ROGÉRIO CAIXETA MORAES DE FREITAS

**Estudo do volume pulmonar fetal na
predição da morbidade neonatal em
pacientes com lesão pulmonar congênita**

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

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Zugaib

São Paulo

2016

ROGÉRIO CAIXETA MORAES DE FREITAS

**Estudo do volume pulmonar fetal na
predição da morbidade neonatal em
pacientes com lesão pulmonar congênita**

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

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Zugaib

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Freitas, Rogério Caixeta Moraes de

Estudo do volume pulmonar fetal na predição da morbidade neonatal em pacientes com lesão pulmonar congênita / Rogério Caixeta Moraes de Freitas. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientador: Marcelo Zugaib.

Descritores: 1.Lesão pulmonar 2.Malformação adenomatóide cística congênita do pulmão 3.Sequestro broncopulmonar 4.Ultrassonografia pré-natal 5.Unidades de terapia intensiva neonatal

USP/FM/DBD-195/16

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho:

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

*Aos meus pais, **Renato e Luzia**, meus verdadeiros mestres, modelos reais de perseverança, parceria, dedicação, paciência e ética. Pessoas que nunca pouparam esforços na minha formação.*

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

*À minha grande companheira, **Clarissa**, pessoa que sempre acompanhou os meus passos e me ajudou nos momentos mais difíceis. Obrigado pelo amor, incentivo, companheirismo, sacrifícios e concessões.*

*À **Fiorella**, meu mais novo projeto. O mais desafiante e empolgante da minha vida. Com certeza você será a flor mais linda do meu jardim. Não vejo a hora de ouvir sua voz, de ver seus olhos, tê-la em meus braços, amar-te com todo meu coração e ensinar-te todas as coisas boas que aprendi com as pessoas maravilhosas que citei nesta página.*

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Marcelo Zugaib**, Professor Titular de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, meu orientador e grande incentivador. Agradeço pelo apoio e oportunidade a mim dada de participar de um grupo seletivo e acolhedor, por não poupar esforços para que eu realizasse esse doutorado em uma instituição tão prestigiada e que valoriza a pesquisa científica.

À **Prof. Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco**, vice-coordenadora do programa de pós-graduação em Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, agradeço pela oportunidade dada em participar do programa da pós-graduação e pelas importantes orientações na execução deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Rodrigo Ruano**, um grande mestre que me apresentou e me inseriu na vida científica. Agradeço pela oportunidade em ter participado desse projeto, por sua amizade e pelos grandes ensinamentos em Medicina Fetal.

À **Prof. Dra. Lisandra Stein Bernardes Ciampi de Andrade**, pessoa de extrema dedicação e que teve colaboração fundamental na execução deste trabalho. Agradeço pela orientação, parceria e amizade.

Ao **Prof. Dr. Victor Bunduki**, meu grande amigo. Agradeço pelo apoio, orientação profissional e sugestões valiosas para a finalização deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Seizo Miyadahira**, **Prof. Dr. Cláudio R. Pires** e **Prof. Dr. Silvio Martinelli**, agradeço pela atenção dispensada na qualificação, com contribuições preciosas para a conclusão deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Marcos Marques**, agradeço pelos ensinamentos cuidados neonatais dos pacientes estudados neste trabalho.

Aos professores do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia e aos alunos do curso de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso, agradeço pelo apoio e compressão na execução deste projeto. Terei o maior prazer em compartilhar com vocês todo o meu aprendizado e experiência adquirida.

À Srta. **Agatha S. Rodrigues**, pela dedicação e criatividade, com contribuição importante na análise estatística.

Aos inúmeros amigos que a pós-graduação me presenteou, em especial ao **Eduardo Pimenta, Gustavo Pereira, Rimena Melo, Lorena Caldas, Priscila Beirigo e Letícia Paiva, Sckarlet Biancolin e Clarissa Moraes** pela amizade e companheirismo.

Às Sras. **Soraia Silva, Lucinda Pereira, Marina Silva, Maria Aparecida Domingues, Inês Jazra, Fátima Abdul, Célia Nunes, Raquel Costa, Adriana Festa, Elenir Maldini** e ao Srs. **Amadeu Santos e Alan Garcia** pela amizade, respeito e carinho, e por se tornarem meu ponto de apoio nos momentos em que estive longe de casa.

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

*“Descobrir consiste em olhar para o que todo
mundo está vendo e pensar uma coisa diferente”.*

Roger Von Oech

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

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

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

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

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos.....	xv
Lista de figuras.....	xvii
Lista de tabelas.....	xviii
Lista de gráficos.....	xx
Lista de anexos.....	xxi
Resumo	xxii
Abstract.....	xxiv
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	6
2.1 O desenvolvimento pulmonar e a histopatologia das lesões pulmonares congênicas.....	7
2.2 Principais doenças pulmonares congênicas e seus aspectos ecográficos	10
2.2.1 Malformação congênita da via aérea pulmonar (malformação adenomatóide cística).....	10
2.2.2 Sequestro broncopulmonar	11
2.2.3 Enfisema lobar congênito.....	12
2.2.4 Cisto broncogênico	13
2.3 Lesões pulmonares congênicas e a predição de resultados perinatais	13
3 OBJETIVOS	20
4 CASUÍSTICA E MÉTODO	22
4.1 Local do estudo	23
4.2 Coleta de dados	23
4.3 Casuística	24
4.4 Método	25
4.4.1 Estimativa do volume pulmonar fetal e da lesão pulmonar congênita pela ultrassonografia tridimensional	25
4.4.2 Descritivo das relações volumétricas pulmonares e os momentos da avaliação ultrassonográfica tridimensional	29
4.4.3 Análise intra e inter-operador do volume pulmonar fetal e da lesão pulmonar congênita mensurados pela ultrassonografia tridimensional	31
4.4.4 Cuidados neonatais imediatos e critérios para admissão em unidade de terapia intensiva neonatal (UTI) e intubação orotraqueal (IOT)	32

4.4.5	Critérios para cirurgia torácica por sintomatologia respiratória no período neonatal	33
4.4.6	Variáveis analisadas	34
4.4.7	Análise estatística	36
4.4.8	Aspectos éticos	37
5	RESULTADOS	38
5.1	Resultados gerais	39
5.2	Caracterização da amostra estudada	39
5.3	Avaliação dos parâmetros obstétricos e ultrassonográficos no momento da 1ª ultrassonografia tridimensional (IG: 20 a 28 semanas) com a morbidade neonatal (UTI e IOT) em fetos com lesão pulmonar congênita e sem hidropisia	47
5.4	Regressão logística múltipla e ajuste dos modelos para a predição da admissão em UTI ou da necessidade de IOT (modelos separados) entre as covariáveis avaliadas na 1ª US3D em fetos com lesão pulmonar congênita sem hidropisia.....	49
5.5	Avaliação do desempenho das relações volumétricas pulmonares na predição da admissão em UTI neonatal pela 1ª US3D (IG: 20 a 28 semanas) em fetos com lesão pulmonar congênita sem hidropisia.....	51
5.6	Avaliação do desempenho das relações volumétricas pulmonares na predição da necessidade de intubação orotraqueal pela 1ª US3D (IG: 20 a 28 semanas) em fetos com lesão pulmonar congênita sem hidropisia.....	54
5.7	Avaliação dos parâmetros obstétricos e ultrassonográficos no momento da 2ª ultrassonografia tridimensional (IG: 29 a 34 semanas) com a morbidade neonatal (UTI e IOT) em fetos com lesão pulmonar congênita e sem hidropisia	57
5.8	Regressão logística múltipla e ajuste dos modelos para a predição da admissão em UTI ou da necessidade de IOT (modelos separados) entre as covariáveis avaliadas na 2ª US3D (IG: 29 a 34 semanas) em fetos com lesão pulmonar congênita sem hidropisia	60
5.9	Avaliação do desempenho das relações volumétricas pulmonares na predição da admissão em UTI neonatal pela segunda ultrassonografia tridimensional (IG: 29 a 34 semanas) em fetos com lesão pulmonar congênita sem hidropisia.....	61
5.10	Avaliação do desempenho das relações volumétricas pulmonares na predição da necessidade de intubação orotraqueal pela 2ª US3D (IG: 29 a 34 semanas) em fetos com lesão pulmonar congênita sem hidropisia.....	64
5.11	Avaliação das características obstétricas e ultrassonográficas associadas a necessidade de cirurgia neonatal por sintomatologia respiratória em recém-nascidos portadores de lesão pulmonar congênita	67

5.11.1	Comparação entre as relações volumétricas pulmonares e a necessidade de cirurgia no período neonatal por sintomatologia respiratória em recém-nascidos portadores de lesão pulmonar congênita	68
5.11.2	Regressão logística múltipla e ajuste dos modelos para a predição da necessidade de cirurgia neonatal por sintomatologia respiratória em recém-nascidos com lesão pulmonar congênita	70
6	DISCUSSÃO	72
6.1	Caracterização da amostra estudada, morbidade neonatal e a nova nomenclatura para as lesões pulmonares	76
6.2	Considerações sobre a metodologia empregada para estimar o volume pulmonar fetal	78
6.3	Relação entre as razões volumétricas pulmonares estimada pela US3D e a morbidade neonatal em fetos com lesão pulmonar congênita	81
7	CONCLUSÃO	89
8	ANEXOS	92
9	REFERÊNCIAS.....	104

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

a	acurácia
CAPPesq	Comitê de Ética em Pesquisa
CCI	coeficiente de correlação intraclasse
cm ³	centímetros cúbicos
Co	coração
e	especificidade
<i>et al</i>	e colaboradores; e outros
g	gramas
GE	<i>General Electric</i>
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC 95%	intervalo de confiança 95%
IG	idade gestacional
IOT	intubação orotraqueal
LSB	Lisandra Stain Bernardes (Profa. Dra. da Clínica Obstétrica HCFMUSP)
LVR	relação entre o volume pulmonar e a circunferência cefálica mensurada pela técnica VOCAL.
MAC	malformação adenomatóide cística
MCVAP	malformação congênita da via aérea pulmonar
mg	miligramas
MHz	mega-hertz
ml	mililitros
MPC	malformação pulmonar congênita
n	número de casos
PD	pulmão direito
PE	pulmão esquerdo
RC	Rogério Caixeta (pós-graduando da FMUSP)
RNM	ressonância nuclear magnética
RR	Rodrigo Ruano (Prof. Dr. da Clínica Obstétrica HCFMUSP)
s	sensibilidade

SBP	sequestro broncopulmonar
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
US2D	ultrassonografia bidimensional
US3D	ultrassonografia tridimensional
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VL	volume da lesão
VL/VPTo	relação entre o volume da lesão pulmonar pelo volume pulmonar total observado
VOCAL	<i>Virtual Organ Computed Aided Analysis</i>
VPN	valor preditivo negativo
VPO o/e	razão entre o volume pulmonar total observado e o volume pulmonar esperado para determinada idade gestacional
VPP	valor preditivo positivo
VPTo	volume pulmonar total observado

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Corte longitudinal do tórax fetal.	14
Figura 2 -	Corte transversal do tórax fetal.	14
Figura 3 -	Imagem tridimensional do tórax fetal com lesão pulmonar congênita (lesão sólida ecogênica no pulmão esquerdo) obtida nos três planos ortogonais: a) plano transversal ou axial, (Co) coração fetal, (L) lesão pulmonar (PD) pulmão direito (delineado pelo pontilhado vermelho e amarelo). b) plano longitudinal ou sagital. c) plano frontal ou coronal. d) Imagem tridimensional renderizada do pulmão direito.....	27
Figura 4 -	Imagem tridimensional do tórax fetal com lesão pulmonar congênita (lesão sólida ecogênica no pulmão esquerdo) obtida nos três planos ortogonais: a) plano transversal ou axial, (Co) coração fetal, (L) lesão pulmonar (delineada pelo contorno amarelo), (PD) pulmão direito. b) plano longitudinal ou sagital. c) plano frontal ou coronal. d) Imagem tridimensional renderizada da lesão pulmonar esquerda	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Aspecto demográfico, características pré-natais e pós-natais em pacientes com lesão pulmonar congênita (n = 45).....	40
Tabela 2 -	Correlação intraclasse e interclasse.....	42
Tabela 3 -	Morbidade neonatal e achados ultrassonográficos na 1ª US3D (IG: 20 a 28 semanas) em fetos não hidrópicos com lesão pulmonar congênita.....	48
Tabela 4 -	Análise da área sob a curva ROC para a predição da admissão em UTI neonatal pelas relações volumétricas pulmonares mensuradas pela 1ª US3D (IG: 20 a 28 semanas) em fetos com lesão pulmonar congênita sem hidropisia	52
Tabela 5 -	Pontos de corte e medidas de desempenho para a predição da admissão em UTI neonatal pelas relações volumétricas mensuradas pela 1ª US3D (IG: 20 a 28 semanas) em fetos não hidrópicos com lesão pulmonar congênita.....	53
Tabela 6 -	Análise da área sob a curva ROC para a predição da necessidade de intubação orotraqueal pelas relações volumétricas pulmonares mensuradas pela 1ª US3D (IG: 20 a 28 semanas) em fetos com lesão pulmonar congênita sem hidropisia	55
Tabela 7 -	Pontos de corte e medidas de desempenho para a predição da necessidade de intubação orotraqueal pelas relações volumétricas mensuradas pela 1ª US3D (IG: 20 a 28 semanas) em fetos não hidrópicos com lesão pulmonar congênita	56
Tabela 8 -	Morbidade neonatal e achados ultrassonográficos encontrados na segunda ultrassonografia tridimensional (IG: 29 a 34 semanas) em fetos não hidrópicos com lesão pulmonar congênita	58
Tabela 9 -	Análise da área sob curva ROC para a predição da admissão em UTI neonatal pelas relações volumétricas pulmonares mensuradas pela 2ª US3D (IG: 29 a 34 semanas) em fetos com lesão pulmonar congênita sem hidropisia	62
Tabela 10 -	Pontos de corte e medidas de desempenho para a predição da admissão em UTI neonatal pelas relações volumétricas mensuradas pela 2ª US3D (IG: 29 a 34 semanas) em fetos com lesão pulmonar congênita sem hidropisia	63

Tabela 11 -	Análise da área sob curva ROC para a predição da necessidade de intubação orotraqueal pelas relações volumétricas mensuradas pela 2ª US3D (IG: 29 a 34 semanas) em fetos não hidrópicos com lesão pulmonar congênita.....	65
Tabela 12 -	Pontos de corte e medidas de desempenho para a predição da necessidade de intubação orotraqueal pelas relações volumétricas mensuradas pela 2ª US3D (IG: 29 a 34 semanas) em fetos com lesão pulmonar congênita e sem hidropisia.....	66
Tabela 13 -	Comparação entre as relações volumétricas pulmonares e a necessidade de cirurgia neonatal por sintomatologia respiratória em recém-nascidos com lesão pulmonar congênita.....	69
Tabela 14 -	Ajuste do modelo de regressão logística para predição da necessidade de cirurgia neonatal por sintomatologia respiratória em fetos com lesão pulmonar congênita	71

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Histograma das idades gestacionais de mensuração do primeiro e do último volume pulmonar em fetos não hidrópicos com lesão pulmonar congênita.....	41
Gráfico 2 -	Bland e Altman para a avaliação inter-operador do volume da lesão em fetos com lesão pulmonar congênita.....	44
Gráfico 3 -	Bland e Altman para a avaliação inter-operador do volume do pulmão em fetos com lesão pulmonar congênita	44
Gráfico 4 -	Curva ROC para a predição da admissão em UTI neonatal por meio das relações volumétricas pulmonares mensuradas pela 1ª US3D (IG: 20 a 28 semanas) em fetos com lesão pulmonar congênita	51
Gráfico 5 -	Curva ROC para a predição da necessidade de intubação orotraqueal por meio das relações volumétricas pulmonares mensuradas pela primeira ultrassonografia tridimensional (IG: 20 a 28 semanas) em fetos com lesão pulmonar congênita	54
Gráfico 6 -	Curva ROC para a predição da admissão em UTI neonatal por meio das relações volumétricas pulmonares mensuradas pela segunda ultrassonografia tridimensional (IG: 29 a 34 semanas) em fetos não hidrópicos com lesão pulmonar congênita	61
Gráfico 7 -	Curva ROC para a predição da necessidade de intubação orotraqueal por meio das relações volumétricas pulmonares mensuradas pela segunda ultrassonografia tridimensional (IG: 29 a 34 semanas) em fetos com lesão pulmonar congênita e sem hidropisia.....	64

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1 -	Tabela de casos	93
Anexo 2 -	Características obstétricas e perinatais relacionadas à admissão em UTI neonatal em 45 recém-nascidos com lesão pulmonar congênita	95
Anexo 3 -	Características obstétricas e perinatais relacionadas à necessidade de intubação orotraqueal em 45 recém-nascidos com lesão pulmonar congênita.....	96
Anexo 4 -	Correlação de Spearman para as relações volumétricas na 1 ^a . US3D.....	97
Anexo 5 -	Ajuste do modelo de regressão logística múltipla para predição da admissão em UTI neonatal e necessidade de IOT pela 1 ^a US3D em fetos com lesão pulmonar congênita sem hidropisia.....	98
Anexo 6 -	Correlação de Spearman para as relações volumétricas na 2 ^a US3D.....	99
Anexo 7 -	Ajuste do modelo de regressão logística múltipla para predição da admissão em UTI neonatal e necessidade de IOT pela 2 ^a US3D em fetos com lesão pulmonar congênita sem hidropisia.....	100
Anexo 8 -	Características obstétricas e neonatais relacionadas à necessidade de cirurgia precoce por sintomatologia respiratória em recém-nascidos com lesão pulmonar congênita	101
Anexo 9 -	Aprovação do Comitê de Ética do pesquisador executante	102
Anexo 10 -	Aprovação do Comitê de Ética (projeto)	103

RESUMO

Freitas RCM. *Estudo do volume pulmonar fetal na predição da morbidade neonatal em pacientes com lesão pulmonar congênita* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Introdução: A maioria dos fetos com lesão pulmonar congênita (LPC) são assintomáticos e apresentam baixa morbidade ao nascimento. No entanto, alguns neonatos apresentam desconforto respiratório e necessitam receber cuidados especiais neste período. Decidir quais casos com LPC precisam nascer em um centro de referência é um desafio. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi prever a morbidade neonatal em fetos com LCP sem hidropisia avaliados pela ultrassonografia tridimensional (US3D). **Método:** Estudo observacional, entre janeiro de 2005 e janeiro de 2016, com fetos com LPC e sem hidropisia. Os volumes pulmonares foram mensurados pela US3D, técnica VOCAL, em dois períodos: entre 20 e 28 semanas (1º momento) e entre 29 e 34 semanas (2º momento). A variação intra e inter-operador foi analisada para os volumes pulmonares. As relações volumétricas testadas foram: volume pulmonar observado / esperado (VPT_{o/e}); volume da lesão pulmonar / circunferência cefálica (LVR) e volume da lesão / volume pulmonar observado (VL/VPT_o). As relações volumétricas foram usadas na predição da morbidade neonatal (admissão em unidade de terapia intensiva neonatal (UTI), necessidade de intubação (IOT); necessidade de cirurgia no período neonatal por sintomatologia respiratória). Regressão logística múltipla e curva ROC foram aplicadas para determinar a acurácia na predição dos resultados. **Resultados:** Dos 45 fetos não hidrópicos com LPC incluídos no estudo, 18 (40%) foram admitidos na UTI, 14 (31,1%) necessitaram de IOT, e sete (15,6%) cirurgia neonatal. A variação intra e inter-operador para os volumes pulmonares apresentou boa reprodutibilidade e não houve diferença estatística ($p>0,05$). No 1º momento (IG: 20 – 28 semanas) observou-se que todas as relações volumétricas (1ºVPT_{o/e}, 1ºLVR e 1ºVL/VPT_o) foram preditoras para admissão na UTI e necessidade de IOT. No 2º momento (IG: 29 – 34 semanas), apenas o 2ºVPT_{o/e} e, 2ºVL/VPT_o foram preditores para IOT. Nenhuma das razões volumétricas (VPT_{o/e}, LVR e VL/VPT_o) foram preditoras para a cirurgia neonatal. No 1º momento, o melhor preditor para UTI foi 1º VPT_{o/e} (ASC 0,86; $p<0,001$) e para IOT foi 1º VL/VPT_o (ASC 0,94; $p<0,001$). Os *cut-off* escolhidos para a admissão na UTI foi 1º VPT_{o/e} $<0,53$ (s:91,7%; e:70,8%; a:77,8%); e para IOT foi 1º VL/VPT_o $>1,18$ (s:91,7%; e:62,5%, a:72%). Para o 2º momento, a melhor relação volumétrica preditora para admissão na UTI foi 2º VL/VPT_o (ASC 0,92; $p<0,001$) e para necessidade de IOT foi 2º VPT_{o/e} (ASC 0,87; $p<0,001$). O *cut-off* escolhido foi 2ºVL/VPT_o $>0,42$ para a admissão na UTI (s:94,1%; e:82,3%; a:88%); e 2ºVPT_{o/e} $<0,50$ para IOT (s:92,9%; e:75%; a:82,3%). **Conclusão:** As relações volumétricas pulmonares mensuradas pela US3D podem prever as morbidades neonatais em fetos não hidrópicos com LPC. O VPT_{o/e} e VL/VPT_o foram os melhores preditores da morbidade neonatal. Esses dados podem auxiliar no aconselhamento aos pais e na escolha do local mais adequado para o parto.

Descritores: lesão pulmonar; malformação adenomatóide cística congênita do pulmão; sequestro broncopulmonar; ultrassonografia pré-natal; unidades de terapia intensiva neonatal.

ABSTRACT

Freitas RCM. *Ultrasound assessment of fetal lung volume for prediction of neonatal morbidity in congenital lung malformation* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

Introduction: Most fetuses with congenital lung malformation (CLM) are asymptomatic and have low morbidity. However, some newborns present respiratory discomfort and need special care. Therefore, decide which cases need to be delivered in a referring center is challenging. **Objectives:** The purpose of this study was to predict neonatal morbidity in non-hydropsic fetuses with CLM assessed by three-dimensional ultrasonography (3DUS). **Method:** Observational study, between January 2005 and January 2016, involving non-hydropsic fetuses with CLM. The fetal lung volumes were assessed by 3DUS, by VOCAL technique, in two moments: between 20 and 28 weeks (1st moment) and between 29 and 34 weeks (2nd moment). Intra- and inter-operator variabilities were also evaluated in estimating fetal lung volumes by 3DUS. The following volumetric ratios were assessed: observed / expected normal fetal lung volume (oeTLV), fetal lung lesion volume ratio (LVR), and lesion-to-lung volume ratio (LLV). The lung volumetric ratios were used for the prediction of neonatal morbidity (admission to NICU, need of orotracheal intubation (OTI), or need for lung surgery in neonatal period due to respiratory symptoms). Multivariate regression analyses and receiver operator characteristic curve (ROC) were applied to determine the best volumetric ratio to predict the neonatal morbidity. **Results:** Forty-five non-hydropsic fetuses with CLM were selected for the study. Eighteen (40%) were admitted to the NICU, 14 (31.1%) needed intubation and seven (15.6%) needed neonatal surgery. The variation intra and inter-operator for lung volumes showed good reproducibility and no statistical difference ($p>0.05$). In the 1st moment (GA: 20 – 28 weeks), all 3DUS ratios (1st oeTLV, 1st LVR, and 1st LLV) demonstrated strong prediction for NICU admission and need of intubation. In the 2nd moment (GA: 29 – 34 weeks), only 2nd oeTLV and 2nd LLV correlated with need of intubation. None of the volumetric ratios (oeTLV, LVR and LLV) were predictive of neonatal surgery. In the 1st moment the best volume ratio for the prediction of NICU admission was 1st oeTLV (AUC 0.86, $p<0.001$) and for the need of intubation was 1st LLV (AUC 0.94, $p<0.001$). The cut-off chosen for NICU admission was 1st oeTLV <0.53 (sensitivity 91.7%, specificity 70.8%, accuracy 77.8%); and for the prediction of the need of intubation was 1st LLV >1.18 (sensitivity 91.7%, specificity 62.5%, accuracy 72%). In the 2nd moment, the best volume ratio for the prediction of NICU admission was 2nd LLV (AUC 0.92, $p<0.001$) and the prediction of the need of intubation was 2nd oeTLV (AUC 0.87, $p<0.001$). The cut-off chosen for the prediction of NICU admission was 2nd LLV >0.42 (sensitivity 94.1%, specificity 82.3%, accuracy 88%); and for the prediction of the need of intubation was 2nd oeTLV <0.50 (sensitivity 92.9%, specificity 75%, accuracy 82.3%). **Conclusion:** Lung volume ratio measured by 3DUS can predict neonatal morbidity in non-hydropsic fetuses with CLM. The oeTLV and LLV were the best predictors of neonatal morbidity. These findings can be useful in counseling parents and in choosing the most appropriate place for delivery.

Descriptors: lung injury; cystic adenomatoid malformation of lung, congenital; sequestration, bronchopulmonary; ultrasonography, prenatal; intensive care units, neonatal.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

As lesões pulmonares congênitas (LPC) formam um grupo heterogêneo de doenças raras que podem acometer parte do desenvolvimento das vias aéreas ou do parênquima pulmonar. Esse grupo de doenças é composto pela malformação congênita da via aérea pulmonar (anteriormente descrita como malformação adenomatóide cística), sequestro broncopulmonar (SBP), cisto broncogênico, enfisema lobar congênito e atresia brônquica ¹. Dentre essas, sabe-se que a malformação congênita da via aérea pulmonar (MCVAP) e o sequestro broncopulmonar são as mais frequentes ².

Embora essas entidades nosológicas tenham suas características histológicas distintas, acredita-se que essas lesões possam ser resultantes de um processo patológico em comum, iniciado no período do desenvolvimento pulmonar ³. Dessa forma, muitos autores preferem denominá-las de lesões pulmonares congênitas, seja por sua possível origem etiológica em comum, pela mistura de elementos histológicos entre essas diferentes doenças, ou simplesmente, por sua imprecisão diagnóstica quando avaliadas pelos métodos de imagem para estabelecimento da etiologia ^{4,5}.

Apesar de raras, a incidência das lesões pulmonares congênitas tem aumentado nos últimos anos ⁶. Isso provavelmente se deve ao maior acesso das pacientes a ultrassonografia obstétrica, pela melhoria na tecnologia dos aparelhos de

ultrassonografia e até por mecanismos genético-ambientais ⁶⁻¹⁰. Estima-se que a incidência atual seja de 4,1 : 10.000 nascidos vivos ⁶.

Mesmo com o aumento na incidência, pouco se evoluiu na compreensão da história natural das lesões pulmonares congênitas. O que se sabe é que grandes lesões pulmonares podem comprimir as estruturas intratorácicas, tais como o mediastino e a área cardíaca. A consequência disso é a redução do retorno venoso e o aumento do risco para sobrecarga cardíaca, hidropisia fetal e óbito perinatal ¹¹⁻¹³. As lesões pulmonares também podem ocasionar compressão de áreas do parênquima pulmonar normal, o que pode levar à hipoplasia pulmonar e insuficiência respiratória ao nascimento ^{12, 14}.

Na tentativa de estimar o prognóstico perinatal, muitos pesquisadores começaram a estudar diferentes relações volumétricas pulmonares, tais como: o volume da lesão pulmonar pelo peso fetal estimado, volume da lesão pulmonar pela circunferência cefálica, entre outras ^{15, 16}.

Atualmente, o que se tem bem estabelecido é que a relação entre o volume da lesão pulmonar congênita pela circunferência cefálica, na literatura descrita como “CVR – *congenital pulmonary malformation volume ratio*”, é a principal relação volumétrica pulmonar preditora para hidropisia e óbito perinatal em fetos com lesão pulmonar congênita, quando mensurada próximo a metade da gestação, e que a hidropisia por si só, é fator preditivo independente para altas taxas de morbimortalidade perinatal ^{4, 13}.

No entanto, existe uma lacuna na literatura médica quando queremos prever os resultados nos fetos não hidróticos. Ao se procurar essa resposta, observa-se que a maioria das publicações não avaliou esse grupo específico.

Sabe-se que a maioria dos fetos não hidróticos com lesão pulmonar congênita são assintomáticos ao nascimento. Porém, alguns podem apresentar desconforto respiratório e necessitar de cuidados intensivos no período pós-natal ^{4, 13, 17}. Determinar quais desses fetos se beneficiarão em ter uma assistência neonatal em unidades de referência é um desafio.

Alguns trabalhos mostraram que o CVR era capaz de prever a morbidade respiratória e necessidade de UTI quando mensurado entre 20 e 28 semanas ^{18, 19}. No entanto, por fatores inerentes a história natural das lesões pulmonares congênitas, as quais podem crescer, regredir ou desaparecer ao longo da gestação, esse poder preditor do CVR mostrou-se controverso quando avaliado em idade gestacional mais tardia ^{5, 18, 22}.

Macardle *et al.* ²² ao estudar a história natural do CVR ao longo da gestação mostraram que o mesmo aumenta antes de 24 semanas, tem um pico de crescimento por volta de 26 semanas, com uma redução significativa antes do termo, porém, apenas 2/3 das lesões pulmonares apresentam essa evolução.

Dessa forma, observa-se que estimar o prognóstico pelo CVR na metade da gestação ou por uma medida inicial, pode não representar a história natural da lesão pulmonar em momentos mais próximos ao parto. Podemos afirmar então, que não dispomos de adequada relação volumétrica pulmonar para a predição dos resultados neonatais nos casos de lesão pulmonar congênita. Além disso, limitar o estudo do

prognóstico à análise apenas da lesão pulmonar, desconsiderando o crescimento do pulmão normal, pode não ser o método mais fidedigno às condições respiratórias ao nascimento.

Nesse sentido, o estudo volumétrico pulmonar já foi consagrado para outras doenças, na predição da hipoplasia pulmonar e insuficiência respiratória ao nascimento²³⁻²⁵.

Vergani *et al.*²³ demonstraram que parâmetros bidimensionais não são precisos para a estimativa da hipoplasia pulmonar (exceto para hérnia diafragmática), e que o uso da tecnologia tridimensional deve ser empregada.

No entanto, a utilização da ultrassonografia tridimensional para a mensuração volumétrica, tanto da lesão quanto do parênquima pulmonar, nunca foi estudada em fetos com lesão pulmonar congênita.

Recentemente, Zamora *et al.* (2014)⁵ utilizaram a ressonância magnética antenatal para estudar diferentes relações volumétricas pulmonares em fetos com lesão pulmonar congênita e encontraram que, além do CVR, outras relações volumétricas pulmonares podem ser boas preditoras dos resultados neonatais, tais como a relação entre o volume pulmonar observado pelo volume pulmonar esperado para a idade gestacional, ou o volume da lesão pulmonar pelo volume pulmonar total observado.

Com o mesmo intuito, o presente estudo pretende avaliar o volume pulmonar e suas relações, por meio de uma ferramenta mais acessível e que permita avaliações seriadas, na predição da morbidade neonatal em fetos não hidrópicos com lesão pulmonar congênita.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 O desenvolvimento pulmonar e a histopatologia das lesões pulmonares congênitas

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

Apesar de dinâmico, alguns autores ²⁷⁻³¹ dividem didaticamente o desenvolvimento pulmonar em até cinco períodos: período embrionário, período pseudoglandular, período canalicular, período do saco terminal e período alveolar. Compreender o desenvolvimento pulmonar é fundamental para entender algumas características das lesões pulmonares, bem como o seu comportamento ao longo da gestação ³².

O período embrionário ocorre entre a 4ª e 8ª semana de gestação. Esse período inicia-se com o desenvolvimento do broto pulmonar na extremidade caudal do tubo laringotraqueal, o qual irá se dividir e formar dois brônquios principais. Da quarta à sexta semana, os brônquios principais irão se diferenciar e ramificar, dando origem aos brônquios lobares e em seguida os segmentares, por sucessivas dicotomizações. Ao final da sétima semana, o pulmão apresentará a mesma

segmentação encontrada no pulmão adulto, com a formação de dez brônquios no pulmão direito e oito ou nove no esquerdo ²⁹.

O período pseudoglandular ocorre entre a 8^a e 16^a semana, e é representado por sucessivas divisões para formação dos bronquíolos terminais e a migração das estruturas vasculares. No sentido anelar cresce a cartilagem e a musculatura lisa brônquica. Neste período, as estruturas pulmonares primitivas ainda não realizam trocas gasosas ³¹.

O período canalicular ocorre entre 17 e 24 semanas de gestação, e é caracterizado pelo surgimento os bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e alvéolos primitivos (pneumócitos tipo I e tipo II). Nesse estágio, inicia-se a produção de surfactante pelos pneumócitos tipo II. A luz dos brônquios e dos bronquíolos terminais torna-se mais ampla devido à circulação de líquidos intra-luminal, e o tecido pulmonar fica altamente vascularizado. Por essas transformações, ao final desse período surge a capacidade do tecido pulmonar realizar as primeiras trocas gasosas ²⁹.

O período do saco terminal ou período sacular ocorre a partir da 24^a semana de gestação e se estende ao nascimento. É o período onde se considera o início da viabilidade fetal e é caracterizado pela mudança dos canálculos pulmonares para os sacos terminais, aumento da superfície alveolar funcional, afinamento da membrana do epitélio de revestimento e aumento da vascularização. Há o crescimento exponencial do número de alvéolos e dos pneumócitos tipo II, o qual permite a sobrevivência do recém-nascido prematuro ³¹.

No período alveolar (da 32ª semana à pré-adolescência) os grupos saculares terminais se diferenciam em ductos alveolares e os alvéolos primitivos se desenvolvem até o 8º ano de vida. Há maior adelgaçamento do epitélio pulmonar, aumento da vascularização perialveolar resultando no amadurecimento alveolar e melhora das trocas gasosas³³. Também há proliferação do número de alvéolos que chegam a contabilizar 50 milhões, próximo ao nascimento. Após esse período, continuam a se multiplicar, podendo chegar a 300 milhões de alvéolos na vida adulta³¹.

Laudy e Wladimiroff³⁴ descreveram a importância em se compreender os períodos de crescimento pulmonar e a associação com o momento em que ocorre a interferência no desenvolvimento dos mesmos. Embora a gênese das lesões pulmonares congênitas seja mal compreendida, alguns estudos apontam que as lesões pulmonares congênitas são resultantes de alterações que ocorrem no brotamento e na diferenciação da árvore brônquica primitiva³⁵. Morotti *et al.*³⁶ postularam que as distintas lesões seriam resultantes de alterações em diferentes fases da ramificação da árvore broncopulmonar, seja no período pseudoglandular (MCVAP bronquiolares do tipo I, II e III), ou na fase sacular (MCVAP tipo IV). Outros autores descreveram que essas alterações seriam resultantes de um mecanismo patológico em comum, e resultaria em diferentes conexões anormais de um ou mais dos quatro maiores componentes do tecido pulmonar (a árvore traqueobrônquica, o parênquima pulmonar, o suprimento arterial ou a drenagem venosa), manifestando-se em entidades clínicas completamente distintas, porém com uma considerável sobreposição de fatores na sua patogênese^{37,38}.

Baseado nesse entendimento, alguns autores tentam explicar o crescimento das lesões pulmonares, o seu platô de crescimento e até mesmo a sua regressão. Eles acreditam que o comportamento das lesões pulmonares está intimamente ligados aos períodos do desenvolvimento pulmonar, e que uma possível explicação para o platô de crescimento e até mesmo a regressão após a 26^a a 28^a semana, estaria associada as alterações encontradas na transição entre a fase canalicular e o período sacular do desenvolvimento pulmonar, representado pela maior produção de células proliferativas e redução das células de apoptose, reduzindo o tamanho das lesões ³².

Outros autores acreditam que a obstrução inicial da árvore brônquica por muco seria resolvida com o as fases do desenvolvimento pulmonar. Essa desobstrução levaria ao desaparecimento de muitas lesões ³⁹.

2.2 Principais doenças pulmonares congênitas e seus aspectos ecográficos

2.2.1 Malformação congênita da via aérea pulmonar (malformação adenomatóide cística)

As malformações congênitas da via aérea pulmonar (MCVAP), ou antiga malformação adenomatóide cística (MAC), são hamartomas decorrentes da falha de maturação das estruturas bronquiolares durante o estágio pseudoglandular do desenvolvimento pulmonar. Isso resulta crescimento excessivo dos bronquíolos terminais, sem alvéolos correspondentes. A consequência disso é o aparecimento de uma massa policística de tecido pulmonar com proliferação de estruturas brônquicas ^{40, 41}.

Dentre as lesões pulmonares congênitas é a mais frequente, com incidência estimada em 1: 25.000 nascimentos. Geralmente são unilaterais e unilobares, sem preferência de acometimento por raças ou sexo ⁴². A grande maioria dos pacientes é assintomática, porém 10% dos pacientes podem apresentar insuficiência respiratórias ou infecções respiratórias de repetição no primeiro ano de vida pós-natal.

As MCVAP geralmente são detectadas nas ultrassonografias obstétricas entre 18 e 21 semanas e apresentam aspectos ecográficos distintos, os quais variam desde formações císticas anecóicas a massas sólidas hiperecogênicas. Na literatura encontramos duas principais classificações ecográficas para essa doença, sendo a primeira adaptada da classificação histológica proposta por Stocker *et al.* ⁴³, a qual separa as malformações congênitas das vias aéreas pulmonares em 3 tipos, baseados no tamanho das lesões: tipo I (MAC I) são as lesões únicas ou múltiplas maiores que 2 cm; tipo II (MAC II) são das lesões com tamanho entre 0,5 e 2,0 cm; e tipo III (MAC III) são as lesões sólidas ou com cistos inferiores a 0,5 cm ⁴³.

A outra classificação foi proposta por Adzick *et al.* ⁴⁴ e simplificou a classificação anteriormente utilizada, estratificando as lesões ecográficas em microcísticas (cistos inferiores a 0,5cm) e macrocística as lesões císticas com tamanho superior a essa medida.

2.2.2 Sequestro broncopulmonar

O sequestro broncopulmonar é uma doença rara, de etiologia desconhecida. Estima-se a representar até 6% de anomalias congênitas do pulmão. É caracterizada por uma massa do tecido pulmonar não funcionante, nutrida por um vaso anômalo.

Essa malformação ocorrer devido a uma migração caudal de um broto pulmonar acessório e pode ser intralobar ou extralobar. Pode desenvolver intra-torácica ou intra-abdominal ³⁷. A lesão aparece como tecido pulmonar imaturo, não se comunica com a árvore traqueobrônquica, e tem um suprimento de sangue sistêmico, geralmente a partir de aorta descendente.

O sequestro broncopulmonar é diagnosticado pela ultrassonografia como uma massa hiperecogênica de limites definidos. A identificação do vaso anômalo ao estudo com o color Doppler pode auxiliar na diferenciação das apresentações sólidas das malformações adenomatóides microcísticas ⁴¹.

2.2.3 Enfisema lobar congênito

O enfisema lobar congênito corresponde a uma hiperinsuflação de um determinado lobo pulmonar, com compressão e atelectasia dos outros lobos, desvio do mediastino e herniação do pulmão para o lado contralateral. É uma importante causa de insuficiência respiratória em recém-nascidos e lactentes.

Acredita-se que a sua etiologia esteja relacionada a formação irregular da cartilagem brônquica e tecidos adjacentes, o que leva a obstrução da via aérea.

Os achados ecográficos são inespecíficos e por muitas vezes acabam sendo confundidas com a malformação adenomatóide cística (MCVAP). Há descrições por um acometimento maior no lobo superior esquerdo ⁴⁵.

2.2.4 Cisto broncogênico

O cisto broncogênico é uma malformação rara, caracterizada por cistos com parede finas, revestida por epitélio respiratório e com muco em seu interior ⁴⁶. Geralmente é uma formação única e de localização preferencialmente mediastinal, sem comunicação com a árvore traqueobrônquica.

Os cistos broncogênicos são vistos na ultrassonografia como uma imagem anecóica, homogênea, de paredes lisas e sem traves em seu interior. Apresentam como diagnóstico diferencial as malformações adenomatóide císticas, teratomas mediastinais císticos, formações císticas do timo e linfangiomas ⁴⁶.

2.3 Lesões pulmonares congênicas e a predição de resultados perinatais

Lesões pulmonares congênicas geralmente são identificadas entre o segundo e terceiro trimestre do pré-natal por meio da ultrassonografia obstétrica, com uma idade gestacional média do diagnóstico entre 18 e 24 semanas. No decorrer do pré-natal, a identificação das lesões pode se tornar menos precisa, em especial após a 32 e 34ª semanas, devido ao aumento da ecogenicidade do parênquima pulmonar ocasionado pelo aumento do número e pela produção de fluidos dos alvéolos ⁴⁷. Havendo dúvidas diagnósticas, pode-se lançar mão da ressonância magnética fetal, que é o padrão-ouro para avaliação das patologias pulmonares, sendo nesse caso útil para a avaliação da massa e o parênquima pulmonar residual ⁴⁷. No entanto, já foi demonstrado na literatura, que na maioria das vezes a ressonância não oferecerá informações adicionais, não definirá a etiologia, para influenciar a decisão terapêutica ⁴⁸.

Dessa forma, a ultrassonografia obstétrica é o principal exame utilizado para o rastreamento e acompanhamento das lesões pulmonares congênitas, sendo um exame de mais fácil acesso e menor custo operacional. No pré-natal, as lesões pulmonares congênitas podem ser vistas pela ultrassonografia como lesões císticas (Figura 1), sólidas (Figura 2) ou mistas de permeio ao parênquima pulmonar. A apresentação unilateral é a forma mais frequente e a bilateralidade foi associada a piores prognósticos^{49, 50}. Na literatura não se observa o predomínio no acometimento de qualquer um dos lados pulmonares, nem uma predição por um dos sexos^{11, 51, 52}.

Entre as diversas etiologias das lesões pulmonares congênitas, as principais são: a malformação congênita da via aérea pulmonar (também conhecida como malformação adenomatóide cística pulmonar), o sequestro broncopulmonar os cistos broncogênicos e os enfisemas lobares congênitos.

Figura 1 - Corte longitudinal do tórax fetal. Gestação de 21 semanas e 1 dia. Observa-se lesão cística pulmonar (área circular preta entre as setas amarelas)

Figura 2 - Corte transversal do tórax fetal. Coração (Co), coluna (C), pulmão esquerdo (PE), pulmão direito (PD) (delimitado pelo tracejado vermelho), lesão pulmonar congênita (MPC). Observa-se lesão sólida pulmonar (área mais branca) entre as setas amarelas

Apesar de a incidência das lesões pulmonares congênitas ter aumentado nos últimos anos com o maior acesso aos exames de diagnósticos por imagem no pré-natal e melhoria tecnológica, a epidemiologia das mesmas ainda é incerta. O EUROCAT, um dos maiores centros de vigilância epidemiológica de anomalias congênitas do mundo, estimou a incidência em 2008 de 4,44 / 10.000 partos, incluindo os nascimentos, óbito fetal e interrupção da gestação^{6, 53, 54}. Outras publicações na literatura apontam para uma incidência próxima, variando de 30 a 42 casos para cada 100.000 gestantes. Trabalhos recentes apontam o aumento da incidência relacionado a fatores gênicos e ligado a obesidade^{7, 55, 56}.

As manifestações clínicas das lesões congênitas pulmonares podem variar desde os casos assintomáticos a desconforto respiratório grave no período pós-natal. Em alguns casos, as volumosas lesões pulmonares podem afetar adversamente o pulmão contralateral, causando desvio do mediastino, polidrânio, hidropisia, hipoplasia pulmonar ou até mesmo o óbito perinatal¹³.

Por essa evolução incerta durante o pré-natal, diversos marcadores prognósticos têm sido estudados para predizer a mesma. Bunduki *et al.* (2000)⁵⁷ mostraram, em uma série de 18 casos de malformação adenomatóide cística, que a presença de lesão microcística, hidropisia fetal e envolvimento bilateral dos pulmões estavam relacionados a pior prognóstico. Outros trabalhos apontaram pior prognóstico para a presença de grandes lesões e o acometimento bilateral pulmonar^{49, 50}. Usui *et al.* (2004)⁵⁸, mostraram em uma série com 28 fetos portadores de MACP, que a presença de polidrânio, hidropisia fetal e uma relação entre a área pulmonar pela área torácica menor que 0,25 estavam associados a maior mortalidade e morbidade respiratória pós-natal. Atualmente, o que se tem bem estabelecido na

literatura é que o principal indicador de pior prognóstico estudado é a presença da hidropisia ⁴.

Compreender a história natural e as alterações que as lesões pulmonares congênitas podem ocasionar sobre os órgãos adjacentes é imprescindível para melhor entender as suas repercussões clínicas sobre a mãe e o feto, bem como avaliar como a intervenção fetal pode reduzir as complicações frente a uma evolução desfavorável. Dessa forma, as lesões pulmonares congênitas podem ser entendidas como uma lesão expansiva no interior da caixa torácica, a qual pode alterar os mecanismos de desenvolvimento pulmonar e hemodinâmico fetal ⁴.

Assim, os fetos com lesão pulmonar congênita podem ter pulmões menores do que os normais. A compressão ocasionada pelas lesões expansivas sobre o tecido pulmonar pode levar à diminuição das ramificações das vias aéreas, dos alvéolos de cada bronquíolo terminal e da produção de surfactantes ^{59, 60}.

Como o diagnóstico definitivo da hipoplasia pulmonar se dá apenas por estudo anatomopatológico, seja pela relação entre o peso pulmonar e o peso corporal, pela contagem de alvéolos radiais ou de DNA detectados no tecido pulmonar ⁶¹⁻⁶⁵, faz-se necessário buscar outros métodos que avaliem indiretamente a hipoplasia pulmonar em fetos com risco para o seu desenvolvimento. A estimativa da hipoplasia pulmonar pode auxiliar na assistência pré-natal, na predição do prognóstico perinatal, no aconselhamento aos pais, na tomada de decisão em se realizar tratamento fetal de uma forma mais agressiva e no planejamento quanto aos melhores cuidados e assistência necessária no período pós-natal ⁶⁶.

Uma vez que a hipoplasia pulmonar pode ser caracterizada pelo tamanho reduzido dos pulmões fetais, muitos estudos foram realizados com o intuito de se aferir o tamanho e o volume pulmonar⁶⁵⁻⁷⁰ na tentativa de estimar a probabilidade do seu desenvolvimento^{66, 68, 70, 71}.

Até o momento, a mensuração do volume da lesão pulmonar pela circunferência cefálica (CVR) tem sido o principal preditor de pré e pós-natal nos fetos com lesão pulmonar congênita^{4, 13}. Na literatura, um dos primeiros trabalhos apontou que um CVR menor que 1,6 para as MACP geralmente apresentam um bom prognóstico e risco menor que 2% para o desenvolvimento da hidropisia; e que um CVR > 1,6 era de alto risco para o desenvolvimento de hidropisia e morte fetal, podendo ocorrer em até 80% dos casos¹³.

No entanto, há relato de que esse valor de corte para o CVR não se aplicava como método preditor na presença de cistos dominantes e que maior cautela deveria ter no seguimento desses casos. Outros autores descreveram que um terço dos fetos com lesão pulmonar congênita não apresentam um padrão esperado para o crescimento do CVR e que cautelas deveriam ser tomadas na aplicação do mesmo para avaliação dos resultados, em especial para as idades gestacionais mais tardias²².

Outros trabalhos tentaram aplicar o CVR para avaliar outros tipos de lesões pulmonares congênitas, tais como o sequestro broncopulmonar. Zhang et al. (2014)⁷², analisando 68 fetos com sequestro pulmonar, tentando prever a morbimortalidade pelo sequestro broncopulmonar, por meio do CVR, e, verificaram que a incidência de hidropisia para sequestro pulmonar foi maior no grupo que apresentou CVR maior que 1,6 quando comparados com o grupo com CVR menor

que 1,6. Porém, mostraram que o CVR maior que 1,6 não necessariamente iria resultar em hidropisia, e a presença desta seria em apenas 58,3% dos fetos nessa categoria. Dessa forma, as limitações do CVR indicam que no sequestro pulmonar de alto risco, a determinação do valor absoluto do CVR não pode ser usada para selecionar os fetos para tratamento fetal antes do desenvolvimento de hidropisia fetal. No mesmo sentido, Cass *et al.*⁴ avaliaram 82 fetos com MACP e propuseram um valor $CVR > 2,0$ como ponto de corte para a melhor predição dos desfechos negativos. Outro estudo associando o CVR a morbidades neonatais, observou em 89 casos de lesões pulmonares congênitas que a presença do desvio do mediastino, associado a ascite, polidrâmnio ou $CVR\ máximo > 0,84$, estava associado a maiores morbidades respiratórias (ASC 0,80, sensibilidade de 87% e especificidade de 81%)²⁰.

Yong *et al.*¹⁹ relataram o CVR inicial como forte preditor das morbidades respiratórias neonatais (ASC 0,81; IC 95% 0,69 – 0,93; $p=0,006$) e descreveram que 100% dos seus casos não apresentaram morbidades neonatais quando o CVR foi inferior a 0,56.

Feghali *et al.*¹⁸ também descreveram para o CVR mensurado antes de 24 semanas, o poder preditor da necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (ASC 0,982; $p<0,0001$). Esses autores também descreveram que o CVR perde o poder preditor quando mensurado após a 32ª semana.

Macardle *et al.*²² descreveram que o CVR aumenta antes de 24 semanas, tem um pico de crescimento por volta de 26 a 28 semanas, com uma redução significativa dos seus valores antes do termo, porém, apenas 2/3 das lesões pulmonares apresentam essa evolução²².

Ehrenberg-Buchner *et al.*²¹ descreveram que para o CVR máximo $> 1,0$ como preditor das morbidades respiratórias neonatais (ASC 0,72, $p=0,017$), embora com um poder preditor não muito eficiente.

Outros métodos como a ressonância magnética, tem tentado preencher essa lacuna em que há na predição desses resultados. Nesse sentido, Zamora *et al.* (2014)⁵, em um estudo com 128 fetos com lesão pulmonar congênita, mostraram que a avaliação do volume pulmonar por meio da relação volume pulmonar observado pelo esperado, foi útil para predizer os resultados perinatais, bem como estratificar os riscos e tomada de decisões. Zamora *et al.*⁵ descreveram para um $CVR > 1,3$ os casos classificados como necessidade de UTI neonatal (sensibilidade de 86%, especificidade de 98% e acurácia de 65,5%).

Atualmente, o volume pulmonar fetal pode ser medido por meio da US3D⁷³⁻⁸² e por RNM⁸³⁻⁸⁵. Na prática clínica, o uso da RNM mostrou-se bastante limitado, em virtude dos altos custos, da baixa disponibilidade do método, da claustrofobia e a não tolerância materna ao decúbito prolongado, além dos artefatos da movimentação fetal durante a realização do exame⁸⁶. Dessa forma, a ultrassonografia tridimensional tem se mostrado cada vez mais presente no aconselhamento nos casos de fetos com risco para hipoplasia pulmonar e hidropisia fetal. Essa experiência foi adquirida com os estudos de fetos com hérnia diafragmática congênita “isolada”, que é doença mais prevalente para a hipoplasia pulmonar^{73,78}.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

Comparar três relações volumétricas pulmonares ($VPT_{o/e}$, LVR , VL/VPT_o), obtida pela ultrassonografia tridimensional entre 20 e 28 semanas (primeiro momento) e entre 29 e 34 semanas (segundo momento), em fetos com lesão pulmonar congênita e sem hidropisia, na predição da:

- a) necessidade de internação em unidade de terapia intensiva neonatal (UTI);
- b) necessidade de suporte ventilatório por meio da intubação orotraqueal (IOT);
- c) necessidade de cirurgia para a ressecção da lesão pulmonar no período neonatal por sintomatologia respiratória.

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1 Local do estudo

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

4.2 Coleta de dados

Realizou-se estudo observacional em base de dados eletrônica da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, livro de parto e prontuário médico (quando o parto foi realizado no HCFMUSP) de pacientes com lesão pulmonar congênita, encaminhados a esse centro de referência, no período de janeiro de 2005 a janeiro de 2016, complementado por entrevistas direcionadas realizadas pessoalmente ou por contato telefônico.

Foram utilizados os seguintes descritores na busca em banco de dados eletrônicos: “malformação adenomatóide cística”, “MAC”, “sequestro broncopulmonar”, “SBP”, “lesão ecogênica pulmonar”, “cisto pulmonar”, “lesão pulmonar congênita” ou “malformação pulmonar congênita”. A lista de dados obtida retrospectivamente com esses descritores, foi comparada com o rol dos dados colhidos prospectivamente pelos examinadores (RR, RC, LSB), a fim de verificar se em todos os casos foi realizado o estudo volumétrico pulmonar.

4.3 Casuística

Foram selecionadas para participar do estudo pacientes cujos fetos apresentaram lesão pulmonar congênita, diagnosticada pela ultrassonografia obstétrica, em qualquer período da gestação, e que preencheram os seguintes critérios de inclusão:

- a) Fetos vivos, com idade gestacional confirmada por exame ultrassonográfico realizado até 20 semanas;
- b) Ausência de anomalias estruturais fetais rastreadas pela ultrassonografia obstétrica, realizado por profissional experiente vinculado ao Setor de Medicina Fetal do HCFMUSP;
- c) Ausência de sinais de hidropisia em qualquer fase da gestação;
- d) Fetos sem infecções congênitas, derrame cavitário isolado (ascite ou derrame pleural) ou edema de pele;
- e) Pacientes cujos fetos tiveram o volume pulmonar mensurado pela US3D por meio da técnica rotacional (VOCAL), mensurados entre 20 e 34 semanas gestacionais;
- f) Ausência de alterações estruturais e/ou cromossômicas verificada após o parto;
- g) Informações completas a respeito do parto e das condições respiratórias no período neonatal;
- h) Recém-nascidos que não apresentaram outras complicações neonatais, diferentes das associadas à lesão congênita pulmonar, tais como prematuridade precoce (parto com idade gestacional inferior a 34 semanas)²⁸ ou a síndrome da aspiração meconial;

- i) Neonatos cuja lesão pulmonar congênita não fosse compatível com doenças de alta mortalidade, tais como a síndrome congênita da obstrução das vias aéreas altas, atresia de laringe e/ou traqueia.

4.4 Método

4.4.1 Estimativa do volume pulmonar fetal e da lesão pulmonar congênita pela ultrassonografia tridimensional

Todos os exames foram realizados por profissionais vinculados ao Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

Para a avaliação do volume pulmonar foi utilizado aparelho de ultrassonografia *Voluson 730 Expert* e *Voluson E8* (General Electric, Kretztechnik, Zipf, Áustria) com sonda abdominal 3D/4D de frequência 4 – 8MHz com varredura automática, com técnicas de aquisição e medida do volume pulmonar uniformes em todos os casos.

Para a aquisição do volume da caixa torácica fetal foi realizado corte transversal do tórax, com o ápice do coração do feto e área de interesse do estudo localizado o mais próximo possível do transdutor (dorso fetal preferencialmente posterior), com o intuito de evitar a sombra acústica causada pela coluna vertebral fetal. A aquisição do bloco tridimensional dos pulmões foi obtida durante a apneia materna e repouso do feto. A janela volumétrica (*“volume box”*) foi ajustada para captar todo o tórax do feto, assim como a resolução máxima de captura foi estabelecida. O ângulo de varredura automático foi ajustado entre 60° e 85° de forma

a capturar toda a área de interesse, no sentido longitudinal, durante quatro a oito segundos de varredura. Após a varredura automática e captura da imagem volumétrica do tórax fetal, a imagem foi cuidadosamente avaliada pelo módulo multiplanar com o intuito de verificar se os pulmões ou a lesão pulmonar congênita foram completamente capturados no bloco volumétrico, além de verificar se não houve movimentação fetal causando artefatos de imagem. Arquivaram-se esses blocos de volumetria.

Os volumes de cada pulmão ou da lesão pulmonar congênita foram mensurados separadamente (Figuras 3 e 4).

Figura 3 - Imagem tridimensional do tórax fetal com lesão pulmonar congênita (lesão sólida ecogênica no pulmão esquerdo) obtida nos três planos ortogonais: a) plano transversal ou axial, (Co) coração fetal, (L) lesão pulmonar (PD) pulmão direito (delineado pelo pontilhado vermelho e amarelo). b) plano longitudinal ou sagital. c) plano frontal ou coronal. d) Imagem tridimensional renderizada do pulmão direito.

Figura 4 - Imagem tridimensional do tórax fetal com lesão pulmonar congênita (lesão sólida ecogênica no pulmão esquerdo) obtida nos três planos ortogonais: a) plano transversal ou axial, (Co) coração fetal, (L) lesão pulmonar (delineada pelo contorno amarelo), (PD) pulmão direito. b) plano longitudinal ou sagital. c) plano frontal ou coronal. d) Imagem tridimensional renderizada da lesão pulmonar esquerda.

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

imagem em 30°, a qual contornava consecutivamente área do pulmão nos seis planos distintos (após a rotação do mesmo). O cálculo do volume pulmonar foi fornecido pelo *software* VOCAL, presente nos aparelhos de ultrassonografia (*Voluson 730 Expert* e *Voluson E8*) ou no programa *4D View 14 Ext. 1 / 9.1* instalado nos computadores da clínica Obstétrica do HCFMUSP^{87, 88}.

A ferramenta VOCAL reconstruía a imagem e fornecia diretamente o volume em cm³ da estrutura analisada. Em seguida, verificavam-se os contornos da área pulmonar em cada plano previamente analisado. Cada volume foi mensurado três vezes. Caso houvesse diferença superior a 10% entre os volumes mensurados, uma quarta medida volumétrica era realizada^{87, 88} e a média entre elas era obtida.

O volume pulmonar total observado (VPTo) foi obtido pelo somatório do volume pulmonar direito e esquerdo em cada feto, excluindo o volume da lesão pulmonar congênita. O volume da lesão pulmonar congênita (VL) foi obtido pela mesma técnica rotacional descrita.

4.4.2 Descritivo das relações volumétricas pulmonares e os momentos da avaliação ultrassonográfica tridimensional

Foram estudadas três relações volumétricas:

- a) Relação entre o volume pulmonar total observado pelo volume pulmonar esperado (VPTo/e) – essa relação foi obtida pela divisão entre o volume pulmonar total observado (VPTo) e a média do volume pulmonar esperado (VPTe) para fetos normais em uma mesma idade gestacional.

Para isso, utilizou-se nomograma para o volume pulmonar publicado para essa técnica ⁸⁹.

- b) Relação entre o volume da lesão pelo volume pulmonar observado (LVR)
– essa relação volumétrica foi obtida em analogia ao CVR (“*congenital pulmonary malformation volume ratio*”) ¹³, porém com o volume da lesão mensurada por uma técnica tridimensional (VOCAL). Para isso, dividiu-se o volume da lesão pulmonar (VL) pela circunferência cefálica fetal mensurada no momento do exame.
- c) Volume da lesão pulmonar pelo volume pulmonar total observado (VL/VPTo) - essa relação foi construída pela divisão do volume da lesão (VL) pelo volume pulmonar total observado (VPTo).

Nesse estudo, todas as gestantes foram acompanhadas com avaliação ultrassonográfica seriada, em intervalos que variaram de 1 a 4 semanas, no Setor de Medicina Fetal do HCFMUSP. O intervalo entre a realização dos exames variou de acordo com o tamanho e crescimento das lesões nas avaliações seriadas. No entanto, os momentos escolhidos para a análise volumétrica pulmonar e demais variáveis foram:

- a) Entre 20 e 28 semanas (primeiro momento)

Período da primeira avaliação ultrassonográfica tridimensional após o diagnóstico (1ª US3D). Esse período foi escolhido de acordo com diversos trabalhos que apontaram o volume inicial como melhor preditor dos resultados perinatais, quando estudado o CVR, por ser o período de maior crescimento das lesões pulmonares congênitas e pelo platô de

crescimento das lesões ser referido por volta das 28 semanas^{13, 18, 21, 90, 91}.

As relações volumétricas estudadas nesse período receberam o primeiro número ordinal (1ºVPTo/e, 1ºLVR, 1ºVL/VPTo).

b) Entre 29 e 34 semanas (segundo momento)

Foi considerado para esse período a última avaliação ultrassonográfica tridimensional realizada antes do parto (2ª US3D). Esse último volume foi escolhido por ser o mais representativo das condições pulmonares no momento do parto, bem como por fornecer parâmetros indiretos para a predição da hipoplasia pulmonar e insuficiência respiratória ao nascimento. Optou-se por não mensurar os volumes pulmonares após 34 semanas de gestação, em virtude do aumento da ecogenicidade pulmonar (o parênquima pulmonar pode tornar-se isoecogênico as lesões) e das limitações técnicas a mensuração volumétrica ultrassonográfica após esse período^{13, 79, 84}. Da mesma forma, as relações volumétricas derivadas desse período receberam o segundo número ordinal (2ºVPTo/e, 2ºLVR, 2ºVL/VPTo).

4.4.3 Análise intra e inter-operador do volume pulmonar fetal e da lesão pulmonar congênita mensurados pela ultrassonografia tridimensional

Para análise da variação intra-operador, o mesmo operador realizou, para cada exame, nove avaliações volumétricas independentes (três medidas para cada um dos pulmões e três mensurações do volume da lesão) em blocos diferentes.

Para a avaliação da variação inter-operador, dois operadores experientes e familiarizados com o método (RC e LSB) avaliaram os mesmos casos e pela mesma técnica. Para realizar a análise intra e inter-operador, foi considerado o coeficiente de correlação intraclass (CCI). Para essa métrica, quanto maior o valor do coeficiente, maior a concordância entre as medidas.

Para a análise inter-operador foi considerado também o gráfico de Bland-Altman. O gráfico de Bland-Altman é uma ferramenta importante para avaliar a relação entre as diferenças (eixo y) e a magnitude das medições (média dos volumes obtidos pelos dois operadores no eixo x) com o intuito de identificar qualquer desvio sistemático e possíveis valores atípicos ⁹². Os gráficos foram confeccionados no *software* MedCal.

Uma sub-análise dessa concordância de variação foi realizada por cada momento da avaliação volumétrica (1ª US3D e 2ª US3D).

4.4.4 Cuidados neonatais imediatos e critérios para admissão em unidade de terapia intensiva neonatal (UTI) e intubação orotraqueal (IOT)

Todos os recém-nascidos foram imediatamente encaminhados aos cuidados da equipe de neonatologia, a qual avaliava as repercussões da lesão pulmonar congênita sobre o parâmetro respiratório após o nascimento, bem como a necessidade de suporte ventilatório ou admissão na unidade de terapia intensiva neonatal (UTI).

As admissões na UTI consideradas para análise foram apenas as relacionadas a insuficiência respiratória secundária à lesão pulmonar congênita, com período de

internação superior a 1 dia (não incluiu a síndrome da aspiração meconial, taquipnéia transitória pós-parto, observação do padrão respiratório, período para a realização de exames ou avaliação da cirurgia pediátrica).

Permaneceram internados na UTI os recém-nascidos que a estabilidade respiratória não pôde ser provida fora do ambiente de terapia intensiva em virtude da lesão pulmonar. Os demais neonatos foram encaminhados ao berçário de baixo risco.

Para a intubação orotraqueal os seguintes critérios foram adotados: irregularidade persistente no padrão respiratório; ventilação com máscara facial não efetiva ou feita por tempo prolongado; pós-massagem cardíaca ou uso drogas para reanimação; acidose respiratória com $\text{pH} < 7,20$ acompanhada de aumento da pressão parcial de gás carbônico ($\text{pCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$); necessidade da fração inspirada de oxigênio maior ou igual a 40% para manter a saturação de oxigênio (sO_2) maior que 75% até o quinto minuto, ou $\text{sO}_2 > 85\%$ até o 10º minuto, ou $\text{sO}_2 > 90\%$ após o décimo minuto.

A intubação orotraqueal considerada foi somente a relacionada a dificuldade em se manter a estabilidade respiratória após o nascimento por causa da malformação pulmonar.

4.4.5 Critérios para cirurgia torácica por sintomatologia respiratória no período neonatal

As cirurgias torácicas no período neonatal por sintomatologia respiratória foram indicadas apenas para os recém-nascidos que mantiveram ou pioraram os sintomas, mesmo após a oferta do oxigênio. Os sinais e sintomas considerados

foram: não melhora do padrão e do esforço respiratório, mesmo após a oferta de oxigenioterapia suplementar; estridor, tosse e choro excessivo; e a incapacidade de reduzir os parâmetros da oxigenioterapia.

4.4.6 Variáveis analisadas

Variáveis maternas:

- a) Idade
- b) Paridade

Variáveis ultrassonográficas:

- a) Idade gestacional no diagnóstico da lesão pulmonar congênita e nas avaliações ultrassonografias subsequentes.
- b) Lateralidade da lesão pulmonar congênita
 - a. Unilateral (direita ou esquerda)
 - b. Bilateral
- c) Relações volumétricas pulmonares (VPT_{o/e}, LVR, VL/VPT_o)
 - a. entre 20 e 28 semanas (1ª US3D)
 - b. entre 29 e 34 semanas (2ª US3D)
- d) Volume de líquido amniótico na 1ª US3D e 2ª US3D
 - a. Polidrâmnio (ILA > 24 cm ou maior bolsão >8cm)
 - b. Líquido amniótico normal, reduzido ou ausente

Variáveis obstétricas e perinatais:

- a) Intervenção antenatal
 - a. Nenhuma
 - b. Corticoterapia ou procedimento invasivo
- b) Idade gestacional no parto
- c) Via e indicação de parto
- d) Sexo recém-nascido
- e) Peso ao nascimento
- f) Apgar 1º e 5º minuto
- g) Cuidados no período neonatal
 - a. Admissão em Unidade de terapia intensiva neonatal (UTI)
 - i. UTI (“sim”)
 - a. Tempo de internação na UTI
 - ii. Berçário de baixo risco (“não”)
 - b. Necessidade de intubação orotraqueal
 - i. IOT (“sim”)
 - a. Duração da IOT
 - ii. Ar ambiente (“não”)
 - c. Necessidade de cirurgia neonatal por sintomatologia respiratória
 - i. Cirurgia neonatal por sintomatologia respiratória
 - ii. Cirurgia eletiva ou tratamento conservador

4.4.7 Análise estatística

As informações coletadas foram armazenadas em planilha eletrônica do programa Excel e analisadas por métodos estatísticos, utilizando o programa SPSS 21 (*Statistical Package for Social Sciences* - Microsoft Corporation, Chicago, IL, USA) e programa R (*R Core Team*, 2016).

Para a análise estatística, os resultados nesse estudo foram estratificados de acordo com o período de avaliação da ultrassonografia tridimensional (1º momento e 2º momento).

As variáveis numéricas foram registradas como média $\pm$ desvio padrão e comparadas pelo teste *t*-Students ou pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram expressas pelo número absoluto “*n*” e porcentagens, e as associações entre elas foram avaliadas pelo teste Qui-Quadrado ou exato de Fisher, quando apropriado.

A análise de correlação entre as razões volumétricas foi quantificada pelo coeficiente de correlação de Spearman. O modelo de regressão logística múltipla⁹³ foi considerado para avaliar as covariáveis preditoras das morbidades neonatais (UTI, IOT e cirurgia de urgência) nos dois momentos (1ª US3D e 2ª US3D). As covariáveis consideradas foram: idade gestacional do parto, presença do polidrâmnio e as razões volumétricas pulmonares (VPT_o/e, LVR e LV/VPT_o). No processo de modelagem foram ajustadas todas as combinações entre as covariáveis e avaliada a consistência das mesmas quando analisadas em conjunto. Pontos de corte foram estabelecidos para as variáveis volumétricas por meio da curva ROC escolhendo-o com base no melhor valor de sensibilidade e especificidade para prever as

morbidades neonatais (UTI, IOT e cirurgia neonatal). A qualidade da predição foi avaliada pela área sob a curva ROC e por medidas de desempenho (valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia).

Um teste cujo $p < 0,05$ (nível de significância adotado) foi considerado estatisticamente significativo.

4.4.8 Aspectos éticos

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

Os exames ultrassonográficos obstétricos foram realizados na própria instituição (HCFMUSP), seguindo as normas já existentes para isso.

Para os dados colhidos retrospectivamente, o termo de consentimento livre e esclarecido foi dispensado com a ciência do Comitê de Ética.

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAPPesq 0552 / 09).

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Resultados gerais

Realizada a pesquisa dos descritores “malformação adenomatóide cística”, “MAC”, “sequestro broncopulmonar”, “SBP”, “lesão ecogênica pulmonar”, “cisto pulmonar”, “lesão pulmonar congênita” ou “malformação pulmonar congênita” no banco de dados da Clínica Obstétrica do HCFMUSP e que tiveram o volume pulmonar mensurado por meio da US3D (técnica VOCAL), foram encontrados 45 casos com lesão pulmonar congênita, que não apresentaram hidropisia, elegíveis para o estudo no período de janeiro de 2005 a janeiro de 2016.

5.2 Caracterização da amostra estudada

Foram selecionados 45 fetos para participar do presente estudo. As características maternas e obstétricas da amostra estudada estão apresentadas na Tabela 1.

A média de idade das gestantes que participaram do estudo foi de $28,2 \pm 6,4$ anos, com variação entre 16 a 38 anos e mediana de 28 anos. Vinte e oito pacientes (62,2%) eram primigestas. Nenhuma das 27 multíparas (37,8%) apresentou histórico de malformação estrutural ou cromossomopatia no passado obstétrico. Houve um caso (2,2%) de gestação gemelar dicoriônica diamniótica que a lesão pulmonar acometeu apenas um dos fetos (Tabela 1).

Tabela 1 - Aspecto demográfico, características pré-natais e pós-natais em pacientes com lesão pulmonar congênita (n = 45)

Características	Valor
Idade Materna (anos), média ± DP	28,2 ± 6,4
Primigesta, n (%)	28 (62,2%)
Idade gestacional do diagnóstico (semanas), média ± DP	22,5 ± 2,5
IG 1ª US3D (semanas), média ± DP	24,3 ± 2,4
IG último US3D (semanas), média ± DP	32,7 ± 1,3
Aspecto ecográfico da lesão pulmonar congênita *	
Malformação congênita da via aérea pulmonar, n (%)	30 (66,7%)
Sequestro broncopulmonar, n (%)	12 (26,7%)
Lesão de aspecto híbrido, n (%)	3 (6,7%)
Lateralidade da lesão pulmonar	
Esquerda, n (%)	32 (71,1%)
Bilateral, n (%)	1 (2,2%)
Sexo fetal - feminino, n (%)	23 (51,1%)
Idade gestacional do parto (semanas), média ± DP	38,6 ± 1,4
Peso ao nascimento (gramas), média ± DP	3167 ± 485
Admissão em unidade de terapia intensiva, n (%)	18 (40%)
Necessidade de intubação orotraqueal, n (%)	14 (31,1%)
Cirurgia neonatal precoce, n (%)	7 (15,6%)
Óbito neonatal, n (%)	1 (2,2%)

* Critério de Stocker adaptado à ultrassonografia⁴³. IG – idade gestacional; US3D – ultrassonografia tridimensional; DP – desvio padrão.

Trinta e seis pacientes tiveram o volume pulmonar mensurado pela ultrassonografia tridimensional no primeiro momento (entre 20 e 28 semanas), e 35 no segundo momento (29 – 34 semanas), distribuídos pela idade gestacional conforme o histograma abaixo (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Histograma das idades gestacionais de mensuração do primeiro e do último volume pulmonar em fetos não hidróticos com lesão pulmonar congênita

A análise de concordância intra-operador e inter-operador foi realizada com 27 avaliações volumétricas pulmonares. Observou-se ótima correlação entre os resultados, com coeficiente intraclass e interclass superior a 84% quando estratificado os períodos. Observou-se menor concordância inter-operador para a mensuração do volume pulmonar realizada entre 29 e 34 semanas (Tabela 2).

Tabela 2 - Correlação intraclass e interclass

Variações intra-operador			Variações inter -operador		
	CCI	IC 95%		CCI	IC 95%
<u>Todos os volumes (n=27)</u>					
VPTo	0,996	0,93 – 0,98	VPTo	0,950	0,88 – 0,97
VL	0,990	0,98 – 0,99	VL	0,992	0,98 – 0,99
<u>1ª US3D (n=16)</u>					
<u>IG: 20 a 28 semanas</u>					
VPTo	0,986	0,96 – 0,99	VPTo	0,974	0,92 – 0,99
VL	0,977	0,94 – 0,99	VL	0,990	0,97 – 0,99
<u>2ª US3D (n=11)</u>					
<u>IG: 29 a 34 semanas</u>					
VPTo	0,899	0,75 – 0,96	VPTo	0,841	0,52 – 0,95
VL	0,999	0,97 – 0,99	VL	0,990	0,96 – 0,99

CCI =coeficiente de correlação intraclass; IC = intervalo de confiança; VPTo = volume pulmonar total observado; VL= volume da lesão; US3D = ultrassonografia tridimensional

No gráfico de Bland Altman verificou-se que os pontos estão dentro do limite de confiança e não apresentam nenhuma tendência sistemática. No entanto, há uma observação no gráfico da lesão pulmonar que representa alto valor da diferença do volume dos dois operadores (diferença maior que 10 cm^3 no segundo momento). Apesar disso, há indícios que a diferença entre as medidas dos dois operadores é estatisticamente igual a zero (teste t pareado, $p=0,057$ para o volume pulmonar; e $p=0,322$ para o volume da lesão pulmonar) (Gráficos 2 e 3).

Gráfico 2 - Bland e Altman para a avaliação inter-operador do volume da lesão em fetos com lesão pulmonar congênita

Gráfico 3 - Bland e Altman para a avaliação inter-operador do volume do pulmão em fetos com lesão pulmonar congênita

Quarenta e três (95,6%) dos 45 fetos não receberam qualquer intervenção terapêutica antenatal, incluindo corticoterapia ou procedimento invasivo. Dois (4,4%) casos necessitaram de intervenção antenatal (procedimento invasivo e corticoterapia), indicadas por volumosas lesões císticas intratorácicas e importante compressão mediastinal, com risco para insuficiência cardíaca e hidropisia. Para o primeiro feto foi inserido um dreno tóraco-amniótico na 34ª semana de gestação (após a mensuração da 2ª US3D), indicado para esvaziar volumosa lesão macrocística, acompanhada de importante desvio do mediastino e polidrâmnio. O outro caso foi submetido a duas toracocenteses, indicada na primeira oportunidade na 25ª semana de gestação por ser uma lesão macrocística volumosa, acompanhada de desvio importante do mediastino, polidrâmnio e $CVR > 1,6$ ($CVR = 2,07$). Na segunda oportunidade o procedimento foi realizado com 34 semanas por permanência da lesão volumosa, retificação do diafragma e polidrâmnio. Para os dois casos, os volumes pulmonares considerados foram mensurados previamente ao procedimento invasivo. Nenhum deles apresentou hidropisia ou derrame cavitário nas avaliações ecográficas seriadas. Após o parto, os dois casos necessitaram de UTI, suporte ventilatório (IOT) e cirurgia no período neonatal por sintomatologia respiratória.

A via de parto foi predominantemente cesariana, ocorrendo em 31 (68,9%) dos 45 casos. Trinta e três (73,3%) partos ocorreram no HCFMUSP. Desses, 22 (66,7%) foram cesarianas. As indicações para as cesarianas que ocorreram no HCFMUSP foram: três por macrosomia fetal; uma por gestação gemelar com contraindicação para a via baixa; quatro por suspeita de sofrimento fetal agudo (não confirmado pela gasometria do sangue do cordão umbilical ao nascimento); cinco por iteratividade; quatro por falha na indução do parto; duas por programação do

esvaziamento de volumosos cistos por toracocentese (uma prévia ao parto e a outra no pós-parto imediato); duas por apresentação pélvica; e um caso por desproporção céfalo-pélvica. Onze partos ocorreram por via vaginal no HCFMUSP.

Os outros doze (26,7%) partos ocorreram em outras instituições. Todas as informações a respeito do parto e do período neonatal foram obtidas por entrevistas direcionadas, análise do cartão pré-natal e resumo de alta hospitalar. Nessas unidades, a via de parto predominante foi a cesariana ($n=9$) e todas realizadas de maneira eletiva (oito delas sem uma indicação formal, referido apenas pela malformação fetal, e uma por placenta prévia). Houve três partos normais nessas instituições.

O tempo médio de internação na UTI foi de $13,7 \pm 8,6$ dias, de intubação orotraqueal (IOT) foi de $11,5 \pm 7,1$ dias e para a realização da cirurgia no período neonatal por sintomatologia respiratória foi de $12,8 \pm 9,1$ dias. Houve um óbito neonatal por complicações infecciosas no 13º dia de vida.

5.3 Avaliação dos parâmetros obstétricos e ultrassonográficos no momento da 1ª ultrassonografia tridimensional (IG: 20 a 28 semanas) com a morbidade neonatal (UTI e IOT) em fetos com lesão pulmonar congênita e sem hidropisia

Trinta e seis (80%) dos 45 casos incluídos nesse estudo tiveram o volume pulmonar mensurado pela 1ª US3D. Nove casos (20%) foram excluídos dessa análise em virtude da primeira avaliação volumétrica pulmonar ter sido realizada após esse período (IG > 28 semanas). As características da amostra estudada neste primeiro momento (IG 20 – 28 semanas) podem ser vistas nos anexos 2 e 3.

A presença de polidrâmnio ou desvio do mediastino não foram estatisticamente significantes na 1ª US3D quando comparados aos recém-nascidos de maior morbidade neonatal (admissão em UTI ou necessidade de IOT) com os neonatos do berçário de baixo risco ($p > 0,05$) (Tabela 3).

Observou-se que quanto maior fosse a relação entre o pulmão observado pelo esperado (1° VPTo/e) menores eram as morbidades neonatais (UTI e IOT) (Tabela 3).

Para os recém-nascidos encaminhados à UTI, observou-se menor média da relação volumétrica pulmonar (1° VPTo/e UTI = $0,36 \pm 0,13$) quando comparado aos neonatos encaminhados ao berçário de baixo risco (1° VPTo/e berçário = $0,63 \pm 0,20$; $p < 0,001$, respectivamente) (Tabela 3).

Tabela 3 - Morbidade neonatal e achados ultrassonográficos na 1ª US3D (IG: 20 a 28 semanas) em fetos não hidrópicos com lesão pulmonar congênita

	UTI			IOT		
	Não (n= 24)	Sim (n=12)	<i>p</i>	Não (n= 28)	Sim (n=8)	<i>p</i>
IG 1ª US3D (semanas) – média ± DP	24,3 ±2,44	24,3 ± 2,5	0,999	24,3 ±2,5	23,7 ±2,2	0,443
Polidrâmnio – n (%)	4 (16,7%)	1(8,3%)	0,646	4 (14,2%)	1 (12,5%)	0,999
Desvio Mediastino - n (%)	18 (75%)	12 (100%)	0,079	22 (78,6%)	8(100%)	0,302
IG parto (semanas) – média ± DP	38,8 ± 1,1	38,4 ± 1,9	0,498	38,7 ± 1,4	38,6 ± 1,7	0,911
1º VPTo/e - média ± DP	0,63 ± 0,20	0,36 ± 0,13	<0,001	0,61 ± 0,20	0,31 ± 0,08	<0,001
1º LVR – média ± DP	0,61 ± 0,40	1,37 ± 0,80	0,001	0,67 ± 0,48	1,54 ± 0,78	0,001
1º VL/VPTo - média ± DP	1,18 ± 0,95	4,26 ± 2,82	<0,001	1,28 ± 1,01	5,43 ± 2,67	0,001

IG – idade gestacional; US3D – ultrassonografia tridimensional; DP – desvio padrão; VPTo/e – volume pulmonar observado pelo esperado; LVR – volume da lesão pela circunferência cefálica; VL/VPTo – volume da lesão pelo volume pulmonar observado.

Verificou-se para as outras duas razões volumétricas pulmonares (1º LVR e 1º VL/VPTo) que quanto maior o volume da lesão pulmonar, maior eram as relações volumétricas pulmonares e por consequência, maior eram as taxas de morbidade neonatal (UTI e IOT) (Tabela 3).

A média do 1º LVR para os recém-nascidos admitidos na UTI foi de $1,37 \pm 0,80$ e para os encaminhados ao berçário de baixo risco foi de $0,61 \pm 0,40$ ($p < 0,01$).

Também foi observado para o grupo encaminhado a UTI maiores médias para o 1º VP/VPTo quando comparados aos encaminhados ao berçário de baixo risco (1º VL/VPTo UTI = $4,26 \pm 2,82$; 1º VL/VPTo berçário = $1,18 \pm 0,95$; $p < 0,001$).

Quando avaliada a necessidade de IOT pelas razões volumétricas pulmonares (1º VPTo/e, 1º LVR, 1º VL/VPTo), observou-se comportamento similar ao descrito para as relações volumétricas pulmonares dos recém-nascidos encaminhados a UTI, como pode ser visto na Tabela 3. O mesmo pode-se dizer para o grupo encaminhado ao berçário de baixo risco e os que mantiveram a respiração estável em ar ambiente.

5.4 Regressão logística múltipla e ajuste dos modelos para a predição da admissão em UTI ou da necessidade de IOT (modelos separados) entre as covariáveis avaliadas na 1ª US3D em fetos com lesão pulmonar congênita sem hidropisia

Realizou-se a regressão logística e ajuste do modelo para cada um dos desfechos estudados (admissão em UTI ou necessidade de IOT).

As variáveis analisadas para a predição da admissão na UTI neonatal foram: a idade gestacional do parto, as razões volumétricas pulmonares (1º VPTo/e, 1º LVR e 1º VL/VPTo) e a presença de polidrâmnio no momento da avaliação ultrassonográfica.

Em virtude da forte correlação entre as razões volumétricas pulmonares (verificadas pela correlação de Spearman - Anexo 4), e por representarem diferentes formas de avaliar o volume pulmonar, as mesmas foram analisadas em modelos separados.

Na regressão logística múltipla para a predição da necessidade de admissão em UTI, observou-se que as diferentes relações volumétricas pulmonares (1° VPTo/e, 1° LVR e 1° VL/VPTo) foram preditoras fortes e independentes, mesmo na presença das demais covariáveis do modelo (Anexo 5).

Para a predição da necessidade de intubação orotraqueal (IOT) as relações volumétricas pulmonares (1° VPTo/e, 1° LVR, 1° VL/VPTo) mantiveram-se preditoras, indicando consistente significância entre os volumes pulmonares e o desfecho (Anexo 5).

Confeccionou-se curvas ROC para cada razão volumétrica significativa em seus respectivos desfechos (UTI ou IOT), com o objetivo de determinar qual é a melhor preditora para os resultados por meio da 1^{a} avaliação ultrassonográfica tridimensional (1^{a} US3D).

5.5 Avaliação do desempenho das relações volumétricas pulmonares na predição da admissão em UTI neonatal pela 1ª US3D (IG: 20 a 28 semanas) em fetos com lesão pulmonar congênita sem hidropisia

Confeccionou-se curvas ROC para cada variável significativa (1º VPTo/e, 1º LVR, 1º VL/VPTo) para a predição da admissão em UTI neonatal.

Observou-se significativa área sob a curva ROC para as três relações volumétricas mensuradas (1º VPTo/e, 1º LVR, 1º VL/VPTo) (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Curva ROC para a predição da admissão em UTI neonatal por meio das relações volumétricas pulmonares mensuradas pela 1ª US3D (IG: 20 a 28 semanas) em fetos com lesão pulmonar congênita

Em virtude das duas maiores áreas sobre a curva ROC para as diferentes relações volumétricas pulmonares apresentarem valores muito próximos entre si (1º VPTo/e ASC: 0,86; $p < 0,001$ e 1º VL/VPTo ASC: 0,87; $p < 0,001$), escolheu-se as medidas de desempenho como critério para avaliar qual era a melhor relação volumétrica preditora para a UTI neonatal pela 1ª US3D (Tabela 4). Para isso, escolheu-se nas curvas ROC o ponto de melhor sensibilidade e especificidade para cada relação volumétrica para a predição do resultado.

Tabela 4 - Análise da área sob a curva ROC para a predição da admissão em UTI neonatal pelas relações volumétricas pulmonares mensuradas pela 1ª US3D (IG: 20 a 28 semanas) em fetos com lesão pulmonar congênita sem hidropisia

Desfecho	Momento	ASC $\pm$ EP	IC 95%	p
UTI	1º VPTo/e	0,86 $\pm$ 0,06	0,74 – 0,98	< 0,001
	1º LVR	0,81 $\pm$ 0,07	0,67 – 0,96	0,002
	1º VL/VPTo	0,87 $\pm$ 0,05	0,76 – 0,99	<0,001

ASC – Área sob a curva; EP - Erro padrão; IC – intervalo de confiança; p – significância; VPTo/e – volume pulmonar observado pelo esperado; LVR – volume da lesão pela circunferência cefálica; VL/VPTo – volume da lesão pelo volume pulmonar observado

Após a análise das medidas de desempenho, observou-se que a melhor relação volumétrica para a predição da UTI neonatal foi o 1º VPTo/e. Para o *cut off* escolhido de 1º VPTo/e < 0,53, obteve-se sensibilidade de 91,7% e especificidade de 70,8%. Os valores inferiores a esse foram classificados como admissão na UTI e os valores superiores, em berçário de baixo risco. Para os nossos resultados, obteve-se acurácia de 77,8% (Tabela 5).

Tabela 5 - Pontos de corte e medidas de desempenho para a predição da admissão em UTI neonatal pelas relações volumétricas mensuradas pela 1ª US3D (IG: 20 a 28 semanas) em fetos não hidróticos com lesão pulmonar congênita

	Relação volumétrica <i>Cut-off</i>	s (%)	e (%)	VPP (%)	VPN (%)	A (%)	OR	IC 95%
	1º VPTo/e < 0,53	91,7	70,8	61,1	94,4	77,8	26,7	2,8 – 248,0
UTI	1º LVR > 0,52	91,7	41,7	44,0	90,9	58,3	7,8	0,8 – 71,0
	1º VL/VPTo > 1,18	91,7	62,5	55,0	93,8	72,2	18,3	2,0 – 166,7

s – sensibilidade; e – especificidade; VPP – valor preditivo positivo; VPN – valor preditivo negativo; A – acurácia; OR – odds ratio; IC – intervalo de confiança; VPTo/e – volume pulmonar observado pelo esperado; LVR – volume da lesão pela circunferência cefálica; VL/VPTo – volume da lesão pelo volume pulmonar observado

5.6 Avaliação do desempenho das relações volumétricas pulmonares na predição da necessidade de intubação orotraqueal pela 1ª US3D (IG: 20 a 28 semanas) em fetos com lesão pulmonar congênita sem hidropisia

Confeccionou-se curvas ROC para cada variável significativa (1º VPTo/e, 1º LVR, 1º VL/VPTo) para a predição da necessidade de intubação orotraqueal.

Observou-se significativa área sob a curva ROC para as três relações volumétricas mensuradas (1º VPTo/e, 1º LVR, 1º VL/VPTo) (Gráfico 5).

Gráfico 5 - Curva ROC para a predição da necessidade de intubação orotraqueal por meio das relações volumétricas pulmonares mensuradas pela 1ª US3D (IG: 20 a 28 semanas) em fetos com lesão pulmonar congênita

Como medida de desempenho entra as relações volumétricas pulmonares, analisou-se a área sob a curva ROC para cada uma delas.

Para a escolha da melhor relação volumétrica pulmonar para a predição da necessidade de IOT, observou-se que que 1º VL/VPTo apresentou a maior área, o

que representa um melhor desempenho (ASC:0,94; IC95%: 0,87-0,99; $p<0,001$).
(Tabela 6).

Tabela 6 - Análise da área sob a curva ROC para a predição da necessidade de intubação orotraqueal pelas relações volumétricas pulmonares mensuradas pela 1ª US3D (IG: 20 a 28 semanas) em fetos com lesão pulmonar congênita sem hidropisia

Desfecho	Momento	ASC $\pm$ EP	IC 95%	p
IOT	1º VPT _o /e	0,91 $\pm$ 0,04	0,82 – 0,99	< 0,001
	1º LVR	0,87 $\pm$ 0,06	0,75 – 0,99	0,001
	1º VL/VPT _o	0,94 $\pm$ 0,03	0,87 – 0,99	<0,001

ASC – Área sob a curva; EP – erro padrão; IC – intervalo de confiança; p – significância; VPT_o/e – volume pulmonar observado pelo esperado; LVR – volume da lesão pela circunferência cefálica; VL/VPT_o – volume da lesão pelo volume pulmonar observado.

Para se avaliar as medidas de desempenho, escolheu-se nas curvas ROC o ponto de melhor sensibilidade e especificidade para cada relação volumétrica para a predição dos resultados.

Para a melhor relação volumétrica pulmonar preditora da necessidade de IOT, escolheu-se o *cut-off* para o 1º VL/VPTo > 2,39 (sensibilidade: 87,5%, especificidade: 82,1%). Os valores superiores a esse foram classificados como necessidade de IOT. Já valores inferiores, em neonatos com respiração estável em ar ambiente. Obteve-se com acurácia de 83,3% para os resultados (Tabela 7).

Tabela 7 - Pontos de corte e medidas de desempenho para a predição da necessidade de intubação orotraqueal pelas relações volumétricas mensuradas pela 1ª US3D (IG: 20 - 28 semanas) em fetos não hidrópicos com lesão pulmonar congênita

	Relação volumétrica <i>Cut-off</i>	s (%)	e (%)	VPP (%)	VPN (%)	A (%)	OR	IC 95%
	1º VPTo/e < 0,42	87,5	78,5	53,8	95,6	80,5	25,6	2,6 – 251,3
IOT	1º LVR > 0,69	87,5	64,2	41,1	94,7	69,4	12,6	1,3 – 117,0
	1º VL/VPTo > 2,39	87,5	82,1	58,3	95,8	83,3	32,3	3,2 – 323,6

s – sensibilidade; e – especificidade; VPP – valor preditivo positivo; VPN – valor preditivo negativo; A – acurácia; OR – odds ratio; IC – intervalo de confiança; VPTo/e – volume observado pelo esperado; LVR – relação entre o volume da lesão pela circunferência cefálica; VL/VPTo – relação entre o volume da lesão pelo volume pulmonar observado.

5.7 Avaliação dos parâmetros obstétricos e ultrassonográficos no momento da 2ª ultrassonografia tridimensional (IG: 29 a 34 semanas) com a morbidade neonatal (UTI e IOT) em fetos com lesão pulmonar congênita e sem hidropisia

Trinta e cinco (77,8%) dos 45 fetos com lesão pulmonar congênita, foram avaliados pela 2ª US3D. Nos outros 10 (22,2%) fetos, o volume pulmonar não foi mensurado em virtude da não individualização da lesão, seja por uma possível regressão ou por perdas nos limites desta na diferenciação com o parênquima pulmonar.

Dos trinta e cinco fetos não hidróticos e que tiveram o volume pulmonar mensurado pela 2ª US3D, observou-se que 48,6% (n=17) foram admitidos na UTI por instabilidade respiratória ao nascimento. Desses, quatorze (82,4%) necessitaram de suporte ventilatório por meio da intubação orotraqueal. As características da amostra estudada podem ser vistas no anexo 2 e 3.

No entanto, houve uma associação entre a presença do desvio do mediastino e polidrâmnio avaliados pela 2ª US3D com as morbidades neonatais. Menores médias para o Apgar de 1º e 5º minuto foram observadas para os recém-nascidos encaminhados à UTI, ou que necessitaram de IOT (Tabela 8).

Constatou-se que quanto maior fosse a relação entre o volume do pulmão observado pelo esperado (2º VPTo/e), menores eram as morbidades neonatais (UTI e IOT). (Tabela 8)

Tabela 8 - Morbidade neonatal e achados ultrassonográficos encontrados na segunda ultrassonografia tridimensional (IG: 29 a 34 semanas) em fetos não hidróticos com lesão pulmonar congênita

	UTI		<i>p</i>	IOT		<i>p</i>
	Não (n= 18)	Sim (n=17)		Não (n= 21)	Sim (n=14)	
IG 2ª US3D (semanas± DP)	32,9 ± 1,3	32,5 ± 1,4	0,335	32,8±1,2	32,4±1,5	0,474
Polidrâmnio <i>n</i> (%)	0 (0%)	6 (35,3%)	0,008	0 (0%)	6 (42,9%)	0,002
Desv. Mediastino <i>n</i> (%)	3 (16,7%)	12 (70,6%)	0,002	5 (23,8%)	10 (71,4%)	0,013
IG parto (semanas ± DP)	38,8 ± 1,1	38,4 ± 1,9	0,498	38,6±1,4	38,6 ±1,7	0,911
Apgar 1º min	8,4 ± 0,75	6,5 ± 2,14	0,001	8,38±0,84	6,07 ±0,57	<0,001
Apgar 5º min	9,4 ± 0,63	8,2 ± 1,39	<0,001	9,32±0,70	8,07±1,49	<0,001
2º VPTo/e (Média ± DP)	0,65± 0,14	0,41 ± 0,12	<0,001	0,62 ±0,15	0,40 ±0,12	<0,001
2º LVR (Média ± DP)	0,42± 0,33	1,32 ± 1,25	<0,001	0,48 ±0,38	1,41 ±1,35	<0,001
2º VL/VPTo (Média ± DP)	0,30 ±0,29	1,75 ± 1,87	<0,001	0,39 ±0,39	1,94 ± 2,0	<0,001

IG – idade gestacional; Desv. Mediastino – desvio do mediastino; US3D – ultrassonografia tridimensional; DP – desvio padrão; VPTo/e – volume pulmonar observado pelo esperado; LVR – volume da lesão pela circunferência cefálica; VL/VPTo – volume da lesão pelo volume pulmonar observado.

Para os recém-nascidos encaminhados à UTI observou-se menor média da relação volumétrica pulmonar (2° VPTo/e UTI= $0,41 \pm 0,12$) quando comparado aos neonatos encaminhados ao berçário de baixo risco (2° VPTo/e berçário= $0,65 \pm 0,14$; $p<0,001$, respectivamente) (Tabela 8).

Verificou-se para as outras duas razões volumétricas pulmonares (2° LVR e 2° VL/VPTo) que quanto maior o volume da lesão pulmonar, maior eram as relações volumétricas, e por consequência maior eram as taxas de morbidade (UTI e IOT). (Tabela 8).

A média do 2° LVR para os recém-nascidos encaminhados a UTI foi de $1,32 \pm 1,25$, e para os encaminhados ao berçário de baixo risco foi de $0,42 \pm 0,33$, ($p<0,001$).

Também foi observado para o grupo encaminhado à UTI maiores médias 2° VP/VPTo quando comparados aos encaminhados ao berçário de baixo risco (2° VL/VPTo UTI = $1,75 \pm 1,87$; 2° VL/VPTo berçário = $0,30 \pm 0,29$, $p<0,001$).

Quando avaliada a necessidade de IOT pelas razões volumétricas pulmonares (2° VPTo/e, 2° LVR, 2° VL/VPTo), observou-se comportamento similar ao descrito para as relações volumétricas pulmonares dos recém-nascidos encaminhados a UTI (Tabela 8). O mesmo pode-se afirmar para o grupo encaminhado ao berçário de baixo risco e os que mantiveram a respiração estável em ar ambiente.

5.8 Regressão logística múltipla e ajuste dos modelos para a predição da admissão em UTI ou da necessidade de IOT (modelos separados) entre as variáveis avaliadas na 2ª US3D (IG: 29 a 34 semanas) em fetos com lesão pulmonar congênita hidropisia

Realizou-se a regressão logística e ajuste do modelo para cada um dos desfechos estudados (admissão de UTI ou a necessidade de IOT).

Os parâmetros avaliados para a predição da admissão em UTI neonatal foram: a idade gestacional do parto, as razões volumétricas pulmonares (2º VPTo/e, 2º LVR e 2º VL/VPTo) e a presença de polidrâmnio no momento da avaliação ultrassonográfica.

Em virtude da forte correlação entre as razões volumétricas pulmonares (verificadas pela correlação de Spearman - Anexo 6), e por representarem diferentes formas de avaliar o volume pulmonar, as mesmas foram analisadas em modelos separados.

Na regressão logística múltipla para prever a admissão em UTI observou-se que as três relações volumétricas pulmonares (2º VPTo/e, 2º LVR e 2º VL/VPTo) foram preditoras independentes, mesmo na presença das demais covariáveis (Anexo 7).

Para a predição da necessidade de intubação orotraqueal (IOT), observou-se que apenas o 2º VPTo/e e 2º VL/VPTo foram preditores significativos para esse desfecho (Anexo 7).

Apesar de na análise marginal o polidrâmnio apresentar uma associação significativa com os desfechos na última avaliação ultrassonográfica tridimensional (2ª US3D), observou-se que o mesmo não foi significativo quando ajustado dentro do modelo de regressão logística com os volumes pulmonares (Tabela 8) (Anexo 7).

5.9 Avaliação do desempenho das relações volumétricas pulmonares na predição da admissão em UTI neonatal pela segunda ultrassonografia tridimensional (IG: 29 a 34 semanas) em fetos com lesão pulmonar congênita sem hidropisia

Confeccionou-se curvas ROC para cada relação volumétrica pulmonar significativa no ajuste dos modelos de regressão logística preditoras da admissão na UTI neonatal.

Observou-se significativa área sob a curva ROC para as três razões volumétricas pulmonares (2° VPTo/e, 2° LVR, 2° VL/VPTo) (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Curvas ROC para a predição da admissão em UTI neonatal por meio das relações volumétricas pulmonares mensuradas pela segunda ultrassonografia tridimensional (IG: 29 a 34 semanas) em fetos não hidróticos com lesão pulmonar congênita

Como medida de desempenho entre as relações volumétricas pulmonares, analisou-se a área sob a curva ROC para cada uma delas.

Para a escolha da melhor relação volumétrica pulmonar, preditora para a admissão na UTI neonatal, observou-se maior área para a relação $2^{\circ}\text{VL}/\text{VPTo}$ e, por consequência, melhor desempenho (ASC 0,92; IC95%: 0,82-0,99; $p < 0,001$). (Tabela 9)

Tabela 9 - Análise da área sob curva ROC para a predição da admissão em UTI neonatal pelas relações volumétricas pulmonares mensuradas pela 2^a US3D (IG: 29 a 34 semanas) em fetos com lesão pulmonar congênita sem hidropisia

Desfecho	Momento	ASC $\pm$ EP	IC 95%	p
UTI	$2^{\circ}\text{VPTo}/e$	$0,90 \pm 0,05$	0,79 – 0,99	$<0,001$
	2°LVR	$0,85 \pm 0,06$	0,72 – 0,97	$<0,001$
	$2^{\circ}\text{VL}/\text{VPTo}$	$0,92 \pm 0,04$	0,82 – 0,99	$<0,001$

ASC – Área sob a curva; EP – erro padrão; IC – intervalo de confiança; p – significância; VPTo/e – volume pulmonar observado pelo esperado; LVR – volume da lesão pela circunferência cefálica; VL/VPTo – volume da lesão pelo volume pulmonar observado.

Para estratificarmos as pacientes em alto ou baixo risco para admissão em UTI neonatal, escolheu-se como *cut-off* o ponto de melhor sensibilidade e especificidade, respectivamente. Para o 2º VL/VPTo $> 0,42$ há um maior risco de morbidade pós-natal e necessidade de nascimento em hospitais com unidade de terapia intensiva (sensibilidade 94,1%, especificidade 82,3%). Os valores inferiores a esse foram classificados como berçário de baixo risco. Para os resultados desse trabalho, obteve-se acurácia de 88% (Tabela 10).

Tabela 10 - Pontos de corte e medidas de desempenho para a predição da admissão em UTI neonatal pelas relações volumétricas mensuradas pela 2ª US3D (IG: 29 a 34 semanas) em fetos com lesão pulmonar congênita sem hidropisia

	Relação volumétrica <i>Cut-off</i>	s (%)	e (%)	VPP (%)	VPN (%)	A (%)	OR	IC 95%
	2º VPTo/e $< 0,54$	94,1	76,5	80,0	92,8	85,0	52,3	5,1 - 524
UTI	2º LVR $> 0,43$	94,1	66,7	72,7	92,3	80,0	32,1	3,3 - 303
	2º VL/VPTo $> 0,42$	94,1	82,3	84,2	93,3	88,0	74,6	6,9 - 802

s – sensibilidade; e – especificidade; VPP – valor preditivo positivo; VPN – valor preditivo negativo; A – acurácia; OR – odds ratio; IC – intervalo de confiança; VPTo/e – volume observado pelo esperado; LVR – relação entre o volume da lesão pela circunferência cefálica; VL/VPTo – relação entre o volume da lesão pelo volume pulmonar observado.

5.10 Avaliação do desempenho das relações volumétricas pulmonares na predição da necessidade de intubação orotraqueal (IOT) pela segunda ultrassonografia tridimensional (IG: 29 a 34 semanas) em fetos com lesão pulmonar congênita sem hidropisia

Confeccionou-se curvas ROC para cada variável significativa no ajuste do modelo de regressão logística, com o objetivo de determinar qual delas é a melhor preditora da necessidade de IOT. Para esse desfecho, observou-se que apenas o 2º VPTo/e e 2ºVL/VPTo foram significativos (Anexo 7 e Gráfico 7).

Gráfico 7 - Curvas ROC para a predição da necessidade de intubação orotraqueal por meio das relações volumétricas pulmonares mensuradas pela segunda ultrassonografia tridimensional (IG: 29 a 34 semanas) em fetos com lesão pulmonar congênita e sem hidropisia

Observou-se significativa área sob a curva (ASC) para as duas razões volumétricas (Tabela 11).

Tabela 11 - Análise da área sob curva ROC para a predição da necessidade de intubação orotraqueal pelas relações volumétricas mensuradas pela 2ª US3D (IG: 29 a 34 semanas) em fetos não hidróticos com lesão pulmonar congênita

Desfecho	Momento	ASC $\pm$ EP	IC 95%	<i>p</i>
IOT	2º VPTo/e	0,87 $\pm$ 0,05	0,76 – 0,99	<0,001
	2º VL/VPTo	0,88 $\pm$ 0,06	0,75 – 0,99	<0,001

ASC – Área sob a curva; EP – erro padrão; IC – intervalo de confiança; *p* – significância; VPTo/e – volume observado pelo esperado; VL/VPTo – relação entre o volume da lesão pelo volume pulmonar observado.

Porém, os rendimentos das curvas ROC foram muito próximos (2º VPTo/e ASC:0,87; $p<0,001$ e 2º VL/VPTo ASC: 0,88, $p<0,001$). Em virtude disso, utilizou-se as medidas de desempenho, como ferramenta para a escolha da melhor relação volumétrica pulmonar para a predição da necessidade de IOT.

Para isso, escolheu-se nas curvas ROC o ponto de melhor sensibilidade e especificidade para cada relação volumétrica para a predição dos resultados.

Escolheu-se como *cut off* o ponto de melhor valor de sensibilidade e especificidade para a predição da necessidade de IOT para cada razão volumétrica. A melhor relação volumétrica foi 2º VPTo/e e o *cut off* escolhido foi 2º VPTo/e < 0,50 (sensibilidade: 92,9%; especificidade: 75%). Os valores inferiores a esse foram classificados como necessidade de IOT e os valores superiores, em respiração estável em ar ambiente. Para os resultados desse trabalho obteve-se acurácia de 82,3%. (Tabela 12)

Tabela 12 - Pontos de corte e medidas de desempenho para a predição da necessidade de intubação orotraqueal pelas relações volumétricas mensuradas pela 2ª US3D (IG: 29 a 34 semanas) em fetos com lesão pulmonar congênita e sem hidropisia

	Relação volumétrica <i>Cut-off</i>	S (%)	e (%)	VPP (%)	VPN (%)	A (%)	OR	IC 95%
IOT	2º VPTo/e < 0,50	92,9	75,0	72,2	93,7	82,3	39,0	4,0 – 378,1
	2º VL/VPTo > 0,42	92,9	70,0	68,4	93,3	79,4	30,3	3,2 – 287,0

s – sensibilidade; e – especificidade; VPP – valor preditivo positivo; VPN – valor preditivo negativo; A – acurácia; OR – odds ratio; IC – intervalo de confiança; VPTo/e – volume observado pelo esperado; LVR – relação entre o volume da lesão pela circunferência cefálica; VL/VPTo – relação entre o volume da lesão pelo volume pulmonar observado.

5.11 Avaliação das características obstétricas e ultrassonográficas associadas a necessidade de cirurgia neonatal por sintomatologia respiratória em recém-nascidos portadores de lesão pulmonar congênita

Dos 45 recém-nascidos que participaram desse estudo, 7 (15,6%) precisaram ser operados no período neonatal em virtude da sintomatologia respiratória. Durante o período observacional deste estudo, outros 16 (35,5%) foram operados após o período neonatal e 22 (48,9%) optaram pelo seguimento clínico. O tempo médio da cirurgia neonatal foi de $13,5 \pm 10,5$ dias (variação de 4 – 28 dias) e para a cirurgia eletiva, no período observado, de 360 ± 234 dias (variação de 152 a 1080 dias) ($p < 0,001$). Houve um (2,2%) óbito neonatal secundário a complicação infecciosa pós-operatória. As características da amostra estudada podem ser vistas no Anexo 8.

Observou-se que os recém-nascidos que precisaram ser operados precocemente apresentavam maior associação com a presença de polidrâmnio na última avaliação ultrassonográfica ($p < 0,009$; Anexo 8). No pós-natal, todos os recém-nascidos operados precocemente foram admitidos em UTI e precisaram de oxigenioterapia suplementar – IOT – ($p < 0,001$).

5.11.1 Comparação entre as relações volumétricas pulmonares e a necessidade de cirurgia no período neonatal por sintomatologia respiratória em recém-nascidos portadores de lesão pulmonar congênita

Apesar de haver uma menor média do 1º VPTo/e para o grupo submetido a cirurgia no período neonatal, não se observou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (1º VPTo/e cirurgia neonatal: $0,37 \pm 0,07$; 1º VPTo/e cirurgia eletiva ou seguimento clínico: $0,56 \pm 0,22$, $p=0,161$).

No entanto, essa relação quando avaliada pela última ultrassonografia volumétrica antes do parto, o 2º VPTo/e foi significativamente menor nos casos operados precocemente ($0,36 \pm 0,07$) quando comparados ao grupo dos que realizaram o procedimento de maneira eletiva ou não operaram (2º VPTo/e cirurgia eletiva ou seguimento clínico: $0,57 \pm 0,17$; $p=0,001$).

Para as outras duas razões volumétricas (LVR e VL/VPTo) observou-se que quanto maior o volume da lesão, maior eram as médias para as relações volumétricas pulmonares, e por consequência, maior era a associação com os recém-nascidos que necessitaram de cirurgia no período neonatal, quando comparados aos recém-nascidos que não precisaram ser operados nesse período. Esse fato foi observado para o 1º e 2º momento (1º e 2º LVR; 1º e 2º VL/VPTo), conforme pode ser visto na Tabela 13 ($p<0,05$).

Tabela 13 - Comparação entre as relações volumétricas pulmonares e a necessidade de cirurgia neonatal por sintomatologia respiratória em recém-nascidos com lesão pulmonar congênita

	Variável pulmonar	<i>n</i>	Média ± DP	<i>P</i>
CIRURGIA NEONATAL (1ª US3D)	1º VPT o/e	Não (n=33)	0,56 ± 0,22	0,161
		Sim (n = 3)	0,37 ± 0,07	
	1º LVR	Não (n=33)	0,76 ± 0,52	0,011
		Sim (n = 3)	2,02 ± 1,05	
	1º VL/VPTo	Não (n=33)	1,92 ± 2,11	0,002
		Sim (n = 3)	5,41 ± 1,99	
CIRURGIA NEONATAL (2ª US3D)	2º VPT o/e	Não (n=27)	0,57 ± 0,17	0,001
		Sim (n = 7)	0,36 ± 0,07	
	2º LVR	Não (n=27)	0,56 ± 0,40	0,011
		Sim (n = 7)	2,05 ± 1,69	
	2º VL/VPTo	Não (n=27)	0,60 ± 0,79	< 0,001
		Sim (n = 7)	2,66 ± 2,41	

VPTo/e – volume pulmonar observado pelo esperado; LVR – volume da lesão pela circunferência cefálica; VL/VPTo – volume da lesão pelo volume pulmonar observado, US3D – ultrassonografia tridimensional, DP – desvio padrão.

5.11.2 Regressão logística múltipla e ajuste dos modelos para a predição da necessidade de cirurgia neonatal por sintomatologia respiratória em recém-nascidos com lesão pulmonar congênita

Para a predição da necessidade de cirurgia torácica no período neonatal em recém-nascidos com lesão pulmonar congênita por sintomatologia respiratória avaliou-se as seguintes variáveis: a idade gestacional do parto, a presença de polidrâmnio e as razões volumétricas pulmonares (VPT₀/e, LVR e VL/VPT₀) nas duas avaliações volumétricas tridimensionais (1^a US3D e 2^a US3D).

Em virtude da forte correlação entre as razões volumétricas (verificadas pela Correlação de Spearman para os dois momentos - Anexo 4 e 6) e por representarem diferentes formas de avaliar o volume pulmonar, as mesmas foram analisadas em modelos separados.

No ajuste do modelo de regressão múltipla observou-se que nenhuma das variáveis permaneceram consistentes quando analisadas em conjunto (Tabela 14). Desta forma, não foi possível prever a cirurgia neonatal por sintomatologia respiratória por meio de parâmetros ultrassonográficos ou obstétricos em nossa casuística.

Tabela 14 - Ajuste do modelo de regressão logística para predição da necessidade de cirurgia neonatal por sintomatologia respiratória em fetos com lesão pulmonar congênita

	1ª US3D (IG: 20 – 28 semanas)			2ª US3D (IG: 29 – 34 semanas)		
	Estimativa	Erro Padrão	<i>p</i>	Estimativa	Erro Padrão	<i>p</i>
(Intercepto)	-38.940			-21.499		
VPTo/e	-6.712	5.677	0.237	-8.606	5.724	0.132
Polidrâmnio	1.354	1.534	0.377	2.297	1.500	0.125
IG parto	0.988	0.617	0.109	0.601	0.498	0.227
(Intercepto)	- 53.768			-40.001		
LVR	2.510	1.317	0.056	2.909	1.696	0.086
Polidrâmnio	0.151	2.041	0.940	1.153	1.737	0.506
IG parto	1.213	0.890	0.173	0.910	0.565	0.107
(Intercepto)	-40.902			-27.668		
VL/VPTo	0.450	0.247	0.068	0.659	0.576	0.253
Polidrâmnio	1.744	1.647	0.289	2.100	1.811	0.246
IG parto	0.921	0.649	0.156	0.638	0.491	0.194

US3D – Ultrassonografia tridimensional; VPTo/e – volume pulmonar observado pelo esperado; LVR – volume da lesão pela circunferência cefálica; VL/VPTo – volume da lesão pelo volume pulmonar observado.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

A grande maioria das lesões pulmonares congênitas apresenta evolução benigna e baixa morbimortalidade ao nascimento. No entanto, determinar quais fetos necessitarão ter o parto em unidade de referência ainda é um desafio. Uma vez que a hidropisia é sinal importante de gravidade e fetos hidrópicos precisam ter acompanhamento e parto em centros terciários, direcionamos nosso estudo aos fetos com lesão pulmonar sem sinais de hidropisia ²², por considerarmos esses de particular importância na seleção criteriosa do hospital de referência para o parto e assistência neonatal.

As lesões pulmonares congênitas podem comprimir as estruturas parenquimatosas pulmonares e, por consequência, levar à hipoplasia pulmonar e insuficiência respiratória ao nascimento ⁹⁰. Além disso, a lesão pulmonar poderá resultar em menor área de parênquima pulmonar funcional, uma vez que as mesmas são decorrentes de distúrbios no desenvolvimento pulmonar normal ⁴⁶. Com isso, verifica-se que as lesões pulmonares apresentam duas situações que podem levar à hipoplasia pulmonar, e a predição dessa é fundamental para o aconselhamento e escolha da melhor assistência neonatal para esses casos.

A predição da hipoplasia pulmonar pode ser realizada no período antenatal pela mensuração do volume pulmonar. Dentre os diversos métodos de imagem para a estimativa do volume pulmonar, Vergani *et al.* ²³ demonstraram que parâmetros biométricos bidimensionais apresentam menor acurácia na predição da hipoplasia

pulmonar (exceto para a hérnia diafragmática congênita), e que o uso da tecnologia tridimensional associado a dados clínicos apresentam os melhores resultados.

Frente a isso, nota-se que o CVR, conhecido por ser a principal ferramenta preditora dos resultados neonatais para os fetos com lesão pulmonar congênita, não avalia diretamente o risco para a hipoplasia pulmonar (pois não mensura diretamente o volume do pulmão), é estimado por técnicas bidimensionais e apresenta resultados controversos quando aplicado em idades gestacionais mais tardias^{18, 22}.

Dessa forma, o presente trabalho propôs a estudar o volume pulmonar e da lesão pulmonar, no momento do diagnóstico e próximo ao parto, por meio de diferentes relações volumétricas tridimensionais, com o intuito de predizer a morbidade neonatal em pacientes com lesão pulmonar congênita.

A primeira relação volumétrica pulmonar por nós estudada foi a razão entre o volume pulmonar observado pelo volume pulmonar esperado para a idade gestacional (VPTo/e). Essa relação, até o presente momento, não foi avaliada por meio da ultrassonografia tridimensional em fetos com lesão pulmonar, porém já mostrou-se promissora na predição da hipoplasia pulmonar em outras doenças, tais como a hérnia diafragmática⁹⁴, derrame pleural²⁴ e displasia esquelética⁹⁵. Recentemente, Zamora *et al.*⁵ estudaram a relação VPTo/e em fetos com lesão pulmonar por meio da ressonância magnética e verificou que essa razão em idade gestacional mais tardia pode ser preditora da morbidade respiratória neonatal.

A segunda variável pulmonar por nós estudada foi a razão entre o volume da lesão pulmonar pela circunferência cefálica (LVR). Optou-se por estudar essa relação volumétrica pulmonar em analogia ao CVR (“*congenital pulmonary malformation volume ratio*”), por esse ser a variável pulmonar mais descrita para a predição dos

resultados neonatais em fetos com lesão pulmonar congênita^{18, 22, 96}. Trabalhos na literatura apontam que o CVR é o melhor método preditor das morbimortalidade em fetos com lesão pulmonar congênita quando mensurado próximo a metade da gestação^{18, 22, 96}. No entanto, existe controvérsia para esse poder preditor quando o mesmo é avaliado em idade gestacional tardia^{18, 22}. Talvez a diferença entre os padrões de crescimento da lesão pulmonar e da circunferência cefálica possam explicar isso⁹⁷. Dessa forma, o nosso trabalho optou por avaliar essa e as demais relações volumétricas em momentos distintos, sendo o primeiro próximo ao diagnóstico, e o último em idade gestacional mais próxima ao parto. O objetivo foi verificar se o LVR se mantém preditor em idade gestacional mais avançada, bem como compará-lo às demais relações volumétricas pulmonares na predição dos resultados. Diferentemente do CVR, optamos por utilizar a técnica tridimensional para a mensuração do volume da lesão pulmonar com objetivo de manter a mesma metodologia empregada para o cálculo do volume pulmonar e por considerá-las com maior acurácia quando comparado aos métodos bidimensionais²³. Nas lesões pulmonares congênicas o emprego da técnica VOCAL tridimensional mostra-se interessante principalmente das lesões com bordas irregulares²³.

Por fim, a terceira variável volumétrica que nos propusemos a estudar foi a relação entre o volume da lesão pelo volume pulmonar observado (VL/VPTo), numa tentativa de estabelecer uma razão volumétrica independente de curvas populacionais de normalidade ou de relações com outras estruturas anatômicas (como é feito com o CVR).

6.1 Caracterização da amostra estudada, morbidade neonatal e a nova nomenclatura para as lesões pulmonares

A principal característica da amostra estudada foi a rigorosa seleção dos fetos com lesão pulmonar congênita para a predição da morbidade neonatal. A hidropisia por si só já foi amplamente estudada a sua condição de alta morbimortalidade ¹⁴. No entanto, em fetos não hidróticos com lesão pulmonar congênita “isolada” esse risco é desconhecido. Ao estudarmos as razões volumétricas pulmonares nesse grupo específico, podemos ter uma ferramenta com utilidade prática para a seleção dos casos de maior gravidade, e aplicar essas informações no aconselhamento pré-natal e escolha do local para o nascimento.

Além da exclusão da hidropisia, outro ponto a se destacar em nossa casuística é a ausência de outras alterações estruturais ou cromossomopatia associadas. Algumas publicações ^{5, 13, 18, 19, 21} ao avaliar o prognóstico em fetos com lesão pulmonar congênita acabam por incluir em sua casuística fetos com essas duas condições, as quais por si só podem interferir nos resultados.

O presente estudo optou por não extrapolar a avaliação para a predição da hidropisia fetal, visto que boa parte dos fetos que apresentaram hidropisia no período antenatal, já chegavam hidróticos na avaliação inicial (já se encontravam “doentes”). Testes preditivos são aqueles que tem o efeito de tentar prever o que vai acontecer no futuro. Dessa forma, como muitos já chegavam hidróticos não conseguimos prever a hidropisia. Vale destacar que alguns trabalhos, em especial os retrospectivos, não são claros na descrição da casuística quando avaliam a predição da hidropisia.

Outro fato a se ressaltar em nosso trabalho é que 95,6% dos nossos pacientes não receberam tratamento invasivo antenatal ou corticoterapia. Essa elevada taxa se deve por incluirmos em nossa análise apenas os casos de menor gravidade (fetos sem hidropisia). A ausência de intervenções antenatais é de extrema importância quando se quer avaliar a história natural da doença e seus resultados. Recentemente, Parenteal *et al.*⁹⁶ demonstraram que um único ciclo de corticoide pode reduzir significativamente o tamanho das lesões pulmonares e as complicações pós natais, tais como as taxas de cirurgia. Por mais inofensivo que pareça, nota-se que a corticoterapia pode influenciar significativamente na história natural da doença e na predição dos resultados⁹⁶. Acreditamos que no futuro, a corticoterapia e os procedimentos invasivos fetais serão variáveis consideradas nos modelos preditivos para os fetos com lesão pulmonar congênita.

A casuística do nosso trabalho apresentou altas taxas de morbidade neonatal (40% foram admitidos em UTI neonatal, 31,1% necessitaram de IOT e 15,6% necessitaram de cirurgia neonatal por sintomatologia respiratória), mesmo sendo considerado um grupo de menor risco (fetos sem hidropisia). Esse fato talvez possa ser justificado, pelo local de realização do estudo ser um centro terciário, e assim receber os casos de maior gravidade. Observa-se taxa heterogênea para a morbidade neonatal de acordo com o local do estudo, as quais variam de 13 a 49%^{5, 19, 21, 98-100}.

Quando se considera alguns centros especializados em cirurgia pediátrica, observa-se que a nossa taxa de cirurgia neonatal por sintomatologia respiratória é próxima as taxas publicadas (17% de cirurgia neonatal por sintomatologia respiratória)¹⁰¹.

Um dos fatores limitantes para comparar a nossa casuística e sua morbidade neonatal, é que parte dos trabalhos relatam série de casos para uma determinada etiologia específica (p. ex. malformação adenomatóide cística, sequestro broncopulmonar), o que difere do nosso estudo.

Trabalhos mais recentes agrupam essas lesões oriundas de distúrbios no período do desenvolvimento pulmonar e a denominam de: lesão pulmonar congênita, massa pulmonar congênita ou malformação pulmonar congênita ^{4, 5}. Essa nomenclatura nos parece mais adequada, visto a impossibilidade de definir a etiologia da lesão pulmonar por meio da ultrassonografia. No entanto, consideramos a expressão congênita (lesão pulmonar congênita, massa pulmonar congênita ou malformação pulmonar congênita) redundante ao se referir a patologias fetais. Mesmo assim, o presente trabalho optou por manter em alguns momentos essa redundância com o intuito de manter a semântica.

6.2 Considerações sobre a metodologia empregada para estimar o volume pulmonar fetal

O volume pulmonar fetal foi estimado pela técnica rotacional da imagem multiplanar (VOCAL). Optou-se por essa técnica devido a sua superioridade comprovada em relação aos métodos bidimensionais ^{23, 80, 102}, pela reprodutibilidade *in vitro* ¹⁰³ e *in vivo* ⁷⁸, por acurácia comprovada em estudos *pos mortem* ⁷⁸, por apresentar maior benefício quando comparado à ressonância magnética (menor custo, maior tolerância e disponibilidade) ⁷⁸, por sua reprodutibilidade na avaliação

de estruturas irregulares (fato importante para as lesões pulmonares visto que parte das lesões são irregulares e dificultam a mensuração do parênquima pulmonar residual)^{81, 104}, por avaliar o volume de cada pulmão separadamente^{78, 89, 104, 105} e por ser uma técnica validada nos estudos da hipoplasia pulmonar^{76-78, 89, 106}.

No presente estudo, a técnica VOCAL apresentou boa reprodutibilidade, com alto coeficiente de correlação intraclasse para a análise intra-operador e inter-operador, com maior coeficiente encontrado para a mensuração das lesões pulmonares, provavelmente relacionado ao fato de ser uma única medida volumétrica e por variações encontradas na determinação do volume pulmonar residual, em especial para quando existentes grandes lesões pulmonares. Verificou-se maior correlação para as mensurações do 1º momento (IG: 20 a 28 semanas) quando comparados ao 2º momento (IG: 29 a 34 semanas), fato esse já publicado para o estudo volumétrico pulmonar¹⁰⁷ e descrito para a dificuldade em se determinar os limites das lesões em idade gestacional mais tardia¹¹ e percebidos nos gráficos de Bland Altman. A aplicabilidade desse método para a predição da hipoplasia pulmonar por meio da análise volumétrica tridimensional já foi demonstrada em outros trabalhos, os quais apresentaram sensibilidade de 92 a 94%, especificidade de 82 - 84%; valor preditivo positivo de 80 - 83% e valor preditivo negativo de 93-94% na estimativa desse desfecho^{78, 79, 102, 108}.

Optou-se por escolher o nomograma do volume pulmonar fetal, publicado por Ruano *et al.*⁸⁹, em relação a outros descritos na literatura^{79, 81, 82, 105}, pelos seguintes motivos: a) varredura automática no momento da aquisição do bloco tridimensional; b) técnica VOCAL utilizada; c) reprodutibilidade do método; d) validação obtida com peças de autópsias e outros métodos de imagem (RNM); e) representatividade

da amostra estudada; f) intervalo gestacional analisado (entre 20 e 37 semanas); e g) pela uniformidade metodológica.

A uniformidade do presente trabalho foi mantida em relação ao nomograma de referência, com a utilização do ângulo de rotação em 30° para a estimativa do volume. Essa angulação mostrou-se satisfatória e adequada quando comparada a outros métodos⁷⁸, embora se saiba que angulações menores (6°, 9° e 18°) possam ser mais representativas da avaliação volumétrica^{84, 85, 109}.

Outro ponto forte do presente estudo foi o seguimento dos fetos de forma padronizada e todas as pacientes tiveram volume pulmonar medido por um de três operadores (LSB, RR e RC), todos altamente treinados em US3D, com anos de experiência em Medicina Fetal e no método. Apesar de não haver trabalhos que testaram a experiência do observador na análise do volume pulmonar em fetos com lesão pulmonar congênita, encontramos na literatura um trabalho que avaliou a experiência do observador no estudo volumétrico pulmonar de fetos com hérnia diafragmática, o qual evidenciou que a experiência do operador tem impacto importante sobre a variabilidade na mensuração do volume pulmonar, em especial para os volumes mensurados pela ultrassonografia tridimensional¹¹⁰.

Fato importante da metodologia volumétrica utilizada é a sua aplicação em idades gestacionais mais tardias. Esse fato é de extrema relevância pois consideramos o último volume pulmonar mais fidedigno às condições respiratórias ao nascimento. Alguns autores relataram que até 1/3 das lesões pulmonares podem apresentar comportamento diferente da história natural esperada ao longo da gestação²². O uso da ferramenta VOCAL e a experiência adquirida com outras doenças no estudo do volume pulmonar pela técnica tridimensional, permitiu essa predição para os fetos com lesão pulmonar congênita em idade gestacional mais

tardia. Para tanto, a nossa casuística considerou como idade gestacional limite 34 semanas. Trabalhos na literatura sugerem que a mensuração pulmonar após a 32ª semana pode apresentar maior dificuldade técnica, principalmente pela posição fetal e interposição acústica ocasionada pelas estruturas ósseas no momento do exame^{104, 112, 113}, representados por uma maior variabilidade inter e intra-operador e por maior dificuldade em se estabelecer os contornos pulmonares^{79, 81, 92}. A experiência dos examinadores, e principalmente o acompanhamento seriado desses casos, permitiram a mensuração do volume pulmonar em idades gestacionais mais tardias.

6.3 Associação entre as razões volumétricas pulmonares estimada pela US3D e a morbidade neonatal em fetos com lesão pulmonar

No presente estudo, verificou-se para o primeiro momento (IG: 20 – 28 semanas) que as três relações volumétricas (1º VPTo/e, 1º LVR e 1º VL/VPTo) foram preditoras para a admissão em UTI neonatal e necessidade de suporte ventilatório por meio da intubação orotraqueal (IOT). Encontramos em nossos resultados que o 1º VPTo/e foi o melhor preditor para a admissão em UTI neonatal (ASC 0,86; IC 95% 0,74-0,98; $p < 0,001$) e o 1º VL/VPTo para a necessidade de IOT (ASC 0,94; IC 95% 0,87-0,99; $p < 0,001$), com desempenho dessas duas relações muito próximos para os dois desfechos analisados. Esse fato pode ser explicado por as duas variáveis (VPTo/e e VL/VPTo) apresentarem uma alta correlação entre si e explicarem de maneira diferente a relação do volume pulmonar com o desfecho estudado.

Ao nosso conhecimento, não existe na literatura trabalhos que avaliaram essas relações volumétricas nesse período (IG: 20 – 28 semanas), por meio da ultrassonografia tridimensional, na predição da morbidade neonatal em fetos com lesão pulmonar. A única publicação que estudou essas relações volumétricas a fez por meio da ressonância magnética e avaliou a morbidade neonatal em idade gestacional mais tardia⁵.

As publicações que tentaram prever os resultados neonatais por meio da ultrassonografia utilizaram o CVR como variável volumétrica preditora^{5, 18-22}. Para isso, alguns trabalhos consideraram o primeiro CVR (também descrito como CVR inicial) para a predição da morbidades respiratória neonatal^{18, 19}, enquanto outros consideraram o CVR máximo (maior valor encontrado para o CVR em avaliações ultrassonográficas seriadas)^{20, 21}.

Yong *et al.*¹⁹ relataram o CVR inicial como forte preditor das morbidades neonatais (ASC 0,81; IC 95% 0,69 – 0,93; p=0,006) e escolheram como ponto de corte o CVR < 0,56 para os casos de bom prognóstico (VPN 100%, IC 95% 0,85-1,00).

Feghali *et al.*¹⁸ também descreveram para o CVR mensurado antes de 24 semanas, o poder preditor da necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (ASC 0,982; p<0,0001). Em sua casuística, esses autores apontaram que todos os fetos com CVR inferior a 0,50 na avaliação inicial foram encaminhados ao berçário de baixo risco (VPN 100%; s 100%, e 85,7%).

Apesar de não haver na literatura trabalhos que utilizaram as razões volumétricas mensuradas pela ultrassonografia tridimensional na predição das

morbidades neonatais em fetos com lesão pulmonar, tentamos fazer uma comparação do LVR (mensurado pela técnica VOCAL tridimensional) com os valores descritos para o CVR (preditor clássico descritos nos trabalhos mensurado pelo método bidimensional), já que ambas são relações entre o volume da lesão pulmonar pela circunferência cefálica. Para a nossa primeira avaliação ultrassonográfica tridimensional (1ª US3D), encontramos ponto de corte próximo aos descritos para o CVR na literatura. Observamos que para o 1º LVR inferior a 0,52, noventa por cento dos nossos casos não necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva (s: 91,7%; e: 41,7%; VPP: 44%; VPN: 90,9%; a: 58,2%). Esse ponto de corte foi escolhido, visando testes com maior sensibilidade. Por ser uma doença rara, consideramos mais impactante encaminhar os casos suspeitos de maior gravidade aos centros de referência, do que considerar testes mais específicos. Não foi nosso intuito comparar as duas técnicas (LVR e CVR), o que é um fator limitante para o estudo, por não se ter parâmetros para comparação com dados literários.

Para a última avaliação ultrassonográfica tridimensional (IG: 29 – 34 semanas) observamos que as três relações volumétricas (2º VPTo/e, 2º LVR, 2º VL/VPTo) mantiveram-se fortemente preditoras quando avaliada a necessidade de admissão em UTI neonatal, com melhor desempenho para 2º VL/VPTo (ASC 0,92; IC 95% 0,82 – 0,99; $p < 0,001$).

Para a necessidade de intubação orotraqueal (IOT), apenas o 2º VPTo/e e 2º VL/VPTo permaneceram como preditores em nossos resultados, com melhor desempenho para o 2º VPTo/e (ASC 0,88; IC 95% 0,76-0,99; $p < 0,001$).

Ao nosso conhecimento, apenas um trabalho estudou essas três relações volumétricas em idades gestacionais mais tardia (IG > 26 semanas), utilizando a

ressonância magnética para a estimativa dos volumes e predição da morbidade ⁵. Diferentemente dos nossos resultados, Zamora *et al.* ⁵ encontraram um moderado poder de predição para as morbidades neonatais para o VPTo/e mensurado mais tardiamente (ASC 0,724; $p = 0,005$) e melhor desempenho preditor para o LVR (ASC 0,91; $p < 0,001$).

Apesar dos dois trabalhos não concordarem em relação qual é a melhor variável preditora das morbidades neonatais em idade gestacional tardia, observou-se proporcionalidade entre as médias das razões volumétricas estudadas e seus respectivos desfechos. Zamora *et al.* ⁵ encontraram para o 2º VPTo/e uma diferença entre as médias de 23% quando comparados os neonatos que necessitaram de UTI com os encaminhados ao berçário de baixo risco. Também observou uma diferença de 26% na média volumétrica pulmonar (VPTo/e) entre os recém-nascidos que necessitaram de IOT comparado aos que permaneceram em ar ambiente. Em nossos resultados, a diferença entre as médias volumétricas pulmonares foi de 20% quando avaliado a necessidade de UTI (2º VPTo/e berçário= 0,57 e 2º VPTo/e UTI= 0,37; $p < 0,001$) e de 24% para os que necessitaram de IOT (2º VPTo/e ar ambiente = 0,65 e 2º VPTo/e IOT= 0,41; $p < 0,001$). Apesar de serem médias diferentes, essa comparação é possível por se tratar de porcentagens do parênquima pulmonar observado em relação a curvas de normalidade para os respectivos métodos descritas.

Também se observou associação entre as médias volumétricas para o 2º LVR e as morbidades respiratórias neonatais quando comparado os dois trabalhos. Para os recém-nascidos encaminhados ao berçário de baixo risco, nosso trabalho encontrou para o 2º LVR a média de $0,42 \pm 0,33$, enquanto Zamora *et al.* ⁵ utilizando a ressonância magnética encontrou a média de $0,61 \pm 0,73$. Para os neonatos

encaminhados a UTI, nosso trabalho apresentou média para o 2º LVR de $1,32 \pm 1,25$, e Zamora *et al.*⁵ uma média de 2º LVR: $1,75 \pm 1,25$ para o mesmo desfecho analisado. Proporção semelhante foi observada entre os dois trabalhos para os recém-nascidos que necessitaram de IOT.

Apesar da média das relações volumétricas pulmonares mensuradas mais próximas ao parto mostrarem uma certa concordância para os desfechos analisados, em nosso trabalho a relação entre o volume da lesão pela circunferência cefálica fetal (LVR) não foi capaz de prever a necessidade de IOT no 2º momento. Esse fato já havia sido descrito por Feghali *et al.*¹⁸, os quais mostraram em avaliações ultrassonográficas seriadas que o CVR pode perder o poder preditor para morbidades neonatais em idade gestacional mais tardia (IG>32 semanas)^{18, 22}. No entanto, a avaliação do CVR em idade gestacional avançada é controversa. Zamora *et al.*⁵ descreveram forte poder preditor para o LVR (ASC 0,91; $p<0,001$). Acredita-se que estudos futuros, com maior casuística e melhor controlado possam trazer explicações para as discrepâncias encontradas.

A grande dificuldade em comparar os trabalhos é a não utilização da mesma metodologia. Apesar de se tentar fazer a analogia entre os diferentes métodos diagnósticos (p. ex. ultrassonografia e ressonância magnética), sabe-se que esta análise pode apresentar diferença nos resultados. Nesses casos, mais do que comparar diretamente os resultados, é importante analisar o comportamento das variáveis pulmonares na predição dos resultados.

Mesmo para a utilização de uma mesma metodologia diagnóstica (p. ex. uso da técnica VOCAL para a estimativa da hipoplasia pulmonar), doenças diferentes não devem ter seus resultados diretamente comparados. Recentemente, Akinkuotu *et*

*al.*¹¹¹ avaliaram a relação entre o volume pulmonar observado pelo esperado (VPTo/e) para a predição da hipoplasia pulmonar em fetos com hérnia diafragmática, onfalocele e lesão pulmonar congênita, e constataram que as relações volumétricas pulmonares apresentavam valores diferentes para a predição da hipoplasia, e que era necessário associar características específicas para cada doença para predizermos a hipoplasia pulmonar. Por esse motivo, o presente estudo optou por não extrapolar a comparação dos nossos resultados com parâmetros publicados para a hipoplasia pulmonar em outras patologias.

Quanto a capacidade de prever a necessidade de cirurgia neonatal por sintomatologia clínica os nossos resultados não foram conclusivos. Pode ser que a casuística reduzida, limitada pela inclusão dos casos de menor gravidade (fetos sem hidropisia) possa ter contribuído para isso. Talvez em uma amostra maior, teríamos condições de relacionar os achados pré-natais propostos (volume pulmonar) com a descompensação clínica no período pós-natal e a necessidade de cirurgia. Apesar de a hipoplasia pulmonar poder resultar em sintomatologia respiratória no período pós-natal, observou-se em nossa pequena casuística que apenas o volume pulmonar não foi capaz de prever isso. Devemos considerar que há muitos outros concomitantes para a indicação e realização da cirurgia neonatal, e que a assistência após o parto está diretamente relacionada. Na literatura é consagrado que os recém-nascidos que permanecerem sintomáticos se beneficiarão com a cirurgia¹⁰¹.

Um dos principais resultados apontados em nosso estudo por meio das diferentes relações volumétricas pulmonares é que as razões volumétricas que consideraram o volume pulmonar (VPTo/e e VL/VPTo) parecem ser melhores preditoras do que as razões volumétricas que consideraram somente a doença (LVR).

Talvez esse paradigma de mensurar apenas o volume da lesão pulmonar e por métodos bidimensionais, comece a ser quebrado com esses novos resultados, além da maior disponibilidade da tecnologia tridimensional nos aparelhos de ultrassonografia. Com exceção da hérnia diafragmática, já foi demonstrado que a hipoplasia pulmonar e as morbidades associadas é melhor estimada por métodos tridimensionais ^{23, 102}. Dessa forma, acredita-se que o emprego dessa tecnologia para a estimativa do prognóstico em fetos com lesão pulmonar seja uma ferramenta promissora.

Muito mais do que focarmos na doença (como é feito para o CVR), devemos começar a observar todo o parênquima pulmonar que a circunda, e não há dúvidas que a ferramenta tridimensional faz melhor isso. Dessa forma, a relação entre o volume pulmonar observado pelo volume pulmonar esperado para a idade gestacional (VPT_{o/e}) e do volume da lesão pelo volume pulmonar observado (VL/VPT_o) parecem ser bastante promissoras para os casos com lesão pulmonar congênita e merecem ser melhor avaliadas. Comparando essas duas razões volumétricas entre si, observa-se que cada uma têm a sua importância no estudo das lesões pulmonares.

O VPT_{o/e} apresentou como vantagem a possibilidade de extrapolar os resultados e relacionar os mesmos a outras patologias, com o intuito de estabelecer padrões inerentes a cada doença na estimativa da hipoplasia pulmonar ²³. Sua desvantagem estaria na dependência de nomogramas, os quais nem sempre representam a população de estudo ou utilizam a metodologia para a confecção das curvas de normalidade.

Já a razão VL/VPT_o mostrou-se promissora no estudo de fetos com lesão pulmonar congênita por não ser depender de curvas de normalidade e por realizar

relações entre estruturas pulmonares. No entanto, a sua limitação se deve ao fato de não poder extrapolar os seus resultados para outras doenças que cursam com hipoplasia pulmonar, tais como a displasia esquelética, derrame pleural, oligoâmnio severos, entre outras.

Ao nosso conhecimento, o único trabalho que avaliou as mesmas relações volumétricas testadas em nosso trabalho, o fez por meio da ressonância magnética ⁵. Sabe-se que a ressonância magnética é método de menor acessibilidade, apresenta elevado custo e não é bem tolerada por algumas pacientes em virtude da posição para a realização do exame e por desconfortos advindos da gestação. A ultrassonografia é o principal método de rastreamento das lesões pulmonares congênitas, acessível, de baixo custo e com rendimento próximo a ressonância magnética ⁴⁸. Embora possa parecer para alguns uma técnica complexa a mensuração volumétrica pela ultrassonografia tridimensional, esse grupo acredita ultrassonografistas treinados possam facilmente reproduzir a mesma.

Além disso, a utilização de sondas volumétricas, cada vez mais presente nos aparelhos de ultrassonografia, associada à telemedicina, pode permitir a transferência de dados e de blocos volumétricos, minimizando eventuais dificuldades técnicas que por ventura possam acontecer.

Há de se destacar que essas duas tecnologias (ultrassonografia tridimensional e telemedicina) são promissoras e podem permitir a realização de estudos multicêntricos, prospectivos e controlados para esse raro grupo de doenças. A realização destes, auxiliará na melhor compreensão da história natural e na interpretação dos fatores preditores para os resultados, contribuindo para o aconselhamento clínico e suporte no período neonatal.

7 CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

O presente estudo comparou três relações volumétricas pulmonares (VPT₀/e, LVR, VL/VPT₀) obtidas pela ultrassonografia tridimensional, em fetos com lesão pulmonar congênita e sem hidropisia, na predição da morbidade neonatal e concluiu que:

- a) Quanto à necessidade de internação em unidade de terapia intensiva neonatal (UTI), as três relações volumétricas pulmonares estudadas foram úteis para a predição do evento. O melhor desempenho foi observado para VPT₀/e para o primeiro momento, e para o VL/VPT no segundo momento. No entanto, observou-se rendimento muito próximo para essas duas variáveis em cada um dos momentos estudados.
- b) Quanto à necessidade de suporte ventilatório por meio da intubação orotraqueal (IOT), as três relações volumétricas estudadas foram preditivas para o primeiro momento, e somente o VPT₀/e e VL/VPT₀ mantiveram-se preditivas no segundo momento. Observou-se melhor rendimento para VL/VPT₀ no primeiro momento, e para o VPT₀/e no segundo momento. Entretanto, observou-se rendimento muito próximo entre essas duas variáveis em cada um dos momentos estudados.

- c) Quanto à necessidade de cirurgia para a ressecção da lesão pulmonar no período neonatal por sintomatologia respiratória, nenhuma das relações volumétricas foi preditora deste desfecho em quaisquer dos momentos estudados.

Anexo 1 – Tabela de casos

No.	Id Mat (anos)	IG Diag (sem)	Diag. US (sem)	Lat.	Poli	IG 1° US3D (sem)	1° VPT o/e	1° LVR	1° LV/VPTo	IG 2° US3D (sem)	2° VPT o/e	2° LVR	2° LV/VPTo	IG / Via Parto (sem)	Peso (g)	Sexo fetal	Desfecho	UTI - dias	IOT - dias	Id. Cirurgia	Histopatológico
1	34	21	MACP2	E	N	22	0,48	0,63	1,76	32	0,58	0,33	0,29	39s / PN	3980	Masc	Vivo	N	N	N	N
2	33	22	MACP2	D	N	28	0,28	0,81	1,9	32	0,46	0,53	0,53	38s / PC	3000	Fem	Vivo	3	N	N	N
3	29	21	MACP3	E	N	23	0,39	0,81	2,45	30	0,38	1,04	1,49	39s / PC	3500	Fem	Vivo	12	10	230	Bronq /efisema *
4	35	19	SBP	E	N	25	0,95	0,7	0,70					38s / PC	2950	Masc	Vivo	N	N	1080	MAC 2
5	21	20	MACP3	E	N	22	0,23	1,32	7,55	33	0,45	0,60	0,56	40s / PN	3100	Fem	Vivo	13	11	N	N
6	18	23	SBP	E	S	27	0,29	2,96	7,05	32	0,4	0,62	0,72	39s / PV	3130	Fem	Vivo	23	7	7	SBP
7	22	24	MACP3	D	S	27	0,5	0,98	1,37					41s / PC	3070	Masc	Vivo	N	N	330	MACP 3
8	28	21	SBP	E	N	24	0,2	1,83	9,6	32	0,48	1,16	1,15	38s / PC	2940	Fem	Vivo	20	16	240	SBP
9	34	20	MACP2	E	N	23	0,36	0,88	3,14	34	0,52	0,49	0,41	38s / PC	3610	Masc	Vivo	N	N	270	SBP + MACP *
10	37	21	MACP2	E	N	21	0,27	0,41	2,34	33	0,76	0,50	0,29	40s / PC	3270	Fem	Vivo	N	N	N	N
11	35	25	MACP1	E	S					33	0,48	1,55	1,57	38s / PC	3760	Fem	Vivo	25	20	14	MACP 1 + Linfangioma *
12	30	26	MACP1	E	S					33	0,42	3,56	3,97	38s / PN	3310	Fem	Vivo	15	13	33	MACP1
13	25	18	SBP	E	N	21	0,43	0,88	3,2	32	0,33	0,50	0,70	39s / PN	2269	Masc	Vivo	38	30	22	SBP + MACP3*
14	22	21,3	MACP3	E	N	26	0,4	1,27	3,07	34	0,74	0,97	0,55	39s / PN	3060	Fem	Vivo	N	N	152	MACP3
15	30	22	MACP2	E	N	25	0,57	0,55	0,91	33	0,45	0,19	0,18	40s / PN	3560	Fem	Vivo	N	N	N	N
16	23	23	SBP	E	N	24	0,54	0,81	1,54	34	0,47	0,08	0,06	39s / PN	3240	Fem	Vivo	N	N	N	N
17	35	19	MACP3	E	N	20	0,65	0,13	0,34					37s / PC	2940	Masc	Vivo	N	N	N	N
18	26	21	MACP3	E	N	24	0,38	2,21	5,97	30	0,39	1,03	1,43	41s / PC	4430	Masc	Vivo	10	8	5	MACP 2 *
19	26	20	SBP	E	S	21	0,8	0,55	1,12	30	0,73	0,29	0,22	38s / PC	3020	Masc	Vivo	N	N	N	N
20	35	26	SBP	E	S	26	0,42	0,74	1,53					39s / PC	4040	Masc	Vivo	N	N	400	SBP
21	34	20	MACP3	E	N	21	0,88	0,22	0,39					39s / PC	3065	Masc	Vivo	N	N	360	MACP3
22	38	24	MACP2 /SBP	E	N	28	0,92	0,64	0,48					38s / PC	2960	Fem	Vivo	N	N	240	SBP *
23	30	22	MACP2	E	N	24	0,33	0,81	2,59					38s / PN	3120	Masc	Vivo	N	N	700	MACP2
24	28	23	MACP2	E	N	26	0,27	0,69	2,06	30	0,68	0,17	0,14	38s / PN	3185	Fem	Vivo	7	3	270D	MACP2
25	20	23	SBP	D	N	24	0,80	0,14	0,18	34	0,81	0,08	0,04	41s / PN	3570	Masc	Vivo	N	N	N	N

continua

Anexo 1 – Tabela de casos (conclusão)

No.	Id Mat (anos)	IG Diag (sem)	Diag. US (sem)	Lat.	ILA aum	IG 1ª US3D (sem)	1º VPT o/e	1º LVR	1º LV/VPTo	IG 2ª US3D (sem)	2º VPT o/e	2º LVR	2º LV/VPTo	IG / Via Parto (sem)	Peso (g)	Sexo fetal	Desfecho	UTI - dias	IOT - dias	Id. Cirurgia	Histopatológico
26	28	24	MACP2	E	N	24	0,31	1,65	5,56	33	0,47	0,45	0,43	34s / PN	2350	Fem	Vivo	12	7	164	MACP2
27	34	20	MACP3	D	N	23	0,68	0,29	0,53					37s / PC	2820	Fem	Vivo	N	N	310	Enfisema + Bronquiolite*
28	24	29	MACP1	D	S					34	0,27	4,65	7,04	37s / PC	3430	Fem	Vivo	15	12	10	MACP1
29	35	22	SBP	E	N	24	0,8	0,16	0,22					37s / PC	2500	Masc	Vivo	N	N	N	N
30	29	21	SBP	E	N	25	0,7	1,93	2,66	32	0,82	0,85	0,51	39s / PC	3600	Masc	Vivo	N	N	N	N
31	33	21	MACP2	E	N	21	0,64	0,51	1,24					34s / PC	2210	Fem	Vivo	13	N	N	N
32	37	23	MACP1	D	S					34	0,32	1,8	2,2	37s / PC	2520	Masc	Óbito 13d	13	13	4	MACP 1
33	16	23	MACP3	D	N	27	0,43	2,25	3,73	33	0,41	1,49	1,57	38s / PC	3224	Masc	Vivo	3	N	N	N
34	25	22	MACP2 / SBP	D	N	28	0,56	0,55	0,51	30	0,67	0,13	0,11	38s / PC	2542	Fem	Vivo	N	N	N	N
35	35	22	SBP	E	N					34	0,56	0,41	0,36	40s / PC	3050	Masc	Vivo	N	N	N	N
36	25	22	SBP	E	N					34	0,70	0,18	0,10	40s / PC	3050	Masc	Vivo	N	N	N	N
37	38	20	MACP2	D	N	22	0,79	0,62	1,05	34	0,69	0,71	0,95	37s / PC	2305	Fem	Vivo	N	N	N	N
38	17	24	MACP2	E	S					34	0,14	1,28	3,95	39s / PC	3500	Masc	Vivo	7	2	N	N
39	20	30	MACP2	E +D	N					34	0,36	1,07	1,25	37s / PC	2500	Masc	Vivo	N	N	N	N
40	25	22	MACP3	E	N	23	0,93	0,38	0,48	32	0,6	0,38	0,31	40s / PC	3680	Fem	Vivo	N	N	N	N
41	28	22	MAC2 / SBP	E	N	26	0,52	0,54	0,86	33	0,52	0,58	0,52	40s / PN	3575	Fem	Vivo	4d	n	400	SBP + MAC
42	34	27	MAC 3	E	N	27	0,62	0,35	0,30	33	0,62	0,36	0,27	38s / PC	3660	Masc	Vivo	N	N	N	N
43	18	23	MAC 3	D	S	27	0,61	0,34	0,43	33	0,80	0,16	0,10	38s / PC	3200	Fem	Vivo	N	N	N	N
44	18	28	MAC 3	E	S					34	0,43	0,74	0,80	38s / PC	3100	Masc	Vivo	14	10	180	MAC
45	23	24	MAC 2	E	N	28	0,61	0,5	0,51	33	0,84	0,10	0,05	39s / PN	3400	Fem	Vivo	N	N	N	N

Legenda: Id Mat = idade materna; IG Diag = Idade gestacional do diagnóstico; Diag. US= Diagnóstico ultrassonográfico; Lat. = lado da lesão pulmonar; ILA aum= Líquido amniótico aumentado; IG 1º. US3D = idade gestacional do 1º ultrassom tridimensional. VPT o/e = razão entre o volume pulmonar observado pelo esperado. LVR = razão entre o volume da lesão pela circunferência cefálica fetal. LV/VPTo= razão entre o volume da lesão pelo volume pulmonar observado. IG 2º US3D= idade gestacional do último ultrassom tridimensional. Id Cirurgia = Idade da realização da cirurgia; MACP= malformação congênita da via aérea pulmonar SBP = sequestro broncopulmonar; E = esquerda; D = direita; PC = parto cesariana; PN = parto vaginal; * exames histopatológicos discordantes da classificação ultrassonográfica

Anexo 2 - Características obstétricas e perinatais relacionadas à admissão em UTI neonatal em 45 recém-nascidos com lesão pulmonar congênita

	Recém-nascido admitido na UTI		
	Não (n= 27)	Sim (n=18)	<i>p</i>
Idade materna (anos), <i>n</i> ±DP	29,4 ± 6,3	26,3 ± 6,3	0,101
Número de avaliações US3D, <i>n</i> ±DP	3,4 ± 1,8	3,3 ± 1,7	0,859
Sexo fetal (feminino), <i>n</i> (%)	13 (48,1%)	10 (55,5%)	0,763
Lado da lesão (esquerdo), <i>n</i> (%)	19 (70,3%)	13 (72,2%)	0,999
IG diagnóstico (semanas), <i>n</i> (%)	22,4 ± 2,4	22,6 ± 2,6	0,542
IG 1ª US 3D (semanas), <i>n</i> (%)^a	24,3 ± 2,4	24,3 ± 2,5	0,999
IG 2ª US 3D (semanas), <i>n</i> (%)^b	32,8 ± 1,2	32,4 ± 1,3	0,335
IOT, <i>n</i> (%)	0 (0%)	14 (77,8%)	<0,001
Cirurgia precoce, <i>n</i> (%)	0 (0%)	7 (38,9%)	<0,001
Via de parto (cesariana), <i>n</i> (%)	20 (74,1%)	11 (61,1%)	0,357
IG parto (semanas), <i>n</i> (%)	38,8 ± 1,1	38,4 ± 1,9	0,498
Peso ao nascimento (gramas), <i>n</i> (%)	3187 ± 441	3138 ± 557	0,79

^a Considerado os exames realizados entre 20 e 28 semanas (n=36); ^b Considerado os exames realizados entre 29 e 34 semanas (n=35).

Anexo 3 - Características obstétricas e perinatais relacionadas à necessidade de intubação orotraqueal em 45 recém-nascidos com lesão pulmonar congênita

	Recém-nascido que necessitaram de IOT		
	Não (n= 31)	Sim (n=14)	<i>p</i>
Idade materna (anos), <i>n</i> ±DP	29,2 ± 6,4	26,0 ± 6,0	0,140
Número de avaliações US3D, <i>n</i> ±DP	3,2 ± 1,8	3,7 ± 1,7	0,294
Sexo fetal (feminino), <i>n</i> (%)	16 (51,6%)	7 (50%)	0,920
Lado da lesão (esquerdo), <i>n</i> (%)	20 (64,5%)	12 (85,7%)	0,282
IG diagnóstico (semanas), <i>n</i> (%)	22,2 ± 2,4	23,0 ± 2,7	0,249
IG 1^a US3D (semanas), <i>n</i> (%)^a	24,3 ± 2,5	23,7 ± 2,2	0,443
IG 2^a US3D (semanas), <i>n</i> (%)^b	32,8 ± 1,2	32,4 ± 1,5	0,474
Cirurgia precoce, <i>n</i> (%)	0 (0%)	7 (50%)	<0,001
Via de parto (cesariana), <i>n</i> (%)	23 (74,2%)	8 (57,1%)	0,253
IG parto (semanas), <i>n</i> (%)	38,6 ± 1,4	38,6 ± 1,7	0,911
Peso ao nascimento (gramas), <i>n</i> (%)	3162 ± 453	3180 ± 569	0,912

^a Considerado os exames realizados entre 20 e 28 semanas (n=36); ^b Considerado os exames realizados entre 29 e 34 semanas (n=35).

Anexo 4 - Correlação de Spearman para as relações volumétricas na 1ª US3D

	1º VPTo/e	1º LVR	1º VL/VPTo
1º VPTo/e			
(Correlação)	1,00	- 0,686	- 0,855
<i>p</i>		<i>p<0,001</i>	<i>p<0,001</i>
1º LVR			
(Correlação)	- 0,686	1,00	0,914
<i>p</i>	<i>p<0,001</i>		<i>p<0,001</i>
1º VL/VPTo			
(Correlação)	- 0,855	0,914	1,00
<i>p</i>	<i>p<0,001</i>	<i>p<0,001</i>	

VPTo/e - volume pulmonar observado pelo esperado; LVR – relação entre volume da lesão pela circunferência cefálica; VL/VPTo – relação entre o volume da lesão pelo volume pulmonar observado.

Anexo 5 - Ajuste do modelo de regressão logística múltipla para predição da admissão em UTI neonatal e necessidade de IOT pela 1ª US3D em fetos com lesão pulmonar congênita sem hidropisia

	<u>UTI</u>			<u>IOT</u>		
	1ª US3D (IG: 20 – 28 semanas)			1ª US3D (IG: 20 – 28 semanas)		
	Estimativa	Erro padrão	p	Estimativa	Erro padrão	p
(Intercepto)	18.736			-2.070		
1º VPTo/e	-10.480	3.590	0.003	-15.413	6.294	0.014
Polidrâmnio	-1.000	1.404	0.476	-0.108	1.546	0.943
IG parto	-0.367	0.302	0.224	0.186	0.355	0.600
(Intercepto)	7.679			-9.217		
1º LVR	2.516	0.914	0.005	2.127	0.771	0.005
Polidrâmnio	- 2.375	2.546	0.350	-1.440	2.007	0.473
IG parto	-0.269	0.286	0.346	0.152	0.320	0.634
(Intercepto)	17.331			-10.805		
1º VL/VPTo	1.242	0.453	0.006	1.410	0.583	0.015
Polidrâmnio	-2.118	03.664	0.563	-1.604	4.187	0.701
IG parto	-0.533	0.375	0.155	0.150	0.570	0.791

US3D – Ultrassonografia tridimensional; VPTo/e – volume observado pelo esperado; LVR – relação entre o volume da lesão pela circunferência cefálica; VL/VPTo – relação entre o volume da lesão pelo volume pulmonar observado; IG – idade gestacional; p – significância.

Anexo 6 - Correlação de Spearman para as relações volumétricas na 2ª US3D

	2º VPTo/e	2º LVR	2º VL/VPTo
2º VPTo/e			
(Correlação)	1,000	- 0,717	- 0,856
<i>p</i>		<i>p<0,001</i>	<i>p<0,001</i>
2º LVR			
(Correlação)	- 0,717	1,000	0,964
<i>p</i>	<i>p<0,001</i>		<i>p<0,001</i>
2º VL/VPTo			
(Correlação)	- 0,856	0,964	1,000
<i>p</i>	<i>p<0,001</i>	<i>p<0,001</i>	<i>p<0,001</i>

VPTo/e - volume pulmonar observado pelo esperado; LVR - relação entre volume da lesão pela circunferência cefálica; VL/VPTo – relação entre o volume da lesão pelo volume pulmonar observado.

Anexo 7 - Ajuste do modelo de regressão logística múltipla para predição da admissão em UTI neonatal e necessidade de IOT pela 2ª US3D em fetos com lesão pulmonar congênita sem hidropisia

	UTI			IOT		
	2ª US3D (IG: 29 – 34 semanas)			2ª US3D (IG: 29 – 34 semanas)		
	Estimativa	Erro padrão	p	Estimativa	Erro padrão	p
(Intercepto)	8.375			2.352		
2º VPTo/e	-12.566	4.788	0.008	-10.534	4.722	0.025
Polidrâmnio	16.865	2330.441	0.994	17.875	2432.921	0.994
IG parto	-0.053	0.338	0.875	0.056	0.321	0.859
(Intercepto)	-6.354			- 8.815		
2º LVR	2.613	1.229	0.033	1.589	1.141	0.163
Polidrâmnio	16.707	2024.839	0.993	17.945	2267.583	0.993
IG parto	0.112	0.311	0.718	0.177	0.324	0.584
(Intercepto)	-0.435			-5.278		
2º VL/VPTo	3.781	1.613	0.019	2.162	1.025	0.034
Polidrâmnio	16.114	2698.432	0.995	17.781	3077.115	0.995
IG parto	-0.048	0.355	0.891	0.079	0.348	0.818

US3D – Ultrassonografia tridimensional; VPTo/e – volume observado pelo esperado; LVR – relação entre o volume da lesão pela circunferência cefálica; VL/VPTo – relação entre o volume da lesão pelo volume pulmonar observado; IG – idade gestacional; p – significância.

Anexo 8 - Características obstétricas e neonatais relacionadas à necessidade de cirurgia precoce por sintomatologia respiratória em recém-nascidos com lesão pulmonar congênita

	Recém-nascidos com lesão pulmonar congênita		
	Cirurgia precoce (n= 7)	Cirurgia eletiva ou seguimento clínico (n= 38)	<i>p</i>
Idade materna (anos), n ± DP	28,2±6,4	27,8 ± 6,6	0,963
Sexo masculino, n (%)	5 (71,4%)	17 (44,7%)	0,243
Lado da lesão (esquerdo), n (%)	5 (71,4%)	27 (71%)	0,999
IG diagnóstico (semanas), n (%)	23,1±2,9	22,4±2,4	0,331
IG 1º US3D (semanas), n (%)^a	23,6 ± 3,5	24,4±2,4	0,705
IG 2º US3D (semanas), n (%)^b	32,7±1,5	32,7±1,3	0,888
Polidrâmnio 1ª US3D^a	1 / 3 (33,3%)	4 / 33 (12,1%)	0,370
Polidrâmnio 2ª US3D^b	4 / 7 (57,1%)	2 / 28 (7,1%)	0,009
UTI, n (%)	7 (100%)	11 (28,9%)	<0,001
IOT, n (%)	7 (100%)	7 (18,4%)	<0,001
Via de parto (cesariana), n (%)	4 (57,1%)	27 (71%)	0,659
IG parto (semanas), n (%)	39,0±1,6	38,6±1,5	0,842
Peso nascimento (gramas), n (%)	3264±729	3150±438	0,570

^a Trinta e seis casos avaliados pelo 1º US3D. ^b Trinta e cinco casos avaliados pelo 2º US3D.

Anexo 9 – Aprovação do Comitê de Ética do pesquisador executante

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0552/09

Título: PREDIÇÃO DO PROGNÓSTICO PERINATAL DE FETOS COM MALFORMAÇÕES PULMONARES HIPERECOGÊNICAS ATRAVÉS DA AVALIAÇÃO DO VOLUME PULMONAR FETAL PELA ULTRASSONOGRAFIA TRIDIMENSIONAL

Pesquisador Responsável: Rodrigo Ruano

Pesquisador Executante: Rogério Caixeta Moraes de Freitas

Finalidade Acadêmica: Mestrado

Departamento: OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 25/04/2012, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

«Carta datada de 29/02/2012 - Relatório Parcial do Estudo e inclusão de Rogério Caixeta Moraes de Freitas como pesquisador executante com finalidade acadêmica que será apresentada como tese de doutorado

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) s elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

Prof. Dr. Marcelo Zugaib
Coordenador do Programa de Pós-Graduação
Obstetrícia e Ginecologia
FMUSP

CAPPesq, 26 de Abril de 2012

PROF. DR. ALFREDO JOSÉ MANSUR
Vice-Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Anexo 10 – Aprovação do Comitê de Ética (projeto)

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 16/09/2009, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0552/09**, intitulado: **"PREDIÇÃO DO PROGNÓSTICO PERINATAL DE FETOS COM MALFORMAÇÕES PULMONARES HIPERECOGÊNICAS ATRAVÉS DA AVALIAÇÃO DO VOLUME PULMONAR FETAL PELA ULTRASSONOGRAFIA TRIDIMENSIONAL"** apresentado pelo Departamento de **OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA**.

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

Pesquisador (a) Responsável: **Dr. Rodrigo Ruano**

Pesquisador (a) Executante: **Karine Tosta**

CAPPesq, 16 de Setembro de 2009

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

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

cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

hf

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Ankermann T, Oppermann HC, Engler S, Leuschner I, Von Kaisenberg CS. Congenital masses of the lung, cystic adenomatoid malformation versus congenital lobar emphysema: prenatal diagnosis and implications for postnatal treatment. *J Ultrasound Med.* 2004;23:1379-84.
2. Farrugia MK, Raza SA, Gould S, Lakhoo K. Congenital lung lesions: classification and concordance of radiological appearance and surgical pathology. *Pediatr Surg Int.* 2008;24:987-91.
3. Samuel M, Burge DM. Management of antenatally diagnosed pulmonary sequestration associated with congenital cystic adenomatoid malformation. *Thorax.* 1999;54:701-6.
4. Cass DL, Olutoye OO, Cassady CI, Moise KJ, Johnson A, Papanna R, et al. Prenatal diagnosis and outcome of fetal lung masses. *J Pediatr Surg.* 2011;46:292-8.
5. Zamora IJ, Sheikh F, Cassady CI, Olutoye OO, Mehollin-Ray AR, Ruano R, et al. Fetal MRI lung volumes are predictive of perinatal outcomes in fetuses with congenital lung masses. *J Pediatr Surg.* 2014;49:853-8; discussion 858.
6. Stocker LJ, Wellesley DG, Stanton MP, Parasuraman R, Howe DT. The increasing incidence of foetal echogenic congenital lung malformations: an observational study. *Prenat Diagn.* 2015;35:148-53.
7. Sauvat F, Michel JL, Benachi A, Emond S, Revillon Y. Management of asymptomatic neonatal cystic adenomatoid malformations. *J Pediatr Surg.* 2003;38:548-52.
8. Tsai AY, Liechty KW, Hedrick HL, Bebbington M, Wilson RD, Johnson MP, et al. Outcomes after postnatal resection of prenatally diagnosed asymptomatic cystic lung lesions. *J Pediatr Surg.* 2008;43:513-7.
9. Burge D, Wheeler R. Increasing incidence of detection of congenital lung lesions. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45:103; author reply 4.
10. Witlox RS, Lopriore E, Oepkes D. Prenatal interventions for fetal lung lesions. *Prenat Diagn.* 2011;31:628-36.

11. Adzick NS. Management of fetal lung lesions. *Clin Perinatol*. 2009;36:363-76, x.
12. Morris LM, Lim FY, Livingston JC, Polzin WJ, Crombleholme TM. High-risk fetal congenital pulmonary airway malformations have a variable response to steroids. *J Pediatr Surg*. 2009;44:60-5.
13. Crombleholme TM, Coleman B, Hedrick H, Liechty K, Howell L, Flake AW, et al. Cystic adenomatoid malformation volume ratio predicts outcome in prenatally diagnosed cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg*. 2002;37:331-8.
14. Cass DL, Olutoye OO, Ayres NA, Moise Jr KJ, Altman CA, Johnson A, et al. Defining hydrops and indications for open fetal surgery for fetuses with lung masses and vascular tumors. *J Pediatr Surg*. 2012;47:40-5.
15. Adzick NS, Flake AW, Crombleholme TM. Management of congenital lung lesions. *Semin Pediatr Surg*. 2003;12:10-6.
16. Hedrick HL, Flake AW, Crombleholme TM, Howell LK, Johnson MP, Wilson RD, Adzick NS. The ex utero intrapartum therapy procedure for high-risk fetal lung lesions. *J Pediatr Surg*. 2005;40:1038-43; discussion 44.
17. Seo T, Ando H, Watanabe Y, Harada T, Ito F, Kaneko K, Mimura S. Acute respiratory failure associated with intrathoracic masses in neonates. *J Pediatr Surg*. 1999;34:1633-7.
18. Feghali M, Jean KM, Emery SP. Ultrasound assessment of congenital fetal lung masses and neonatal respiratory outcomes. *Prenat Diagn*. 2015;35:1208-12.
19. Yong PJ, Von Dadelszen P, Carpara D, Lim K, Kent N, Tessier F, et al. Prediction of pediatric outcome after prenatal diagnosis and expectant antenatal management of congenital cystic adenomatoid malformation. *Fetal Diagn Ther*. 2012;31:94-102.
20. Ruchonnet-Metrailler I, Leroy-Terquem E, Stirnemann J, Cros P, Ducoin H, Hadchouel A, et al. Neonatal outcomes of prenatally diagnosed congenital pulmonary malformations. *Pediatrics*. 2014;133:e1285-91.
21. Ehrenberg-Buchner S, Stapf AM, Berman DR, Drongowski RA, Mychaliska GB, Treadwell MC, Kunisaki SM. Fetal lung lesions: can we start to breathe easier? *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208:151.e1-7.
22. Macardle CA, Ehrenberg-Buchner S, Smith EA, Dillman JR, Mychaliska GB, Treadwell MC, Kunisaki SM. Surveillance of fetal lung lesions using the congenital

pulmonary airway malformation volume ratio natural history and outcomes. *Prenat Diagn.* 2016;36:282-9.

23. Vergani P. Prenatal diagnosis of pulmonary hypoplasia. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012;24:89-94.

24. Ruano R, Ramalho AS, de Freitas RC, Campos JA, Lee W, Zugaib M. Three-dimensional ultrasonographic assessment of fetal total lung volume as a prognostic factor in primary pleural effusion. *J Ultrasound Med.* 2012;31:1731-9.

25. Ruano R, Aubry MC, Barthe B, Dumez Y, Benachi A. Three-dimensional ultrasonographic measurements of the fetal lungs for prediction of perinatal outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009;35:1031-41.

26. Moore KL, Persaud TVN. *Embriologia Clínica.* 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.

27. Neme B. *Obstetrícia básica.* 3ª ed. São Paulo: Sarvier (Almed); 2006.

28. Zugaib M. *Obstetrícia.* 2ª ed. Barueri: Manole; 2012.

29. Boyden EA. Development of the pulmonary airways. *Minn Med.* 1971;54:894-7.

30. Burri PH. Fetal and postnatal development of the lung. *Annu Rev Physiol.* 1984;46:617-28.

31. Pasquali R, Potier A, Gorincour G. [Fetal lung imaging]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2008;36:587-602.

32. Cass DL, Quinn TM, Yang EY, Liechty KW, Crombleholme TM, Flake AW, Adzick NS. Increased cell proliferation and decreased apoptosis characterize congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg.* 1998;33:1043-6; discussion 7.

33. Tschanz SA, Damke BM, Burri PH. Influence of postnatally administered glucocorticoids on rat lung growth. *Biol Neonate.* 1995;68:229-45.

34. Laudy JA, Wladimiroff JW. The fetal lung. 1: Developmental aspects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16:284-90.

35. Newman B. Congenital bronchopulmonary foregut malformations: concepts and controversies. *Pediatr Radiol.* 2006;36:773-91.

36. Morotti RA, Cangiarella J, Gutierrez MC, Jagidar J, Askin F, Singh G, et al. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung (CCAM): evaluation of the cellular components. *Hum Pathol.* 1999;30:618-25.
37. Langston C. New concepts in the pathology of congenital lung malformations. *Semin Pediatr Surg.* 2003;12:17-37.
38. Watarai F, Takahashi M, Hosoya T, Murata K. Congenital lung abnormalities: a pictorial review of imaging findings. *Jpn J Radiol.* 2012;30:787-97.
39. Meizner I, Rosenak D. The vanishing fetal intrathoracic mass: consider an obstructing mucous plug. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;5:275-7.
40. Lakhoo K. Management of congenital cystic adenomatous malformations of the lung. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94:F73-6.
41. Gajewska-Knapik K, Impey L. Congenital lung lesions: Prenatal diagnosis and intervention. *Semin Pediatr Surg.* 2015;24:156-9.
42. Wilson RD, Hedrick HL, Liechty KW, Flake AW, Johnson MP, Bebbington M, Adzick NS. Cystic adenomatoid malformation of the lung: review of genetics, prenatal diagnosis, and in utero treatment. *Am J Med Genet A.* 2006;140:151-5.
43. Stocker JT, Madewell JE, Drake RM. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Classification and morphologic spectrum. *Hum Pathol.* 1977;8:155-71.
44. Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, Golbus MS, Anderson RL, Mahony BS, et al. Fetal cystic adenomatoid malformation: prenatal diagnosis and natural history. *J Pediatr Surg.* 1985;20:483-8.
45. Gupta K, Das A, Menon P, Kakkar N, Rao KL, Joshi K. Revisiting the histopathologic spectrum of congenital pulmonary developmental disorders. *Fetal Pediatr Pathol.* 2012;31:74-86.
46. Durell J, Thakkar H, Gould S, Fowler D, Lakhoo K. Pathology of asymptomatic, prenatally diagnosed cystic lung malformations. *J Pediatr Surg.* 2016;51:231-5.
47. Hubbard AM, Adzick NS, Crombleholme TM, Coleman BG, Howell LJ, Haselgrove JC, Mahboubi S. Congenital chest lesions: diagnosis and characterization with prenatal MR imaging. *Radiology.* 1999;212:43-8.

-
48. Alamo L, Reinberg O, Vial Y, Gudinchet F, Meuli R. Comparison of foetal US and MRI in the characterisation of congenital lung anomalies. *Eur J Radiol*. 2013;82:e860-6.
49. Biyyam DR, Chapman T, Ferguson MR, Deutsch G, Dighe MK. Congenital lung abnormalities: embryologic features, prenatal diagnosis, and postnatal radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2010;30:1721-38.
50. Winters WD, Effmann EL. Congenital masses of the lung: prenatal and postnatal imaging evaluation. *J Thorac Imaging*. 2001;16:196-206.
51. Achiron R, Hegesh J, Yagel S. Fetal lung lesions: a spectrum of disease. New classification based on pathogenesis, two-dimensional and color Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;24:107-14.
52. Adzick NS. Fetal thoracic lesions. *Semin Pediatr Surg*. 1993;2:103-8.
53. Boyd PA, Haeusler M, Barisic I. EUROCAT Report 9: Surveillance of congenital anomalies in Europe 1980-2008. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91 Suppl 1:S1.
54. Loane M, Dolk H, Kelly A, Teljeur C, Greenlees R, Densm J; EUROCAT Working Group. Paper 4: EUROCAT statistical monitoring: identification and investigation of ten year trends of congenital anomalies in Europe. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91 Suppl 1:S31-43.
55. Andrade CF, Ferreira HP, Fischer GB. Congenital lung malformations. *J Bras Pneumol*. 2011;37:259-71.
56. Costa Júnior AaS, Perfeito JA, Forte V. Surgical treatment of 60 patients with pulmonary malformations: what have we learned? *J Bras Pneumol*. 2008;34:661-6.
57. Bunduki V, Ruano R, da Silva MM, Miguelez J, Miyadahira S, Maksoud JG, Zugaib M. Prognostic factors associated with congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Prenat Diagn*. 2000;20:459-64.
58. Usui N, Kamata S, Sawai T, Kamiyama M, Okuyama H, Kubota A, Okada A. Outcome predictors for infants with cystic lung disease. *J Pediatr Surg*. 2004;39:603-6.
59. Thurlbeck WM. Prematurity and the developing lung. *Clin Perinatol*. 1992;19:497-519.
60. Castillo RA, Devoe LD, Falls G, Holzman GB, Hadi HA, Fadel HE. Pleural effusions and pulmonary hypoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;157:1252-5.

61. Askenazi SS, Perlman M. Pulmonary hypoplasia: lung weight and radial alveolar count as criteria of diagnosis. *Arch Dis Child*. 1979;54:614-8.
62. Wigglesworth JS, Desai R, Guerrini P. Fetal lung hypoplasia: biochemical and structural variations and their possible significance. *Arch Dis Child*. 1981;56:606-15.
63. Wigglesworth JS, Desai R. Use of DNA estimation for growth assessment in normal and hypoplastic fetal lungs. *Arch Dis Child*. 1981;56:601-5.
64. Cooney TP, Thurlbeck WM. The radial alveolar count method of Emery and Mithal: a reappraisal 1--postnatal lung growth. *Thorax*. 1982;37:572-9.
65. Lauria MR, Gonik B, Romero R. Pulmonary hypoplasia: pathogenesis, diagnosis, and antenatal prediction. *Obstet Gynecol*. 1995;86:466-75.
66. Fox HE, Badalian SS. Ultrasound prediction of fetal pulmonary hypoplasia in pregnancies complicated by oligohydramnios and in cases of congenital diaphragmatic hernia: a review. *Am J Perinatol*. 1994;11:104-8.
67. Laudy JA, Wladimiroff JW. The fetal lung. 2: Pulmonary hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;16:482-94.
68. Sherer DM, Davis JM, Woods JR. Pulmonary hypoplasia: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 1990;45:792-803.
69. Laudy JA, Tibboel D, Robben SG, de Krijger RR, de Ridder MA, Wladimiroff JW. Prenatal prediction of pulmonary hypoplasia: clinical, biometric, and Doppler velocity correlates. *Pediatrics*. 2002;109:250-8.
70. Yoshimura S, Masuzaki H, Gotoh H, Fukuda H, Ishimaru T. Ultrasonographic prediction of lethal pulmonary hypoplasia: comparison of eight different ultrasonographic parameters. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175:477-83.
71. Tanigaki S, Miyakoshi K, Tanaka M, Hattori Y, Matsumoto T, Ueno K, et al. Pulmonary hypoplasia: prediction with use of ratio of MR imaging-measured fetal lung volume to US-estimated fetal body weight. *Radiology*. 2004;232:767-72.
72. Zhang H, Tian J, Chen Z, Ma X, Yu G, Zhang G, Jiang G, Wang L. Retrospective study of prenatal diagnosed pulmonary sequestration. *Pediatr Surg Int*. 2014;30:47-53.
73. Prendergast M, Rafferty GF, Davenport M, Persico N, Jani J, Nicolaides K, Greenough A. Three-dimensional ultrasound fetal lung volumes and infant respiratory outcome: a prospective observational study. *BJOG*. 2011;118:608-14.

-
74. Ruano R, Aubry MC, Dumez Y, Zugaib M, Benachi A. Predicting neonatal deaths and pulmonary hypoplasia in isolated congenital diaphragmatic hernia using the sonographic fetal lung volume-body weight ratio. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190:1216-9.
75. Ruano R, Aubry MC, Barthe B, Dumez Y, Zugaib M, Benachi A. Three-dimensional sonographic measurement of contralateral lung volume in fetuses with isolated congenital diaphragmatic hernia. *J Clin Ultrasound*. 2008;36:273-8.
76. Ruano R, Benachi A, Martinovic J, Grebille AG, Aubry MC, Dumez Y, Dommergues M. Can three-dimensional ultrasound be used for the assessment of the fetal lung volume in cases of congenital diaphragmatic hernia? *Fetal Diagn Ther*. 2004;19:87-91.
77. Ruano R, Benachi A, Joubin L, et al. Three-dimensional ultrasonographic assessment of fetal lung volume as prognostic factor in isolated congenital diaphragmatic hernia. *BJOG*. 2004;111:423-9.
78. Ruano R, Martinovic J, Dommergues M, Aubry MC, Dumez Y, Benachi A. Accuracy of fetal lung volume assessed by three-dimensional sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26:725-30.
79. Gerards FA, Engels MA, Twisk JW, van Vugt JM. Normal fetal lung volume measured with three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27:134-44.
80. Gerards FA, Twisk JW, Fetter WP, Wijnaendts LC, van Vugt JM. Predicting pulmonary hypoplasia with 2- or 3-dimensional ultrasonography in complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198:140.e1-6.
81. Peralta CF, Cavoretto P, Csapo B, Falcon O, Nicolaides KH. Lung and heart volumes by three-dimensional ultrasound in normal fetuses at 12-32 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27:128-33.
82. Werneck Britto IS, de Silva Bussamra LC, Araujo Júnior E, Tedesco GD, Nardoza LM, Moron AF, Aoki T. Reference range of fetal lung volume by 3D-ultrasonography using the rotational method (VOCAL). *J Perinat Med*. 2009;37:161-7.
83. Ruano R, Joubin L, Sonigo P, Benachi A, Aubry MC, Thalabard JC, et al. Fetal lung volume estimated by 3-dimensional ultrasonography and magnetic resonance imaging in cases with isolated congenital diaphragmatic hernia. *J Ultrasound Med*. 2004;23:353-8.

-
84. Peralta CF, Kazan-Tannus JF, Bunduki V, Santos EM, de Castro CC, Cerri GC, Zugaib M. Evaluation of the agreement between 3-dimensional ultrasonography and magnetic resonance imaging for fetal lung volume measurement. *J Ultrasound Med.* 2006;25:461-7.
85. Araujo Júnior E, De Oliveira PS, Nardoza LM, Simioni C, Rolo LC, Goldman SM, Szejnfeld J, Moron AF. Fetal lung volume in fetuses with urinary tract malformations: comparison by 2D-, 3D-sonography and magnetic resonance imaging. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23:60-8.
86. Kehl S, Eckert S, Sütterlin M, Neff KW, Siemer J. Influence of different rotation angles in assessment of lung volumes by 3-dimensional sonography in comparison to magnetic resonance imaging in healthy fetuses. *J Ultrasound Med.* 2011;30:819-25.
87. Kratochwil A, Lee A, Schoisswohl A. Networking of three dimensional sonography volume data. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16:335-40.
88. Nelson TR, Pretorius DH, Lev-Toaff A, Bega G, Budorick NE, Hollenbach KA, Needleman L. Feasibility of performing a virtual patient examination using three-dimensional ultrasonographic data acquired at remote locations. *J Ultrasound Med.* 2001;20:941-52.
89. Ruano R, Joubin L, Aubry MC, Thalabard JC, Dommergues M, Dumez Y, Benachi A. A nomogram of fetal lung volumes estimated by 3-dimensional ultrasonography using the rotational technique (virtual organ computer-aided analysis). *J Ultrasound Med.* 2006;25:701-9.
90. Khalek N, Johnson MP. Management of prenatally diagnosed lung lesions. *Semin Pediatr Surg.* 2013;22:24-9.
91. Peranteau WH, Wilson RD, Liechty KW, Johnson MP, Bebbington MW, Hedrick HL, et al. Effect of maternal betamethasone administration on prenatal congenital cystic adenomatoid malformation growth and fetal survival. *Fetal Diagn Ther.* 2007;22:365-71.
92. Sabogal JC, Becker E, Bega G, Komwilaisak R, Berghella V, Weiner S, Tolosa J. Reproducibility of fetal lung volume measurements with 3-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med.* 2004;23:347-52.
93. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. *Applied Logistic Regression.* Wiley Series in Probability and Statistics. 3rd ed. Chichester: Wiley; 2013:1 online resource (767 p.).

-
94. Ruano R, Aubry MC, Barthe B, Dumez Y, Benachi A. Three-dimensional ultrasonographic measurements of the fetal lungs for prediction of perinatal outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009;35:1031-41.
95. Weaver KN, Johnson J, Kline-Fath B, Zhang X, Lim FY, Tinkle B, et al. Predictive value of fetal lung volume in prenatally diagnosed skeletal dysplasia. *Prenat Diagn.* 2014;34:1326-31.
96. Peranteau WH, Boelig MM, Khalek N, Moldenhauer JS, Martinez-Poyer J, Hedrick HL, et al. Effect of single and multiple courses of maternal betamethasone on prenatal congenital lung lesion growth and fetal survival. *J Pediatr Surg.* 2016;51:28-32.
97. Jani JC, Peralta CF, Ruano R, Benachi A, Done E, Nicolaides KH, Deprest JA. Comparison of fetal lung area to head circumference ratio with lung volume in the prediction of postnatal outcome in diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30:850-4.
98. Calvert JK, Boyd PA, Chamberlain PC, Syed S, Said S, Lakhoo K. Outcome of antenatally suspected congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: 10 years' experience 1991-2001. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91:F26-8.
99. Hadchouel A, Benachi A, Revillon Y, Rousseau V, Martinovic J, Verkarre V, et al. Factors associated with partial and complete regression of fetal lung lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38:88-93.
100. Tran H, Fink MA, Cramer J, Cullinane F. Congenital cystic adenomatoid malformation: monitoring the antenatal and short-term neonatal outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2008;48:462-6.
101. Stanton M, Njere I, Ade-Ajayi N, Patel S, Davenport M. Systematic review and meta-analysis of the postnatal management of congenital cystic lung lesions. *J Pediatr Surg.* 2009;44:1027-33.
102. Vergani P, Andreani M, Greco M, Farina G, Fedeli T, Cuttin S. Two- or three-dimensional ultrasonography: which is the best predictor of pulmonary hypoplasia? *Prenat Diagn.* 2010;30:834-8.
103. Raine-Fenning NJ, Clewes JS, Kendall NR, Bunkheila AK, Campbell BK, Johnson IR. The interobserver reliability and validity of volume calculation from three-dimensional ultrasound datasets in the in vitro setting. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:283-91.

-
104. Moeglin D, Talmant C, Duyme M, Lopez AC, CFEF. Fetal lung volumetry using two- and three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25:119-27.
105. Kalache KD, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Londono J, Schoen ML, Treadwell MC, et al. Three-dimensional ultrasound fetal lung volume measurement: a systematic study comparing the multiplanar method with the rotational (VOCAL) technique. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:111-8.
106. Gerards FA, Twisk JW, Bakker M, Barkhof F, van Vugt JM. Fetal lung volume: three-dimensional ultrasonography compared with magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:533-6.
107. Peralta CF, Cavoretto P, Csapo B, Vandecruys H, Nicolaides KH. Assessment of lung area in normal fetuses at 12-32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26:718-24.
108. Ruano R, Martinovic J, Dommergues M, Aubry MC, Dumez Y, Benachi A. Accuracy of fetal lung volume assessed by three-dimensional sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26:725-30.
109. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, Johnson IR. The interobserver reliability of ovarian volume measurement is improved with three-dimensional ultrasound, but dependent upon technique. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29:1685-90.
110. Strizek B, Cos Sanchez T, Khalifé J, Jani J, Cannie M. Impact of operator experience on the variability of fetal lung volume estimation by 3D-ultrasound (VOCAL) and magnetic resonance imaging in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28:858-64.
111. Akinkuotu AC, Sheikh F, Cass DL, Zamora IJ, Lee TC, Cassady CI, et al. Are all pulmonary hypoplasias the same? A comparison of pulmonary outcomes in neonates with congenital diaphragmatic hernia, omphalocele and congenital lung malformation. *J Pediatr Surg* 2015;50:55-9.
112. Pöhls UG, Rempen A. Fetal lung volumetry by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;11:6-12.
113. Laudy JA, Janssen MM, Struyk PC, Stijnen T, Wladimiroff JW. Three-dimensional ultrasonography of normal fetal lung volume: a preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;11:13-6.