assintomáticos durante o período neonatal, podendo desenvolver posteriormente quadros de oclusão intestinal e infecção respiratória de repetição (RYCKMAN, 2002).

6 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da hérnia diafragmática congênita pode ser realizado antes ou após o nascimento. É importante identificar precocemente os casos para que sejam realizados o rastreio de anomalias associadas – incluindo testes genéticos – e o planejamento do parto em local com Unidade de Terapia Intensiva (UTI) neonatal disponível (STEINHORN, 2014; CORDIER *et al.*, 2019). Aproximadamente 75% dos casos são diagnosticados ainda no período pré-natal, geralmente no segundo trimestre de gestação (ZANI, A., et al., 2022; LEEUWEN; FITZGERALD, 2014; STEINHORN, 2014). Sobre isso, a idade gestacional na realização do diagnóstico é fator de risco independente de prognóstico para HDC (WANG *et al.*, 2019). Além disso, dado que malformações cardiovasculares atingem até 1/3 dos pacientes com HDC, todos devem ser submetidos a ecocardiograma fetal (CORDIER *et al.*, 2019).

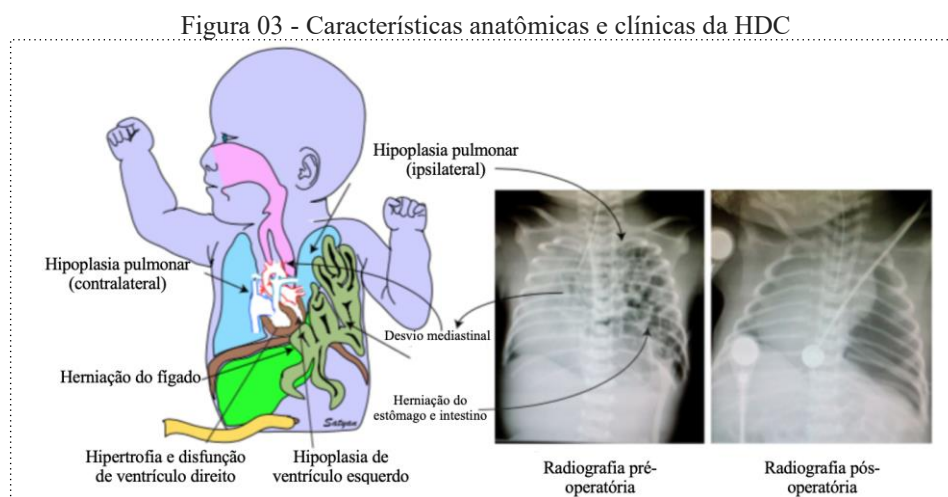
O diagnóstico é realizado por meio de ultrassonografia, na maioria dos casos em exame de rotina com 22 a 24 semanas (ZANI, A., et al., 2022; DANZER, E., et al., 2022; BENACHI *et al.*, 2014). Antes de 24 semanas, a detecção da hérnia é muito incomum (KUMAR, 2015). Comumente, observa-se no exame ultrassonográfico um desvio do mediastino e presença de estômago, cheio de líquido, próximo ou imediatamente atrás do coração (KOSIŃSKI; MIROSŁAW, 2017). Outras alterações sugestivas são o poliidrânio e a ausência de bolha gástrica ou a sua presença na cavidade torácica (LEEUWEN; FITZGERALD, 2014).

Entretanto, diversos são os fatores que podem dificultar o diagnóstico pré-natal. Se o defeito for localizado à direita, o fígado pode ser o único órgão abdominal que invade a cavidade torácica, prejudicando o diagnóstico pré-natal devido à sua ecogenicidade semelhante à dos pulmões fetais (LEEUWEN; FITZGERALD, 2014). Além disso, a herniação intermitente de vísceras abdominais, apesar de pouco frequente, também pode contribuir para a falha do diagnóstico. Em caso de hérnias bilaterais, o diagnóstico pode ser dificultado ainda pela ausência de desvio do coração e do mediastino ou desvio muito discreto destas estruturas (GODSTEIN, 2004).

O uso do Doppler colorido pode ajudar a detectar a posição do fígado, pela visualização do ducto venoso e do curso dos vasos intra hepáticos (SANANES *et al.*, 2016). Já a ressonância magnética permite avaliação adequada de herniação do fígado e, ao contrário da ultrassonografia, não é limitada por obesidade materna ou oligodrâmio (KOSIŃSKI; MIROŚLAW, 2017). Seu uso é comum em centros especializados em hérnia diafragmática congênita, mostrando-se efetiva na confirmação diagnóstica e na detecção de defeitos estruturais associados (KOSIŃSKI; MIROŚLAW, 2017).

Nos casos em que o diagnóstico prévio ao nascimento não foi realizado, as radiografias de tórax e de abdome costumam confirmar o diagnóstico demonstrando hemitórax opacificado, com efeito de massa e desvio contralateral do mediastino, além de estômago e alças intestinais com níveis gasosos no tórax (**Figura 03**) (POBER; RUSSELL; ACKERMAN, 2010; LEEUWEN; FITZGERALD, 2014).

O grande diagnóstico diferencial da hérnia diafragmática congênita é a eventração diafragmática, que consiste na elevação do diafragma em região com fragilidade local, porém mantendo a estrutura intacta (CHANDRASEKHARAN *et al.*, 2017). A porção fina do diafragma, mais flexível, pode formar uma protuberância com conteúdo abdominal adentrando a cavidade torácica. Entretanto, a membrana fina nem sempre é detectada, sendo de difícil diferenciação da hérnia diafragmática em imagem obtida no período pré-natal. A eventração costuma ser de gravidade inferior à hérnia propriamente dita, e os recém-nascidos podem ficar assintomáticos durante toda a infância. (KOSIŃSKI; MIROŚLAW, 2017).



Fonte: adaptado de Chandrasekharan *et al.*, 2017.

7 MORBIDADES

Diversas morbidades podem afligir recém-nascidos com hérnia diafragmática congênita. Há elevada prevalência de morbidades a longo prazo, com prejuízo à qualidade de vida (LEEUWEN; FITZGERALD, 2014). Não só podem ocorrer alterações pulmonares e gastrointestinais, mas também

relacionadas ao desenvolvimento neurológico, ao crescimento, à audição e ao sistema musculoesquelético (LEEUWEN; FITZGERALD, 2014).

Grande parte dos pacientes apresenta algum grau de doença pulmonar (**Figura 04**) (DE BIE, F. R., et al., 2022; POBER; RUSSELL; ACKERMAN, 2010). A hipoplasia pulmonar (massa pulmonar diminuída), com baixo número de divisões brônquicas, bronquíolos respiratórios e alvéolos é a morbidade mais importante da hérnia diafragmática congênita (MAHESHWARI; CARLO, 2012). A HAP pode estar presente durante os primeiros meses de vida, sendo associada à mortalidade precoce (LEEUWEN; FITZGERALD, 2014). Inicialmente, a hipoplasia causa defeitos pulmonares restritivos, mas a função respiratória parece melhorar consideravelmente durante a infância. (LEEUWEN; FITZGERALD, 2014).

É incomum que crianças mais velhas manifestem sintomas ao repouso, mas podem apresentar diminuição da tolerância ao exercício físico, com necessidade de uso intermitente de broncodilatadores devido a broncoespasmos – o que representa maior risco de descompensação pulmonar por doenças intercorrentes (POBER; RUSSELL; ACKERMAN, 2010). Alguns estudos sugerem aparecimento de nova piora da capacidade pulmonar na transição para a vida adulta, com obstrução de pequenas vias aéreas e diminuição da perfusão, especialmente no pulmão ipsilateral à hérnia diafragmática congênita (LEEUWEN; FITZGERALD, 2014; POBER; RUSSELL; ACKERMAN, 2010).

A doença do refluxo gastroesofágico acomete de 45 a 89% dos recém-nascidos com hérnia diafragmática congênita (LEEUWEN; FITZGERALD, 2014). Associada às dificuldades alimentares, a doença contribui para que as crianças acometidas por essa condição tenham seu crescimento prejudicado, resultando em atraso ponderal em cerca de 69% daqueles com até um ano de idade (POBER; RUSSELL; ACKERMAN, 2010; LEEUWEN; FITZGERALD, 2014). Muitas crianças alcançam bom crescimento por volta de dois anos de idade, mas podem necessitar de terapêutica farmacológica ou cirúrgica para o tratamento do refluxo (MAHESHWARI; CARLO, 2012; LEEUWEN; FITZGERALD, 2014).

Por fim, destacam-se as deformidades da parede torácica, que estão presentes em cerca de metade dos doentes com hérnia diafragmática congênita (POBER; RUSSELL; ACKERMAN, 2010). As alterações mais comuns são o *pectus excavatum* e assimetrias torácicas, acometendo de 21 a 48% dos sobreviventes (LEEUWEN; FITZGERALD, 2014). Geralmente, ocorrem em pacientes com defeitos diafragmáticos de grandes dimensões e independem do tipo de técnica utilizada no reparo cirúrgico (RUSSEL, 2014).

Figura 04 – Comparação entre pulmão hipoplásico e pulmão contralateral em feto com HDC - imagem de autópsia



Fonte: retirado de Giorgio *et al.*, 2015.

8 MANEJO ANTENATAL

Nos últimos 30 anos, a HDC tem sido reconhecida como uma síndrome, abrangendo hipoplasia e imaturidade pulmonares, hipoplasia de ventrículo esquerdo e hipertensão arterial pulmonar (COHEN-KATAN *et al.*, 2009). Assim, o seu tratamento também sofreu modificações, a partir do desenvolvimento de novas intervenções e drogas que objetivam atenuar a gravidade dos componentes da síndrome ou tratá-los no recém-nascido. Outra grande novidade foi o entendimento da HDC como emergência fisiológica, ao contrário de cirúrgica (AIHOLE *et al.*, 2018). Por isso, é preconizada a estabilização clínica do paciente antes da intervenção cirúrgica (SNOEK *et al.*, 2016b).

O manejo da HDC começa assim que ela é detectada, seja antes, seja após o nascimento. Planejar o parto em local adequadamente equipado melhora o prognóstico (NEFF, 2007). Assim, o paciente com HDC deve ser encaminhado para centros de cuidado terciário a fim de possibilitar a realização de consulta pré-natal multidisciplinar envolvendo obstetra, neonatologista, cirurgião pediátrico e geneticista, além da programação de atendimento em unidades com experiência em tratamento de recém-nascidos com HDC, preferencialmente com ECMO disponível (MARGOTTO, 2018; AIHOLE *et al.*, 2018).

Desde 2008, todos os recém-nascidos em países europeus representados pelo *CDH EURO Consortium* foram tratados de acordo com o protocolo desenvolvido durante a reunião do consórcio, o qual já sofreu diversas modificações. Depois da implementação dos cuidados, a mortalidade caiu de 33% para 12%, demonstrando a importância de se definir rotinas para o manejo dos pacientes (REISS *et al.*, 2010; SNOEK, 2016b).

8.1 OCLUSÃO TRAQUEAL ENDOSCÓPICA FETAL (FETO)

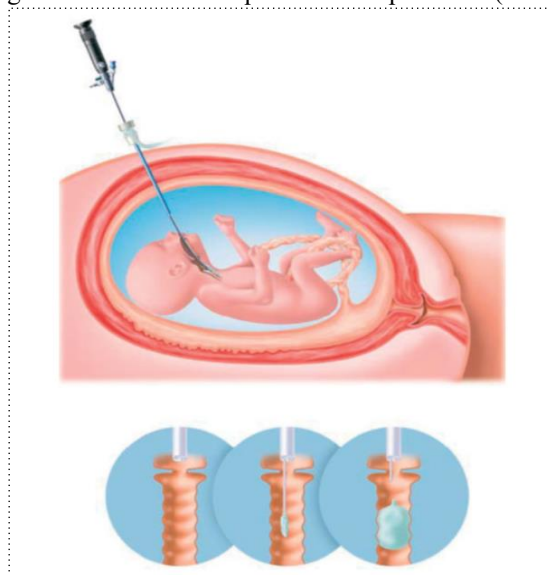
Existe crescente interesse em intervenções pré-natais capazes de reduzir a morbidade causada pela HDC. Em 1986, foi realizada a primeira tentativa de correção intra uterina da hérnia, a qual

consistiu, basicamente, em reproduzir nos fetos o procedimento cirúrgico realizado nos recém-nascidos, entretanto, resultou em altíssima mortalidade, o que inviabiliza sua aplicação prática (SANTOS *et al.* 2008).

Surgiram, então, técnicas de oclusão reversível da traqueia fetal (JANI *et al.*, 2005). Harrison *et al.* (1996; 1980) foram os pioneiros ao introduzir o conceito em modelos animais e também a aplicá-lo em fetos humanos, inicialmente utilizando um *plug* de espuma (HARRISON, 1980; HARRISON, 1996). Os primeiros procedimentos demandavam histerotomia com extração do feto, seguida de exposição do pescoço em hiperextensão, dissecação da traqueia e colocação de cliques oclusivos, com posterior recolocação do feto na cavidade uterina (EVANS *et al.*, 1989). Altas taxas de parto pré-termo e de lesão irreversível do nervo laríngeo e da traqueia foram observadas (DEPREST; GRATACOS; NICHOLAIDES, 2004). Além disso, a histerotomia causava alta morbimortalidade por parto prematuro (LONGAKE *et al.*, 1991; SKARSGARD *et al.*, 1996). Todas as dificuldades encontradas culminaram no desenvolvimento da FETO, técnica endoscópica de importância crescente atualmente (VERLA; STYLE; OLUTOYE, 2018).

A Oclusão Traqueal Endoscópica Fetal (FETO) é um procedimento percutâneo, minimamente invasivo, que utiliza balão inflável destacável endoluminal inserido e retirado por via endoscópica. Após confirmação ultrassonográfica de posição fetal favorável à inserção do trocarte, o feto é anestesiado por injeção intramuscular guiada pela ecografia, e uma cânula pequena é colocada com trocarte até a cavidade amniótica através da parede abdominal e uterina. Em seguida, a cânula é substituída por endoscópio de 1,2 mm com cateter contendo o balão, o qual é introduzido pela boca do feto até a traqueia (**Figura 05**). Por fim, o balão é inflado com contraste isotônico de ressonância magnética (ZANI, A., et al., 2022; DEPREST; GRATASCO; NICHOLAIDES, 2004).

Figura 05 – Oclusão traqueal endoscópica fetal (FETO)



Fonte: Deprest *et al.*, 2005.

Há evidências de que fetos sentem dor, portanto a anestesia fetal é essencial para prover conforto e evitar estimulação simpática – a qual resulta em taquicardia, aumento dos níveis hormonais e da atividade motora fetal (MYERS, *et al.*, 2002; CAULDWELL, 2002; ANANDA; HICKEY, 1987). O bloqueio local combinado com sedação e anestesia fetal se mostrou seguro e efetivo para a realização de FETO (ASSUNÇÃO *et al.*, 2017). Também é necessário o uso de tocolítico antes, durante e após o procedimento, assim como a anestesia, para prevenção de parto prematuro precipitado pela estimulação uterina decorrente da incisão e manipulação uterinas (ASSUNÇÃO, *et al.*, 2017). Para seguimento, é preconizada a realização de ultrassonografias ou ressonâncias magnéticas periódicas para confirmar a posição do balão e monitorizar o volume pulmonar fetal e seu crescimento (DEPREST; GRATASCO; NICHOLAIDES, 2004).

O principal objetivo da FETO é minimizar a hipoplasia pulmonar e reduzir a mortalidade de recém-nascidos com HDC, mas não exclui a necessidade de correção cirúrgica pós-natal do defeito diafragmático (KOSIŃSKI; MIROSŁAW, 2017 + DEPREST; GRATASCO; NICHOLAIDES, 2004). A oclusão traqueal no feto resulta em acúmulo de líquido pulmonar, o que induz a expansão do tecido pulmonar e acelera o seu desenvolvimento (KHAN; CLOUTIER; PIEDBOEUF, 2007). Nos primórdios do desenvolvimento da técnica, a gestação era interrompida por cesariana eletiva por volta de 37 a 38 semanas, com extração do balão por meio do procedimento ex-uterus intrapartum therapy (EXIT) com traqueoscópio, enquanto se mantinha a circulação placentária (JANI *et al.*, 2005; DEPREST; GRATASCO; NICHOLAIDES, 2004). Entretanto, foi demonstrado que o acúmulo de líquido pulmonar também ocasiona redução do número de pneumócitos tipo II – células responsáveis pela secreção do surfactante pulmonar. (DANZER, 2008) Assim, procedeu-se à remoção do balão no período pré-natal, com 32 a 34 semanas de gestação, por traqueoscopia fetal ou punção ecoguiada do balão (JANI *et al.*, 2005, DEPREST; GRATASCO; NICHOLAIDES, 2004; FLAGEOLE, 1998; PERALTA, 2011). Este procedimento é associado a menor morbidade e maior sobrevida dos pacientes por permitir recuperação pulmonar e melhora da produção de surfactante, reduzindo os casos de doença da membrana hialina (DONÉ *et al.*, 2013; DEPREST; GRATASCO; NICHOLAIDES, 2004). Quando o trabalho de parto já se encontra em fase avançada, o balão pode ser puncionado com agulha abaixo da cartilagem cricoide, na linha média, ou ser removido mediante traqueoscopia após laqueadura do cordão umbilical (SANTOS; RIBEIRO, 2008).

Como todo procedimento cirúrgico, a FETO tem contra indicações e pode ocasionar efeitos adversos, principalmente rotura prematura de membranas ovulares (RPMO) e diminuição de duas semanas da idade gestacional média ao nascimento. (JUNIOR *et al.*, 2016). Assim, desde o seu surgimento, a seleção correta dos pacientes e de sua elegibilidade para o procedimento são de importância vital (KOSIŃSKI; MIROSŁAW, 2017). Sua indicação fica reservada a casos de HDC

isolada grave – que apresenta elevadas taxas de mortalidade – definida clinicamente pela presença de herniação hepática, assim como pela relação pulmão-cabeça (RPC) < 1.0 (SANTOS; RIBEIRO, 2008).

Uma metanálise realizada com os dados de cinco estudos utilizando $RPC \leq 1.0$ como critério de inclusão para FETO, totalizando 110 pacientes no grupo FETO e 101 no grupo controle, mostrou incidência média de RPMO de 35,3% no grupo intervenção contra 27,8% no controle, porém com taxa de sobrevivência 7 vezes maior nos pacientes que receberam a intervenção (risco de morte de 89% nos controles contra 50% nos submetidos a FETO) (AL-MAARY, 2016). Deprest *et al.* (2014) encontraram RPMO em aproximadamente 17% dos casos, com ocorrência até três semanas após a realização do procedimento. (DEPREST *et al.*, 2014) O risco desta complicação pode ser amenizado utilizando abordagem percutânea de 3.3 mm em substituição à de 5 mm, com a qual ocorreu RPMO em 100% dos casos estudados por Harrison *et al.* (2003) (JANI *et al.*, 2005; DEPREST; GRATASCO; NICHOLAIDES, 2004; HARRISON, 2003). Complicações fetais também podem ocorrer, mais comumente a traqueobroncomegalia, a qual clinicamente repercute pouco na qualidade de vida do recém-nascido (DEPREST, 2010).

Os melhores resultados ocorrem em procedimentos realizados mais precocemente, porém há melhora da sobrevida mesmo quando executado com 25 a 29 semanas. (RUANO *et al.*, 2013; DEPREST; GRATASCO; NICHOLAIDES, 2004; JANI *et al.*, 2005). Um estudo prospectivo multicêntrico conduzido pelo FETO *Task Group* demonstrou melhora da sobrevida para HDC esquerda – de 24,1% para 49,1% – quando comparada ao grupo controle, com RPMO ocorrendo em média trinta dias após o procedimento e com idade gestacional de nascimento média de 35,2 semanas (JANI *et al.*, 2007).

8.2 CORTICOTERAPIA ANTENATAL

Em estudo com modelo animal, Davey *et al.* (2006) avaliaram o efeito da betametasona antenatal sobre a função pulmonar de fetos que também haviam sido submetidos à oclusão traqueal. Seus resultados mostraram melhora da troca gasosa, da complacência pulmonar e da eficácia ventilatória no contexto da oclusão traqueal (DAVEY *et al.*, 2006; DAVEY *et al.*, 2007). Entretanto, Lally *et al.* (2006) conduziram um estudo randomizado com um pequeno número de fetos humanos, no qual não foi observada diferença – em relação à mortalidade perinatal e ao tempo de ventilação mecânica ou de hospitalização –, entre o grupo que recebeu betametasona (com 34 semanas de gestação) e o que recebeu placebo (LALLY, 2006). Assim, não há evidência para justificar o uso de corticoide antenatal de rotina para gestantes de fetos com HDC a termo (VERLA; STYLE; OLUTOYE, 2018). Porém, pode ser prudente administrá-lo para gestantes de fetos pré-termo com HDC, dada sua capacidade bem estabelecida de reduzir morbidade nesses pacientes (LALLY, 2006, KOSIŃSKI; MIROSŁAW, 2017).

8.3 SILDENAFIL ANTENATAL

Apesar de causar grande parte da morbimortalidade da HDC, ainda não existe terapia pós-natal efetiva para a HAP. Por isso, o uso de drogas capazes de evitar ou atenuar as complicações da HDC seria de grande valia, especialmente para países em desenvolvimento, como o Brasil, onde a cirurgia fetal atende a uma parcela muito pequena da população.

O uso do sildenafil, um inibidor de fosfodiesterase tipo cinco de ampla disponibilidade e baixo custo, tem apresentado resultados animadores em modelos animais (VERLA; STYLE; OLUTOYE, 2018). Estudos em ratos demonstraram melhor desenvolvimento pulmonar fetal, aumento da densidade de vasos e redução da hipertrofia de ventrículo direito após a administração materna de sildenafil em altas doses (LUONG *et al.*, 2011; BURGOS *et al.*, 2016; MOUS *et al.*, 2016). Russo *et al.* (2016) conduziram estudos em coelhos e observaram melhora da vasculatura pulmonar e do desenvolvimento das vias aéreas (RUSSO *et al.*, 2016b). Além disso, quando combinado com a oclusão traqueal, o sildenafil também obteve resultados favoráveis sobre o parênquima e vasculatura pulmonar (RUSSO *et al.*, 2017). Kashyap *et al.* (2019) avaliaram o efeito do sildenafil antenatal na hemodinâmica e função pulmonar de fetos de ovelha com hérnia diafragmática, e encontraram resistência vascular pulmonar até quatro vezes menor em comparação com o controle ($p = 0,002$), consistente com o observado em outros estudos (KASHYAP, 2019).

Ainda não dispomos de dados sobre o uso em humanos. Entretanto, não há relato de efeitos adversos severos para os fetos humanos, neonatos ou gestantes, fazendo do sildenafil antenatal uma ideia promissora (VERLA; STYLE; OLUTOYE, 2018). Um grupo europeu de pesquisadores já está recrutando pacientes para conduzir o primeiro ensaio clínico fase I/IIb, denominado “SToP-PH”, com o objetivo de mensurar a transferência placentária do sildenafil *in vivo* e a tolerância materna e fetal ao medicamento, possibilitando a realização de fase III subsequente (RUSSO *et al.*, 2018).

8.4 ÁCIDO RETINÓICO

Níveis diminuídos de ácido retinóico, um derivado da vitamina A, contribuem para o surgimento de HDC e HAP em humanos (KUTASY *et al.*, 2016). O uso desse ácido durante a gestação de ratos demonstrou amenizar o grau de hipoplasia pulmonar e de anormalidades vasculares em fetos com HDC (MONTEDONICO *et al.*, 2008). Além disso, a exposição pré-natal a antagonistas do ácido retinóico provoca HDC em fetos de rato (CIPOLLONE *et al.*, 2017). Analisando células estreladas hepáticas de tecido fetal humano, Loo *et al.* (2018) concluíram que os estoques fetais de ácido retinóico interferem no crescimento pulmonar e no desenvolvimento diafragmático em seres humanos com HDC (LOO, 2018). Apesar das evidências apresentadas, os efeitos teratogênicos do ácido retinóico impedem sua aplicação clínica em fetos humanos (EASTWOOD, 2015; TZIMAS; NAU, 2001).

8.5 ROSIGLITAZONA

Gosemann *et al.* (2018) conduziram um estudo para avaliar os efeitos da administração de rosiglitazona – uma tiazolidinediona empregada no tratamento do *diabetes mellitus* – em ratas prenhas de fetos com e sem hérnia diafragmática, concluindo que o uso da substância foi capaz de atenuar o remodelamento vascular dos fetos com hérnia ($p < 0,01$) (GOSEMANN, *et al.*, 2018). Os autores também demonstraram que o espessamento das artérias pulmonares na HDC era acompanhado do aumento da expressão sistêmica e perivascular do MCP-1 em comparação com grupo o controle ($p = 0,04$) (GOSEMANN, *et al.*, 2018). Assim, o mecanismo sugerido seria a MCP-1 (proteína quimioatraente de monócitos 1), um poderoso quimioatraente de monócitos cujo aumento nos pacientes com HAP já é consolidado, sugerindo-se que a rosiglitazona agiria por inibir a sua expressão (ITOH *et al.*, 2006; OKAWADA *et al.*, 2007; REHAN *et al.*, 2010; NERI *et al.*, 2011; SIMON; MARIANI, 2007; GOSEMANN, 2018).

8.6 CÉLULAS-TRONCO

O efeito benéfico de células-tronco mesenquimais na HDC já foi reportado anteriormente por Yuniartha *et al.* (2014), mas a injeção intravascular – a exemplo da veia uterina – era o meio escolhido (YUNIARTHA *et al.*, 2014). Devido ao potencial de complicações, como imunodeficiência, inflamação e embolia microvascular, Takayama *et al.* (2019), avaliaram os efeitos da injeção de células-tronco mesenquimais humanas na cavidade amniótica de ratas prenhas de fetos com HDC induzida. Apesar da mortalidade de 27,9% após o procedimento, observaram maiores espaços alveolares e paredes alveolares mais finas no grupo que recebeu a intervenção ($p < 0,05$), além de medidas significativamente melhores da espessura das camadas média e adventícia da artéria pulmonar ($p < 0,001$) (TAKAYAMA, 2019). Assim, apesar de estar em fases iniciais, a terapêutica com células-tronco pode se tornar, futuramente, uma possibilidade de reduzir a gravidade da HDC.

8.7 INTERRUPÇÃO DA GESTAÇÃO E VIA DE PARTO

Ainda é controversa a idade ideal para a interrupção de gestação de feto com HDC. A literatura apresenta resultados conflitantes, destacando a menor necessidade de ECMO quando o parto ocorre com 37 a 38 semanas, porém menor mortalidade quando a idade gestacional é mais avançada (ZANI, A., *et al.*, 2022; STEVENS *et al.*, 2009; HUTCHEON, 2010). Em centros terciários europeus de alto volume, é indicado planejar parto com mais de 39 semanas (SNOEK *et al.*, 2016).

Quanto à via de parto, opta-se geralmente por via vaginal, com garantia de todo o equipamento necessário para o manejo pós-natal do neonato. A cesariana é reservada para indicações obstétricas ou quando há comprometimento do bem-estar fetal durante qualquer estágio do parto, já que estresse perinatal, hipóxia e acidose induzem vasoespasmos pulmonares (BHATNAGA; SARIN, 2017).

9 MANEJO CLÍNICO PÓS-NATAL

Apesar da evolução da cirurgia fetal, o tratamento mais comumente oferecido aos recém-nascidos com HDC ainda é centrado em intervenções pós-natais realizadas na UTI neonatal. Classicamente, a terapia empregada consiste em ventilação mecânica para estabilização clínica, seguida de correção cirúrgica do defeito diafragmático (VERLA; STYLE; OLUTOYE, 2018). A monitorização invasiva da pressão arterial (PA) é preferível, associada à saturação pré e pós-ductal de oxigênio (SatO₂) e à frequência cardíaca (FC) (CHANDRASEKHARAN *et al.*, 2017). Além disso, outras intervenções também podem ser necessárias, especialmente para terapêutica da HAP.

9.1 CUIDADOS NA SALA DE PARTO

Durante o cuidado do neonato na sala de parto, é fundamental atentar-se para a prevenção de lesões pulmonares, especialmente devido a altas pressões nas vias aéreas, assim como a altas concentrações de oxigênio (DE BIE, F. R., *et al.*, 2022; MARGOTTO, 2018). A ventilação com balão e máscara também deve ser evitada, sendo que a maioria apresenta necessidade de intubação ainda na sala de parto (CHANDRASEKHARAN *et al.*, 2017). Recomenda-se o uso de sonda orogástrica ou nasogástrica em todos os pacientes, objetivando descompressão intestinal (SANTANA, 2017).

Bloqueadores neuromusculares devem ser evitados por estarem associados a efeitos adversos como hipoxemia (SNOEK *et al.*, 2016b). O clampeamento tardio do cordão umbilical é preferível, já que é observada pressão arterial pulmonar 20 mmHg menor nos recém-nascidos com HDC submetidos a clampeamento tardio. Entende-se que o clampeamento imediato força o sangue a circular por um leito vascular menor, resultando em vasoespasmo na circulação pulmonar (MARGOTTO, 2018).

9.2 VENTILAÇÃO MECÂNICA

Ainda não é conhecido o melhor modo de ventilação para neonatos com HDC e pulmões hipoplásicos. Diversos centros iniciam ventilação convencional e otimizam os valores do pico da pressão inspiratória (PIP), da pressão expiratória final positiva (PEEP) e da frequência respiratória (FR) – alternado para ventilação oscilatória de alta frequência (VOAF) se os objetivos não forem atingidos (CHANDRASEKHARAN ET AL., 2017).

Snoek *et al.* (2016a) não encontraram diferença estatisticamente significativa nos desfechos combinados de mortalidade e displasia broncopulmonar quando comparou ventilação convencional à VOAF como modo ventilatório inicial para HDC. Entretanto, pacientes submetidos ao modo convencional foram ventilados por menos dias ($p = 0,03$), necessitaram de menos ECMO ($p = 0,007$) e de drogas vasoativas por menos tempo ($p = 0,02$), além de apresentarem menos falhas de tratamento ($p = 0,01$) (SNOEK, 2016a). Parece razoável, portanto, tentar ventilação convencional para pacientes com HDC.

Uma abordagem cautelosa deve ser seguida para prevenir barotrauma e volutrauma. A PIP geralmente é mantida em < 25 cmH₂O, enquanto a PEEP em ≤ 5 cmH₂O, objetivando SatO₂ pré-ductal $> 85\%$, SatO₂ pós-ductal $> 70\%$ e pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) de 45 a 60 mmHg (WUNG *et al.*, 1995; REISS *et al.*, 2010).

9.3 SURFACTANTE EXÓGENO

Apesar de apresentarem dosagens semelhantes de surfactante em relação aos recém-nascidos saudáveis, a cinética encontra-se alterada nos neonatos afetados pela HDC (COGO, *et al.*, 2003). Contudo, não há evidência de benefício na administração de surfactante exógeno para essa população, resultando ainda em aumento da necessidade de ECMO, da incidência de pneumopatia crônica e da taxa de mortalidade (VAN MEURS, 2004; LALLY, 2004).

9.4 ECMO

Quando disponível, a ECMO pode ser usada temporariamente para proporcionar suporte respiratório a lactentes afetados por HDC grave, sendo esta a indicação mais comum de ECMO em neonatos atualmente (VERLA; STYLE; OLUTOYE, 2018; BROGAN *et al.* 2017). Apesar da divergência dos dados sobre o seu benefício, a ECMO pode ser uma grande opção terapêutica alternativa quando as abordagens convencionais falham, dado que neonatos com HDC apresentam hiper reatividade da vasculatura pulmonar, o que os torna mais susceptíveis a exacerbação da HAP em decorrência de hipóxia ou hipercapnia (RAFA; SCHAIBLE, 2019).

O suporte com ECMO é geralmente limitado a duas ou três semanas de duração (VERLA; STYLE; OLUTOYE, 2018; BEALS *et al.*, 1992). Sua função consiste apenas em estabilizar o doente enquanto a HAP melhora, fornecendo condições clínicas para a realização da cirurgia (VERLA; STYLE; OLUTOYE, 2018). Pode ser indicado para pacientes que persistem com baixa SatO₂ pré-ductal e hemodinâmica lábil, apesar de ventilação otimizada, suporte inotrópico adequado e uso de vasodilatador pulmonar (RAFAT; SCHAIBLE, 2019).

Chandrasekharan *et al.* (2017) defendem ainda que os candidatos apresentem HDC não associada a anormalidades letais, e que nasçam com pelo menos 34 semanas de gestação ou, ainda, que pesem mais de 2 Kg (CHANDRASEKHARAN *et al.*, 2017). Kipfmüller *et al.* (2019) sugerem o uso do *Score for Neonatal Acute Physiology-II* (SNAP-II) – que avalia as variáveis PA, pH sanguíneo, relação PaO₂:FiO₂, temperatura corporal e ocorrência de convulsões – para facilitar a estratificação de risco de neonatos com HDC e a indicação de terapia com ECMO, após demonstrar que o valor obtido no escore é fator preditor para mortalidade (com 81,8% de sensibilidade e 79,7% de especificidade) e necessidade de ECMO (com 90,7% de sensibilidade e 63,8% de especificidade). Para isso, os autores calcularam o valor do escore atribuído a 101 recém-nascidos com HDC entre 2009 e 2017 na 12^a hora

de vida e analisaram os resultados em curva ROC. Os pontos de corte obtidos foram ≥ 22 para necessidade de ECMO e ≥ 28 para prever óbito (KIPFMUELLER *et al.*, 2019).

Tabela 1 – SNAP-II Score

Pressão arterial média	> 30 mmHg	0 ponto
	20 a 29 mmHg	9 pontos
	< 20 mmHg	19 pontos
Temperatura mais baixa	> 35.6°C	0 ponto
	35.0 a 35.6°C	8 pontos
	< 35.0°C	15 pontos
pO ₂ :FiO ₂	> 2.49	0 ponto
	1.00 a 2.49	5 pontos
	0.30 a 0.99	16 pontos
	< 0.30	28 pontos
pH sérico mais baixo	≥ 7.20	0 ponto
	7.10 a 7.19	7 pontos
	< 7.10	16 pontos
Múltiplas convulsões	Não	0 ponto
	Sim	19 pontos
Débito urinário (mL/Kg/h)	≥ 1.0	0 ponto
	0.1 a 0.9	5 pontos
	< 0.1	18 pontos

Fonte: Kipfmuller, et. al., 2019

É importante ressaltar que a necessidade de ECMO é um marcador de pior prognóstico, com taxa de sobrevivência de aproximadamente 50%, consideravelmente menor que os 70 a 90% observados nos neonatos que não requerem o suporte (HARICHARAN *et al.*, 2009; KAYS *et al.*, 2014; SEETHARAMAIAH *et al.*, 2009). A necessidade prolongada da ECMO também é associada a maior morbidade e mortalidade (SEETHARAMAIAH *et al.*, 2009).

Quanto aos tipos de ECMO, a venovenosa parece a melhor opção para recém-nascidos com HDC, por permitir que sangue oxigenado circule pelos capilares pulmonares – o que resultaria em maior vasodilatação pulmonar, além de manter fluxo pulsátil de sangue oxigenado capaz de aumentar a perfusão coronariana e melhorar a função cardíaca (DIMMITT *et al.*, 2001; GUNER *et al.*, 2009). Todavia, ainda não é possível descartar que o fluxo de sangue oxigenado pelos vasos pulmonares resulte em piora da inflamação decorrente da formação de radicais livres de oxigênio (RAFAT; SCHAIBLE, 2019). Quando há comprometimento cardiovascular, porém, a ECMO venoarterial se torna preferível por diminuir a sobrecarga sobre o ventrículo direito (MCHONEY; HAMMOND, 2018).

ECMO venovenosa pode ser realizada por técnica percutânea guiada por ultrassonografia, com inserção de cateter de duplo lúmen na veia jugular interna. Em consequência do maior diâmetro do cateter – em torno de 12 Fr –, a técnica venovenosa é indicada para lactentes com mais de 2,5 Kg (RAFAT; SCHAIBLE, 2019). Por outro lado, a ECMO venoarterial, usualmente, envolve canulação da artéria carótida comum direita e da veia jugular interna direita, o que ocasiona risco de estenose ou

oclusão da carótida em até metade dos pacientes após a retirada da cânula (RAFAT; SCHAIBLE, 2019; BUESING, 2007). Entretanto, pode ser realizada com cânula de até 8 Fr, tornando-se a técnica preferível para os recém-nascidos menores (MCHONEY; HAMMOND, 2018). Uma revisão sistêmica realizada por Puligandla *et al.* (2015) não encontrou diferença entre os tipos de ECMO, mas concluiu que o modo de inserção da cânula parece orientar ao uso preponderante da variante venoarterial, além do seu benefício já consolidado na presença de disfunção cardíaca severa (PULIGANDLA *et al.*, 2015).

Após dois dias tolerando fluxo muito baixo à ECMO – aproximadamente 30 mL/Kg – o desmame é iniciado. Inicialmente tenta-se o camplamento por dez a quinze minutos, com o objetivo de atingir oxigenação e ventilação adequadas com fração inspirada de oxigênio (FiO_2) $\leq 50\%$. Em caso de falha, pode-se optar por prolongar o suporte por mais alguns dias. Duração maior que 21 dias com insucesso geralmente ocasiona tratamento paliativo e contraindica a realização da cirurgia (RAFAT; SCHAIBLE, 2019).

9.5 TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR

Além de ser um dos fatores preponderantes à mortalidade, costuma associar-se a HAP secundária à HDC à hipoplasia de ventrículo esquerdo, assim como à hipertrofia e insuficiência de ventrículo direito, tornando-a refratária ao tratamento convencional (HARTING, 2017; CHANDRASEKHARAN *et al.*, 2017). Diversos grupos estudam as mudanças vasculares ocorridas nos pulmões de neonatos com HDC para traçar estratégias terapêuticas alternativas, mas a fisiopatologia molecular do remodelamento vascular ainda não é compreendida (HARTING, 2017). Para avaliação, o ecocardiograma é o melhor exame não-invasivo disponível, sendo indicada sua realização ainda nas primeiras 24 horas de vida (SUDA *et al.*, 2000).

Como as catecolaminas – em especial a dopamina – podem aumentar a resistência vascular sistêmica e pulmonar, e se a $SatO_2$ pré-ductal se mantiver entre 80 e 95%, é recomendado manter a PA dos lactentes em níveis normais para a idade gestacional, mesmo que seu aumento pudesse minimizar o *shunt* direita-esquerda (SNOEK, 2016b).

Apesar de ser utilizado de modo deliberado em alguns centros, o óxido nítrico inalado (iNO) ainda tem utilidade discutível. Sua ação consiste na vasodilatação pulmonar seletiva, relaxando a musculatura lisa da rede vascular pulmonar, com meia-vida curta e rápido início de ação (AGUIAR, 1998). Seu uso chega a 60% nas séries de caso da literatura, mas estudos recentes ainda não foram capazes de comprovar seu valor (PUTNAM *et al.*, 2016; HERICH *et al.*, 2019). Em recém-nascidos com HAP, o iNO é capaz de melhorar a oxigenação e reduzir a necessidade de ECMO, porém o mesmo benefício não é conclusivo nos casos de HDC (BARRINGTON *et al.*, 2017). Em decorrência da hipoplasia pulmonar, pouco iNO alcança os alvéolos, o que justifica a baixa resposta nos recém-nascidos com HDC, sendo indicado usualmente como terapêutica de transição para os candidatos à

ECMO (MARGOTTO, 2018). Herich *et al.* (2019) analisaram o benefício do iNO em 265 neonatos com HDC, dos quais apenas 82 apresentaram resposta adequada ao medicamento. Entretanto, o grupo que obteve melhora também mostrou menor necessidade de ECMO ($p = 0,0054$), suportou maior tempo até o início de ECMO ($p = 0,005$) e teve menor mortalidade ($p = 0,0396$) (HERICH *et al.*, 2019).

Além do uso antenatal, avalia-se a aplicabilidade do sildenafil também no manejo clínico pós-natal da HAP decorrente da HDC. Há evidências que mostram melhora da oxigenação e redução da mortalidade por HAP em centros que não dispõem de iNO ou ECMO. Entretanto, não há ensaios clínicos que justifiquem seu uso nos recém-nascidos com HDC (BAQUERO *et al.*, 2006; VARGAS-ORIGEL, 2010).

O milrinone, um inibidor da fosfodiesterase 3, tem sido apontado como alternativa para tratar o HAP resistente a iNO. Apesar de ser uma droga conhecidamente benéfica para tratar crianças em pós-operatório de cirurgia cardíaca, não se conhece seu valor para HAP secundária à HDC (HOFFMAN, 2002). Diversas séries de casos mostraram efetividade do milrinone por via intravenosa para tratar HAP resistente a iNO (PATEL, 2012; BASSLER *et al.*, 2006; MCNAMARA, 2013). Entretanto, análise retrospectiva recente realizada com 24 pacientes não demonstrou benefício da substância sobre o índice de oxigenação, tampouco sobre a pressão arterial pulmonar ou as medidas do ventrículo esquerdo (MEARS; YANG; YODER, 2019). Ensaios clínicos randomizados ainda são requeridos para definir o seu papel.

10 TRATAMENTO CIRÚRGICO

A necessidade de cirurgia em recém-nascidos com HDC é bem estabelecida, sendo sua indicação quase universal aos neonatos afetados (CLIFTON; WULKAN, 2017). Entretanto, entende-se atualmente que a reparação cirúrgica do defeito diafragmático e o consequente reposicionamento das vísceras abdominais provoca diminuição considerável do *compliance* pulmonar, o qual é caracteristicamente afetado pela HDC (JANI *et al.*, 2006; GOINCOUR *et al.*, 2005; MAHIEU-CAPUTO *et al.*, 2001). Porém, também é demonstrado que a retirada das vísceras herniadas do tórax favorece o desenvolvimento pulmonar, o qual se estende até os oito anos de idade, podendo reverter a hipoplasia pulmonar no período pós-natal (VERLA; STYLE; OLUTOYE, 2018). Assim, os benefícios da cirurgia são mal compreendidos, mas a literatura defende a sua importância a longo prazo, mesmo que o benefício imediato ao paciente seja modesto, uma vez que a HAP e a hipoxemia não respondem a curto prazo (TSAO; LALLY, 2011; CHANDRASEKHARAN *et al.*, 2017).

É fundamental estabelecer o momento ideal para realizar a abordagem cirúrgica. Cirurgia de urgência não é mais indicada, dado que a protelação permite aumentar o *compliance* pulmonar, melhorando os resultados pós-operatórios (JANI, 2006). O CDH EURO Consortium Consensus indica a cirurgia após estabilização hemodinâmica, definida clinicamente por PA normal para a idade

gestacional, SatO₂ pré-ductal de oxigênio entre 85 e 95% com FiO₂ < 50%, lactato < 3 mmol/L e débito urinário > 1 mL/kg/hora (SNOEK, 2016b). Hipercapnia permissiva deve ser adotada, com PaCO₂ alvo de 45 a 60 mmHg, além da prevenção de volutrauma e barotrauma durante ventilação, mantendo PIP < 25 cmH₂O e PEEP de 2 a 5 cmH₂O (BOLOKER *et al.*, 2002; TRACY *et al.*, 2010). Os parâmetros devem permanecer estáveis por pelo menos 24 horas (DAVENPORT, 1999). O procedimento é contraindicado para neonatos muito instáveis, os quais não têm chances de recuperação ou adaptação às pressões pulmonares (CLIFTON; WULKAN, 2017).

A cirurgia consiste na redução das vísceras abdominais e fechamento primário do defeito diafragmático, sendo necessário o uso de próteses em hérnias de grande dimensão (ARCA *et al.*, 2003; MOSS; CHEN; HARISSON, 2011). Tradicionalmente, a herniorrafia diafragmática transabdominal apresenta bons resultados. Entretanto, é comumente muito longa, causa grande trauma tecidual e está associada a internação hospitalar prolongada e maiores taxas de complicação (QIN, 2019).

Recentemente, o reparo por toracoscopia tem se tornado o principal método para tratamento cirúrgico da HDC (CHAN, 2011; OOR, 2016). A técnica, minimamente invasiva, possibilita melhor campo visual ao cirurgião enquanto diminui o dano tecidual, sendo cada vez mais utilizada na prática. Também é capaz de reduzir a dor pós-operatória e a incidência de complicações (QIN; REN; MA, 2019). Uma metanálise mostrou redução significativa das taxas de mortalidade em pós-operatório de cirurgia minimamente (risco relativo de 0,26 e $p = 0,006$), mas maior recorrência quando comparada à técnica aberta (risco relativo 3,42 e $p < 0,00001$) (ZHU, 2016). Além disso, diversas séries de casos mostram dados similares em relação à recorrência (GENDER, 2011; LANDSDALE, 2010; TSAO; LALLY, 2011).

Apesar disso, lactentes com HDC são menores, têm menor peso corporal, apresentam hipoplasia pulmonar e aumento da resistência vascular pulmonar, assim como podem ter malformações cardíacas associadas – o que pode representar grandes desafios ao procedimento anestésico (ZANI *et al.*, 2017; HERATI *et al.*, 2011). A pressão resultante do pneumotórax artificial e a necessidade de algum grau de colapso pulmonar para manutenção do campo visual do cirurgião dificultam ainda mais a anestesia (DAI *et al.*, 2016). Mesmo diante disso, um estudo recente que compara o manejo pós-operatório anestésico após o reparo abdominal e após o reparo por toracoscopia mostrou menor tempo de ventilação mecânica ($p = 0,012$), uso de antibióticos ($p = 0,001$) e hospitalização ($p = 0,016$) nos pacientes submetidos a toracoscopia (QIN; REN, MA; 2019).

Defeitos maiores são abordados com melhor qualidade em técnica aberta com sutura contínua e ininterrupta da prótese ao diafragma (CLIFTON; WULKAN, 2017). A toracoscopia é ideal para reparar defeitos através de rafia primária, sendo admitido o uso de pequenas próteses na ausência de tecido muscular suficiente – desde que a qualidade do reparo não fique comprometida para evitar laparotomia (KEIJZER; PURI, 2010). Novas evidências mostram superioridade do uso de retalhos em

relação às próteses sobre a recorrência total (7% contra 10%) e sintomática (0% contra 3%) (DEWBERRY *et al.*, 2019).

Além disso, a toracoscopia pode gerar hipertensão pulmonar e instabilidade hemodinâmica durante o período intraoperatório, sendo preferível para defeitos pequenos e/ou HAP leve (BADILLO; INGALEWSKI, 2014). Cirurgias prolongadas devem ser evitadas, priorizando cirurgião treinado para nós intracorpóreos (CLIFTON; WULKAN, 2017). A duração do procedimento reflete a curva de aprendizado nas técnicas endoscópicas, com tempo total diminuindo gradualmente durante o ganho de experiência e técnicas mais refinadas (CHO, 2009).

Pneumotórax e derrame pleural são possíveis complicações precoces do pós-operatório, que requerem drenagem torácica para centralizar o mediastino, assim como para melhorar o retorno venoso e garantir adequada perfusão sistêmica (SCHLAGER *et al.*, 2017). Entretanto, dreno torácico não deve ser colocado rotineiramente, visto que pode ocasionar distensão do pulmão contralateral ou pneumotórax por expansão exagerada dos pulmões hipoplásicos (WUNG *et al.*, 1995; CLOUTIER *et al.*, 1993). Também deve-se considerar a possibilidade de síndrome compartimental abdominal após a redução repentina das vísceras abdominais (CLIFTON; WULKAN, 2017).

11 PROGNÓSTICO

Apesar dos avanços médicos no manejo da hérnia diafragmática congênita, sua morbidade e mortalidade continuam altas (BROWNLEE, 2009). O prognóstico depende de vários fatores, como a associação com cromossomopatias, presença de malformações – especialmente cardíacas, mas também gravidade da hipoplasia pulmonar e posição do fígado (GRAHAM; DEVINE, 2005). Ademais, o prognóstico é prejudicado quando a hérnia ocorre à direita e há herniação hepática (KOSIŃSKI; MIROSŁAW, 2017). A sobrevida nas hérnias direitas alcança 50%, enquanto nas esquerdas alcança 75% (FISHER *et al.*, 2008). Além disso, um parto realizado em centro não-especializado e que necessite de transporte para hospital de referência piora a mortalidade. (KALANJ, 2016) A qualidade do cuidado durante essa transferência pode impactar a sobrevivência, como sugerido por Reuter *et al.* (2019), que, em suas pesquisas, não encontraram associação entre local de nascimento e óbito, mesmo sendo 38,6% da população estudada procedente de outras regiões (REUTER, 2019).

Hinton *et al.* (2017) demonstraram que a sobrevivência média dos pacientes com HDC tem apresentado melhora, porém, a sobrevida sofre com as notáveis disparidades em relação aos níveis de pobreza, atuando também de modo desigual entre as etnias (HINTON *et al.*, 2017).

A gravidade da hérnia diafragmática congênita está relacionada com a dimensão das vísceras herniadas e com a altura em que ocorreu a herniação durante a gestação. Assim, quantos mais precoce o aparecimento e quanto maior o tamanho do efeito, atribui-se um pior prognóstico (HARTMAN, 2005). Quando a herniação ocorre no período pseudoglandular, ocorre diminuição do número de

brônquios e bronquíolos, além da redução do leito vascular. Mas, quando surge no período alveolar – o qual se inicia na vigésima quarta semana – há diminuição da quantidade e do tamanho dos sacos alveolares, com desenvolvimento prejudicado dos vasos sanguíneos peri-acinares (BUNDUKI; RUANO; ZUGAIB, 1998). Dois estudos conduzidos pelo Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group demonstraram que a dimensão do defeito, o baixo escore de Apgar no 5º minuto e o peso ao nascer são fatores preditores de pior prognóstico (DE COPPI, DEPREST, 2017; CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERIA STUDY GROUP, 2001).

Para casos de hérnia diafragmática congênita isolada, o parâmetro mais aceito para estimar o prognóstico é a avaliação da quantidade de tecido pulmonar no tórax fetal, representado como a proporção entre a área pulmonar e a circunferência cefálica (DEPREST, 2014). Entretanto, o crescimento pulmonar segue ritmo distinto do crescimento cefálico, sendo, portanto, adotada a proporção expressa em porcentagem do normal – observado/esperado – para corrigir os valores obtidos de acordo com a idade gestacional (DEPREST, 2014). Atualmente, a proporção entre o valor observado e o esperado (O/E) da área pulmonar sobre a circunferência cefálica, representada por RPC – “relação pulmão-cabeça”, é o parâmetro mais aceito e validado para estimar o tamanho dos pulmões fetais medidos pela ultrassonografia (JANI *et al.*, 2007). O cálculo é realizado a partir da divisão da área do pulmão contralateral ao defeito pela circunferência da cabeça, seguida pela divisão do resultado obtido pelo valor esperado (JANI *et al.*, 2007). Em crianças normais, a RPC aumenta com a idade gestacional, mas quando os valores observados são comparados ao esperado, as proporções parecem ficar constantes durante a gestação (ANTOLIN *et al.*, 2016). Jani *et al.* (2007) observaram a taxa de sobrevivência de 329 fetos com hérnia diafragmática congênita esquerda isolada e encontraram taxa de sobrevivência de 18% (quando RPC O/E < 25%), de 66% (quando RPC O/E de 26 a 45%), assim como de 26 a 45% e de 89% (quando RPC O/E > 45%).

Uma RPC < 0,6 tem sido associada à chance nula de sobrevivência, enquanto valores > 1,35 têm sido associados à sobrevivência. A relação entre 1,35 e 0,6 evidencia sobrevivência de 61% (CHANDRASEKHARAN *et al.*, 2017). Avaliando valores observados/esperados, resultados < 25% indicam hérnia grave, com sobrevivência de 10% quando associadas à herniação hepática e de 25% caso o fígado esteja na cavidade abdominal. Ademais, valores menores que 15% e a presença do fígado na cavidade torácica indicam 100% de mortalidade (CHANDRASEKHARAN *et al.*, 2017). A herniação do estômago, por sua vez, também tem sido associada a pior prognóstico (GALLOT *et al.*, 2007; MULASSERY, 2010; BEAUMIER *et al.*, 2015).

Outro método para avaliar prognóstico é por meio da avaliação da presença ou ausência de herniação hepática como marcador de sobrevivência pós-natal (JAN *et al.*, 2007). Pode-se usar a medida do fígado, obtida por ressonância magnética, para calcular a proporção entre fígado herniado e volume torácico. Valores baixos na RPC combinados com herniação do fígado representam alta

mortalidade e morbidade neonatal precoce (JANI *et al.*, 2007). Diversos preditores para hipoplasia pulmonar e HAP são descritos (HEDRICK *et al.*, 2007). Por exemplo, o Índice de McGoon, obtido mediante ultrassonografia, e o Índice de McGoon Modificado, por ressonância magnética, são calculados a partir da soma dos diâmetros das artérias pulmonares direita e esquerda medidas na bifurcação, depois dividida pelo diâmetro da aorta (KOSIŃSKI; MIROŚLAW, 2017). Hedrick *et al.* (2007) evidenciaram que o fígado era importante preditor para a necessidade de ECMO e que a sobrevivência era afetada pela presença de herniação hepática (45% quando presente, contra 93% na sua ausência). Russo *et al.* (2016) defendem o uso do tamanho dos pulmões e a presença de herniação do fígado para definir a necessidade de ECMO.

Parâmetros clínicos associados a pior prognóstico são escore de Apgar baixo ao nascimento, presença de HAP neonatal persistente e necessidade de ECMO (CHANDRASEKARAN, *et al.*, 2016; DOS SANTOS, 2003; HEIWEGEN *et al.*, 2017). Estudo indiano recente também apontou como fatores importantes de pior prognóstico a presença de choque e a necessidade de altos parâmetros de ventilação durante as primeiras 24 horas (CHAUDHARY *et al.*, 2019).

Tabela 2: Preditores ultrassonográficos de prognóstico

Relação pulmão-cabeça	> 1,35	100% de sobrevivência	
	0,6 a 1,35	61% de sobrevivência	
	< 0,6	0% de sobrevivência	
RPC observada/esperada	< 25%	HDC grave	10% de sobrevivência com herniação hepática
			25% de sobrevivência sem herniação hepática
	< 15%	100% de mortalidade quando associada a herniação hepática	

Fonte: Chandrasekharan, *et al.*, 2017

12 CONCLUSÃO

Com o conhecimento adquirido a partir de novas pesquisas e com a evolução das técnicas terapêuticas, são criadas novas oportunidades de intervenção sobre condições conhecidas há muito tempo. Esse fenômeno é bastante evidente no tocante à HDC, que deixou de ser urgência cirúrgica e passou a despertar interesse sobre métodos de intervenção capazes de reduzir sua morbimortalidade, agindo nos períodos pré e pós-natal.

Neste trabalho, objetivou-se fomentar o conhecimento a respeito do tema, trazendo dados da literatura médica que pudessem embasar a tomada de decisões frente a um paciente acometido por HDC. Além disso, buscou-se trazer à tona tópicos pouco difundidos sobre a HDC na área médica, como a oclusão traqueal endoscópica fetal e os novos usos propostos para substâncias comumente prescritas para outras patologias.



Porém, ainda existem, na literatura acerca do tema, grandes questões não respondidas. Desde a fisiopatologia pouco destrinchada ao nível molecular até a falta de grandes ensaios clínicos sobre as novas abordagens terapêuticas, é evidente a necessidade de ainda mais estudos na área, especialmente considerando a formulação de protocolos de tratamento que possam guiar os profissionais de saúde no manejo desta condição que, apesar de rara, inflige alto custo ao sistema de saúde e à qualidade de vida dos pacientes, mas que ainda não dispõe de tratamentos específicos eficazes e amplamente disponíveis.



REFERÊNCIAS

AGUIAR, R.W. Intervenções em crise. *In*: CORDIOLI, A.V. Psicoterapias: abordagens atuais. 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, p. 153-158, 1998.

AIHOLE, J. S. *et al.* A clinical study on congenital diaphragmatic hernia in neonates: our institutional experience. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*, v. 23, n. 3, p. 131, 2018.

AL-MAARY, J. *et al.* Fetal tracheal occlusion for severe pulmonary hypoplasia. *In*: Isolated Congenital Diaphragmatic Hernia: a systematic review and meta-analysis of survival. *Annals of Surgery*, v. 264, n. 6, p. 929-933, 2016.

ANANDA, K. J.; HICKEY, P. R. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *The New England Journal of Medicine*, n. 317, p. 1321-1329, 1987.

ANTOLIN, E.; *et al.* Patterns of fetal lung growth in fetuses with isolated left- sided congenital diaphragmatic her- nia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, v. 29, n. 15, p. 2443-2450, 2016.

ARCA, M. *et al.* Early experience with invasive repair of congenital diaphragmatic hernia results and lessons learned. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 38, n. 1, p. 563-568, 2003.

ASSUNÇÃO, A. D. F. B. *et al.* Fetoscopic tracheal occlusion for severe congenital diaphragmatic hernia: retrospective study. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, v. 67, n. 4, p. 331-336, 2017.

BADILLO, A.; GINGALEWSKI, C. Congenital diaphragmatic hernia: treatment and outcomes. *Seminars in Perinatology*, v. 3, n. 8, p. 92-96, 2014.

BAGOLAN, P. *et al.* Impact of a current treatment protocol on outcome of high-risk congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Pediatric Surgery*, n. 39, p. 313-318, 2004.

BAQUERO, H. *et al.* Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. *Pediatrics*, v. 117, n. 4, p. 1077-1083, 2006.

BARRINGTON, K. J. *et al.* Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 1, 2017. DOI: 10.1002/14651858.CD000399.pub3.

BASSLER, D. *et al.* Neonatal persistent pulmonary hypertension treated with milrinone: four case reports. *Biology of the Neonate*, v. 89, n. 1, p. 1-5, 2006.

BEALS, D. A. *et al.* Pulmonary growth and remodeling in infants with high-risk congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 27, n. 8, p. 997-1001, 1992.

BEAUMIER, C. K. *et al.* Clinical characteristics and outcomes of patients with right congenital diaphragmatic hernia: a population-based study. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 50, p. 731-733, 2015.

BENACHI, A. *et al.* Advances in prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, v. 19, n. 6, p. 331-337, 2014. DOI: 10.1016/j.siny.2014.09.005. Indexed in Pubmed: 25306469.

BEURSKENS, L. W. D.; TIBBOEL, R. P. Steegers-Theunissen role of nutrition, lifestyle factors, and genes in the pathogenesis of congenital diaphragmatic hernia: human and animal studies. *Nutrition Reviews*, v. 67, n. 12, 719-730, 2009.



BOLOKER, J. *et al.* Congenital diaphragmatic hernia in 120 infants treated consecutively with permissive hypercapnea/spontaneous respiration/elective repair. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 37, n. 3, p. 357-366, 2002.

BROGAN, T. V. *et al.* (Eds.). Congenital diaphragmatic hernia and ECMO. *In: ANN ARBOR, M. I. Extracorporeal life support: the ELSO red book*. 5. ed. p. 137-143. 2017.

BROWNLEE, E. M. The hidden mortality of congenital diaphragmatic hernia: a 20-year review. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 44, n. 2, p. 317-320, 2009.

BUESING, K. A *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia: follow-up MRI evaluating carotid artery reocclusion and neurologic outcome. *American Journal of Roentgenology*, v. 188, p. 1636-1642, 2007.

DOI:

10.2214/AJR.06.1319.

BUNDUKI, V.; RUANO, R.; ZUGAIB, M. Malformações torácicas não cardíacas. *In: ZUGAIB, M. et al.* (Eds.). Atheneu: Medicina Fetal, p. 227-244, 1998.

BURGOS, C. M. *et al.* Improved pulmonary function in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia following prenatal maternal dexamethasone and/or sildenafil. *The Journal of Pediatric Research*, v. 80, n. 4, p. 577-585, 2016.

CAETANO, R. L. Hérnia diafragmática congénita. 2016. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Portugal, 2016.

CAULDWELL, C. B. Anesthesia for fetal surgery. *Anesthesiology Clinics of North America*, n. 20, p. 211-226, 2002.

CHAN, D. K.; HO, L.Y.; JOSEPH, V. T. Mortality among infants with high-risk congenital diaphragmatic hernia in Singapore. *Journal of Pediatric Surgery*, n. 32, p. 95-98, 1997.

CHANDRASEKARAN, A. *et al.* Postnatal predictors for outcome in congenital diaphragmatic hernia: a single-center retrospective cohort study from India. *Indian Journal of Child Health*, n. 1, p. 1-6, 2016.

CHANDRASEKHARAN, P. K. *et al.* Congenital diaphragmatic hernia - a review. *Maternal health, neonatology and perinatology*, v. 3, n. 6, 2017.

CHAUDHARY, J. *et al.* Analysis of prognostic factors in congenital diaphragmatic hernia in neonates. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*, v. 24, n. 3, p. 176, 2019.

CHINOY, M. R. Pulmonary hypoplasia and congenital diaphragmatic hernia: advances in the pathogenetics and regulation of lung development. *Journal of Surgical Research*, n. 106, p. 209-223, 2002.

CHO, S. D. *et al.* Analysis of 29 consecutive thoracoscopic repairs of congenital diaphragmatic hernia in neonates compared to historical controls. *Journal of Pediatric Surgery*, n. 44, p. 80-86, 2009.

CIPOLLONE, D. *et al.* Congenital diaphragmatic hernia after exposure to a triple retinoic acid antagonist during pregnancy. *Journal of Cardiovascular Medicine*, v. 18, n. 5, p. 389-392, 2017.

CLIFTON, M. S.; WULKAN, M. L. Congenital diaphragmatic hernia and diaphragmatic eventration. *Clinics in Perinatology*, v. 44, n. 4, p. 773-779, 2017.

CLOUTIER, R. *et al.* Estimation of lungs; hypoplasia on postoperative chest x-rays in congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 28, n. 9, p. 1086-1089, 1993.

COGO, P. E. *et al.* Pulmonary surfactant disaturated-phosphatidylcholine (DSPC) turnover and pool size in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia (CDH). *Pediatric Research*, v. 54, n. 5, p. 653-658, 2003.

COHEN-KATAN, S. *et al.* Congenital diaphragmatic hernia: short-term outcome. *Israel Medical Association Journal*, n. 11, p. 219-224, 2009.

CORDIER, A-G. *et al.* Prenatal diagnosis, imaging, and prognosis in Congenital Diaphragmatic Hernia. *In: Seminars in Perinatology*. WB Saunders, 2019.

DANZER, E. *et al.* Fetal tracheal occlusion for severe congenital diaphragmatic hernia in humans: a morphometric study of lung parenchyma and muscularization of pulmonary arterioles. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 43, n. 10, p. 1767-1775, 2008

DANZER, E., *et al.* Prenatal management of congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, v. 27, n. 6, p. 101406, 2022.

DAVENPORT, M. Diaphragmatic hernia. *In: RENNIE J. M.; ROBERTSON N. R. C. (Eds.). Textbook of Neonatology*. Churchill Livingstone, p. 654-661, 1999.

DAVEY, M. G. *et al.* Prenatal glucocorticoids and exogenous surfactant therapy improve respiratory function in lambs with severe diaphragmatic hernia following fetal tracheal occlusion. *Pediatric Research*, v. 60, n. 2, p. 131-135, 2006.

DAVEY, M. G. *et al.* Pulmonary arteriole muscularization in lambs with diaphragmatic hernia after combined tracheal occlusion/glucocorticoid therapy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, v. 197, n. 4, p. 381, 2007.

DE BIE, F. R. Neonatal and fetal therapy of congenital diaphragmatic hernia-related pulmonary hypertension. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, v. 107, n. 5, p. 458–466, 2022.

DE COPPI, P.; DEPREST, J. Regenerative medicine solution in congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in Pediatric Surgery*, jun. v. 26, n. 3, p. 171-177, 2017.

DEPREST, J.; GRATACOS, E.; NICHOLAIDES, K. H. Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia evolution of a technique and preliminar results. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, n. 24, p. 121-126, 2004.

DEPREST, J.; GRATACOS, E.; NICHOLAIDES, K. H. Fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia is back from never gone. *Fetal. Diagn. Ther.*, v. 29, n. 1, p. 6-17, 2011.

DEPREST, J. *et al.* Fetal intervention for congenital diaphragmatic hernia: the European experience. *Seminars in Perinatology*, v. 29, p. 94-103, 2005.

DEPREST, J. *et al.* Tracheal side effects following fetal endoscopic tracheal occlusion for severe congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Radiol*, v. 40, n.5, p. 670-673, 2010.



DEPREST, J. *et al.* Prenatal management of the fetus with isolated congenital diaphragmatic hernia in the era of the TOTAL trial. *Semin Fetal Neonatal Med*, v. 19, n. 6, p. 338-348, 2014.

DEWBERRY, L. *et al.* Flap repair in congenital diaphragmatic hernia leads to lower rates of recurrence. *Journal of pediatric surgery*, 30 Ago. 2019.

DIMMITT, R. A. *et al.* Venoarterial versus venovenous extracorporeal membrane oxygenation in congenital diaphragmatic hernia: the extracorporeal life support organization registry, 1990-1999. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 36, n. 8, p. 1199-1204, 2001.

DONÉ, E. *et al.* Predictors of neonatal morbidity in fetuses with severe isolated congenital diaphragmatic hernia undergoing fetoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, v. 42, n. 1, p. 77-83, 2013. DOI: 10.1002/uog.12445. Indexed in Pubmed: 23444265.

EASTWOOD, M. P. *et al.* Medical interventions to reverse pulmonary hypoplasia in the animal model of congenital diaphragmatic hernia: a systematic review. *Pediatric Pulmonology*, v. 50, n. 8, p. 820-838, 2015.

EVANS, M. I. *et al.* Fetal therapy. In: MILUNSKY, A. (Ed.). *Genetic Disorders and the Fetus*. Baltimore: John Hopkins University, p. 958-959, 1989.

FELIX, J. F. *et al.* Environmental factors in the etiology of esophageal atresia and congenital diaphragmatic hernia: Results of a case-control study. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, v. 82, n. 2, p. 98-105, 2008.

FISHER, J. C. *et al.* Redefining outcomes in right congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 43, n. 2, p. 373-379, 2008. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2007.10.049. Indexed in Pubmed: 18280293.

FLAGEOLE, H. *et al.* The plug-unplug sequence: an important step to achieve type II pneumocyte maturation in the fetal lamb model. *Journal of Pediatric Surgery*, n. 33, p. 299-303, 1998.

GALLOT, D. *et al.* Prenatal detection and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a French registry based study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, n. 29, p. 276-283, 2007.

GIBBS, D. L. *et al.* Familial diaphragmatic agenesis: an autosomal-recessive syndrome with a poor prognosis. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 32, n. 2, p. 366-368, 1997.

GODSTEIN, R. Ultrasound evaluation of the fetal thorax. In: CALLEN, P. W. (Eds.). *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*. Philadelphia, p. 426-455, 2004.

GOSEMANN, J. H. *et al.* Prenatal treatment with rosiglitazone attenuates vascular remodeling and pulmonary monocyte influx, in experimental congenital diaphragmatic hernia. *PloS one*, v. 13, n. 11, 2018.

GORINCOUR, G. *et al.* Prenatal prognosis of congenital diaphragmatic hernia using magnetic resonance imaging measurement of fetal lung volume. *Ultrasound of Obstetrics & Gynecology*, n. 26, p. 738-744, 2005.

GRAHAM, G.; DEVINE, P. C. Antenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in Perinatology*, v. 29, n. 2, p. 69-76, 2005.



GREER, J. J. Current concepts on the pathogenesis and etiology of congenital diaphragmatic hernia. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, v. 189, n. 2, p. 232-240, 2013.

GUNER, Y. S. *et al.* Outcome analysis of neonates with congenital diaphragmatic hernia treated with venovenous vs venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 44, n. 9, p. 1691-1701, 2009.

HARRISON, M. R. *et al.* Congenital diaphragmatic hernia: the hidden mortality. *Journal of Pediatric Surgery*, n. 13, p. 227-230, 1978.

HARRISON, M. R. *et al.* Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VIII: response of the hypoplastic lung to tracheal occlusion. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 31, n. 10, p. 1339-1348, 1996.

HARRISON, M. R. *et al.* Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. II. Simulated correction permits fetal lung growth with survival at birth. *Surgery*, v. 88, n. 2, p. 260-268, 1980.

HARRISON M. R. *et al.* A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe congenital diaphragmatic hernia. *N Engl Med*, n. 349, p.1916-24, 2003.

HARICHARAN, R. N. *et al.* Identifying neonates at a very high risk for mortality among children with congenital diaphragmatic hernia managed with extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 44, n. 1, p. 87-93, 2009.

HARTMAN, G. E. Surgical care of conditions presenting in the newborn. *In: MACDONAL, M. G.; MARTHA, D. M.; SESHIA MMK (Eds.). Neonatology pathophysiology and management of the newborn. Philadelphia: Lipincott Williams and Williams, p. 1105-1134, 2005.*

HARTING, M. T. Congenital diaphragmatic hernia-associated pulmonary hypertension. *Seminars in pediatric surgery*, v. 26, n. 3, p. 147-153, Jun. 2017.

HEDRICK, H. L. *et al.* Liver position and lung-to-head ratio for prediction of extracorporeal membrane oxygenation and survival in isolated left congenital diaphragmatic hernia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, v. 197, n. 4, p. 422.e1-422.e4, 2007.

HEIWEGEN, K. *et al.* Short term surgical outcomes in the treatment of congenital diaphragmatic hernia: an overview of 15 years experience. *Ann Emerg Surg*, n. 2, p. 1005, 2017.

HERATI, A. S. *et al.* Use of the valveless trocar system reduces carbon dioxide absorption during laparoscopy when compared with standard trocars. *Urology*, n. 77, p. 1126-1132, 2011.

HERICH, K. *et al.* iNO therapy in patients with congenital diaphragmatic hernia—discrepancy between widespread use and therapeutic effects. *Klinische Pädiatrie*, 2019.

HINTON, C. F. *et al.* Survival disparities associated with congenital diaphragmatic hernia. *Birth defects research*, v. 109, n. 11, p. 816-823, 2017.

HILPERT P. L.; PRETORIUS, D. H. The Thorax. *In: NYBERG D. A.; MAHONEY, B. S.; PRETORIUS, D. H. (Eds.). Diagnostic ultrasound of fetal anomalies. Chicago: Year Book Medical Publishers, p. 262-299, 1990.*

HOFFMAN, T. M. *et al.* Prophylactic intravenous use of milrinone after cardiac operation in pediatrics (PRIMACORP) study. Prophylactic intravenous use of milrinone after cardiac operation in pediatrics. *American Heart Journal*, v. 43, n. 1, p. 15-21, 2002.

HUTCHEON, J. A. *et al.* Timing of delivery for pregnancies with congenital diaphragmatic hernia. *BJOG: an International Journal of Obstetrics Gynaecology*, v. 117, n. 13, p. 1658-1662, 2010.

IRITANI, I. Experimental study on embryogenesis of congenital diaphragmatic hernia. *Anatomy of Embryology (Berl)*, v. 169, n. 2, p. 133-139, 1984.

ITOH, T. *et al.* Increased plasma monocyte hemoattractant protein-1 level in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Respirology*, v. 11, n. 2, p. 158-163, 2006.

OKAWADA, M. *et al.* Serum monocyte chemotactic protein-1 levels in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatric Surgery International*, n. 23, p. 487-491, 2007.

JAIN, A.; SINGH, V.; SHARMA, M. Congenital diaphragmatic hernia: our experience – a brief review. *Indian Journal of Anaesthesia*, n. 46, p. 426-429, 2002.

JANI, J. *et al.* Percutaneous fetal endoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, n. 48, p. 910-922, 2005.

JANI, J. *et al.* Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. *Ultrasound of Obstetrics & Gynecology*, v. 27, p. 18-22, 2006.

JANI, J. *et al.* Assessment of lung area in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound of Obstetrics & Gynecology*, v. 30, n. 1, p. 72-76, 2007.

JANI, J. *et al.* Antenatal-CDH-Registry Group. Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound of Obstetrics and Gynecology*, v. 30, n. 1, p. 67-71, 2007.

JANI, J. C. *et al.* Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound of Obstetrics and Gynecology*, v. 34, n. 3, p. 304-310, 2009.

JAVID, P. J. *et al.* Survival rate in congenital diaphragmatic hernia: The experience of the Canadian Neonatal Network. *Journal of Pediatric Surgery*, n. 39, p. 657-660, 2004.

JUNIOR, E. A. *et al.* Procedure-related complications and survival following fetoscopic endotracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: systematic review and meta-analysis in the FETO Era. *European Journal of Pediatric Surgery*, n. 4, 2017.

JHONSON, P. Thoracic malformations. *In*: RODECK, C. H.; WHITTLE, M. J. (Eds.). *Fetal medicine basic science and clinical practice*. London: Churchill Livingstone, p. 651-663, 1999.

KALANJ, J. *et al.* Congenital diaphragmatic hernia - a Belgrade single center experience. *Journal of Perinatal Medicine*, v. 44, n. 8, p. 913-918, Oct. 1, 2016.

KASHYAP, A. J. *et al.* Antenatal sildenafil treatment improves neonatal pulmonary hemodynamics and gas exchange in lambs with diaphragmatic hernia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, v. 54, n. 4, 2019.



KAYS, D. W. *et al.* Extracorporeal life support in patients with congenital diaphragmatic hernia: how long should we treat? *Journal of the American College of Surgeons*, v. 218, n. 4, p. 808-817, 2014.

KEIJZER, R. *et al.* Dual-hit hypothesis explains pulmonary hypoplasia in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. *The American Journal of Pathology*, v. 156, n. 4, p.1299-1306, 2000.

KEIJZER, R.; PURI P. Congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in Pediatric Surgery*, v. 19, n. 3, p. 180-185, 2010.

KHAN, P. A.; CLOUTIER, M.; PIEDBOEUF, B. Tracheal occlusion: a review of obstructing fetal lungs to make them grow and mature. *American Journal of Medical Genetics*, v. 145C, n. 2, p. 125-138, 2007. DOI: 10.1002/ajmg.c.30127. Indexed in Pubmed: 17436297.

KIPFMUELLER, F. *et al.* Prediction of ECMO and mortality in neonates with congenital diaphragmatic hernia using the SNAP-II score. *Klinische Pädiatrie*, 2019.

KOSIŃSKI, P.; MIROŚLAW, W. Congenital diaphragmatic hernia: pathogenesis, prenatal diagnosis and management – literature review. *Ginekologia polska*, v. 88, n. 1, p. 24-30, 2017.

KOZENKO, M. *et al.* Potential teratogenic effects of allopurinol: a case report. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 155A, n. 9, p. 2247-2252, 2011.

KUMAR, V. H. Current concepts in the management of congenital diaphragmatic hernia in infants. *Indian Journal of Surgery*, v. 77, n. 4, p. 1-9, 2015.

KUTASY, B. *et al.* Antenatal retinoic acid administration increases trophoblastic retinol-binding protein dependent retinol transport in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatric Research*, v. 79, n. 4, p. 614-620, 2016.

LALLY, K. P. *et al.* Congenital diaphragmatic hernia study group. surfactant does not improve survival rate in preterm infants with congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 39, n. 6, p. 829-833, 2004.

LALLY, K. P. Congenital diaphragmatic hernia study g. corticosteroids for fetuses with congenital diaphragmatic hernia: can we show benefit? *Journal of Pediatric Surgery*, n. 41, v. 4, p. 668-674, 2006.

LEEUWEN, L.; FITZGERALD, D. A. Congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Paediatrics and Child Health*, v. 50, n. 9, p. 667-673, 2014.

LOO, C. K. *et al.* Lung and liver growth and retinoic acid status in human fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Early Human Development*, v. 116, p. 17-23, 2018.

LUONG, C. *et al.* Antenatal sildenafil treatment attenuates pulmonar hypertension in experimental congenital diaphragmatic hernia. *Circulation*, v. 12, n. 19, p. 2120-2131, 2011.

MAHESHWARI, A.; CARLO, W. A. Diaphragmatic hernia. *In: Kliegman, R. M. (Ed.). Nelson textbook of pediatrics*. Saunders Elsevier, chap. 95, p. 8-95.11, p. 594-597, 2012.

MAHIEU-CAPUTO, D. *et al.* Fetal lung volume measurement by magnetic resonance imaging in congenital diaphragmatic hernia. *BJOG: International Journal of Obstetrics Gynaecology*, v. 108, n. 8, p. 863-868, 2001.

MAJOR, D. *et al.* Retinol status of newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatric Surgery International*, v. 13, n. 8, p. 547-549, 1998.

MARGOTTO, P. R. *Hérnia diafragmática congênita. Assistência ao Recém-Nascido de Risco*, 4 ed., 2018.

MCHONEY, M.; HAMMOND, P. Role of ECMO in congenital diaphragmatic hernia. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, v. 103, n. 2, p. 178-181, 2018.

MCNAMARA, P. J. Pharmacology of milrinone in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn and suboptimal response to inhaled nitric oxide. *Pediatric Critical Care Medicine*, v. 14, n. 1, p. 74-84, 2013.

MEARS, M.; YANG, M.; YODER, B. A. Is milrinone effective for infants with mild-to-moderate congenital diaphragmatic hernia? *American journal of perinatology*, 2019.

MILLER, J. M.; FANAROFF, A. A.; MARTIN, R. J. The respiratory system respiratory disorders in preterm and term infants. *In: FANAROFF, A. A.; MARTIN R. J. (Eds.). Neonatal Perinatal Medicine*, Mosby, p. 1025-1035, 2002.

MONTEDONICO S, *et al.* Prenatal treatment with retinoic acid promotes pulmonary alveologenesis in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 43, n. 3, p. 500-507, 2008.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V.; TORCHIA, M. G. *The developing human: clinically oriented embryology*. 9. ed. [s.l]: Saunders, 2011.

MOSS, R. L.; CHEN, C. M.; HARRISON, M. R. Prosthetic patch durability in congenital diaphragmatic hernia: a long-term follow-up study. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 36, p. 152-154, 2011.

MOUS, D. S. *et al.* Clinically relevant timing of antenatal sildenafil treatment reduces pulmonary vascular remodeling in congenital diaphragmatic hernia. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular*, v. 311, n. 4, p. 734-742, 2016.

MYERS, L. B. *et al.* Anaesthesia for fetal surgery. *Paediatr Anaesth*, v. 12, p. 569-578. 2002.

NEFF, K. W. *et al.* Prediction of mortality and need for neonatal extracorporeal membrane oxygenation in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: logistic regression analysis based on MRI fetal lung volume measurements. *American Journal of Roentgenology*, v. 189, p. 1307-1311, 2007.

NERI, T. *et al.* Role of NF- κ B and PPAR- γ in lung inflammation induced by monocyte-derived microparticles. *European Respiratory Journal*, v. 37, p. 1494-1502, 2011.

OOR, J. E.; WIEZER, M. J.; HAZEBROEK, E. J. Hiatal hernia after open versus minimally invasive Esophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Surgical Oncology*, v. 23, p. 2690-2698, 2016.

ONTARIO CONGENITAL ANOMALIES STUDY GROUP. Apparent truth about congenital diaphragmatic hernia: a population based database is needed to establish benchmarking for clinical outcomes for CDH. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 39, n. 5, p. 661-665, 2004.

- 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*, v. 102, n. 2, 2012.
- PERALTA, C. F. *et al.* Tracheal occlusion for fetuses with severe isolated left-sided diaphragmatic hernia: a nonrandomized controlled experimental study. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 33, n. 12, p. 381-387, 2011.
- POBER, B. R. *et al.* Infants with bochdalek diaphragmatic hernia: sibling precurrence and monozygotic twin discordance in a hospital-based malformation surveillance program. *American Journal of Medical Genetics Part A*, v. 138, n. 2, p. 81-88, 2005.
- POBER, B. R. Overview of epidemiology, genetics, birth defects, and chromosome abnormalities associated with CDH. *In: American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. Wiley Online Library, v. 145, p. 158-171, 2007.
- POBER, B. R.; RUSSELL M. K.; ACKERMAN, K. G. Congenital diaphragmatic hernia overview. *Gene-Reviews*, 2010.
- PULIGANDLA, P. S. *et al.* Management of congenital diaphragmatic hernia: a systematic review from the APSA outcomes and evidence based practice committee. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 50, p. 1958-1970, 2015.
- PUTNAM, L. R. *et al.* Evaluation of variability in inhaled nitric oxide use and pulmonary hypertension in patients with congenital diaphragmatic hernia. *JAMA Pediatrics*, v. 170, p. 1188, 2016. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.2023.
- QIN, J.; REN, Y.; MA, D. A comparative study of thoracoscopic and open surgery of congenital diaphragmatic hernia in neonates. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, v. 14, n. 1, p. 118, 2019.
- RAFAT, N.; SCHAIBLE, T. Extracorporeal membrane oxygenation in congenital diaphragmatic hernia. *Frontiers in Pediatrics*, v. 7, p. 336, 2019.
- REHAN, V. K. *et al.* Antenatally administered PPAR-gamma agonist rosiglitazone prevents hyperoxia-induced neonatal rat lung injury. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, v. 299, p. L672-680, 2010.
- REISS, I. K. *et al.* Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH EURO Consortium consensus. *Neonatology*, v. 98, p. 354-364, 2010.
- REUTER, C.; DE SOUZA, J.; MAURICI, R. Hérnia diafragmática congênita: fatores associados ao óbito. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, v. 48, n. 1, p. 82-93, 2019.
- RUANO, R.; PEIRO, J. L.; DA SILVA, M. M. *et al.* Early fetoscopic tracheal occlusion for extremely severe pulmonary hypoplasia in isolated congenital diaphragmatic hernia: preliminary results. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, v. 42, p. 70-76, 2013.
- RUSSELL, K. W. Musculoskeletal deformities following repair of large congenital diaphragmatic hernias. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 49, n. 6, p. 886-889, 2014.
- RUSSO, F. M. *et al.* Lung size and liver herniation predict the need for extra corporeal membrane oxygenation but not pulmonary hypertension in isolated congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2016a. [Epub ahead of print], DOI: 10.1002/uog.16000. Indexed in Pubmed: 27312047.

RUSSO, F. M. *et al.* Transplacental sildenafil rescues lung abnormalities in the rabbit model of diaphragmatic hernia. *Thorax*, v. 71, n. 6, p. 517-525, 2016b.

RUSSO, F. M. *et al.* Current and future antenatal management of isolated congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in Fetal Neonatal Medicine*, v. 22, n. 6, p. 383-390, 2017.

RUSSO, F. M. *et al.* Antenatal sildenafil administration to prevent pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia (SToP-PH): study protocol for a phase I/IIb placenta transfer and safety study. *Trials*, v. 19, n. 1, p. 524, 2018.

RYCKMAN, F. Select anomalies and intestinal obstruction. *In: FANAROFF A. A.; MARTIN, R. J.* (Eds.). *Neonatal Perinatal Medicine*. Mosby, p. 1276-299, 2002.

SANANES, N. *et al.* Improving the prediction of neo- natal outcomes in isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia by direct and indirect sonographic assessment of liver herniation. *Journal of Ultrasound in Medicine*, v. 35, n. 7, p.1437-1443, 2016. DOI: 10.7863/ultra.15.07020. Indexed in Pubmed: 27208195.

SANTANA, F. G. Abordagem e condutas na fisioterapia pré e pós-cirúrgica da hérnia diafragmática congênita. *Fisioterapia Brasil*, v. 9, n. 3, p. 210-215, 2017.

SANTOS, L. R. *et al.* Prognostic factors and survival in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Pediatric Surgery*, n. 79, p. 81-86, 2003.

SANTOS, E.; RIBEIRO, S. Hérnia Diafragmática Congênita – artigo de revisão. *Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa*, v. 2, n. 1, p. 25-33, 2008.

SCHLAGER, A. *et al.* Tube thoracostomy at the time of congenital diaphragmatic hernia repair: reassessing the risks and benefits. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques and Videoscopy*, v. 27, v. 3, p. 311-317, 2017.

SCHWARTZ, D. S. Congenital diaphragmatic hernias. *Medscape*, 2014.

SEETHARAMAIAH, R. *et al.* Factors associated with survival in infants with congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation: a report from the Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 44, n. 7, p.1315-1321, 2009.

SHEHATA, B. M.; LIN, J. Congenital diaphragmatic hernia with emphasis on embryology, subtypes, and molecular genetics. INTECH Open Access Publisher, 2012.

SIMON, D. M.; MARIANI, T. J. Role of PPARs and retinoid x receptors in the regulation of lung maturation and development. *PPAR Research*, 2007.

SKARI, H. *et al.* Congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis of mortality factors. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 35, p. 1187-1197, 2000.

SKARSGARD, E. D. *et al.* Fetal endoscopic tracheal occlusion ('Fetendo-PLUG') for congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 31, n. 10, p. 1335-1338, 1996.

SLAVOTINEK, A. M. The genetics of congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in Perinatology*, v. 29, p. 77-85, 2005.



SLAVOTINEK, A. M. The genetics of common disorders – congenital diaphragmatic hernia. *European Journal of Medical Genetics*, v. 57, n. 8, p. 418-423, 2014. DOI: 10.1016/j.ejmg.2014.04.012. Indexed in Pubmed: 24793812.

SMITH, N. P. *et al.* Recent advances in congenital diaphragmatic hernia. *Archives of Disease in Childhood*, v. 90, p. 426-428, 2005.

SNOEK, K. G. *et al.* Conventional mechanical ventilation versus high-frequency oscillatory ventilation for congenital diaphragmatic hernia: a randomized clinical trial (the VICI-trial). *Annals of Surgery*, v. 263, n. 5, p. 867-874, 2016a.

SNOEK, K. G. *et al.* Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH EURO Consortium Consensus-2015 update. *Neonatology*, v. 110, n. 1, p. 66-74, 2016b.

STEINHORN, R. H. Pediatric congenital diaphragmatic hernia. *Medscape*, 2014. Last checked: Oct. 2019.

STEVENS, T. P. *et al.* Timing of delivery and survival rates for infants with prenatal diagnoses of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*, v.123, n. 2, p. 494-502, 2009.

SUDA, K. *et al.* Echocardiographic predictors of outcome in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*, v. 105, n. 5, p.1106-1109, 2000.

TAKAYAMA, S. *et al.* An intra-amniotic injection of mesenchymal stem cells promotes lung maturity in a rat congenital diaphragmatic hernia model. *Pediatric Surgery International*, p. 1-9, 2019.

TORFS, C. P. *et al.* A population-based study of congenital diaphragmatic hernia. *Teratology*, v. 46, n. 6, p. 555-565, 1992.

TRACY, E. T. *et al.* Protocolized approach to the management of congenital diaphragmatic hernia: benefits of reducing variability in care. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 45, n. 6, p. 1343-1348, 2010.

TSAO, K.; LALLY, K. P. Surgical management of the newborn with congenital diaphragmatic hernia. *Fetal Diagnosis and Therapy*, v. 29, n. 1, p. 46-54, 2011.

TZIMAS, G.; NAU, H. The role of metabolism and toxicokinetics in retinoid teratogenesis. *Current Pharmaceutical Design*, v. 7, n. 9, p. 803-831, 2001.

VAN MEURS, K.; CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA STUDY GROUP. Is surfactant therapy beneficial in the treatment of the term newborn infant with congenital diaphragmatic hernia? *Journal of Pediatrics*, v. 145, n. 3, p. 312-316, 2004.

VARGAS-ORIGEL, A. *et al.* The use of sildenafil in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *American Journal of Perinatology*, v. 27, n. 3, p. 225-230, 2010.

VEENMA, D. A.; KLEIN, A.; TIBBOEL, D. Developmental and genetic aspects of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatric Pulmonology*, v. 47, n. 6, p. 534-545, 2012.

VERLA, M. A.; STYLE, C. C.; OLUTOYE, O. O. Prenatal intervention for the management of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatric Surgery International*, v. 34, n. 6, p. 579-587, 2018.



WANG, W. *et al.* Predictive value of gestational age at diagnosis for outcomes in prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *The Journal of Maternal-Fetal Neonatal Medicine*, p. 1-6, 2019.

WISEMAN, N. E.; MACPHERSON, R. I. “Acquired” congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 12, n. 5, p. 657-665, 1977.

WUNG, J. T. *et al.* Congenital diaphragmatic hernia: survival treated with very delayed surgery, spontaneous respiration, and no chest tube. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 30, n. 3, p. 406-409, 1995.

YUNIARTHA, R. *et al.* Therapeutic potential of mesenchymal stem cell transplantation in a nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia rat model. *Pediatric Surgery International*, v. 30, n. 9, p. 907-914, 2014.

ZANI, A. *et al.* Intraoperative acidosis and hypercapnia during thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia and esophageal atresia/tracheoesophageal fistula. *Paediatric Anaesthesia*, v. 27, p. 841-848, 2017.

ZANI, A., *et al.* Congenital diaphragmatic hernia. *Nature reviews. Disease primers*, v. 8, n. 1, p. 37, 2022.