

# Tratamento das malformações fetais intraútero

## *Intrauterine fetal abnormalities therapy*

### Revisão

#### Palavras-chave

Anormalidades congênicas/cirurgia  
Feto/anormalidades  
Feto/cirurgia  
Fetoscopia

#### Keywords

Congenital abnormalities/surgery  
Fetus/abnormalities  
Fetus/surgery  
Fetoscopy

### Resumo

Aproximadamente 1% das gestações apresenta anomalias estruturais. Durante as últimas três décadas, vários estudos experimentais em animais de grande porte associados ao avanço tecnológico dos equipamentos de imagem diagnóstica e de fetoscopia permitiram grande evolução no conhecimento da fisiopatologia de vários defeitos congênitos. Tais conhecimentos aplicados na correção intraútero das anomalias transformaram a história natural de muitas doenças que passaram do óbito para um considerável número de sobreviventes. Intervenção fetal, como a cirurgia fetal aberta, pode ser indicada na meningomielocele ou na malformação adenomatoide cística congênita e no teratoma sacrococcígeo, que levam à hidropsia fetal secundária. Além disso, procedimentos minimamente invasivos utilizando fetoscópios podem ter aplicação na hérnia diafragmática congênita, nas transfusões feto-fetais, na gravidez gemelar com feto acárdico, na válvula de uretra posterior e na hipoplasia de câmaras cardíacas com bons resultados. Embora cirurgia fetal aberta e procedimentos minimamente invasivos ainda sejam experimentais e necessitem ser plenamente validados, o diagnóstico ecográfico correto e o encaminhamento da paciente para centros terciários com atendimento multidisciplinar de medicina fetal permitem oferecer aumento da sobrevivência de muitas doenças congênicas de evolução fatal.

### Abstract

About 1% of all pregnancies present structural anomalies. During the last three decades, various experimental studies in large animals, associated with the technological advance of diagnostic imaging and fetoscopy equipment, have led to great progress in the knowledge of the pathophysiology of various congenital defects. Such knowledge applied to intrauterine correction of abnormalities has transformed the natural history of several previously fatal diseases, leading to a considerable number of survivors. Fetal intervention, such as open fetal surgery, may be indicated in meningomyelocele or in congenital cystic adenomatoid malformation, and in sacrococcygeal teratoma, which lead to secondary fetal hydropsy. Besides, minimally invasive procedures using fetoscopy may have application in congenital diaphragmatic hernia, in feto-fetal transfusion, in twin pregnancies with an acardiac fetus, in the posterior urethral valve, and in hypoplasia of the cardiac chambers, with good results. Even though open fetal surgery and minimally invasive procedures are still experimental and still need to be fully validated, a correct echographic diagnosis and the patient's referral to tertiary centers providing multidisciplinary fetal care contribute to the survival of fetuses with congenital diseases of usually fatal evolution.

#### Correspondência:

Laurenço Sbragia  
Divisão de Cirurgia Pediátrica do Departamento de Cirurgia e Anatomia  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da  
Universidade de São Paulo  
Avenida Bandeirantes, 3.900 – Monte Alegre  
CEP 14049-900 – Ribeirão Preto (SP), Brasil  
E-mail: sbragia@fmp.usp.br

#### Recebido

2/12/09

#### Aceito com modificações

18/12/09

Divisão de Cirurgia Pediátrica do Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

<sup>1</sup> Professor da Divisão de Cirurgia Pediátrica do Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

## Introdução

A presença de um defeito congênito grave é uma fatalidade pessoal e familiar que acarreta alto custo social e econômico para o país. O risco de ocorrer uma anomalia cromossômica ou uma anomalia estrutural varia entre 0,5 e 2% do total das gestações<sup>1</sup>. A grande maioria dos defeitos congênitos deve ser corrigida ao nascimento, e a indicação para intervenção fetal vai depender da idade gestacional ao diagnóstico, da presença de defeitos associados e das condições maternas. Os defeitos congênitos que são passíveis de tratamento fetal podem ser realizados de modo clássico, por cirurgia materno-fetal aberta, ou de modo minimamente invasivo, por meio de fetoscopia<sup>2</sup>.

A cirurgia fetal aberta está experimentalmente indicada na meningocele ou nos defeitos que ocasionam hidropsia fetal secundária, como na malformação adenomatoide cística congênita (MACC), quando ocorre compressão cardíaca, ou no teratoma sacrococcígeo (TSC), quando ocorre sangramento tumoral<sup>3-5</sup>.

A intervenção fetal minimamente invasiva está indicada na gravidez de gêmeos monozigóticos portadores de transfusão feto-fetal, nos gemelares com um dos fetos acárdicos<sup>6</sup>, na hérnia diafragmática congênita<sup>7</sup>, nas uropatias obstrutivas bilaterais e na nas cardiopatias que levam à hipoplasia das câmaras cardíacas.

O EXIT (do inglês ex-utero intrapartum treatment) é um procedimento indicado quando ocorre tumor cervical gigante. O feto é entubado na cesariana antes que o cordão umbilical seja cortado, o que assegura a permeabilidade das vias aéreas do neonato durante o parto, a fim de evitar insuficiência respiratória aguda e óbito ao nascimento<sup>8</sup>.

## Cirurgia fetal aberta

O desenvolvimento da cirurgia intrauterina ocorreu no início da década de 1980 na Universidade da Califórnia em São Francisco (UCSF), Estados Unidos. A base dos princípios cirúrgicos ocorreu em modelos animais de grande porte, em que foi possível compreender a fisiopatologia de vários defeitos congênitos e o potencial da correção fetal. Tais princípios permitiram o aprimoramento do diagnóstico ecográfico pré-natal, a determinação da história natural do defeito, a criação de critérios de seleção para intervenção fetal, além da qualificação das técnicas anestésicas, tocolíticas e cirúrgicas que culminaram na realização da cirurgia fetal em humanos<sup>9-11</sup>.

A experiência inicial na UCSF para o tratamento da correção fetal da hérnia diafragmática congênita (HDC) utilizando histerotomia aberta permitiu concluir que a via para a correção fetal era possível, porém acarretava uma considerável morbidade materna e uma alta mortalidade fetal relacionada ao trabalho de parto prematuro<sup>12</sup>.

Dados obstétricos permitiram concluir que o risco de morte para a gestante submetida à cirurgia fetal era o mesmo que o risco de uma cesariana. Parâmetros fetais permitiram concluir que o risco era dependente do tipo de defeito congênito, e que a maior causa de óbito fetal estava relacionada à ruptura prematura das membranas amnióticas. Além disso, nenhuma gestante teve sua vida fértil comprometida após a cirurgia fetal, com índice de fertilidade de 100% para as pacientes que tentaram nova gravidez. De 45 pacientes operadas, não se evidenciou óbito materno, e 35 delas mantiveram a fertilidade e novas gestações após o procedimento inicial; as demais não desejaram nova gravidez<sup>13</sup>.

Nos Estados Unidos, o National Institute of Health (NIH) restringe a indicação de cirurgia fetal aberta em alguns centros universitários no estudo multicêntrico denominado Management of Myelomeningocele Study (MOMS) quando a gravidez está entre 20 e 25 semanas para correção da meningocele, ou em casos raros de massas tumorais que levam a xx hidropsia intraútero. Entre os casos de meningocele, a correção fetal pode levar à diminuição da hidrocefalia e à redução da necessidade de uso da válvula de derivação ventrículo-peritoneal no período neonatal, além da chance de poder ganhar algum nível funcional da lesão medular.

Nos defeitos que levam à hidropsia fetal secundária, como a MACC e o TSC, há necessidade de pesar o risco e o benefício entre a antecipação do parto que pode ocorrer próximo da prematuridade extrema (>26 a 28 semanas) e a possibilidade da intervenção fetal (<26 semanas).

## Cirurgia fetal aberta para correção da meningocele

Disrafismo é um defeito no desenvolvimento do tubo neural, que se manifesta como uma falha na fusão completa dos arcos vertebrais da coluna espinhal, levando a um crescimento displásico da medula e das meninges. Dentre as várias formas de apresentação do disrafismo, encontra-se a espinha bífida, a meningocele e a meningocele (MM)<sup>14</sup>.

Essa anomalia congênita está associada a graves deficiências, incluindo deficiências motoras nos seus mais variados graus, deformidades esqueléticas, incontinência vesical e intestinal, deficiências sensitivas abaixo do nível da lesão, além de disfunção sexual. A hidrocefalia, considerada a mais grave alteração, ocorre secundariamente à malformação de Arnold-Chiari (AC), que consiste numa anomalia complexa da fossa posterior, caracterizada por herniação permanente do bulbo e do cerebelo através do forame magno passando para o canal espinhal cervical.

A hidrocefalia apresenta graus variáveis de retardo neuropsicomotor, decorrentes, em parte, da gravidade das

lesões que acometem a medula espinhal antes do nascimento, e, em parte, do aumento da pressão intracraniana<sup>15,16</sup>. Como consequência, os pacientes nascidos com MM apresentam longevidade média para menos de 40 anos e um considerável decréscimo na sua qualidade de vida<sup>17</sup>.

Até o presente momento, sabe-se que a correção intraútero da MM em humanos pode reverter o AC, com o potencial de limitar a progressão da hidrocefalia, reduzindo a utilização de derivações ventrículo-peritoneais (DVP) e as consequentes complicações pelo uso prolongado do cateter de DVP. No entanto, a cirurgia para correção fetal da MM, por sua peculiaridade técnica, apresenta riscos materno-fetais inerentes, tais como complicações operatórias, trabalho de parto prematuro, corioamnionite, ruptura de membranas uterinas, ruptura uterina, efeitos colaterais dos tocolíticos e necessidade de partos cesáreos para todas as gestações subsequentes<sup>18,19</sup>.

A MM resulta de um defeito no fechamento da porção posterior do tubo neural, durante a quarta semana de gestação, durante o processo de neurulação – processo que se completa por volta do 30º dia de gestação. De acordo com a hipótese “two-hit theory” proposta por Heffez et al.<sup>20,21</sup>, o evento primário que leva à exposição de elementos neurais causa um desenvolvimento defeituoso da medula espinhal, mielodisplasia, enquanto um evento secundário, determinando erosão e necrose da região exposta, leva a danos crescentes com o progredir da gestação<sup>10,20,21</sup>.

Essa hipótese é confirmada por observações de que a lesão neural adquirida durante a vida fetal é agravada por traumas mecânicos ou pela toxicidade química do líquido amniótico<sup>22</sup>. Embora o feto apresente alta capacidade de reparação tecidual, a cicatrização do defeito disráfico não ocorre *in utero*, só ocorrendo efetivamente após o nascimento<sup>23</sup>. É o evento secundário acima mencionado que pode ser prevenido ou até mesmo revertido por meio de uma intervenção cirúrgica fetal.

A incidência de MM é de aproximadamente 1 para cada 1.000 nascidos vivos<sup>24,25</sup>. O diagnóstico fetal é usualmente realizado por meio da ecografia ou da ressonância magnética no exame pré-natal de rotina, e a MM já pode ser identificada a partir da 16ª semana de gestação<sup>26</sup>.

A correção cirúrgica neonatal é o único tratamento disponível para os portadores de MM. No entanto, pela gravidade do defeito do tubo neural, a cirurgia não tem se mostrado eficiente no sentido de evitar as sequelas neurológicas que exigem cuidados especiais para as crianças acometidas e as grandes despesas com acompanhamento médico.

Em 1985, o cálculo dos custos no cuidado das pessoas com MM chegou a exceder 200 milhões de dólares por ano somente nos Estados Unidos<sup>27</sup>. Além disso, mesmo com o tratamento cirúrgico padrão, aproximadamente 14% dos neonatos com o defeito não sobrevivem além dos 5 anos de idade, elevando-se essa mortalidade para em

torno de 35% naqueles com disfunção do tronco cerebral secundária à malformação de AC<sup>28</sup>.

Diversos modelos experimentais vêm sendo desenvolvidos para estudar a MM fetal. Inicialmente, procurou-se estudar os mecanismos de trauma que ocorrem secundariamente à exposição intraútero das meninges. As possíveis etiologias que emergiram desses estudos pioneiros incluem: injúria química provocada pelo líquido amniótico, trauma mecânico direto à medula espinhal e trauma através da pressão hidrodinâmica do líquido céfalo-raquidiano (LCR) no espaço subaracnóideo<sup>29</sup>.

Esse foi o primeiro experimento em animais de grande porte demonstrando ser factível a criação e correção intraútero de MM. Tais descobertas reforçaram a hipótese de que o meio uterino tem um papel significativo na destruição do tecido neural, e que o reparo intraútero do defeito pode permitir a preservação funcional neurológica<sup>22</sup>.

Perspectivas para o tratamento minimamente invasivo para a correção da MM vêm sendo desenvolvidas em modelos de ovelhas e podem trazer subsídios para diminuir o trauma cirúrgico da cirurgia fetal aberta<sup>30</sup>.

Embora a correção da MM fetal seja factível e mostre alguns aspectos promissores relevante ao dano medular e à diminuição do uso de DVP, os resultados ainda necessitam ser validados até que seja admitida como alternativa terapêutica cirúrgica, quando comparada à correção neonatal convencional.

## Cirurgia minimamente invasiva com fetoscópio

### FETO (fetoscopic tracheal occlusion) para hérnia diafrágica congênita

Hérnia diafrágica congênita (HDC) é um defeito da embriogênese diafrágica que acomete aproximadamente 1:2.500 nascidos vivos e constitui 8% das principais anomalias congênitas<sup>31</sup>.

Descrita por Bochdaleck em 1848, a HDC ocorre por um defeito do fechamento do forame posterolateral do diafragma, com a passagem de órgãos abdominais para interior do tórax. A herniação dos órgãos abdominais age como uma lesão expansiva, comprimindo o pulmão e levando à hipoplasia e ao defeito da maturação pulmonar<sup>32</sup>.

A mortalidade da HDC varia de 32 a 62%. No entanto, estima-se que aproximadamente 1 em 2.000 concepções não chegam a termo por complicações associadas e que, apesar dos recentes avanços na terapêutica da HDC e de suas complicações, a mortalidade permanece alta como decorrência da hipoplasia e hipertensão pulmonares (HP)<sup>33,34</sup>.

As possibilidades terapêuticas para a HDC consistem em tratamentos pré, peri e pós-natais e envolvem o ato cirúrgico seguido de prévio tratamento clínico, que nos

casos graves podem utilizar surfactante pulmonar, ventiladores de alta frequência e oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) para tentar minimizar a gravidade da HP associada<sup>35</sup>.

Novas técnicas vêm sendo desenvolvidas com o intuito de promover o crescimento do pulmão intraútero e diminuir a mortalidade neonatal da HDC; dentre elas, encontra-se a oclusão da traqueia fetal (OT)<sup>36</sup>. Estudos experimentais de OT demonstraram que a incapacidade do efluxo de líquido intratraqueal fetal promovia crescimento do parênquima pulmonar fetal<sup>37</sup> com diminuição das artérias pulmonares<sup>38,39</sup>. A redução da impedância ao fluxo sanguíneo observada em ovelhas com HDC sugeriu que haveria a possibilidade de reversão na hipertensão pulmonar. Dessa forma, a OT pareceu reduzir a resistência vascular, acelerando o crescimento capilar e alveolar, revertendo as alterações nos vasos pulmonares da HDC<sup>40</sup>.

A odisséia para a melhora do crescimento pulmonar se iniciou com a cirurgia fetal aberta, que demonstrou ser inviável dada a sua alta mortalidade decorrente do dobramento dos vasos do cordão umbilical. Essa situação foi identificada após o retorno do fígado, que estava posicionado inicialmente dentro do tórax para o abdome fetal. A seguir, ainda com cirurgia aberta, introduziu-se o conceito de OT com clip metálico aplicado externamente à traqueia. Essa intervenção era muito traumática para o feto e causava muitas complicações neonatais. O mesmo procedimento passou a ser feito por via laparoscópica e foi denominado FETENDO; posteriormente, a OT com clip externo foi substituída pela colocação de um balão de silicone intratraqueal.

Tanto para a retirada do clip quanto para a colocação do balão intratraqueal, foi necessária a criação de uma estratégia que consistia em realizar a cesariana com grampeadores de fios absorvíveis, retirar parcialmente o feto do útero, aproximadamente até a região epigástrica, realizar a retirada cirúrgica do clip (posteriormente do balão), realizar uma entubação traqueal segura, seguido da ligadura do cordão umbilical do nascimento. Tal procedimento recebeu o nome de EXIT e tem papel fundamental na conduta de tumores cervicais gigantes que comprimem as vias aéreas<sup>41</sup>.

FETENDO foi abandonado pela alta incidência de rotura prematura de membranas, e seu insucesso foi imputado à qualidade dos instrumentos laparoscópicos, pois não havia óticas de pequeno calibre. Com o aperfeiçoamento e a qualificação dos instrumentos laparoscópicos, que ocorreu na Universidade Católica de Leuven, Bélgica, foi possível a colocação do mesmo balão com material minimamente invasivo; o procedimento foi denominado FETO (do inglês “fetoscopic tracheal occlusion”)<sup>42</sup>.

A evolução do método para a OT fetal proporcionou o aprimoramento do diagnóstico ecográfico pré-natal,

que quantificou o grau de hipoplasia pulmonar pela medida da relação entre a área pulmonar e a circunferência craniana, ou lung to head ratio (LHR)<sup>43</sup>, e pela posição hepática intra-torácica<sup>44</sup>. Consequentemente, fetos portadores de HDC com LHR < 1,0 e fígado dentro do tórax (liver up) apresentam mínima possibilidade de sobrevivência.

A indicação de FETO, realizado entre a 26<sup>a</sup> e a 28<sup>a</sup> semanas e retirado com 34 semanas, é restrito ao LHR menor que 1,0, associado à presença do fígado dentro do tórax (liver up). Esses critérios aumentaram a sobrevivência dos fetos com HDC em 50%<sup>45</sup>.

Embora a indicação de FETO tenha aumentado a sobrevivência de fetos com HDC, ainda não se tornou um procedimento padrão para o tratamento do defeito. A combinação de estratégias pré e pós-natais, especialmente a qualificação da ventilação neonatal e a melhor compreensão dos mecanismos de crescimento pulmonar, poderão validar melhor o método de intervenção fetal, quando comparado ao tratamento neonatal exclusivo dos bebês com esse defeito.

#### ■ Fetoscopia para transfusão feto fetal

A gravidez gemelar apresenta maior risco de morbidade e mortalidade que a gravidez única, especialmente nas monocoriônicas<sup>46</sup>. A frequência de gêmeos monozigóticos é constante ao redor do mundo e acomete aproximadamente 3,5 por gestações. Nos Estados Unidos, acomete 1 a cada 85 gestações, sendo 70% dizigóticas e 30% monozigóticas<sup>47</sup>.

Gestação monocoriônica necessita de muita atenção no diagnóstico ecográfico pré-natal, especialmente no primeiro trimestre, pelo risco de desenvolvimento da síndrome de transfusão feto fetal, ou TTTS (do inglês “twin twin transfusion syndrome”)<sup>48</sup>. A TTTS afeta cerca de 10 a 15% de gêmeos monozigóticos. A rede de comunicação entre os vasos placentários, que causa alteração de fluxo sanguíneo de um feto (doador) para o outro (receptor), é a principal causa de TTTS<sup>49,50</sup>.

O feto doador se apresenta hipovolêmico, oligúrico, com graus variados de restrição de crescimento e com oligodrâmnio, enquanto o feto receptor se apresenta hipervolêmico, chegando à hidropsia, poliúrico e com polidrâmnio; portanto, o diagnóstico de TTTS é realizado pela discordância entre o volume das cavidades ao exame ecográfico pré-natal, e sua gravidade pode ser classificada em vários estágios<sup>51</sup>.

TTTS está associada a um risco maior de aborto e morte perinatal. Se não tratada, pode chegar a 90% de óbito ou ocasionar sequelas graves ao nascimento. A morbidade entre os sobreviventes incluem cardiomiopatia, insuficiência renal e sequelas neurológicas, especialmente se um dos gêmeos evoluiu para o óbito<sup>47</sup>.



O tratamento convencional para TTTS com a utilização da amniorredução agressiva tem apresentado taxas de sobrevivência muito variadas, pois os dados são na sua maioria estudos retrospectivos, com grande variação das idades gestacionais ao tratamento<sup>52</sup>. Além do mais, não é conhecido o mecanismo de como a amniorredução pode melhorar a TTTS. Contudo, é sabido que a gravidade da TTTS e a idade gestacional do diagnóstico têm profundo impacto na sobrevivência; ou seja, quanto mais precoce o diagnóstico, pior o prognóstico<sup>53</sup>.

O tratamento fetoscópico com laser, promovendo a ablação das anastomoses vasculares, é o melhor tratamento disponível<sup>54</sup>, e os resultados vêm demonstrando que há superioridade da técnica em relação à amniorredução, especialmente nos casos de diagnóstico mais precoce<sup>7</sup>.

### ■ Fetoscopia para feto gemelar acárdico

Gravidez gemelar com feto acárdico é outra rara indicação de tratamento fetoscópico com laser. Feto acárdico incide em 1 a cada 35.000 gestações e ocorre somente nos gêmeos monocoriônicos<sup>55</sup>. O feto acárdico é sempre deformado, com alterações da coluna e craniana e, especialmente a partir do primeiro trimestre, pode ocorrer o fenômeno de TRAP (do inglês “twin reversed arterial perfusion”).

A sequência do TRAP pode ser explicada da seguinte maneira: o sangue desoxigenado do feto normal vai do coração para a placenta pelas artérias umbilicais, uma anastomose artério-arterial da placenta envia esse sangue pobre em oxigênio de modo retrógrado para as artérias umbilicais do feto acárdico, entrando no corpo do feto pelas artérias hipogástricas. A completa hipo-oxigenação sanguínea continua fluindo de modo retrógrado da parte superior corporal, e retorna para a placenta pelas veias umbilicais. Uma anastomose veno-venosa placentária completa a circulação de volta para o gemelar, como se fosse uma bomba de pressão<sup>47</sup>. O diagnóstico de TRAP pode ser feito com auxílio da doplervelocimetria, sendo possível identificar a direção retrógrada do fluxo do feto acárdico<sup>56</sup>.

O tratamento pode ser realizado por radioablação do cordão umbilical fetal<sup>57</sup> ou por fetoscopia a laser, que aumentou a sobrevivência do feto normal em 80%, com 67% das gestações chegando ao termo<sup>58</sup>.

### ■ Fetoscopia para correção de obstrução urinária fetal

A incidência de uropatia obstrutiva fetal é ao redor de 1 para cada 800 gestações<sup>59</sup>. Pouco se avançou na conduta da uropatias obstrutivas fetais, especialmente as inferiores, que levam secundariamente ao comprometimento renal bilateral.

A associação de anormalidades cromossômicas às uropatias obstrutivas varia entre 8 e 23%<sup>60</sup>. A hipoplasia pulmonar e a prematuridade são as maiores causas de mortalidade na

uropatia obstrutiva fetal bilateral devido ao oligodrômio e, às vezes, pela distensão do diafragma fetal causado pela vias nas urinárias que impede o crescimento pulmonar. A mortalidade na válvula de uretra posterior (VUP) é de 45% e, quando somada a outras causas de obstrução do trato urinário inferior, pode chegar a 95%<sup>61-63</sup>.

O diagnóstico ecográfico fetal da obstrução pode ser feito tão precocemente quanto na 16ª semana de idade gestacional e, uma vez diagnosticados a bilateralidade, o hidrômio e os aspectos ecográficos do parênquima renal<sup>64</sup>, pode ser indicada a punção seriada da bexiga fetal para avaliar a função renal e seu grau de comprometimento<sup>65</sup>. Diminuição da reabsorção de solutos, aumento do catabolismo proteico, aumento da perda de substâncias e o grau de hipertonicidade da urina fetal estão positivamente ligados ao grau de comprometimento histológico renal<sup>66,67</sup>.

Situações em que o diagnóstico é precoce e há mudança na ecogenicidade do parênquima renal, com piora da função da bioquímica urinária renal, são passíveis de derivação vesicoamniótica, no sentido de preservar a função renal pós-natal<sup>68</sup>.

A maior experiência de correção de fetal da VUP fetal é do Instituto para o Diagnóstico e Terapia Fetal de Tampa, na Flórida, Estados Unidos. A indicação da ablação com laser da válvula de uretra por fetoscopia está indicada nos casos precoces de perda da função renal<sup>68</sup>.

A obstrução urinária fetal continua sendo um grande desafio para os perinatologistas. As dificuldades tanto em estabelecer o diagnóstico correto quanto em saber o grau de comprometimento renal que se relacione adequadamente à função neonatal ainda precisam ser mais bem elucidados.

Atualmente está sendo desenvolvido um estudo randomizado controlado denominado Percutaneous Lower Urinary Tract Obstruction (PLUTO), que avaliará os marcadores bioquímicos urinários fetais para correlacionar com as funções pós-natais, podendo estabelecer o real papel da derivação urinária fetal<sup>69</sup>.

### ■ Fetoscopia para dilatação valvular aórtica ou pulmonar fetal

Fetos com defeitos cardíacos que evoluem para hipoplasia de câmara cardíaca direita ou esquerda têm sobrevivência de 60% em cinco anos<sup>70</sup>. A valvuloplastia fetal pode ser indicada na doença cardíaca progressiva de mau prognóstico, como na estenose aórtica grave, na síndrome da hipoplasia cardíaca esquerda com septo atrial intacto ou restritivo, e na atresia pulmonar com septo ventricular intacto. Nesse último defeito, é teoricamente possível que a descompressão fetal com um ventrículo razoável e fístula pode resultar na sua regressão antes do nascimento, permitindo a circulação nos dois ventrículos<sup>71</sup>.

Na estenose aórtica, o objetivo do tratamento visa insuflar um balão através do anel aórtico, causando dilatação para que haja melhor ejeção do fluxo sanguínea pela válvula<sup>72</sup>. Na hipoplasia cardíaca esquerda com septo atrial intacto ou restritivo, Marshal et al. demonstraram que a criação de uma septostomia  $\geq 3$  mm foi associada a uma melhor oxigenação neonatal e com menor necessidade de cirurgia de urgência, mas a intervenção fetal não aumentou a sobrevivência deste defeito<sup>73</sup>.

No Reino Unido, o National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) possui o guia para intervenção cardíaca fetal. O aperfeiçoamento das técnicas de punção cardíaca fetal e a qualificação permitem acreditar que a intervenção cardíaca fetal é uma fronteira nova e possui

boas perspectivas para casos selecionados nas hipoplasias de câmaras cardíacas<sup>74</sup>.

Nos últimos 30 anos, o avanço na intervenção fetal tem permitido aumento na sobrevivência de portadores de várias anomalias congênitas. Muitas dessas intervenções ainda são consideradas procedimentos experimentais e há necessidade de casuísticas maiores e estudos randomizados para validar a aplicação definitiva desses novos tratamentos. Pacientes com diagnóstico pré-natal de defeitos e são passíveis de intervenção devem ser encaminhados a centros terciários de medicina fetal onde haja acompanhamento multidisciplinar com especialistas habilitados, a fim de que se possa prover o melhor tratamento a mãe e ao feto.

## Referências

- Baird PA, Anderson TW, Newcombe HB, Lowry RB. Genetic disorders in children and young adults: a population study. *Am J Hum Genet.* 1988;42(5):677-93.
- Albanese CT, Harrison MR. Surgical treatment for fetal disease. The state of the art. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;847:74-85.
- Hirose S, Meuli-Simmen C, Meuli M. Fetal surgery for myelomeningocele: panacea or peril? *World J Surg.* 2003;27(1):87-94.
- Adzick NS. Fetal cystic adenomatoid malformation of the lung: diagnosis, perinatal management, and outcome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;6(4):247-52.
- Graf JL, Albanese CT, Jennings RW, Farrell JA, Harrison MR. Successful fetal sacrococcygeal teratoma resection in a hydropic fetus. *J Pediatr Surg.* 2000;35(10):1489-91.
- Doné E, Gucciardo L, Van Mieghem T, Jani J, Cannie M, Van Schoubroeck D, et al. Prenatal diagnosis, prediction of outcome and in utero therapy of isolated congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn.* 2008;28(7):581-91.
- Lewi L, Jani J, Deprest J. Invasive antenatal interventions in complicated multiple pregnancies. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2005;32(1):105-26.
- Liechty KW, Crombleholme TM. Management of fetal airway obstruction. *Semin Perinatol.* 1999;23(6):496-506.
- Michejda M. Intrauterine treatment of spina bifida: primate model. *Z Kinderchir.* 1984;39(4):259-61.
- Meuli M, Meuli-Simmen C, Yingling CD, Hutchins GM, McBiles-Hoffman K, Harrison MR, et al. Creation of myelomeningocele in utero: a model of functional damage from spinal cord exposure in fetal sheep. *J Pediatr Surg.* 1995;30(7):1028-32.
- Jancelewicz T, Harrison MR. A history of fetal surgery. *Clin Perinatol.* 2009;36(2):227-36.
- Sydorak RM, Harrison MR. Congenital diaphragmatic hernia: advances in prenatal therapy. *World J Surg.* 2003;27(1):68-76.
- Farrell JA, Albanese CT, Jennings RW, Kilpatrick SJ, Bratton BJ, Harrison MR. Maternal fertility is not affected by fetal surgery. *Fetal Diagn Ther.* 1999;14(3):190-2.
- Osaka K, Tanimura T, Hirayama A, Matsumoto S. Myelomeningocele before birth. *J Neurosurg.* 1978;49(5):711-24.
- Stark GD, Baker GC. The neurological involvement of lower limbs in myelomeningocele. *Dev Med Child Neurol.* 1967;9(6):732-44.
- Stark GD, Drummond M. Spinal cord lesion in myelomeningocele. *Dev Med Child Neurol.* 1971;13(6):1-14.
- Dillon CM, Davis BE, Duguay S, Seidel KD, Shurtleff DB. Longevity of patients born with myelomeningocele. *Eur J Pediatr Surg.* 2000;10 Suppl 1:33-4.
- Bruner JP, Tulipan N, Paschall RL, Boehm FH, Walsh WF, Silva SR, et al. Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. *JAMA.* 1999;282(19):1819-25.
- Walsh DS, Adzick NS, Sutton LN, Johnson MP. The Rationale for in utero repair of myelomeningocele. *Fetal Diagn Ther.* 2001;16(5):312-22.
- Heffez DS, Aryanpur J, Hutchins GM, Freeman JM. The paralysis associated with myelomeningocele: clinical and experimental data implicating a preventable cord injury. *Neurosurgery.* 1990;26(6):987-92.
- Heffez DS, Aryanpur J, Rotellini NA, Hutchins GM, Freeman JM. Intrauterine repair of experimental surgically created dysraphism. *Neurosurgery.* 1993;32(6):1005-10.
- Drewek MJ, Bruner JP, Whetsell WO, Tulipan N. Quantitative analysis of the toxicity of human amniotic fluid to cultured rat spinal cord. *Pediatr Neurosurg.* 1997;27(4):190-3.
- Urich H. Malformations of the nervous system, perinatal damage and related conditions in early life. In: Blackwood W, Corsellis JA, editors. *Greenfield's neuropathology.* London: Edward Arnold; 1976. p. 361-469.
- Lary JM, Edmonds LD. Prevalence of spina bifida at birth—United states, 1983-1990: a comparison of two surveillance systems. *MMWR CDC Surveill Summ.* 1996;45(2):15-26.
- Reigel DH. Spina bifida. In: McLaurin RL, editor. *Pediatric neurosurgery, surgery of the developing nervous system.* New York: Grune & Stratton; 1982. p. 23-47.

26. Campbell J, Gilbert WM, Nicolaides KH, Campbell S. Ultrasound screening for spinal bifida: cranial and cerebellar signs in a high-risk population. *Obstet Gynecol.* 1987;70(2):247-50.
27. Centers for Disease Control (CDC). Economic burden of spina bifida—United States, 1980-1990. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1989;38(15):264-7.
28. Worley G, Schuster JM, Oakes WJ. Survival at 5 years of a cohort of newborn infants with myelomeningocele. *Dev Med Child Neurol.* 1996;38(9):816-22.
29. Hutchins GM, Meuli M, Meuli-Simmen C, Jordan MA, Heffez DS, Blakemore KJ. Acquired spinal cord injury in human fetuses with myelomeningocele. *Pediatr Pathol Lab Med.* 1996;16(5):701-12.
30. Kohl T, Tchatcheva K, Merz W, Wartenberg HC, Heep A, Müller A, et al. Percutaneous fetoscopic patch closure of human spina bifida aperta: advances in fetal surgical techniques may obviate the need for early postnatal neurosurgical intervention. *Surg Endosc.* 2009;23(4):890-5.
31. Doyle NM, Lally KP. The CDH Study Group and advances in clinical care of the patient with congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol.* 2004;28(3):174-84.
32. Golombek SG. The history of congenital diaphragmatic hernia from 1850s to the present. *J Perinatol.* 2002;22(3):242-6.
33. Stege G, Fenton A, Jaffray B. Nihilism in the 1990s: the true mortality of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics.* 2003;112(3 Pt 1):532-5.
34. Lally KP, Lally PA, Van Meurs KP, Bohn DJ, Davis CF, Rodgers B, et al. Treatment evolution in high-risk congenital diaphragmatic hernia: ten years' experience with diaphragmatic agenesis. *Ann Surg.* 2006;244(4):505-13.
35. Lally KP. Congenital diaphragmatic hernia. *Curr Opin Pediatr.* 2002;14(4):486-90.
36. Sydorak RM, Harrison MR. Congenital diaphragmatic hernia: advances in prenatal therapy. *Clin Perinatol.* 2003;30(3):465-79.
37. Wilson JM, DiFiore JW, Peters CA. Experimental fetal tracheal ligation prevents the pulmonary hypoplasia associated with fetal nephrectomy: possible application for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1993;28(11):1433-9.
38. Kanai M, Kitano Y, von Allmen D, Davies P, Adzick NS, Flake AW. Fetal tracheal occlusion in the rat model of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia: tracheal occlusion reverses the arterial structural abnormality. *J Pediatr Surg.* 2001;36(6):839-45.
39. Kitano Y, Kanai M, Davies P, von Allmen D, Yang EY, Radu A, et al. BAPS prize-1999: lung growth induced by prenatal tracheal occlusion and its modifying factors: a study in the rat model of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2001;36(2):251-9.
40. Sylvester KG, Rasanen J, Kitano Y, Flake AW, Crombleholme TM, Adzick NS. Tracheal occlusion reverses the high impedance to flow in the fetal pulmonary circulation and normalizes its physiological response to oxygen at full term. *J Pediatr Surg.* 1998;33(7):1071-4.
41. Lipshutz GS, Albanese CT, Feldstein VA, Jennings RW, Housley HT, Beech R, et al. Prospective analysis of lung-to-head ratio predicts survival for patients with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1997;32(11):1634-6.
42. Deprest J, Jani J, Lewi L, Ochsenbein-Kölbl N, Cannie M, Doné E, et al. Fetoscopic surgery: encouraged by clinical experience and boosted by instrument innovation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(6):398-412.
43. Liechty KW, Crombleholme TM, Flake AW, Morgan MA, Kurth CD, Hubbard AM, et al. Intrapartum airway management for giant fetal neck masses: the EXIT (ex utero intrapartum treatment) procedure. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(4):870-4.
44. Sbragia L, Paek BW, Filly RA, Harrison MR, Farrell JA, Farmer DL, et al. Congenital diaphragmatic hernia without herniation of the liver: does the lung-to-head ratio predict survival? *J Ultrasound Med.* 2000;19(12):845-8.
45. 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;195(6):1646-50.
46. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(10):1203-7.
47. Farmer DL, Hirose S. Fetal intervention for complications of monochorionic twinning. *World J Surg.* 2003;27(1):103-7.
48. Caroll SG, Soothill PW, Abdel-Fattah SA, Porter H, Montague I, Kyle PM. Prediction of chorionicity in twin pregnancies at 10-14 weeks of gestation. *BJOG.* 2002;109(2):182-6.
49. Diehl W, Hecher K, Zikulnig L, Vetter M, Hackeloer BJ. Placental vascular anastomoses visualized during fetoscopic laser surgery in severe mid-trimester twin-twin transfusion syndrome. *Placenta.* 2001;22(10):876-81.
50. Bermúdez C, Becerra CH, Bornick PW, Allen MH, Arroyo J, Quintero RA. Placental types and twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(2):489-94.
51. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol.* 1999;19(8 Pt 1):550-5.
52. Elliott JP, Urig MA, Clewell WH. Aggressive therapeutic amniocentesis for treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol.* 1991;77(4):537-40.
53. Mari G, Roberts A, Detti L, Kovanci E, Stefos T, Bahado-Singh RO, et al. Perinatal morbidity and mortality rates in severe twin-twin transfusion syndrome: results of the International Amnioreduction Registry. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(3):708-15.
54. Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351(2):136-44.
55. Napolitani FD, Schreiber I. The acardiac monster: a review of the world literature and presentation of 2 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1960;80:582-9.
56. Sherer DM, Armstrong B, Shah YG, Metlay LA, Woods JR Jr. Prenatal sonographic diagnosis, Doppler velocimetric umbilical cord studies, and subsequent management of an acardiac twin pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1989;74(3 Pt 2):472-5.
57. Tsao KJ, Hirose S, Sydorak R, Sandberg P, Filly R, Albanese C, et al. Selective termination of acardiac/acephalic twin by radiofrequency ablation. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(1):S143.
58. Hecher K, Lewi L, Gratacos E, Huber A, Ville Y, Deprest J. Twin reversed arterial perfusion: fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses or the umbilical cord. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(5):688-91.
59. Sanghvi KP, Merchant RH, Gondhalekar A, Lulla CP, Mehta AA, Mehta KP. Antenatal diagnosis of congenital renal malformations using ultrasound. *J Trop Pediatr.* 1998;44(4):235-40.
60. Brumfield CG, Davis RO, Joseph DB, Cosper P. Fetal obstructive uropathies. Importance of chromosomal abnormalities and

- associated anomalies to perinatal outcome. *J Reprod Med.* 1991;36(9):662-6.
61. Nakayama DK, Harrison MR, de Lorimier AA. Prognosis of posterior urethral valves presenting at birth. *J Pediatr Surg.* 1986;21(1):43-5.
62. Mahony BS, Callen PW, Filly RA. Fetal urethral obstruction: US evaluation. *Radiology.* 1985;157(1):221-4.
63. Housley HT, Harrison MR. Fetal urinary tract abnormalities. Natural history, pathophysiology, and treatment. *Urol Clin North Am.* 1998;25(1):63-73.
64. Mahony BS, Filly RA, Callen PW, Hricak H, Golbus MS, Harrison MR. Fetal renal dysplasia: sonographic evaluation. *Radiology.* 1984;152(1):143-6.
65. Johnson MP, Bukowski TP, Reitleman C, Isada NB, Pryde PG, Evans MI. In utero surgical treatment of fetal obstructive uropathy: a new comprehensive approach to identify appropriate candidates for vesicoamniotic shunt therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(6):1770-6.
66. Qureshi F, Jacques SM, Seifman B, Quintero R, Evans MI, Smith C, et al. In utero fetal urine analysis and renal histology correlate with the outcome in fetal obstructive uropathies. *Fetal Diagn Ther.* 1996;11(5):306-12.
67. Donnenfeld AE, Lockwood D, Custer T, Lamb AN. Prenatal diagnosis from fetal urine in bladder outlet obstruction: success rates for traditional cytogenetic evaluation and interphase fluorescence in situ hybridization. *Genet Med.* 2002;4(6):444-7.
68. Quintero RA. Fetal obstructive uropathy. *Clin Obstet Gynecol.* 2005;48(4):923-41.
69. Pluto Collaborative Study Group, Kilby M, Khan K, Morris K, Daniels J, Gray R, et al. PLUTO trial protocol: percutaneous shunting for lower urinary tract obstruction randomised controlled trial. *BJOG.* 2007;114(7):904-5, e1-4.
70. Rychik J, Rome JJ, Collins MH, DeCampi WM, Spray TL. The hypoplastic left heart syndrome with intact atrial septum: atrial morphology, pulmonary vascular histopathology and outcome. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(2):554-60.
71. Matsui H, Gardiner H. Fetal intervention for cardiac disease: the cutting edge of perinatal care. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12(6):482-9.
72. Wilkins-Haug LE, Tworetzky W, Benson CB, Marshall AC, Jennings RW, Lock JE. Factors affecting technical success of fetal aortic valve dilation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(1):47-52.
73. Marshall AC, Levine J, Morash D, Silva V, Lock JE, Benson CB, et al. Results of in utero atrial septoplasty in fetuses with hypoplastic left heart syndrome. *Prenat Diagn.* 2008;28(11):1023-8.
74. Turner CG, Tworetzky W, Wilkins-Haug LE, Jennings RW. Cardiac anomalies in the fetus. *Clin Perinatol.* 2009;36(2):439-49.