



EDITORIAL

Congenital diaphragmatic hernia: 25 years of shared knowledge; what about survival? ☆,☆☆



Hérnia diafragmática congênita: 25 anos de conhecimento compartilhado; e a sobrevivência?

Satyan Lakshminrusimha e Payam Vali *

University of California, Department of Pediatrics, Davis, Estados Unidos

A hérnia diafragmática congênita (HDC) continua a ser uma das anomalias congênitas mais temidas nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN). A herniação de órgãos abdominais devido à mal formação do diafragma durante o desenvolvimento fetal pode levar a hipoplasia pulmonar quase letal e à deformidade cardíaca. A hipertensão pulmonar persistente neonatal (HPPN) grave, insuficiência respiratória hipóxica e a disfunção cardíaca frequentemente complicam o curso clínico dos recém-nascidos com HDC. O reconhecimento da interdependência dos sistemas pulmonar e cardiovascular, especialmente no contexto de fisiologia anormal, é de suma importância ao fornecer tratamento médico a esses pacientes.

A incidência de HDC é estimada em aproximadamente um caso por 3.000 nascidos vivos. Uma estimativa confiável, no entanto, é comprometida pela interrupção da gravidez, coleta imprecisa de dados e casos não relatados de recém-nascidos que morrem da doença sem um diagnóstico pré-natal conhecido (chamado de “mortalidade oculta”).¹ A condição é incomum o suficiente para que a maioria das UTINs regionais faça o manejo de menos de

uma dúzia de casos de HDC anualmente, o que também explica os contínuos desafios na feitura de estudos randomizados prospectivos. Em 1995, foi estabelecido o registro de um Grupo de Estudos de HDC (CDHSG, *CDH Study Group*) com o objetivo de unir centros de referência terciários em quatro continentes para compilar dados sobre bebês nascidos vivos com HDC e avaliar terapias e desfechos.² Com exceção dos ensaios clínicos randomizados, registros como o CDHSG e estudos observacionais, como o estudo de Carmo et al.³ nesta edição do *Jornal de Pediatria*, fornecem uma importante fonte de conhecimento.

Cento e vinte e nove recém-nascidos com diagnóstico pré-natal de HDC nasceram em uma grande UTIN no Rio de Janeiro, Brasil, de 2005 a 2015. As características relatadas do recém-nascido (i.e., idade gestacional ao nascimento, sexo, lado da HDC, herniação de fígado, incidência associada de anomalias congênitas etc.) são semelhantes a outros relatos publicados sobre HDC. A mortalidade geral de 61%, no entanto, é significativamente maior em comparação com a mortalidade estimada de aproximadamente 20 a 30% relatada em grandes registros, que incluem centros nos quais a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO, *extra-corporeal membrane oxygenation*) está disponível.^{2–6} Essa grande discrepância na mortalidade pode ser parcialmente explicada pela falta de ECMO. Considerando que 30,3% dos pacientes com HDC relatados nos registros entre 2007 e 2013 foram submetidos à ECMO⁴ e quase 51% dos pacientes com HDC submetidos à ECMO não sobrevivem,⁷ apenas metade das mortes relatadas por Carmo et al.³ pode ser explicada, provavelmente pela falta de ECMO. Obter um entendimento

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2019.10.002>

☆ Como citar este artigo: Lakshminrusimha S, Vali P. Congenital diaphragmatic hernia: 25 years of shared knowledge; what about survival? J Pediatr (Rio J). 2020;96:527–32.

☆☆ Ver artigo de Carmo et al. nas páginas 569–75.

* Autor para correspondência.

E-mail: pvali@ucdavis.edu (P. Vali).

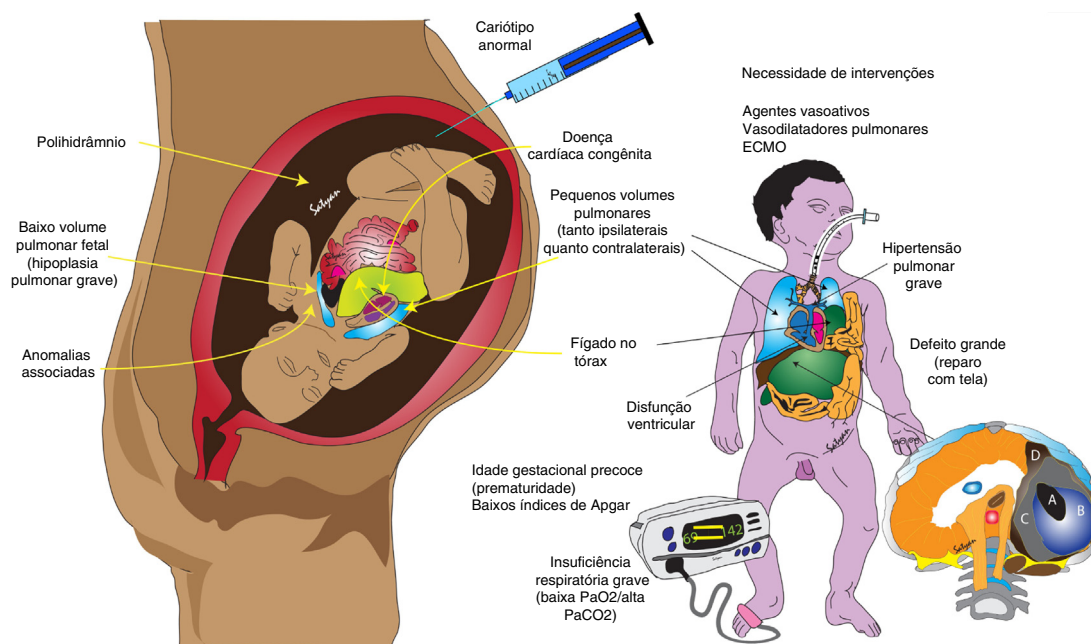


Figura 1 Fatores associados ao prognóstico ruim da hérnia diafragmática congênita (HDC).

Fatores pré-natais, como baixo volume pulmonar fetal, anomalias associadas (especialmente cardíacas), polihidrâmnio, cariótipo anormal e fígado localizado no tórax podem estar associados a menor sobrevida. Fatores pós-natais associados à hipertensão pulmonar grave (baixa PaO_2), hipoplasia pulmonar (alta $PaCO_2$), grande defeito que requer reparo com tela, disfunção ventricular e necessidade de agentes vasoativos e/ou ECMO, estão associados a maior mortalidade.

Direitos autorais: Satyan Lakshminrusimha.

melhor sobre por que a mortalidade é muito maior em uma UTIN terciária com outros recursos é crucial para identificar áreas de inadequação que podem ser abordadas para melhorar os resultados. Como é da natureza dos estudos observacionais, o presente trabalho sofre limitações que tornam incompleta a interpretação dos indicadores prognósticos. Nenhuma informação é fornecida sobre a avaliação do volume pulmonar fetal, avaliação ecocardiográfica da função cardíaca ou tamanho do defeito, fatores que demonstraram correlacionar-se fortemente com a sobrevida (fig. 1).

A relação entre o tamanho do defeito diafragmático e a sobrevida foi relatada pela primeira vez após a análise de 3.062 casos de HDC a partir de dados coletados pelo registro do CDHSG durante 9 anos, de 1995 a 2004, e foi observado que o tamanho do defeito teve o impacto mais importante na sobrevida.⁸ Posteriormente, um sistema de classificação que incluiu o tamanho do defeito (classificado como "A" para pequeno a "D" como agenesia do diafragma – fig. 1)⁹ e a presença ou ausência de anomalias cardíacas principais associadas, foi incluído na análise dos dados. Relatos posteriores mostraram que bebês com tamanho de defeito "A" e sem grandes anomalias cardíacas têm sobrevida de 99% em comparação com 39% dos pacientes com tamanho de defeito "D", com importante defeito cardíaco congênito.¹⁰ A análise mais recente do registro do CDHSG, inclusive 7.617 casos desde o início do registro em 1995 até 2013, relatou um aumento marginal na sobrevida global de 67,6% em 1995-2000 para 71,6% em 2007-2013.⁴ No entanto, pacientes que necessitaram de um reparo com tela obtiveram um aumento maior na sobrevida, de 68,1% para 76,9%.⁴ Apesar de uma possível incidência maior de grandes defeitos nas últimas

duas décadas, conforme indicado pela maior necessidade de reparo com tela, a melhoria na sobrevida nesses pacientes mostra uma tendência promissora. Deve-se ter em mente, no entanto, que a maioria dos centros que pertencem a esse registro tem acesso à ECMO, o que pode aumentar as chances de sobrevida.¹¹

O diagnóstico pré-natal de HDC, melhores modalidades de testes de imagem (ressonância magnética [RM] vs. ultrassonografia) e o uso de ecocardiografia fetal podem fornecer informações que ajudam a determinar o sucesso da sobrevida e a necessidade de ECMO. Dados da *Canadian Pediatric Surgery Network*, inclusive 140 neonatos com diagnóstico pré-natal de HDC (75 neonatos nascidos na maternidade e 65 nascidos em outro local), relataram que a probabilidade de mortalidade era significativamente maior para neonatos nascidos em outro local (*odds ratio* 2,8) ao ajustar para a gravidade da doença.⁶ No estudo acima mencionado, a mortalidade entre neonatos nascidos na maternidade e nascidos em outro local não alcançou significância estatística em 17/75 (20%) em comparação com 21/65 (38%), respectivamente ($p = 0,25$). No entanto, os pacientes nascidos na maternidade apresentaram um índice de gravidade da doença significativamente maior. Em uma análise mais recente de dados do estudo *Diaphragmatic Hernia Research and Exploration, Advancing Molecular Science* (DHREAMS), inclusive 220 casos de HDC, pacientes que foram transferidos (ou seja, nascidos em outro local) apresentaram maior sobrevida a 85% (68/80) em comparação com 71,4% (100/140) dos pacientes nascidos na maternidade.⁵ Não há conclusões definitivas desses estudos em relação à taxa de sobrevida e ao local do parto, mas os dados apoiam que

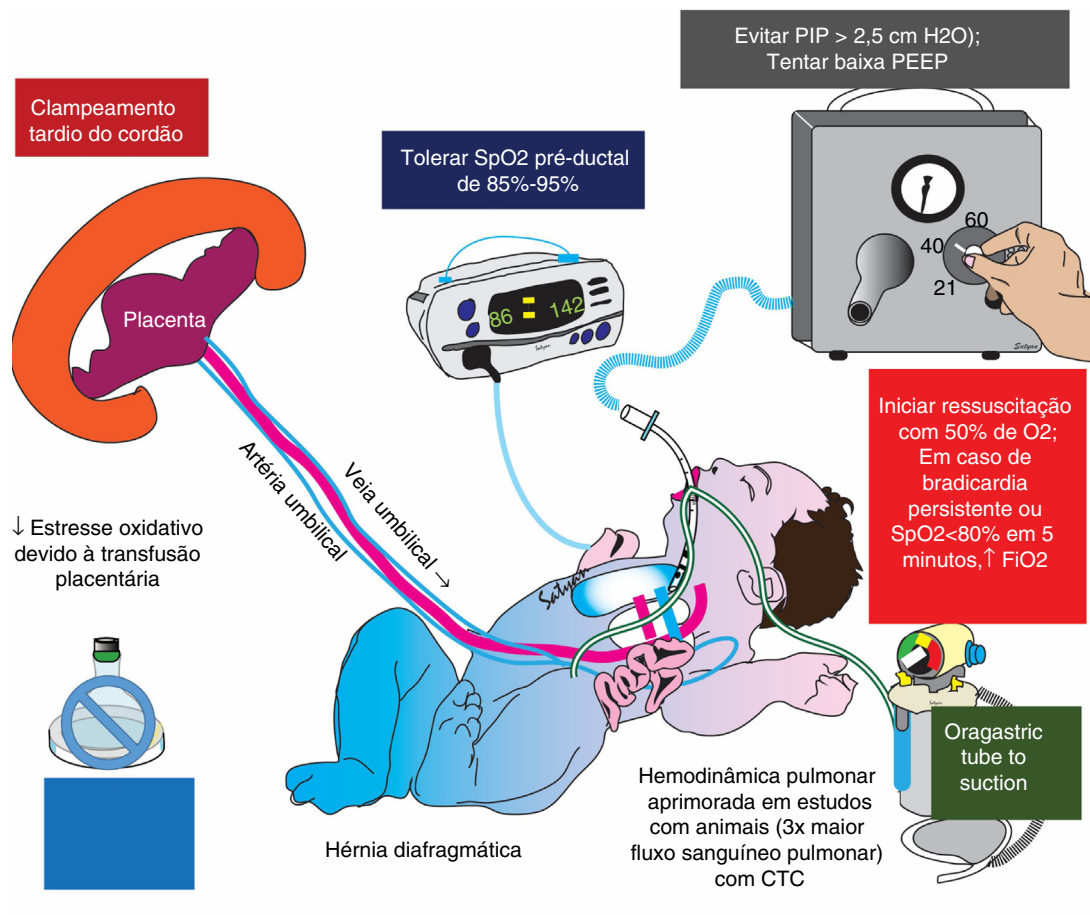


Figura 2 Manejo na sala de parto da hérnia diafragmática congênita (HDC).

O estresse oxidativo desempenha um papel importante na patogênese da hipertensão pulmonar e na lesão dos pulmões hipoplásicos na HDC. O clampeamento tardio do cordão umbilical, que limita o barotrauma (com baixas pressões ventilatórias) e restringe a FiO_2 para atingir a SpO_2 pré-ductal, entre 85-95%, é uma estratégia importante para limitar o estresse oxidativo na HDC.

CTC; clampeamento tardio do cordão umbilical; PEEP (*positive end-expiratory pressure*), pressão expiratória final positiva. Direitos autorais Satyan Lakshminrusimha.

neonatos nascidos em outro local com diagnóstico de HDC que sobreviveram à transferência para um centro de referência podem apresentar um quadro menos grave da doença.

Se um diagnóstico pré-natal de HDC for confirmado, uma avaliação fetal cuidadosa por ultrassonografia, ressonância magnética e ecocardiografia fetal pode identificar vários preditores prognósticos dos desfechos do neonato, que incluem herniação de fígado na cavidade torácica, avaliação do volume pulmonar (por exemplo, relação pulmão/cabeça [LHR, *lung-to-head ratio*], percentual do volume pulmonar previsto [PPLV, *percent predicted lung volume*] e volume pulmonar total [TLV, *total lung volume*]), evidência de hipoplasia do ventrículo esquerdo (VE) e quaisquer anomalias congênicas associadas.¹² Em uma metanálise recente, a confirmação de hérnia hepática (407 fetos) em comparação com nenhuma visualização do fígado na cavidade torácica (303 fetos) foi associada a uma sobrevida significativamente menor (45,4% vs. 73,9%, respectivamente).¹³ Além disso, a necessidade de ECMO foi significativamente maior nos casos de HDC com herniação de fígado.¹⁴ A ressonância magnética demonstrou ter valor preditivo superior ao ultrassom na avaliação do volume pulmonar.¹⁵ $PPLV < 15\%$ e TLV

$< 20\text{mL}$ demonstraram ser fortes preditores de desfecho ruim e maior uso da ECMO,¹⁶ como seria de se esperar, uma vez que volumes pulmonares mais baixos implicam em hipoplasia grave. A estimativa do volume pulmonar fetal pode, portanto, melhorar a sobrevida dos bebês afetados mais gravemente, se for possível organizar a transferência materna antes do parto para um centro com ECMO.

Observações feitas em estudos de anatomia *post-mortem* mais de três décadas atrás em bebês que morreram de HDC revelaram corações esquerdos hipoplásicos e diminuição da massa cardíaca.¹⁷ Além disso, estudos ecocardiográficos fetais em fetos com HDC que mostraram evidências de hipoplasia do VE antes de 24 semanas de gestação relataram 100% de mortalidade após o nascimento.¹⁸ Recentemente, a avaliação precoce da função cardíaca por ecocardiografia em bebês com HDC mostrou que a função cardíaca diminuída é um melhor preditor da necessidade de ECMO do que a gravidade da hipertensão pulmonar.¹⁹

O momento e o modo preferido de parto nas gestações com HDC continuam controversos. Stevens et al. sugeriram inicialmente que o parto prematuro pode conferir uma vantagem na HDC.²⁰ No entanto, Hutcheon et al. mostraram

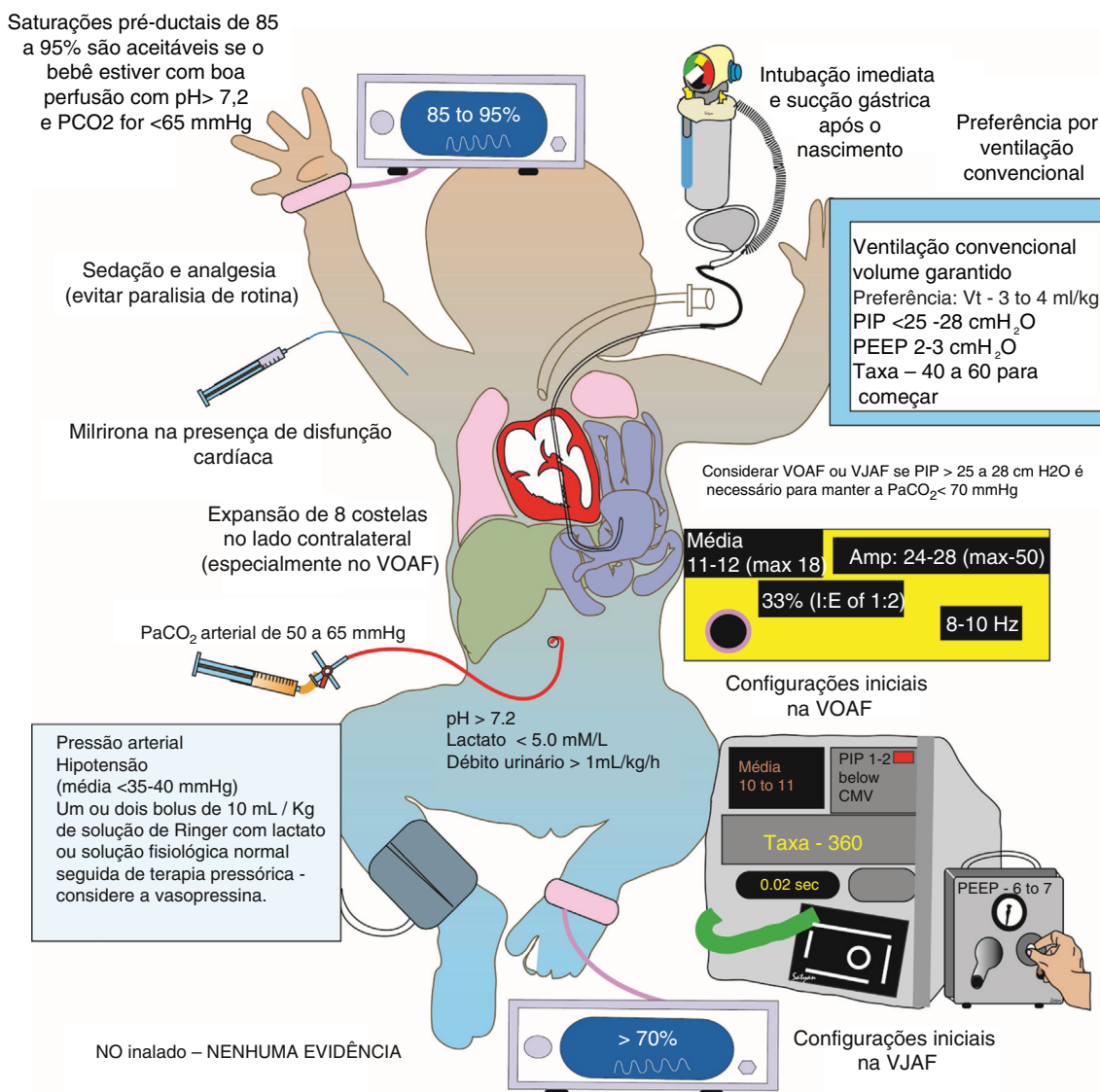


Figura 3 Manejo pós-natal de hérnia diafragmática congênita (HDC) na UTIN.

São elementos importantes no manejo de HDC na UTIN: tolerar saturações de oxigenação pré-ductal na faixa de 85-95%, preferência de ventilação convencional com baixa PEEP e hipercapnia permissiva utilizando estratégias de ventilação suave.

VJAF, ventilação por jato de alta frequência; VMC, ventilação mecânica convencional; VOA ventilação oscilatória de alta frequência; PEEP, pressão positiva expiratória final; PIP, Pressão positiva inspiratória.

Direitos autorais: Satyan Lakshminrusimha.

que a mortalidade infantil diminuiu significativamente com o avanço da gestação, de 36% em 37 semanas de gestação para 20% em 40 semanas de gestação.²¹ Além disso, um estudo de Odibo et al. de 107 casos de HDC encontrou que a idade gestacional no parto era inversamente correlacionada com a necessidade de ECMO.²² Em contraste, Safavi et al. não encontraram diferença na mortalidade ao dividir em categorias a idade gestacional no parto, em menos de 37 semanas, 37-38 semanas e mais de 39 semanas.²³ Não houve diferença na mortalidade entre parto vaginal e cesariana. Na ausência de evidências robustas, parece razoável programar o parto em 39 semanas ou mais e em um ambiente com acesso a serviços terciários de UTIN.

O clameamento tardio do cordão está sendo investigado em um estudo piloto para bebês nascidos com HDC (NCT03314233). Estudos em cordeiros sugerem que o clameamento fisiológico/tardio do cordão reduz a resistência vascular pulmonar (RVP) e aumenta significativamente o fluxo sanguíneo pulmonar na HDC.²⁴ Uma estratégia que combina ventilação com níveis mais baixos de oxigênio inspirado com pressões ventilatórias mais baixas^{25,26} e com um cordão intacto pode ser uma abordagem eficaz durante a ressuscitação na sala de parto de neonatos com HDC (fig. 2).

A HDC é uma síndrome complexa e implacável, pela qual uma compreensão incompleta da fisiopatologia subjacente à insuficiência respiratória hipóxica, bem como a HPPN e a disfunção cardíaca associadas, pode causar o risco de uma

deterioração abrupta do paciente se o tratamento médico não for aprimorado. Os pulmões hipoplásicos são particularmente sensíveis à lesão pulmonar induzida por ventilador. A ventilação suave com volumes tidais baixos (3-4 mL/kg), pressões médias baixas de vias aéreas e baixa pressão expiratória final positiva (aceitando assim hipercapnia permissiva com valores de CO₂ entre 50-65 mm Hg) demonstraram melhorar os desfechos e devem ser consideradas antes da ventilação de alta frequência.²⁷ Garantir metas adequadas de saturação pré-ductal (85-95%) de oxihemoglobina (SpO₂) e prevenir extremos de hipoxemia (SpO₂ < 80%, que demonstram aumentar a resistência vascular pulmonar) ou hiperóxia (SpO₂ > 95%, conhecida por produzir excesso de espécies reativas de oxigênio e causar biotrauma), aprimorarão a oxigenação (fig. 3).²⁸

Apesar dos melhores esforços dos médicos para adotar estratégias de proteção pulmonar e acesso prontamente disponível a vasodilatadores pulmonares seletivos (por exemplo, óxido nítrico inalado [NOi]), o número total de crianças que são colocadas na ECMO não mudou na última década. A HDC continua a ser a indicação mais comum para a feitura de ECMO e apenas aproximadamente metade dos pacientes sobrevive à alta hospitalar.⁷ O motivo pelo qual não houve redução no número de casos de ECMO por HDC e nenhuma melhoria na sobrevida após a ECMO nessa população pode ser porque pacientes atuais com CDH submetidos à ECMO estão mais gravemente doentes como resultado de um melhor tratamento médico em comparação com seus antecessores de alguns anos atrás.

Evidências recentes sugerem que a disfunção cardíaca (especialmente a função do VE diminuída) pode estar na raiz de uma falha cardiopulmonar irreversível e iminente, mais do que a gravidade da HPPN.^{19,29,30} É esperado que uma função ruim do VE leve ao aumento da pressão atrial esquerda com resultante congestão venosa pulmonar e aumento da pressão venosa pulmonar. A diminuição da pressão arterial pulmonar em consequência da função ruim do VE pode levar a edema pulmonar e agravar ainda mais o estado respiratório. Fornecer apoio à função cardíaca, portanto, pode ser tão crítico quanto o manejo da HPPN em bebês com HDC. O papel da milrinona (um vasodilatador pulmonar também conhecido por ter efeitos inotrópicos e lusitropicos cardíacos) está sendo avaliado atualmente em um estudo randomizado nos centros participantes da rede de pesquisa neonatal.³¹ Ao mesmo tempo, um estudo europeu controlado randomizado, multicêntrico, está investigando a sildenafil intravenosa e o NOi incorporando avaliação da função cardíaca (estudo CoDiNOS-Eudra CT número 2017-000421-13).

A criação de algoritmos que abordam a fisiopatologia cardíaca associada à HDC provavelmente levará a melhorias substanciais no atendimento a esses pacientes. Os ensaios clínicos acima mencionados que investigam o papel dos medicamentos vasodilatadores cardiotrópicos e pulmonares podem ajudar a resolver essa hipótese e melhorar a sobrevida. Uma abordagem sistemática e baseada em evidências para o gerenciamento de HDC na sala de parto (fig. 2) e UTIN (fig. 3) tem o potencial de reduzir a mortalidade.

Financiamento

O trabalho recebeu apoio financeiro através de subvenções do NIH HD096299 (PV) e HD072929 (SL).

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Harrison MR, Adzick NS, Estes JM, Howell LJ. A prospective study of the outcome for fetuses with diaphragmatic hernia. *JAMA*. 1994;271:382-4.
- Harting MT, Lally KP. The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group registry update. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014;19:370-5.
- Carmo RI, Filho FM, Bueno A, Fonseca M, Junior SC. Prognostic factors of death in children during the first year of life due to congenital diaphragmatic hernia: analysis of a hospital cohort from 2005 to 2015. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96:569-75.
- Morini F, Lally KP, Lally PA, Crisafulli RM, Capolupo I, Bagolan P. Treatment strategies for congenital diaphragmatic hernia: change sometimes comes bearing gifts. *Front Pediatr*. 2017;5:195.
- Wynn J, Krishnan U, Aspelund G, Zhang Y, Duong J, Stolar CJ, et al. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia in the modern era of management. *J Pediatr*. 2013;163:114-9.
- Nasr A, Langer JC, Network CPS. Influence of location of delivery on outcome in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2011;46:814-6.
- Paden ML, Conrad SA, Rycus PT, Thiagarajan RR. ELSO Registry. Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012. *ASAIO Journal*. 2013;59:202-10.
- Lally KP, Lally PA, Lasky RE, Tibboel D, Jaksic T, Wilson JM, et al. Defect size determines survival in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*. 2007;120:e651-7.
- Lally KP, Lasky RE, Lally PA, Bagolan P, Davis CF, Frenckner BP, et al. Standardized reporting for congenital diaphragmatic hernia - an international consensus. *J Pediatr Surg*. 2013;48:2408-15.
- Morini F, Valfrè L, Capolupo I, Lally KP, Lally PA, Bagolan P, et al. Congenital diaphragmatic hernia: defect size correlates with developmental defect. *J Pediatr Surg*. 2013;48:1177-82.
- Kays DW. ECMO in CDH: is there a role? *Semin Pediatr Surg*. 2017;26:166-70.
- Chatterjee D, Ing RJ, Gien J. Update on congenital diaphragmatic hernia. *Anesth Analg*. 2019. doi: 10.1213/ANE.0000000000004324. [Ahead of print].
- Mullassery D, Ba'ath ME, Jesudason EC, Losty PD. Value of liver herniation in prediction of outcome in fetal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35:609-14.
- Hedrick HL, Danzer E, Merchant AM, Bebbington MW, Zhao H, Flake AW, et al. Liver position and lung-to-head ratio for prediction of extracorporeal membrane oxygenation and survival in isolated left congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197:422, e1-e4.
- Bebbington M, Victoria T, Danzer E, Moldenhauer J, Khalek N, Johnson M, et al. Comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging parameters in predicting survival in isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43:670-4.

16. Lee TC, Lim FY, Keswani SG, Frischer JS, Haberman B, Kingma PS, et al. Late gestation fetal magnetic resonance imaging-derived total lung volume predicts postnatal survival and need for extracorporeal membrane oxygenation support in isolated congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2011;46:1165–71.
17. Siebert JR, Haas JE, Beckwith JB. Left ventricular hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1984;19:567–71.
18. Crawford DC, Wright VM, Drake DP, Allan LD. Fetal diaphragmatic hernia: the value of fetal echocardiography in the prediction of postnatal outcome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96:705–10.
19. Altit G, Bhombal S, Van Meurs K, Tacy TA. Ventricular performance is associated with need for extracorporeal membrane oxygenation in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr.* 2017;191:28–34, e1.
20. Stevens TP, van Wijngaarden E, Ackerman KG, Lally PA, Lally KP. Timing of delivery and survival rates for infants with prenatal diagnoses of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics.* 2009;123:494–502.
21. Hutcheon J, Butler B, Lisonkova S, Marquette G, Mayer C, Skoll A, et al. Timing of delivery for pregnancies with congenital diaphragmatic hernia. *BJOG.* 2010;117:1658–62.
22. Odibo AO, Najaf T, Vachharajani A, Warner B, Mathur A, Warner BW. Predictors of the need for extracorporeal membrane oxygenation and survival in congenital diaphragmatic hernia: a center's 10-year experience. *Prenat Diagn.* 2010;30:518–21.
23. Safavi A, Lin Y, Skarsgard ED. Canadian Pediatric Surgery Network Perinatal management of congenital diaphragmatic hernia: when and how should babies be delivered? Results from the Canadian Pediatric Surgery Network. *J Pediatr Surg.* 2010;45:2334–9.
24. Kashyap AJ, Hodges RJ, Thio M, Rodgers KA, Amberg BJ, McGillick EV, et al. Physiologically based cord clamping improves cardiopulmonary haemodynamics in lambs with a diaphragmatic hernia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;105:18–25.
25. Riley JS, Antiel RM, Rintoul NE, Ades AM, Waqar LN, Lin N, et al. Reduced oxygen concentration for the resuscitation of infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Perinatol.* 2018;38:834–43.
26. Lakshminrusimha S, Swartz DD, Gugino SF, Ma CX, Wynn KA, Ryan RM, et al. Oxygen concentration and pulmonary hemodynamics in newborn lambs with pulmonary hypertension. *Pediatr Res.* 2009;66:539–44.
27. Snoek KG, Capolupo I, van Rosmalen J, Hout LeJ, Vijfhuizen S, Greenough A, et al. Conventional mechanical ventilation versus high-frequency oscillatory ventilation for congenital diaphragmatic hernia: a randomized clinical trial (The VICI-trial). *Ann Surg.* 2016;263:867–74.
28. Vali P, Lakshminrusimha S. The fetus can teach us: oxygen and the pulmonary vasculature. *Children (Basel).* 2017;4:67.
29. Patel N, Massolo AC, Paria A, Stenhouse EJ, Hunter L, Finlay E, et al. Early postnatal ventricular dysfunction is associated with disease severity in patients with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr.* 2018;203:400–7.
30. Kinsella JP, Steinhorn RH, Mullen MP, Hopper RK, Keller RL, Ivy DD, et al. The left ventricle in congenital diaphragmatic hernia: implications for the management of pulmonary hypertension. *J Pediatr.* 2018;197:17–22.
31. Lakshminrusimha S, Keszler M, Kirpalani H, Van Meurs K, Chess P, Ambalavanan N, et al. Milrinone in congenital diaphragmatic hernia - a randomized pilot trial: study protocol, review of literature and survey of current practices. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2017;3:27.