WALKYRIA SAMPAIO ANDRADE

**Gastrosquise fetal: análise da frequência cardíaca fetal pela
cardiotocografia computadorizada no anteparto**

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: Prof.^a Dr.^a Maria de Lourdes Brizot

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Andrade, Walkyria Sampaio

Gastrosquise fetal : análise da frequência cardíaca fetal pela cardiotocografia
computadorizada no anteparto / Walkyria Sampaio Andrade. -- São Paulo, 2016.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientador: Maria de Lourdes Brizot.

Descritores: 1.Gastrosquise 2.Gravidez 3.Cardiotocografia 4.Processamento de
sinais assistido por computador 5.Coração fetal 6. Movimento fetal 7.Morte fetal
8.Estudos retrospectivos

USP/FM/DBD-066/16

Agir, eis a inteligência verdadeira. Serei o que quiser.
Mas tenho que querer o que for. O êxito está em ter
êxito, e não em ter condições de êxito. Condições de
palácio tem qualquer terra larga, mas onde estará o
palácio se não o fizerem ali?

Fernando Pessoa

Dedicatória

Esta dissertação é dedicada:

A **Bernardo**, por ter despertado em mim a curiosidade por esta subespecialidade ainda nos anos de graduação.

Aos meus pais, **Geraldo e Rita**, meu porto seguro, pelo amor e apoio incondicional, por todos os valores ensinados e por me proporcionarem concretizar os objetivos que almejo.

Aos meus irmãos, **Emilia e Rodrigo**, pelo companheirismo, a certeza de que nunca estarei sozinha.

Aos meus sobrinhos, **Isabella, Pedro, Marina e Rodrigo**, minha maior saudade, pelos muitos momentos leves e de descontração.

Agradecimento especial

À minha orientadora **Prof.^a Dr.^a Maria de Lourdes Brizot**, pela oportunidade do convívio, por ter me orientado em muito mais que esta dissertação de mestrado. Minha eterna gratidão por todos os seus ensinamentos. Seu caráter, capricho e rigor são inspiradores. Muito obrigada.

Agradecimientos

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, pela oportunidade de realizar este trabalho e por tudo que aprendi na mais conceituada Clínica Obstétrica deste País.

Ao **Prof. Dr. Adolfo Wenjaw Liao**, por ter guiado meus primeiros passos na medicina fetal, por todo o ensinamento neste curto período de convivência profissional e por estar sempre disponível com sábias colocações, minha eterna gratidão.

À **Prof.^a Dr.^a Rossana Pulcineli Vieira Francisco**, coordenadora da Pós-Graduação do Departamento de Obstetrícia, pela oportunidade e colocações na fase de qualificação.

À **Prof.^a Dr.^a Roseli Mieko Yamamoto Nomura**, pela enorme contribuição e pelas importantes considerações na fase de qualificação.

Ao **Prof. Dr. Seizo Miyadahira**, nosso “mestre” da vitalidade fetal, seu *feeling* e simplicidade são admiráveis. Obrigada pela dedicação e atenção dispensadas a este trabalho.

Aos assistentes da Medicina Fetal, **Prof. Dr. Mário Henrique Burlacchini de Carvalho**, **Dr. Antônio Gomes de Amorim Filho**, **Prof. Dr. Marco Antônio Borges Lopes**, **Prof. Dr. Victor Bunduki**, **Dr.^a Lisandra Stein Bernardes** e **Dr. Fabricio Marcondes Camargo**, por toda a contribuição na minha formação profissional em medicina fetal.

À **Dr.^a Estela Nishie** e **Dr.^a Mariana Miyadahira**, pela paciência e ensinamentos em ultrassonografia durante os ambulatórios.

À **Dr.^a Isabela Rodrigues Agra e Dr.^a Sckarlet Biancolin Garavazzo**, pela amizade sincera, pelos cafés, viagens, sorvetes e estudos. Vocês tornaram tudo mais fácil e prazeroso.

Às **Dr.^{as} Ellen Beatriz Araujo Freire, Fernanda Figueiredo de Oliveira e Taisa Catania**, pela amizade construída nos anos do estágio. Esse período foi mais leve com vocês.

Às **Dr.^{as} Alice Duarte Filgueiras e Emanuelle Ferreira Guedes**, pela amizade e carinho desde os anos da graduação.

À **Julia Ferraz**, minha irmã, e toda a sua família, por ter me emprestado seu lar paulistano e ter me presenteado com a afilhada mais linda.

A **Diogo**, que voltou quase no final deste trabalho, obrigada pela compreensão, paciência e ajuda.

Às minhas tias **Maria José de Souza Andrade e Celeste Almeida Wanner**, pela amizade e inspiração no mundo acadêmico.

A todos os **médicos assistentes da Clínica Obstétrica** do HCFMUSP, pela disponibilidade e conhecimento compartilhado.

Aos **Residentes e Estagiários da Medicina Fetal**, pela convivência e aprendizado.

À Srta. **Aghata Rodrigues**, pela contribuição na análise estatística desta dissertação.

À enfermeira **Ana Maria da Silva Sousa**, por todo o suporte, a a incansável disposição em ajudar.

À Sras. **Soraia Cristina Ferreira da Silva, Raquel Costa Cândido e Marina Martins da Silva**, secretária e funcionárias administrativas da Clínica Obstétrica, pela ajuda e presteza em todos os momentos.

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

À Sra. **Renata Pereira de Lima Leitão**, secretária do ambulatório da Clínica Obstétrica, por sua agilidade e ajuda no dia a dia.

À Sra. **Mitsuko Miyadahira**, pela correção e revisão gramatical.

Às **gestantes** que chegaram tantas vezes angustiadas com seus diagnósticos nem sempre simples. Espero que eu tenha tido humanidade e conhecimento no cuidado com elas e seus bebês.

À toda a minha família, meus avós, tios, padrinhos, primos, cunhados por toda a torcida e suporte mesmo a distância. Meu tempo longe se torna possível graças a vocês.

A Deus que está acima de tudo, a meu São Jorge que sempre atende as minhas preces e me acompanha aonde quer que eu vá.

A todos que, de alguma forma, direta ou indiretamente, contribuíram para realização deste trabalho.

NORMATIZAÇÃO

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

Referências: adaptado do *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. Fredd, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Araújo, Suely Campos Cardoso, Valeria Vilhena. 3ª Ed. São Paulo. Divisão de Biblioteca e Documentação, 2011.

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

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xvi
LISTA DE SÍMBOLOS	xvii
LISTA DE TABELAS	xviii
LISTA DE GRÁFICOS	xix
RESUMO	xxi
SUMMARY	xxiii
1 INTRODUÇÃO	1
2 PROPOSIÇÃO	6
3 REVISÃO DE LITERATURA	8
3.1 Gastrosquise	9
3.1.1 Complicações fetais.....	10
3.1.1.1 Óbito intrauterino	10
3.1.1.2 Restrição do crescimento fetal.....	11
3.1.1.3 Alterações no índice de líquido amniótico (ILA)	12
3.1.1.4 Trabalho de parto prematuro	13
3.1.2 Líquido amniótico e alterações intestinais	13
3.1.3 Conteúdo exteriorizado e morbimortalidade	14
3.2 Controle da FCF: Sistema nervoso autonômico	15
3.3 Cardiotocografia	16
3.4 Cardiotocografia computadorizada	16
3.4.1 Parâmetros da FCF avaliados pela cardiotocografia computadorizada	18
3.4.2 Condições necessárias para que o traçado seja considerado normal	19
3.5 Cardiotocografia na gastrosquise	21
3.6 Inervação do trato gastrointestinal e possível influência na FCF.....	22
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	24
4.1 Delineamento da pesquisa	25
4.2 Ética.....	25
4.3 Casuística.....	25
4.4 Métodos.....	26
4.4.1 Seleção dos casos.....	26
4.4.2 Coleta de dados.....	26
4.4.3 Protocolo de atendimento das gestantes com feto portador de gastrosquise	27
4.4.3.1 Diagnóstico de gastrosquise	27
4.4.3.2 Datação da gestação.....	27

4.4.3.3	Seguimento dos casos	28
4.4.3.4	Cardiotocografia computadorizada.....	29
4.4.4	Variáveis analisadas	31
4.4.5	Análise dos dados.....	33
4.4.5.1	Análise estatística	33
5	RESULTADOS	34
5.1	Descrição dos dados demográficos das gestantes	35
5.2	Descrição das variáveis em relação às cardiotocografias computadorizadas	36
5.3	Descrição das variáveis do parto	37
5.4	Descrição das variáveis perinatais	38
5.5	Descrição das cardiotocografias computadorizadas que indicaram resolução da gestação	39
5.6	Descrição e análise dos parâmetros da cardiotocografia computadorizada entre 28 e 36 semanas de gestação	40
6	DISCUSSÃO	56
7	CONCLUSÃO.....	63
8	ANEXOS	65
9	REFERÊNCIAS	67

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

bpm	batimentos por minuto
CTG	vardiotocografia
CTGc	vardiotocografia computadorizada
DP	desvio padrão
DUM	data da última menstruação
<i>et al.</i>	e outros
FCF	frequência cardíaca fetal
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IG	idade gestacional
min	minutos
mm	milímetros
ms	milissegundos
n	número de casos
NV	nascidos vivos
P	nível descritivo de probabilidade
pH	potencial hidrogeniônico
RN	recém-nascido
STV	short term variation
Vs	<i>versus</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

%	por cento
<	menor que
>	maior que
$\leq$	menor ou igual
$\geq$	maior ou igual
$\pm$	mais ou menos

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características das 87 gestantes de fetos com gastrosquise HCFMUSP- no período de Janeiro/2012 a Junho/2015.....	35
Tabela 2 -	Dados das cardiotocografias computadorizadas das 87 gestantes de fetos com gastrosquise. HCFMUSP- no período de Janeiro/2012 a Junho/2015	36
Tabela 3 -	Características do parto das 87 gestações com gastrosquise fetal HCFMUSP - no período de Janeiro/2012 a Junho/2015	37
Tabela 4 -	Resultados perinatais das 87 gestações com gastrosquise fetal HCFMUSP - no período de Janeiro/2012 a Junho/2015	38
Tabela 5 -	Resultados de CTGc anormais que indicaram resolução da gestação das 87 gestações com gastrosquise fetal HCFMUSP - no período de Janeiro/2012 a Junho/2015	39
Tabela 6 -	Parâmetros da cardiotocografia computadorizada entre 28 e 36 semanas de gestação HCFMUSP- no período de Janeiro/2012 a Junho/2015	41

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Mediana e respectivo intervalo de confiança de 95% do número de movimentos fetais por hora, em 87 fetos com gastrosquise (295 avaliações), entre 28 a 36 semanas de gestação. HCFMUSP - no período de Janeiro/2012 a Junho/2015.....	42
Gráfico 2 -	Mediana e respectivo intervalo de confiança de 95% da frequência cardíaca fetal (batimentos por minuto), de 87 fetos com gastrosquise (295 avaliações), no período de 28 a 36 semanas de gestação – HCFMUSP, no período de Janeiro/2012 a Junho/2015	43
Gráfico 3 -	Mediana e respectivo intervalo de confiança de 95% do número de acelerações maiores que 10 bpm e menores do que 15 bpm, de 87 fetos com gastrosquise (295 avaliações), de 28 a 36 semanas de gestação – HCFMUSP, no período de Janeiro/2012 a Junho/2015	44
Gráfico 4 -	Mediana e respectivo intervalo de confiança de 95% do número de acelerações acima de 15 batimentos por minuto de 87 fetos com gastrosquise (295 avaliações), no período 28 a 36 semanas de gestação – HCFMUSP, no período de Janeiro/2012 a Junho/2015	45
Gráfico 5 -	Porcentual da presença de desaceleração acima de 20 bpm nas avaliações de cardiotocografia computadorizada, em cada idade gestacional avaliada no período de 28 a 36 semanas de gestação - HCFMUSP, no período de Janeiro/2012 a Junho/2015	46
Gráfico 6 -	Porcentual da presença de episódios de alta variação nas avaliações de cardiotocografia computadorizada, em cada idade gestacional avaliada no período de 28 a 36 semanas de gestação – HCFMUSP, no período de Janeiro/2012 a Junho/2015	47
Gráfico 7 -	Mediana e respectivo intervalo de confiança de 95% da duração dos episódios de alta e baixa variação de 87 fetos com gastrosquise (295 avaliações), no período de 28 a 36 semanas de gestação – HCFMUSP, no período de Janeiro/2012 a Junho/2015	48

Gráfico 8 -	Porcentual da presença de episódios de baixa variação nas avaliações de cardiotocografia computadorizada, em cada idade gestacional avaliada no período de 28 a 36 semanas de gestação – HCFMUSP, no período de Janeiro/2012 a Junho/2015	49
Gráfico 9 -	Mediana e seu respectivo intervalo de confiança de 95%, da variação de curto prazo (em milissegundos) de 87 fetos com gastrosquise (295 avaliações), de 28 a 36 semanas de gestação – HCFMUSP, no período de Janeiro/2012 a Junho/2015	50
Gráfico 10 -	Mediana do tempo de duração das avaliações de cardiotocografia computadorizada, de 28 a 36 semanas de gestação. – HCFMUSP, Janeiro/2012 a Junho/2015	51
Gráfico 11 -	Mediana e seu respectivo intervalo de confiança de 95% do número de movimentos fetais durante os minutos de alta e de baixa variação de 87 fetos com gastrosquise (295 avaliações), de 28 a 36 semanas de gestação. – HCFMUSP, no período de Janeiro/2012 a Junho/2015	53
Gráfico 12 -	Porcentual dos casos que atingiram ou não o critério de normalidade nas avaliações de cardiotocografia computadorizada, de 28 a 36 semanas de gestação – HCFMUSP, no período de Janeiro/2012 a Junho/2015	54
Gráfico 13 -	Porcentual da presença de episódios de desaceleração igual a 20 bpm nas avaliações de cardiotocografia computadorizada, de 28 a 36 semanas de gestação. – HCFMUSP, no período de Janeiro/2012 a Junho/2015	55

Resumo

Andrade WS. *Gastrosquise fetal: avaliação dos parâmetros da cardiotocografia computadorizada anteparto entre 28 e 36 semanas de gestação* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

INTRODUÇÃO: Gastrosquise é um defeito no fechamento da parede abdominal do feto que está relacionado a elevadas taxas de óbito intrauterino por mecanismos ainda desconhecidos. Em fetos normais, basicamente, todos os parâmetros da frequência cardíaca fetal (FCF) analisados na cardiotocografia computadorizada (CTGc) apresentam uma mudança significativa no decorrer da gestação. **OBJETIVO:** Descrever as características da FCF e o comportamento dos parâmetros avaliados pela CTGc anteparto, no período de 28 a 36 semanas de gestação. **MÉTODOS:** Estudo retrospectivo realizado na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de janeiro de 2012 a junho de 2015, envolvendo pacientes com gestação única, feto vivo e portador de gastrosquise isolada que foram submetidas à avaliação antenatal pela CTGc (Sistema FetalCare). Os parâmetros avaliados foram: número de movimentos fetais por hora, frequência cardíaca fetal basal (FCF), desacelerações, acelerações, episódios de alta e baixa variação e variação de curto prazo. A análise não paramétrica para medidas repetidas (ANOVA não paramétrica) foi utilizada para análise comparativa dos parâmetros da CTGc em cada idade gestacional avaliada. **RESULTADOS:** O estudo envolveu 87 gestantes com média de 3,5 (1-9) avaliações cardiotocográficas por paciente. O número de avaliações cardiotocográficas em cada idade gestacional foi ≥ 20 , exceto para a idade de 29 semanas ($n = 16$). Os principais parâmetros da FCF avaliados pela CTGc como a FCF basal e o STV não apresentaram mudança significativa. Apenas dois parâmetros da CTGc apresentaram mudança significativa no período avaliado: o número de exames com presença de episódios de baixa variação da FCF aumentou no decorrer da gestação ($p = 0,019$); e o número de acelerações acima de 15 batimentos por minuto aumentou no evoluir das idades gestacionais estudadas ($p = 0,001$). Nenhum dos outros parâmetros avaliados pela CTGc apresentou mudança significativa no decorrer do período avaliado: o número de movimentos fetais por hora ($p = 0,244$), a FCF basal ($p = 0,606$) e o STV ($p = 0,145$). **CONCLUSÃO:** O comportamento da FCF dos fetos com gastrosquise difere do padrão apresentado por fetos normais, já que a maioria dos parâmetros da FCF avaliados pela CTGc de fetos com gastrosquise não apresentou mudança significativa no período gestacional avaliado.

Descritores: gastrosquise; gravidez; cardiotocografia; processamento de sinais assistido por computador; coração fetal; movimento fetal; morte fetal; estudos retrospectivos.

Summary

Andrade WS. *Fetal gastroschisis: evaluation of antepartum computerized cardiotocography parameters between 28 and 36 weeks gestation* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

INTRODUCTION: Fetal gastroschisis is an abdominal wall defect associated with high rates of intrauterine death of unknown mechanisms. In normal fetuses, basically all computerized cardiotocography (cCTG) parameters present a significant change across gestation. **OBJECTIVE:** To describe the antepartum cCTG parameters between 28 to 36 weeks gestation. **METHODS:** Retrospective study, accomplished in the Obstetrics Department of Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Brazil between January 2012 and June 2015, involving singleton pregnancies, with alive fetus and isolated gastroschisis that underwent to cCTG (System 8002-Sonicaid) during the antenatal care. The cCTG parameters evaluated were: number of fetal movements per hour, baseline fetal heart rate (FHR) decelerations, accelerations, episodes of high and low variation and short-term variation. A non-parametric analysis for repeated measures (nonparametric ANOVA) was used for comparative analysis of the mean distribution of each cCTG parameters throughout the study period. **RESULTS:** The study involved 84 pregnant women with a mean of 3.5 (1 - 9) cCTG records per patient. The number of records in each gestational age was ≥ 20 except for the weeks 29 ($n = 16$). The cCTG parameters that presented significant change during the study period were: increase in the number of records with episodes of low variation ($p = 0.019$); and increase in the number of accelerations higher than 15 beats per minute ($p = 0.001$). None of the others analyzed parameters showed significant changes during the study period, the number of movements/hr ($p = 0,244$), basal FHR ($p = 0,606$) and the STV ($p = 0,145$). **CONCLUSION:** Only two of the cCTG parameters changed significantly during the study period. Therefore, it seems that the behavior patterns of cCTG parameters, in gastroschisis fetuses, are not similar to the normal fetuses.

Descriptors: gastrochisis; pregnancy; cardiotocography; signal processing, computer-assisted; fetal heart; fetal movement; fetal death; retrospective studies.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

A gastrosquise é uma anomalia congênita com incidência crescente, de fácil diagnóstico pré-natal e resultados pós-natais variáveis ¹. Anatomicamente, tal defeito caracteriza-se por uma pequena abertura (raramente maior que 3,0 cm) na parede abdominal, geralmente localizada à direita do cordão umbilical (95%), que, por sua vez, se encontra normalmente inserido na parede abdominal. Por meio dessa abertura, ocorre a evisceração dos órgãos abdominais, sem membrana peritoneal recobrimo o conteúdo exteriorizado, o que ocasiona a imersão das vísceras herniadas no líquido amniótico ².

Apesar da necessidade de correção cirúrgica imediatamente após o nascimento, o prognóstico dos pacientes com gastrosquise é satisfatório na maioria dos casos, com taxa de sobrevivência elevada, variando de 90% a 95% ³. Entretanto, esses fetos cursam com maior taxa de partos prematuros, restrição do crescimento fetal, baixo peso ao nascimento, sofrimento fetal e óbito intrauterino ⁴.

Resultado encontrado em metanálise sugere que a taxa de óbito intrauterino é de 4,48% nos fetos com gastrosquise, taxa essa elevada quando comparada com a taxa em outras malformações maiores que é de 2%, sendo que, na população geral, essa taxa é de 0,6% ⁵. Ingamells et al. ⁶ demonstraram que a taxa de óbito intrauterino nos fetos com gastrosquise, pode variar de 5-12,5%. Em nosso serviço, Garcia et al. ⁷ observaram taxa de 5,3% de óbito intrauterino, durante estudo realizado com 94 casos.

Apesar de apresentarem taxas de óbito intrauterino mais elevadas, a causa do óbito é ainda desconhecida, o que resulta em recomendação de monitorização do bem-estar fetal mais intensiva, principalmente quando próximo do termo ^{6, 7, 8}.

Alguns autores atribuíram a causa desses resultados perinatais adversos inexplicados à compressão do cordão umbilical exercida pela dilatação da alça intestinal herniada, o que levaria à hipóxia e

consequentemente ao óbito fetal⁹. Outros sugerem que o intestino herniado, como efeito mecânico, pode estimular o reflexo vagal ocasionando alterações na pressão arterial, distúrbios ácido-básicos e de oxigenação⁶.

Na gastrosquise, a taxa de sobrevivência pós-natal diminui para 70% a 80% quando os pacientes apresentam complicações relacionadas ao trato gastrointestinal como atresia, necrose ou perfuração, levando a longos períodos de internação e acarretando aumento da morbidade^{10, 11}.

Nas últimas décadas, tem se buscado formas de prever ou detectar alterações precoces da vitalidade fetal, para evitar a ocorrência de óbito intrauterino nos fetos com gastrosquise. Nesse intuito, muitos centros que acompanham esses casos adotam e recomendam a conduta de vigilância do bem-estar fetal semanal a partir da 32ª ou 34ª semana de gestação^{6, 12, 13}. Também recomendam a resolução dessas gestações assim que atingido o termo precoce, com 37 semanas de gestação^{14, 15, 16}.

Desde os anos 70, a cardiotocografia (CTG) vem sendo a técnica mais difundida para a monitorização do bem-estar fetal¹⁷. A CTG convencional consiste em registro contínuo da frequência cardíaca fetal (FCF) e sua interpretação é, usualmente, realizada pela análise visual dos traçados por profissionais treinados¹⁹. Essa gravação é efetuada por meio de dispositivo especial (cardiotocógrafo) que registra em traçados próprios a FCF, as contrações uterinas e os movimentos corpóreos fetais percebidos pela gestante¹⁷.

Em 1985 foi desenvolvido por Dawes e Redman um sistema computadorizado de análise da FCF¹⁸. O uso desse sistema permite uma interpretação mais detalhada da FCF, visando reduzir a taxa de falso-positivos e as variações intraobservador e interobservador da avaliação visual realizada na CTG convencional. A análise da variação da FCF constitui a base dos parâmetros avaliados pelo sistema computadorizado¹⁸. Os parâmetros avaliados pela CTGc são: número de movimentos fetais por hora, frequência cardíaca fetal basal, acelerações transitórias >15bpm, acelerações transitórias >10 e ≤15, desaceleração ≤20bpm lost beats,

desaceleração >20bpm lost beats, episódios de alta e baixa variação e variação de curto prazo (STV)²⁰.

As vantagens em realizar a CTGc foram descritas por Dawes em 1991. A análise computadorizada tem melhor acurácia, pois apresenta resultados quantitativos em números de acelerações e desacelerações, assim como mensura o seu tempo de duração e a variabilidade das oscilações da FCF²¹. Na avaliação computadorizada, opiniões diversas quanto ao traçado não são necessárias, pois a interpretação é obtida a partir do arquivo de dados do sistema, independente da experiência do examinador²¹. A avaliação computadorizada fornece dados que não podem ser obtidos na CTG convencional como a avaliação do STV que é a medida das micro flutuações da FCF imperceptíveis a olho nu. Seus valores estão relacionados à presença de acidose fetal²¹.

Apesar de a monitorização fetal anteparto ser recomendada de rotina para a vigilância do bem-estar dos fetos com gastrosquise, poucos estudos foram publicados abordando a CTG desses fetos. Alguns autores mostraram alterações no traçado da CTG convencional dos fetos com gastrosquise durante o trabalho de parto. A alteração mais comumente encontrada foi a associação de taquicardia com desacelerações ou a presença de desacelerações tardias. Entretanto, a taquicardia apresentada por esses fetos não mostrou associação com a hipoxia ao nascimento^{14, 22-24}.

Em estudos realizados com a CTG convencional no período anteparto, para a monitorização da vitalidade de fetos com gastrosquise, a redução da variabilidade da FCF foi o achado mais frequente, seguido da presença de desacelerações. Essa monitorização pré-natal realizada no terceiro trimestre mostrou aumento na detecção de sofrimento fetal e diminuição do número de achados neurológicos adversos no período pós-natal^{8, 25}, mostrando assim a importância de uma maior vigilância da vitalidade fetal. Contudo, a vigilância fetal rotineira com o perfil biofísico fetal, incluindo a realização da CTG e a avaliação ultrassonográfica, não impediu

a ocorrência de óbito intrauterino na maioria dos estudos apresentados ^{6, 8, 12, 25}.

Três estudos utilizaram a CTGc para monitoramento da vitalidade de fetos com gastrosquise. Dois deles realizaram CTGc anteparto em 18 gestações de fetos com gastrosquise ^{6, 25}. Brantberg et al. avaliaram 60 traçados de CTGc no período de 34 a 36 semanas de gestação. Neles, os achados alterados mais comuns foram a diminuição da variação de curto prazo e a taquicardia fetal ^{6, 12, 22}. Entretanto, o foco desses estudos não era a avaliação da FCF dos fetos com gastrosquise, e a realização das CTG fazia parte da conduta de vigilância do bem-estar fetal.

Até o momento, não há estudos, na literatura, que apresentem os parâmetros avaliados pela CTGc nos fetos com gastrosquise, no período anteparto. Também não encontramos estudos sobre avaliação do comportamento longitudinal dos parâmetros da FCF nesses fetos. O conhecimento do padrão desses parâmetros contribuirá para o melhor entendimento do comportamento da FCF nessa malformação e, porventura, predizer o sofrimento fetal agudo e o óbito intrauterino que estão associados a essa condição. Frente ao exposto e, por sermos um serviço de referência para o acompanhamento antenatal de gestações com gastrosquise fetal, interessamo-nos em avaliar o padrão da FCF na CTGc nessas gestações.

2 Proposição

2 PROPOSIÇÃO

O presente estudo, realizado em gestantes de fetos com gastrosquise isolada, tem como objetivo:

Descrever as características da FCF analisada pela CTGc anteparto no período de 28 a 36 semanas de gestação.

3 Revisão da Literatura

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 GASTROSCUISE

A gastrosquise é um defeito no fechamento da parede abdominal que compromete toda a sua espessura ².

Trata-se de malformação congênita, cuja etiologia ainda permanece desconhecida, apresentando prevalência média de 1,3/10.000 NV (variando de 0,4 a 3,0) ²⁶ e de 2 a 5 a cada 10.000 NV ²⁷. Entretanto, nas últimas três décadas, tem havido aumento considerável de sua incidência ^{28, 29, 30}. Estudo argentino publicado em 2015 por Bidondo et al.³¹ mostrou prevalência de 8,5/10.000 NV entre os anos de 2009 a 2013. Estudo realizado no Texas, entre os anos de 1999 a 2011, mostrou prevalência de 5,1/10.000 NV ³², o que mostra haver variação da incidência a depender da região estudada.

Vários autores estudaram fatores diversos que poderiam ter levado ao aumento da incidência dessa malformação fetal. Shariff et al.³³ observaram maior número de gestantes jovens, tabagistas e de menor nível sócio econômico associado a fetos com gastrosquise, quando comparado a gestantes cujos fetos apresentavam outras malformações como a hérnia diafragmática. Estudo realizado na Califórnia por Shaw et al.³⁴ encontrou associação da exposição a pesticidas com aumento da incidência de gastrosquise. Outros autores encontram associação dessa malformação com a presença de infecções urinárias no primeiro trimestre, assim como infecções urinárias de repetição ao longo da vida ^{35, 36}.

Estudo realizado por Bear et al.³⁷ comparou dados maternos e de pré-natal de pacientes que tiveram recém-nascidos (RN) com gastrosquise com um grupo de pacientes cujos RN não apresentaram nenhuma malformação congênita. A presença de infecção urinária materna, infecções virais ou sexualmente transmissíveis foram identificadas como fator de risco para gastrosquise. A obesidade e a hipertensão gestacional foram identificadas como efeito protetor em relação à ocorrência de gastrosquise.

Lam et al.³⁸ avaliaram a concentração de monóxido de carbono, a taxa de proteínas e de zinco, assim como o índice de massa corpórea. Cada parâmetro foi avaliado separadamente e a alta concentração de monóxido de carbono, a baixa taxa de proteínas e zinco e um índice de massa corpórea diminuído mostraram associação significativa com a ocorrência de gastrosquise. Resultados comprovaram que as mães jovens que têm maior risco de gerar um recém-nascido (RN) com gastrosquise fumam e são subnutridas.

3.1.1 COMPLICAÇÕES FETAIS

3.1.1.1 Óbito intrauterino

A ocorrência de óbito intrauterino é cerca de três vezes maior em gestações de fetos que apresentam anomalias congênitas quando comparadas a gestações de fetos normais, sendo que, fetos com gastrosquise apresentam risco duas vezes maior de óbito intrauterino, quando comparados com fetos portadores de outras anomalias congênitas. A maioria dos estudos envolvendo fetos com gastrosquise mostraram que a maioria dos casos de óbito intrauterino ocorreram no final do terceiro trimestre⁵.

Devido ao maior risco de sofrimento fetal e óbito intrauterino, os fetos com gastrosquise necessitam, portanto, de maior vigilância quanto à vitalidade fetal, no terceiro trimestre, quando podem apresentar oligoâmnio ou alterações na FCF e nos traçados cardiotocográficos^{6, 25}.

A causa desses óbitos não foi elucidada. Acreditam que a hipoxia não seja a única responsável pelas anormalidades na cardiotocografia desses fetos, mas sim a herniação intestinal ou o aumento da pressão intratorácica pelo estômago dilatado. Há relatos de que o pH sanguíneo fetal ao nascimento se encontra normal, mesmo na presença de cardiotocografia alterada^{6, 8}.

Sabe-se que a exposição das alças livres ao líquido amniótico leva ao seu dano progressivo, mas esse fato, isoladamente, assim como os achados ultrassonográficos dessas alças não indicam a resolução da gestação^{39, 40}. Portanto, os estudos apontam que não há benefício em realizar o parto antes do termo, mostrando associação da prematuridade dos RN com gastrosquise com maior tempo de internação e maior quantidade de dias até a introdução de dieta enteral. A decisão pelo parto prematuro deve incluir diminuição da movimentação fetal, alteração da cardiotocografia ou outros sinais de sofrimento fetal^{5, 15, 16, 41, 42}.

3.1.1.2 Restrição do crescimento fetal

Estudos realizados na década de 90 mostraram que fetos com gastrosquise são menores do que os normais^{14, 43}.

Overton et al.⁴⁴ atribuíram esse achado de restrição do crescimento desses fetos à diminuição da medida da circunferência abdominal devido à herniação do conteúdo abdominal nessa patologia. A restrição de crescimento ocorreu em 1/3 dos casos avaliados. Adair et al.⁴³ encontraram taxa de restrição de crescimento fetal em 41% de sua casuística.

Fries et al.⁴⁵ sugeriram que a ocorrência de restrição do crescimento fetal poderia estar associada à perda de substâncias, principalmente proteínas, pelas paredes das alças intestinais expostas ao líquido amniótico, o que levaria ao comprometimento nutricional desses fetos. Teoria essa, comprovada por Carroll et al.⁴⁶ que encontraram diminuição da concentração de proteína sérica e aumento dos níveis de proteínas totais e da alfa feto proteína no fluido amniótico de fetos com gastrosquise. A perda dessas proteínas poderia levar à hipovolêmia e ao comprometimento cardiovascular, o que provocaria aumento do risco de sofrimento fetal e óbito intrauterino.

Centofanti et al.⁴⁷ avaliaram a biometria de setenta fetos com gastrosquise. Para todos os parâmetros biométricos avaliados, os valores médios foram mais baixos nos fetos com gastrosquise do que nos normais.

Sendo assim, nesse estudo, foi concluído que fetos com gastrosquise apresentam padrão de crescimento reduzido, e parecem manter esse padrão de crescimento reduzido até o final da gestação. Entre 26 e 31 semanas, uma medida da circunferência cefálica abaixo do percentil 10 mostrou associação com um risco aumentado de baixo peso ao nascimento.

Em metanálise em que foram avaliados dez estudos com casuística de 700 fetos, não foi encontrado aumento do risco de atresia intestinal, óbito intrauterino e óbito neonatal em fetos com gastrosquise e restrição de crescimento. No entanto, não há estudos que relacionem a restrição de crescimento com o tempo de internação e o tempo do uso de dieta parenteral ¹.

3.1.1.3 Alterações no índice de líquido amniótico (ILA)

O oligoâmnio é achado relativamente comum na avaliação de fetos com gastrosquise ⁴⁸.

Sapin et al.⁴⁹, em 2000, acreditavam que os fetos com gastrosquise e oligoâmnio teriam maior chance de evoluir com sofrimento fetal e, por isso, recomendaram vigilância e amniotomia com solução salina nos casos de índice de líquido amniótico reduzido.

Estudo prospectivo realizado por Brizot et al.⁵⁰, em que gestantes de fetos com gastrosquise receberam hidratação oral, mostrou aumento significativo do índice de líquido amniótico com esse método simples e não invasivo.

Overton et al.⁴⁴ encontraram oligoâmnio em 12% dos fetos com gastrosquise nascidos vivos. Nenhum dos casos que evoluíram com óbito intrauterino apresentavam oligoâmnio, confirmando as limitações encontradas em identificar os casos de fetos com gastrosquise que evoluem mal. Adair et al.⁴³ encontraram taxa maior de oligoâmnio, correspondendo a 36% dos casos avaliados.

Uma metanálise de 10 estudos com 602 fetos sobre a associação de polidrâmnio com resultados neonatais adversos encontrou aumento significativo do risco de atresia intestinal, entretanto, sem aumento do risco de óbito intrauterino e neonatal ¹. Dois estudos avaliaram a relação de polidrâmnio com o tempo de internação, mas não encontraram associação entre eles ^{51, 52}.

3.1.1.4 Trabalho de parto prematuro

A idade média de parto espontâneo nas gestações de fetos com gastrosquise varia entre 36 e 37 semanas de gestação, uma semana antes do que as gestações de fetos normais ⁵³.

Estudo realizado por Barseghyan et al. ⁵⁴ concluiu que fetos com gastrosquise nascem antes do termo, independente de indicação materno - fetal ou parto eletivo.

3.1.2 LÍQUIDO AMNIÓTICO E ALTERAÇÕES INTESTINAIS

Diversos estudos foram realizados para explicar qual e como ocorre o dano às alças expostas ao líquido amniótico.

Burc et al. ¹³, em avaliação realizada em 30 amostras de líquido amniótico de fetos portadores de gastrosquise, encontraram valores de proteínas totais e ferritina elevados. Os autores justificaram a elevação dessas substâncias como consequência do processo inflamatório que deve ser induzido pela presença de compostos digestivos no líquido amniótico ¹³.

Um estudo realizado em 24 modelos de ratos, para comparar os danos causados por mecônio e urina humana em contato com as alças exteriorizadas, demonstrou haver maior lesão das alças intestinais quando expostas à urina humana do que ao mecônio ⁵⁵.

Após correção cirúrgica, o intestino dos RN com gastrosquise apresenta hipomotilidade transitória. Santos et al. demonstraram imaturidade do sistema neuronal entérico, quando analisadas amostras de fragmentos de alças intestinais de 29 ratos com gastrosquise. Os autores sugerem que esse achado poderia justificar a hipomotilidade apresentada pelas alças de fetos humanos ao nascimento ⁵⁶.

3.1.3 CONTEÚDO EXTERIORIZADO E MORBIMORTALIDADE

Bond et al.⁵⁷ descreveram, na década de 80, haver relação entre a aparência das alças à ultrassonografia com dano intestinal e complicações cirúrgicas. Resultados apresentados posteriormente sugerem que a dilatação da alça exteriorizada, medindo diâmetro maior que 25 mm, seja um bom preditor de complicações intestinais, assim como também está associada à menor chance de fechamento primário, maior tempo para dieta oral exclusiva e tempo maior de internação ⁷.

Durante a evolução da gestação, além da exteriorização de alças intestinais, pode ocorrer a protrusão de outros órgãos como bexiga e estômago ⁵⁸.

A exteriorização da bexiga é mais frequente em fetos do sexo feminino e não esteve associada com aumento da morbidade e mortalidade ^{58, 59}.

Em estudo realizado por Kanda et al.⁶⁰ com 19 fetos portadores de gastrosquise, a herniação do estômago estava presente em 7 casos. Um evoluiu com óbito intrauterino e os outros 6 apresentaram padrão não tranquilizador na cardiotocografia convencional, sendo indicada cesárea de urgência.

Aina et al.⁶¹, em estudo retrospectivo, avaliaram 34 casos de gastrosquise. Desses, 13 apresentaram dilatação do estômago. Os autores observaram taxa de 0% de mortalidade neonatal no grupo sem dilatação e 23% no que apresentava dilatação gástrica, aumento estatisticamente

significativo. A avaliação cardiotocográfica convencional do grupo com dilatação apresentou maior frequência do padrão hipoativo comparado ao grupo sem dilatação (78% vs 20%).

Por conta das possíveis intercorrências durante a gestação, a CTG e a ultrassonografia são úteis na avaliação do perfil biofísico fetal e na decisão do melhor momento para o parto ¹².

3.2 CONTROLE DA FCF: SISTEMA NERVOSO AUTONÔMICO

Uma vez que a CTG avalia as variações da FCF é importante entender como funciona o controle da frequência cardíaca do feto.

A contração automática das fibras cardíacas é uma propriedade intrínseca do músculo cardíaco, porém variações nesse ritmo podem ser influenciadas pela atividade do sistema nervoso fetal ¹⁷. O sistema simpático, na vida fetal, se torna ativo antes que o sistema parassimpático. A resposta cardiovascular fetal aos neurotransmissores aumenta com a idade devido à maturação do sistema nervoso autônomo ¹⁷.

O sistema parassimpático age no coração, levando à diminuição da frequência cardíaca, o oposto do que faz o sistema simpático que tende a acelerar os batimentos. Quando um sistema não está funcionando, o outro assume o controle ⁶². Somente perto do termo o sistema parassimpático começa a exercer adequadamente sua função ⁶³. A ocorrência de pressão ou tração do nervo vago (região do pescoço) produz bradicardia importante e, ocasionalmente, arritmia, mas a pressão arterial não muda significativamente, por causa do aumento do volume compensatório ⁶³.

Em contraste com a função inadequada do sistema parassimpático antes do nascimento, o controle simpático começa desde o início da gestação e aumenta, significativamente, com o decorrer do tempo ⁶⁴.

No período pré-natal, o tônus parassimpático é menor e o simpático, maior. Perto do termo, o tônus exercido pelos dois é praticamente igual.

Após o nascimento, o tônus parassimpático apresenta um aumento marcante e o simpático retorna a níveis existentes no período fetal ⁶⁵.

Estudo realizado por Zugaib, em 1980, conclui que, em condições normais, a FCF em repouso diminui com o evoluir da gestação e que o sistema nervoso simpático torna-se funcionalmente operante mais precocemente que o parassimpático, na vida fetal ⁶⁶. O tônus simpático da frequência cardíaca permanece constante com o evoluir da gestação, ao passo que o tônus colinérgico aumenta gradativamente, sendo significativo em fetos maduros ⁶⁶.

3.3 CARDIOTOCOGRAFIA

Desde a década de 70, a CTG é mundialmente utilizada na avaliação da vitalidade fetal por ser método de fácil realização, não invasivo e seguro para mãe e feto ⁶⁷.

A cardiotocografia consiste em método de avaliação contínua da FCF, obtida por meio de um transdutor colocado no abdome materno. Esse método é amplamente utilizado durante a gestação para avaliar o bem-estar fetal, principalmente em gestações de alto risco ⁶⁷.

As alterações no padrão da CTG são observadas nos diversos estados comportamentais do feto (ciclo sono-vigília), ou nos distúrbios de sua oxigenação. O modelo convencional não computadorizado é avaliado por análise visual ¹⁷.

3.4 CARDIOTOCOGRAFIA COMPUTADORIZADA

A cardiotocografia computadorizada (CTGc) foi desenvolvida, em 1977, por Dawes e Redman, na Universidade de Oxford, usando como base 8000 laudos para criar um sistema computadorizado de análise de exames cardiotocográficos, no período anteparto, sendo, em 1989, lançado o Sistema Sonicaid 8000. Cinco anos depois, foram acrescentados mais de 48

mil exames e, em 1994, o sistema passou a ser chamado de Sonicaid 8002. Desde então, a base de dados foi acrescida em mais de 73 mil traçados e hoje o sistema é conhecido como Sonicaid FetalCare⁶⁸.

Tal sistema consegue realizar medidas sobre a FCF em valores numéricos o que não substitui a interpretação clínica do caso, mas ajuda a dar um diagnóstico correto do traçado de forma consistente e real⁶⁸.

Quando avaliados os traçados cardiotocográficos, existe uma considerável variação inter e intraobservador, na maioria dos componentes rotineiramente avaliados na CTG convencional⁶⁹.

O benefício em realizar a cardiotocografia computadorizada resulta da acurácia desse método em detectar acelerações na frequência cardíaca fetal, desacelerações, e uma correta quantificação na variabilidade da frequência cardíaca e na linha de base feita pelo computador⁶⁹.

O sistema computadorizado desenvolvido por Dawes e Redman tem sido usado clinicamente por mais de 20 anos, no acompanhamento clínico do pré-natal de alto risco e está comercialmente disponível desde 1989⁷⁰.

As análises são armazenadas em um banco de dados e os algoritmos de análise estão disponíveis no sistema, permitindo o armazenamento e disponibilidade dos dados para uso posterior⁶⁸.

No sistema computadorizado, o sinal é captado pelo cardiotocógrafo, que está conectado ao computador, onde um programa realiza a interpretação do traçado, utilizando-se de software específico (PROGRAM 8002)⁷⁰.

A análise computadorizada baseia-se no estudo da duração do intervalo de tempo (em milissegundos) que decorre entre sucessivos batimentos cardíacos fetais. O sistema analisa o traçado cardiotocográfico em períodos de 3,75 segundos (1/16min)²⁰. O cálculo do intervalo de pulso é realizado pelo detector do batimento que é medido a cada 1ms, sendo calculada a média desse intervalo sobre 1/16min²⁰.

As características do traçado são exibidas na tela do monitor e o laudo impresso identifica o número de desacelerações, acelerações, contrações uterinas, movimentos fetais e duração dos episódios de variação. Valores normais são usados para comparação. Valores fora do normal são sinalizados com asterisco ⁷⁰.

3.4.1 PARÂMETROS DA FCF AVALIADOS PELA CARDIOTOCOGRAFIA COMPUTADORIZADA

Os parâmetros utilizados para a avaliação da FCF realizada pela CTGc são:

- Número de movimentos fetais por hora- frequência avaliada pelo número de movimentos por hora, aparecendo no monitor como pequenos traços verticais. Sempre que o dispositivo é acionado pela gestante, o valor é quantificado no laudo impresso.
- Frequência cardíaca fetal basal- frequência em batimentos por minuto (bpm), com cálculo baseado na divisão do traçado em 16 episódios de 3,75 segundos (s), nos quais é calculada a média da FCF em intervalos de milissegundos (ms) e a média de todos os trechos avaliados é indicada no laudo impresso.
- Acelerações transitórias >15bpm- presença de aumento da FCF com amplitude superior a 15bpm, por 15 segundos.
- Acelerações transitórias >10 e ≤15- presença de aumento da FCF com amplitude superior a 10 e menor ou igual a 15 bpm, por 15 segundos, indicadas com setas, acima da linha de base.
- Desaceleração ≤20bpm lost beats- definidas como queda da FCF, abaixo da linha de base superior a 10 bpm, com duração superior a 60 segundos.

- Desaceleração >20bpm lost beats- queda da FCF, abaixo da linha de base superior a 20 bpm, com duração superior a 30 segundos, indicadas com setas abaixo da linha de base.
- Episódios de alta e baixa variação- duração dos episódios em minutos, que são calculados pela variação do pico a pico, com cálculo do intervalo, entre a variação máxima e mínima da FCF, a partir da linha de base, após exclusão de períodos com desacelerações, perda de sinal ou artefatos, e que são detectados em períodos de cinco ou seis minutos consecutivos. O limite para alta variação é de 32 ms e para baixa variação é de 30 ms no intervalo de pulso. Barras sólidas acima do traçado indicam os episódios de alta e baixa variação.
- Variação de curto prazo é o cálculo da média das diferenças sucessivas do intervalo de pulso, pelo qual se calcula a FCF média de cada período de 3,75s, com resultado em milissegundos ²⁰.

3.4.2 CONDIÇÕES NECESSÁRIAS PARA QUE O TRAÇADO SEJA CONSIDERADO NORMAL

Os critérios de normalidade estabelecidos por Dawes e Redman, utilizados pelo programa para interpretação da CTGc para considerar o traçado cardiotocográfico normal são ⁷⁰:

- Episódios de alta variação: no mínimo, um episódio com variação acima do percentil 1 para a idade gestacional.
- Desacelerações: nenhuma superior a 20 *lost beats*. Para traçados com duração superior a 30 minutos: limite de 100 *lost beats*.
- FCF basal: entre 116 bpm e 160 bpm, em traçados com duração inferior a 30 minutos.
- Movimentos fetais/ acelerações: um movimento fetal ou três acelerações.
- Padrão sinusoidal: não devem existir evidencias de ritmo sinusoidal.
- Variação de curto prazo; deve ser maior ou igual a 3 milissegundos.

- Variabilidade em episódios de alta variação: deve ocorrer uma aceleração ou a variabilidade deve ser superior ao percentil 10 e a estimativa da contagem de movimentos fetais (por hora) deve ser superior a 20.
- Erros: não devem ocorrer erros ou desacelerações no final do traçado em análise.

Dawes et al.⁷¹ descreveram não haver associação com óbito intrauterino ou acidemia ao nascimento de fetos normais, quando a variação de curto prazo é maior que 3 milissegundos.

Com o avançar da idade gestacional, ocorre aumento significativo da variabilidade da FCF e desacelerações e acelerações são normalmente agregadas aos traçados ⁷².

Existe um aumento, com a idade gestacional, na proporção de tempo de duração dos episódios de alta variação, o tempo de duração dos episódios de baixa variação permanece constante ⁷².

A análise da CTGc de fetos anatomicamente normais mostra relação de pior prognóstico nos casos com diminuição da variabilidade da frequência cardíaca fetal ⁷³.

Serra et al.⁷⁴, em 2009, descreveram os parâmetros da CTGc no decorrer das idades gestacionais de fetos saudáveis. A maioria dos parâmetros mostrou mudança no decorrer da gestação, como diminuição da FCF basal e aumento da variação de curto prazo e da duração dos episódios de alta variação.

Estudo comparativo dos padrões da FCF no segundo e terceiro trimestres da gestação mostrou diferença significativa nos padrões avaliados entre os diferentes trimestres ⁷⁵. Houve diferença significativa na FCF basal, que foi maior no segundo, quando comparado ao terceiro trimestre. Houve menor número de acelerações transitórias de 10 bpm, no segundo trimestre, e o mesmo foi observado para as acelerações de 15 bpm. Esses resultados

mostram a influência da maturação do sistema nervoso autonômico na regulação da FCF ⁷⁵.

Nomura et al.⁷⁶, em estudo realizado com gestantes de alto risco, verificaram associação significativa das alterações do traçado detectadas pelo sistema com resultados perinatais adversos.

3.5 CARDIOTOCOGRAFIA NA GASTROSQUISE

Crawford et al.¹⁴, em estudo retrospectivo envolvendo 24 pacientes, submetidas a CTG convencional, encontraram taxa de 12,5% de óbito intrauterino. Das 21 pacientes que realizaram avaliações cardiotocográficas, 18 foram avaliadas no período anteparto. Foram encontradas alterações patológicas ou suspeitas em 7 (39%) pacientes. A alteração patológica mais frequente foi a taquicardia fetal (165 bpm a 185 bpm) ¹⁴. Excluindo os óbitos intrauterinos, oito de 17 pacientes (47%) apresentaram CTG patológica durante o trabalho de parto. As alterações mais frequentemente encontradas foram: linha de base taquicárdica e desacelerações, caracterizando sofrimento fetal agudo ¹⁴.

Ingamells et al.⁶, em análise retrospectiva, descrevem os achados de CTGc realizadas semanalmente, após 34 semanas de gestação, no período anteparto, em 18 gestações com fetos portadores de gastrosquise. Todas realizaram uma ou mais avaliações de CTGc, média de 3 avaliações por paciente, variando de 1 a 7 avaliações. Em sete (39%) gestações, foi observado traçado anormal ou pré-óbito, com *short term variation* (STV) reduzido, de 2,2 a 3,3 ms (normal > 5 ms), em sete casos e um caso apresentou taquicardia (164 bpm). Em todas as gestações, o parto foi antecipado, pela alteração cardiotocográfica observada entre 36 e 37 semanas de gestação.

Em revisão retrospectiva realizada por Burge et al.²⁵, envolvendo 57 fetos com gastrosquise, foi encontrada taxa de 3,7% de óbito intrauterino. Sofrimento fetal foi observado em 23 fetos (43%). Após adotarem conduta

de realização de CTGc de rotina para avaliação da vitalidade fetal, em 18 fetos observaram taxa de 51% (9/18) de sofrimento fetal anteparto, sendo a CTGc o primeiro achado alterado. Em 5 dos 9 casos com CTGc anteparto anormal, a resolução da gestação foi indicada unicamente pelas alterações da CTG e 4 apresentaram outros sinais de sofrimento durante o trabalho de parto. Nos demais 9 casos, sinais de sofrimento só foram detectados após o início do trabalho de parto ²⁵.

Brantberg et al.¹², utilizando CTGc, diariamente ou a cada dois dias, e ultrassonografia, pelo menos uma vez por semana, em 64 gestantes com fetos portadores de gastrosquise fora do trabalho de parto, entre 34 a 36 semanas, relatam 22% (13/60) de achados cardiotocográficos anormais, no período anteparto, apresentando diminuição da variação de curta duração, o que levou à indicação de cesárea de urgência.

Kuleva et al.⁸ descrevem estudo retrospectivo, durante período de 12 anos, envolvendo 105 gestações com gastrosquise fetal em que 97 realizaram diariamente CTG convencional domiciliar. A mediana da idade gestacional do início do monitoramento foi de 30 semanas, variando de 28 a 35 semanas. O exame foi realizado por 30 minutos e, ao término, o traçado foi enviado ao hospital via e-mail ou fax. Nos casos com traçado anormal ou suspeito, a paciente era convocada para repetir a avaliação da vitalidade fetal em ambiente hospitalar. As alterações cardiotocográficas mais comumente encontradas foram: redução da variabilidade (amplitude menor que 5 bpm) em 62,5%, desacelerações em 25% e taquicardia (linha de base acima de 160 bpm), em 8,3% dos casos.

3.6 INERVAÇÃO DO TRATO GASTROINTESTINAL E POSSÍVEL INFLUÊNCIA NA FCF

As contrações dos músculos da parede intestinal são coordenadas pelo sistema nervoso entérico sob influência de peptídeos e hormônios ⁷⁷.

Os plexos entéricos que se distendem do esôfago até o reto controlam o trato gastrointestinal ⁷⁷.

Numerosos grupos de células ganglionares se interconectam entre as camadas musculares, formando uma rede de fibras. Reles sinápticos estão localizados no plexo mioentérico e no plexo submucoso. Os plexos submucosos são grosseiros e consistem em uma malha de feixes de fibras espessas, médias e finas, que são suas partes primária, secundária e terciária ⁷⁷.

Os nervos simpáticos, após emergirem dos espinhais, penetram nos gânglios paravertebrais e formam os nervos esplâncnicos, que vão para os gânglios pré-vertebrais celíacos, mesentéricos superior e inferior. Dentro desses últimos gânglios, os corpos celulares ali localizados recebem informação, via sinapses, de pulsos sensoriais para o sistema nervoso central ⁷⁸. Dos gânglios pré-vertebrais, os nervos simpáticos pareiam-se aos vasos mesentéricos até aferenciarem-se ao intestino. A estimulação elétrica dos nervos simpáticos mesentéricos inibe as contrações intestinais por meio da liberação local de noradrenalina ⁷⁸.

Estudos realizados em ratos com gastrosquise demonstraram que quanto maior o tempo de exposição das alças intestinais ao líquido amniótico, maior é a lesão ocasionada na camada serosa, o que leva a uma imaturidade do plexo mioentérico dessas alças ⁷⁹.

A gastrosquise é muitas vezes complicada por danos no intestino delgado herniado, resultando em distúrbios da motilidade e absorção intestinal e até atresia. Estudos realizados em ovelhas mostraram que a exposição das alças ao líquido amniótico está associada à diminuição de sua motilidade ⁸⁰.

Ruttenstock et al.⁸¹ analisaram a associação da dismotilidade intestinal, comum nos recém-nascidos, com gastrosquise, e a diminuição da quantidade e maturidade das células intersticiais de Cajal. Essas células são responsáveis pelo peristaltismo das alças intestinais. Amostras de 34 casos com dismotilidade foram coletadas e avaliadas, mostrando menor quantidade das células de Cajal em relação ao grupo controle.

4 Pacientes e Métodos

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DE PESQUISA

Este é um estudo retrospectivo e descritivo.

4.2 ÉTICA

O projeto foi aprovado 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 (HCFMUSP) em 29/01/2015 número CAAE: 38928814.7.0000.0068, parecer número: 106446/2014.

Foi dispensada a aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido para as pacientes, por se tratar de estudo retrospectivo de dados de exames realizados na rotina do ambulatório para monitoramento dos fetos com gastrosquise. Entretanto, foi mantida a confidencialidade e a integridade dos dados do prontuário. A identidade das pacientes também foi preservada e os prontuários foram examinados por um grupo limitado de pesquisadores, dentro da instituição, não sendo permitida a reprodução dos documentos do prontuário.

4.3 CASUÍSTICA

Foram analisados, retrospectivamente, os registros cardiotocográficos de 87 fetos com gastrosquise isolada, entre 28 a 36 semanas de gestação, avaliados no Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, no período de janeiro de 2012 a junho de 2015.

4.4 MÉTODO

4.4.1 SELEÇÃO DOS CASOS

Critérios de inclusão:

Foram incluídos apenas dados de gestantes, contemplando os seguintes critérios:

- Feto com gastrosquise isolada;
- Gestação única;
- Feto vivo;
- Ausência de exteriorização do fígado;
- Ter realizado cardiotocografia computadorizada (CTGc) por, pelo menos, 20 minutos, e ter atingido critério de normalidade ou 60 minutos, se não atingido critério de normalidade;
- Idade gestacional maior ou igual a 28 semanas;
- Ausência de doença materna que pudesse comprometer a vitalidade fetal;
- Gestantes fora de trabalho de parto.

4.4.2 COLETA DE DADOS

Para a seleção dos casos, segundo critérios de inclusão, foi utilizado o Sistema Informatizado de Dados Ultrassonográficos da Clínica Obstétrica do HCFMUSP.

Foram selecionados os casos de gestações únicas com gastrosquise fetal isolada referenciadas e acompanhadas, no serviço, no período de janeiro de 2012 a junho de 2015, que tinham pelo menos um exame de cardiotocografia computadorizada, realizado no período de 28 a 36 semanas.

Os laudos das avaliações foram impressos do sistema Sonicaid FetalCare localizado, na sala de cardiotocografias no Ambulatório da Clínica Obstétrica do HCFMUSP.

As informações relativas ao parto e aos dados pós-natais dos recém-nascidos (RN) foram obtidas por consulta ao prontuário da paciente no Sistema informatizado da Enfermaria da Clínica Obstétrica do HCFMUSP. Os dados dos RN não nascidos na Instituição, foram obtidos por contato telefônico, assim como as informações da condição de alta hospitalar (vivo ou óbito).

4.4.3 PROTOCOLO DE ATENDIMENTO DAS GESTANTES COM FETO PORTADOR DE GASTROSQUISE

4.4.3.1 Diagnóstico de gastrosquise

Para o diagnóstico ultrassonográfico de gastrosquise fetal, foi considerada a presença de abertura na parede abdominal, com visualização de alças intestinais livres no líquido amniótico, sem a presença de membrana peritoneal recobrindo o conteúdo exteriorizado. No corte transversal do abdome, foi identificada a inserção normal do cordão umbilical na parede abdominal e adjacente à abertura.

4.4.3.2 Datação da gestação

Para a datação da gestação, foi considerada a idade estimada pela data da última menstruação (DUM), quando esta estava de acordo com a ultrassonografia do primeiro trimestre.

Optou-se pela adoção da idade gestacional estimada por meio da ultrassonografia nas seguintes situações:

- DUM incerta ou desconhecida;

- Discrepância entre a idade gestacional menstrual e a biometria fetal maior que 7 dias, na avaliação do primeiro trimestre (entre 6 a 14 semanas);
- Discrepância entre a idade gestacional menstrual e a biometria fetal maior que 10 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 ⁸². No segundo trimestre da gestação, o parâmetro utilizado foi a medida do diâmetro biparietal do polo cefálico ⁸³.

4.4.3.3 Seguimento dos casos

Após a realização de exame ultrassonográfico morfológico detalhado, confirmado diagnóstico, e excluída a presença de outras malformações associadas, a paciente foi matriculada para seguimento pré-natal no serviço de Medicina Fetal do HCFMUSP.

Foi agendada uma avaliação com a equipe da Cirurgia Pediátrica para esclarecimento de dúvidas e explicação sobre o procedimento pós-natal.

As avaliações ultrassonográficas foram efetuadas a cada quatro semanas até a 28^a semana de gestação. Após esse período, os retornos ocorreram a cada duas semanas e, após a 34^a semana, as avaliações foram semanais.

A partir da 28^a semana de gestação, foram realizadas CTGc e perfil biofísico fetal a cada retorno.

As pacientes foram orientadas quanto à importância da ingestão de 3 litros de água diariamente para a manutenção de adequado volume de líquido amniótico ⁵⁰.

Devido ao aumento do risco de óbito intrauterino e maior risco de alteração da vitalidade fetal, no final do terceiro trimestre, a resolução da gestação foi programada com 37 semanas de gestação.

O agendamento da cesárea permitiu um atendimento assistencial multidisciplinar ao recém-nascido, junto à equipe da Cirurgia Pediátrica, para correção cirúrgica imediata.

O parto vaginal não foi contraindicado. Portanto, gestantes que chegaram no serviço em trabalho de parto e com condições obstétricas e fetais favoráveis, o parto vaginal foi conduzido. O parto foi realizado antes de 37 semanas nas pacientes que apresentaram alguma alteração da vitalidade fetal, que foi avaliada semanalmente a partir da 34^a semana de gestação.

4.4.3.4 Cardiotocografia Computadorizada

As CTGc foram realizadas com a paciente na posição semi-sentada. Foi utilizado o monitor fetal da marca Sonicaid, com software para análise computadorizada da frequência cardíaca fetal (FCF), sistema FetalCare.

Nesse exame, dois transdutores foram posicionados sobre o abdome da paciente, um sobre o foco fetal, para captação dos batimentos cardíacos, e o outro na região do fundo uterino, para a captação das contrações uterinas. O foco fetal foi localizado a partir da palpação do abdome materno, a fim de verificar a localização do dorso fetal.

Os transdutores foram fixados por cintas elásticas, de modo que a paciente ficasse confortável.

Para a marcação dos movimentos fetais, a paciente recebeu o marcador de eventos, dispositivo manual acoplado ao cardiotocógrafo. Foi orientada a acioná-lo sempre que percebesse movimentação fetal, o que foi registrado no monitor da CTGc.

Nos primeiros dez minutos do início da avaliação, o sistema não realiza nenhuma interpretação. Após esse período, o programa realiza a

primeira análise do traçado, que é reanalisado a cada dois minutos e apresentado na tela do vídeo.

Ao término desse período, o registro era mantido até pelo menos 20 minutos. Se atingidos os critérios de normalidade, o exame era finalizado e realizada a impressão do laudo. Se os critérios não tivessem sido ainda atingidos, o exame continuava a ser realizado, até que se atingisse critério, ou seu tempo limite final, que é de 60 minutos.

Os parâmetros da CTGc considerados na análise do estudo foram:

- Movimentos fetais por hora; (número).
- Frequência cardíaca fetal basal; (bpm).
- Acelerações transitórias $>15\text{bpm}$; (número).
- Acelerações transitórias >10 e $\leq 15\text{bpm}$; (número).
- Desaceleração $\leq 20\text{bpm}$; (sim/não).
- Desaceleração $>20\text{bpm}$; (sim/não).
- Episódios de alta e baixa variação; (sim/não).
- Variação de curto prazo; ms.

Os parâmetros acima estão descritos detalhadamente na revisão bibliográfica páginas 18 e 19.

Para a interpretação dos exames, foram considerados os critérios de normalidade de Dawes e Redman ⁷⁰:

- Presença de pelo menos um episódio de alta variação;
- Variação de curto prazo superior a 3,0 ms, mas se for menor que 4,5 ms, a variação de longo prazo, em todos os episódios de alta variação, deve ser maior que o terceiro percentil para a idade gestacional;
- Inexistência de ritmo sinusoidal;
- Ocorrência de pelo menos uma aceleração, ou taxa de movimentação fetal maior ou igual a 20 movimentos por hora;

- Média de variação de longo prazo por meio de todos os episódios de alta variação maior que o décimo percentil para a idade gestacional;
- Existência de pelo menos um movimento fetal ou três acelerações;
- Não mais que uma desaceleração de 21-100 “*lost beats*”, nos traçados de mais de 30 minutos. Nenhuma desaceleração maior que 100 “*lost beats*”;
- A FCF basal deve ser entre 116-160bpm;
- A variação de longo prazo, acima de três desvios padrões do seu valor estimado ou: (a) a variação de curto prazo maior que 5,0 ms, (b) a existência de um episódio de alta variação com taxa de movimentação fetal por minuto maior ou igual a 0,5 ms; (c) a FCF basal maior ou igual 120 bpm; (d) a perda de sinal inferior a 30%.
- A parte final do traçado não deve conter desaceleração em exames com duração inferior a 60 minutos.
- Não deve haver suspeita de artefatos, no final do traçado, se a duração for menor que 60 minutos.

O Anexo 1 ilustra um exemplo de laudo de CTGc impresso de gestante de feto com gastrosquise isolada.

4.4.4 VARIÁVEIS ANALISADAS

Para a caracterização da população estudada foram consideradas as seguintes variáveis:

Maternas

- Idade materna (em anos);
- Cor (branca/ parda/ negra);
- Número de gestações, parto, aborto;

- Número de cesáreas anteriores;
- Tabagismo (sim; não);
- Doenças maternas (sim; não);
- Idade gestacional da primeira cardiotocografia (semanas);
- Número de exames realizados na gestação;
- Idade gestacional em cada exame realizado (semanas).

Cardiotocografia computadorizada

- Movimentos fetais /hora;
- FCF basal (bpm);
- Acelerações (sim, não);
- Desacelerações (sim, não);
- Episódios de alta variação (sim, não e duração em min);
- Episódios de baixa variação (sim, não e duração em min);
- Variação de curto prazo (ms).

Perinatais

- Idade Gestacional no parto (semanas);
- Indicação do parto;
- Via de parto (cesárea/ vaginal);
- Peso no nascimento (gramas);
- Índice de Apgar no 1º e 5º minutos;
- Desfecho (óbito intrauterino, óbito neonatal, nascimento).

4.4.5 ANÁLISE DOS DADOS

Foi realizada análise comparativa dos parâmetros da CTGc (Sistema FetalCare) nas diferentes idades gestacionais.

4.4.5.1 Análise Estatística

Para a descrição das variáveis contínuas foi calculada a média, o desvio padrão e a mediana, com descrição dos valores mínimos e máximos. As variáveis categóricas foram apresentadas em frequência absoluta e relativa.

Para a comparação entre as distribuições médias de cada parâmetro cardiotocográfico, ao longo do período estudado, foi utilizada a análise não paramétrica para medidas repetidas (ANOVA não paramétrica)^{84, 85}.

Os gráficos de perfil mediano, com respectivos intervalos de confiança de 95%, foram considerados para ilustrar o comportamento das variáveis da CTGc ao longo das idades gestacionais estudadas.

Para a análise estatística foi utilizado o programa SPSS (SPSS Inc version 20) e o Software livre R (www.r-project.org) version 3.1.0.

O nível de significância adotado para os testes foi de 5%.

5 Resultados

5 RESULTADOS

Foram avaliados laudos cardiotocográficos computadorizados de 87 gestantes de fetos com gastrosquise, realizados em nosso serviço, para acompanhamento do bem-estar fetal durante o período anteparto.

5.1 DESCRIÇÃO DOS DADOS DEMOGRÁFICOS DAS GESTANTES

A tabela 1 apresenta as características maternas. Nota-se que a maioria das pacientes eram jovens com média de idade de 21 anos e 78% das pacientes eram primigestas. Quase um quarto das pacientes relataram tabagismo.

Apenas três pacientes apresentaram doenças associadas, sendo hipotireoidismo (n = 1), hipertireoidismo (n = 1) e anemia (n = 1).

Tabela 1- Características das 87 gestantes de fetos com gastrosquise, HCFMUSP- no período de Janeiro/2012 a Junho/2015

Características	Resultados
Idade, anos, média(DP); mediana(variação)	21,1 ($\pm$ 4,6); 21,0 (14 - 37)
Doenças associadas, n (%)	3/70 (3,4)
Primigesta, n (%)	67/85 (78,8)
Uso de medicamento, n (%)	2/69 (2,3)
Tabagismo, n (%)	20/81 (24,7)

DP= desvio padrão; n= número de casos.

5.2 DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS EM RELAÇÃO ÀS CARDIOTOCOGRÁFIAS COMPUTADORIZADAS

A tabela 2 apresenta os dados sobre as cardiotocografias computadorizadas. O número de dias da realização do exame até o parto não foi maior do que 8 em nenhum dos casos avaliados.

Tabela 2- Dados das cardiotocografias computadorizadas das 87 gestantes de fetos com gastrosquise, HCFMUSP- no período de Janeiro/2012 a Junho/2015

Características	Resultados
IG na primeira cardiotocografia, semanas, média (DP) mediana (variação)	30,8 ($\pm$ 2,08); 30,43 (28 - 36)
IG na última cardiotocografia, semanas, média (DP) mediana (variação)	34,9 ($\pm$ 1,95); 35,4 (28 - 37,1)
Número de cardiotocografias por paciente, média (DP) mediana (variação)	3,55 ($\pm$ 1,74); 3,0 (1 - 9)
Número de dias da última cardiotocografia até o parto mediana (variação)	0,89 ($\pm$ 1,1); 0,57 (0,0 - 7,57)

IG= idade gestacional; DP= desvio padrão; n=número de casos.

5.3 DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS DO PARTO

A tabela 3 apresenta as características do parto: idade gestacional, tipo e presença de líquido meconial.

A idade gestacional média no parto foi de 35 semanas, ilustrando o risco maior de prematuridade. Foram cesárea 88% dos partos por indicação de resolução, quando atingido termo precoce ou aparecimento de sofrimento fetal.

Tabela 3- Características do parto das 87 gestações com gastrosquise fetal, HCFMUSP- no período de Janeiro/2012 a Junho/2015

Características	Resultado
Idade gestacional do parto, semanas, média (DP), mediana (variação)	35,9 ($\pm$ 1,52); 36,4 (30,5 - 37,7)
Tipo de parto	85/87
Vaginal, n (%)	10/85 (11,8)
Cesárea, n (%)	75/85 (88,2)
Líquido meconial, n (%)	38/74 (58,6)

DP= desvio padrão; n= número de casos.

5.4 DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS PERINATAIS

A tabela 4 apresenta as características perinatais.

A taxa de óbito intrauterino foi menor do que a normalmente descrita na literatura, talvez por se ter realizado maior vigilância da vitalidade fetal.

Não há predomínio quanto ao sexo.

O peso médio no nascimento foi de 2.332 gramas, o que mostra a ocorrência da restrição de crescimento.

Neste estudo, o valor do pH de cordão umbilical ao nascimento foi obtido de 54 casos e foram encontrados valores menores que 7,2 em 20,7% dos casos avaliados.

Tabela 4- Resultados perinatais das 87 gestações com gastrosquise fetal HCFMUSP - no período de Janeiro/2012 a Junho/2015

Variáveis	Resultados
Óbito intrauterino, n (%)	2/87 (2,3)
Peso no nascimento, gramas, média (DP); mediana (variação)	2345 ($\pm$ 506); 2307 (1270 - 3710)
Sexo	87/87
Feminino, n (%)	46/87 (52,8)
Masculino, n (%)	41/87 (47,1)
Índice de Apgar <7 no primeiro minuto, n (%)	17/80 (21,3)
Índice de Apgar <7 no quinto minuto, n (%)	1/80 (1,3)
Óbito neonatal, n (%)	11/87 (12,6)
pH de cordão umbilical, <7,2 no nascimento, n (%)	18/54 (20,7)

DP= desvio padrão; n= número de casos;

5.5 DESCRIÇÃO DAS CARDIOTOCOGRAFIAS COMPUTADORIZADAS QUE INDICARAM RESOLUÇÃO DA GESTAÇÃO

A tabela 5 ilustra os casos em que houve indicação de resolução da gestação por alteração da CTGc.

Oito pacientes tiveram indicação de resolução da gestação por CTGc anormal durante vigilância do perfil biofísico fetal.

Em todos os casos, as alterações apareceram após a 34^a semana de gestação e o valor de STV foi < 5ms, exceto nos casos que apresentaram padrão sinusoidal ou desacelerações.

Dois casos apresentaram taquicardia.

Todas as avaliações apresentaram baixa variação em mais da metade do tempo da realização do exame.

Tabela 5 - Resultados de CTGc anormais que indicaram resolução da gestação das 87 gestações com gastrosquise fetal HCFMUSP - no período de Janeiro/2012 a Junho/2015

Idade Gestacional (semanas)	CTGc anteparto			Apgar	
	STV ms	FCF Basal/bpm	Minutos de baixa variação	1 min	5 min
34,5	5,1 desacelerações	149	17/30	7	8
34,0	3,1	148	42/42	8	9
34,6	3,0	161	18/30	8	9
34,6	3,2	149	56/60	6	8
36,3	3,2	151	21/26	8	10
36,5	4,4	150	52/60	8	9
36,4	8,6 sinusoidal	158	23/60	1	7
36,4	3,6	167	45/54	9	10

CTGc= cardiotocografia computadorizada; STV= *short term variation*-variação de curto prazo; FCF= frequência cardíaca fetal; min= minutos; ms= milissegundos

5.6 DESCRIÇÃO E ANÁLISE DOS PARÂMETROS DA CARDIOTOCOGRAFIA COMPUTADORIZADA ENTRE 28 A 36 SEMANAS DE GESTAÇÃO

A tabela 6 apresenta as médias, medianas e desvios padrões de cada parâmetro cardiotocográfico avaliado, assim como a significância da variação desses parâmetros ao longo do período gestacional estudado.

Tabela 6 - Parâmetros da cardiotocografia computadorizada entre 28 e 36 semanas de gestação. HCFMUSP - no período de Janeiro/2012 a Junho/2015

Parâmetros	Idade Gestacional (semanas)									p
	28 (n = 20)	29 (n = 16)	30 (n = 20)	31 (n = 32)	32 (n = 29)	33 (n = 43)	34 (n = 40)	35 (n = 53)	36 (n = 34)	
Movimentos/hr	28,5 (0-103)	27 (0-139)	17 (0-107)	29 (0-192)	17 (0-98)	24 (0-191)	11,5 (0-246)	16 (0-181)	21,5 (0-170)	0,244
FCF Basal (bpm)	140,5 (124-156)	141,5 (131-175)	140,5 (126-165)	140,5 (124-159)	139 (117-178)	144 (118-167)	141 (126-172)	139 (120-166)	143 (119-167)	0,606
Aceleração > 15 bpm	1,0 (0-4)	2,0 (0-12)	2,0 (0-7)	2,0 (0-12)	3,0 (0-12)	1,0 (0-10)	2,0 (0-20)	4,0 (0-17)	2,0 (0-12)	0,003
Registros com desaceleração> 20 lost beats; n (%)	2 (10)	1 (6,3)	1 (5,0)	1 (3,1)	1 (3,4)	3 (7,0)	2 (5,0)	0 (0)	1 (2,9)	0,813
Registros com episódios de alta variação; n (%)	14 (70)	12 (75)	18 (90)	26 (81,3)	26 (89,7)	35 (81,4)	32 (80)	47 (88,7)	25 (73,5)	0,398
Episódios de alta variação (minutos)	16 (8-32)	19 (6-36)	17,5 (5-31)	12,5 (6-30)	14 (5-35)	13 (5-39)	15 (5-34)	16 (5-38)	15 (5-31)	0,654
Registros com episódios de baixa variação ; n (%)	7 (35)	6 (37,5)	6 (30)	17 (53,1)	7 (24,1)	26 (60,5)	18 (45)	30 (56,6)	26 (76,5)	0,001
Episódios de baixa variação (minutos)	9 (4-37)	14,5 (5-24)	10,5 (6-24)	12 (5-44)	10 (5-34)	15 (6-49)	21 (6-56)	10 (5-34)	13 (6-57)	0,355
Short term variation (ms)	8,0 (4,8-14,8)	8,6 (5,3-13,2)	8,4 (6,4-14,3)	7,9 (4,2-13,9)	8,2 (5,0-13,3)	7,3 (3,7-17,9)	8,0 (3,0-15,5)	8,7 (3,5-15,1)	7,0 (3,2-12,6)	0,145
Duração (minutos)	33 (24-60)	35 (24-60)	32 (30-48)	36 (26-60)	36 (22-60)	33 (28-60)	34 (26-60)	34 (20-60)	36 (26-60)	0,672

se= semanas; n= número de avaliações; DP=desvio padrão; bpm=batimentos por minuto; min=minutos; ms=milissegundos; STV=short term variation-variação de curto prazo.

Movimentos fetais por hora

Não houve variação significativa no número de movimentos fetais ao longo do período estudado ($p = 0,244$; Tabela 6; Gráfico 1).

Gráfico 1- Mediana e respectivo intervalo de confiança de 95% do número de movimentos fetais por hora em 87 fetos com gastrosquise (287 avaliações), entre 28 a 36 semanas de gestação. HCFMUSP - no período de Janeiro/2012 a Junho/2015

Frequência Cardíaca Fetal Basal

Não houve variação significativa da frequência cardíaca fetal basal ao longo do período gestacional estudado ($p = 0,771$; Tabela 6; Gráfico 2).

Gráfico 2- Mediana e respectivo intervalo de confiança de 95% da frequência cardíaca fetal (batimentos por minuto) de 87 fetos com gastrosquise (295 avaliações), no período de 28 a 36 semanas de gestação – HCFMUSP, Janeiro/2012 a Junho/2015

Aceleração maior do que 10bpm e menor ou igual a 15bpm

Não houve variação significativa do número de acelerações maiores do que 10 bpm e menores ou iguais a 15 bpm ao longo do período gestacional estudado ($p = 0,362$; Gráfico 3).

Gráfico 3 - Mediana e respectivo intervalo de confiança de 95% do número de acelerações maiores que 10 bpm e menores ou iguais a 15 bpm, de 87 fetos com gastrosquise (295 avaliações), de 28 a 36 semanas de gestação – HCFMUSP, Jan/2012 a Jun/2015

Aceleração maior do que 15 bpm

Quando avaliado o número de acelerações acima de 15 bpm, houve aumento significativo, ao longo do período estudado ($p = 0,001$; Tabela 6; Gráfico 4).

Gráfico 4 - Mediana e respectivo intervalo de confiança de 95% do número de acelerações acima de 15 batimentos por minuto de 87 fetos com gastrosquise (295 avaliações), no período de 28 a 36 semanas de gestação – HCFMUSP, Janeiro/2012 a Junho/2015

Número de avaliações cardiotocográficas com desaceleração acima de 20 bpm da linha de base

Não foi encontrada mudança significativa do número de exames que apresentaram desaceleração acima de 20 bpm ao longo do período gestacional estudado ($p = 0,720$; Tabela 6; Gráfico 5).

Gráfico 5 - Porcentual da presença de desaceleração acima de 20 bpm nas avaliações de cardiotocografia computadorizada, em cada idade gestacional avaliada no período de 28 a 36 semanas de gestação – HCFMUSP, Janeiro/2012 a Junho/2015

Número de avaliações cardiotocográficas com episódios de alta variação

Não foi encontrada mudança significativa do número de exames que apresentaram episódios de alta variação ao longo do período gestacional estudado ($p = 0,554$; Tabela 6; Gráfico 6).

Gráfico 6 - Porcentual da presença de episódios de alta variação nas avaliações de cardiotocografia computadorizada, em cada idade gestacional avaliada no período de 28 a 36 semanas de gestação – HCFMUSP, Jan/2012 a Jun/2015

A duração em minutos dos episódios de alta e baixa variação

Não foi observada mudança significativa na duração em minutos dos episódios de alta variação ao longo do período gestacional estudado ($p=0,792$; Gráfico 7).

Não foi observada mudança significativa na duração em minutos dos episódios de baixa variação ao longo do período gestacional estudado ($p = 0,391$; Tabela 6; Gráfico 7).

Gráfico 7 - Mediana e respectivo intervalo de confiança de 95% da duração dos episódios de alta e baixa variação de 87 fetos com gastrosquise (295 avaliações), no período de 28 a 36 semanas de gestação – HCFMUSP, Janeiro/2012 a Junho/2015

Número de avaliações cardiotocográficas com episódios de baixa variação

O gráfico 8 representa a porcentagem das avaliações cardiotocográficas que apresentaram episódios de baixa variação em cada idade gestacional ao longo do período gestacional estudado.

Foi encontrado aumento significativo no número de avaliações com episódios de baixa variação ao longo do período estudado ($p = 0,019$; Tabela 6; Gráfico 8).

Gráfico 8 - Porcentual da presença de episódios de baixa variação nas avaliações de cardiotocografia computadorizada, em cada idade gestacional avaliada no período de 28 a 36 semanas de gestação – HCFMUSP, Janeiro/2012 a Junho/2015

O valor da variação de curto prazo

O gráfico 9 ilustra a distribuição da mediana da variação de curto prazo e seu comportamento no período gestacional estudado.

Não foi encontrada mudança significativa no valor da variação de curto prazo ao longo do período estudado ($p = 0,308$; Tabela 6; Gráfico 9).

Gráfico 9 - Mediana e respectivo intervalo de confiança de 95%, da variação de curto prazo (em milissegundos) de 87 fetos com gastrosquise (295 avaliações), de 28 a 36 semanas de gestação. – HCFMUSP, Janeiro/2012 a Junho/2015

A duração das avaliações, em minutos

O gráfico 10 ilustra a mediana do tempo, em minutos, da realização do exame. Não foi encontrada mudança significativa na duração dos exames nas diferentes idades gestacionais estudadas ($p = 0,485$; Tabela 6; Gráfico 10).

Gráfico 10 - Mediana do tempo de duração das avaliações de cardiotocografia computadorizada, de 28 a 36 semanas de gestação. – HCFMUSP, Janeiro/2012 a Junho/2015

Número de movimentos durante episódios de alta e baixa variação

O número de movimentos durante os episódios de alta variação variou de zero a três, com mediana de 0,55, na 28ª semana de gestação, para zero a quatro com mediana de 0,67 na 36ª semana de gestação. Não houve variação significativa do número de movimentos fetais, durante os episódios de alta variação, ao longo do período gestacional estudado ($p = 0,301$; Gráfico 11).

O número de movimentos durante os episódios de baixa variação variou de zero a um, com mediana de 0,24, na 28ª semana de gestação, para zero a dois com mediana de 0,08 na 36ª semana de gestação. Não houve variação significativa do número de movimentos fetais, durante os episódios de baixa variação, ao longo do período gestacional estudado ($p = 0,537$; Gráfico 11).

Gráfico 11 - Mediana e respectivo intervalo de confiança de 95% do número de movimentos fetais durante os minutos de alta e de baixa variação de 87 fetos com gastrosquise (295 avaliações), de 28 a 36 semanas de gestação. – HCFMUSP, Janeiro/2012 a Junho/2015

Critério de Dawes e Redman

O gráfico 12 demonstra a distribuição dos casos, de acordo com o resultado final da cardiotocografia computadorizada, atingindo ou não o critério de normalidade de Dawes e Redman ⁷².

O número de registros que atingiram os critérios de normalidade de Dawes e Redman ⁷², na 28ª semana de gestação, foi de 13 (65%) e na 36ª, 24 (70,6%). Não foi encontrada mudança significativa em relação ao critério de normalidade nas diferentes idades gestacionais estudadas ($p = 0,514$; Gráfico 12).

Gráfico 12 - Porcentual dos casos que atingiram ou não o critério de normalidade nas avaliações de cardiotocografia computadorizada, de 28 a 36 semanas de gestação. – HCFMUSP, Janeiro/2012 a Junho/2015

Desaceleração menor ou igual a 20bpm

O gráfico 13 representa a porcentagem das avaliações cardiotocográficas que apresentaram episódios de desaceleração igual a 20 bpm, em cada idade gestacional, ao longo do período gestacional estudado.

O número de registros que apresentaram desacelerações menores ou iguais a 20bpm, na 28ª semana de gestação, foi de quatro (20%), e na 36ª, oito (23,5%). Não foi encontrada mudança significativa entre o número de registros que apresentaram desaceleração menor ou igual a 20bpm nas diferentes idades gestacionais estudadas ($p = 0,133$; Gráfico 13).

Gráfico 13 - Porcentual da presença de episódios de desaceleração igual a 20 bpm nas avaliações de cardiotocografia computadorizada, de 28 a 36 semanas de gestação. – HCFMUSP, Janeiro/2012 a Junho/2015

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

O presente estudo, realizado em gestantes de fetos com gastrosquise isolada, avaliou os parâmetros da FCF analisados pela CTGc, no período anteparto, mostrando que o comportamento desses parâmetros difere do esperado nos fetos normais.

As variações da FCF são controladas pelo sistema nervoso autonômico por meio de interações entre os seus componentes: o sistema nervoso simpático (cardioaceleratório), que inicia sua ação no período embrionário, e o sistema parassimpático (cardioinibitório), que é ativado a partir da 23^a semana de gestação^{86, 87}.

Nos fetos normais, com o avançar da gestação, a ação do sistema parassimpático torna-se mais significativa do que no início do período embrionário, em que ocorre quase exclusivamente ação do sistema simpático. Em decorrência do aumento da ação do sistema parassimpático, mais tardiamente, as seguintes modificações são observadas nos parâmetros da FCF avaliados pela CTGc dos fetos normais com o evoluir da gestação: diminuição na FCF basal, aumento na variabilidade da FCF, o que leva ao aumento da variação de curto prazo (STV) e aumento da presença e duração dos episódios de alta variação.

Nossos dados mostram que, nos fetos com gastrosquise isolada, apenas dois dos parâmetros da FCF apresentaram mudança significativa no decorrer da gestação. Esse resultado difere do que é descrito nos fetos normais, nos quais a maioria dos parâmetros da FCF avaliados pela CTGc apresenta mudança significativa com o avançar da idade gestacional. A descrição dessas diferenças apresentadas à CTGc pode ser comprovada por quatro importantes estudos. Dawes et al.⁷², analisando 310 traçados realizados entre 16 e 41 semanas de gestação, em 1982, já encontraram diferenças dos parâmetros avaliados entre as idades gestacionais estudadas. O mesmo grupo publicou, anos depois, em 1994, resultado

semelhante avaliando gestações de 28 a 42 semanas ²⁰. Pardey et al.⁸⁸ publicaram, em 2002, estudo analisando 73.802 traçados cardiotocográficos de fetos normais, no período de 25 a 42 semanas, revalidando e descrevendo o Sistema Sonicaid FetalCare. Em 2009, Serra et al.⁷⁴, utilizando 4.412 traçados de CTGc em gestações únicas com fetos normais, no período entre 25 e 42 semanas de gestação, encontraram achados semelhantes aos demais autores.

Quando analisados os parâmetros avaliados pela CTGc dos fetos com gastrosquise, o número de movimentos fetais por hora não apresentou mudança significativa. Em fetos normais, esse parâmetro diminui com o evoluir da gestação ⁷⁴. Provavelmente, nosso resultado não encontrou uma diminuição significativa do número de movimentos fetais por termos conduta de indicar resolução das gestações de fetos com gastrosquise, assim que atingido o termo precoce, com 37 semanas de gestação, sendo que, nos fetos normais, a diminuição do número de movimentos fetais se dá quando atingido termo ou termo tardio.

No nosso estudo, poucos foram os exames que apresentaram desacelerações >20 *lost beats*. Isso pode ser explicado pela realização dos nossos exames no período anteparto, já que o aumento do número de desacelerações foi comumente descrito nas avaliações cardiotocográficas de fetos com gastrosquise efetuadas durante o trabalho de parto. Em fetos normais, no período anteparto, a presença de desacelerações >20 *lost beats* aumenta no período de 37 a 40 semanas de gestação ⁷⁴.

No presente estudo, não observamos alterações na FCF basal ou no valor da variação de curto prazo (STV) ao longo do período gestacional estudado. Notamos, entretanto, um aumento significativo, com o avançar da gestação, no percentual de registros com episódios de baixa variação. Em fetos normais, esse percentual se mantém constante ⁷⁴. Esses achados se devem, provavelmente, ao fato de que, nos fetos com gastrosquise, o sistema simpático exerce predomínio no sistema nervoso autônomo, durante todo o período gestacional, impedindo, assim, que ocorra maior variação da

FCF. O início do funcionamento do sistema parassimpático leva a uma diminuição da FCF e, conseqüentemente, diminuição da linha de base. Sendo assim, em fetos normais, após o início do seu funcionamento, ocorre um aumento do STV, já que a ação dos dois sistemas – o simpático e o parassimpático –, é concomitante, fazendo com que ocorra maior variação da FCF, o que não foi encontrado nos fetos com gastrosquise.

Quando avaliado o número de acelerações > 15 bpm, ao longo da gestação, observamos um aumento significativo, o que é semelhante ao que ocorre em fetos normais^{72, 74}.

No presente estudo, apesar de não terem sido observadas mudanças significativas do STV, a partir de 33 semanas, percebeu a presença de valores < 4 ms. Análises em idades gestacionais mais avançadas (tais como 37, 38 e 39 semanas) ou aumento no tamanho amostral poderiam tornar significativa a avaliação desse parâmetro.

Nossos achados em relação à FCF de fetos com gastrosquise avaliada pela CTGc podem implicar que ela está mais sob o domínio do sistema simpático do que do parassimpático, o que pode acontecer devido à ocorrência de danos ao plexo mesentérico parassimpático, responsável pela inervação e motilidade das alças intestinais, levando a alterações na maturação dos neurônios intestinais⁵⁶ ou predomínio do sistema simpático, devido ao efeito mecânico exercido pela herniação das alças intestinais^{6, 14}.

Outra hipótese que foi sugerida para justificar alterações cardiotocográficas, como a taquicardia e a diminuição do STV presente na cardiotocografia de fetos com gastrosquise, é a ocorrência de perda de fluido e de proteínas por exsudação, por meio da parede do intestino herniado para dentro da cavidade amniótica, causando hipovolemia e levando a mudanças na pressão sanguínea e atividade fetal^{6, 46}.

Esta é a primeira descrição, na literatura, do padrão da frequência cardíaca de fetos com gastrosquise, avaliada pela CTGc, ao longo da gestação. Estudos que descreveram dados sobre CTGc anteparto, nesses fetos, buscaram, geralmente, identificar as alterações cardiotocográficas

mais observadas na CTGc, durante a realização do perfil biofísico fetal, que incluem a redução do STV e a presença de taquicardia, e não avaliaram o comportamento da FCF à luz da CTGc ao longo da gestação^{6, 12}.

O risco de óbito intrauterino é maior em fetos com gastrosquise em qualquer idade gestacional quando comparado com fetos normais⁵. Após 32 semanas, há aumento do risco de óbito intrauterino que agrava ainda mais, a cada semana de gestação⁸⁹. Portanto, gestações de fetos com gastrosquise devem estar sob vigilância contínua para garantir o bem-estar fetal, e a antecipação do parto fica reservada para casos que apresentem comprometimento do perfil biofísico fetal. Além disso, os achados cardiotocográficos anormais são mais frequentes com o avançar da gestação e estão associados à resolução da gestação^{6, 8, 12}.

Em estudo recente, avaliando banco de dados nacional do Canadá, Youssef et al.⁹⁰ referem não haver correlação entre o aumento do tempo de duração da exposição das alças intestinais no líquido amniótico com um maior dano intestinal; por conseguinte, a indicação de parto prematuro não deveria ser realizada simplesmente para proteger as alças intestinais.

Ingamells et al.⁶ avaliaram os parâmetros da FCF, no período anteparto, utilizando a CTGc em 18 casos de gastrosquise fetal, após 34 semanas, e, em 7 deles, a CTGc foi altamente anormal ou apresentou padrão pré-terminal. Quatro desses casos estavam na 37ª semana de gestação, e três, na 36ª. No presente estudo, a CTGc foi anormal em oito casos, e foi indicada, então, a resolução da gestação. Em todos os casos alterados, a idade gestacional foi acima de 34 semanas (Tabela 5). Esses achados anormais da CTGc enfatizam a importância da vigilância do perfil biofísico fetal, porque se não tivessem sido realizadas, o óbito intrauterino poderia ter ocorrido em idades gestacionais mais avançadas.

Alterações nos parâmetros da FCF observadas no período anteparto ou intraparto, em fetos com gastrosquise, não foram associadas com valores alterados do pH ao nascimento^{6, 8, 25}, o que sugere que as alterações cardiotocográficas apresentadas pelos fetos com gastrosquise não estejam

relacionadas a alterações do estado ácido-básico ^{6, 12}. No presente estudo, em muitos casos, não obtivemos informações sobre o pH ao nascimento porque não estávamos comparando os achados da CTGc com resultados neonatais e porque, em apenas 9,2% dos casos, o parto ocorreu no mesmo dia em que a avaliação da CTGc foi realizada. Entretanto, não acreditamos que a falta dessa informação tenha impacto significativo sobre a interpretação dos resultados.

Reconhecemos que este estudo tem certas limitações, que incluem a natureza retrospectiva e a inclusão de pacientes em diferentes idades gestacionais. O estudo ideal seria incluir todos as pacientes em uma determinada idade gestacional e segui-las longitudinalmente ou incluir um número suficiente de casos para realizar um estudo transversal. No entanto, devido à frequência da malformação, satisfazer as condições ideais, em um único centro, iria requerer muitos anos de estudo. Além disso, a ocorrência do sofrimento fetal nos fetos com gastrosquise ocorre de forma aguda. Dessa forma o estudo ideal também deveria incluir o monitoramento com CTGc diária para fornecer informações suficientes sobre a FCF, que poderiam ser usadas para prever resultados anormais e, conseqüentemente, óbito fetal. A realização diária de CTGc também seria inviável em nosso serviço, porque a maioria das pacientes mora distante do hospital, o que exigiria a internação delas, opção inviável do ponto de vista econômico.

Para a prática clínica e o acompanhamento da vitalidade nos fetos com gastrosquise, acreditamos que o uso da CTGc, quando disponível no serviço, deve ser o método de escolha para a avaliação da FCF, já que nosso estudo mostrou que esses fetos apresentam um padrão de frequência cardíaca diferente dos normais. O método computadorizado, além de fornecer maiores detalhes sobre a FCF, analisa parâmetros que fornecem informações detalhadas da FCF não avaliáveis na CTG convencional, cuja interpretação é realizada a olho nu.

Diversos estudos sobre o uso da CTGc para a vigilância do bem-estar fetal em gestações de alto risco foram publicados. Maeda et al. encontraram

associação de alterações dos parâmetros analisados pela CTGc e presença de dano miocárdico nos fetos de gestações que cursaram com insuficiência placentária ⁹¹. Também, em gestações com insuficiência placentária e uso da CTGc para avaliação do bem-estar fetal, foi encontrada relação da FCF basal com presença de acidemia ao nascimento ⁹². Em fetos de mães com diabetes mellitus, a FCF basal e a duração dos episódios de baixa variação foram maiores. Com relação ao STV, foram encontrados valores menores nos fetos das pacientes diabéticas o que foi associado à maior acidemia ao nascimento ⁹³. Buschicchio et al. enfatizaram a importância da realização da CTGc para detecção de alterações discretas, mas importantes e significativas em fetos de pacientes diabéticas ⁹³. Os achados de apenas alguns parâmetros alterados, o STV e a FCF basal, encontrados pelos estudos acima descritos, podem estar relacionados ao fato de que o mecanismo da insuficiência placentária apresentado nas patologias avaliadas por eles, está relacionada à ocorrência do distúrbio ácido-básico, distúrbio esse, não associado à malformação fetal, presente no nosso estudo.

No presente estudo, não foi possível concluir se as diferenças encontradas no padrão da FCF podem ser atribuídas unicamente à patologia apresentada pelos fetos ou se são sinais do surgimento futuro de sofrimento fetal, já que realizamos um estudo retrospectivo e longitudinal, e não avaliamos cada feto isolada e longitudinalmente, e sim o grupo por idade gestacional.

Este estudo abre um leque de possibilidades para a realização de novos trabalhos de avaliação da FCF dos fetos com gastrosquise. Um exemplo seria um estudo comparativo entre o uso da CTG convencional e a CTGc nos fetos com gastrosquise, avaliando os resultados pós-natais, a realização de CTGc, diariamente, nos casos que apresentassem alguma alteração, como por exemplo, o aparecimento de um padrão taquicárdico. Assim, poderíamos comprovar, definitivamente, o benefício do uso da CTGc sobre a CTG convencional na avaliação dos fetos com gastrosquise.

7 Conclusão

7 CONCLUSÃO

O padrão da FCF de fetos com gastrosquise, no período anteparto, avaliado pela análise dos parâmetros da CTGc difere do encontrado nos fetos normais.

8 Anexos

8 ANEXOS

1- Laudo

ADVICE ONLY. This is NOT a diagnosis.

9 Referências

9 REFERÊNCIAS

1. D'Antonio F, Virgone C, Rizzo G, Khalil A, Baud D, Cohen-Overbeek TE, Kuleva M, Salomon LJ, Flacco ME, Manzoli L, Giuliani S. Prenatal risk factors and outcomes in gastroschisis: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;136(1):e159-69.
2. Lammer EJ, Iovannisci DM, Tom L, Schultz K, Shaw GM. Gastroschisis: a gene-environment model involving the VEGF-NOS3 pathway. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2008;15;148C (3): 213-8.
3. Bradnock TJ, Marven S, Owen A, et al.; BAPS-CASS. Gastroschisis: one year outcomes from national cohort study. *BMJ*. 2011;343:d6749.
4. deVries PA. The pathogenesis of gastroschisis and omphalocele. *J Pediatr Surg*. 1980;15(3):245-51.
5. South AP, Stutey KM, Meinzen-Derr J. Metaanalysis of the prevalence of intrauterine fetal death in gastroschisis. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(2):114.e1-13.
6. Ingamells S, Saunders NJ, Burge D. Gastroschisis and reduced fetal heart-rate variability. *Lancet*. 1995;345(8956):1024-5.
7. 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(10):964-9.
8. Kuleva M, Salomon LJ, Benoist G, Ville Y, Dumez Y. The value of daily fetal heart rate home monitoring in addition to serial ultrasound examinations in pregnancies complicated by fetal gastroschisis. *Prenat Diagn*. 2012;32(8):789-96.

9. Kalache KD, Bierlich A, Hammer H, Bollmann R. Is unexplained third trimester intrauterine death of fetuses with gastroschisis caused by umbilical cord compression due to acute extra-abdominal bowel dilatation? *Prenat Diagn.* 2002;22(8):715-7.
10. Cowan KN, Puligandla PS, Laberge JM, et al.; Canadian Pediatric Surgery Network. The gastroschisis prognostic score: reliable outcome prediction in gastroschisis. *J Pediatr Surg.* 2012;47(6):1111-7.
11. Cohen-Overbeek TE, Hatzmann TR, Steegers EA, Hop WC, Wladimiroff JW, Tibboel D. The outcome of gastroschisis after a prenatal diagnosis or a diagnosis only at birth. Recommendations for prenatal surveillance. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;139(1):21-7.
12. Brantberg A, Blaas HG, Salvesen KA, Haugen SE, Eik-Nes SH. Surveillance and outcome of fetuses with gastroschisis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(1):4-13.
13. Burc L, Volumenie JL, de Lagausie P, Guibourdenche J, Oury JF, Vuillard E, Sibony O, Blot P, Saizou C, Luton D. Amniotic fluid inflammatory proteins and digestive compounds profile in fetuses with gastroschisis undergoing amnioexchange. *BJOG.* 2004;111(4):292-7.
14. Crawford RA, Ryan G, Wright VM, Rodeck CH. The importance of serial biophysical assessment of fetal wellbeing in gastroschisis. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99(11):899-902.
15. Baud D, Lausman A, Alfaraj MA, Seaward G, Kingdom J, Windrim R, Langer JC, Kelly EN, Ryan G. Expectant management compared with elective delivery at 37 weeks for gastroschisis. *Obstet Gynecol.* 2013; 121(5):990-8.

16. Cain MA, Salemi JL, Paul Tanner J, Mogos MF, Kirby RS, Whiteman VE, Salihu HM. Perinatal outcomes and hospital costs in gastroschisis based on gestational age at delivery. *Obstet Gynecol.* 2014;124(3): 543-50.
17. Zugaib M, Miyadahira S, Nomura RMY, Francisco RPV. *Vitalidade Fetal.* São Paulo: Atheneu; 2000. Cap. 10, p. 85: cardiotocografia.
18. Zugaib M, Miyadahira S, Nomura RMY, Francisco RPV. *Vitalidade Fetal.* São Paulo: Atheneu; 2000. Cap. 11, p. 117: cardiotocografia computadorizada.
19. Fanelli A, Magenes G, Campanile M, Signorini MG. Quantitative assessment of fetal well-being through CTG recordings: a new parameter based on phase-rectified signal average. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2013;17(5):959-66.
20. Dawes G, Meir YJ, Mandruzzato GP. Computerized evaluation of fetal heart-rate patterns. *J Perinat Med.* 1994;22(6):491-9.
21. Dawes GS, Moulden M, Redman CW. The advantages of computerized fetal heart rate analysis. *J Perinat Med.* 1991;19(1-2):39-45.
22. Dixon JC, Penman DM, Soothill PW. The influence of bowel atresia in gastroschisis on fetal growth, cardiotocograph abnormalities and amniotic fluid staining. *BJOG.* 2000;107(4):472-5.
23. Towers CV, Carr MH. Antenatal fetal surveillance in pregnancies complicated by fetal gastroschisis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198:686. e1-5.

24. Axt R, Quijano F, Boos R, Hendrik HJ, Jessber HJ, Schwaiger C, Schmidt W. Omphalocele and gastroschisis: prenatal diagnosis and peripartal management. A case analysis of the years 1986-1997 at the Department of Obstetrics and Gynecology, University of Homburg/Saar. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;87:47-54.
25. Burge DM, Ade-Ajayi N. Adverse outcome after prenatal diagnosis of gastroschisis: the role of fetal monitoring. *J Pediatr Surg.* 1997;32(3):441-4.
26. Curry JI, McKinney P, Thornton JG, Stringer MD. The aetiology of gastroschisis. *BJOG.* 2000;107(11):1339-46.
27. Gamba P, Midrio P. Abdominal wall defects: prenatal diagnosis, newborn management, and long-term outcomes. *Semin Pediatr Surg.* 2014;23(5):283-90.
28. Mastroiacovo P, Lisi A, Castilla EE. The incidence of gastroschisis: research urgently needs resources. *BMJ.* 2006;18;332(7538):423-4.
29. Collins SR, Griffin MR, Arbogast PG, Walsh WF, Rush MR, Carter BS, et al. The rising prevalence of gastroschisis and omphalocele in Tennessee. *J Pediatr Surg.* 2007;42(7):1221-4.
30. Alvarez SM, Burd RS. Increasing prevalence of gastroschisis repairs in the United States: 1996-2003. *J Pediatr Surg.* 2007;42(6):943-6.
31. Bidondo MP, Groisman B, Gili JA, Liascovich R, Barbero P, Pingray V. Study on the prevalence and neonatal lethality in patients with selected congenital anomalies as per the data of the National Registry of Congenital Anomalies of Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2015;113(4):295-302.

32. Vo LT, Langlois PH. Time trends in prevalence of gastroschisis in Texas, 1999 to 2011: Subgroup analyses by maternal and infant characteristics. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015;103(11): 928-40.
33. Shariff F, Peters PA, Arbour L, Greenwood M, Skarsgard E, Brindle M: Maternal and community predictors of gastroschisis and congenital diaphragmatic hernia in Canada. *Pediatr Surg Int.* 2015;31(11):1055-60.
34. Shaw GM, Yang W, Roberts E, Kegley SE, Early pregnancy agricultural pesticide exposures and risk of gastroschisis among offspring in the San Joaquin Valley of California. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014;100(9):686-94.
35. Feldkamp ML, Reefhuis J, Kucik J, et al. Case-control study of self reported genitourinary infections and risk of gastroschisis: findings from the National Birth Defects Prevention Study, 1997–2003. *BMJ.* 2008; 336(7658):1420-3.
36. Yazdy MM, Mitchell AA, Werler MM Maternal genitourinary infections and the risk of gastroschisis *Am J Epidemiol.* 2014;180(5):518-25.
37. Baer RJ, Chambers CD, Jones KL, Shew SB, MacKenzie TC, Shaw GM, Jelliffe-Pawlowski LL. Maternal factors associated with the occurrence of gastroschisis. *Am J Med Genet A.* 2015;167(7):1534-41.
38. Lam PK, Torfs CP Interaction between maternal smoking and malnutrition in infant risk of gastroschisis *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2006;76(3):182-6.

39. Japaraj RP, Hockey R, Chang FY. Gastroschisis: can prenatal sonography predict neonatal outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:329-33.
40. Wilson MS, Carroll MA, Braun SA, Walsh WF, Pietsch JB, Bennett KA. Is preterm delivery indicated in fetuses with gastroschisis and antenatally detected bowel dilation? *Fetal Diagn Ther.* 2012;32:262-6.
41. 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(6):928-33.
42. 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(2):227-32.
43. Adair CD, Rosnes J, Frye AH, Burrus DR, Nelson LH, Veille JC. The role of antepartum surveillance in the management of gastroschisis. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996;52(2):141-4.
44. Overton TG, Pierce MR, Gao H, Kurinczuk JJ, Spark P, Draper ES, Marven S, Brocklehurst P, Knight M. Antenatal management and outcomes of gastroschisis in the U.K. *Prenat Diagn.* 2012;32(13):1256-62.
45. Fries MH, Filly RA, Callen PW, Goldstein RB, Goldberg JD, Golbus MS. Growth retardation in prenatally diagnosed cases of gastroschisis. *J Ultrasound Med.* 1993;12(10):583-8.
46. Carroll SG, Kuo PY, Kyle PM, Soothill PW. Fetal protein loss in gastroschisis as an explanation of associated morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(6):1297-301.

47. Centofanti SF, Brizot Mde L, Liao AW, Francisco RP, Zugaib M. Fetal growth pattern and prediction of low birth weight in gastroschisis. *Fetal Diagn Ther.* 2015;38(2):113-8.
48. Hunter A, Soothill P. Gastroschisis - an overview. *Prenat Diagn.* 2002; 22(10):869-73.
49. Sapin E, Mahieu D, Borgnon J, Douvier S, Carricaburu E, Sagot P. Transabdominal amnioinfusion to avoid fetal demise and intestinal damage in fetuses with gastroschisis and severe oligohydramnios. *J Pediatr Surg.* 2000;35(4):598-600.
50. Brizot ML, Liao AW, Nomura RM, Francisco RP, Zugaib M. Changes in amniotic fluid index after maternal oral hydration in pregnancies with fetal gastroschisis: initial observations. *Fetal Diagn Ther.* 2010;28(2): 87-91.
51. Payne NR, Pfliegerhaer K, Assel B, Johnson A, Rich RH. Predicting the outcome of newborns with gastroschisis *J Pediatr Surg.* 2009;44(5): 918-23.
52. Alfaraj MA, Ryan G, Langer JC, Windrim R, Seaward PG, Kingdom Does gastric dilation predict adverse perinatal or surgical outcome in fetuses with gastroschisis? *J Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(2): 202-6.
53. Lausman AY, Langer JC, Tai M, Seaward PG, Windrim RC, Kelly EN, Ryan G. Gastroschisis: what is the average gestational age of spontaneous delivery? *J Pediatr Surg.* 2007;42(11):1816-21.
54. Barseghyan K, Aghajanian P, Miller DA. The prevalence of preterm births in pregnancies complicated with fetal gastroschisis. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;286(4):889-92.

-
55. Samala DS, Parelkar SV, Sanghvi BV, Vageriya NL, Paradkar BA, Kandalkar BM, Sathe PA. To observe the intensity of the inflammatory reaction caused by neonatal urine and meconium on the intestinal wall of rats in order to understand etiology of intestinal damage in gastroschisis. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2014;19(1):5-9.
 56. Santos MM, Tannuri U, Maksoud JG. Alterations of enteric nerve plexus in experimental gastroschisis: is there a delay in the maturation? *J Pediatr Surg.* 2003;38(10):1506-11.
 57. Bond SJ, Harrison MR, Filly RA, Callen PW, Anderson RA, Golbus MS. Severity of intestinal damage in gastroschisis: correlation with prenatal sonographic findings. *J Pediatr Surg.* 1988;23(6):520-5.
 58. Werner EF, Paik D, Han C, Weems M, Sfakianaki AK: Gastroschisis and bladder herniation: case report and literature review. *J Ultrasound Med.* 2010;29(2):313-6.
 59. Mousty E, Chalouhi GE, El Sabbagh A, Khen-Dunlop N, Kuleva M, Salomon LJ, Ville Y. Secondary bladder herniation in isolated gastroschisis justifies increased surveillance. *Prenat Diagn.* 2012; 32(9):888-92.
 60. Kanda E, Ogawa K, Sugibayashi R, Sumie M, Matsui H, Wada S, Sago H. Stomach herniation predicts fetal death or non-reassuring fetal status in gastroschisis at late pregnancy. *Prenat Diagn.* 2013;33(13): 1302-4.
 61. Aina-Mumuney AJ, Fischer AC, Blakemore KJ, Crino JP, Costigan K, Swenson K, Chisholm CA. A dilated fetal stomach predicts a complicated postnatal course in cases of prenatally diagnosed gastroschisis. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(5):1326-30.

-
62. Dunlap ME, Bhardwaj A, Hauptman PJ. Autonomic modulation in heart failure: ready for prime time? *Curr Cardiol Rep*. 2015;17(11):103.
 63. Mantravadi R, Gabris B, Liu T, Choi BR, de Groat WC, Ng GA, Salama G. Autonomic nerve stimulation reverses ventricular repolarization sequence in rabbit hearts. *Circ Res*. 2007;13;100(7):e72-80.
 64. Assali NS, Brinkman CR 3rd, Woods JR Jr, Dandavino A, Nuwayhid B. Development of neurohumoral control of fetal, neonatal, and adult cardiovascular functions. *Am J Obstet Gynecol*. 1977;129(7):748-59.
 65. Zugaib M, Forsythe AB, Nuwayhid B, Lieb SM, Tabsh K, Erkkola R, Ushioda E, Brinkman CR 3rd, Assali NS. Mechanisms of beat-to-beat variability in the heart rate of the neonatal lamb. I. Influence of the autonomic nervous system. *Am J Obstet Gynecol*. 1980;15;138(4):444-52.
 66. Zugaib M. Contribuição ao estudo do controle autonômico das funções cardiovasculares fetais e neonatais. [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1980.
 67. Grivell RM, Alfirevic Z, Gyte GM, Devane D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12;9.
 68. Clinical Application Guide. Sonicaid FetalCare. Huntleigh Healthcare Limited United Kingdom, 2008, Issue 1.3.
 69. Gagnon R, Campbell MK, Hunse C. A comparison between visual and computer analysis of antepartum fetal heart rate tracings. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(3 Pt 1):842-7.

-
70. Dawes GS, Moulden M, Redman CW. Criteria for the design of fetal heart rate analysis systems. *Int J Biomed Comput.* 1990;25(4):287-94.
 71. Dawes GS, Moulden M, Redman CW. Short-term fetal heart rate variation, decelerations, and umbilical flow velocity waveforms before labor. *Obstet Gynecol.* 1992;80(4):673-8.
 72. Dawes GS, Houghton CR, Redman CW, Visser GH. Pattern of the normal human fetal heart rate. *Br J Obstet Gynaecol.* 1982;89(4):276-84.
 73. Street P, Dawes GS, Moulden M, Redman CW. Short-term variation in abnormal antenatal fetal heart rate records. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(3):515-23.
 74. Serra V, Bellver J, Moulden M, Redman CW. Computerized analysis of normal fetal heart rate pattern throughout gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(1):74-9.
 75. Nomura RM, Campos CF, Bessa Jde F, Miyadahira S, Zugaib M. Comparison of fetal heart rate patterns in the second and third trimesters of pregnancy. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010;32(9):420-5.
 76. Nomura RM, Miyadahira S, Zugaib M. Antenatal fetal surveillance. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009;31(10):513-26.
 77. Floch M, Floch NR. In: Pitchumoni CS, Kowdley KV, Rosenthal R, Scolapio J. (ed.) *Netter Gastroenterology.* 2 edition. Philadelphia: Elsevier; 2010. cap. 36, p.153.
 78. Euler CV. Autonomic neuroeffector transmission. In: Magoun H. *Handbook of physiology: neurophysiology*, Washinton DC: American Physiology Society; 1959. p. 217-37.

79. França WM, Langone F, de laHoz CL, Gonçalves A, Bittencourt D, Pereira LV, Sbragia L. Maturity of the myenteric plexus is decreased in the gastroschisis rat model. *Fetal Diagn Ther*. 2008;23(1):60-8.
80. Langer JC, Longaker MT, Crombleholme TM, Bond SJ, Finkbeiner WE, Rudolph CA, Verrier ED, Harrison MR. 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(10):992-7.
81. Ruttenstock E, Zani A, Paul A, Diaz-Cano S, Ade-Ajayi N. Interstitial cells of Cajal are decreased in patients with gastroschisis associated intestinal dysmotility. *J Pediatr Surg*. 2015;50(5):750-4.
82. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynaecol*. 1975;82(9):702-10.
83. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. How accurate is second trimester fetal dating? *J Ultrasound Med*. 1991;10(10):557-61.
84. Brunner E, Munzel U, Puri ML. Rank-score tests in factorial designs with repeated measures. *Journal of Multivariate Analysis*. 1999;70: 286-317.
85. Brunner E, Longer F. Nonparametric analysis of ordered categorical data in designs with longitudinal observations and small sample sizes. *Biometrical Journal*. 2000;42:663-75.
86. Dalton KJ, Dawes GS, Patrick JE. The autonomic nervous system and fetal heart rate variability. *Am J Obstet Gynecol*. 1983;15;146(4):456-62.

-
87. Woźniak W, O'Rahilly R. Fine structure and myelination of the developing human vagus nerve. *Acta Anat (Basel)*. 1981;109(3):218-30.
 88. Pardey J, Moulden M, Redman CWG. A computer system for the numerical analysis of nonstress. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186:1095-103.
 89. Meyer MR, Shaffer BL, Doss AE, Cahill AG, Snowden JM, Caughey AB; Prospective risk of fetal death with gastroschisis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(17):2126-9.
 90. 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(5):755-9.
 91. Maeda Mde F, Nomura RM, Niigaki JI, Francisco RP, Zugaib M. Computerized fetal heart rate analysis in the prediction of myocardial damage in pregnancies with placental insufficiency. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;190:7-10.
 92. Maeda MF, Nomura RM, Niigaki JI, Francisco RP, Zugaib M. Influence of fetal acidemia on fetal heart rate analyzed by computerized cardiotocography in pregnancies with placental insufficiency. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(18):1820-4.
 93. Buscicchio G, Gentilucci L, Giannubilo SR, Tranquilli AL. Computerized analysis of fetal heart rate in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(4):270-4.