GILMAR DE SOUZA OSMUNDO JUNIOR

Gastrosquise fetal: associação de trabalho de parto espontâneo com resultados perinatais adversos em fetos de termo e pré-termo

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria de Lourdes Brizot

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Osmundo Junior, Gilmar de Souza
Gastrosquise fetal : associação de trabalho de parto espontâneo com resultados perinatais adversos em fetos de termo e pré-termo / Gilmar de Souza Osmundo Junior. -- São Paulo, 2019.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Obstetrícia e Ginecologia.
Orientadora: Maria de Lourdes Brizot.

Descritores: 1.Gastrosquise 2.Parto obstétrico 3.Início do trabalho de parto 4.Trabalho de parto prematuro 5.Gravidez 6.Doenças e anormalidades congênitas, hereditárias e neonatais

USP/FM/DBD-190/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Marcelo Zugaib, digníssimo Professor Titular de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por seu exemplo de liderança acadêmica, pela possibilidade de ter realizado este trabalho e pela oportunidade que eu tive de vivenciar e integrar tão conceituada Clínica Obstétrica.

À minha orientadora Profa. Dra. Maria de Lourdes Brizot, um exemplo de dedicação, ética, conhecimento e profissionalismo. Agradeço pela oportunidade de ter sido seu aluno de Mestrado e por todos os ensinamentos científicos, profissionais e pessoais advindos desta incrível experiência. Meus agradecimentos também pela paciência e pelos direcionamentos durante a elaboração desta dissertação. Minha admiração em relação à sua preocupação com as pacientes, sua postura exemplar, sua disponibilidade, bom humor e carinho.

À Profa. Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco, Chefe do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, minha admiração e meus agradecimentos pela oportunidade de convívio e aprendizagem não apenas em Obstetrícia e pesquisa científica, mas também aprendizagem em cuidado e respeito com as pacientes, humanização e ética. Agradeço por sua disponibilidade e por ter me acolhido como membro do corpo clínico deste departamento. Sou também grato pelas valiosas observações na fase de qualificação desta dissertação.

Ao Prof. Dr. Mário Henrique Burlacchini de Carvalho, pela sua disponibilidade em ensinar, por sua exemplar conduta profissional, pelo acolhimento no ambulatório de Medicina Fetal e por suas importantes observações durante a qualificação.

À Profa. Dra. Liliam Cristine Rolo Paiato pelas considerações e valiosas contribuições durante a qualificação.

Ao Dr. Fábio Roberto Cabar e à Dra. Lisandra Stein Bernardes Ciampi de Andrade, suplentes da banca de qualificação desta dissertação, pela atenção dedicada a este estudo.

Aos médicos assistentes da Clínica Obstétrica que me foram exemplos de postura, dedicação, conhecimento e assistência durante minha formação: Dra. Maria Rita de Figueiredo Lemos Bortolotto, Dra. Rosa Maria de Souza Aveiro Ruocco, Dr Pedro Paulo Pereira, Dr. Mário Macoto Kondo e Dra. Fernanda Spadotto Baptista.

Aos meus amigos da Universidade para a vida: Cristiane de Freitas Paganoti, Giancarlo Fatobene e Lawrence Hsu Lin, pela amizade, pelas viagens e pelas pacientes contribuições durante a finalização da redação desta dissertação.

À Dra. Estela Naomi Nishie pelo convívio no Ambulatório de Defeitos de Parede Abdominal, pela paciência e pelos ensinamentos em Medicina Fetal nos últimos anos.

Às amizades nesses anos de Hospital das Clínicas, cujos sorrisos, almoços, cafés, desabafos e idas ao cinema tornam tudo mais fácil e prazeroso: Mariana Yumi Miadahira, Sckarlet Ernandes Biancolin, Veridiana Freire Franco, Juliana Ikeda Niigaki, Marianne de Fátima Yukie Maeda, Fabrício Marcondes Camargo e Rafaela Alkmin da Costa.

À Sra Lucinda Cristina Pereira, secretária da pós-graduação, por sua simpatia, atenção e disponibilidade.

Às Sras. Soraia Cristina Ferreira da Silva, Raquel Costa Cândido e Renata Pereira de Lima Leitão, funcionárias administrativas da Clínica Obstétrica, pelo exemplar trabalho, simpatia e prontidão a ajudar no dia a dia.

A todos os médicos assistentes, docentes, residentes, estagiários, equipe de enfermagem, psicologia, serviço social, secretaria e arquivo médico da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – fundamentais para a pesquisa científica e para a assistência multiprofissional exemplar às pacientes.

Agradeço às gestantes que participaram deste estudo e de minha vida acadêmica, pela confiança depositada e pelos imprescindíveis ensinamentos em como me tornar um profissional e um ser humano melhor. Espero que eu tenha sido capaz de fazer jus à tal delicada confiança e tenha retribuído em atenção, dedicação e humanidade.

Agradeço à minha família e aos meus pais, Roseli e Gilmar, por terem me ensinado o valor da Educação e terem apoiado, apesar de todas adversidades, meus sonhos e minhas escolhas de vida.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

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

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

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

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

PUBLICAÇÃO

Esta dissertação de Mestrado deu origem à publicação:

Osmundo Junior GS, Mohamed SHM, Nishie EN, Tannuri ACA, Gibelli MABC, Francisco RPV, Brizot ML. *Association of spontaneous labor onset with neonatal outcomes in pregnancies with fetal gastroschisis: A retrospective cohort analysis*. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019 Feb;98(2):145-161.

DOI: 10.1111/aogs.13473.

PMID: 30264855

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas
Lista de Símbolos
Lista de Figuras
Lista de Tabelas
Resumo
Summary
1 **INTRODUÇÃO** 1
2 **OBJETIVOS** 7
3 **REVISÃO DA LITERATURA** 9
3.1 Gastrosquise 10
3.2 Epidemiologia 11
3.3 Etiopatogenia 12
3.4 Diagnóstico 14
3.5 Prognóstico 16
3.5.1 Gastrosquise complexa 18
3.5.2 Prematuridade 21
3.6 Preditores ultrassonográficos de prognóstico 24
3.7 Assistência ao parto 27
4 **MÉTODOS** 35
4.1 Delineamento da pesquisa 36
4.2 Ética em pesquisa 36
4.3 Casuística 37
4.3.1 Seleção de casos 37
4.3.2 Critérios de inclusão 37
4.4 Protocolo de atendimento das gestantes com gastrosquise fetal .. 38
4.5 Coleta de dados 40
4.6 Variáveis estudadas 41
4.7 Análise dos dados 46
4.7.1 Análise estatística 48
5 **RESULTADOS** 49
5.1 Caracterização da população 50

5.2 Caracterização demográfica e de resultados perinatais na população geral 50

5.2.1 Análise dos casos de gastrosquise complexa 53

5.3 Resultados perinatais de acordo com a ocorrência de prematuridade 55

5.4 Análise da correlação entre ano do parto e desfechos perinatais 56

5.5 Resultados perinatais de acordo com a ocorrência de TP espontâneo 62

5.6 Análise da associação entre TP espontâneo e marcadores ultrassonográficos 65

6 **DISCUSSÃO** 66

7 **CONCLUSÃO** 75

8 **ANEXOS** 77

8.1 Anexo A – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa 78

9 **REFERÊNCIAS** 81

LISTAS

ABREVIATURAS E SIGLAS

AIEA:	Alça intestinal extra-abdominal
AIIA:	Alça intestinal intra-abdominal
DP:	Desvio-padrão
ECN:	Enterocolite necrotizante
EUA:	Estados Unidos da América
g:	Gramas
HCFMUSP:	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IG:	Idade gestacional
IL:	Interleucina
ILA:	Índice de líquido amniótico
mm:	Milímetros
n:	Número
PC:	Parto cesáreo
PV:	Parto vaginal
RPMO:	Ruptura prematura de membranas ovulares
SIC:	Síndrome do intestino curto
TIH:	Tempo de internação hospitalar
TNP:	Tempo de nutrição parenteral
TP:	Trabalho de parto
TPP:	Trabalho de parto prematuro
TVM:	Tempo de ventilação mecânica

LISTA DE SÍMBOLOS

%	por cento
=	igual
>	maior que
≥	maior ou igual
<	menor que
≤	menor ou igual
±	mais ou menos

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Apresentação clínica da gastrosquise em recém-nascido, com exteriorização de alças intestinais à direita da inserção abdominal do cordão umbilical. (Fonte: Arquivo HCFMUSP) 11

Figura 2 - Corte transversal do abdômen fetal, evidenciando a inserção do cordão umbilical circundada por parede abdominal íntegra (Fonte: Arquivo HCFMUSP)..... 15

Figura 3 - Corte transversal do abdômen fetal no segundo trimestre, evidenciando a exteriorização de alças intestinais através de solução de continuidade da parede abdominal anterior, à direita da inserção umbilical. (Fonte: Arquivo HCFMUSP)..... 16

Figura 4 - Imagem ultrassonográfica representando a medida da alça intestinal extra-abdominal, com corte longitudinal da alça intestinal e posicionamento dos *calipers* nas bordas internas das paredes da alça (Fonte: Arquivo HCFMUSP)..... 42

Figura 5 - Imagem ultrassonográfica representando a medida de alça intestinal intra-abdominal dilatada. (Fonte: Arquivo HCFMUSP) 43

Figura 6 - Correlação entre ano de parto e número de casos de gastrosquise complexa em partos prematuros e de termo. *Rs – coeficiente de correlação de postos de Spearman..... 57

Figura 7 - Correlação entre ano de parto e idade gestacional de parto em casos prematuros e de termo. *Rs – coeficiente de correlação de postos de Spearman. 58

Figura 8 - Correlação entre ano de parto e tempo de internação hospitalar em casos prematuros e de termo. *Rs – coeficiente de correlação de postos de Spearman 59

Figura 9 - Correlação entre ano de parto e tempo de ventilação mecânica em casos prematuros e de termo. *Rs – coeficiente de correlação de postos de Spearman 60

Figura 10 - Correlação entre ano de parto e tempo de nutrição parenteral em casos prematuros e de termo. *Rs – coeficiente de correlação de postos de Spearman. 61

Figura 11 - Fluxograma de alocação dos casos de gastrosquise fetal..... 62

TABELAS

Tabela 1 - Revisão de literatura médica referente à via de parto em gestações com gastrosquise fetal – 2001 a 2018 32

Tabela 2 - Revisão de literatura médica referente à idade gestacional de parto em gestações com gastrosquise fetal – 2001 a 2018 ... 33

Tabela 3 - Características demográficas e dados obstétricos das 207 gestantes portadoras de fetos com gastrosquise – HCFMUSP – 2005 a 2017..... 51

Tabela 4 - Características e complicações neonatais dos 207 recém-nascidos com gastrosquise – HCFMUSP – 2005 a 2017..... 52

Tabela 5 - Comparação entre dados de parto e complicações pós-natais de casos de gastrosquise não-complicada e de gastrosquise complexa – HCFMUSP – 2005 a 2017 53

Tabela 6 - Dados referentes aos partos prematuros e de termo dos 207 casos de gastrosquise fetal – HCFMUSP – 2005 a 2017 55

Tabela 7 - Associação entre TP espontâneo e desfechos pós-natais em partos pré-termo e de termo de fetos com gastrosquise – HCFMUSP – 2005 a 2017..... 64

Tabela 8 - Associação entre marcadores ultrassonográficos e TP espontâneo de termo e pré-termo nas 207 gestações de fetos com gastrosquise – HCFMUSP – 2005 a 2017..... 65

RESUMO

Osmundo Junior GS. *Gastrosquise fetal:* associação de trabalho de parto espontâneo com resultados perinatais adversos em fetos de termo e pré-termo [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

OBJETIVOS: O presente estudo objetiva investigar a associação entre resultados neonatais e trabalho de parto espontâneo de termo e pré-termo em gestações com gastrosquise fetal. O objetivo secundário é analisar a associação entre marcadores ultrassonográficos e a ocorrência de trabalho de parto espontâneo em gestações de gastrosquise fetal. **MÉTODOS**: Análise retrospectiva de 207 gestantes portadoras de fetos com gastrosquise isolada entre 2005 a 2017. As pacientes foram seguidas por meio de protocolo pré-estabelecido envolvendo ultrassonografias seriadas com avaliação rotineira do Perfil Biofísico Fetal, além de avaliação dos diâmetros das alças intestinais intra- e extra-abdominais. Os dados referentes a trabalho de parto, via de parto e resultados perinatais foram revisados. Os desfechos neonatais avaliados foram gastrosquise complexa, fechamento cirúrgico da gastrosquise com silo, síndrome do intestino curto, tempo de ventilação mecânica, tempo de nutrição parenteral e enterocolite necrotizante. **RESULTADOS**: A ocorrência de trabalho de parto prematuro espontâneo associou-se a gastrosquise complexa (30,7% *vs.* 6,8%, p = 0,002) e síndrome do intestino curto (13,2% *vs.* nenhum caso, p = 0,013) quando comparada aos partos prematuros indicados fora de trabalho de parto. O trabalho de parto espontâneo associou-se ainda a maiores tempos de ventilação mecânica em casos de termo e pré-termo. Não foram observadas associações entre parâmetros ultrassonográficos e trabalho de parto espontâneo. **CONCLUSÕES**: O trabalho de parto espontâneo em gestações com gastrosquise fetal associa-se a desfechos neonatais adversos, principalmente nos casos pré-termo.

Descritores: Gastrosquise; Parto obstétrico; Início do trabalho de parto; Trabalho de parto prematuro; Gravidez; Doenças e anormalidades congênitas, hereditárias e neonatais

SUMMARY

Osmundo Junior GS. *Fetal gastroschisis*: association of spontaneous labor onset with adverse perinatal outcomes in term and pre-term pregnancies (dissertation). São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

OBJECTIVES: The present study aims to investigate the association of spontaneous labor onset with neonatal outcomes in pregnancies with fetal gastroschisis. The secondary goal was to evaluate the association between ultrasound markers and labor onset in pregnancies with fetal gastroschisis. **METHODS:** A retrospective analysis was performed for 207 pregnancies with fetal gastroschisis followed at the Fetal Medicine Division of the University of São Paulo between 2005 and 2017. Patients were followed according to a strict protocol involving ultrasound scans and routine evaluations of fetal biophysical profile parameters and intra- and extra-abdominal bowel diameters. Labor, delivery and neonatal records were reviewed. The neonatal outcomes were complex gastroschisis, staged surgical closure of the abdominal defect, short bowel syndrome, time on mechanical ventilation, time to full enteral feeding and necrotizing enterocolitis. **RESULTS:** Spontaneous labor onset was associated with complex gastroschisis (30.7% *vs.* 6.8%, p = 0.002) and short bowel syndrome (13.2% *vs.* none, p = 0.013) in cases with spontaneous preterm delivery compared to the indicated preterm deliveries. Spontaneous labor onset was associated with a longer time on mechanical ventilation for term and preterm newborns. Associations were not observed between ultrasound markers and spontaneous labor onset. **CONCLUSION**: Spontaneous labor onset in pregnancies with fetal gastroschisis was associated with adverse neonatal outcomes particularly in those born at preterm gestation.

Descriptors: Gastroschisis; Obstetric delivery; Labor onset; Preterm labor; Pregnancy; Congenital, hereditary, and neonatal diseases and abnormalities;

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

Gastrosquise é uma malformação congênita da parede abdominal anterior, caracterizada por um defeito localizado mais comumente à direita da inserção abdominal do cordão umbilical e interessando toda a espessura da parede abdominal, resultando em herniação de alças intestinais e, eventualmente, de outros órgãos intra-abdominais, como estômago, fígado e bexiga urinária [1, 2].

Atualmente, cerca de 90% dos casos são diagnosticados na rotina ultrassonográfica pré-natal [3], de modo que o nascimento desses pacientes em hospitais terciários com acesso imediato à cirurgia infantil [4, 5] resulta em taxas de sobrevida superiores a 90% [6, 7].

Entretanto, a despeito das altas taxas de sobrevida, recém-nascidos portadores de gastrosquise apresentam maior morbidade, sendo as principais complicações neonatais: necessidade de nutrição parenteral prolongada, maior tempo de internação hospitalar, sepse neonatal, enterocolite necrotizante e síndrome do intestino curto [1, 6, 8]. Além disso, tais gestações cursam com maior frequência de prematuridade e de recém-nascidos de baixo peso [6, 9] – fatores contributivos à maior morbidade neonatal.

Cerca de 10 a 18% dos fetos com gastrosquise evoluem com complicações em alças intestinais – tais como atresia, perfuração, necrose e volvo – situação associada a maior risco de mortalidade, maiores períodos de internação hospitalar e maior tempo de nutrição parenteral, caracterizando a gastrosquise complexa [10–12].

A etiologia da lesão intestinal em fetos com gastrosquise complexa é controversa, sendo que as principais teorias atribuem efeito deletério à irritação química das alças intestinais por urina, mecônio e enzimas digestivas regurgitadas no líquido amniótico, além de prejuízo da irrigação sanguínea e da drenagem linfática intestinais em casos com aberturas abdominais estreitas [13]. Nesse sentido, Langer *et al.* [14] demonstraram redução da mobilidade de alças intestinais expostas a líquido amniótico em modelo animal. O estudo brasileiro de Sbragia *et al.* [15] com modelo animal de feto com gastrosquise encontrou maior produção de NF-kappaB – mediador inflamatório que estaria correlacionado a potencial de desencadear trabalho de parto (TP) [16, 17].

A predição antenatal de acometimento intestinal e de gastrosquise complexa ainda é um desafio. Em estudo prospectivo com avaliação ultrassonográfica de 61 fetos com gastrosquise, Hijkoop *et al.*[1] encontraram associação entre dilatação de alça intestinal extra-abdominal na 30ª semana de gestação e ocorrência de gastrosquise complexa, sendo que nenhum parâmetro avaliado próximo ao parto foi capaz de predizer complicação intestinal. Em estudo envolvendo a casuística do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), inicialmente Garcia *et al.* [18] sugeriram a correlação entre alça intestinal dilatada no terceiro trimestre (>25 mm) e gastrosquise complexa. Posteriormente, Andrade *et al.* [6] estabeleceram a associação entre gastrosquise complexa e os seguintes marcadores antenatais: dilatação de alça intestinal intra-abdominal entre a 25 a 28 semanas de idade gestacional, polidrâmnio e dilatação de alça intestinal intra-abdominal.

Ainda em relação a marcadores ultrassonográficos de prognóstico fetal, descreve-se tendência a maior ocorrência de alterações de vitalidade fetal em casos de gastrosquise complicada por herniação de estômago e/ou bexiga urinária [19, 20]. Paralelamente, o achado ultrassonográfico de polidrâmnio associa-se a maior risco de gastrosquise complexa [6, 21] e, teoricamente, a maior risco de prematuridade secundária à sobredistensão uterina [22–24].

Outro aspecto controverso da assistência obstétrica a fetos com gastrosquise é o manejo periparto, incluindo a via de parto e a idade gestacional de resolução da gestação. A indicação de prematuridade eletiva em fetos com gastrosquise já foi proposta, com o intuito teórico de se prevenir degradação progressiva das alças intestinais expostas durante o terceiro trimestre, óbito fetal, sofrimento fetal anteparto e ocorrência de estrangulamento e isquemia das alças herniadas [13, 25, 26].

Entretanto, por meio de estudo populacional retrospectivo, Boutros *et al*[27] demonstraram associação entre prematuridade e maiores períodos de internação e maior tempo de ventilação mecânica do recém-nascido. Carnaghan *et al.* [28] encontraram correlação entre prematuridade e maior tempo de internação e maiores intervalos de nutrição parenteral. Além disso, não observaram associação entre processo inflamatório / descamação de alças intestinais e parto de termo [28].

Por outro lado, Sparks *et al.* [29] demonstraram aumento progressivo do risco relativo de óbito em fetos com gastrosquise submetidos à conduta expectante além de 37 semanas de idade gestacional.

Em relação à via de parto, observa-se controvérsia na literatura médica. Alguns autores sugerem parto cesáreo para todos fetos com gastrosquise, com

intuito de proteger vísceras abdominais de eventuais traumatismos em canal de parto, diminuir a deposição de fibrina nas alças intestinais, prevenir a exposição de alças à flora vaginal, evitar o risco de distocia causada pelas alças intestinais e de facilitar a abordagem cirúrgica precoce desses recém-nascidos [26, 30, 31].

Coorte retrospectiva comparando a via de parto de 222 fetos com gastrosquise não evidenciou diferença em relação a tempo de introdução de dieta oral, taxas de fechamento cirúrgico primário do defeito abdominal e complicações intestinais [8]. A análise dos dados da Rede Neonatal Australiana e Neozelandesa não mostrou diferenças quanto sepse, enterocolite necrotizante e tempo de internação em Unidade de Terapia Intensiva ao comparar a via de parto de 631 fetos com gastrosquise [32].

Ainda reforçando a viabilidade da via de parto obstétrica em fetos com gastrosquise, Boutros *et al.* [27] não encontraram correlação entre via de parto e mortalidade, tempo de nutrição parenteral, tempo de internação hospitalar, número de episódios de bacteremia, número de abordagens cirúrgicas e colestase.

Em avaliação das tendências de via de parto em coorte retrospectiva com 219 fetos portadores de gastrosquise, Yang *et al.* [17] encontraram taxas de aproximadamente 50% de TP espontâneo, sendo que 35% das pacientes que entraram em TP foram submetidas à cesariana de urgência, principalmente por suspeita de sofrimento fetal intraparto. Nessa mesma casuística, a via de parto não fez diferença quanto a desfechos perinatais, contudo, as pacientes que apresentaram TP espontâneo tiveram menores taxas de fechamento primário do defeito abdominal, maior tempo de internação hospitalar e de nutrição

parenteral. Já os recém-nascidos de parto vaginal induzido apresentaram os menores períodos de internação [17]. Tais achados sugerem a possibilidade de que o desencadeamento de TP espontâneo seja uma manifestação da lesão intestinal, o que justificaria os piores resultados naqueles fetos em que houve TP espontâneo. Desse modo, o TP espontâneo e não a via de parto *per se* seria o fator prognóstico de desfecho perinatal desfavorável [17].

Objetivando a melhor assistência às gestantes com fetos portadores de gastrosquise que entram em TP, marcadamente aquelas com idade gestacional prematura, faz-se necessário compreender melhor o impacto do TP espontâneo nos desfechos perinatais e sua associação com marcadores ultrassonográficos de gastrosquise complexa.

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

O presente estudo em gestações únicas de fetos com gastrosquise isolada e submetidas a avaliações ultrassonográficas e parto no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), tem como objetivos:

Primário: avaliar a associação do TP espontâneo, em gestações de termo e pré-termo, com morbidade e mortalidade neonatais;

Secundários: comparar as gestações com e sem TP espontâneo em relação a:

1. volume de líquido amniótico;
2. dilatação das alças intestinais intra e extra-abdominais;
3. presença de herniação de estômago e/ou bexiga fetais;
4. presença de gastrosquise complexa.

3 Revisão da Literatura

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Gastrosquise

Gastrosquise é uma malformação congênita da parede abdominal anterior, caracterizando-se pela presença de um defeito localizado mais comumente à direita da inserção abdominal do cordão umbilical e interessando toda a espessura da parede abdominal, resultando em herniação de alças intestinais e, eventualmente, de outros órgãos intra-abdominais, como estômago, bexiga urinária e fígado [2, 33–35].

A gastrosquise apresenta-se como malformação fetal isolada em aproximadamente 83% dos casos [35–37]. Nos demais casos, as malformações associadas mais comuns são cardiovasculares (defeito de septo atrial, defeito de septo ventricular e persistência de canal arterioso), gênito-urinárias e musculoesqueléticas [35, 37]. Existe baixa correlação entre gastrosquise e cromossomopatias (1,2% dos casos) [35]. Nota-se que a gastrosquise à esquerda da inserção abdominal do cordão umbilical apresenta maior ocorrência de malformações associadas [2]. A **Figura 1** ilustra o aspecto da gastrosquise em recém-nascido.

Fonte: Arquivo HCFMUSP

Figura 1 - Apresentação clínica da gastrosquise em recém-nascido, com exteriorização de alças intestinais à direita da inserção abdominal do cordão umbilical

3.2 Epidemiologia

A incidência da gastrosquise depende da população estudada, variando de 2,61 (Europa) a 6,85 (México) casos a cada 10.000 nascidos vivos [3, 9, 38]. Observa-se, contudo, tendência temporal de aumento da incidência de gastrosquise em todas as populações avaliadas [36, 38–40].

Estudo populacional baseado em registros de hospitais públicos mexicanos demonstrou aumento da incidência de gastrosquise de 2,09 para 6,85 casos a cada 10.000 nascidos-vivos entre os anos de 2000 e 2014 [38]. Paralelamente, Vo e Langlois [40] analisaram os registros de malformações congênitas do estado do Texas (EUA), evidenciando aumento significativo de 4,8% da incidência de gastrosquise a cada ano, entre 1999 e 2011. Nesse

sentido, estudo recente multicêntrico envolvendo 10 países da América do Sul observou aumento anual de 12% na incidência de gastrosquise [41].

Gestantes com fetos portadores de gastrosquise caracterizam-se mais comumente por idade jovem, baixo índice de massa corporal, baixa escolaridade e etnias não-brancas [9, 42]. Aproximadamente 70% dos casos de gastrosquise ocorrem em pacientes com idade inferior a 20 anos [9]. Segundo dados da Vigilância Europeia de Anomalias Congênitas (do inglês, EUROCAT) [36] entre 1995 a 2012, houve um caso de gastrosquise a cada 5 mil partos de mulheres adultas, ao passo que, em gestantes adolescentes, essa proporção foi de um a cada 870 partos.

3.3 Etiopatogenia

A gastrosquise é caracterizada por defeito de toda a espessura da parede abdominal e peritônio, de modo que as alças intestinais são expostas ao ambiente extra-abdominal [33]. A análise da placenta de fetos acometidos por gastrosquise caracteriza-se pela presença de amniócitos com alto grau de vacuolização e depósito de lípides, ricos em ácido palmítico [43, 44]. A etiopatogenia da gastrosquise permanece desconhecida, contudo as principais teorias para o desenvolvimento desta patologia são:

a) Ruptura amniótica ao longo da inserção abdominal do cordão umbilical entre a oitava e a décima primeira semanas do desenvolvimento embrionário, permitindo a extrusão do intestino médio [33, 45]. Aventa-se que tal ruptura seria consequência de insultos tais como toxinas, vírus, radiação e predisposição genética [33];

b) Falha do processo de migração ventral e de fusão dos folhetos de ectomesoderma. Trata-se de um processo complexo, envolvendo mecanismos de proliferação e migração celular, além de apoptose e produção de matriz extracelular [45, 46]. Falhas de migração celular ou de coaptação dos folhetos embrionários, assim como exposições a toxinas e predisposição genética poderiam corroborar tal teoria [46].

c) Patogênese vásculo-trombótica envolvendo involução anormal da veia umbilical direita e interrupção da artéria onfalomesentérica esquerda. Tais lesões vasculares acarretariam necrose da inserção abdominal do cordão umbilical e trombose focal, proporcionando enfraquecimento da parede abdominal e herniação do intestino médio [47, 48]. Os fenômenos trombóticos da parede embrionária correlacionar-se-iam com o ambiente rico em estrogênio, característico de gestantes jovens – principal grupo de risco para gastrosquise [47].

A despeito da incerteza quanto à etiopatogenia da gastrosquise, atualmente, valoriza-se o papel do microambiente materno-fetal na gênese desta patologia, incluindo doenças maternas, hábitos nutricionais, uso de medicamentos, infecções urinárias, infecções sexualmente transmissíveis, tabagismo e etilismo [36, 42, 43, 49]. Nesse sentido, Given *et al.* [36] avaliaram a exposição materna a medicamentos e patologias no primeiro trimestre da gestação e no período pré-concepcional, por meio de estudo caso-controle do EUROmediCAT (sistema de farmacovigilância europeu) no período de 1995 a 2012. Tais autores encontraram associação entre risco aumentado para gastrosquise com uso de antidepressivos inibidores seletivos da receptação de serotonina, uso de contraceptivos orais combinados no início da gestação e

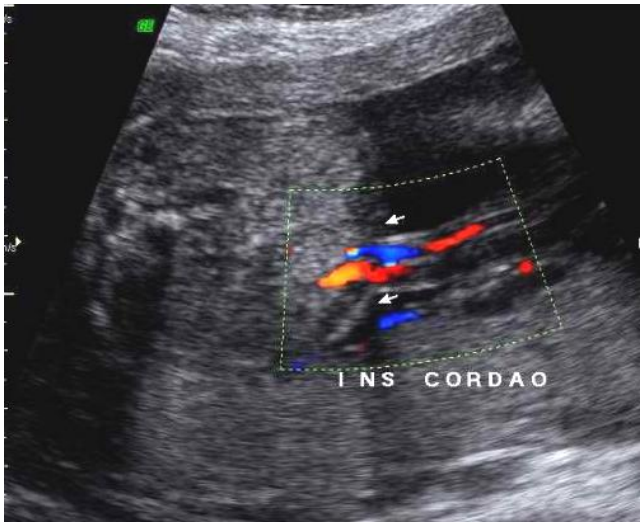
infecções sexualmente transmissíveis [36]. O achado de associação do uso de contraceptivos orais e gastrosquise poderia ser explicado pela teoria vásculo-trombótica estrogênio-dependente da gastrosquise [36, 47].

Diversos estudos avaliaram a correlação entre exposição a medicamentos durante a embriogênese e gastrosquise, destacando-se antivirais para tratamento da infecção herpética [50] e anti-asmáticos [51].

3.4 Diagnóstico

A gastrosquise pode ser diagnosticada por meio de avaliação ultrassonográfica da morfologia fetal de segundo trimestre, com taxas de detecção de aproximadamente 90%, alta sensibilidade e alta especificidade [34, 52]. Estudos recentes demostram a factibilidade do diagnóstico da gastrosquise no primeiro trimestre [53–55] .

A avaliação ultrassonográfica da parede abdominal envolve corte transversal do abdômen fetal ao nível da inserção do cordão umbilical, circundado por líquido amniótico, sendo possível a caracterização da integridade da parede abdominal ao lado do cordão umbilical (**Figura 2**). A avaliação da integridade da parede abdominal pode ainda ser complementada por corte sagital do feto [34, 45].

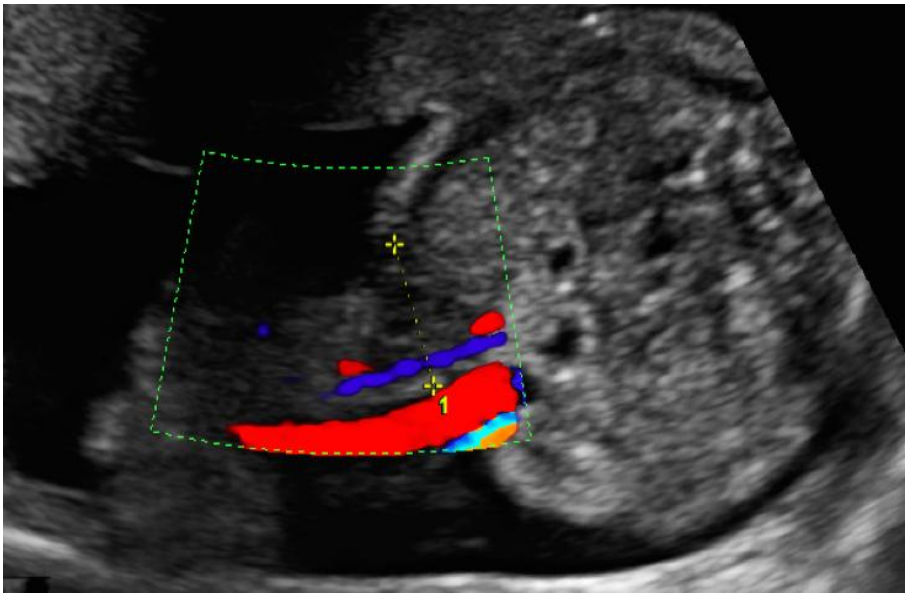


Fonte: Arquivo HCFMUSP.

Figura 2 - Corte transversal do abdômen fetal, evidenciando a inserção do cordão umbilical circundada por parede abdominal íntegra

O diagnóstico da gastrosquise baseia-se na identificação de exteriorização de vísceras abdominais, mais comumente intestino, não recobertos por nenhuma membrana e flutuando livremente no líquido amniótico [34, 45] (**Figura 3**). O defeito abdominal é mais frequentemente identificado à direita da inserção do cordão umbilical.

Os diagnósticos diferenciais de gastrosquise incluem onfalocele, defeitos extensos da parede abdominal e síndrome de *body-stalk*.



Fonte: Arquivo HCFMUSP

Figura 3 - Corte transversal do abdômen fetal no segundo trimestre, evidenciando a exteriorização de alças intestinais através de solução de continuidade da parede abdominal anterior, à direita da inserção umbilical

3.5 Prognóstico

A gastrosquise fetal associa-se à maior ocorrência de desfechos desfavoráveis na gestação e no período neonatal [9, 10, 56–59]. Considerando-se a análise de 1587 casos de gastrosquise pertencentes à casuística do banco de dados europeu de anomalias congênitas, gestações de fetos portadores de gastrosquise caracterizam-se por taxas de 63% de baixo peso ao nascimento (< 2.500 g), 60% de prematuridade e 4% de óbito fetal [36].

Diversos estudos corroboram as evidências do risco aumentado de óbito fetal em gestações de fetos portadores de gastrosquise [29, 57, 59, 60]. Em estudo de metanálise, South *et al.* [57] demonstraram prevalência de óbitos fetais em

4,48 a cada 100 gestações de fetos com gastrosquise – aproximadamente sete vezes maior que na população geral. Em casuística anterior a 2011 do HCFMUSP, Garcia *et al*. [61] encontraram taxa de óbito intrauterino de 5,3%. Nota-se, contudo, redução da taxa de mortalidade intrauterina neste serviço para 2,3% entre 2012 a 2015 [20].

Sparks *et al.* [29] avaliaram o risco prospectivo de óbito fetal a cada semana de gestação de fetos com gastrosquise, por meio de análise do banco de dados norte-americano de nascimentos e de óbitos, observando aumento progressivo do risco de óbito fetal a partir de 37 semanas de gestação. A etiologia dos óbitos fetais permanece desconhecida, sendo possíveis explicações a ocorrência de volvo intestinal e a compressão progressiva do cordão umbilical pelas vísceras herniadas [59].

Fetos com gastrosquise tendem ainda a apresentar maior prevalência de restrição do crescimento fetal, sendo que, em 63 a 78% dos casos, o peso de nascimento é inferior a 2.500 gramas [9, 56]. Os casos pertencentes à casuística do HCFMUSP apresentam peso médio de nascimento de 2.332 gramas e média de idade gestacional de parto de 35,9 semanas [20].

Acredita-se que a restrição de crescimento fetal desses pacientes não seja secundária à insuficiência placentária; mas, resulte de perda proteica pelas alças exteriorizadas [59, 62]. A avaliação de modelo embrionário animal de gastrosquise sugere que a inflamação das alças intestinais expostas ao líquido amniótico acarrete um estado de resposta inflamatória sistêmica, com consequente alteração da expressão gênica de receptores de insulina e receptores de IGF (do inglês, fator de crescimento semelhante à insulina) no

eixo hepato-intestinal, resultando em modificações do metabolismo de glicose e déficit de crescimento fetal [62].

Em relação ao prognóstico pós-natal, dados populacionais recentes evidenciam baixas taxas de mortalidade neonatal (2,2 a 11,4%) [6, 7, 10, 63]. Na casuística do HCFMUSP observa-se 12,6% de mortalidade pós-natal até a alta hospitalar [20]. Estima-se que recém-nascidos portadores de gastrosquise apresentem internação média de 46,4 dias, necessitando de nutrição parenteral por aproximadamente 35,3 dias e resultando em custo de aproximadamente US$ 75 mil [10, 56, 64]. Aproximadamente 80% dos neonatos com gastrosquise recebem alta hospitalar não necessitando de nenhum tipo de suporte médico domiciliar [56].

Em análise retrospectiva de internações hospitalares do banco de dados japonês, Fujiogi *et al.* [56] encontraram taxa de reinternação hospitalar durante o primeiro ano de vida de 28% em crianças com gastrosquise, sendo que 5,1% dos pacientes apresentaram internação por obstrução intestinal. Os desfechos em longo prazo caracterizam-se por peso e altura normais no segundo ano de vida, assim como habilidades intelectuais preservadas [1, 65].

3.5.1 Gastrosquise complexa

Define-se gastrosquise complexa por meio da detecção de atresia, perfuração, necrose ou volvo de alças intestinais do concepto no momento do parto [11, 12]. Tal classificação foi proposta em 2001 por Molik *et al.* [12], após descrição de complicações cirúrgicas pós natais, maiores tempos de internação hospitalar e maior mortalidade perinatal no subgrupo de neonatos com complicações intestinais.

A incidência de gastrosquise complexa varia de 10 a 18% dos casos de gastrosquise fetal [10, 66]. Para melhor caracterização dessa manifestação pouco frequente da doença, Bergholz *et al.* [11] realizaram revisão de literatura e metanálise de publicações concernentes à gastrosquise complexa, demonstrando risco aproximadamente cinco vezes maior de mortalidade hospitalar neonatal, quando comparados a recém-nascidos com gastrosquise não-complicada. O grupo de neonatos com gastrosquise complexa apresenta ainda maior incidência de sepse neonatal, enterocolite necrotizante, maiores tempos de internação hospitalar e de nutrição parenteral [11, 12].

Em estudo internacional multicêntrico em parceria com o HCFMUSP, incluindo análise de casuística, revisão sistemática da literatura e metanálise, Lap *et al.* [10] demonstraram maior taxa de mortalidade neonatal, maiores tempos de internação hospitalar, nutrição parenteral e ventilação mecânica nos pacientes com gastrosquise complexa. Nota-se ainda menor idade gestacional de parto e menor peso de nascimento, além de maior número de reabordagens cirúrgicas nos casos de gastrosquise complexa [10].

Dentre os casos de gastrosquise complexa, estima-se que 70,7% apresentem atresia, 26,6% apresentem necrose e / ou perfuração e em 8% dos casos, volvo [11]. Laje *et al.* [67] avaliaram os desfechos neonatais de acordo com o tipo de lesão intestinal, demonstrando pior prognóstico nos casos de necrose intestinal.

A síndrome do intestino curto corresponde à sequela catastrófica que ocorre em aproximadamente 10% dos casos de gastrosquise complexa, sendo definida pela perda do comprimento de intestino delgado com prejuízo da absorção enteral de nutrientes e sua gravidade depende da extensão e da

qualidade do intestino remanescente, da presença de válvula ileocecal, assim como do local de ressecção intestinal [68].

A síndrome do intestino curto associa-se a longos períodos de nutrição parenteral, o que predispõe a risco aumentado de infecções de corrente sanguínea relacionadas ao uso de cateter venoso central, doenças do metabolismo ósseo e doença hepática secundária à falência intestinal [69]. Estima-se que neonatos com perdas superiores a 50% do intestino delgado serão dependentes de nutrição parenteral por aproximadamente dois anos, sendo que pacientes com intestino ultracurto (<10 cm) eventualmente nunca adquiram autonomia entérica [68, 70]. Em função da perda de autonomia entérica e da hepatopatia associada, alguns desses pacientes ainda tornam-se potenciais candidatos a transplante hepático e/ou intestinal [69].

A etiopatogenia da gastrosquise complexa permanece desconhecida, entretanto, sabe-se que defeitos de parede abdominal associam-se à má rotação intestinal no período embrionário e consequente risco aumentado de volvo intestinal [71].

Por outro lado, sabe-se que a exposição de alças intestinais ao líquido amniótico resulta em processo inflamatório intestinal, caracterizado por exsudato neutrofílico [72]. Além disso, diversos estudos com modelos animais de gastrosquise demonstram associação entre lesão intestinal e exposição a líquido amniótico contendo urina e mecônio [15, 73–75]. Sabe-se que o mecônio é rico em substâncias pró-inflamatórias, tais como Interleucina 8, ácidos biliares e ácidos graxos livres [76]. Observa-se incidência de até 56% de mecônio nos partos de fetos com gastrosquise [77].

Karakus *et al.* [78] demonstram, em modelo animal, contração da artéria mesentérica superior secundária à exposição intestinal a mecônio, o que poderia contribuir com eventos isquêmicos, resultando em necrose ou atresia de alças intestinais. Por outro lado, ainda por análise de modelo animal, Langer *et al.* [14] sugerem que, além da exposição ao líquido amniótico, a obstrução crônica de alças intestinais na abertura abdominal também contribuiria com a disfunção intestinal da gastrosquise complexa.

3.5.2 Prematuridade

Define-se parto prematuro como aquele que ocorre antes de 37 semanas completas de gestação [24]. Considera-se que o trabalho de parto prematuro (TPP) seja uma síndrome composta por contração miometrial, esvaecimento cervical e ativação da decídua e do âmnio, cujos principais mecanismos fisiopatológicos são infecção, isquemia uteroplacentária, hemorragia decidual, defeitos da tolerância imunológica materna ao feto, sobredistensão uterina, incompetência cervical, estresse materno-fetal e alterações hormonais [79].

Estima-se, contudo, que 60% dos casos de TPP não apresentem causa detectável [24, 80]. Diversos estudos enfatizam o papel da inflamação no desencadeamento do TP [79–84], de modo que a ativação de genes relacionados ao processo inflamatório seria um dos gatilhos para o desenvolvimento de contrações e de esvaecimento cervical [80].

O TP é caracterizado por recrutamento e ativação de neutrófilos e macrófagos, expressão de citocinas pró-inflamatórias e aumento da produção de prostaglandinas [83]. Em 60% dos casos de TPP é possível detectar um

estado de inflamação estéril intra-amniótica, isto é, um intenso processo inflamatório em que não é possível identificar nenhum agente infeccioso [80, 83].

O mecanismo inflamatório do desencadeamento do TP não é completamente elucidado, contudo envolve ativação do fator de transcrição NF-kappaB e de citocinas pró-inflamatórias como interleucinas (IL-6 e IL-8) e fator de necrose tumoral tipo alfa (do inglês, TNF-α) [79, 80, 82]. Tais fatores pró-inflamatórios levam a aumento da produção de prostaglandinas, redução da atividade de receptores de progesterona, maior produção de hialuronidase e de metaloproteases no colo uterino, apoptose em membranas ovulares e maior expressão de receptores de ocitona [80]. Os resultados finais dessa cascata inflamatória seriam aumento da contratilidade miometrial, rotura de membranas ovulares e esvaecimento cervical [80].

Paralelamente, gestações de fetos portadores de gastrosquise são complicadas por prematuridade em aproximadamente 60% dos casos, apresentando idade gestacional média de nascimento de 36,1 semanas [9, 10, 63]. Estima-se ainda que 31,6% dos casos de gastrosquise apresentem TPP entre 32 a 36 semanas, enquanto a taxa de prematuridade espontânea nessa idade gestacional na população geral é de 5,6% [9].

Sparks *et al.* [29] estimaram o risco de óbito neonatal de fetos com gastrosquise por idade gestacional de parto, de modo que partos a partir de 34 semanas de gestação apresentam risco de morte de 66,8 a cada 1000 nascidos vivos. Contudo, o risco de óbito neonatal é de 93,3 a cada 1000 nascidos vivos com 33 semanas de gestação e aumenta progressivamente concomitante à redução da idade gestacional de parto [29].

Carvalho *et al.* [63], em estudo retrospectivo de casuística de um centro de referência brasileiro, encontraram dentre as principais causas de prematuridade em gestações com gastrosquise fetal: TP espontâneo em 37,5% dos casos, rotura prematura de membranas ovulares em 12,5% dos casos e sofrimento fetal em 8,3% dos casos.

Paralelamente, Overcash *et al.* [77] avaliaram banco de dados multicêntrico de casos de gastrosquise no estado da Califórnia (EUA), encontrando prematuridade espontânea em 47% dos casos, indicação de parto prematuro por cardiotocografia não tranquilizadora em 17% dos pacientes e oligoâmnio em 5% dos casos. Nesse mesmo estudo, o número de desfechos neonatais adversos (atresia intestinal, necessidade de gastrostomia, necrose intestinal, enterocolite necrotizante e óbito neonatal) associou-se à ocorrência de parto prematuro espontâneo e à idade gestacional de parto [77].

Nesse sentido, Lap *et al.* [10] estudaram desfechos perinatais em coorte composta por 204 casos holandeses e brasileiros de gastrosquise, sendo que os casos de gastrosquise complexa apresentavam menor idade gestacional de parto.

A prematuridade relacionada à gastrosquise pode ser subdividida em espontânea e iatrogênica. A prematuridade iatrogênica relaciona-se a maior incidência de oligoâmnio e alterações de vitalidade fetal em fetos portadores de gastrosquise [17, 59, 63, 77]. Andrade WS demonstrou que fetos com gastrosquise apresentam comportamento diverso de fetos normais na cardiotocografia computadorizada anteparto [20].

Por outro lado, a etiologia da prematuridade espontânea relacionada à gastrosquise permanece desconhecida. Fatores contributivos a serem

considerados incluem a sobreposição de fatores de risco para gastrosquise e para TPP: idade jovem, tabagismo, baixo índice de massa corporal [77].

3.6 Preditores ultrassonográficos de prognóstico

A estratificação de risco em casos de gastrosquise fetal tem por objetivo a detecção de características antenatais que permitam predizer o prognóstico pós-natal, a fim de se promover aconselhamento das pacientes [85]. Nesse sentido, Brown *et al.* [86] descreveram maior incidência de sofrimento fetal intraparto com necessidade de parto cesáreo de emergência em fetos com alça intestinal extra-abdominal (AIEA) dilatada (> 10 mm).

Por meio de estudo retrospectivo com 78 casos, Lato *et al.* [87] descrevem a associação entre o achado de alça intestinal ≥ 10mm entre a 27ª e 30ª semana de gestação com atresia intestinal e maiores tempos de internação. Nesse estudo, avaliações de segundo trimestre e avaliações próximas ao parto não foram capazes de detectar os casos de gastrosquise complexa [87]. Outrossim, Hijkoop *et al.* [1] descreveram a associação entre o achado de AIEA dilatada na 30ª semana da gestação e gastrosquise complexa – não observando associações significativas em avaliações com idade gestacional mais avançada.

Paralelamente, Kuleva *et al.* [21] avaliaram casuística retrospectiva de 105 casos de gastrosquise quanto à associação entre resultados perinatais e marcadores sugestivos de lesão intestinal, tais como dilatação e/ou espessamento de parede de alças intestinais, dilatação gástrica e achado de estômago herniado. Os autores encontraram associação positiva entre alça

intestinal intra-abdominal (AIIA) maior que seis milímetros e presença de gastrosquise complexa [21]. Youssef *et al.* [85] analisaram retrospectivamente banco de dados de malformações fetais canadense, encontrando relação entre o achado de AIIA dilatada e maiores tempos de internação e de ventilação mecânica, mesmo em casos de gastrosquise simples[85].

Martillotti *et al*. [88] analisaram 117 casos de gastrosquise, encontrando associação entre gastrosquise complexa e os achados de AIEA dilatada, alças intestinais hiperecogênicas, dilatação de AIIA e não visualização do lúmen das alças intestinais com gastrosquise complexa. Os autores propõem ainda valores de *cut-off* para AIIA (12 mm entre 25 – 30 semanas, 19 mm entre 30 – 35 semanas e 24 mm acima da 35ª semana de gestação) com alta especificidade e alto valor preditivo negativo, além de sensibilidade de 50% para gastrosquise complexa [88].

Em estudo de metanálise com 26 artigos (2.023 fetos), D'Antonio *et al*. [89] descrevem a relação entre diagnóstico pós-natal de atresia intestinal com os achados ultrassonográficos antenatais de AIIA dilatada e polidrâmnio. Por outro lado, por meio de estudo retrospectivo envolvendo 246 casos, Carnaghan *et al.* [90] encontram associação entre dilatação de AIIA com gastrosquise complexa, porém com valor preditivo positivo inferior a 40%. Nessa mesma casuística, os autores descrevem o achado concomitante de AIIA e AIEA dilatadas antes da 30ª semana de gestação com alto valor preditivo positivo para gastrosquise complexa (75%), além de associação com maiores tempos de internação hospitalar e de nutrição parenteral [90].

Em relação à casuística do HCFMUSP, Garcia *et al.* [61] relataram inicialmente a associação entre AIEA > 25 mm e taxas menores de sucesso no

fechamento cirúrgico primário do defeito de parede abdominal, além de maiores períodos de internação e de nutrição parenteral. Posteriormente, Andrade *et al.* [6] analisaram a relação entre desfechos perinatais e marcadores ultrassonográficos – dilatação de AIIA e de AIEA, polidrâmnio, espessura de parede da AIEA, tamanho da abertura da parede abdominal e dilatação gástrica. Os autores descrevem os achados de AIEA dilatada entre 25 – 28 semanas de gestação, dilatação de AIIA e polidrâmnio como marcadores de risco para gastrosquise complexa, sendo que a associação entre dois marcadores corresponde à probabilidade de 80% de gastrosquise complexa [6].

Em relação ao prognóstico perinatal, a presença de polidrâmnio associa-se não somente a maior risco de gastrosquise complexa, mas, pode ser considerado *per se* como fator de maior risco de prematuridade [24, 79]. Em gestações únicas, o polidrâmnio associa-se com menor idade gestacional de nascimento em gestações de termo [22] e maior incidência de prematuridade [23]. A sobredistensão uterina secundária ao polidrâmnio seria responsável por maior atividade contrátil uterina e pelo desencadeamento do TP [22, 24].

Paralelamente, a ocorrência de herniação de estômago e/ou bexiga urinária fetais aparentemente não se associa com risco aumentado de gastrosquise complexa [21]. No entanto, estudos descrevem tendência a maior ocorrência de sofrimento fetal em gestações de fetos com gastrosquise complicada por herniação de bexiga urinária [19] e de estômago [20].

3.7 Assistência ao Parto

Considerando-se que gestações de fetos portadores de gastrosquise apresentam maior risco de óbito fetal, assim como de prematuridade espontânea e iatrogênica [10, 29, 57, 63, 77], a assistência obstétrica a tais gestantes inclui a definição da melhor via de parto e da idade gestacional mais apropriada à resolução da gestação.

A possibilidade de lesão de vísceras extra-abdominais durante o parto já foi considerada como parâmetro para definição de via de parto. Contudo, trata-se de evento extremamente raro - Trnka *et al.* [91] relatam 11 casos de traumatismo perinatal em fetos com gastrosquise em um período de 25 anos de seguimento em partos vaginais e cesarianas, sendo que a maioria dos casos envolvia fetos sem diagnóstico antenatal de gastrosquise e transferência do recém-nascido para abordagem cirúrgica em outro hospital. Bethel *et al.* [92] descrevem um caso de avulsão parcial de mesentério em parto fórcipe de feto sem diagnóstico antenatal de gastrosquise.

Considerando-se a possibilidade de que o parto cesáreo protegeria as alças intestinais exteriorizadas de traumas de canal de parto, isquemia e de contato com flora bacteriana vaginal, Abdel-Latif *et al.* [32] avaliaram retrospectivamente os desfechos neonatais de 631 casos pertencentes ao banco de dados australiano e neozelandês, não observando relação entre via de parto e sepse neonatal, enterocolite necrotizante, mortalidade neonatal, tempo de internação e tempo de nutrição parenteral.

Hadidi *et al.* [93] compararam retrospectivamente a conduta expectante de aguardar parto vaginal espontâneo com a indicação eletiva de parto cesáreo

entre 34 a 36 semanas em 86 casos de fetos com gastrosquise, encontrando maiores taxas de fechamento cirúrgico primário, menor incidência de complicações neonatais e menor tempo para iniciar dieta oral em casos submetidos à cesariana.

Por outro lado, Boutros *et al.* [27] analisaram 192 casos referentes ao banco de dados canadense, com 62% de partos vaginais – em tal casuística, não houve correlação entre via de parto e taxas de fechamento cirúrgico primário, tempo de internação hospitalar, sepse neonatal, número de reabordagens cirúrgicas e tempo de nutrição parenteral. Nesse sentido, revisão sistemática e metanálise de 2001 não demonstrou benefícios de parto cesáreo eletivo em fetos com gastrosquise em relação a taxas de fechamento primário, mortalidade neonatal, tempo de internação e duração da dieta parenteral. [94].

Yang *et al.* [17] avaliaram retrospectivamente 219 casos, que foram agrupados de acordo com via de parto e com eletividade do parto, observando que aproximadamente 50% dos casos apresentavam TP espontâneo e 35% destes casos evoluíam com cesariana de urgência, principalmente por sofrimento fetal. Nessa casuística, observou-se que partos vaginais induzidos e cesarianas eletivas apresentavam desfechos neonatais semelhantes, ao passo que casos com parto vaginal após TP espontâneo tiverem as menores taxas de fechamento cirúrgico primário e maiores períodos de nutrição parenteral – sugerindo-se, portanto, que o TP espontâneo, a despeito da via de parto, seja fator de risco para eventos neonatais adversos [17]. Os autores sugerem a possibilidade de que o desencadeamento de TP espontâneo seja uma manifestação da lesão intestinal, o que justificaria os piores resultados naqueles fetos em que houve TP espontâneo [17].

A estipulação da melhor idade gestacional para parto de fetos com gastrosquise deve considerar os riscos de prematuridade contrapostos ao aumento de risco de óbito fetal a partir de 37 semanas de gestação [29]. Além disso, alguns autores questionam a antecipação do parto a fim de se evitar os efeitos deletérios da exposição prolongada das alças intestinais ao líquido amniótico [28, 95].

Contudo, Youssef *et al.* [13] avaliaram retrospectivamente 692 casos de gastrosquise, não observando associação entre idade gestacional do parto e aumento da incidência de aderências em alças intestinais exteriorizadas. Nesse sentido, Carnaghan *et al.* [28] não observaram relação entre idade gestacional de parto e ocorrência de inflamação ou depósito de fibrina em alças intestinais de 246 recém-nascidos com gastrosquise.

Diversos trabalhos na literatura médica avaliaram a realização eletiva de partos prematuros tardios (entre 35 a 36 semanas e 6 dias) com resultados controversos [27, 95–100].

Palatnik *et al.* [100] analisaram retrospectivamente 206 casos de recém-nascidos com gastrosquise de acordo com a idade gestacional de parto, observando redução dos tempos de ventilação mecânica e de nutrição parenteral naqueles casos que nasceram entre 37 e 38 semanas (termo precoce).

Gupta *et al.* [98] avaliaram 3741 casos de gastrosquise pertencentes ao banco de dados norte-americano, comparando os desfechos neonatais de partos que ocorreram entre 33 – 34 semanas, 35 – 36 semanas e com mais de 37 semanas. Partos entre 33 a 34 semanas associaram-se com maiores tempos de internação hospitalar e de ventilação mecânica, além de taxas

maiores de enterocolite necrotizante, colestase e de necessidade de ressecção de segmentos intestinais [98]. Por outro lado, partos entre 35 a 36 semanas e partos com mais de 37 semanas apresentaram desfechos neonatais semelhantes [98].

Logghe *et al.* [101] realizaram ensaio clínico randomizado comparando a indução eletiva do parto à idade gestacional de 36 semanas com aguardar o TP espontâneo a termo em 42 casos de fetos portadores de gastrosquise, observando desfechos neonatais semelhantes em ambos os grupos.

Diversos estudos demonstram a associação entre prematuridade e piores desfechos neonatais (principalmente, maiores períodos de internação e de nutrição parenteral) [27, 28, 95, 97, 102]. No entanto, Hadidi *et al.* [93] relatam redução da incidência de complicações neonatais e do tempo de nutrição parenteral em partos eletivos entre 34 e 36 semanas, quando comparados aos partos espontâneos de termo, em uma casuística retrospectiva de 86 casos.

A fim de determinar a idade gestacional mais segura para o parto de fetos com gastrosquise, Sparks *et al.* [29] analisaram os índices de óbitos fetais e de mortalidade neonatal em 860 casos de gastrosquise do banco de dados norte-americano. A incidência de óbito fetal antes da 35ª semana de gestação é de aproximadamente 1,1 a 5,5 casos / 1000 nascidos vivos [29]. Por outro lado, o risco de óbito fetal com 39 semanas foi de 13,9 casos/1.000 nascidos vivos [29]. Paralelamente, o risco de morte neonatal permaneceu estável a partir de 34 semanas de gestação, de modo que os riscos de óbito fetal na conduta expectante e de óbito neonatal na indicação do parto foram equivalentes na 36ª semana de gestação e apresentaram aumento progressivo do risco de óbito fetal na conduta expectante a partir de 37 semanas [29].

Por meio de revisão sistemática, Harper *et al.* [103] desenvolveram modelo matemático de análise de custo-efetividade de parto eletivo a cada semana entre 35 e 39 semanas de idade gestacional. Financeiramente, a melhor relação custo-efetividade dá-se com partos eletivos na 38ª semana de gestação (gasto aproximadamente U$ 80.000 por criança no primeiro ano de vida maior que o gasto de crianças nascidas com 39 semanas) [103]. Por outro lado, o parto na 37ª semana corresponde a uma queda importante da incidência de óbito fetais, associada ao risco de 48 casos de desconforto respiratório do recém-nascido para 100 casos de óbito fetal prevenidos e um aumento do gasto no primeiro ano de vida de U$ 121.760 por criança [103]. Ao ponderar custos financeiros e benefícios clínicos, os autores consideram o parto eletivo entre 37 a 38 semanas o mais adequado [103].

A despeito das controvérsias, tem-se adotado com maior frequência a opção de via de parto obstétrica e de idade gestacional de parto em torno de 37 semanas. Os principais resultados de publicações referentes à via de parto e à idade de resolução de gestações de fetos com gastrosquise estão representados nas **Tabelas 1** e **2** respectivamente.

Tabela 1 - Revisão de literatura médica referente à via de parto em gestações com gastrosquise fetal

Autoria	Casuística	Tipo	Análise	Resultados	Conclusões
Segel *et al*[94], 2001	Gastrosquise e onfalocele (n = 805)	Metanálise	Avalia associação entre via de parto e desfechos neonatais	PC e PV apresentam resultados semelhantes quanto taxa de fechamento primário, sepse, mortalidade neonatal, TNP e TIH	Não há evidência de benefícios de parto cesárea de rotina
Abdel-Latif *et al*[32], 2008	631 casos, banco de dados, Austrália e Nova Zelândia	Retrospectivo	Compara desfechos neonatais de acordo com via de parto	PC e PV apresentam taxas semelhantes de sepse, ECN e mortalidade, além de TIH e TNP semelhantes	PC não apresenta desfechos neonatais superiores ao PV
Boutros *et al*[27], 2009	192 casos, banco de dados, Canadá	Retrospectivo	Compara desfechos neonatais de acordo com idade gestacional e via de parto	62% partos vaginais; Desfechos neonatais semelhantes em PV e PC	Idade gestacional e peso de nascimento são preditores de desfechos neonatais; Via de parto não se associa com desfechos neonatais
Synder *et al*[102], 2010	167 casos, centro único, EUA	Retrospectivo	Avalia desfechos neonatais de acordo com via de parto	PC e PV apresentam desfechos neonatais semelhantes	IG de parto e complicações intestinais são os maiores preditores de desfechos neonatais

TIH – tempo de internação hospitalar; TNP – tempo de nutrição parenteral; IG – idade gestacional; PC – parto cesáreo; PV – parto vaginal; ECN – enterocolite necrotizante;

Tabela 2 – Revisão de literatura médica referente à idade gestacional de parto em gestações com gastrosquise fetal – 2001 a 2018

Autoria	Casuística	Tipo	Análise	Resultados	Conclusões
Logghe *et al*[101], 2005	42 casos, centro único, Inglaterra	Ensaio Clínico Randomizado	Indução eletiva de TP com 36 semanas	Desfechos perinatais semelhantes em ambos grupos Tendência a menor TNP no grupo eletivo	Não demonstrou benefício em induzir o parto com 36 semanas
Hadidi *et al*[93], 2007	86 casos, dois serviços, Alemanha	Retrospectivo	Compara PC eletivo entre 34 – 36 semanas com conduta expectante (aguardar PV)	Grupo submetido a PC entre 34 – 36 semanas apresentou menor taxa complicações, maior taxa de fechamento primário e menor TNP	PC entre 34 – 36 semanas associa-se com melhores resultados neonatais quando comparado à conduta expectante
Boutros *et al*[27], 2009	192 casos, banco de dados, Canadá	Retrospectivo	Compara desfechos neonatais de acordo com idade gestacional e via de parto	IG correlaciona-se com TIH e TVM	IG e peso de nascimento são preditores de desfechos neonatais Via de parto não se associa com desfechos neonatais
Nasr *et al*[95], 2013	407 casos com parto vaginal, banco de dados, Canadá	Retrospectivo	Compara desfechos de acordo com idade gestacional de parto: - < 36 semanas; - 36 – 37 semanas; - > 38 semanas;	Partos com < 36 semanas apresentam maior TIH e TNP, além de maior morbidade neonatal Partos com > 38 semanas apresentam mais aderências entre alças intestinais	Indução do parto entre 36 – 38 semanas, menores riscos de complicações neonatais
Carnaghan *et al*[28], 2014	246 casos, dois hospitais, Inglaterra	Retrospectivo	Avaliar impacto de parto eletivo com 36 semanas nos desfechos perinatais	Parto prematuro associa-se com maior TIH e TNP Não houve relação entre IG de parto e inflamação ou depósito de fibrina em alças intestinais	Parto prematuro associa-se com aumento da morbidade neonatal
Burgos *et al*[99], 2015	52 casos, centro único, Suécia	Retrospectivo	PC com 35 semanas completas (n = 28) versus 37 semanas (n = 24)	Parto entre 35 a 37 semanas associa-se com menores TVM, TNP e TIH, além de maiores taxas de fechamento primário da gastrosquise;	Melhores desfechos para partos entre 35 a 37 semanas

continua

Tabela 2 – Revisão de literatura médica referente à idade gestacional de parto em gestações com gastrosquise fetal – 2001 a 2018 (continuação).

Autoria	Casuística	Tipo	Análise	Resultados	Conclusões
All-Kaff *et al*[96], 2015	519 casos, banco de dados, Canadá	Retrospectivo	Indução de TP no termo *versus* aguardar TP espontâneo	Indução de TP no termo e aguardar TP espontâneo apresentaram desfechos semelhantes	Parto eletivo com 36 – 37 semanas não aparenta ser melhor que parto eletivo com 38 semanas ou aguardar TP
Carnaghan *et al*[97], 2016	217 casos, centro único, Canadá	Retrospectivo	Avalia desfechos neonatais de acordo com IG de parto	Partos entre 34 – 37 semanas apresentam maior TIH e maior taxa de sepse neonatal, quando comparados com aqueles em IG > 37 sem	Parto precoce associa-se com internação prolongada e maior incidência de sepse neonatal;
Gupta *et al*[98], 2017	3741 casos, banco de dados, EUA	Retrospectivo	Compara desfechos de acordo com idade gestacional de parto: - 33 – 34 semanas; - 35 – 36 semanas; - > 37 semanas;	Partos entre 33 – 34 semanas associam-se com maiores TIH, TVM, além de maiores taxas de ECN, colestase, ressecção intestinal e maiores custos	Parto antes de 35 semanas aumenta risco de desfechos neonatais ruins; Partos entre 35 a 36 semanas e partos com > 37 semanas apresentaram desfechos semelhantes
Palatnik *et al*[100], 2018	206 casos Centro único, EUA	Retrospectivo	Resultados foram comparados de acordo com idade gestacional de parto: - pré termo precoce (< 35 sem); - pré-termo tardio (35 – 37sem); - termo precoce (37 – 38 sem);	Parto no termo precoce associa-se com redução de TVM e TNP	Não há benefício em parto < 35 sem Considerar postergar parto até 37 semanas

TIH – tempo de internação hospitalar; TNP – tempo de nutrição parenteral; IG – idade gestacional; TVM – tempo de ventilação mecânica; PC – parto cesáreo; PV – parto vaginal; ECN – enterocolite necrotizante; TP – trabalho de parto.

4 Métodos

4 MÉTODOS

4.1 Delineamento da Pesquisa

Delineou-se estudo do tipo coorte retrospectiva, desenvolvido no setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e envolvendo gestantes com fetos portadores de gastrosquise isolada.

4.2 Ética em Pesquisa

O projeto foi aprovado, em 11/12/2017, pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia e pela Comissão de Ética para Análises de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o número CAAE 79617417.7.0000.0068 e parecer número 2.426.929 (**Anexo A**).

Foi solicitada à CAPPesq a dispensa do uso do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por se tratar de um projeto retrospectivo com a coleta de dados efetuada por meio da consulta dos prontuários das pacientes e dos exames realizados na rotina do ambulatório de Defeitos de Parede Abdominal para o monitoramento dos fetos portadores de gastrosquise. Entretanto, foi mantida a confidencialidade e a integridade dos dados do prontuário. A identidade das pacientes foi preservada e os prontuários foram examinados por grupo limitado de pesquisadores, dentro da instituição, não sendo permitida a reprodução dos documentos do prontuário.

4.3 Casuística

4.3.1 Seleção de casos

Foi selecionado para o estudo o grupo composto por gestantes com fetos portadores de gastrosquise isolada que foram seguidas até o momento do parto no setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP no período de janeiro de 2005 a julho de 2017. Dentre as pacientes, foram incluídas na análise aquelas que contemplavam todos os critérios de inclusão.

4.3.2 Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão foram:

- Gestação de feto único e vivo;
- Fetos com diagnóstico antenatal de gastrosquise isolada confirmado após o parto;
- Seguimento ultrassonográfico no setor de Medicina Fetal do HCFMUSP;
- Parto realizado no HCFMUSP;
- Disponibilidade de informações no prontuário médico a respeito da presença ou ausência de TP na ocasião da internação para resolução da gestação.

4.4 Protocolo de atendimento das gestantes com feto portador de gastrosquise

Diagnóstico de gastrosquise

Para o diagnóstico ultrassonográfico de gastrosquise fetal foi considerada a identificação de abertura na parede abdominal anterior, com visualização de alças intestinais livres no líquido amniótico, sem a presença de membrana peritoneal recobrindo o conteúdo exteriorizado [34, 45].

Datação da gestação

Para a datação da gestação foi considerada a idade estimada pela data da última menstruação (DUM), quando esta era compatível com a biometria da ultrassonografia de primeiro trimestre. A idade gestacional estimada por meio da ultrassonografia é adotada nas seguintes situações:

- DUM incerta ou desconhecida;
- Discrepância entre a idade gestacional menstrual e a biometria fetal maior que sete dias na avaliação do primeiro trimestre (entre 6 e 14 semanas);
- Discrepância entre a idade gestacional menstrual e a biometria fetal maior que dez dias na avaliação do segundo trimestre.

O parâmetro ultrassonográfico utilizado para datar a gestação no primeiro trimestre foi o comprimento cabeça-nádegas, obtido em imagem sagital estrita do polo cefálico e tronco fetais em posição neutra. No segundo trimestre da gestação, o parâmetro utilizado foi a medida do diâmetro biparietal do polo cefálico.

Seguimento dos casos

Após a realização de exame ultrassonográfico morfológico detalhado para confirmação do diagnóstico de gastrosquise e excluída a presença de outras malformações fetais, as gestantes eram matriculadas para seguimento pré-natal no serviço de Medicina Fetal do HCFMUSP. Durante o pré-natal é agendada avaliação com a equipe da Cirurgia Pediátrica para esclarecimento de dúvidas e explicação sobre o procedimento pós-natal. As avaliações ultrassonográficas são efetuadas a cada quatro semanas até a 28ª semana de gestação. Após esse período, os retornos ocorrem a cada duas semanas e, após a 34ª semana, semanalmente. A partir da 28ª semana de gestação, cardiotocografia computadorizada e perfil biofísico fetal são realizados a cada retorno.

A resolução da gestação é programada para a 37ª semana de idade gestacional. Devido à controvérsia na literatura médica em relação à melhor via de parto para fetos com gastrosquise, inicialmente era realizado parto cesáreo para todas as pacientes, a despeito da presença de TP espontâneo. Nos últimos cinco anos, tem-se optado pela condução do TP e parto por via vaginal em pacientes que apresentem TP espontâneo, frente às evidências recentes favorecendo a segurança do parto vaginal em casos de gastrosquise fetal. Para os demais casos eletivos, tem-se optado rotineiramente pelo agendamento de parto cesáreo, devido à melhor otimização de assistência multidisciplinar ao recém-nascido, junto à equipe da Cirurgia Pediátrica, objetivando-se correção cirúrgica imediata da gastrosquise.

O protocolo assistencial de seguimento das gestações com gastrosquise fetal neste serviço não inclui a indicação de tocólise em casos de TPP devido à

falta de dados na literatura médica quanto a segurança de tal procedimento em fetos com gastrosquise, excetuando-se os casos de prematuridade extrema, cuja conduta é individualizada.

4.5 Coleta de dados

Foram coletados dados ultrassonográficos e de parto das pacientes portadoras de gestação complicada por gastrosquise fetal isolada, além dos dados referentes aos recém-nascidos até o momento da alta hospitalar.

Dados referentes à gestante e ao parto foram obtidos do sistema informatizado para dados da internação e parto – Sistema de Enfermaria – da Clínica Obstétrica.

As informações referentes aos exames ultrassonográficos foram obtidas a partir do sistema informatizado de laudos da Clínica de Obstetrícia (SILOG) e do sistema de laudos TESI (Tecnologias Eletrônicas e Sistemas de Informação).

As informações do exame de cardiotocografia computadorizada anteparto foram obtidas diretamente do sistema Sonicaid 8000 CTG computadorizada.

Dados referentes aos recém-nascidos foram coletados por meio do Sistema Informatizado de Enfermaria da Clínica Obstétrica, assim como do prontuário físico do berçário anexo à maternidade e do prontuário físico do Instituto da Criança do HCFMUSP.

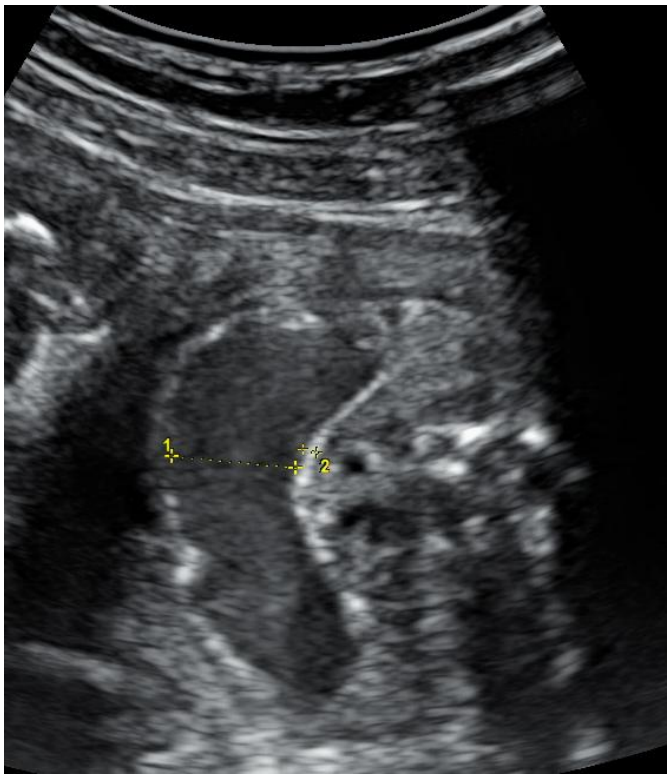
O peso do recém-nascido (em gramas) foi classificado em pequeno, adequado e grande para a idade gestacional, de acordo com curva brasileira

de recém-nascidos [104]. Aqueles abaixo do percentil dez foram considerados pequenos para a idade gestacional, enquanto os recém-nascidos acima do percentil 90 foram classificados como grandes para a idade gestacional.

4.6 Variáveis Estudadas

Variáveis ultrassonográficas

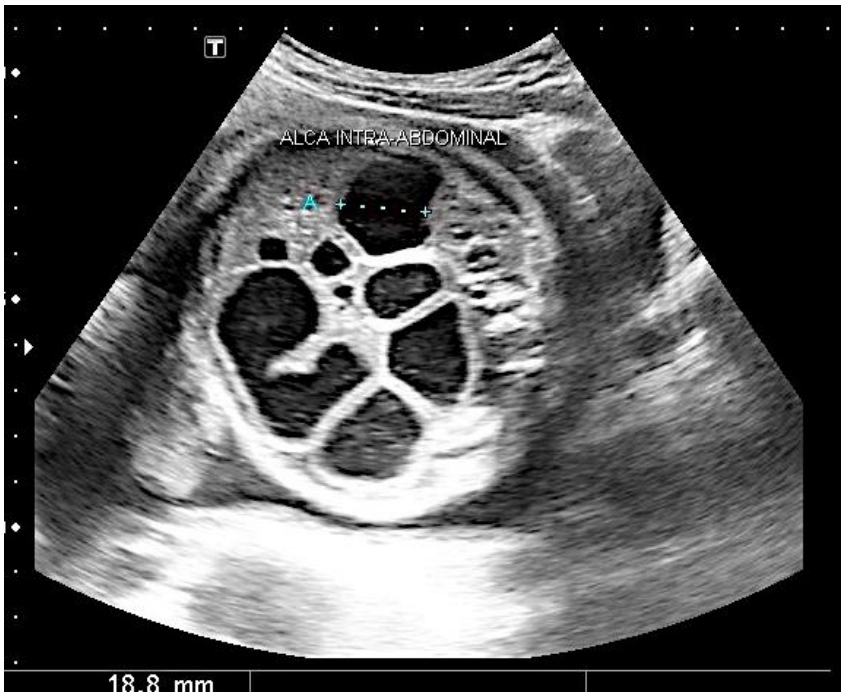
a) Medida da alça intestinal extra-abdominal (AIEA): foi considerado o valor absoluto do maior diâmetro da AIEA. Considera-se dilatação de AIEA como diâmetro maior que 25 mm na última avaliação antes do parto ou medidas maiores ou iguais a 8, 9, 10 e 11 mm respectivamente para as idades gestacionais de 25, 26, 27 e 28 semanas [6]. A medida da AIEA está representada na **Figura 4**.



Fonte: Arquivo HCFMUSP

Figura 4 – Imagem ultrassonográfica representando a medida da alça intestinal extra-abdominal, com corte longitudinal da alça intestinal e posicionamento dos *calipers* nas bordas internas das paredes da alça

b) Medida da alça intestinal intra-abdominal (AIIA): foi considerado o valor absoluto do maior diâmetro da AIIA na avaliação ultrassonográfica. Considera-se como dilatação de AIIA medidas superiores a 12 mm (25 – 30 semanas), 19 mm (30 – 35 semanas) e 24 mm (> 35 semanas) [88]. A medida da AIIA está representada na **Figura 5**;



Fonte: Arquivo HCFMUSP

Figura 5 – Imagem ultrassonográfica representando a medida de alça intestinal intra-abdominal dilatada

c) Estômago herniado: foi considerada como a exteriorização da maior parte do estômago pelo defeito de parede abdominal;

d) Bexiga urinária herniada: foi considerada como a exteriorização da maior parte da bexiga urinária pelo defeito de parede abdominal.

Variáveis da Vitalidade Fetal

A vitalidade fetal foi avaliada por meio do Perfil Biofísico Fetal, cujos parâmetros considerados foram:

a) Cardiotocografia computadorizada anteparto – para sua intepretação foram utilizados os critérios de normalidade de Dawes e Redman [105];

b) Volume de Líquido Amniótico: quantificado por meio do Índice de Líquido Amniótico (ILA) pela técnica dos quatro quadrantes de Phelan [106]. Define-se como polidrâmnio a ocorrência de ILA superior a 25 cm. Valores de ILA inferiores a 5cm foram classificados como oligoâmnio;

c) Presença de movimentos respiratórios fetais;

d) Presença de movimentos corpóreos fetais;

e) Presença de tônus fetal.

Características da população:

- Idade (anos);
- Cor (branca/ não branca);
- Número de gestações, partos e abortos;
- Número de cesáreas anteriores;
- Tabagismo (sim, não);
- Doenças maternas (sim, não).

Dados do Parto:

- Indicação da resolução da gestação;
- Idade gestacional no parto (semanas);

- TP espontâneo: definido pela presença de dinâmica uterina regular (≥ 2 contrações / 10 minutos) e dilatação ou esvaecimento do colo do útero (sim, não);
- Mecônio intraparto (sim, não);
- Tipo de parto (vaginal ou cesárea).

Dados do Recém-nascido:

- Peso em gramas;
- Sexo (masculino, feminino);
- Escore de Apgar de 1ºminuto (< 7,≥7);
- Escore de Apgar de 5ºminuto (< 7,≥7);
- Escore de Apgar de 10ºminuto (< 7,≥7);
- Intubação orotraqueal no nascimento (sim, não);
- Tempo em ventilação mecânica (dias);
- Tempo de internação hospitalar (dias);
- Sepse (sim, não);
- Colestase (sim, não);
- Enterocolite necrotizante (sim, não);
- Tempo de nutrição parenteral (dias);
- Tempo até a alimentação oral completa (dias);
- Óbito antes da alta hospitalar (sim, não);

- Gastrosquise complexa: definida pela presença de estenose, atresia, necrose, perfuração ou volvo de alças intestinais no nascimento (sim, não);
- Síndrome do intestino curto (sim, não);
- Tipo de fechamento cirúrgico da gastrosquise (fechamento primário, silo).

4.7 Análise dos dados

Para análise dos dados, os casos foram categorizados em dois grupos: termo e pré-termo. A análise dos dados contemplou a descrição dos percentuais de casos que entraram em TP em cada grupo. Além disso, os grupos foram comparados em relação a via de parto e indicação de parto, além de presença de mecônio e incidência de ruptura prematura de membranas ovulares (RPMO).

Em um segundo momento, os grupos termo e pré-termo foram subdivididos nos subgrupos “parto espontâneo” e “parto indicado” de acordo com a presença ou não de TP espontâneo. Os subgrupos foram comparados entre si em relação a:

- Idade gestacional de parto;
- Tipo de parto;
- Presença de mecônio intraparto;
- Peso fetal no nascimento;
- Escore de Apgar;
- Tempo em ventilação mecânica;

- Tempo de nutrição parenteral;
- Ocorrência de sepse;
- Colestase;
- Síndrome do Intestino Curto;
- Enterocolite necrotizante;
- Dias de internação hospitalar;
- Presença de gastrosquise complexa;
- Tipo de fechamento cirúrgico da gastrosquise;
- Mortalidade.

Cada subgrupo foi comparado ainda de acordo com a presença ou ausência de TP espontâneo e a identificação dos seguintes marcadores ultrassonográficos:

- AIEA dilatada entre 25 a 28 semanas de idade gestacional;
- AIEA > 25mm em qualquer momento;
- AIIA dilatada;
- Polidrâmnio;
- Estômago herniado;
- Bexiga urinária herniada.

Posteriormente, com o intuito de se avaliar a presença de eventuais tendências seculares da assistência médica ao longos dos 12 anos de estudo com resultados perinatais, para cada subgrupo o ano de parto foi comparado com os seguintes desfechos neonatais:

- Número de casos de gastrosquise complexa;
- Idade gestacional de parto;
- Tempo de nutrição parenteral;
- Tempo em ventilação mecânica;
- Tempo de internação hospitalar.

4.7.1 Análise estatística

Para a análise estatística descritiva, as variáveis quantitativas foram resumidas por meio de média e desvio-padrão ou de mediana e valores mínimo e máximo, quando apropriado. Variáveis categóricas foram expressas em frequência absoluta (n) e porcentagens (%).

As comparações entre variáveis categóricas foram realizadas por meio do teste exato de Fisher. Variáveis quantitativas contínuas foram comparadas entre si utilizando-se o teste T de Student ou o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, de acordo com a distribuição dos dados e o tamanho das amostras.

O coeficiente de correlação de Spearman foi aplicado na análise de correlação linear entre variáveis.

O nível de significância adotado foi de 5%, ou seja, resultados com valores de “p” inferiores a 0,05 foram considerados significativos.

A análise dos dados foi realizada no *software* SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Versão 24.0., Armonk, NY, USA: IBM Corp).

5 Resultados

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da população

No período de Janeiro de 2005 a Julho de 2017, 249 gestantes portadoras de fetos com gastrosquise foram seguidas até o momento do parto, no setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP. Quarenta e dois casos não preenchiam os critérios de inclusão e, portanto, não foram incluídos na análise: 31 casos tiveram o parto em outros serviços de saúde, cinco casos em que houve associação com outras malformações fetais, um caso de gestação múltipla e cinco casos de óbito fetal. Finalmente, foram selecionadas para o estudo 207 pacientes com gestações complicadas por gastrosquise fetal isolada que contemplavam todos os critérios de inclusão.

5.2 Caracterização demográfica e de resultados perinatais na população geral

A casuística de gestantes portadoras de fetos com gastrosquise isolada do HCFMUSP caracterizou-se por pacientes jovens (21,0 ± 4,1 anos de idade) e primigestas (81,2% dos casos).

A idade gestacional média dos partos foi de 36,2 ± 1,4 semanas, sendo que 91,3% dos partos foram cesáreos. Todos os casos de parto vaginal (n =18) foram secundários a TPP espontâneo. Além dos casos que apresentaram TP espontâneo (n = 87, 42%), as demais indicações de parto foram partos eletivos com 37 semanas de gestação (n = 66, 31,9%), sofrimento fetal (n = 49, 23,7%) e RPMO sem TP (n = 5, 2,4%). As características demográficas da população assim como as informações de gestação e parto estão dispostas na **Tabela 3**.

Tabela 3 - Características demográficas e dados obstétricos das 207 gestantes portadoras de fetos com gastrosquise – HCFMUSP – 2005 a 2017

Parâmetro	Medida
Idade materna, anos, média (± DP)	21,0 (± 4,1)
Nulíparas, n (%)	168 (81,2)
IG na primeira avaliação, semanas, média (± DP)	26,0 (± 5,6)
IG na última avaliação, semanas, média (± DP)	35,3 (± 1,8)
Número de avaliações por paciente, mediana (mínimo – máximo)	6 (1 - 14)
Tempo entre última avaliação e parto, dias, mediana (mínimo – máximo)	3 (0 - 52)
IG no parto, semanas, média (± DP)	36,2 (± 1,4)
Via de parto	
Cesariana, n (%)	189 (91,3)
Vaginal, n (%)	18 (8,7)
Indicação do parto	
TP espontâneo, n (%)	87 (42)
*Sofrimento fetal, n (%) **	49 (23,7)
Eletivo, n (%)	66 (31,9)
RPMO, n (%)	5 (2,4)

DP – desvio padrão; IG – idade gestacional; TP – trabalho de parto; RPMO – rotura prematura de membranas ovulares; * Considerado anormal se Perfil Biofísico Fetal ≤ 6.

Os recém-nascidos portadores de gastrosquise apresentaram peso médio de nascimento de 2347,1 ± 454,9g com mediana do tempo de internação hospitalar de 34 (14 – 515) dias. A taxa de sobrevida até o momento da alta hospitalar foi de 89,3%. A **Tabela 4** resume os dados de nascimento e complicações pós-natais dos recém-nascidos com gastrosquise.

Tabela 4 - Características e complicações neonatais dos 207 recém-nascidos com gastrosquise – HCFMUSP – 2005 a 2017

Parâmetro	Medida
Peso de nascimento, gramas, média (± DP)	2347,1 (± 454,9)
Apgar < 7 no quinto minuto, n (%)	7 (3.4)
Gastrosquise complexa, n (%)	33 (15,9)
Atresia, n (%)	20 (9,7)
Obstrução, n (%)	11 (5,3)
Necrose, n(%)	17 (8,2)
Perfuração, n (%)	11 (5,3)
Volvo, n (%)	5 (2,4)
Fechamento cirúrgico primário, n (%)	170 (82,1)
Síndrome do intestino curto, n (%)	10 (4,8)
Mortalidade, n (%)	22 (10,7)
Sepse, n (%)	111 (53,6)
Colestase, n (%)	45 (21,7)
Tempo de nutrição parenteral, dias, mediana (mínimo – máximo)	28 (11 – 950)*
Tempo de ventilação mecânica, dias, mediana (mínimo – máximo)	2 (0 – 106)
Tempo de internação hospitalar, dias, mediana (mínimo – máximo)	34 (14 – 515)

DP – desvio padrão; * Um caso não atingiu independência da nutrição parenteral, tendo sido reinternado logo após a alta, mantendo nutrição parenteral até o término do estudo (950 dias de vida)

5.2.1 Análise dos casos de gastrosquise complexa

O diagnóstico de gastrosquise complexa foi realizado no momento do parto em 15,9% (n = 33) dos casos, sendo que a lesão de alça mais frequente foi a atresia intestinal – presente em 60,6% (n = 20) dos pacientes. Conforme demonstrado na **Tabela 5**, os recém-nascidos com gastrosquise complexa tiveram menor idade gestacional de parto, além de taxas maiores de complicações pós-natais.

Tabela 5 - Comparação entre dados de parto e complicações pós-natais de casos de gastrosquise não-complicada e de gastrosquise complexa – HCFMUSP – 2005 a 2017

	Gastrosquise não-complicada (n = 174)	**Gastrosquise complexa** (n = 33)	**p**
IG no parto, semanas, média (± DP)	36,3 (±1,2)	35,1 (±1,7)	< 0.001*
Sofrimento fetal, n (%)	41 (23,6)	7 (21,2)	0,826#
Parto vaginal, n (%)	12 (6,9)	6 (18,2)	0,047#
Peso de nascimento, gramas, média (± DP)	2366,1 (± 460,9)	2257,9 (± 404,9)	0,325*
Tempo de nutrição parenteral, dias, mediana (mínimo – máximo)	27 (11 – 111)	51 (19 – 950)	< 0,001*
Tempo de ventilação mecânica, dias, mediana (mínimo – máximo)	1 (0 – 42)	3 (0 – 106)	0,050*
Tempo de internação hospitalar, dias, mediana (mínimo – máximo)	33 (14 – 155)	62 (22 – 515)	< 0,001*
ECN, n (%)	3 (1,7)	6 (18,8)	0,001#
Síndrome do intestino curto, n (%)	0	10 (30,3)	< 0,001#
Sepse, n (%)	82 (47,4)	28 (84,8)	< 0,001#
Colestase, n (%)	24 (13,9)	20 (60,6)	< 0,001#
Mortalidade, n (%)	13 (7,5)	9 (28,1)	0,002#

IG – idade gestacional; DP – desvio padrão; ECN – enterocolite necrotizante; * Teste de Mann-Whitney; # Teste exato de Fisher;

Em um primeiro momento, ao se avaliar toda a casuística de gastrosquise complexa, observa-se tendência de associação entre parto vaginal e gastrosquise complexa (**Tabela 5**). Contudo, a maioria dos casos de gastrosquise complexa e todos os casos de parto vaginal foram pré-termos, o que pode resultar em confundimento. Desse modo, a associação entre parto vaginal e gastrosquise complexa foi analisada separadamente apenas no grupo pré-termo, não se observando associação estatisticamente significativa (n = 6 partos vaginais / 26 gastrosquises complexas, 23,1% *vs* n =12 partos vaginais / 94 gastrosquises não-complicadas, 12,8%; p = 0,221).

Dez recém-nascidos (4,8%) evoluíram com síndrome do intestino curto, sendo que todos eles apresentaram diagnóstico de gastrosquise complexa ao nascimento. Tais casos tiveram mortalidade hospitalar de 50% (n = 5), incidência de 40% (n = 4) de ECN, tempo de nutrição parenteral de 155 (26 – 950) dias e internação hospitalar de 155 (28 – 515) dias. A lesão intestinal mais frequente nos casos de síndrome do intestino curto foi a necrose (n = 8, 80%).

5.3 Resultados perinatais de acordo com ocorrência de prematuridade

A taxa de prematuridade na população geral foi de 57,9% (n = 120 casos). Tocólise e corticoterapia para maturação pulmonar foram realizadas em apenas sete casos (5,8% dos prematuros), contudo a mediana de tempo ganho com a inibição do TP nesses casos foi de 1 (0 – 6) dia e a mediana da idade gestacional de parto foi de 33,9 (32,6 – 34,9) semanas.

Dentre os casos pré-termo, as principais causas de parto foram TPP espontâneo (n = 76, 63,3%) e sofrimento fetal anteparto (n = 35, 29,2%). Comparando-se os casos de parto a termo com os partos prematuros, nota-se maior frequência de mecônio naqueles casos que nasceram prematuramente: 55.5% *versus* 36.8%, p = 0,011. Os dados referente aos partos dos casos prematuros e de termo estão dispostos na **Tabela 6.**

Tabela 6 - Dados referentes aos partos prematuros e de termo dos 207 casos de gastrosquise fetal – HCFMUSP – 2005 a 2017

	Pré-termo (n = 120)	**Termo** (n = 87)	**p**[#]
Via de parto			< 0,001
Vaginal	18 (15)	0	
Cesariana	102 (85)	87 (100)	
Indicação do parto			
TP	76 (63,3)	11 (12,6)	< 0,001
Oligoâmnio	6 (5)	2 (2,3)	0,472
Sofrimento fetal	35 (29,2)	14 (16,1)	0,032
RPMO	20 (16,7)	2 (2,3)	0,001
Mecônio anteparto	66 (55)	32 (36,8)	0,011
Corticoterapia	7 (5,8)	0	0,598
Tocólise	7 (5,8)	0	0,598

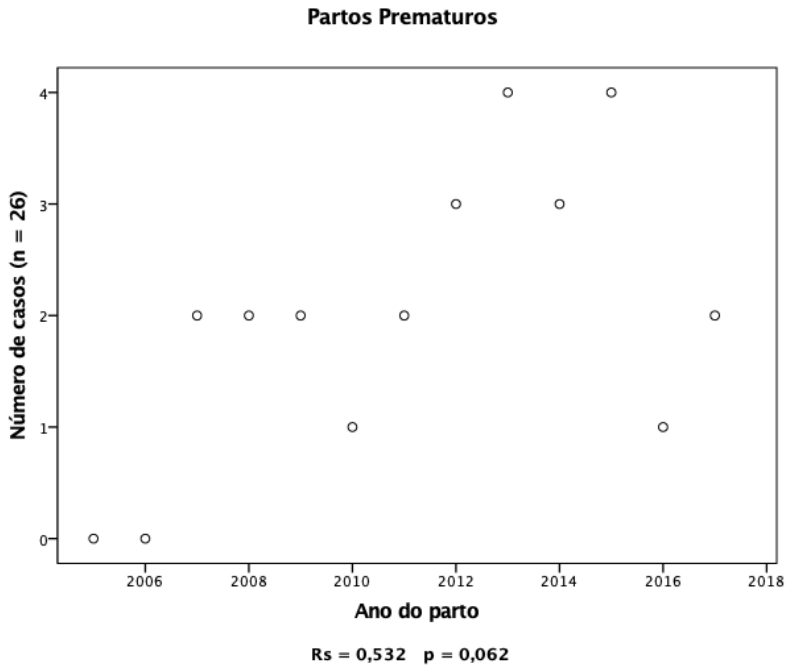
Dados estão descritos como número absoluto (%); TP – trabalho de parto; RPMO – rotura prematura de membranas ovulares; * Considerado anormal se Perfil Biofísico Fetal ≤ 6; [#] - teste exato de Fisher.

5.4 Análise da correlação entre ano de parto e desfechos perinatais

Analisou-se também a correlação entre o ano de parto e a ocorrência de desfechos perinatais. Observa-se, embora não estatisticamente significativa, tendência de aumento de casos de parto prematuro de gastrosquise complexa nos últimos anos ($p = 0,062$). No grupo de recém-nascidos prematuros, nota-se maiores tempos de ventilação mecânica e de internação nos casos mais recentes ($p = 0,040$ e $p = 0,009$, respectivamente).

Na última década, os partos foram indicados mais rigorosamente com 37 semanas de gestação, o que se manifesta por correlação significativa entre ano de parto e idade gestacional nos casos de termo ($p< 0,001$). Além da idade gestacional de parto, não houve nenhuma outra correlação entre ano de parto e desfecho perinatal nos casos de termo.

As **Figuras 6 – 10** representam a análise da correlação entre ano de parto e os desfechos neonatais estudados.



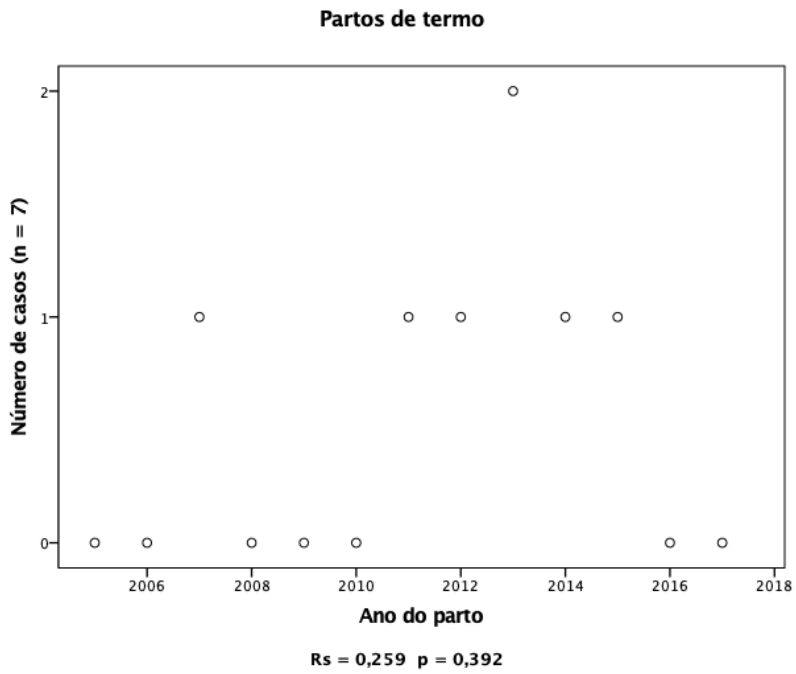
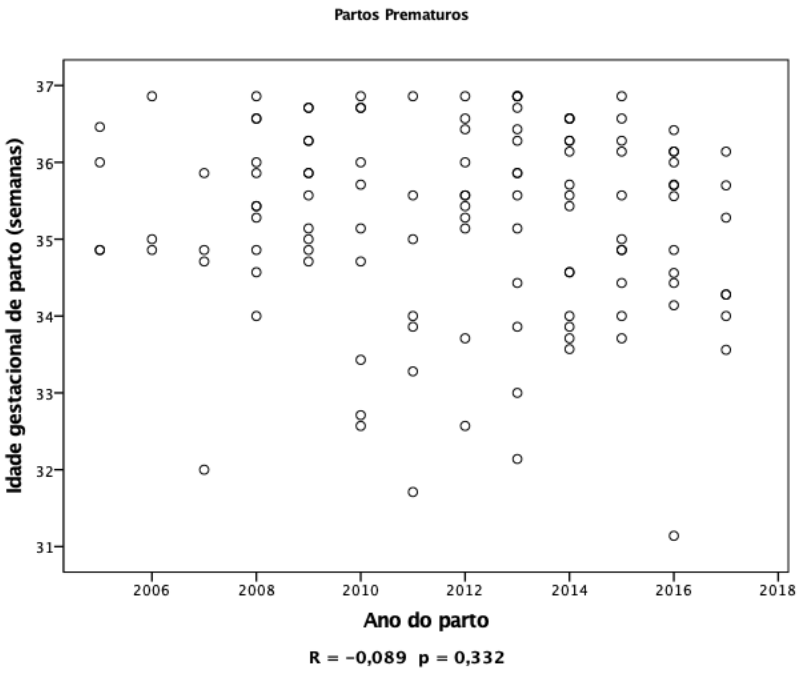


Figura 6 – Correlação entre ano de parto e número de casos de gastrosquise complexa em partos prematuros e de termo. *Rs – coeficiente de correlação de postos de Spearman



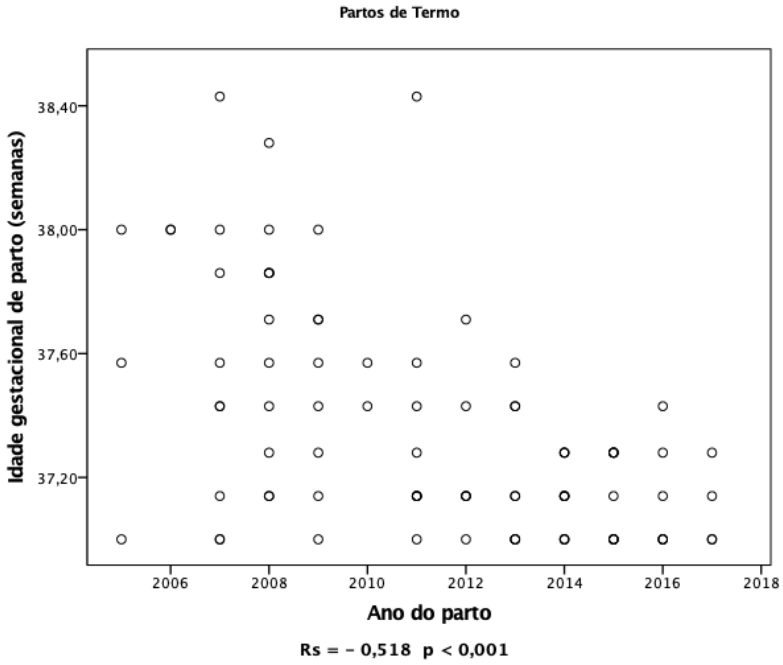
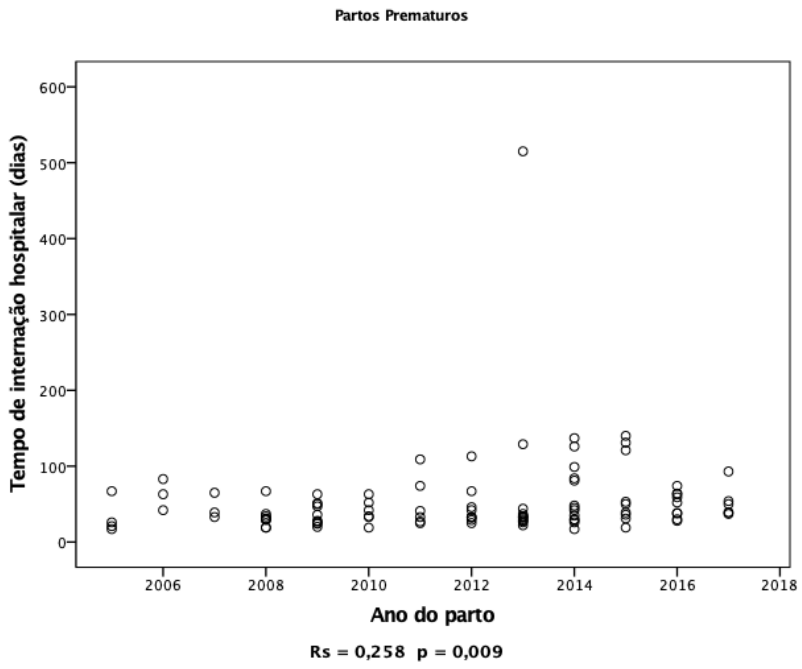


Figura 7 - Correlação entre ano de parto e idade gestacional de parto em casos prematuros e de termo. *Rs – coeficiente de correlação de postos de Spearman



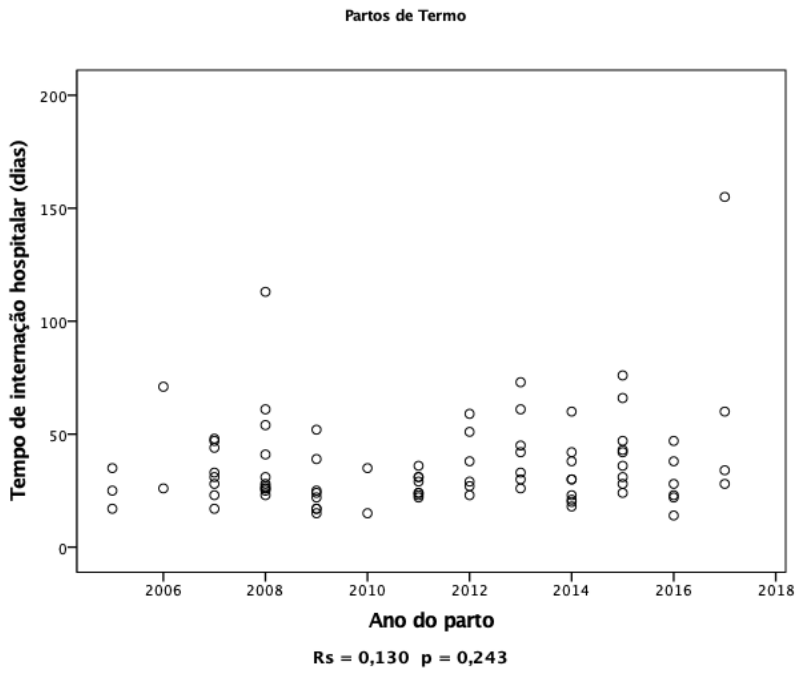


Figura 8 - Correlação entre ano de parto e tempo de internação hospitalar em casos prematuros e de termo. *Rs – coeficiente de correlação de postos de Spearman

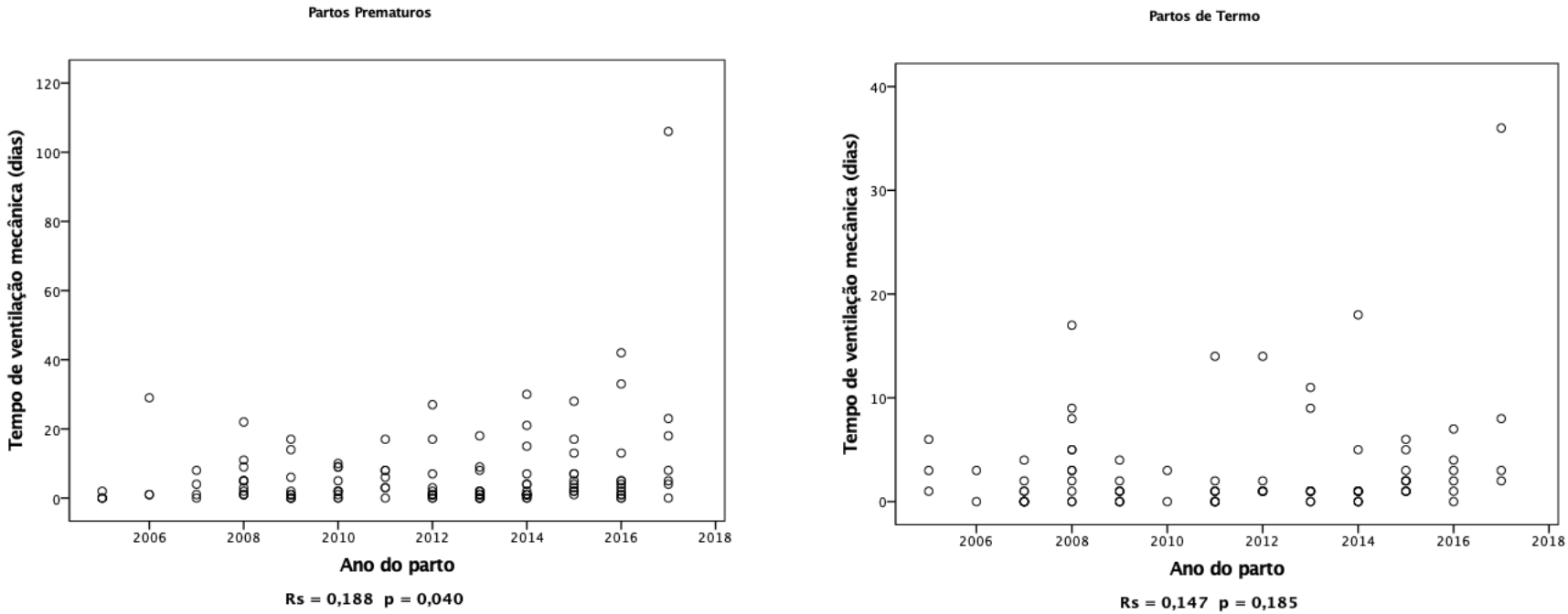


Figura 9 - Correlação entre ano de parto e tempo de ventilação mecânica em casos prematuros e de termo. *Rs – coeficiente de correlação de postos de Spearman

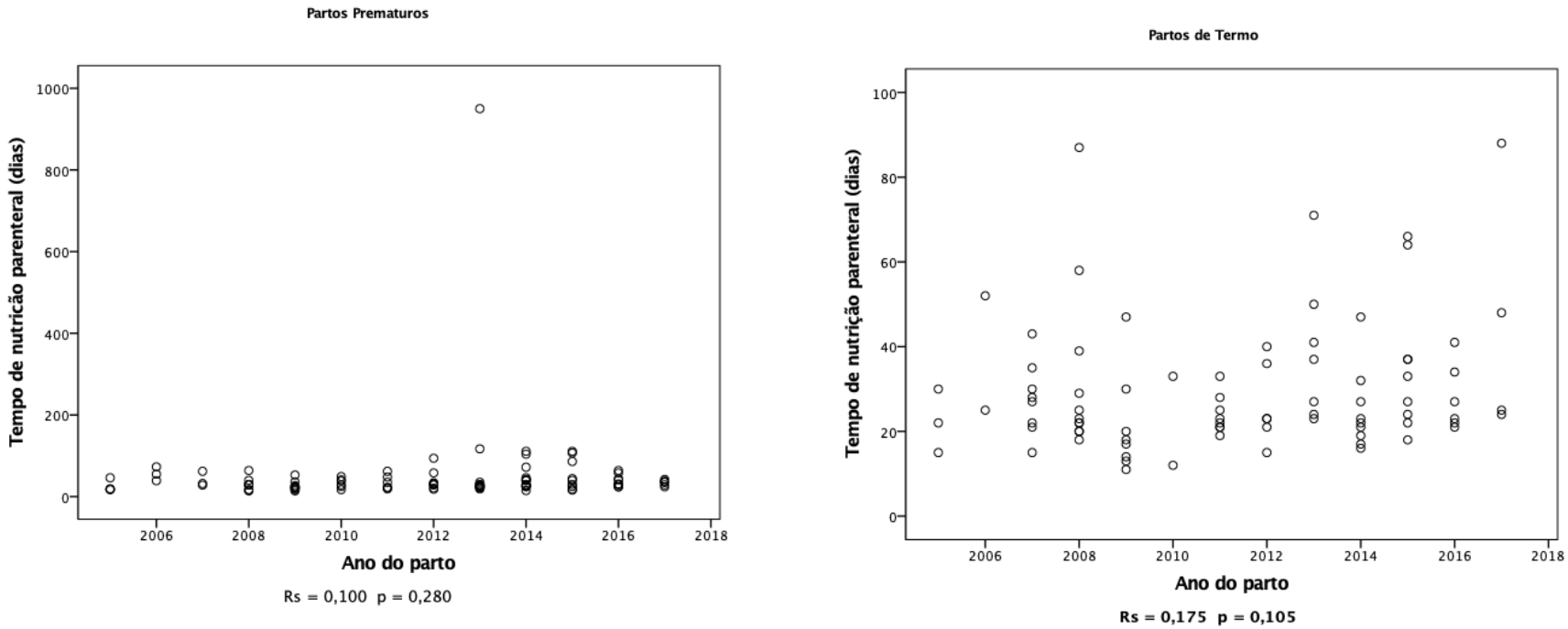


Figura 10 - Correlação entre ano de parto e tempo de nutrição parenteral em casos prematuros e de termo. *Rs – coeficiente de correlação de postos de Spearman

5.5 Resultados perinatais de acordo com ocorrência de TP espontâneo

Os casos foram subdivididos em grupos pré-termo e termo e, posteriormente, em cada subgrupo foi analisada a relação entre TP espontâneo ou parto indicado e desfechos neonatais. A **Figura 11** demonstra a distribuição dos casos em termo / pré-termo, além da subdivisão em espontâneo / indicado.

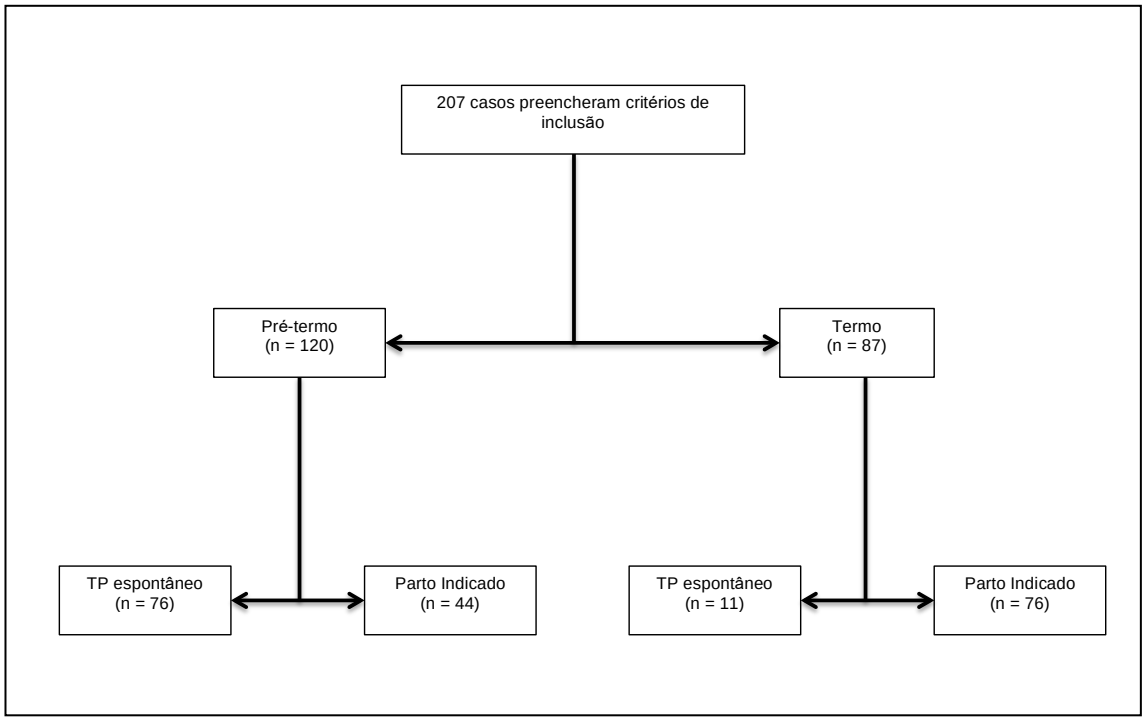


Figura 11 - Fluxograma de alocação dos casos de gastrosquise fetal

Dentre os partos pré-termo, observa-se que os pacientes com TP espontâneo tiveram maior peso de nascimento (p = 0,019) e evoluíram com maior incidência de gastrosquise complexa (n = 23, 30,2% *vs* n = 3, 6,8%; p = 0,002) e de síndrome do intestino curto (todos os casos pertenceram ao grupo

com TPP espontâneo – n = 10, 13,2%; p = 0,013), além de maior tempo de ventilação mecânica (p = 0,023).

Dentre os casos de termo, o subgrupo com TP espontâneo apresentou maior tempo de ventilação mecânica (p = 0,002). Ambos os subgrupos eram semelhantes em relação a peso e IG de parto.

Nota-se ainda que, dentre os partos pré-termo, as taxas de mortalidade e de ECN foram duas vezes maiores no grupo com TP espontâneo, apesar de não ser estatisticamente significativa. A **Tabela 7** representa a comparação entre desfechos perinatais dos casos com TP espontâneo e parto indicado.

Tabela 7 - Associação entre TP espontâneo e desfechos pós-natais em partos pré-termo e de termo de fetos com gastrosquise – HCFMUSP – 2005 a 2017

Desfecho	*Pré-termo*			*Termo*		
	TP espontâneo *(n = 76)*	***Parto indicado*** *(n = 44)*	***p***	***TP espontâneo*** *(n = 11)*	***Parto indicado*** *(n = 76)*	***p***
IG (semanas)	35,2 (31,1 – 36,9)	35,8 (31,7 – 36,9)	0,069[b]	37,6 (37 – 38,3)	37,3 (37 – 38,4)	0,179[b]
Peso	2255 (1270 – 3140)	2020 (1190 – 3190)	0,019[b]	2520 (2225 – 3310)	2565 (1485 – 3710)	0,779[b]
Mortalidade	14 (18,4)	4 (9,1)	0,191[a]	0	4 (5,3)	0,999[a]
Gastrosquise complexa	23 (30,2)	3 (6,8)	0,002[a]	0	7 (9,2)	0,588[a]
Fechamento por silo	20 (26,3)	6 (13,6)	0,166[a]	1 (9,1)	9 (11,8)	0,999[a]
Morbidade						
Sepse	53 (69,7)	27(61,4)	0,422[a]	5 (45,5)	26 (34,2)	0,511[a]
Colestase	23 (30,3)	12 (27,3)	0,728[a]	0	10 (13,2)	0,349[a]
SIC	10 (13,2)	0	0,013[a]	0	0	-
ECN	7 (9,2)	2 (4,5)	0,482[a]	0	0	-
TVM (dias)	3,5 (0-42)	1,0 (0-33)	0,023[b]	4 (1-36)	1 (0-18)	0,002[b]
TIH (dias)	46 (17-515)	37 (1-140)	0,993[b]	35 (23-155)	30 (14-113)	0,138[b]
TNP (dias)	30 (9-950)	30 (1-111)	0,193[b]	30 (18-88)	24 (11-87)	0,271[b]

Os resultados estão expressos como número (%) e mediana (mínimo – máximo); TP – trabalho de parto; IG – idade gestacional; SIC – síndrome do intestino curto; ECN – enterocolite necrotizante; TVM – tempo de ventilação mecânica; TIH – tempo de internação hospitalar; TNP – tempo de nutrição parenteral; [a] Teste exato de Fisher; [b] Teste de Mann-Whitney.

5.6 Análise da associação entre TP espontâneo e marcadores ultrassonográficos

Não foi observada associação entre TP espontâneo e polidrâmnio ou dilatação de alça intestinal intra- ou extra-abdominal (**Tabela 8**). No entanto, nota-se maior frequência de detecção de herniação de bexiga urinária e / ou estômago nos casos em que houve indicação de parto, apesar de não ser estatisticamente significativo. Foi indicada resolução da gestação pré-termo devido a sofrimento fetal em seis dos casos de herniação gástrica (66,7%) e em cinco dos casos de bexiga urinária herniada (83,3%).

Tabela 8 - Associação entre marcadores ultrassonográficos e TP espontâneo de termo e pré-termo nas 207 gestações de fetos com gastrosquise – HCFMUSP – 2005 a 2017

Pré-termo			
Marcador ultrassonográfico	**TP espontâneo** (n = 76)	**Parto indicado** (n = 44)	**p [a]**
AIEA dilatada 25-28 semanas (n = 12) *	10 / 76 (13,2)	2 / 44 (4,5)	0,112
AIEA > 25 mm (n = 21) [#]	12 / 70 (17,1)	9 / 41 (21,9)	0,618
AIIA dilatada (n = 11) **	7 / 76 (9,2)	4 / 44 (9,1)	1.0
Polidrâmnio (n = 4)	4 / 76 (5,3)	0	0,295
Estômago herniado (n = 15)	6 / 76 (7,9)	9 / 44 (20,5)	0,083
Bexiga herniada (n = 8)	2 / 76 (2,7)	6 / 44 (13,6)	0,050
Termo			
Marcador ultrassonográfico	**TP espontâneo** (n = 11)	**Parto indicado** (n = 76)	**p [a]**
AIEA dilatada 25-28 semanas (n = 6) *	1 / 11 (9,1)	5 / 76 (6,6)	0,567
AIEA > 25 mm (n = 25) [#]	1 / 8 (12,5)	24 / 73 (32,9)	0,424
AIIA dilatada (n = 0) **	0	0	-
Polidrâmnio (n = 4)	1 / 11 (9,1)	3 / 76 (3,9)	0,424
Estômago herniado (n = 17)	1 / 11 (9,1)	16 / 76 (21,1)	0,684
Bexiga herniada (n = 7)	0	7 / 76 (9,2)	0,588

Dados estão representados como número (%); TP – trabalho de parto; AIEA – alça intestinal extra-abdominal; AIIA – alça intestinal intra-abdominal; * Considerada dilatada se maior que 8 mm, 9 mm, 10 mm e 11 mm com 25, 26, 27 e 28 semanas, respectivamente; [#] Medida maior que 25 mm na última avaliação ultrassonográfica antes do parto (idade gestacional > 28 semanas); ** Considerada dilatada se maior que 12 mm, 19 mm e 24 mm com 25-30, 30-35 e 35-40 semanas, respectivamente; [a] Teste exato de Fisher.

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

O presente estudo demonstra a associação entre trabalho de parto prematuro e ocorrência de gastrosquise complexa e de morbidade neonatal. Em gestações de termo, foi observada a correlação entre trabalho de parto espontâneo e maior tempo de ventilação mecânica neonatal. Por outro lado, não foi observada relação estatisticamente significativa entre marcadores ultrassonográficos e ocorrência de trabalho de parto espontâneo, apesar de todos os casos com dilatação de AIIA apresentarem parto prematuro.

A população em estudo foi caracterizada por ocorrência de TP espontâneo em 40% dos casos e taxa de prematuridade de 57,9%. Dentre o subgrupo de partos prematuros, 63,3% dos casos entraram em TPP espontâneo. Tais achados são compatíveis com demais publicações na literatura médica [9, 63, 77]. Yang *et al*. [17] relatam TP espontâneo em aproximadamente 50% da população de gestantes canadenses com fetos portadores de gastrosquise.

Nota-se na presente análise alta taxa de partos cesáreos (91,3%), com apenas 18 partos vaginais – resultado semelhante ao observado na casuística de Carvalho *et al.* [63] (90,9% de cesarianas) também avaliando população brasileira de gestantes com fetos portadores de gastrosquise. Tais achados são discordantes da literatura internacional, porém refletem as altas taxas de cesarianas nos casos de gastrosquise fetal, característica da prática assistencial brasileira vigente até recentemente [9, 17, 20, 61, 63].

A associação observada entre TP prematuro e complicações intestinais pós-natais, tais como gastrosquise complexa e síndrome do intestino curto,

sugere a participação de inflamação e lesão intrauterina de alças intestinais fetais na deflagração do trabalho de parto.

A presença de depósito de fibrina na alças intestinais pode ser considerado como marcador de processo inflamatório local. Nesse sentido, Moore et al[26] compararam recém-nascidos com gastrosquise que tiveram parto espontâneo com aqueles casos submetidos à cesariana eletiva pré-termo e fora de trabalho de parto, demonstrando maior incidência de depósito de fibrina em alças intestinais exteriorizadas nos casos com parto espontâneo. Similarmente, por meio de estudo prospectivo randomizado com apenas 42 casos, Logghe *et al*. [101] observaram a presença de depósito intestinal de fibrina duas vezes maior nos recém-nascidos com TP espontâneo, apesar de tal achado não ter se correlacionado com morbidade neonatal.

Paralelamente, Youssef *et al.* [13] avaliaram retrospectivamente o aspecto das alças intestinais no momento do parto de fetos com gastrosquise, observando maior incidência de espessamento de serosa e de aderências intestinais (*bowel matting*) em casos prematuros. Nesse mesmo trabalho, os autores comparam os casos que apresentaram TP espontâneo com aqueles que foram induzidos eletivamente no termo, observando nos casos com TP espontâneo piores índices no Escore Prognóstico em Gastrosquise [107] – caracterizado por maior severidade do espessamento de serosa e de aderências intestinais, além de ocorrência de gastrosquise complexa [13].

Ainda corroborando com o papel da lesão intestinal na gênese da prematuridade de fetos com gastrosquise aventado pela atual casuística, Gupta e Cabacungan [98], em análise retrospectiva de 3741 casos do banco de dados norte-americano, encontraram maior incidência de atresia intestinal e de mal

absorção intestinal de nutrientes, além de maiores taxas de ressecção cirúrgica de intestino delgado nos casos prematuros, principalmente, abaixo de 34 semanas de gestação.

A presente casuística demonstra ainda a associação de maiores tempos de ventilação mecânica neonatal com a ocorrência de TP espontâneo em gestações de fetos com gastrosquise de termo e pré-termo. A correlação entre TP espontâneo e morbidade neonatal é corroborada pelos achados de Yang *et al.* [17], uma vez que tais autores demonstram maiores períodos de internação hospitalar e maior tempo para introdução de dieta oral nos recém-nascidos que tiveram TP espontâneo, independentemente da via de parto.

O presente estudo encontrou taxas de 15,9% de gastrosquise complexa na população analisada, sendo que 69,7% dos casos de gastrosquise complexa evoluíram com TP prematuro. Tal achado é congruente com a descrição na literatura médica da correlação entre menores idades gestacionais de parto e a ocorrência de gastrosquise complexa [10, 98].

A prematuridade espontânea e a ocorrência de gastrosquise complexa constituem complicações comuns da gastrosquise fetal, cujas etiopatogenias não são completamente esclarecidas – contudo, apresentam como via fisiopatológica comum o processo inflamatório [10, 72, 77, 79, 80].

Dentre as principais teorias para a fisiopatologia da gastrosquise complexa, destaca-se o papel da resposta inflamatória decorrente da exposição de alças intestinais a líquido amniótico, urina e mecônio fetais [72–74, 78]. Nesse sentido, Morrison [et al.] [72] descreveram maior concentração de IL-8 com ação pró-inflamatória no líquido amniótico de fetos com gastrosquise. Paralelamente, a análise de modelo experimental animal de gastrosquise

demonstrou maiores concentrações intestinais e hepáticas do fator nuclear NF-kappaB, complexo proteico responsável pela ativação de genes pró-inflamatórios [15].

O mecônio é formado por extratos hidro e lipossolúveis contendo sais biliares, ácidos graxos livres e IL-8, resultando em caráter marcadamente pró-inflamatório [76]. Estudos em modelos embriológicos animais sugerem resposta inflamatória e vasoconstrição intestinais decorrentes da exposição de alças intestinais exteriorizadas ao mecônio [74–76, 78]. Destaca-se ainda na presente casuística uma maior incidência de líquido amniótico meconial nos casos que tiveram parto prematuro.

Paralelamente, estudos recentes sugerem a resposta inflamatória asséptica no microambiente feto-útero-placentário na gênese da prematuridade espontânea, destacando-se a expressão de fatores pró-inflamatórios, tais como NF-kappaB, IL-6 e IL-8 [79, 80, 82, 83]. A resposta inflamatória local resultaria em recrutamento leucocitário, maior expressão de prostaglandinas, inibição da atividade dos receptores de progesterona, maior ação de metaloproteases e de hialuronidase, além de apoptose celular no miométrio, colo uterino e membranas ovulares, culminando em contração miometrial, dilatação cervical, ruptura de membranas e desencadeamento do TP [79, 80].

Aventa-se, portanto, a teoria de que o processo inflamatório resultante da lesão de alça intestinal acarretaria intensificação do microambiente inflamatório feto-útero-placentário, deflagrando o TP. Tal hipótese justificaria a associação entre TP espontâneo nas gestações pré-termo e a ocorrência de gastrosquise complexa e síndrome do intestino curto.

Estudos recentes descrevem a Síndrome da Resposta Inflamatória Fetal (do inglês, FIRS) resultante da exposição do produto conceptual a citocinas pró-inflamatórias e caracterizada pelo aumento dos níveis de IL-6 no sangue fetal[79,80]. Fetos portadores de FIRS apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de morbidades pós-natais como sepse neonatal, enterocolite necrotizante e complicações pulmonares [79, 80]. O processo inflamatório e o desenvolvimento de FIRS podem ser considerados como um dos eventuais mecanismos envolvidos com os maiores tempos de ventilação mecânica observados na presente casuística tanto em neonatos de termo quanto nos casos pré-termo. Nota-se ainda que, apesar de não ser estatisticamente significativo, os recém-nascidos que apresentaram TPP tiveram taxas de mortalidade e de ECN duas vezes maiores que os casos prematuros sem TP.

Sabe-se ainda que o estresse fetal resulta em ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal fetal, acarretando maior produção de cortisol e androgênios no microambiente feto-útero-placentário [79, 80]. Tais substâncias resultam em ativação de genes pró-inflamatórios, recrutamento leucocitário, aumento da produção de prostaglandinas, fosforilação da miosina e inibição da ligação da progesterona ao seu receptor [79, 80]. Deste modo, o estresse fetal potencialmente culminaria em desencadeamento do TP.

A síndrome do intestino curto é consequência mais grave da gastrosquise complexa, resultando em longas internações, longos períodos de nutrição parenteral e alta morbimortalidade [68–70]. No presente estudo, todos os neonatos que evoluíram com intestino curto apresentaram TPP, sendo que em 80% dos casos houve achado de necrose intestinal no momento do parto. Aventa-se ainda a possibilidade da deflagração do TP secundária ao estresse

fetal por lesão intestinal aguda como eventual explicação aos achados deste estudo.

Os principais marcadores ultrassonográficos de gastrosquise complexa são a dilatação de AIIA, dilatação de AIEA entre 25 a 28 semanas de idade gestacional, achado de AIEA > 25mm e polidrâmnio [6, 61, 88–90]. Contudo tais marcadores apresentam baixa sensibilidade, apesar de alto valor preditivo positivo[6,90]. O atual estudo não identificou relação entre marcadores ultrassonográficos e a ocorrência de TP. No entanto, deve-se considerar o baixo número de casos de gastrosquise complexa (n = 33) e a baixa incidência de marcadores alterados na população estudada, além da baixa sensibilidade desses marcadores. Provavelmente, o número de casos envolvidos não permitiu poder estatístico para a análise adequada da relação entre marcadores ultrassonográficos e TP.

Nota-se, entretanto, uma tendência de maior frequência de herniação gástrica e de bexiga urinária dentre os casos em que houve indicação obstétrica de parto prematuro. Nesse sentido, Andrade *et al*. [20] demonstraram associação entre herniação gástrica e padrões anormais na monitorização cardíaca fetal por meio de cardiotocografia computadorizada. Paralelamente, Mousty *et al.* [19] avaliaram a casuística de herniação de bexiga urinária em fetos com gastrosquise, encontrando aparente risco aumentado de sofrimento fetal, apesar da baixa incidência de herniação de bexiga.

A análise da distribuição dos resultados perinatais ao longo do período de estudo sugere um aumento do número de casos de partos prematuros de gastrosquise complexa nos últimos cinco anos. Coincidentemente, nota-se redução de aproximadamente 50% na taxa de óbitos fetais neste serviço entre

os anos de 2011 e 2015 [18, 20]. Pressupõe-se que a intensificação da vigilância do bem-estar fetal nos últimos anos seja responsável pela redução da mortalidade intrauterina e, consequentemente, aumento do número de recém-nascidos vivos com quadros graves.

A avaliação da correlação entre ano de parto e resultados neonatais demonstra ainda maiores períodos de internação hospitalar e de ventilação mecânica nos últimos anos. Tal achado apresenta tendência oposta à prática assistencial preconizada em recém-nascidos de baixo peso na última década, caracterizada por redução dos tempos de ventilação mecânica [108]. Aventa-se a hipótese de que esse resultado seja consequência do aumento do número de casos de gastrosquise complexa – pacientes que demandam maior suporte ventilatório e maiores tempos de internação.

Por fim, os resultados da presente casuística devem ser analisados criteriosamente uma vez que a natureza retrospectiva do estudo não permite o estabelecimento de relação causa-efeito entre TP e lesão intestinal, havendo possibilidade de eventuais fatores de confundimento.

Em suma, o presente estudo demonstra a associação entre TP espontâneo e resultados perinatais adversos tanto em partos de termo quanto nos partos prematuros de fetos com gastrosquise, sugerindo-se que o processo inflamatório relacionado à lesão intestinal atue como desencadeante do TP. A aplicabilidade clínica deste estudo reside principalmente na avaliação de gestantes portadoras de fetos com gastrosquise que se apresentem em TPP. A ocorrência de TP deve ser considerada como sinalizador de risco para lesão intestinal, de modo que as equipes da Obstetrícia, Neonatologia e Cirurgia Infantil devem estar preparadas para o recebimento de um recém-nascido

potencialmente mais grave. Além disso, a realização de tocólise deve ser cuidadosamente ponderada nesses casos, considerando-se o risco de se prolongar o sofrimento de alças intestinais.

7 Conclusão

7 CONCLUSÃO

O presente estudo realizado em gestações de fetos com gastrosquise isolada conclui:

- A ocorrência de TP espontâneo associa-se com maior incidência de desfechos neonatais desfavoráveis em partos de termo e pré-termo;

- Não parece haver associação entre marcadores ultrassonográficos e a ocorrência de TP espontâneo.

8 Anexos

8 ANEXOS

8.1 Anexo A – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: GASTROSQUISE FETAL: INFLUÊNCIA DO TRABALHO PARTO ESPONTÂNEO NOS RESULTADOS PERINATAIS

Pesquisador: Maria de Lourdes Brizot

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 79617417.7.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.426.929

Apresentação do Projeto:

Os autores afirmam que a gastrosquise fetal associa-se a taxas de sobrevivência maiores que 90%, contudo, apresenta altas taxas de morbidade, devido à complicações intestinais, necessidade de internação prolongada, demora para introdução de dieta oral e sepse neonatal. Ainda existem dúvidas quanto ao manejo obstétrico dessas gestantes, incluindo idade gestacional e via de parto. Estudos recentes sugerem que o parto vaginal não se associaria a riscos a tais fetos. Contudo, aventa-se a possibilidade de que o desencadeamento do trabalho de parto seja uma expressão de sofrimento de alças intestinais. No presente estudo, os autores pretendem realizar avaliação retrospectiva de gestações únicas de fetos com diagnóstico de gastrosquise isolada, acompanhadas no setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica e que tiveram parto no HC-FMUSP, no período de Janeiro de 2005 a Julho de 2017. Serão coletados os dados ultrassonográficos e de cardiotocografia computadorizada, dados de parto e dados do recém-nascido de aproximadamente 230 gestações com fetos portadores de gastrosquise.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a associação do trabalho de parto espontâneo com morbidade e mortalidade neonatal. Comparar as gestações com e sem trabalho de parto espontâneo em relação a número de contrações uterinas demonstradas pela cardiotocografia anteparto; volume de líquido amniótico; diâmetro das alças intestinais intra e extra-abdominais; localização do estômago; e presença de

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

gastrosquise complexa.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos ou benefícios pois trata-se de estudo retrospectivo com análise de naco de dados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de pesquisa apresentado de forma adequada, com introdução,objetivos e métodos claros.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Aprovação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c)apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_996773.pdf	01/11/2017 15:22:53		Aceito
Outros	CAPPESQ_25_10_17.pdf	01/11/2017 15:22:25	Maria de Lourdes Brizot	Aceito
Outros	APROVA_CIAPP_25_10_17.pdf	01/11/2017 15:22:00	Maria de Lourdes Brizot	Aceito
Outros	APROVA_CEP_DOG_25_10_17.pdf	01/11/2017 15:21:28	Maria de Lourdes Brizot	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_25_10_17.doc	01/11/2017 15:20:49	Maria de Lourdes Brizot	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE

Continuação do Parecer: 2.426.929

Folha de Rosto	FR_01_11_17.pdf	01/11/2017 15:20:17	Maria de Lourdes Brizot	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

SAO PAULO, 11 de Dezembro de 2017

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

9 Referências

9 REFERÊNCIAS

1 Hijkoop A, IJsselstijn H, Wijnen RMH, Tibboel D, Rosmalen J van, Cohen-Overbeek TE. Prenatal markers and longitudinal follow-up in simple and complex gastroschisis. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(2):F126-31.

2 Suver D, Lee SL, Shekherdimian S, Kim SS. Left-sided gastroschisis: higher incidence of extraintestinal congenital anomalies. *Am J Surg.* 2008;195: 663-6.

3 EUROCAT Prenatal detecton rates. EUROCAT Website Database. [Internet]. 2017. [cited 2017 Sep 4]. Avaiable from http://www.eurocat-network.eu/prenatalscreeninganddiagnosis/prenataldetection(pd)rates.

4 Sacks GD, Ulloa JG, Shew SB. Is there a relationship between hospital volume and patient outcomes in gastroschisis repair? *J Pediatr Surg.* 2016; 51: 1650-4.

5 Dalton BG, Gonzalez KW, Reddy SR, Hendrickson RJ, Iqbal CW. Improved outcomes for inborn babies with uncomplicated gastroschisis. *J Pediatr Surg*. 2017;52:1132-4.

6 Andrade WS, Brizot ML, Rodrigues AS, Tannuri AC, Krebs VL, Nishie EN *et al.* Sonographic markers in the prediction of fetal complex gastroschisis. *Fetal Diagn Ther* 2018;43(1): 45-52.

7 Fullerton BS, Velazco CS, Sparks EA, Morrow KA, Edwards EM, Soll RF *et al.* Contemporary outcomes of infants with gastroschisis in North America: A Multicenter Cohort Study. *J Pediatr.* 2017;188:192-7.

8 Snyder CL, St. Peter SD. Trends in mode of delivery for gastroschisis infants. *Am J Perinatol.* 2005;22:391-6.

9 Friedman AM, Ananth C V., Siddiq Z, D'Alton ME, Wright JD. Gastroschisis: epidemiology and mode of delivery, 2005–2013. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215:348.e1-348.e9.

10 Lap CCMM, Brizot ML, Pistorius LR, Kramer WLMM, Teeuwen IB, Eijkemans MJ *et al.* Outcome of isolated gastroschisis; an international study, systematic review and meta-analysis. *Early Hum Dev.* 2016;103:209-18.

11 Bergholz R, Boettcher M, Reinshagen K, Wenke K. Complex gastroschisis is a different entity to simple gastroschisis affecting morbidity and mortality-a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg.* 2014;49:1527-32.

12 Molik KA, Gingalewski CA, West KW, Rescorla FJ, Scherer LR, Engum SA *et al.* Gastroschisis: a plea for risk categorization. *J Pediatr Surg.* 2001;36:51-5.

13 Youssef F, Laberge JM, Baird RJ. The correlation between the time spent in utero and the severity of bowel matting in newborns with gastroschisis. *J Pediatr Surg.* 2015;50:755-9.

14 Langer JC, Longaker MT, Crombleholme TM, Bond SJ, Finkbeiner WE, Rudolph CA, *et al.* Etiology of intestinal damage in gastroschisis. I: Effects of amniotic fluid exposure and bowel constriction in a fetal lamb model. *J Pediatr Surg.* 1989;24:992-7.

15 Sbragia L, Schmidt AF, Moraes S, Bittencourt DG, Gonçalves FLL, Pereira LAVD *et al.* Inflammatory response in a rat model of gastroschisis is associated with an increase of NF-kappaB. *Brazilian J Med Biol Res.* 2010;43:160-5.

16 Mendelson CR. Minireview: fetal-maternal hormonal signaling in pregnancy and labor. *Mol Endocrinol.* 2009;23:947-54.

17 Yang EY, Davies LM, Buchanan P, Kling C, Banyard DA, Ramones T. Spontaneous onset of labor, not route of delivery, is associated with prolonged length of stay in babies with gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2014; 49: 1776–1781.

18 Garcia L, Brizot M, Liao A, Silva MM, Tannuri AC, Zugaib M. Bowel dilation as a predictor of adverse outcome in isolated fetal gastroschisis. *Prenat Diagn.* 2010;30:964-9.

19 Mousty E, Chalouhi GE, El Sabbagh A, Khen-Dunlop N, Kuleva M, Salomon LJ *et al.* Secondary bladder herniation in isolated gastroschisis justifies increased surveillance. *Prenat Diagn.* 2012;32:888-92.

20 Andrade W. *Gastrosquise fetal: análise da frequência cardíaca fetal pela cardiotocografia computadorizada no anteparto*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

21 Kuleva M, Khen-Dunlop N, Dumez Y, Ville Y, Salomon LJ. Is complex gastroschisis predictable by prenatal ultrasound? *BJOG.* 2012;119:102-9.

22 Taskin S, Pabuccu EG, Kanmaz AG, Kahraman K, Kurtay G. Perinatal outcomes of idiopathic polyhydramnios. *Interv Med Appl Sci.* 2013;5:21-5.

23 Asadi N, Khalili A, Zarei Z, Azim A, Kasraeian M, Foroughinia A *et al.* Perinatal outcome in pregnancy with polyhydramnios in comparison with normal pregnancy in department of obstetrics at Shiraz University of Medical Sciences. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31:1696-702.

24 Liao A, Fittipaldi F, Lin L, Bernardes L, Bortolotto M, Pereira P *et al.* Prematuridade. In: Zugaib M, Francisco R (eds). *Zugaib Obstetrícia*. Barueri, SP: Manole; 2016. p 683-710.

25 Gelas T, Gorduza D, Devonec S, Gaucherand P, Downham E, Claris O *et al.* Scheduled preterm delivery for gastroschisis improves postoperative outcome. *Pediatr Surg Int.* 2008;24:1023-9.

26 Moore TC, Collins DL, Catanzarite V, Hatch EI. Pre-term and particularly pre-labor cesarean section to avoid complications of gastroschisis. *Pediatr Surg Int.* 1999;15:97-104.

27 Boutros J, Regier M, Skarsgard ED. Is timing everything? The influence of gestational age, birth weight, route, and intent of delivery on outcome in gastroschisis. *J Pediatr Surg.* 2009;44:912-7.

28 Carnaghan H, Pereira S, James CP, Charlesworth PB, Ghionzoli M, Mohamed E *et al.* Is early delivery beneficial in gastroschisis? *J Pediatr Surg.* 2014;49:928-33.

29 Sparks TN, Shaffer BL, Page J, Caughey AB. Gastroschisis: mortality risks with each additional week of expectant management. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216:66.e1-66.e7.

30 How HY, Harris BJ, Pietrantoni M, Evans JC, Dutton S, Khoury J *et al.* Is vaginal delivery preferable to elective cesarean delivery in fetuses with a known ventral wall defect? *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:1527-34.

31 Sakala EP, Erhard LN, White JJ. Elective cesarean section improves outcomes of neonates with gastroschisis. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:1050-3.

32 Abdel-Latif ME, Bolisetty S, Abeywardana S, Lui K. Mode of delivery and neonatal survival of infants with gastroschisis in Australia and New Zealand. *J Pediatr Surg.* 2008;43:1685-90.

33 Bargy F, Beaudoin S. Comprehensive developmental mechanisms in gastroschisis. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36:223-30.

34 To M, Pereira S. Routine fetal anomaly scan. In: Coady AM, Bower S, editors. Twining`s Textbook of Fetal Abnormalites. London: Churchil Livingstone; 2015. p.60-80.

35 Mastroiacovo P, Lisi A, Castilla EE, Martínez-Frías M-L, Bermejo E, Marengo L *et al.* Gastroschisis and associated defects: an international study. *Am J Med Genet A.* 2007;143A:660-71.

36 Given JE, Loane M, Garne E, Nelen V, Barisic I, Randrianaivo H *et al.* Gastroschisis in Europe - A Case-malformed-Control Study of Medication and Maternal Illness during Pregnancy as Risk Factors. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2017;31:549-59.

37 Salinas-Torres VM, Salinas-Torres RA, Cerda-Flores RM, Gallardo-Blanco HL, Martínez-de-Villarreal LE. A clinical-pathogenetic approach on associated anomalies and chromosomal defects supports novel candidate critical regions and genes for gastroschisis. *Pediatr Surg Int.* 2018;34(9):931-43.

38 Salinas-Torres VM, Salinas-Torres RA, Cerda-Flores RM, Martínez-de-Villarreal LE. Prevalence, mortality, and spatial distribution of gastroschisis in Mexico. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2018;31:232-7.

39 Anderson JE, Cheng Y, Stephenson JT, Saadai P, Stark RA, Hirose S. Incidence of gastroschisis in California. *JAMA Surg.* 2018;2:2012-4.

40 Vo LUT, Langlois PH. Time trends in prevalence of gastroschisis in Texas, 1999 to 2011: Subgroup Analyses by Maternal and Infant Characteristics. Birth Defects Res. Part A - Clin. Mol. Teratol. 2015;103:928-40.

41 Rittler M, Campaña H, Ermini ML, Gili JA, Poletta FA, Pawluk MS *et al.* Gastroschisis and young mothers: What makes them different from other mothers of the same age? *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol.* 2015;103:536-43.

42 Yazdy MM, Mitchell AA, Werler MM. Maternal genitourinary infections and the risk of gastroschisis. *Am J Epidemiol.* 2014;180:518-25.

43 Feldkamp ML, Ward DM, Pysher TJ, Chambers CT. Chlamydia trachomatis Is Responsible for Lipid Vacuolation in the Amniotic Epithelium of Fetal Gastroschisis. *Birth Defects Res.* 2017;109:1003-10.

44 De Paepe ME, Mao Q, Chu S, Zhang Y, Luks FI. Clinicoplacental correlates of amniocyte vacuolization in association with gastroschisis. *Placenta.* 2017;57:87-93.

45 Torres US, Portela-Oliveira E, Braga FDCB, Werner H, Daltro PAN, Souza AS. When closure fails: what the radiologist needs to know about the embryology, anatomy, and prenatal imaging of ventral body wall defects. *Semin Ultrasound, CT MRI.* 2015;36:522-36.

46 Sadler TW. The embryologic origin of ventral body wall defects. *Semin Pediatr Surg.* 2010;19:209-14.

47 Lubinsky M. A vascular and thrombotic model of gastroschisis. *Am J Med Genet Part A.* 2014;164:915-7.

48 Hoyme HE, Higginbottom MC, Jones KL. The vascular pathogenesis of gastroschisis: intrauterine interruption of the omphalomesenteric artery. *J Pediatr.* 1981;98:228-31.

49 Centofanti SF, Francisco RP V., Phillippi ST, Castro IA, Hoshida MS, Curi R *et al.* Low serum fatty acid levels in pregnancies with fetal gastroschisis: A prospective study. Am J Med Genet Part A. 2018;176:915-24.

50 Ahrens KA, Anderka MT, Feldkamp ML, Canfield MA, Mitchell AA, Werler MM. Antiherpetic medication use and the risk of gastroschisis: Findings from the national birth defects prevention study, 1997-2007. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2013;27:340-5.

51 Garne E, Hansen AV, Morris J, Zaupper L, Addor M-C, Barisic I *et al.* Use of asthma medication during pregnancy and risk of specific congenital anomalies: A European case-malformed control study. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:1496-502.e7.

52 EUROCAT Prevalence Data Tables. EUROCAT Website Database. [Internet]. 2017. [cited 2018 Jun 8]. Avaiable from: http:\\www.eurocat-network.eu/ACCESSPREVALENCEDATA/PrevalenceTables.

53 Bardi F, Smith E, Kuilman M, Snijders RJM, Bilardo CM. Early detection of structural anomalies in a primary care setting in the Netherlands. *Fetal Diagn Ther.* 2018 Jul 25;1-8.

54 Tassin M, Benachi A. Diagnosis of abdominal wall defects in the first trimester. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014;26:104-9.

55 El Mhabrech H, Ben Hmida H, Charfi H, Zrig A, Hafsa C. Prenatal diagnosis of abdominal wall defects. *Arch Pediatr.* 2017;24:917-24.

56 Fujiogi M, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Fujishiro J. Clinical features and practice patterns of gastroschisis: a retrospective analysis using a Japanese national inpatient database. *Pediatr Surg Int.* 2018;34:727-33.

57 South AP, Stutey KM, Meinzen-Derr J. Metaanalysis of the prevalence of intrauterine fetal death in gastroschisis. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209:114.e1-114.e13.

58 Calcagnotto H, Muller ALL, Leite JCL, Sanseverino MTV, Gomes KW, Magalhaes JA de A. [Associated factors for perinatal mortality in gastroschisis]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2013;35:549-53.

59 Connell RVO, Dotters-katz SK, Kuller JA, Strauss RA. Gastroschisis: a review of management and outcomes. *Obstet Gynecol Surv.* 2016;71:537-44.

60 Bugge M, Drachmann G, Kern P, Budtz-Jørgensen E, Eiberg H, Olsen B *et al.* Abdominal wall defects in Greenland 1989-2015. *Birth defects Res* 2017; 109: 836–842.

61 Garcia L. Gastrosquise fetal isolada : relação entre dilatação intestinal e resultados perinatais adversos. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011.

62 Bueno MP, Gonçalves FLL, Guadagnini D, Barini R, Saad MJA, Gallindo RM *et al.* The role of gut-liver axis in the restriction of intrauterine growth in a model of experimental gastroschisis. *Acta Cir Bras.* 2013;28 Suppl 1:3-7.

63 Carvalho NS, Helfer TM, Serni PDO, Terasaka OA, Boute T, Araujo Júnior E *et al.* Postnatal outcomes of infants with gastroschisis: A 5-year follow-up in a tertiary referral center in Brazil. *J Matern Neonatal Med.* 2016;29:418-22.

64 Bhatt P, Lekshminarayanan A, Donda K, Dapaah-Siakwan F, Thakkar B, Parat S *et al.* Trends in incidence and outcomes of gastroschisis in the United States: analysis of the national inpatient sample 2010–2014. *Pediatr Surg Int.* 2018;34:919-29.

65 Harris EL, Hart SJ, Minutillo C, Ravikumara M, Warner TM, Williams Y *et al.* The long-term neurodevelopmental and psychological outcomes of gastroschisis: A cohort study. *J Pediatr Surg*. 2016;51:549-53.

66 Youssef F, Cheong LHA, Emil S. Gastroschisis outcomes in North America: A comparison of Canada and the United States. *J Pediatr Surg.* 2016;51:891-5.

67 Laje P, Fraga M V, Peranteau WH, Hedrick HL, Khalek N, Gebb JS *et al.* Complex gastroschisis: Clinical spectrum and neonatal outcomes at a referral center. *J Pediatr Surg.* 2018;53:1904-7.

68 Batra A, Keys SC, Johnson MJ, Wheeler RA, Beattie RM. Epidemiology, management and outcome of ultrashort bowel syndrome in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102:F551-6.

69 Duggan CP, Jaksic T. Pediatric intestinal failure. *N Engl J Med.* 2017;377:666-75.

70 Gonzalez-Hernandez J, Prajapati P, Ogola G, Channabasappa N, Drews B, Piper HG. Predicting time to full enteral nutrition in children after significant bowel resection. *J Pediatr Surg.* 2017;52:764-7.

71 Fawley JA, Abdelhafeez AH, Schultz JA, Ertl A, Cassidy LD, Peter SS *et al.* The risk of midgut volvulus in patients with abdominal wall defects: A multi-institutional study. *J Pediatr Surg.* 2017;52:26-9.

72 Morrison JJ, Klein N, Chitty LS, Kocjan G, Walshe D, Goulding M *et al.* Intra-amniotic inflammation in human gastroschisis: possible aetiology of postnatal bowel dysfunction. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105:1200-4.

73 Olguner M, Akgür FM, Api A, Ozer E, Aktuğ T. The effects of intraamniotic human neonatal urine and meconium on the intestines of the chick embryo with gastroschisis. *J Pediatr Surg.* 2000;35:458-61.

74 Api A, Olguner M, Hakgüder G, Ateş O, Ozer E, Akgür FM. Intestinal damage in gastroschisis correlates with the concentration of intraamniotic meconium. *J Pediatr Surg.* 2001;36:1811-5.

75 Correia-Pinto J, Tavares ML, Baptista MJ, Henriques-Coelho T, Estevão-Costa J, Flake AW *et al.* Meconium dependence of bowel damage in gastroschisis. *J Pediatr Surg.* 2002;37:31-5.

76 Ulusoy O, Karakuş OZ, Ateş O, Hakgüder G, Özer E, Olguner M *et al.* The intestinal damage induced by lipid soluble meconium subfraction is profound compared to the intestinal damage induced by water soluble meconium subfraction. *J Pediatr Surg.* 2016;51:1303-6.

77 Overcash RT, DeUgarte DA, Stephenson ML, Gutkin RM, Norton ME, Parmar S *et al.* Factors associated with gastroschisis outcomes. *Obstet Gynecol.* 2014;124:551-7.

78 Karakuş OZ, Solmaz B, Ateş O, Ateş M, Hakgüder G, Olguner M *et al.* Effect of meconium on the contractility of the superior mesenteric artery: a clue to intestinal damage in gastroschisis. *Eur J Pediatr Surg.* 2015;25:373-6.

79 Parizek A, Koucky M, Duskova M. Progesterone , inflammation and preterm labor. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;139:159-65.

80 Keelan JA. Intrauterine inflammatory activation, functional progesterone withdrawal, and the timing of term and preterm birth. *J Reprod Immunol.* 2018;125:89-99.

81 Laudanski P, Lemancewicz A, Kuc P, Charkiewicz K, Ramotowska B, Kretowska M *et al.* Chemokines profiling of patients with preterm birth. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:185758.

82 Christiaens I, Zaragoza DB, Guilbert L, Robertson SA, Mitchell BF, Olson DM. Inflammatory processes in preterm and term parturition. *J Reprod Immunol.* 2008;79:50-7.

83 Talati AN, Hackney DN, Mesiano S. Pathophysiology of preterm labor with intact membranes. *Semin Perinatol.* 2017;41:420-6.

84 Migale R, MacIntyre DA, Cacciatore S, Lee YS, Hagberg H, Herbert BR *et al.* Modeling hormonal and inflammatory contributions to preterm and term labor using uterine temporal transcriptomics. *BMC Med.* 2016;14:1-17.

85 Youssef F, Laberge JM, Puligandla P, Emil S. Determinants of outcomes in patients with simple gastroschisis. *J Pediatr Surg.* 2017;52:710-4.

86 Brown N, Nardi M, Greer RM, Petersen S, Thomas J, Gardener G *et al.* Prenatal extra-abdominal bowel dilatation is a risk factor for intrapartum fetal compromise for fetuses with gastroschisis. *Prenat Diagn.* 2015;35:529-33.

87 Lato K, Poellmann M, Knippel AJ, Bizjak G, Stressig R, Hammer R *et al.* Fetal gastroschisis: A comparison of second vs. third-trimester bowel dilatation for predicting bowel atresia and neonatal outcomes. *Ultraschall Med.* 2011;34(2):157-61.

88 Martillotti G, Boucoiran I, Damphousse A, Grignon A, Dubé E, Moussa A *et al.* Predicting perinatal outcome from prenatal ultrasound characteristics in pregnancies complicated by gastroschisis. *Fetal Diagn Ther.* 2016;39:279-86.

89 D'Antonio F, Virgone C, Rizzo G, Khalil A, Baud D, Cohen-Overbeek TE *et al.* Prenatal risk factors and outcomes in gastroschisis: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2015;136:e159–e169.

90 Carnaghan H, Pereira S, James CP, Charlesworth PB, Ghionzoli M, Mohamed E *et al.* Is early delivery beneficial in gastroschisis? *J Pediatr Surg.* 2014;49:928-33.

91 Trnka J, Cingel V, Horn F, Babala J, Sykora L, Beder I. Perinatal traumatism with gastroschisis. *Bratisl Lek Listy.* 2007;108:526-8.

92 Bethel C, Seashore J, Touloukian R. Cesarean section does not improve outcome in gastroschisis. *J Pediatr Surg.* 1989;24:1-2.

93 Hadidi A, Subotic U, Goeppl M, Waag KL. Early elective cesarean delivery before 36 weeks vs late spontaneous delivery in infants with gastroschisis. *J Pediatr Surg.* 2008;43:1342-6.

94 Segel SY, Marder SJ, Parry S, Macones GA. Fetal abdominal wall defects and mode of delivery: A systematic review. *Obstet Gynecol.* 2001;98:867-73.

95 Nasr A, Wayne C, Bass J, Ryan G, Langer JC. Effect of delivery approach on outcomes in fetuses with gastroschisis. *J Pediatr Surg.* 2013;48:2251-5.

96 Al-Kaff A, Macdonald SC, Kent N, Burrows J, Skarsgard ED, Hutcheon JA. Delivery planning for pregnancies with gastroschisis: Findings from a prospective national registry. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213:557.e1-557.e8.

97 Carnaghan H, Baud D, Lapidus-Krol E, Ryan G, Shah PS, Pierro A *et al.* Effect of gestational age at birth on neonatal outcomes in gastroschisis. *J Pediatr Surg.* 2016;51:734-8.

98 Gupta R, Cabacungan ET. Outcome of neonates with gastroschisis at different gestational ages using a national database. *J Pediatr Surg.* 2018;53:661-665.

99 Mesas Burgos C, Svenningsson A, Vejde JH, Granholm T, Conner P. Outcomes in infants with prenatally diagnosed gastroschisis and planned preterm delivery. *Pediatr Surg Int.* 2015;31:1047-53.

100 Palatnik A, Loichinger M, Wagner A, Peterson E. The association between gestational age at delivery, closure type and perinatal outcomes in neonates with isolated gastroschisis. *J Matern Neonatal Med.* 2018;7058:1-7.

101 Logghe HL, Mason GC, Thornton JG, Stringer MD. A randomized controlled trial of elective preterm delivery of fetuses with gastroschisis. *J Pediatr Surg.* 2005;40:1726-31.

102 Synder CW, Biggio JR, Brinson P, Barnes LA, Bartle DT, Georgeson KE *et al.* Effects of multidisciplinary prenatal care and delivery mode on gastroschisis outcomes. *J Pediatr Surg.* 2011;46:86-9.

103 Harper LM, Goetzinger KR, Biggio JR, Macones GA. Timing of elective delivery in gastroschisis: A decision and cost-effectiveness analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46:227-32.

104 Pedreira CE, Pinto FA, Pereira SP, Costa ES. Birth weight patterns by gestational age in Brazil. *An Acad Bras Cienc.* 2011;83:619-25.

105 Dawes GS, Moulden M, Redman CW. Criteria for the design of fetal heart rate analysis systems. *Int J Biomed Comput.* 1990;25:287-94.

106 Phelan JP, Smith C V, Broussard P, Small M. Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36-42 weeks' gestation. *J Reprod Med.* 1987;32:540-2.

107 Cowan K, Puligandla PS, Laberge J-M, Skarsgard ED, Bouchard S, Yanchar N *et al.* The gastroschisis prognostic score: reliable outcome prediction in gastroschisise. *J Pediatr Surg*. 2012;47:1111-7.

108 Rich W, Finer N, Vaucher Y. Ten-year trends in neonatal assisted ventilation of very low-birthweight infants. *J Perinatol.* 2003;23:660-3.