



UNICAMP



PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Eficácia e segurança da Oclusão Traqueal com balão destacável através da fetoscopia para o tratamento intrauterino de Hêmia Diafragmática Congênita.

Celi Aparecida Thiago Maia

Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti CAISM/UNICAMP
Campinas/SP
Julho / 2013

Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti –
CAISM/UNICAMP

Eficácia e segurança da Oclusão Traqueal com balão
destacável através da festoscopia para o tratamento
intrauterino de Hérnia Diafragmática Congênita

CAMPINAS/SP

Julho/2013

Parecer Técnico Científico

Título: Eficácia e segurança da Oclusão Traqueal com balão destacável através da festoscopia para o tratamento intrauterino de Hérnia Diafragmática Congênita

Local e data: Campinas, SP, julho de 2013.

Autora: Celi Aparecida Thiago Maia, enfermeira, Assistente Técnica de Direção do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – CAISM/UNICAMP e aluna do Curso de Especialização em Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Eliana Wendland, médica, doutorado em epidemiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul em 2007, com doutorado sanduíche na Louisiana State University - Pennington Biomedical Research Center durante o ano de 2006. Pós-doutorado em epidemiologia na Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professora adjunta do Departamento de Saúde Coletiva da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Potenciais conflitos de interesse:

A autora declara não ter conflito de interesses.

Maia, Celi Aparecida Thiago

Eficácia e segurança da Oclusão Traqueal com balão destacável através da festoscopia para o tratamento intrauterino de Hérnia Diafragmática Congênita/Celi Aparecida Thiago Maia – Campinas/SP e IATS - Porto Alegre/RS, 2013.

31 p

Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UFRGS / IATS)

Orientadora: Profª. Dra. Eliana Wendland.

1. Hérnia Diafragmática Congênita 2.Oclusão traqueal fetal 3.Terapia fetal 4. Terapia intrauterina
5. Avaliação de Tecnologias em Saúde

Resumo Executivo

Tecnologia:

Oclusão Traqueal Fetal com balão destacável, através de fetoscopia.

Indicação:

Diagnóstico de Hérnia Diafragmática Congênita (HDC) intra-útero.

Caracterização da tecnologia:

A oclusão traqueal com balão destacável através da fetoscopia é um procedimento intrauterino realizado durante o pré-natal, com um balão destacável endoluminal, que é insuflado e inserido na traqueia por via endoscópica e deve ser retirado antes do nascimento. Este procedimento é um estímulo ao crescimento pulmonar, expansão da cavidade abdominal com conseqüente retorno das vísceras a cavidade abdominal evitando a obstrução do fluxo venoso. Sendo que, após a cirurgia fetal há um crescimento pulmonar que pode garantir uma oxigenação adequada no momento do nascimento.

Pergunta:

O procedimento de fetoscopia para implantação de balão destacável para oclusão traqueal fetal reduz a mortalidade e a morbidade de fetos diagnosticados com hérnia diafragmática congênita intra-útero sem outras patologias associadas quando comparado com tratamento expectante durante o pré-natal?

Busca e análise de evidências científicas:

As pesquisas foram realizadas nas bases de dados bibliográficas do PubMed, Embase, Cochrane (via Biblioteca Virtual em Saúde) e Center for Reviews and Dissemination (CRD) para encontrar ensaios clínicos que comparassem o tratamento de oclusão traqueal fetal com balão destacável e o tratamento expectante durante o pré-parto. O período de busca foi de 1985 até julho de 2013. As buscas bibliográficas nas bases de dados de literatura científica foram realizadas durante os meses de maio e junho de 2013. Não foi utilizado qualquer filtro de restrição. As buscas tiveram início após entrevista com especialista da área sobre os principais diagnósticos médicos os quais há indicação de cirurgias intrauterinas, através de fetoscopia.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados:

Para o parecer, foram analisados três ensaios clínicos randomizados. Os resultados são divergentes, enquanto um autor aponta que a oclusão traqueal fetal com balão descartável é mais eficaz que conduta expectante o outro demonstra que não há diferença significativa na análise dos desfechos para os grupos intervenção e controle. Um dos estudos apresenta que no desfecho primário, sobrevivida em 90 dias, não houve diferença significativa entre as crianças do grupo de tratamento padrão e do grupo intervenção, se os dados analisados com o tratamento real (10 de 13 crianças, ou 77%, sobreviveu, contra 8 de 11, ou 73 %, $P = 1,00$) ou com o tratamento atribuído (8 de 11 ou 73 %, contra 10 de 13, ou 77 %, $P = 1,00$). No outro estudo que o desfecho primário sobrevivida

neonatal foi maior no grupo intervenção. Os sobreviventes no grupo intervenção foram 9 (52,9%) e no grupo controle 1 sobrevivente (5,6%), com $p < 0,01$. No terceiro estudo, no grupo intervenção sobreviveram 10/20 (50,0%) neonatos, enquanto 1/21 (4,8%) no grupo controle ($P < 0,01$; RR, 10,5 (95% IC, 1,5-74,7). Quanto às complicações, as mulheres do grupo intervenção apresentaram maior prematuridade e ruptura prematura de membranas.

Recomendações:

Desta forma, considerando as limitações apresentadas, ainda não há evidências consistentes para a inserção desta tecnologia no Sistema Único de Saúde, havendo necessidade de mais estudos que demonstrem com mais clareza desfechos de eficácia e segurança.

Nível de evidência:

Realizou-se a avaliação da qualidade da evidência através a Classificação de Nível de Evidência do Oxford Centre for Evidence Based Medicine e a Classificação do Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE.

Dois estudos foram classificados como 2B e um estudo como 1B.

Executive Summary

Technology:

Fetal tracheal occlusion with detachable balloon through fetoscopy.

Indication:

Diagnosis of Congenital Diaphragmatic Hernia (CDH) in utero.

Characterization of technology:

The tracheal occlusion with detachable balloon through intrauterine fetoscopy is a procedure performed during the prenatal, with a detachable balloon endoluminal, which is inflated and inserted into the trachea via endoscopy and should be removed before birth. This procedure is a stimulus for the growth of the lung, expansion of the abdominal cavity with consequent return of the viscera to the abdominal cavity preventing venous flow obstruction. And, after the fetal surgery there is a lung growth that can ensure a adequate oxygenation at birth.

Question:

Does the fetoscopy procedure for implantation of detachable balloon for fetal tracheal occlusion reduce mortality and morbidity of fetuses diagnosed with congenital diaphragmatic hernia in utero without other pathologies when compared with expectant treatment during the prenatal?

Search and analysis of scientific evidence:

The research was performed on the bibliographic databases of PubMed, Embase, Cochrane (via Virtual Health Library) and Centre for Reviews and Dissemination (CRD) to find clinical trials that compared the treatment of fetal tracheal occlusion with detachable balloon and expectant treatment during pre delivery. The search period was from 1985 until July 2013. The literature searches in databases of scientific literature were conducted during the months of May and June 2013. It was not use any restriction filter. The searches began after an interview with an expert on the area about major medical diagnoses which there is indication of intrauterine surgeries through fetoscopy.

Summary of the results of the selected studies:

For the opinion, was an analyzed randomized clinical trials. The results are divergent, while as one author indicates that fetal tracheal occlusion with disposable balloon is more effective than the expectant conduct, the other one demonstrates that there is no significant difference in the analysis of the outcomes for intervention and control groups. One study shows that there was no significant difference no survival rate at 90 days, between the Children of the standard treatment group and the intervention group, the data analyzed by the actual treatment (10 of 13 children, or 77%, survived, 8 to 11 or 73%, $P = 1.00$ respectively) or given treatment (8, 11 or 73% versus 10 of 13, or 77%, $P = 1.00$ respectively). The other study states that the primary outcome neonatal survival was higher in the intervention group, 9 (52.9%) and 1 (5.6%) in the control group, with $p < 0.01$. In the third study, the intervention group, 10/20 (50.0%) neonates survived, while 1/ (4.8%) survived in the control group ($P < 0.01$, RR, 10.5 (95% CI, 1 0.5 to 74, 7). Regarding complications, women in the intervention group showed higher prematurity and premature rupture of membranes.

Recommendations

Therefore, taking into consideration the given limitations, there is still no real evidence for the inclusion of this technology in the National Health System; there is a need for more studies that demonstrate more clearly the efficacy and safety of the procedure.

Level of evidence

It was conducted an evaluation of quality of the evidence using the classification of the Oxford Centre for Evidence Based Medicine and Evidence Classification Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE.

Two studies were classified as 2B and one as 1B.

Sumário

Resumo Executivo	04
Executive Summary	06
1) Contexto	09
2) Pergunta	09
3) Introdução	10
3.1) Aspectos Epidemiológicos – Hérnia Diafragmática Congênita	10
3.2) Descrição da tecnologia	11
3.3) Descrição de tecnologia alternativa	13
4. Estimativa de custos	13
5. Objetivo	14
6. Metodologia	14
6.1) Bases de dados e estratégias de busca	14
6.2) Critérios de seleção e exclusão dos estudos	14
6.3) Avaliação da qualidade da evidência	15
7. Resultados	15
7.1) Resultados dos estudos selecionados	15
7.2) Interpretação dos resultados	15
8. Considerações e recomendações finais	17
9. Referências bibliográficas	19
10. Anexos	22

1) Contexto

Este Parecer Técnico Científico (PTC), sobre a Oclusão Traqueal Fetal com balão destacável em fetos com diagnóstico de Hérnia Diafragmática Congênita (HDC) intra-útero, foi elaborado como trabalho de conclusão do Curso de Especialização em Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Como funcionária do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM/UNICAMP, um hospital público, universitário e de nível de atendimento terciário, o fator de motivação institucional foi a necessidade de definir protocolos de atendimento para atender uma demanda crescente de encaminhamentos de gestantes com fetos mal formados, da rede de atenção primária e de hospitais secundários, bem como a premissa de desenvolvimento de pesquisas de hospital universitário, mantendo a saúde financeira institucional. O hospital tem atendimento 100% SUS, atende a mulher em três momentos, Obstetrícia, Ginecologia e Onco-ginecologia, assim como, atende recém-nascidos, em sistema de Alojamento Conjunto e em Neonatologia, sendo que, para internação neonatal, estão disponíveis 30 leitos, divididos em Unidade de Cuidados Intermediários e Unidade de Terapia Intensiva. Visando subsidiar as discussões e decisões dos gestores referentes à incorporação e uso dessa tecnologia para atender a essa situação específica, bem como, para avaliar as evidências científicas disponíveis atualmente acerca da eficácia e segurança desse procedimento, visando ao bem comum e à eficiência do Sistema Único de Saúde (SUS). Este procedimento não se encontra disponível para reembolso pelo sistema público de saúde na tabela SUS, entretanto há procura nos hospitais terceirizados de atendimento a fetos mal formados e entre estas más formações a HDC.

2) Pergunta

O objetivo deste PTC é analisar as evidências científicas disponíveis relativas à eficácia e segurança da fetoscopia em fetos com diagnóstico de Hérnia Diafragmática Congênita, para tanto sendo elaborada a seguinte questão:

O procedimento de fetoscopia para implantação de balão destacável para oclusão traqueal fetal reduz a mortalidade e a morbidade de fetos diagnosticados com hérnia diafragmática congênita intra-útero sem outras patologias associadas quando comparado com tratamento expectante durante o pré-natal?

População: fetos com HDC diagnosticados intra-útero com a medida da relação cabeça/pulmão < 1,4

Intervenção: oclusão traqueal fetal com balão destacável

Controle: tratamento expectante durante o pré-natal

Outcomes (desfecho): Eficácia: morbidade (respiratória, gastrointestinal, auditiva, neurocognitiva e motora). Segurança: mortalidade. Eventos adversos maternos: ruptura de membranas prematura, infecção, descolamento prematuro de placenta e sangramento e eventos adversos fetais: parto prematuro.

3) Introdução

3.1) Aspectos epidemiológicos – Hérnia Diafragmática Congênita

Entre as doenças fetais, a hérnia diafragmática congênita (HDC) ocorre em aproximadamente 1 em cada 5000 nascidos vivos a 1 em cada 2500, considerando a inclusão do número de natimortos. Está associada a uma mortalidade relatada de quase 35% em pacientes nascidos vivos e uma taxa de mortalidade maior quando consideradas as mortes intra-útero.^{(1) (2) (3)} A mortalidade atual para diagnóstico pré-natal, isolado HDC a esquerda é em torno de 30% quando a gestante é atendida em centros terciários. A taxa de mortalidade para a HDC não tratada é de aproximadamente 40 - 50%.^{(2) (3) (4)}

Em cerca de 40% dos casos há anomalias associadas, sendo que menos de 15% dos bebês sobrevivem.⁽⁵⁾

Além das anomalias que podem ser corrigidas ao nascimento, as crianças com HDC mantêm por toda a vida os problemas crônicos decorrentes dos distúrbios da função respiratória prejudicada com descompensações que requerem hospitalizações repetidas, como a insuficiência de crescimento associada ao refluxo gastroesofágico e da aversão oral, hérnias recorrentes e condições não relacionadas que exigem cirurgia. Também pode apresentar comprometimento neurológico, atraso no desenvolvimento, e perda auditiva neurosensorial. Este quadro acarreta, além do acompanhamento em longo prazo desta criança, altos custos econômicos em virtude da necessidade de suplementação prolongada de oxigênio, medicamentos e hospitalizações recorrentes, das constantes hérnias recorrentes, da morbidade nutricional substancial com falha de crescimento e alimentação através de gastrostomia, assim como da realização de os exames decorrentes de problemas associados ao neurodesenvolvimento anormal e perda auditiva neurosensorial.⁽⁶⁾

A opção por uma intervenção intra-útero está associada à predição de mortalidade, considerando-se como parâmetros a estimativa do tamanho do pulmão, o grau de hérnia no fígado e a avaliação da circulação pulmonar.^{(2) (7)} Para a classificação dos pacientes um dos métodos padronizados é a proporção pulmão-cabeça, descrita por Metkus et al⁽³⁾, e que se constitui da medida de duas dimensões da área de pulmão contralateral à lesão, em proporção com a circunferência da cabeça na vista biparietal padrão. Considerando que o tamanho do pulmão/cabeça não aumenta igualmente durante a gravidez. Quando esta medida é $< 1,0$ a doença é considerada grave sugerindo ou não a viabilidade da cirurgia. Alguns autores utilizam o índice $< 1,4$.^{(2) (8) (9) (10)}

Em um estudo de Peralta, CFA de 2005, com 650 fetos normais demonstraram que a medida de pulmão/cabeça aumenta exponencialmente com a idade gestacional, que entre 12 a 32 semanas de gestação, existe um aumento de 18 vezes na área do pulmão, mas apenas um aumento de 4 vezes na circunferência da cabeça, com uma variação de 2,5% entre a proporção pulmão/cabeça esperada e observada para a idade gestacional. Por conseguinte, nos casos de fetos com HDC a proporção pulmão/cabeça, tem um percentil inferior a 2,5 entre o esperado e observado para a idade gestacional.^{(5) (11)}

Vários estudos demonstraram uma correlação entre o volume total do pulmão e a taxa de sobrevivência do feto.^{(2) (5)}

Para diagnosticar e definir o grau de morbidade da HDC são necessários os equipamentos de ultrassonografia e ressonância magnética, sendo que com estes recursos no pré-natal pode-se diagnosticar 2 em cada 3 casos.

Nos neonatos com HDC o desenvolvimento pulmonar fica prejudicado com o mau desenvolvimento

das vias aéreas e vasos, resultando em hipoplasia pulmonar e a hipertensão pulmonar persistente.⁽⁵⁾
(8) (12)

O óbito no período neonatal ocorre por causa das consequências de hipoplasia pulmonar e hipertensão pulmonar persistente. A intervenção antes do parto tem sido proposta para reverter casos graves de hipoplasia pulmonar, nos quais as chances de sobrevivência são baixas (<15%). Além disso, estes pacientes têm o fígado herniando no tórax, com prognóstico bastante ruim, mesmo com a evolução dos avanços no cuidado neonatal intensivo após o parto, incluindo a oxigenação extracorporeal da membrana, a inalação de óxido nítrico, ventilação de alta frequência, e reparo operatório tardio da hérnia diafragmática.^{(1) (4) (6)} As tentativas de cirurgias intra-útero aberta para reparo desta herniação, com correção do diafragma, apresentaram resultados ruins na maioria dos casos por obstrução do fluxo venoso, com enroscamento da veia umbilical e consequente morte fetal. Nos casos sem herniação, a reparação do defeito anatômico intra-útero não apresentou melhores taxas de sobrevivência do que a reparação no pós-parto, portanto as técnicas de reparação intra-útero foram abandonadas.^{(3) (10) (13) (14) (15)}

3.2) Descrição da tecnologia

Com a constante evolução dos exames de diagnóstico realizados no pré-natal se tornou possível a detecção precoce de malformações fetais. Esta evolução se deu a partir do rápido progresso no diagnóstico pré-natal a partir de 1960.⁽¹²⁾

Consequentemente surgiram às intervenções cirúrgicas, para corrigir estas malformações congênitas.

Inicialmente as primeiras condutas foram as cirurgias abertas, nas quais os riscos de morbidades maternas e fetais eram grandes, como os partos prematuros e rupturas uterinas. Após o início dos procedimentos intra-útero, houve busca em desenvolver estudos e pesquisas voltados para a terapia fetal, a partir de cirurgia fetal aberta, histerotomia e posteriormente às técnicas minimamente invasivas.⁽¹⁴⁾

Constituindo o conceito de cirurgia fetal, como a realização de um procedimento cirúrgico invasivo em uma mulher grávida e seu filho antes do nascimento.^{(16) (17)}

A Sociedade de Cirurgia Internacional de Medicina Fetal definiu as regras básicas para a cirurgia fetal e quais pressupostos deveriam conter na documentação dos primeiros registros. A intervenção cirúrgica fetal deveria atender as seguintes condições: a anomalia fetal teria que ser diagnosticado, esta anomalia deveria ser diferenciada de outras condições que não necessitam de intervenção, a história natural da anomalia deveria ser bem compreendida e o seu curso independente da intervenção do paciente e era previsível e a anomalia, sem tratamento seria letal. Além disso, qualquer intervenção tinha que ser precedida de discussões detalhadas com uma equipe multidisciplinar e do consentimento livre e esclarecido que inclui considerações éticas maternas e fetais.⁽¹⁷⁾

Em contrapartida, como parte do processo natural, foram desenvolvidas as técnicas minimamente invasivas que se tornaram bastante usadas, diminuindo os riscos durante o procedimento.

A fetoscopia, exame destinado a observar o feto no útero materno através de um endoscópio introduzido por via abdominal, para diagnóstico e intervenção terapêutica fetal. Embora a fetoscopia apresente muitas vantagens potenciais sobre a cirurgia fetal aberta como riscos cirúrgicos, tempo de internação, tempo de exposição fetal a anestesia, a principal é a diminuição do trabalho de parto prematuro, evitando a indução da perda fetal.⁽¹²⁾

Os procedimentos de fetoscopia têm sido usados para o tratamento de síndrome de transfusão feto-fetal grave, perfusão arterial fetal reversa, hidronefrose, hérnia diafragmática congênita, tumores fetais, mielomeningocele, malformação adenomatóide cística do pulmão, teratoma sacrococcígea e obstrução do trato urinário inferior.

Como é uma tecnologia recente e envolvendo doenças não muito frequentes, há poucos estudos clínicos com análise da eficácia, segurança e benefícios materno-fetais, dificultando a introdução dos procedimentos de maneira rotineira. ⁽¹⁶⁾

Estudos experimentais têm demonstrado que a hipoplasia pulmonar pode ser revertida pela oclusão traqueal. A oclusão traqueal fetal foi desenvolvida na tentativa de aumentar o crescimento do pulmão fetal no HDC, como o crescimento acelerado do pulmão e melhora da troca gasosa foi demonstrado em cirurgias de modelos de ovinos com HDC. ⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾ Posteriormente, em estudos envolvendo seres humanos sugeriram que a taxa de sobrevivência pode ser substancialmente melhorada pela oclusão traqueal fetal, realizada originalmente através de cirurgia aberta, que consistiu na exposição e extensão do pescoço do feto pela histerotomia. A dissecação do pescoço na linha média era realizada para isolar a traqueia, a qual foi ocluída pela colocação de dois cliques em direções alternadas. Esta técnica foi associada com alta incidência de parto prematuro e danos irreversíveis ao nervo da laringe e traqueia. ⁽¹⁴⁾ Entretanto, em estudo recente, que comparou este procedimento com fetos sem tratamento, a taxa de sobrevivência foi de 33% em fetos que receberam cuidados pré-natais e 0% no grupo combinado de fetos não tratados. ⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

Com intuito de reduzir à morbidade materna e fetal da cirurgia aberta foi desenvolvida a técnica de cirurgia endoscópica, sendo a oclusão traqueal fetal endoscópica o procedimento mais estudado. Um balão destacável endoluminal, que é insuflado e inserido por via endoscópica e deve ser retirado antes do nascimento. ⁽¹⁴⁾⁽¹⁸⁾ Este procedimento é um estímulo ao crescimento pulmonar, expansão da cavidade abdominal com consequente retorno das vísceras a cavidade abdominal evitando a obstrução do fluxo venoso. ⁽⁹⁾⁽¹³⁾ Sendo que, após a cirurgia fetal há um crescimento pulmonar que pode garantir uma oxigenação adequada no momento do nascimento, acima de 2,5 aumento do volume pulmonar em 2 e 7 dias após o procedimento, a relação pulmão/cabeça de uma média de 0,7 a 1,8 antes de endoscopia. ⁽¹⁴⁾ Experiências clínicas preliminares estão associadas com taxas de sobrevida que variam entre 33 e 75%. Imediatamente após o parto deverá haver a retirada desta oclusão traqueal para restabelecer a permeabilidade das vias aéreas e as cirurgias reparadoras de correção diafragmática poderão ser realizadas.

Entretanto, qualquer tipo de oclusão traqueal (clipe ou balão) pode estar associado a efeitos colaterais à traqueia do feto como dano epitelial a cartilagem e / ou danos musculares. A oclusão do balão pode causar mudanças estruturais, apresentando o estiramento agudo, induzido e persistente da membrana da traqueia, pressão focal potencialmente isquêmica e inflamatória. ⁽³⁾⁽¹⁹⁾

Além das complicações fetais também são descritas as complicações maternas como sangramento, descolamento prematuro de placenta normalmente inserida, perda de líquido amniótico para a cavidade peritoneal materna, corioamnionite, rotura prematura de membranas e parto prematuro/abortamento, entretanto além do sangramento, as outras complicações não apresentam risco de vida à mulher e o evento mais comum é o aborto ou parto prematuro. ⁽⁸⁾⁽²⁰⁾

O procedimento oclusão traqueal fetal deve ser realizado sob anestesia espinal combinado com a analgesia epidural fetal e de imobilização. É utilizado um endoscópio de 1,2 mm dentro de uma bainha de 3.0 mm, posteriormente este é introduzido na traqueia para posicionar um balão destacável entre a carina e as cordas vocais. Nas primeiras 24 horas após o procedimento, os

pacientes são tratados com repouso no leito, heparina de baixo peso molecular, o alívio da dor se necessário. A ultrassonografia é usada para confirmar a presença endotraqueal do balão inflado e para monitorizar o crescimento do pulmão sendo executada a cada 1 a 2 semanas. O balão é retirado antes do parto, por traqueoscopia fetal da forma como descrito para a colocação, ou de punção com uma agulha de calibre 20G inserida através do abdome materno sob ultrassom ou traqueoscopia no momento do parto cesáreo ou imediatamente após o parto vaginal. ^{(21) (22) (23)}

Diante do quadro da alta taxa de mortalidade e morbidade fetal nos casos de HDC não tratado ou com tratamento após o nascimento e a possível melhora deste quadro com a oclusão traqueal fetal endoscópica, o tema deste parecer será a eficácia e segurança da Oclusão Traqueal com balão através da fetoscopia para o tratamento intrauterino de Hérnia Diafragmática Congênita.

Considerando que os hospitais universitários que tem como parte intrínseca de sua essência o desenvolvimento de pesquisas e usualmente credenciados como de nível terciário, são os mais adequados para a realização destes procedimentos, pois, atendem aos requisitos mínimos da necessidade de qualificação física e estrutural, sendo também polos de qualificação profissional. Para a realização do procedimento o serviço deve contar com a estrutura de uma Unidade de Terapia Intensiva Adulto e Neonatal, Centro Cirúrgico equipado para realização de cirurgia fetal endoscópica, Centro de Diagnóstico por Imagem, com equipamentos de ultrassonografia e/ou ressonância magnética, Unidade de Internação especializada em atendimento de patologias obstétricas e Programas de atendimento a gestante com fetos malformados, assim como Laboratório de Pesquisa Genética.

3.3) Descrição de tecnologia alternativa

O procedimento de oclusão traqueal fetal por fetoscopia para colocação de balão destacável para correção de HDC é a opção atual em estudo para melhora dos desfechos mortalidade e morbidade. Em decorrência à gravidade da doença, várias tentativas foram apresentadas como a cirurgia aberta para correção do diafragma, que se mostrou ineficaz. ^{(3) (10) (13) (15)} Posteriormente, a proposta foi de promover o crescimento do pulmão, impedindo a saída de líquido do pulmão, conseguindo a melhora do quadro pulmonar ao nascimento, com a oclusão traqueal, para a realização de procedimentos de correção cirúrgica no pós-parto. ⁽⁹⁾ A primeira alternativa foi a histerotomia e a extensão do pescoço, com a dissecação deste e a oclusão da traqueia, inicialmente com cliques metálicos e depois com o balão destacável, que foi abandonada pelos eventos adversos causados como, alta incidência de parto prematuro, lesões irreversíveis a terminação nervosa da laringe e traqueia. ^{(3) (9) (14) (19)} A conduta expectante torna-se a única opção a tecnologia em estudo, preferencialmente, em hospital de nível terciário para o melhor cuidado e melhor perspectiva de sobrevida para correção cirúrgica.

4) Estimativa de custo

É recomendado que além das análises de eficácia e segurança, para incorporação de uma nova tecnologia haja avaliação de custos e impacto econômico, entretanto, os estudos sob o tema medicina fetal ainda não contemplam análise econômica.

Como que os procedimentos em Medicina Fetal ainda não são reembolsados na tabela do Sistema Único de Saúde será apresentada uma breve estimativa, considerando que o hospital que for

credenciado para este tipo de atendimento deve ter uma infraestrutura física que consta desde Centro Cirúrgico preparado para videolaparoscopia até uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTI Neonatal), assim como equipamentos específicos e equipe capacitada para atuar em cirurgia fetal e intensivistas para a UTI Neonatal.

Considerando que hospitais públicos com capacitação são os hospitais universitários e estes atualmente recebem o reembolso do Sistema Único de Saúde (SUS) através de contrato por pacotes. Atualmente o reembolso do SUS:

- Procedimento de Videolaparoscopia: R\$ 95,00
- Anestesia obstétrica: R\$ 96,60
- Atendimento cirúrgico: R\$ 40,38

Também o custo do balão destacável de R\$ 1.000,00, não reembolsado pelo SUS usualmente obtido através de projetos de pesquisas ou financiamento da gestão administrativa do hospital através de verba de custeio.

5) Objetivo

Avaliar a Eficácia e a Segurança da Cirurgia Fetal no procedimento de fetoscopia para oclusão traqueal fetal endoscópica para fetos com HDC, em hospitais públicos no Brasil.

6) Metodologia

6.1) Bases de dados e estratégia de busca

Realizado a busca em bases de dados de literatura científica do período de 1985 até julho de 2013. A estratégia de busca está detalhada no Anexo 1.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases eletrônicas, Pub Med , Biblioteca Cochrane via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), EMBASE e LILACS, utilizando as seguintes palavras chaves: fetal therapies, Congenital diaphragmatic hernia e intrauterine therapy.

6.2) Critérios de seleção e exclusão dos estudos

Foram incluídos ECR que avaliaram os desfechos mortalidade, morbidade e incidência de complicações em mulheres grávidas com diagnóstico de feto com hérnia diafragmática congênita sem outras anomalias detectáveis ao diagnóstico pré-natal, a intervenção avaliada será a realização da oclusão traqueal fetal endoscópica entre 24 e 28 semanas de gestação.

Dentre os estudos avaliados não há metanálises ou revisões sistemáticas, foram elencados estudos de caso controle e coorte, com dados conflituosos e que sugerem melhora da sobrevida após a intervenção, mas com número pequeno de participantes.

Um estudo foi incluído por indicação de especialista na área

A busca, seleção e análise foram feitas pela autora. Quando houve dúvidas sobre a seleção ou análise de determinada evidencia, foi discutido com a orientadora.

Ao final foram selecionados e analisados 03 estudos. Conforme demonstrado no Anexo 2.

6.3) Avaliação da qualidade da evidência

Realizou-se a avaliação da qualidade da evidência através a Classificação de Nível de Evidência do Oxford Centre for Evidence Based Medicine e a Classificação do Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE. Utilizando o instrumento adaptado de GUYATT, G., RENNIE, D. Diretrizes para Utilização de Literatura Médica – Fundamentos para a Prática Clínica da Medicina Baseada em Evidências. Ed. Artmed, 1ª edição, Porto Alegre, 2006. Apresentado, em anexo, o detalhamento da avaliação dos estudos selecionados, Anexo 3.

7) Resultados

7.1) Resultados dos estudos selecionados

Apresentação detalhada dos resultados demonstrados no Anexo 04.

Foram selecionados três estudos com desenho de ensaio clínico randomizado, sendo um da Universidade da Califórnia nos Estados Unidos e dois brasileiros desenvolvidos na Universidade de São Paulo.

7.2) Interpretação dos resultados

Ensaio clínico randomizado de Harrison, M. R. et al, de 2003 ⁽⁹⁾, estudo foi realizado com 24 mulheres das 28 elegíveis. Sendo duas excluídas por não aceitarem o tratamento proposto. O estudo trata-se de um ensaio clínico randomizado, mas não dá detalhes sobre o processo de randomização e excluiu duas mulheres, como não fica claro se a exclusão foi antes ou depois da randomização, elas deveriam ser consideradas como perdas. Foi estabelecido três estratos de relações de pulmão/cabeça: 0,78 ou menos, 0,79-1,06 e 1,07-1,39. Não houve diferença na sobrevida até 90 dias entre o grupo intervenção e o grupo controle. No entanto cabe destacar que todas as participantes do grupo intervenção tiveram que ser medicadas para inibição das contrações uterinas, três tiveram edema pulmonar detectável leve e necessitaram de oxigênio suplementar por menos de 48 horas, apresentaram separação das membranas corioamnióticas, e todas as 11 mulheres que se submeteram a oclusão traqueal fetal tiveram ruptura prematura das membranas, em comparação com 3 de 13 mulheres (23%) que estavam no grupo controle ($P < 0,001$). A intervenção não apresentou diferença entre os grupos, mas a relação pulmão/cabeça maior do que 0,90, em comparação com uma proporção inferior ou igual a 0,90, está associada com uma menor mortalidade (de 95%, de 0,03-0,64).

O estudo foi interrompido antes do término por apresentar problemas metodológicos importantes na alocação dos participantes e eventos adversos importantes na saúde materna, com aumento da prematuridade. A relação pulmão/cabeça parece estar mais associada com a sobrevida (grupo 1.07–1.39 com maior sobrevida; $p = 0,04$) do que o procedimento propriamente dito.

O ensaio clínico randomizado de Ruano, R et al, 2011 ⁽¹⁵⁾, foi desenvolvido com a participação de 34 mulheres, sendo 17 do grupo intervenção (5 com HDC a direita e 12 com HDC à esquerda), oclusão traqueal fetal, e 18 do grupo controle (6 com HDC à direita e 12 com HDC à esquerda), conduta expectante no pré-natal. Estudos anteriores relatam que HDC à direita tem prognóstico pior. Excluída uma participante do estudo por não ser possível introduzir o balão, totalizando 16

pacientes no grupo intervenção. O estudo apresenta como diferencial o uso de um fetoscópio de 1 mm, que pode estar associado aos resultados de melhoria no desfecho sobrevida em relação ao estudo anterior. O estudo demonstra que a taxa de sobrevida no grupo intervenção foi significativamente maior, foi de 52,9%, sendo no grupo controle de 5,6%. Considerando ainda, as 16 crianças do grupo intervenção que tiveram a oclusão traqueal bem sucedida, 9 (56,3%) sobreviveram e apenas 1(5,6%) das 18 do grupo controle. Em relação à qualidade da sobrevida, 8 (47,1%) crianças do grupo intervenção tiveram alta para casa sem morbidades, enquanto no grupo controle apenas 1 (5,6%). Quanto aos desfechos secundários, a hipertensão arterial pulmonar grave foi maior no grupo controle, sendo 16 (88,9%) e no grupo intervenção 8 (47,1%). No grupo intervenção, um caso de descolamento prematuro de placenta (5,9%). Quando comparados em relação à ruptura prematura das membranas, antes de 37 semanas e parto extremamente prematuro, antes de 32 semanas, os grupos não apresentam diferenças estatísticas.

O estudo oferece indícios para concluir que o procedimento com fetoscópio de menor diâmetro pode trazer benefícios, como aumento na sobrevida neonatal e menores complicações obstétricas.

Ensaio clínico randomizado Ruano, R et al, 2012 ⁽²³⁾, foi desenvolvido com a participação de 19 mulheres no grupo intervenção e 19 mulheres no grupo controle, houve três exclusões por não aceite da aleatoriedade, sendo uma do grupo intervenção e duas do grupo controle. A sobrevida no grupo intervenção foi maior, sendo 50% vs 4,8 no grupo controle. Considerando a lateralidade da HDC, nos desfechos de HDC a esquerda a taxa de sobrevida do grupo intervenção foi melhor que o grupo controle, quanto a HDC a direita grupo intervenção pode estar associado com um aumento da chance de sobrevida comparado com o grupo controle embora esta diferença não seja estatisticamente significativa. Portanto, a intervenção demonstra uma melhora do desfecho sobrevida em HDC a esquerda e pode também beneficiar os fetos com HDC a direita, cujos índices de mortalidade são conhecidamente maiores e não foi utilizado a lateralidade da HDC para estratificar os grupos. Estes resultados podem estar relacionados como no estudo anterior aos critérios de elegibilidade e ao uso do trocater de menor diâmetro. Quanto às complicações maternas, não houve grande diferença entre os grupos, entretanto, foi mais cedo a média da idade gestacional do parto no grupo intervenção em comparação ao grupo controle, porém, a frequência de prematuridade e extrema prematuridade do parto não foi estatisticamente significativo. O risco de parto prematuro e da ruptura prematura de membranas também, não foi estatisticamente significativa a diferença entre os grupos, pode-se considerar uma discreta elevação no grupo intervenção. Esta similaridade entre os grupos tem provável associação ao uso de fetoscópio de menor diâmetro, assim como, relatado pelos autores, o aperfeiçoamento da técnica de inserção e a duração do procedimento com tempo significativamente mais curto que no estudo anterior do grupo. Os autores não realizaram a remoção do balão destacável junto ao parto, alguns estudos recentes sugerem que a remoção deva ocorrer pelo menos 24 horas antes do parto.

Concluindo, segundo dois dos ECR de Ruano, R. et al, 2011 e 2012, avaliados os pacientes submetidos a oclusão traqueal fetal apresentaram uma melhora no desfecho primário sobrevida,

com taxas de sobrevida de 52,9% no grupo intervenção vs 5,6, no primeiro estudo e de 50,0% vs 4,8% no segundo estudo, com $p < 0,01$; RR, 10,5 (95% IC, 1,5-74,7), demonstrando diferença significativa entre os grupos intervenção e controle. Entretanto, o estudo de Harrison, M. R. et al, de 2003, a taxa de mortalidade não diferiu entre os dois grupos, houve uma associação de melhora da sobrevida com a estratificação da medida de pulmão/cabeça $> 0,90$ independente do grupo avaliado. Quanto ao desfecho morbidade, no estudo de Harrison, M. R. et al, de 2003, não houve diferenças entre os grupos, enquanto nos estudos de Ruano, R. et al, 2011 e 2012, sendo que, no primeiro estudo avaliando hipertensão arterial pulmonar, os neonatos do grupo intervenção foi observado maior número de casos no grupo controle com 16 (88,9%) vs 8 (47,1%). No segundo estudo, no grupo controle 18 (85,7%), $p 0,02$, RR = 0,6 (IC 95%, 0,4 - 0,9) vs 10 (50%) do grupo intervenção, ou seja, os neonatos submetidos a intervenção tiveram melhora no desfecho morbidade hipertensão arterial pulmonar.

Em relação às complicações maternas, o estudo de Harrison, M. R. et al, de 2003, não há relatos de complicações graves. Entretanto, todas as 11(100%) mulheres do grupo intervenção tiveram ruptura prematura de membrana, tendo apenas 3 (23%) do grupo controle, assim como, todas do grupo intervenção tiveram parto prematuro e apenas 4 do grupo controle, o que permite inferir que a intervenção corroborou com as complicações maternas.

Nos estudos de Ruano, R. et al, 2011 e 2012, também não há relato de complicações graves, porém há ausência de diferença entre os grupos nos desfechos ruptura prematura de membranas e prematuridade e prematuridade extrema, com discreta tendência ao grupo intervenção. Este resultado pode estar associado ao uso do trocater de menor diâmetro e, esse pode diminuir o risco de parto prematuro, evitando a remoção prematura do balão destacável, assim como a própria prematuridade é um risco a sobrevida. Considerando, também, a melhora da técnica cirúrgica e no segundo estudo houve a inserção de um balão destacável de maior insuflação o que permitiu maior retenção e oclusão. Também, pode ter associação a gravidade extrema dos fetos selecionados nestes dois estudos, inclusive com inclusão de fetos com HDC à direita, que tem os piores prognósticos, quando comparado aos sujeitos incluídos no estudo anterior.

Os dados de comparação entre o grupo intervenção e controle dos três estudos ainda são limitados, com poucos pacientes para uma conclusão definitiva da eficácia e segurança dessa intervenção.

8) Considerações e recomendações finais

Com base nas evidências disponíveis não se pode indicar o uso de do procedimento de oclusão traqueal fetal com balão descartável para fetos com HDC considerando o pequeno número de estudos com pequeno número de pacientes e os resultados conflitantes entre os estudos de Michael R. Harrison et al, de 2003 e Ruano, R et al, 2011 e 2012. Embora, os estudos de Ruano, R et al, 2011 e 2012 demonstraram haver um possível benefício para fetos com HDC grave, nos desfechos mortalidade e morbidade (hipertensão arterial pulmonar). Por outro lado, quanto as complicações maternas, apesar de não haver diferenças estatísticas entre os grupos, há uma tendência discreta no grupo intervenção a maior ruptura prematura de membranas e parto prematuro.

Portanto, há a necessidade de mais novos ensaios clínicos com uma população maior, como no ensaio clínico randomizado TOTAL, em andamento, e tem por objetivo a avaliação formal do procedimento FETO (oclusão traqueal fetal) na Europa e América do Norte, incluindo os critérios norteadores para centros que realizam fetoscopia, de modo que o procedimento possa ser mais seguro e mais amplamente oferecido. Também, se faz necessário o acompanhamento de longo prazo da população do estudo, como no estudo “Survival of severe congenital diaphragmatic hernia has morbid consequences”, Cortes, R. A. et al, 2005.

Assim como, no Brasil, projetos de pesquisa em hospitais universitários e terciários que disponham de infraestrutura e tecnologia para este atendimento, dentro da realidade do SUS.

Há questões importantes que ainda está sem respostas, como:

- I. Qual a idade gestacional ideal para se efetuar o procedimento?
- II. Qual o melhor método de classificação de gravidade da HDC?
- III. Qual o momento adequado para a remoção do balão destacável?
- IV. Qual o nível de gravidade para o qual deve ser indicado o procedimento de oclusão traqueal fetal?
- V. O procedimento é seguro, eficaz e efetivo?

Dessa forma, considerando as limitações apresentadas, ainda não há evidências reais para a inserção desta tecnologia no Sistema Único de Saúde.

Referências bibliográficas

- 1) Lally KP. Congenital diaphragmatic hernia. *Curr Opin Pediatr*, 2002, Aug; 14 (4):486–490
- 2) Deprest J, Nicolaides K, Done' E, Lewi P, Barki G, Largen E, DeKoninck P, Sandaite I, Ville Y, Benachi A, Jani J, Amat-Roldan I, Gratacos E. Technical aspects of fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2011 Jan;46(1):22-32. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2010.10.008. PubMed PMID: 21238635.
- 3) Breyssem L, Debeer A, Claus F, Proesmans M, De Keyzer F, Lewi P, Allegaert K, Smet MH, Deprest J. Cross-sectional study of tracheomegaly in children after fetal tracheal occlusion for severe congenital diaphragmatic hernia. *Radiology*. 2010 Oct;257(1):226-32. doi: 10.1148/radiol.10092388. Epub 2010 Aug 16. PubMed PMID: 20713614.
- 4) Enriquez G, Cadavid L, Garcés-Iñigo E, Castellote A, Piqueras J, Peiró JL, Carreras E. Tracheobronchomegaly following intrauterine tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Radiol*. 2012 Aug;42(8):916-22. doi: 10.1007/s00247-012-2362-x. Epub 2012 May 29. PubMed PMID: 22644455.
- 5) Deprest JA, Gratacos E, Nicolaides K, et al. 2009. Changing perspectives on the perinatal management of isolated congenital diaphragmatic hernia in Europe. *Clin Perinatol* 36(2): 329–347.
- 6) Cortes RA, Keller RL, Townsend T, Harrison MR, Farmer DL, Lee H, Picuch RE, Leonard CH, Hetherington M, Bisgaard R, Nobuhara KK. Survival of severe congenital diaphragmatic hernia has morbid consequences. *J Pediatr Surg*. 2005 Jan; 40(1):36-45; discussion 45-6. PubMed PMID: 15868556.
- 7) Dekoninck P, Gratacos E, Van Mieghem T, Richter J, Lewi P, Ancel AM, Allegaert K, Nicolaides K, Deprest J. Results of fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia and the set up of the randomized controlled TOTAL trial. *Early Hum Dev*. 2011 Sep; 87(9):619-24. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.08.001. PubMed PMID: 21907109.
- 8) Peralta CF, Sbragia L, Corrêa-Silva EP, Young Oh GH, Braga Ade F, Gomes DA, Barini R. [complicações maternas após cirurgias endoscópicas em Medicina fetal]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010 Jun, 32 (6): 260-6. Português. PubMed PMID: 20945010.
- 9) M. R. Harrison, R. L. Keller, S. B. Hawgood et al., “A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 349, no. 20, pp. 1916–1924, 2003.
- 10) Harrison MR, Sydorak RM, Farrell JA, Kitterman JA, Filly RA, Albanese CT. Fetoscopic temporary tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: prelude to a randomized, controlled trial. *J Pediatr Surg*. 2003 Jul; 38(7):1012-20. PubMed PMID: 12861529.
- 11) Jani J, Nicolaides KH, Keller RL, Benachi A, Peralta CF, Favre R, Moreno O, Tibboel D, Lipitz

- S, Eggink A, Vaast P, Allegaert K, Harrison M, Deprest J; Antenatal-CDH-Registry Group. Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 67–71.
- 12) Deprest JA, Flake AW, Gratacos E, Ville Y, Hecher K, Nicolaides K, Johnson MP, Luks FI, Adzick NS, Harrison MR. The making of fetal surgery. *Prenat Diagn.* 2010 Jul; 30(7):653-67. doi: 10.1002/pd.2571. Review. PubMed PMID: 20572114.
- 13) Deprest JA, Evrard VA, Verbeken EK, et al. 2000. Tracheal side effects of endoscopic balloon tracheal occlusion in the fetal lamb model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 92(1): 119–126.
- 14) Rossi AC. Indications and outcomes of intrauterine surgery for fetal malformations. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010 Apr;22(2):159-65. doi: 10.1097/GCO.0b013e3283374ab5. Review. PubMed PMID: 20154616.
- 15) Ruano R, Duarte SA, Pimenta EJ, Takashi E, da Silva MM, Tannuri U, Zugaib M. Comparison between fetal endoscopic tracheal occlusion using a 1.0-mm fetoscope and prenatal expectant management in severe congenital diaphragmatic hernia. *Fetal Diagn Ther.* 2011; 29(1):64-70. doi: 10.1159/000311944. Epub 2010 Apr 10. PubMed PMID: 20389048.
- 16) Walther FJ. Outcome after fetal intervention. *Early Hum Dev.* 2011 Sep ;87(9):581. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.07.005. Epub 2011 Jul 30. PubMed PMID: 21803511.
- 17) Luks FI. New and/or improved aspects of fetal surgery. *Prenat Diagn.* 2011 Mar; 31(3):252-8. doi: 10.1002/pd.2706. Epub 2011 Feb 4. Review. PubMed PMID: 21294135.
- 18) Jani J, Valencia C, Cannie M, Vuckovic A, Sellars M, Nicolaides KH. Tracheal diameter at birth in severe congenital diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Prenat Diagn.* 2011 Jul; 31(7):699-704. doi: 10.1002/pd.2806. Epub 2011 Jun 14. PubMed PMID: 21671461.
- 19) Fayoux P, Hosana G, Devisme L, Deprest J, Jani J, Vaast P, Storme L. Neonatal tracheal changes following in utero fetoscopic balloon tracheal occlusion in severe congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2010 Apr;45(4):687-92. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2009.08.014. PubMed PMID: 20385271.
- 20) Peralta CF, Sbragia L, Bennini JR, de Fátima Assunção Braga A, Sampaio Rousselet M, Machado Rosa IR, Barini R. Fetoscopic endotracheal occlusion for severe isolated diaphragmatic hernia: initial experience from a single clinic in Brazil. *Fetal Diagn Ther.* 2011; 29(1):71-7. doi: 10.1159/000314617. Epub 2011 Feb 3. PubMed PMID: 21325860.
- 21) Jani JC, Nicolaides KH, Gratacós E, Vandercruys H, Deprest JA; FETO Task Group. Fetal lung-to-head ratio in the prediction of survival in severe left-sided diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion (FETO). *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Dec; 195(6):1646-50. Epub

2006 Jun 12.

22) Harrison MR, Mychaliska GB, Albanese CT, Jennings RW, Farrell JA, Hawgood S, Sandberg P, Levine AH, Lobo E, Filly RA. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero IX: fetuses with poor prognosis (liver herniation and low lung-to-head ratio) can be saved by fetoscopic temporary tracheal occlusion. *J Pediatr Surg.* 1998 Jul;33(7):1017-22; discussion 1022-3. PubMed PMID: 9694087.

23) Ruano R, Yoshisaki CT, da Silva MM, Ceccon ME, Grasi MS, Tannuri U, Zugaib M A randomized controlled trial of fetalendoscopic tracheal occlusion versus postnatal management of severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 Jan; 39(1):20-7. doi: 10.1002/uog.10142..

9) Anexos

Anexo1

Apresentação da estratégia de busca		
BASE DE DADOS/DATA	TERMOS UTILIZADOS	Nº DE ESTUDOS
Pub Med* 23/05/2013	Search (((("fetal therapies"[MeSH Terms] OR ("fetal"[All Fields] AND "therapies"[All Fields]) OR "fetal therapies"[All Fields] OR "fetal"[All Fields] AND "therapies"[All Fields]) OR "fetal therapies"[All Fields] OR "Fetal Therapies"[MeSH Terms] OR AND "Therapies"[All Fields]) OR "Fetal Therapies"[All Fields] OR ("fetal"[All Fields] AND "therapies"[All Fields]))) AND (((("Congenital diaphragmatic hernia"[Supplementary Concept] OR "Congenital diaphragmatic hernia"[All Fields] OR "congenital diaphragmatic hernia"[All Fields]) OR (("hernia"[MeSH Terms] OR "hernia"[All Fields]) AND diaphragmatic[All Fields] AND ("congenital"[Subheading] OR "congenital"[All Fields]))) OR (intrauterine therapies[All Fields] OR intrauterine therapy[All Fields]) AND (("Congenital diaphragmatic hernia"[Supplementary Concept] OR "Congenital diaphragmatic hernia"[All Fields] OR "congenital diaphragmatic hernia"[All Fields]) OR ("hernia"[MeSH Terms] OR "hernia"[All Fields]) AND diaphragmatic[All Fields] AND ("congenital"[Subheading] OR "congenital"[All Fields])))))	172
Embase** 29/05/2013	fetal therapy'/exp OR 'fetal therapy' AND hernia AND diaphragmatic AND congenital AND surgery	94
Cochrane*** 09/05/2013	fetoscopy	12
CRD**** 18/06/2013	(fetal therapies) OR (Congenital diaphragmatic hernia):XFU OR (intrauterine therapy):XFU	7
LILACS*****	fetoscopy	4

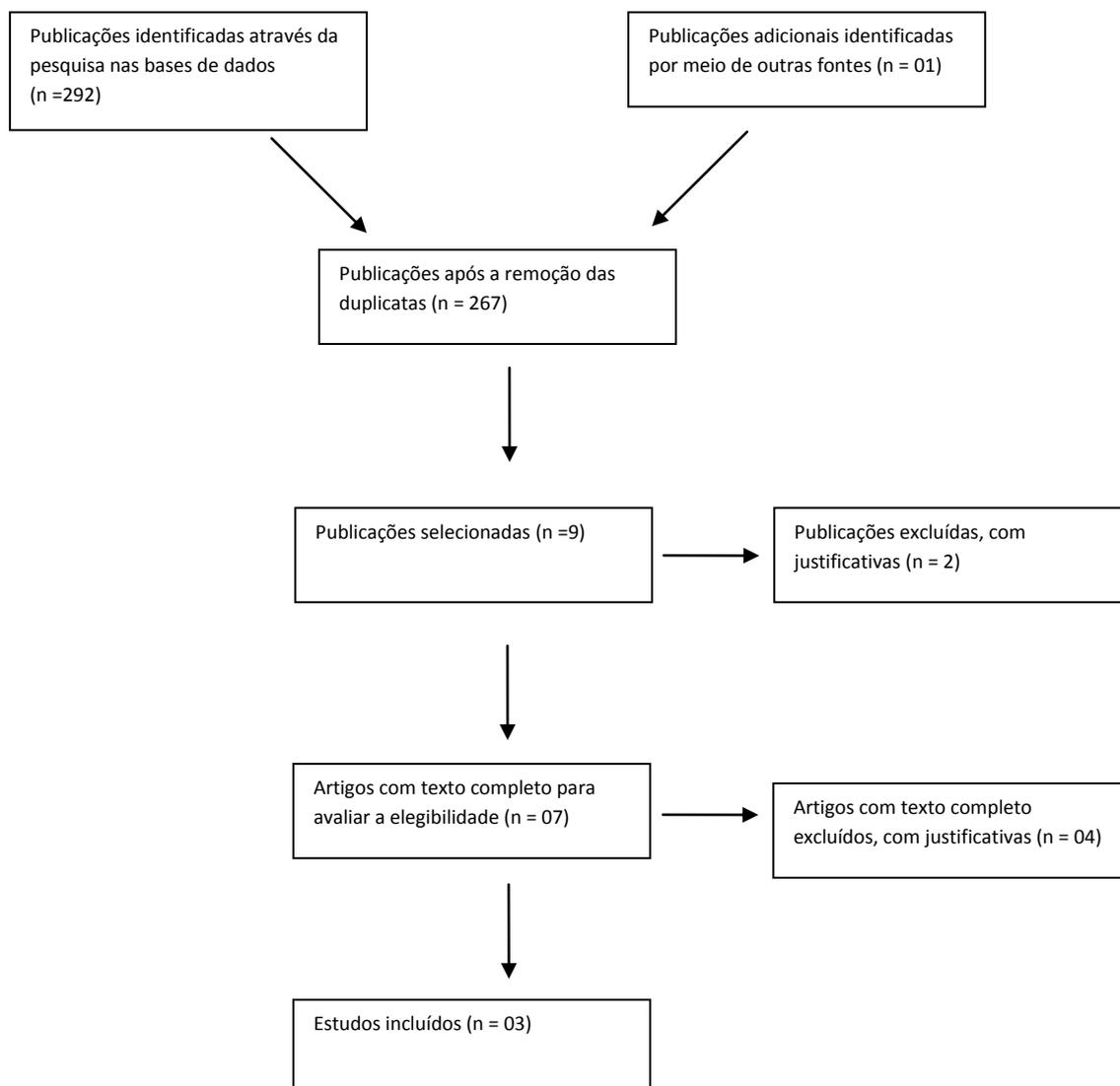
*PubMed - banco de dados bibliográficos dos americano, desenvolvido pelo National Center for Biotechnology Information, NCBI, mantido pela National Library of Medicine, que contém como principal componente o MEDLINE, além de revistas e livros online, principalmente sobre áreas de biomedicina e saúde. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

**The Cochrane Library é uma coleção de fontes de informação de boa evidência em atenção à saúde, em inglês. Inclui as Revisões Sistemáticas da Colaboração Cochrane, em texto completo, além de ensaios clínicos, estudos de avaliação econômica em saúde, informes de avaliação de tecnologias de saúde e revisões sistemáticas resumidas. <http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>

***Embase é uma fonte on-line de respostas biomédicas. Com um banco de dados que cobre a literatura biomédica internacional atualizado. <http://www.embase.com/>

****CRD é parte do National Institute for Health Research (NIHR) e é um departamento da Universidade de York. Ele fornece estudos baseados em informações sobre os efeitos das intervenções de cuidados de saúde e social, através de bases de dados. <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>

*****LILACS é uma base de dados Latino-americana de informações em ciências da saúde. Abrange toda a literatura relativa as ciências da saúde, produzida por autores latino-americanos e publicado nos países da região há 31 anos.

Anexo 2 - Fluxograma da seleção dos estudos

Anexo 3 - Tabela contendo parâmetros sobre como avaliar a qualidade da evidência de ensaios clínicos controlados para terapia *

Parâmetros	M. R. Harrison, R. L. Keller, S. B. Hawgood et al., "A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia, 2003.	Ruano R, Duarte SA, Pimenta EJ, Takashi E, da Silva MM, Tannuri U, Zugaib M. <u>Comparison between fetal endoscopic tracheal occlusion using a 1.0-mm fetoscope and prenatal expectant management in severe congenital diaphragmatic hernia.</u> 2010	Ruano R, Yoshisaki CT, da Silva MM, Cecon ME, Grasi MS, Tannuri U, Zugaib M. A randomized controlled trial of fetal endoscopic tracheal occlusion versus postnatal management of severe isolated congenital diaphragmatic hernia., 2012
O estudo foi randomizado?	S	S	S
A alocação dos pacientes nos grupos foi sigilosa?	NA	NA	NA
Os pacientes foram analisados nos grupos aos quais foram randomizados (a análise foi por intenção de tratar)?	S	S	S
Os pacientes dos dois grupos eram semelhantes com relação a fatores de prognóstico previamente conhecido?	S	S	S
O estudo foi cego?	ND	S	S
Fora a intervenção experimental, os grupos foram tratados igualmente?	S	S	S
As perdas foram significativas?	ND		ND
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento?	S	S	S
Os pacientes do estudo são semelhantes aos de interesse?	S	S	S
Os desfechos apresentados pelo estudo são relevantes clinicamente?	S	S	S
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	S (relata fontes de financiamento)	S (relata fontes de financiamento)	S (relata fontes de financiamento)

- S = sim;
- N = não;
- P = parcialmente
- ND = não disponível – sem informações que permitam avaliação;
- NA = não se aplica.

*Adaptado de GUYATT, G., RENNIE, D. Diretrizes para Utilização de Literatura Médica – Fundamentos para a Prática Clínica da Medicina Baseada em Evidências. Ed. Artmed, 1ª edição, Porto Alegre, 2006.

Anexo 4

RESULTADOS				
AUTOR (ES)		Michael R. Harrison, MD, Roberta L. Keller, MD, Samuel B. Hawgood, MD, Joseph A. Kitterman, MD, L. Per Sandberg, MD, Diana L. Farmer, MD, Hanmin Lee, MD, Roy A. Filly, MD, Jody A. Farrell, MSN, PNP, e Craig T. Albanese	Ruano R. Duarte SA a · Pimenta EJda Takashi E. da Silva MM b · Tannuri U. b · Zugaib M.	R. Ruano, C. T. Yoshisaki, M. M. da Silva, M. E. J. Ceccon, M. S. Grasi, U. Tannuri e M. Zugaib
TIPO DE ESTUDO		ECR	ECR	ECR
TÍTULO		A Randomized Trial of Fetal Endoscopic Tracheal Occlusion for Severe Fetal Congenital Diaphragmatic Hernia Tracheal Occlusion for Severe Fetal Congenital Diaphragmatic Hernia	Comparison between fetal endoscopic tracheal occlusion using a 1.0-mm fetoscope and prenatal expectant management in severe congenital diaphragmatic hernia.	A randomized controlled trial of fetal endoscopic tracheal occlusion versus postnatal management of severe isolated congenital diaphragmatic hernia
PUBLICAÇÃO		N Engl J Med 2003; 349:1916-1924 13 de novembro de 2003 DOI: 10.1056/NEJMo0350	Fetal Diagn Ther 2011; 29:64-70 (DOI: 10.1159/000311944)	Ultrasound Obstet Gynecol 2012; 39: 20–27. DOI: 10.1002/uog.10142
LOCAL		California - EUA	São Paulo - Brasil	São Paulo, Brasil
OBJETIVO		Comparar o tratamento padrão com a intervenção de oclusão traqueal fetal intra-útero.	Comparar a oclusão traqueal fetal endoscópica usando um fetoscópio de 1,0 mm com a conduta expectante pré-natal em hérnia diafragmática grave.	Avaliar a eficácia da oclusão traqueal fetal nos casos graves de Hérnia Diafragmática Congênita comparada com conduta expectante
INCLUSÃO		Os critérios de elegibilidade foram presença de hérnia diafragmática congênita à esquerda, ecocardiograma fetal normal, nenhuma evidência no ultrassom de outras anomalias, cariótipo normal, hérnia de fígado em hemitórax esquerdo, uma relação de pulmão/cabeça abaixo de 1,4, medido entre 22 e 28 semanas de gestação, a idade fetal entre 22 e 28 semanas de gestação, uma gestação única, sem trabalho de parto prematuro e nenhuma contraindicação médica para a anestesia geral ou psicossocial à participação da mãe.	Os critérios de elegibilidade foram, a presença de CDH graves, incluindo a relação de pulmão/cabeça < 1.0 constatado entre 24 e 26 semanas de gestação e herniação do fígado para a cavidade torácica (2/3 da hérnia hepática na cavidade torácica), nenhuma outra anomalia detectável, ecocardiograma fetal normal, cariótipo fetal normal, o diagnóstico pré-natal < 26 semanas, ausência de contraindicação materna à anestesia geral e gestação única.	CDH com nenhuma outra anomalia fetal detectável; cariótipo normal; proporção de pulmão/cabeça <1,0; e, pelo menos um terço do fígado herniado para dentro da cavidade torácica estimada pela ultrassonografia. Outras características através do ultrassom, proporção de pulmão/cabeça, observados / esperados <0,25; observados / esperados volume de pulmonar total <0,35 e índice de vascular pulmonar contralateral <25%.
EXCLUSÃO		Mulheres que não atendiam os critérios	Mulheres que não atendiam os critérios	Mulheres que não atendiam os critérios

POPULAÇÃO	Fetos com HDC diagnosticados intra-útero com relação cabeça/pulmão < 1,4	Mulheres portadoras de fetos que estavam entre 22 e 27 semanas de gestação e que teve do lado esquerdo hérnia diafragmática congênita grave (hérnia de fígado e uma relação de pulmão/cabeça abaixo de 1,4), sem outras anomalias detectáveis.	Fetos com HDC grave isolada (relação cabeça/pulmão razão <1,0) e hérnia de fígado para a cavidade torácica, mas sem outras anomalias detectáveis ao diagnóstico (<26 semanas)	Mulheres com gravidez única, com gestação de 22 a 26 semanas e com fetos com Hérnia Diafragmática Congênita, com relação cabeça/pulmão < 1,0.
TAMANHO (n)		24	34	41
INTERVENÇÃO	Oclusão traqueal fetal com balão destacável	Oclusão Traqueal Percutânea Fetal Endoscópica versus conduta expectante no pré-natal.	Oclusão traqueal fetal endoscópica de hérnia diafragmática congênita grave, utilizando um fetoscópio 1,0 mm versus conduta expectante no pré-natal.	Oclusão traqueal fetal endoscópica de hérnia diafragmática congênita grave, utilizando um fetoscópio 1,0 mm versus conduta expectante no pré-natal.
DESFECHO 1º	Mortalidade	Sobrevida, com a idade de 90 dias.	Sobrevida neonatal até 28 dias após o nascimento.	Sobrevida até os 6 meses de idade.
DESFECHO 2º	Morbidade materna/fetal e Segurança materna	Morbidade materna e neonatal	Presença no pós-parto de hipertensão arterial pulmonar, sobrevivência pós-procedimentos no hospital e complicações materno-obstétricas.	Complicações maternas, hipertensão arterial pulmonar grave pós-natal e tempo necessário para correção cirúrgica do defeito do diafragma.
NÍVEL DE EVIDÊNCIA		2B	2B	1B

RESULTADOS		<p>Mortalidade em 90 dias: taxa de risco de morte associada a oclusão traqueal, em comparação com o tratamento padrão, foi de 1,20 (intervalo de confiança de 95%, 0,29-4,67). Não houve diferença significativa na sobrevida entre as crianças entre o grupo de tratamento padrão e o grupo intervenção, se os dados analisados com o tratamento real (10 de 13 crianças, ou 77%, sobreviveu, contra 8 de 11, ou 73 %, P = 1,00) ou o tratamento atribuído (8 de 11 ou 73 %, contra 10 de 13, ou 77 %, P = 1,00).</p> <p>Morbidade fetal: taxas de complicações respiratórias e gastrointestinais entre os sobreviventes, sem diferença significativa entre os grupos. Não visualizado déficit neurológico. Morbidade materna: as 11 mulheres que se submeteram a oclusão traqueal fetal tiveram ruptura prematura das membranas, em comparação com 3 de 13 mulheres (23 %) que receberam o tratamento padrão (P <0,001)</p>	<p>Sobrevida neonatal: grupo feto, 9/17 (52,9%), grupo controle, 1/18 (5,6%), p < 0,01. Hipertensão pulmonar arterial severa: grupo feto, 8/17 (47,2%), grupo controle, 16/18 (88,9%), p 0,01. Reparação cirúrgica pós-natal: grupo intervenção, 11/17 (64,7%), grupo controle, 4/18 (22,2%), p 0,02. Morbidade materna: ruptura prematura das membranas ovulares antes do nascimento e antes de 37 semanas de gestação, grupo feto, 6/17 (35,3%), grupo controle, 5/18 (27,8%), p 0,78, parto extremamente prematuro, antes de 32 semanas de gestação, grupo intervenção, 3/17 (17,7%), grupo controle, 2/18 (11,1%), p 0,66, descolamento prematuro de placenta, grupo intervenção, 1/17 (5,9%), grupo controle, 0/18 (0%), p 1,00.</p>	<p>Sobrevida até 6 meses: 10/20 (50,0%) neonatos no grupo intervenção sobreviveram, enquanto 1/21 (4,8%) no grupo controle sobreviveu (p <0,01; RR, 10,5 (95% IC, 1,5-74,7). As taxas de sobrevida de HDC a esquerda e de HDC a direita no grupo de intervenção foram de 8/15 (53,3%) e 2/5 (40,0%), respectivamente (p = 0,38). Nos casos HDC a esquerda, a taxa de da sobrevida no grupo intervenção vs grupo controle foi de, 53,3% vs 6,7%, p <0,01; a RR, 8,0 O (IC, de 1,1-56,3 95%). Nos casos do lado direito, o grupo intervenção vs o grupo controle foi de 40,0% vs 0%, p = 0,08; RR, 5,8 (95% IC, 0,3 - 99,2). Complicações maternas: parto prematuro < 37 semanas ocorreu em 10 (50,0%) no grupo intervenção e em 6 (28,6%) no grupo controle. Parto prematuro < 32 semanas ocorreu em 3 (15%) e nenhum no outro grupo. Em relação ao desfecho ruptura prematura de membranas < 37 semanas, no grupo intervenção 7 mulheres (35,5%) e grupo controle 5 mulheres (23,8%). Ruptura prematura de membranas < 32 semanas, grupo controle 4 mulheres (20,0%) e grupo controle 2 (9,5%).</p>
LIMITAÇÕES DO ESTUDO		<p>Atendimento em hospital terciário com UTI neonatal que pode ter influenciado na taxa de sobrevivência. O momento da oclusão fetal foi baseado em estudos com animais, não há uma definição da duração e período correto em seres humanos. Orientação do Conselho de Monitoramento para encerramento antecipado do estudo. Duas mulheres aleatoriamente designadas para grupo intervenção não aceitaram e ficaram no grupo controle, houve uma apresentação dos dados diferenciada, considerando tratamento real e designado.</p>	<p>Inclusão de fetos com LHR menor que 1,0. Inclusão de fetos com HDC direita e esquerda, pois, a taxa de sobrevivência varia, sendo menor para HDC direita.</p>	<p>Crítérios de elegibilidade restritivos com a inclusão de fetos com relação pulmão/cabeça <1,0, não utilização da lateralidade da HDC para estratificar os grupos, remoção do balão destacável junto ao parto, alguns estudos sugerem a remoção pelo menos 24 horas antes do parto.</p>