

**WALKYRIA SAMPAIO ANDRADE**

**Gastrosquise fetal: predição de gastrosquise complexa com  
uso de parâmetros ultrassonográficos**

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

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria de Lourdes  
Brizot

Coorientador: Prof. Dr. Kypros Nicolaides

**São Paulo  
2021**

**WALKYRIA SAMPAIO ANDRADE**

**Gastrosquise fetal: predição de gastrosquise complexa com  
uso de parâmetros ultrassonográficos**

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

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria de Lourdes  
Brizot

Coorientador: Prof. Dr. Kypros Nicolaides

**São Paulo  
2021**

**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 : predição de gastrosquise  
complexa com uso de parâmetros ultrassonográficos /  
Walkyria Sampaio Andrade. -- São Paulo, 2021.  
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Obstetrícia e Ginecologia.  
Orientadora: Maria de Lourdes Brizot.

Descritores: 1.Atresia intestinal 2.Gastrosquise  
3.Ultrassonografia prenatal 4.Biomarcadores

USP/FM/DBD-215/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Esta Tese deu origem às publicações:

Sonographic Markers in the Prediction of Fetal Complex Gastroschisis.  
Andrade WS, Brizot ML, Rodrigues AS, Tannuri AC, Krebs VL, Nishie EN,  
Francisco RP, Zugaib M. *Fetal Diagn Ther*. 2017 Mar 29.

Fetal intra-abdominal bowel dilation in prediction of complex gastroschisis.  
Andrade WS, Brizot ML, Francisco RP, Tannuri AC, Syngelaki A, Akolekar R,  
Nicolaidis KH. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 Sep;54(3):376-80.

*Ao meu avô Valdemiro, que me questionou quando obteria esse título logo assim que concluí o bacharelado. Ele estava sempre em busca de conhecimento.*

*Aos meus pais, Geraldo e Rita, vocês são exemplos de amor e doação. Meus sinceros agradecimentos pelo amor incondicional. Vocês são minha força e persistência.*

## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

A minha orientadora, Profa. Dra. Maria de Lourdes Brizot, por ter me orientado no mestrado e no doutorado. Minha eterna admiração a sua dedicação à ciência, a sua ética, e a seus valores como pessoa e pesquisadora. Meus agradecimentos ao seu empenho e persistência para que esse trabalho fosse concluído.

A meu coorientador, Prof. Dr. Kypros Nicolaidis, seu brilhantismo e sua inteligência são admiráveis. Meus eternos agradecimentos por seu tempo dedicado a esse trabalho, a minha formação e por ter me dado muitas oportunidades nessa jornada. Serei eternamente grata e tenho enorme orgulho em ter aprendido com o melhor.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Marcelo Zugaib, Professor Titular de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por todas as oportunidades concedidas nesta renomada instituição.

À Profa. Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco, Chefe do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, meus agradecimentos pela possibilidade de ter realizado este trabalho.

Ao Prof. Dr. Adolfo Liao, por ter sido meu primeiro contato com o mundo da Medicina Fetal. Mesmo num momento de dificuldade, mostrou-se um profissional exemplar e, acima de tudo, humano. Meus eternos agradecimentos por ter guiado meus primeiros passos nessa especialidade.

À Sra. Lucinda Pereira, secretária da pós-graduação, por toda ajuda, disponibilidade e simpatia. Afinal, foi um tanto estranho estar tão distante. E à Sra. Agatha Rodrigues, pelas incontáveis análises estatísticas.

Às amigas que antes formávamos um tripé paulistano, Isabela Agra e Sckarlet Biancolin. Nossa amizade se mostrou sem fronteiras, o que é admirável e enriquecedor.

Aos meus irmãos Emilia e Rodrigo, que são parte de mim e meus eternos companheiros de jornada.

A Julien, por partilhar comigo a finalização desse trabalho. Sempre me motivando para que fosse concluído com êxito.

À Maria José Andrade e à Celeste Almeida, pela inspiração na carreira acadêmica.

A toda minha família: meus irmãos, tios, primos, sobrinhos e afilhados; por esse contato diário, mesmo que distante fisicamente.

*“The most important thing in life is to stop saying, ‘I wish’ and start saying, ‘I will’. Consider nothing impossible, then treat possibilities as probabilities.”*

**(David Copperfield- Charles Dickens)**

## NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

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

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

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

## SUMÁRIO

### LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

### LISTA DE SÍMBOLOS

### LISTA DE FIGURAS

### LISTA DE TABELAS

### RESUMO

### *ABSTRACT*

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>5</b>
2.1	Objetivo primário.....	5
2.2	Objetivo secundário .....	5
<b>3</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>7</b>
3.1	Epidemiologia e etiopatogenia.....	7
3.2	Diagnóstico .....	8
3.3	Marcados ultrassonográficos de resultados adversos.....	8
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>15</b>
4.1	Delineamento da pesquisa .....	15
4.2	Aspectos éticos.....	15
4.3	Casuística .....	16
4.3.1	Seleção de casos.....	16
4.3.2	CrITÉRIOS de inclusão .....	16
4.4	Protocolo de atendimento das gestantes com feto portador de gastroquise.....	16
4.4.1	Avaliao das estruturas intestinais.....	17
4.4.2	Cculo da idade gestacional .....	20
4.4.3	Parto .....	20
4.5	Coleta de dados.....	21
4.6	Análise de dados .....	21
4.6.1	Parâmetros analisados .....	21
4.6.2	Análise estatística .....	24

<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>27</b>
5.1	Análise contemplando o objetivo principal - identificação dos marcadores ultrassonográficos associados à gastrosquise complexa no Nascimento.....	27
5.1.1	Marcadores ultrassonográficos e resultados .....	28
5.1.2	Dilatação da alça intestinal extra-abdominal .....	28
5.1.3	Dilatação da alça intra-abdominal.....	31
5.1.4	Espessura da parede da alça extra-abdominal .....	31
5.1.5	Tamanho da abertura da parede abdominal.....	32
5.1.6	Dilatação do estômago .....	34
5.1.7	Herniação do estômago.....	35
5.1.8	Circunferência abdominal menor do que o percentil 5 .....	36
5.1.9	Índice de líquido amniótico .....	36
5.1.10	Hiperecogenicidade da alça intestinal extra-abdominal.....	37
5.1.11	Combinação de marcadores.....	37
5.2	Análise contemplando o objetivo secundário - estabelecer pontos de corte para a medida da AIIA, no segundo trimestre e início do terceiro trimestre de gestação, para predição de gastrosquise complexa.....	39
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>43</b>
6.1	Referente aos resultados do objetivo principal – marcadores ultrassonográficos associados à gastrosquise complexa no nascimento.....	43
6.2	Referente aos resultados do objetivo secundário - estabelecer valores de cortes para a medida da dilatação da alça intra-abdominal no segundo trimestre e início do terceiro trimestre de gestação, na predição de gastrosquise complexa.....	47
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>51</b>
<b>8</b>	<b>ANEXOS</b> .....	<b>53</b>
8.1	ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMUSP .....	53
<b>9</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>57</b>

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AIEA	Alça Intestinal Extra-Abdominal
AIIA	Alça Intestinal Intra-Abdominal
AUC	<i>Area Under the Curve</i> - Área Sob a Curva
CA	Circunferência Abdominal
DP	Desvio Padrão
DUM	Data da Última Menstruação
EP	Especificidade
G	Gramas
GC	Gastrosquise Complexa
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IG'	Idade Gestacional
ILA	Índice de Líquido Amniótico
IMC	Índice de Massa Corporal
Mm	Milímetros
N	Número
OIU	Óbito Intrauterino
ONN	Óbito Neonatal
SE	Sensibilidade
SIC	Síndrome do Intestino Curto
TIH	Tempo de Internação Hospitalar
TNP	Tempo de Nutrição Parenteral
TVM	Tempo de Ventilação Mecânica
USG	Ultrassom
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
vs	<i>versus</i>

## LISTA DE SÍMBOLOS

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

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Medida do tamanho do defeito da parede abdominal em um corte transverso do abdome fetal ao nível da inserção do cordão umbilical.....	18
<b>Figura 2</b>	O tamanho do estômago em seu maior diâmetro longitudinal	18
<b>Figura 3</b>	Medida do maior diâmetro transverso do lúmen da alça intestinal intra-abdominal.....	19
<b>Figura 4</b>	Medida do maior diâmetro transverso do lúmen da alça intestinal extra-abdominal (representada pelo número 1) e a espessura da parede da alça intestinal extra-abdominal (representada pelo número 2) .....	19
<b>Figura 5</b>	Gráfico apresenta medida da dilatação da alça intestinal extra-abdominal em relação à idade gestacional – HC- FMUSP, São Paulo, 2005-2015 .....	29
<b>Figura 6</b>	Gráfico apresenta tamanho da abertura da parede abdominal em relação à idade gestacional, HC-FMUSP, São Paulo, 2005-2015.....	33
<b>Figura 7</b>	Gráfico apresentando o número de casos que tiveram o estômago herniado e idades gestacionais da identificação da herniação, HC-FMUSP, São Paulo, 2005-2015 .....	35
<b>Figura 8</b>	Distribuição das medidas da alça intestinal intra-abdominal entre 20-22 semanas (esquerda) e entre 30-32 semanas de gestação (direita) gastrosquise simples (colunas em branco) e gastrosquise complexa (colunas em preto) – São Paulo, <i>King's College Hospital e Medway Maritime Hospital</i> , Reino Unido, 2005-2018 .....	40
<b>Figura 9</b>	Gráfico da curva ROC das gastrosquises complexas pela dilatação da alça intestinal intra-abdominal no período de 20-22 semanas (linha contínua) e de 30-32 semanas de gestação (linha pontilhada), São Paulo, <i>King's College Hospital e Medway Maritime Hospital</i> , Reino Unido, 2005-2018 .....	41

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Resumo dos estudos investigando marcadores ultrassonográficos em fetos com gastrosquise em associação com resultado pós-natal de gastrosquise complexa (GC).....	12
<b>Tabela 2</b>	Dados demográficos da gestação, parto e dados neonatais de 186 pacientes com gastrosquise fetal – HC-FMUSP – São Paulo, 2005-2015 .....	28
<b>Tabela 3</b>	Associação dos marcadores ultrassonográficos de fetos com gastrosquise e morbidade – HC-FMUSP, São Paulo, 2005-2015.....	30
<b>Tabela 4</b>	Predição de gastrosquise complexa usando alça intestinal intra-abdominal dilatada nos diferentes períodos gestacionais - HC-FMUSP, São Paulo, 2005-2015 .....	31
<b>Tabela 5</b>	Resumo da associação entre marcadores ultrassonográficos e resultados adversos em fetos com gastrosquise, HC-FMUSP, São Paulo, 2005-2015 .....	38
<b>Tabela 6</b>	Características maternas, gestacionais e neonatais da população estudada, HC-FMUSP, São Paulo, <i>King's College Hospital e Medway Maritime Hospital</i> , Reino Unido, 2005-2018 .....	39

## RESUMO

Andrade WS. *Gastrosquise fetal: predição de gastrosquise complexa com uso de parâmetros ultrassonográficos* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

**Objetivo:** Investigar os marcadores ultrassonográficos (USG) preditivos de gastrosquise complexa (GC), mortalidade e morbidade em fetos com gastrosquise. **Materiais e métodos:** Em um primeiro momento, foi realizada análise retrospectiva incluindo 186 gestações de fetos com gastrosquise isolada que apresentavam avaliação USG durante a gestação. Oito marcadores USG foram analisados para as predições e associações com os resultados adversos. A associação de marcadores USG preditivos de GC foi também investigada. No segundo momento, foram analisados, retrospectivamente, os dados de medidas de AIIA de 174 fetos com gastrosquise isolada obtidos nos períodos de 20-22 e 30-32 semanas de gestação. A distribuição das medidas da AIIA foi determinada e o melhor ponto de corte para prever gastrosquise complexa foi selecionado usando curvas de características de operação do receptor (ROC). A área sob a curva ROC (AUC), taxa de detecção (DR), taxa de falso-positivo (FPR), valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) foi determinada. **Resultados:** Os resultados da análise do primeiro momento demonstram que a dilatação da alça intestinal extra-abdominal (AIEA), dilatação da alça intestinal intra-abdominal (AIIA) e polidrâmnio foram preditivos de GC. AIEA entre 25 e 28 semanas apresentou sensibilidade de 64%, especificidade de 89%, VPP de 56,2% e VPN de 91,8%. As predições da AIIA foram: sensibilidade = 26,7%, especificidade = 96,7%, VPP = 61,5% e VPN = 86,8%. As razões de chances para GC na presença de 1 e 2 marcadores ultrassonográficos, em comparação com a ausência de um marcador, foram 18,3 (IC de 95%, 3,83-87,64) e 73,3 (IC de 95%, 6,14-876), respectivamente. A população do segundo estudo incluiu 39 (22,4%) casos de gastrosquise complexa e 135 (77,6%) casos de gastrosquise simples, sendo eles 79 casos do Brasil e 95 do Reino Unido. Na predição de gastrosquise complexa, a AUC no período de 20-22 semanas de gestação foi de 0,742 (IC de 95%, 0,628-0,856) e o respectivo valor para o período entre 30-32 semanas foi de 0,820 (IC de 95%, 0,729-0,910). Usando ponto de corte para AIIA de 7 mm entre 20-22 semanas, DR, FPR, VPP e VPN para gastrosquise complexa; foram 61,5%, 6,7%, 72,7% e 89,4%, respectivamente; e, usando ponto de corte de 14 mm entre 30-32 semanas, os respectivos valores foram 64,9%, 5,9%, 75,0% e 90,7%. **Conclusão:** Foram estabelecidos os marcadores ultrassonográficos preditivos de GC. A combinação desses marcadores aumenta a probabilidade

de GC. A medida da AIIA entre 20-22 ou 30-32 semanas de gestação é útil na predição de gastrosquise complexa.

**Descritores:** Atresia intestinal; Dilatação intestinal; Necrose intestinal; Perfuração intestinal; Estenose intestinal; Gastrosquise complexa; Gastrosquise fetal; Marcadores ultrassonográficos.

## ABSTRACT

Andrade WS. *Fetal gastroschisis: prediction of complex gastroschisis using ultrasound markers* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

**Objective:** To investigate the ultrasound (US) markers predictive of complex gastroschisis (CG), mortality, and morbidity in fetuses with gastroschisis. **Materials and methods:** At the first analysis, a retrospective cohort study of 186 pregnancies with isolated fetal gastroschisis that had at least one US during the pregnancy. Eight US markers were analysed for prediction and associations with adverse outcomes. The association of US markers predictive of CG were also investigated. At the second moment, were retrospectively analysed the intra-abdominal bowel measurement of 174 singleton pregnancies with isolated fetal gastroschisis, resulting in live birth and with available in the period of 20-22 and 30-32weeks' gestation. The intra-abdominal bowel dilation (IABD) was measured as the greatest transverse diameter of the most dilated intra-abdominal bowel segment, by an operator blinded to postnatal outcome. The distribution of IABD measurements in those with complex and those with simple gastroschisis was determined and the best cut-off value to predict complex gastroschisis was selected using receiver–operating characteristics (ROC) curves. The area under the ROC curve (AUC), detection rate (DR), false-positive rate (FPR), positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were determined. **Results:** The findings of the analysis at the first moment, demonstrate that, extra-abdominal bowel dilatation (EABD), intra-abdominal bowel dilatation (IABD), and polyhydramnios were predictive of CG. EABD between 25 and 28 weeks had a sensitivity of 64%, a specificity of 89%, a positive predictive value (PPV) of 56.2%, and negative predictive value (NPV) of 91.8%. The predictions of IABD were sensitivity = 26.7%, specificity = 96.7%, PPV = 61.5%, and NPV = 86.8%. The odds ratios for CG in the presence of 1 and 2 US markers, compared with the absence of a US marker, were 18.3 (95% CI, 3.83–87.64) and 73.3 (95% CI, 6.14–876), respectively. When looking for the prediction of CG using only the IABD, the study population included 39 (22.4%) cases of complex and 135 (77.6%) cases of simple gastroschisis. In the prediction of complex gastroschisis, the AUC at 20–22 weeks' gestation was 0.742 (95%CI, 0.628-0.856) and the respective value for 30–32weeks was 0.820 (95%CI, 0.729-0.910). At the IABD cut-off of 7mm at 20–22weeks, DR, FPR, PPV and NPV for complex gastroschisis were 61.5%, 6.7%, 72.7% and 89.4%, respectively, and at IABD cut-off of 14mm at 30-32 weeks, the respective values were 64.9%, 5.9%, 75.0% and 90.7%. **Conclusion:** US markers predictive of CG

were established. The combination of these markers increases the probability of CG. Measurement of IABD at 20-22 or at 30-32 weeks' gestation is useful in the prediction of complex gastroschisis.

**Descriptors:** Bowel atresia; Bowel dilatation; Bowel necrosis; Bowel perforation; Bowel stenosis; Complex gastroschisis; Fetal gastroschisis; Prenatal ultrasound markers.

# 1 INTRODUÇÃO

---

## 1 INTRODUÇÃO

Gastrosquise é um defeito do fechamento da parede abdominal anterior, geralmente à direita da inserção do cordão umbilical, com exteriorização de órgãos intra-abdominais para a cavidade amniótica.<sup>1</sup> É o defeito de parede abdominal mais frequente, com incidência variando de 2 a 5 por 10 mil nascidos vivos.<sup>2</sup>

Após desenvolvimento de novas técnicas cirúrgicas e melhora do atendimento neonatal, em grandes centros de referência, a taxa de sobrevivência pós-natal de acometidos por gastrosquise é superior a 95%.<sup>3</sup> No entanto, entre 10 e 18% dos casos irão apresentar gastrosquise complexa ao nascimento.<sup>3</sup>

Gastrosquise complexa (GC) é definida por presença de complicações das alças ao nascimento, tais como: necrose, estenose, perfuração, atresia ou vólculo.<sup>4</sup> A mortalidade na gastrosquise complexa é 3,6 vezes maior que na gastrosquise simples (18% vs. 5%).<sup>5</sup> Da mesma forma, pacientes com gastrosquise complexa apresentam maior morbidade. Os casos nos quais há perda significativa das alças intestinais podem evoluir para a síndrome do intestino curto (SIC), situação que exige maior tempo em nutrição parenteral e, conseqüentemente, aumento do risco de sepse e falência hepática, assim como, um maior tempo de internação hospitalar e maior propensão à alta hospitalar com alimentação por sonda enteral e/ou nutrição parenteral intermitente.<sup>6</sup>

Apesar de quase a totalidade (83%) das gastrosquises serem diagnosticadas pela ultrassonografia durante a rotina pré-natal, complicações gastrointestinais são apenas diagnosticadas após o nascimento.<sup>4</sup>

Em metanálise publicada por D'Antonio *et al.*, foram utilizados marcadores ultrassonográficos para predição de prognóstico de gastrosquise, já que a definição no período pré-natal entre gastrosquise simples ou complexa poderia fazer grande diferença no aconselhamento e na condução

dos casos. Incluindo 9 estudos que avaliaram a dilatação da alça intestinal intra-abdominal (AIIA), foi encontrada associação positiva entre a presença de dilatação da AIIA e atresia intestinal (OR 5,48; 95% IC 3,1-9,8). No entanto, sabe-se que estudos do tipo metanálise sofrem pela heterogeneidade dos grupos incluídos na análise, o que pode inviabilizar o uso de seus resultados na rotina prática.<sup>7</sup>

Desta forma, estudos com casuísticas maiores devem ser conduzidos com o intuito de identificar os marcadores ultrassonográficos preditivos de gastrosquise complexa. Portanto, os estudos que compuseram essa tese se propuseram a contribuir para esta lacuna de informações referentes à predição de gastrosquise complexa.

## **2 OBJETIVOS**

---

## **2 OBJETIVOS**

O presente estudo envolvendo gestantes com fetos portadores de gastrosquise isolada, submetidas a exame ultrassonográfico durante a gestação, tem como objetivos:

### **2.1 Objetivo primário**

Identificar marcadores ultrassonográficos associados à gastrosquise complexa no nascimento.

### **2.2 Objetivo secundário**

Estabelecer valores de cortes para a medida da dilatação da alça intra-abdominal no segundo trimestre e início do terceiro trimestre de gestação, na predição de gastrosquise complexa.

## **3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

---

### 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1 Epidemiologia e etiopatogenia

Gastrosquise é definida como um defeito do fechamento da parede abdominal geralmente à direita do cordão umbilical com exteriorização das alças intestinais no líquido amniótico.<sup>8</sup>

A incidência da gastrosquise fetal tem aumentado nos últimos anos variando, aproximadamente, em torno de 5 a cada 10,000 nascidos vivos.<sup>9</sup>

Múltiplos fatores podem estar relacionados com a sua ainda desconhecida fisiopatologia. Fatores epidemiológicos, como nuliparidade, menor idade materna, baixo índice de massa corporal (IMC) e baixo nível socioeconômico, estão comprovadamente relacionados.<sup>10</sup>

Pensando nas questões relacionadas à nutrição dessas pacientes, um recente estudo do tipo caso-controle analisou a dieta de 57 gestantes de fetos com gastrosquise, mostrando haver um componente nutricional associado. Foi encontrado em seus resultados que gestantes de fetos com gastrosquise tem uma dieta com maiores níveis calóricos, entretanto, com baixa ingesta de aminoácidos essenciais (metionina e treonina) durante o período pré-concepcional.<sup>11</sup>

Estudo publicado por Opitz, Feldkamp e Botto descreveu gastrosquise como sendo um defeito de linha média de origem trombótica tendo, então, um fator isquêmico relacionado. O referido estudo relata também a importância de uma definição mais concreta da etiologia da malformação para se pensar em prevenção, já que sua incidência vem aumentando nos últimos anos.<sup>12</sup>

Estudo genético recente utilizando métodos de sequência genômica em uma família com duas irmãs acometidas por gastrosquise não identificou envolvimento de gene único, mas sim de 400 variações heterozigóticas, mostrando que diversas modificações podem estar relacionadas à susceptibilidade em desenvolver gastrosquise. Esses genes estão

relacionados com o desenvolvimento de vasos sanguíneos, sistema circulatório, estrutura muscular, epitélio e epiderme, regulação da montagem da junção celular, adesão biológica/celular, detecção/resposta a estímulos endógenos, e regulação do processo biossintético das citocinas.<sup>13</sup>

### 3.2 Diagnóstico

Embora seja uma malformação fetal com sobrevida elevada – 90 a 95%<sup>6</sup>; a taxa de óbito intrauterino é quase duas vezes maior do que em fetos normais, podendo atingir 5-10%.<sup>16</sup> Por isso, durante a gestação, as pacientes precisam de um acompanhamento da vitalidade fetal mais frequente já que, comprovadamente, sabemos que a frequência cardíaca de fetos com gastrosquise se comporta de forma peculiar.<sup>17</sup>

Várias hipóteses foram levantadas de qual seria o motivo para lesão de alças dos fetos com gastrosquise. Uma das hipóteses é que o contato das alças intestinais com o líquido amniótico e, conseqüentemente, componentes do trato gastrointestinal, poderia levar a uma reação inflamatória das alças e a complicações no nascimento.<sup>18</sup>

### 3.3 Marcados ultrassonográficos de resultados adversos

Muitos estudos investigaram associação de marcadores ultrassonográficos e resultados perinatais ou complicações com o trato gastrointestinal de fetos com gastrosquise. No entanto, a maioria desses estudos é de casuística pequena e usou diferentes pontos de corte para considerar os parâmetros avaliados como normais ou não; e também realizou avaliações em diferentes idades gestacionais, dificultando o uso na prática desses resultados.

Em estudo realizado neste serviço, Garcia *et al.* avaliaram, retrospectivamente, dados de medidas de dilatação da alça intestinal extra-

abdominal (AIEA) de 94 fetos com gastrosquise. Os autores observaram associação da dilatação da alça extra-abdominal (>25mm), na ultrassonografia (USG) no período próximo ao parto, com gastrosquise complexa e morbidade neonatal. Gastrosquise complexa foi observada em 8/94 (8,5%) casos. A sensibilidade da AIEA  $\geq$  25 mm foi de 38%, e os valores preditivos positivos e negativos foram de 38% e 87%. A dilatação da AIEA também foi significativamente associada com menor taxa de fechamento cirúrgico primário, maior tempo em tempo de nutrição parenteral (TNP) e tempo de internação hospitalar (TIH).<sup>19</sup>

Nick *et al.* publicaram, em 2006, estudo avaliando 58 casos de fetos com gastrosquise isolada, no qual a medida da AIIA era maior do que 6mm no período entre 19 e 29 semanas de gestação. Quarenta e oito dos 58 fetos não apresentaram dilatação intestinal intra-abdominal e nenhum desses neonatos apresentou atresia intestinal. Dez dos 58 fetos tinham dilatação da AIIA e todos apresentavam atresia intestinal ao nascimento (P <0,0001). Em oito casos em que o USG foi realizado antes de 25 semanas de gestação, a dilatação da AIIA já estava presente.<sup>20</sup>

Estudo publicado por Contro *et al.*, em 2009, avaliou 48 fetos com gastrosquise, no qual 14 (29,2%) casos apresentaram dilatação de AIIA e 30 casos (62%), dilatação de AIEA. A alça foi considerada dilatada quando >6 mm. O diâmetro médio da AIIA e AIEA foi de 9,6 mm +/- 3,2 mm e 11,8 mm +/- 4,7 mm, respectivamente. Encontraram associação de alça intestinal intra-abdominal dilatada com atresia intestinal após o nascimento (p = 0,037).<sup>21</sup>

Em estudo incluindo 105 fetos com gastrosquise, Kuleva *et al.*, em 2011, avaliaram os seguintes parâmetros ultrassonográficos: restrição de crescimento (peso fetal estimado < percentil 10), Doppler da artéria umbilical alterado (com índice de resistência > percentil 95), presença de intestino hiperecogênico, parede da alça intestinal espessada (> 3 mm), dilatação do estômago (diâmetros ântero-posteriores ou transversais medidos > 2 desvios padrões – DP), exteriorização do estômago, e dilatação de alça intestinal intra-abdominal ou extra-abdominal. Consideraram o diâmetro intralúmen > 6mm como dilatação tanto para as alças intra-abdominais como para as extra-

abdominais. A análise demonstrou que a dilatação das alças intra-abdominais foi o único parâmetro associado com gastrosquise complexa.<sup>22</sup>

Em 2012, Ghionzoli *et al.* publicaram estudo retrospectivo avaliando os casos entre 1992 e 2010, investigando marcadores de atresia intestinal em 130 fetos com gastrosquise. Os autores usaram medida de corte  $\geq 18\text{mm}$  no período de 21 a 37 semanas para classificar a alça como dilatada. Os resultados mostraram associação significativa entre dilatação de alça intestinal e atresia. Polidrâmnio e dilatação da AIIA foram mais prováveis no grupo com atresia em comparação com neonatos sem atresia ( $p = 0,0003$  e  $p = 0,005$ , respectivamente). A dilatação do intestino fetal teve 99% de valor preditivo negativo (IC 95%, 0,9-0,99) e 17% de valor preditivo positivo (IC 95%, 0,1-0,3) para atresia pós-natal. Recém-nascidos que apresentaram atresia tiveram maior tempo até nutrição enteral, e maior incidência de sepse e colestase ( $p = 0,0003$ ).<sup>23</sup>

Goetzinger *et al.*, em 2013, publicaram estudo retrospectivo com 39 casos em que encontraram relação de dilatação da alça intestinal intra-abdominal quando  $>14\text{mm}$  na USG próximo ao parto, com atresia intestinal pós-natal ( $p = 0,01$ ); (RR 3,1 IC 95% 1,2-8,2) com sensibilidade de 57,1% e especificidade de 75%; valor preditivo positivo de 28,6% e valor preditivo negativo de 90,9%.<sup>24</sup>

Estudo retrospectivo publicado por Martilloti *et al.*, em 2015, avaliou imagens ultrassonográficas de exames de 114 fetos com gastrosquise. Os parâmetros ultrassonográficos considerados no estudo foram: presença de restrição de crescimento intrauterino, dilatação da alça intra-abdominal, dilatação da alça extra-abdominal ( $\geq 25\text{mm}$ ), dilatação do estômago, exteriorização do estômago, alteração da vascularização mesentérica, ausência de lúmen intestinal e alças intestinais hiperecogênicas. Usando como ponto de corte 6,35 no terceiro trimestre (12 mm entre 25-30 semanas, 19 mm entre 30-35 semanas e 24 mm entre 35-40 semanas) encontraram uma sensibilidade de 50%, especificidade de 91%, valor preditivo positivo de 47% e valor preditivo negativo de 92%. Usaram o ponto de corte de 6,35 para definir o AIIA, que tinha uma razão de chances de 9,9 (IC 95% 3,0–32,7) para

a predição de gastrosquise complexa. Os marcadores, quando avaliados ao final do segundo trimestre, tiveram valor preditivo limitado. Já ao final do terceiro trimestre, a presença de dilatação de alça intestinal intra-abdominal ( $p=0,001$ ), extra-abdominal ( $p=0,008$ ) e alça hiperecogênica ( $p=0,027$ ) foram significativamente associadas à gastrosquise complexa e a óbito.<sup>25</sup>

Sinkey *et al.*, em 2016, avaliando circunferência abdominal < percentil 5, herniação do estômago e dilatação do estômago, em 154 fetos com gastrosquise, observaram que circunferência abdominal < percentil 5 foi associada à morbidade pós-natal. Além disso, observaram que a presença de dilatação e herniação do estômago também teve relação com morbidade pós-natal, sendo que a dilatação do estômago, no exame de ultrassom próximo ao parto, esteve relacionada com maior incidência de ressecção de alça. Os marcadores ultrassonográficos no momento do diagnóstico, entre 19 e 24 semanas de gestação, que foram associados à mortalidade perinatal foram circunferência abdominal < percentil 5 [OR 5,56 (1,25 - 24,76)], dilatação do estômago [OR 11,20 (2,15 - 58,33)] e herniação do estômago [OR 17,1 (2,99 - 97,85)]. A dilatação do estômago na USG antes do parto [OR 4,36 (1,10 - 17,34)] foi associada com gastrosquise complexa.<sup>26</sup>

Estudo publicado por Robertson *et al.*, em 2016, analisando marcadores ultrassonográficos de fetos com gastrosquise em 101 pacientes, num período de 13 anos, avaliou vários marcadores, como dilatação da alça intra e da alça extra-abdominal, dilatação e herniação do estômago, presença de restrição de crescimento, dentre outros. Em sua casuística, 19 (18,8%) dos neonatos foram classificados com GC ao nascimento. Os autores concluem que o único marcador significativo para predição de morbidade e gastrosquise complexa foi a dilatação da alça intestinal extra-abdominal ( $p=0,037$ ). Os outros marcadores como AIIA ( $p=0,13$ ), polidrâmnio ( $p=0,159$ ), oligoâmnio ( $p=0,236$ ), dilatação do estômago ( $p=0,078$ ) e herniação do estômago ( $p=0,535$ ) não foram estatisticamente significativos para GC.<sup>27</sup>

Geslin *et al.* publicaram estudo, em 2017, no qual avaliaram 200 fetos com gastrosquise isolada, observando a dilatação de alça extra e intra-abdominal, dilatação do estômago, tamanho da abertura da parede abdominal

e mudanças na aparência das alças, a partir de 28 semanas de gestação. Em sua casuística, obtiveram 52 casos (26%) de GC. A presença de dilatação da alça intestinal intra-abdominal e o tamanho da abertura da parede abdominal apresentaram associação com gastrosquise complexa ( $p = 0,005$  e  $p = 0,0014$ , respectivamente).<sup>28</sup>

Com relação à presença de polidrâmnio, Japaraj *et al.*, em estudo realizado com 45 pacientes, encontraram associação significativa com gastrosquise complexa ( $p = 0,001$ ).<sup>29</sup>

O resumo com os estudos que investigaram marcadores ultrassonográficos em fetos com gastrosquise isolada e suas associações com gastrosquise complexa (GC) está apresentado na Tabela 1.

**Tabela 1** -Resumo dos estudos investigando marcadores ultrassonográficos em fetos com gastrosquise em associação com resultado pós-natal de gastrosquise complexa (GC)

Autor	Número de casos	Marcador	Medida de corte	IG	GC
Japaraj <i>et al.</i> , 2003	45	AIEA	> 17 mm	2-3 semanas antes do parto	Não
Garcia <i>et al.</i> , 2010	94	AIEA	≥ 25 mm	21 dias até o parto	Sim
Contro <i>et al.</i> , 2010	48	AIEA AIIA	> 6 mm > 6mm	> 32semanas	Sim
Kuleva <i>et al.</i> , 2011	105	AIEA AIIA DiIE	> 6 mm > 6 mm > 2 DP	Terceiro trimestre	Sim
Ghionzoli <i>et al.</i> , 2012	130	AIEA AIIA	> 18 mm	>30 semanas	Sim
Goetzinger <i>et al.</i> , 2014	94	AIEA AIIA	> 14 mm	33, 7± 2,6 semanas	Sim
Martilloti <i>et al.</i> , 2015	117	AIEA	> 13 mm > 25 mm	Segundo trimestre Terceiro trimestre	Sim
		AIIA	12 mm	25-30semanas	
			19 mm 24 mm	30-35semanas 35-40semanas	

continua

conclusão

**Tabela 1** -Resumo dos estudos investigando marcadores ultrassonográficos em fetos com gastrosquise em associação com resultado pós-natal de gastrosquise complexa (GC)

Autor	Número de casos	Marcador	Medida de corte	IG	GC
Robertson <i>et al.</i> , 2016	101	AIEA	10-19 mm 20-29 mm > 30 mm	Qualquer IG	Sim
Sinkey <i>et al.</i> , 2016	154	HE DiE AIEA	> 2 DP 10 mm	Entre 19-24 semanas e/ou até uma semana antes do parto	Sim
Geslin <i>et al.</i> , 2017	212	AIIA	> 19 mm	Qualquer IG	Sim

IG = Idade gestacional; AIEA = Alça intestinal extra-abdominal; AIIA = Alça intestinal intra-abdominal; HE = Herniação do estômago; DiE: Dilatação do estômago; DP = desvio padrão.

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

---

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Delineamento da pesquisa

O objetivo principal do estudo foi contemplado analisando uma coorte de gestações com fetos portadores de gastrosquise fetal isolada, atendidas na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas – Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) – no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2015.

O objetivo secundário incluiu a análise retrospectiva de gestações com fetos portadores de gastrosquise isolada atendidas no HCFMUSP, no Brasil, e no *King's College Hospital em Londres e Medway Maritime Hospital*, em Gillingham, Reino Unido, no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2018.

### 4.2 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMUSP (Parecer CAPPesq: 1,111,602 – Anexo A) e do *King's College Hospital e Medway Maritime Hospital*. Por se tratar de estudo retrospectivo com coleta de dados em prontuários eletrônicos, foi solicitada à Comissão de Ética dispensa da aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido. Entretanto, foi mantido anonimato do nome das pacientes envolvidas e os dados foram avaliados por número restrito de pesquisadores.

### 4.3 Casuística

#### 4.3.1 Seleção de casos

Foram selecionados dos bancos de dados de ultrassonografia da Clínica Obstétrica do HCFMUSP e do *Fetal Medicine Institute – King’s College Hospital*, Londres, e Medway Maritime, Gillingham, todos os casos de gestações com diagnóstico de gastrosquise fetal com realização de, pelo menos, um exame ultrassonográfico durante a gestação.

#### 4.3.2 Critérios de inclusão

- Gestação única com feto vivo;
- Fetos com diagnóstico antenatal de gastrosquise fetal isolada com confirmação no parto;
- Seguintos ultrassonográficos realizados no HCFMUSP e *Fetal Medicine Institute – King’s College Hospital*, Londres, e Medway Maritime, Gillingham;
- Parto realizado no HCFMUSP e King’s College Hospital – Londres.

### 4.4 Protocolo de atendimento das gestantes com feto portador de gastrosquise

As pacientes referidas ao HCFMUSP foram submetidas a exame ultrassonográfico detalhado para confirmação do diagnóstico e da exclusão de malformações associadas. O protocolo de vigilância para gastrosquise fetal no HCFMUSP incluiu exames de acompanhamento a cada 4 semanas até 28 semanas de gestação, a cada duas semanas, até 34 semanas de gestação e, semanalmente, até 37 semanas de gestação. Em avaliações a partir de 28 semanas de gestação, foi checado perfil biofísico fetal e dopplervelocimetria

de artéria umbilical. A biometria fetal foi realizada nas visitas com intervalos quinzenais e as estruturas intestinais foram avaliadas, e suas medidas obtidas e anotadas nos laudos e prontuários eletrônicos das pacientes, em todos os retornos, prospectivamente.

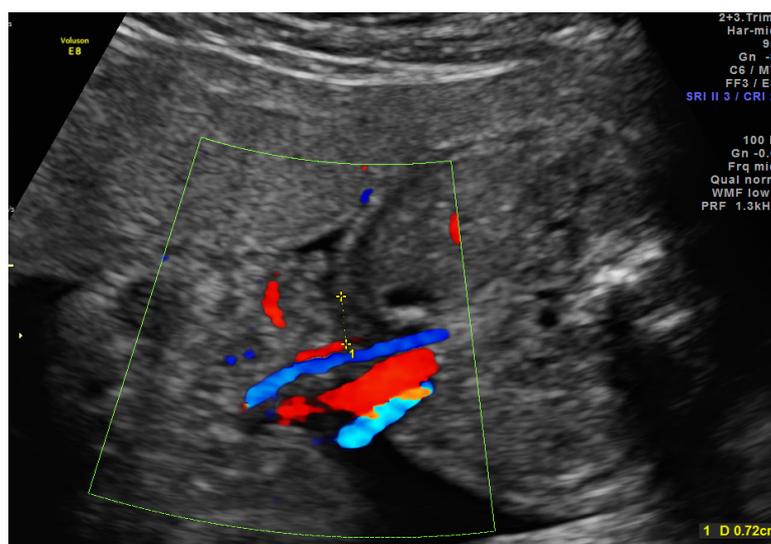
Os casos acompanhados no *King's College* após a 20<sup>a</sup> semana de gestação realizaram exames ultrassonográficos a cada quatro semanas para avaliação de biometria e marcadores ultrassonográficos. A partir de 28 semanas, a avaliação passou a ser quinzenal até 34 semanas e, depois, semanal, até o parto. As medidas das alças foram obtidas nos laudos e nas imagens arquivadas no sistema informatizado de laudos. Todas as medidas foram realizadas seguindo a mesma técnica do HCFMUSP.

Todos os exames foram realizados por especialistas em Medicina Fetal, utilizando equipamentos que permitiam medições com precisão de até 0,1 mm.

#### **4.4.1 Avaliação das estruturas intestinais**

Em cada exame, os órgãos herniados foram descritos e as estruturas avaliadas conforme detalhado a seguir:

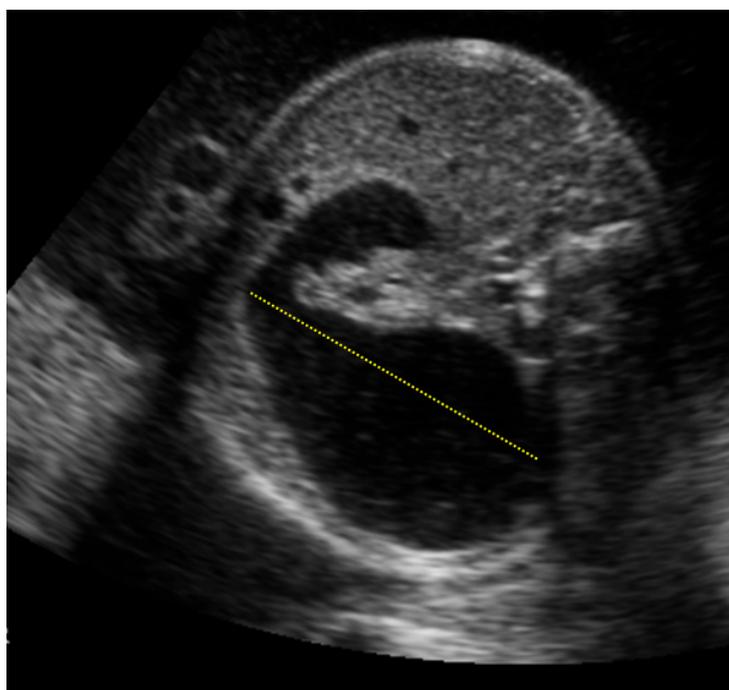
**Abertura da parede abdominal:** As medidas do tamanho do defeito da parede abdominal foram obtidas em um corte transversal do abdome fetal ao nível da inserção do cordão umbilical. Os calipers foram posicionados adjacentes à inserção do cordão umbilical até o final da abertura, em que começa a parede abdominal (Figura 1).



Fonte: Arquivo HCFMUSP

**Figura 1** - Medida do tamanho do defeito da parede abdominal em um corte transverso do abdome fetal ao nível da inserção do cordão umbilical

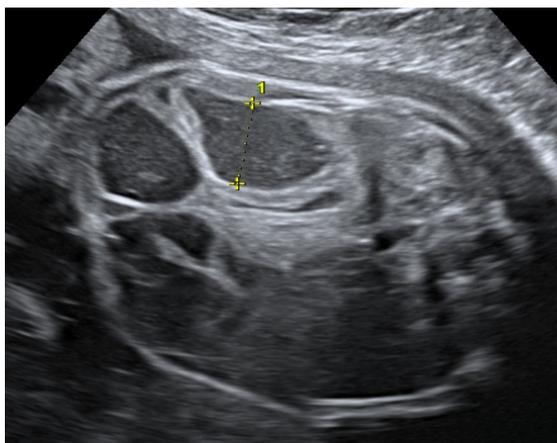
**Estômago:** O tamanho do estômago em seu maior diâmetro longitudinal foi medido (Figura 2) e sua localização, se intra ou extra-abdominal, foi descrita.



Fonte: Arquivo HCFMUSP

**Figura 2** - O tamanho do estômago em seu maior diâmetro longitudinal

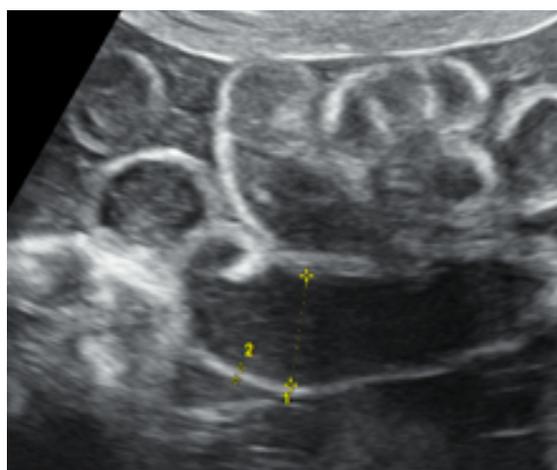
**Alça intestinal intra-abdominal:** As dimensões da alça intra-abdominal foram avaliadas apenas quando havia suspeita de dilatação, tomando-se como medida o maior diâmetro transverso do lúmen, posicionando o caliper da parede interna à parede interna (Figura 3).



Fonte: Arquivo HCFMUSP

**Figura 3** - Medida do maior diâmetro transverso do lúmen da alça intestinal intra-abdominal

**Alça intestinal extra-abdominal:** Foram obtidas medidas do maior diâmetro transverso (da parede interna à parede interna) dos segmentos intestinais exteriorizados com maior dilatação (Figura 4).



Fonte: Arquivo HCFMUSP

**Figura 4** - Medida do maior diâmetro transverso do lúmen da alça intestinal extra-abdominal (representada pelo número 1) e a espessura da parede da alça intestinal extra-abdominal (representada pelo número 2)

A **espessura da parede da alça intestinal extra-abdominal** foi medida no trecho de maior espessura, posicionando-se o caliper da parede interna à parede externa (Figura 4).

**Bexiga:** A localização da bexiga foi descrita como: na cavidade pélvica ou exteriorizada.

#### 4.4.2 Cálculo da idade gestacional

A idade gestacional foi baseada na data da última menstruação (DUM) quando em concordância com uma ecografia. Em situações com DUM incerta ou desconhecida ou, frente à discordância, entre idade gestacional pela DUM e ultrassonografia, maior do que sete dias no primeiro trimestre e 10 dias no segundo trimestre, os parâmetros biométricos da primeira ultrassonografia foram utilizados para a datação da gestação.

O comprimento cabeça-nádegas foi usado para datar a gravidez no primeiro trimestre e o diâmetro biparietal foi usado para datar a gravidez no segundo trimestre.

#### 4.4.3 Parto

As gestantes acompanhadas no HCFMUSP têm os partos agendados com 37 semanas de gestação. A cesárea é programada para que haja concatenação para a correção cirúrgica imediata com a equipe de cirurgia pediátrica. Entretanto, o parto vaginal é conduzido nas gestantes admitidas em trabalho de parto que apresentem colo e condições obstétricas favoráveis.

Nos hospitais *King's College* e *Medway Maritime*, os partos são realizados após 37 semanas de gestação, sendo a cesárea realizada apenas frente à indicação obstétrica. Os partos são induzidos após 37 semanas.

## 4.5 Coleta de dados

**Pacientes do HCFMUSP:** As informações referentes aos exames ultrassonográficos e perfil biofísico fetal foram obtidas dos sistemas informatizados de laudos utilizados na Clínica Obstétrica (SILOG e TESI). Informações referentes às gestantes e ao parto foram obtidas do sistema informatizado para dados da internação e parto – Sistema de Enfermaria da Clínica Obstétrica. Dados referentes aos recém-nascidos foram coletados dos prontuários físicos e eletrônicos do Centro Neonatal e do Instituto da Criança do HCFMUSP.

**Pacientes dos Hospitais King's College e Medway Maritime:** As informações referentes aos exames ultrassonográficos foram obtidas dos sistemas informatizados de laudos VIEWPOINT. Os dados demográficos e de parto das gestantes, assim como, os dados dos recém-nascidos, foram obtidos do sistema informatizado para dados da internação e do parto (Badgernet).

## 4.6 Análise de dados

### 4.6.1 Parâmetros analisados

#### Maternos:

- Idade, em anos;
- Nulípara: sim, não.

#### Gestacionais e do parto:

- Idade gestacional na primeira avaliação, em semanas;
- Idade gestacional na última avaliação, em semanas;
- Número de avaliações por paciente;
- Número de dias entre a última avaliação e o parto;
- Óbito intrauterino: sim, não;

- Idade gestacional do parto, em semanas;
- Lpo de parto: vaginal ou cesárea.

#### Neonatais:

- Peso ao nascimento, em gramas;
- Peso ao nascimento abaixo do percentil 10: sim, não;
- Apgar <7 no primeiro minuto: sim, não;
- Gastrosquise complexa: sim, não;
- Óbito neonatal: sim, não.

#### Resultados neonatais:

- Peso ao Nascimento foi classificado de acordo com os percentis da nossa população<sup>30</sup>;
- Gastrosquise complexa foi definida ao nascimento pelos cirurgiões pediátricos na presença de atresia, estenose, perfuração, necrose ou vólvulos;
- Gastrosquise simples foi definida como ausência de alterações intestinais que classificassem GC ao nascimento;
- Mortalidade: foram considerados os casos de óbito pós-natal até a alta hospitalar;
- Os parâmetros de morbidade analisados foram: tempo até dieta enteral completa, tempo em ventilação mecânica, tempo de internação hospitalar e síndrome do intestino curto.

**Análise contemplando o objetivo principal** – identificar marcadores ultrassonográficos associados à gastrosquise complexa no nascimento. Para esta análise, os parâmetros a seguir foram considerados:

- A relação entre a medida da AIEA e a espessura da parede da alça AIEA, expresso na razão observado/esperado, na qual a medida esperada foi derivada da população do estudo, baseado em modelo

de regressão ajustado para as idades gestacionais no período entre 18 e 37 semanas;

- O tamanho da abertura da parede abdominal foi expresso na relação entre abertura da parede e a medida da circunferência abdominal de cada avaliação ultrassonográfica;
- Para a medida da AIIA, foram considerados diferentes pontos de corte para cada intervalo de idade gestacional (25-30 semanas = 12 mm; 30-35 semanas = 19 mm; 35-40 semanas = 24 mm) de acordo com o estudo de Martillotti *et al.*<sup>25</sup>;
- O estômago foi considerado dilatado quando seu diâmetro anteroposterior mediu acima de 2 DP do ponto de corte da normalidade<sup>31</sup>;
- O estômago foi classificado como herniado quando se encontrava, em sua maior parte, para fora da cavidade abdominal<sup>32</sup>;
- Circunferência abdominal (CA) < percentil 5 para idade gestacional<sup>33</sup>;
- O volume do líquido amniótico foi considerado oligoâmnio quando o índice de líquido amniótico (ILA) era < 5 cm e polidrâmnio quando ILA > 24 cm;
- As avaliações próximas ao parto foram consideradas aquelas realizadas em até 21 dias antes do parto.

**Análise contemplando o objetivo secundário** - Estabelecer valores de cortes para a medida da dilatação da alça intra-abdominal, no segundo trimestre e início do terceiro trimestre de gestação, na predição de gastrosquise complexa.

- Foram analisadas as medidas da dilatação da AIIA em dois momentos:
  - 1- No período de 20-22 semanas de gestação, porque, na maioria dos países nos quais o aborto é legal, os pais têm opção de interrupção da gestação até este período gestacional;

- 2- No período de 30-32 semanas de gestação, durante avaliação ultrassonográfica no início do terceiro trimestre, pensando em programar o parto caso seja necessário transferir a paciente para um serviço de maior experiência em cirurgia pediátrica.

#### 4.6.2 Análise estatística

As variáveis quantitativas foram apresentadas pela média e pelo desvio padrão ou pela mediana e valores mínimo e máximo ou interquartis. As variáveis qualitativas foram apresentadas pelas frequências absolutas e porcentagens.

As associações entre os marcadores ultrassonográficos qualitativos com gastrosquise complexa, com mortalidade e com variáveis de morbidade foram investigadas usando o teste qui-quadrado ou exato de Fisher, quando apropriado.

As comparações das variáveis quantitativas foram realizadas com testes U de Mann-Whitney ou testes t de Student, dependendo da distribuição normal ou não dos dados. O coeficiente de correlação de Pearson (r) foi considerado para medir a relação linear entre duas variáveis quantitativas. O modelo de regressão logística foi ajustado para determinar a influência dos marcadores ultrassonográficos nos resultados de gastrosquise complexa e mortalidade.

Modelos de regressão log-linear e não linear foram ajustados para avaliar as relações entre os marcadores ultrassonográficos e a idade gestacional. Os marcadores ultrassonográficos foram ajustados para a idade gestacional dividindo o valor observado pelo valor esperado (razão O/E) para a respectiva idade gestacional.

Para cada marcador ultrassonográfico, foi investigado se havia um período gestacional para a melhor predição de gastrosquise complexa, mortalidade e morbidade. A curva ROC (*Receiver Operator Characteristic curve*) foi usada para determinar o melhor valor de corte dos marcadores, e

os seguintes valores preditivos foram calculados: sensibilidade (SE), especificidade (EP), valor preditivo positivo (VVP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia. A área sob a curva (AUC) foi considerada para determinar a qualidade do ajuste.

Para contemplar o objetivo secundário, foi determinada a distribuição das alças intra-abdominais dilatadas em gestações com gastrosquise complexa e gastrosquise simples nos períodos de 20 a 22 semanas e de 30 a 32 semanas. A curva ROC foi usada para selecionar a melhor medida preditora de gastrosquise complexa nestes períodos gestacionais.

O valor de  $P < 0,05$  foi considerado significativo. Os dados foram analisados usando o *software* SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, versão 20,0, Armonk, NY: IBM Corp) e o programa R (R Core Team, 2016).

Para análise de dados do objetivo secundário, foi usado o *software* SPSS 24,0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24,0, Armonk, NY: IBM Corp; 2016).

## **5 RESULTADOS**

---

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Análise contemplando o objetivo principal - identificação dos marcadores ultrassonográficos associados à gastrosquise complexa no Nascimento

Durante o período do estudo (2005-2015), 220 gestantes com gastrosquise fetal foram examinadas no Setor de Medicina Fetal da FMUSP. O parto ocorreu em outros hospitais em 29 casos, e cinco casos apresentaram anomalias associadas; portanto, 186 pacientes com gastrosquise fetal isolada preencheram os critérios de inclusão. Nessa população, foram realizados 884 exames ultrassonográficos, com média de  $4,75 \pm 2,22$  exames por paciente. Cento e oitenta pacientes tiveram seu último exame até 21 dias antes do parto.

As características demográficas da população, gravidez, parto e informações neonatais referentes à população desta análise estão apresentadas na Tabela 2. A taxa de mortalidade perinatal foi de 13,4% (25/186), incluindo 6 casos de OIU (3,2%) e 19 casos de ONN (10,2%). As idades gestacionais dos OIU foram de 30, 33, 36 e 37 semanas e, em dois casos, o óbito ocorreu na 34<sup>a</sup> semana de gestação. O exame anatomopatológico não identificou anormalidades associadas.

**Tabela 2** - Dados demográficos da gestação, parto e dados neonatais de 186 pacientes com gastrosquise fetal – HC-FMUSP – São Paulo, 2005-2015

Variáveis	N (%) ou média $\pm$ DP
Idade materna, anos	20,98 $\pm$ 4,2
Nulíparas	151 (81,2)
IG na primeira avaliação, em semanas	25,8 $\pm$ 5,8
IG na última avaliação, em semanas	35,27 $\pm$ 1,9
Número de avaliações por paciente	4,75 $\pm$ 2,3
Número de dias da última avaliação até o parto	5,9 $\pm$ 7,4
Óbito fetal	6 (3,2)
IG do parto em semanas	36,1 $\pm$ 1,5
Via de parto	
Vaginal	17 (9,1)
Cesárea	169 (90,9)
Peso ao nascimento, gramas	2357 $\pm$ 461
Peso ao nascimento < 10th percentil	55 (29,6)
Apgar <7 no quinto minuto	6 (3,2)
Gastrosquise Complexa	30 (16,1)
Óbito neonatal	19 (10,2)

DP = desvio padrão; IG= Idade gestacional.

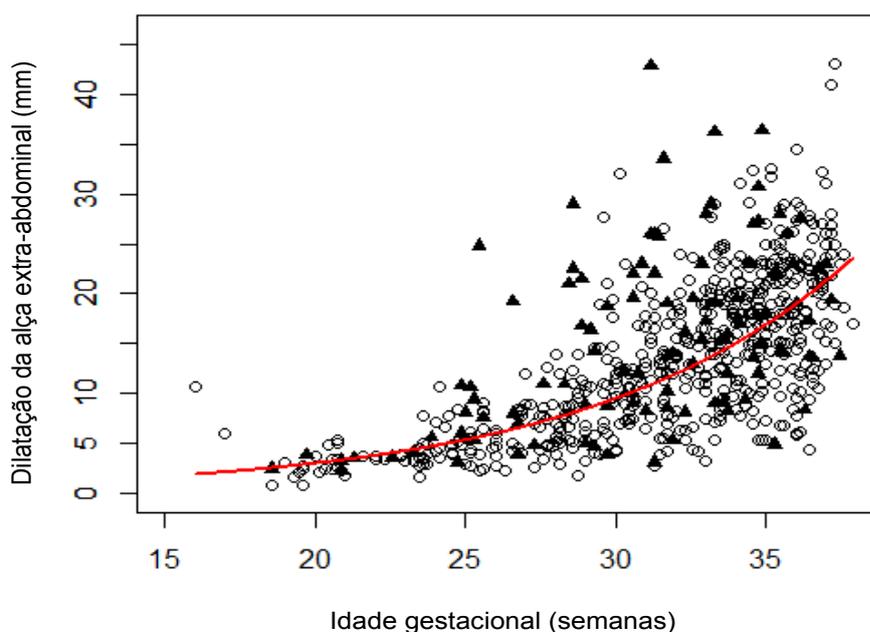
### 5.1.1 Marcadores ultrassonográficos e resultados

A frequência geral de cada parâmetro de morbidade e as associações entre os marcadores ultrassonográficos, e os resultados de morbidade neonatais estão apresentadas na Tabela 3. Em um caso, o ONN ocorreu nas primeiras 6 horas de vida; portanto, este caso não foi incluído na análise de morbidade.

### 5.1.2 Dilatação da alça intestinal extra-abdominal

A AIEA foi medida em 172 fetos com gastrosquise, dos quais, 49 foram incluídos em casuística deste serviço publicada anteriormente.<sup>19</sup> Cada paciente teve uma média de 4  $\pm$  2 exames e 163 pacientes tiveram as medidas

realizadas na USG próximo ao parto. Houve aumento significativo entre a AIEA e a idade gestacional [ $\exp(-1,196 + 0,115 * GA + (0,0000279/2))$ ] (Figura 5). A razão O/E da AIEA apresentou diferença significativa para GC ( $p = 0,001$ ) em relação à GS, no período entre 25 e 28 semanas. Nesse período, houve associação positiva entre a dilatação da AIEA e GC ( $p = 0,002$ ), portanto, a predição de GC foi calculada para essas idades gestacionais e a curva ROC para a razão O/E exibiu uma ASC (área sob a curva) de 0,79 (IC 95% = 0,63-0,94). O melhor ponto de corte da razão AIEA O/E para a predição de GC foi de 1,472 com SE de 64% (9/14), EP de 89% (56/63), VPP de 56,2% (9/16), VPN de 91,8% (56/61) e acurácia de 84,41% (65/77). Usando a razão O/E AIEA de 1,472, as medidas da AIEA derivadas para as idades gestacionais de 25, 26, 27 e 28 semanas foram 8, 9, 10 e 11mm, respectivamente. Portanto, 18/81 pacientes nessas idades gestacionais apresentaram medida da AIEA acima desses pontos de corte. Medidas das AIEA  $\geq 8$ ,  $\geq 9$ ,  $\geq 10$  e  $\geq 11$ mm com 25,26,27 e 28 semanas, respectivamente, estiveram também associadas com mortalidade ( $p = 0,03$ ) e com maior tempo de internação hospitalar do que o grupo sem AIEA dilatada (Tabela 3).



**Figura 5** - Gráfico apresenta medida da dilatação da alça intestinal extra-abdominal em relação à idade gestacional – HC- FMUSP, São Paulo, 2005-2015

**Tabela 3 - Associação dos marcadores ultrassonográficos de fetos com gastroquise e morbidade – HC-FMUSP, São Paulo, 2005-2015**

	Fechamento em segundo momento n (%)	Sepse por cateter n (%)	Sepse n (%)	Coletase n (%)	Síndrome do intestino curto n (%)	VM (dias) mediana (intervalo) <sup>d</sup>	TNP (dias) mediana (intervalo) <sup>d</sup>	TIH (dias) mediana (intervalo) <sup>d</sup>
<b>População Total</b>	32/180 (17,8)	94/180 (52,2)	41/180 (22,8)	10/180 (5,6)	1,0 (0-30)	28 (3-950)	33 (4-515)	
<b>AIEA 25-28s (n= 16)<sup>a</sup></b>	S= 5 (31,3) N= 11 (68,8) P= 0,13	S= 11 (68,8) N= 5 (31,3) P= 0,27	S= 8 (50) N= 8 (50) P= 0,07	S= 2 (12,5) N= 14 (87,5) P= 0,10	S= 2,5 (0-27) N= 1 (0-30) P= 0,291	S= 37,5 (12-94) N= 28 (3-111) P= 0,105	S= 59,5 (22-121) N= 33 (4-140) P= 0,033	
<b>AIEA ≥ 25mm (próximo ao parto); (n= 42)<sup>a</sup></b>	S: 10 (24,4) N: 31 (75,6) P= 0,21	S= 23 (54,8) N= 19 (45,2) P= 0,73	S= 12 (28,6) N= 30 (71,4) P= 0,30	S= 2 (4,8) N= 40 (95,2) P= 0,66	S= 1,5 (0-30) N= 1,0 (0-29) P= 0,74	S= 29 (12-111) N= 26 (3-950) P= 0,23	S= 38 (19-137) N= 33 (4-515) P= 0,23	
<b>AIIA 25-30s (n= 6)<sup>a</sup></b>	S= 0 (0) N= 6 (100) P= 0,59	S= 6 (100) N= 0 (0) P= 0,002	S= 4 (66,7) N= 2 (33,3) P= 0,025	S= 4 (66,7) N= 2 (33,3) P= <0,001	S= 2,5 (0-8) N= 1,0 (0-30) P= 0,95	S= 118,5 (27-950) N= 27 (3-111) P= 0,001	S= 126 (50-515) N= 33 (4-140) P= 0,001	
<b>AIIA 30-35s (n= 12)<sup>a</sup></b>	S= 1 (3,3) N= 11 (91,7) P= 0,69	S= 5 (41,7) N= 7 (58,3) P= 0,07	S= 10 (83,3) N= 2 (16,7) P= 0,81	S= 6 (50) N= 6 (50) P= 0,04	S= 5 (41,7) N= 7 (58,3) P= <0,001	S= 62,5 (27-950) N= 27 (3-117) P= <0,001	S= 73,5 (35-515) N= 33 (0-140) P= <0,001	
<b>Herniação do estômago (n= 24)<sup>a</sup></b>	S= 9 (37,5) N= 15 (62,5) P= 0,013	S= 6 (25) N= 18 (75) P= 0,58	S= 12 (50) N= 12 (50) P= 0,81	S= 7 (29,2) N= 17 (70,8) P= 0,43	S= 5 (1-30) N= 1 (0-29) P= 0,001	S= 37 (16-107) N= 27 (3-950) P= 0,018	S= 45 (19-131) N= 32 (4-515) P= 0,007	
<b>DIIE (em qualquer avaliação); (n= 76)<sup>a</sup></b>	S= 18 (23,7) N= 58 (76,3) P= 0,29	S= 16 (21,1) N= 60 (78,9) P= 0,61	S= 45 (59,2) N= 31 (40,8) P= 0,68	S= 23 (30,3) N= 58 (69,7) P= 0,99	S= 4 (5,3) N= 72 (94,7) P= 0,99	S= 28 (0-286) N= 28 (12-950) P= 0,84	S= 34 (4-286) N= 38 (17-515) P= 0,75	
<b>DIIE (próximo ao parto); (n= 42)<sup>a</sup></b>	S= 6 (14,3) N= 36 (85,7) P= 0,77	S= 10 (23,8) N= 32 (76,2) P= 0,80	S= 21 (50) N= 21 (50) P= 0,17	S= 11 (26,2) N= 31 (73,8) P= 0,63	S= 2 (4,8) N= 40 (95,2) P= 0,88	S= 28 (0-111) N= 26,5 (9-950) P= 0,79	S= 33 (4-140) N= 33 (17-515) P= 0,97	
<b>CA&lt; percentil 5 (próximo ao parto); (n= 116)<sup>a</sup></b>	S= 26 (22,4) N= 90 (77,6) P= 0,09	S= 24 (20,7) N= 92 (79,3) P= 0,69	S= 61 (52,6) N= 55 (47,4) P= 0,99	S= 27 (23,3) N= 89 (76,7) P= 0,99	S= 2 (1,7) N= 114 (98,3) P= 0,002	S= 29 (0-111) N= 26,5 (11-950) P= 0,66	S= 34 (4-140) N= 31 (15-515) P= 0,29	
<b>Oligoâmnio (n= 7)<sup>a</sup></b>	S= 1 (14,3) N= 6 (85,7) P= 0,99	S= 2 (28,6) N= 5 (71,4) P= 0,63	S= 3 (42,9) N= 4 (57,1) P= 0,71	S= 2 (28,6) N= 5 (71,4) P= 0,99	S= 0 (0) N= 7 (100) P= 0,72	S= 0 (0-28) N= 2 (0-30) P= 0,07	S= 32 (25-131) N= 34 (4-515) P= 0,84	
<b>Polidrâmnio (n= 5)<sup>a</sup></b>	S= 3 (60) N= 2 (40) P= 0,04	S= 0 (0) N= 5 (100) P= 0,38	S= 2 (40) N= 3 (60) P= 0,67	S= 3 (60) N= 2 (40) P= 0,08	S= 0 (0) N= 5 (100) P= 0,99	S= 15 (0-27) N= 1,0 (0-30) P= 0,09	S= 45 (33-60) N= 33 (3-950) P= 0,23	
<b>Tamanho da abertura da parede/CA(n= 172)<sup>b</sup></b>	S= 22 0,07 (0,03-0,10) N= 69 0,06 (0,0-0,16) P= 0,86	S= 23 0,05 (0,0-0,12) N= 68 0,07 (0,03-0,17) P= 0,07	S= 55 0,06 (0,0-0,17) N= 36 0,07 (0,03-0,14) P= 0,63	S= 27 0,06 (0,0-0,17) N= 64 0,07 (0,03-0,14) P= 0,63	S= 5 0,04 (0,0-0,11) N= 86 0,07 (0,03-0,17) P= 0,08	S= 5 r = -0,15 N= 86 P= 0,10 <sup>c</sup>	r = -0,17 P= 0,08 <sup>c</sup>	
<b>EPAEA &gt; 3mm (em qualquer avaliação); (n= 39)<sup>a</sup></b>	S= 7 (17,9) N= 32 (82,1) P= 0,85	S= 3 (7,7) N= 36 (92,3) P= 0,01	S= 21 (53,8) N= 18 (46,2) P= 0,86	S= 61 (15,4) N= 33 (84,6) P= 0,19	S= 1 (2,6) N= 38 (97,4) P= 0,99	S= 26 (11-107) N= 29 (3-950) P= 0,54	S= 31 (15-131) N= 34 (4-515) P= 0,53	

AIEA = Alca intestinal extra-abdominal; AIIA = Alca intestinal intra-abdominal; DIIE = Dilatação do estômago; S = sim; N = não; P = valor de P; Prox = próximo; EPAEA = Espessura da parede da alça extra-abdominal; VM = Ventilação mecânica; CA = Circunferência abdominal; TIH = Tempo em nutrição parenteral; TNP = Tempo em nutrição parenteral; TIH = tempo de internação hospitalar, <sup>a</sup> = Chi quadrado, <sup>b</sup> = T-Teste, <sup>c</sup> = Pearson, <sup>d</sup> = Mann Whitney.

### 5.1.3 Dilatação da alça intra-abdominal

A AIIA foi medida em 27,42% (51 de 186) dos fetos com suspeita de dilatação. Os pontos de corte usados para considerar a alça como dilatada foram baseados na classificação publicada por Martillotti *et al.*<sup>25</sup> A dilatação foi identificada em 13/186 (7%) dos fetos, 6/126 (4,8%) fetos entre 25-30 semanas, 12/170 (7,1%) fetos entre 30-35 semanas e nenhum paciente entre 35-40 semanas de gestação. Foi encontrada associação da AIIA dilatada com GC ( $p < 0,001$ ) e com a presença de síndrome do intestino curto, maior tempo em nutrição parenteral e maior tempo de internação hospitalar (Tabela 3). As predições da dilatação da AIIA para GC nos diferentes períodos gestacionais encontram-se descritas na Tabela 4.

A Tabela 4 apresenta as predições da AIIA nos diferentes períodos para GC.

**Tabela 4** - Predição de gastrosquise complexa usando alça intestinal intra-abdominal dilatada nos diferentes períodos gestacionais - HC-FMUSP, São Paulo, 2005-2015

IG	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia
Total (n=13)	26,7% (8/30)	96,7% (145/150)	61,5% (8/13)	86,8% (145/167)	85% (153/180)
25-30s (n=6)	25% (6/24)	100% (97/97)	100% (6/6)	84,3% (97/115)	85,1% (103/121)
30-35s (n=12)	24,1% (7/29)	96,3% (131/136)	58,3% (7/12)	85,6% (131/153)	83,6% (138/165)
USG próx ao parto (n=8)	16,7% (5/30)	98% (147/150)	62,5% (5/8)	85,5% (147/172)	84,4% (152/180)

IG = Idade gestacional; s.= semanas; próx.= próximo; VPP = Valor preditivo positivo; VPN = Valor preditivo negativo.

### 5.1.4 Espessura da parede da alça extra-abdominal

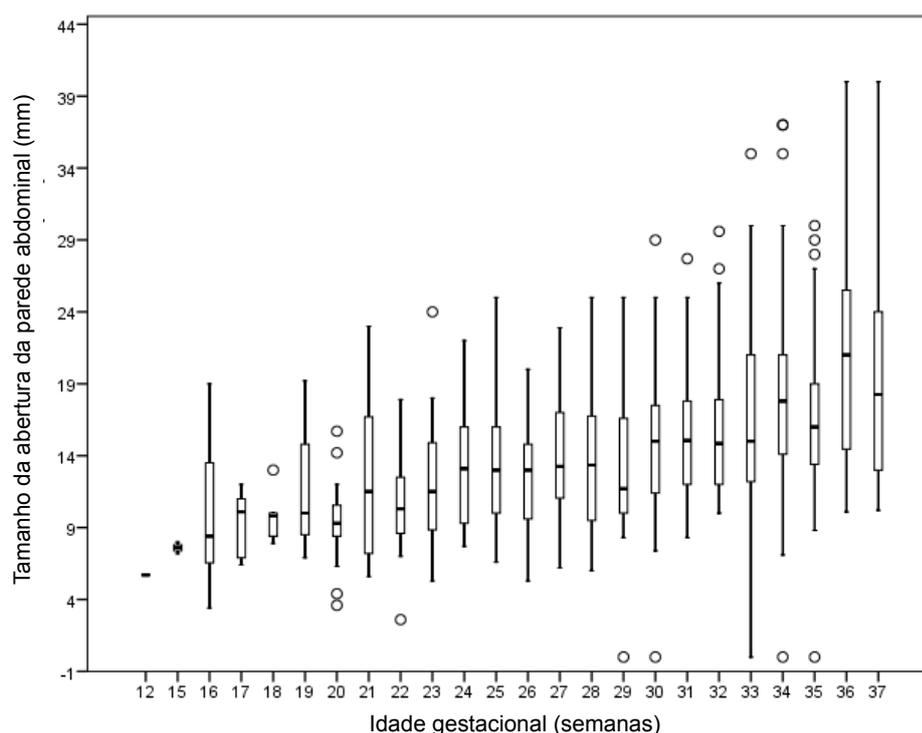
A espessura da parede da alça extra-abdominal foi medida em 159 fetos com gastrosquise com uma média de  $3,8 \pm 2,26$  avaliações por paciente, 124

pacientes tiveram as medidas realizadas na USG próxima ao parto. Houve correlação significativa entre a espessura da parede da alça extra-abdominal e a idade gestacional ( $0,16 * \exp(0,075 * GA)$ ), com diâmetros médios de  $0,95 \pm 0,07$  mm nas 18 semanas e  $2,32 \pm 0,88$  mm nas 37 semanas de gestação. Não houve diferença entre as razões O/E da espessura da parede da alça extra-abdominal para GC ou mortalidade e as dos respectivos grupos sem esses desfechos em qualquer idade gestacional ou nas USG próximas ao parto (GC  $p = 0,55$  e  $p = 0,54$ , respectivamente; mortalidade  $p = 0,75$  e  $p = 0,75$ , respectivamente).

Utilizando o valor de corte da espessura da parede da alça extra-abdominal  $>3$  mm<sup>19</sup> em qualquer avaliação ultrassonográfica, não foi encontrada diferença significativa para GC ( $p = 0,93$ ) ou mortalidade ( $p = 0,91$ ). Entretanto, foi observada associação entre a espessura da parede da alça extra-abdominal  $> 3$  mm e sepse relacionada ao cateter ( $p = 0,01$ ) Tabela 3).

### 5.1.5 Tamanho da abertura da parede abdominal

O tamanho da abertura da parede abdominal foi medido em 172 fetos com média de  $3,45 \pm 2,08$  exames por paciente e 132 pacientes tiveram as medidas realizadas no USG próximo ao parto. Houve correlação moderada entre o tamanho da abertura da parede abdominal e a idade gestacional ( $r = 0,445$ ), com diâmetros médios de  $7,6 \pm 0,4$  mm, com 15 semanas, e  $19,8 \pm 8,3$ mm, com 37 semanas de gestação (Figura 6).



**Figura 6** – Gráfico apresenta tamanho da abertura da parede abdominal em relação à idade gestacional, HC-FMUSP, São Paulo, 2005-2015

A relação do tamanho da abertura da parede abdominal/CA não mudou ao longo da gestação ( $r = 0,157$ ), com média de  $0,67 \pm 0,02$ . Portanto, utilizamos a razão (tamanho da abertura da parede abdominal/CA), ao invés de apenas o tamanho da abertura da parede abdominal para investigar a predição de GC e mortalidade.

Não houve diferença na relação da razão do tamanho da abertura da parede abdominal/CA com GC (0,95), mortalidade (0,93) ou morbidade (Tabela 3), em comparação com os respectivos grupos sem esses resultados, em qualquer idade gestacional ou na USG próximo ao parto.

Os dois casos de gastrosquise fechada apresentaram uma razão entre o tamanho da abertura da parede abdominal/CA de zero no exame próximo ao parto. O primeiro caso apresentou o tamanho da abertura da parede abdominal de 5,7 mm nas 12 semanas (a CA não foi medida neste exame) e zero com 20 semanas de gestação, sem visualização de alças intestinais herniadas. A medida da AIIA foi de 14,8 mm com 26 semanas e 20 mm com 35 semanas. O líquido amniótico estava normal em todos os exames. Após

36 semanas e 6 dias, a paciente entrou em trabalho de parto espontâneo e foi realizada uma cesariana. Ao nascimento, a descrição foi de ausência de exteriorização intestinal, e atresia intestinal foi identificada na primeira cirurgia. Após três intervenções cirúrgicas, o bebê evoluiu com síndrome do intestino curto (27 cm de intestino delgado e 12 cm de cólon). A criança morreu aos 137 dias como resultado de choque séptico enquanto estava sob nutrição parenteral.

O segundo caso apresentou uma razão entre o tamanho da abertura da parede abdominal/CA de 0,29 com 27 semanas (primeira USG em nossa unidade) e, nessa avaliação, a AIIA media 17 mm; a AIEA estava mal visualizada e com aspecto encolhido. Com 29 semanas, a razão entre o tamanho da abertura da parede abdominal/CA era de zero e a AIIA mediu 20 mm. No último exame com 34 semanas de gestação, a AIIA permaneceu dilatada medindo 37 mm. O volume de líquido amniótico estava normal em todos os exames. A paciente entrou em trabalho de parto espontâneo com 34 semanas e 3 dias sem resposta à inibição, e uma cesariana foi realizada devido à apresentação pélvica. No nascimento, foi descrito o fechamento do anel ao redor do intestino saliente, com retração e necrose do intestino exteriorizado. A criança foi submetida a três intervenções cirúrgicas e evoluiu com síndrome do intestino curto (15 mm do intestino delgado e cólon fino).

### 5.1.6 Dilatação do estômago

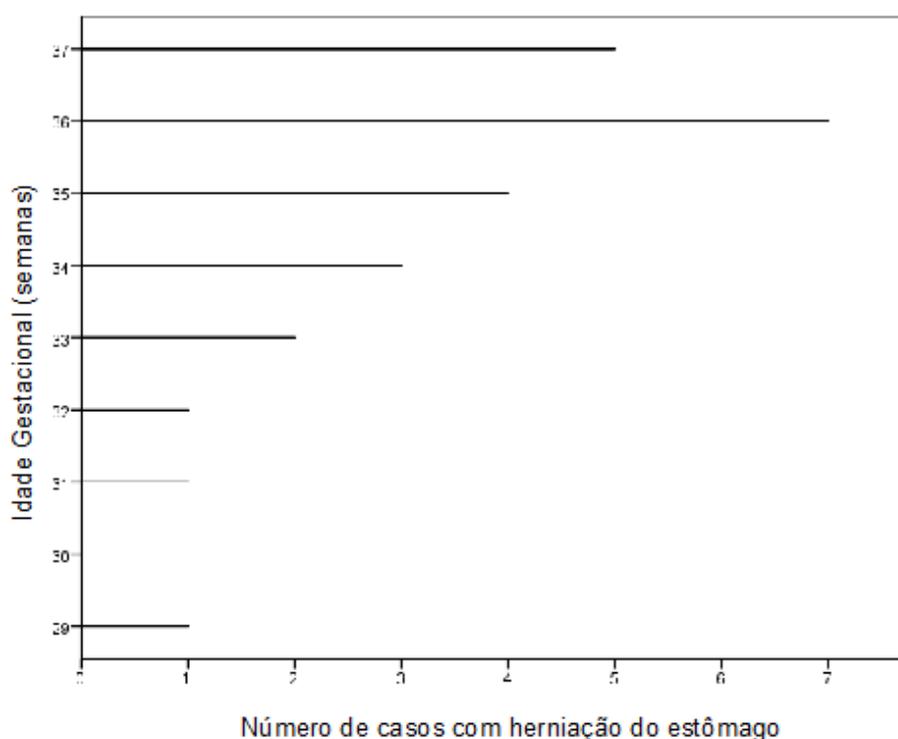
A dilatação do estômago foi medida em 110 fetos com gastrosquise e 83 destes tiveram as medidas realizadas na USG próximo ao parto.

Presença de dilatação do estômago maior que 2 DP em, pelo menos, um exame, foi identificada em 77 (70%) casos.

Nenhuma associação foi identificada com GC ( $p = 0,84$ ), mortalidade ( $p = 0,99$ ) ou morbidade (Tabela 3). Além disso, não houve associação entre dilatação do estômago  $> 2$  DP e GC ( $p = 0,70$ ), mortalidade ( $p = 0,51$ ) ou morbidade (Tabela 3) na USG próximo ao parto (43/83).

### 5.1.7 Herniação do estômago

A herniação do estômago foi identificada em 24/186 (12,9%) casos. A herniação do estômago começou a ser identificada com idade gestacional mediana de 35,85 (29,86 - 37,28 semanas) semanas de gestação (Figura 7). Não houve associação entre herniação do estômago e GC ( $p = 0,99$ ) ou mortalidade ( $p = 0,99$ ).



**Figura 7** - Gráfico apresentando o número de casos que tiveram o estômago herniado e idades gestacionais da identificação da herniação, HC-FMUSP, São Paulo, 2005-2015

Houve associação entre herniação do estômago e necessidade de silo, maior tempo em ventilação mecânica, maior TNP e maior TIH do que o grupo sem herniação do estômago (Tabela 3).

### 5.1.8 Circunferência abdominal menor do que o percentil 5

A CA foi medida em 186 fetos com gastrosquise, e 177 destes tiveram as medidas realizadas no USG próximo ao parto.

Circunferência abdominal abaixo do percentil 5 no primeiro exame de USG com  $\leq 24$  semanas de gestação foi identificada em 16/79 (20,2%) dos casos. Não houve associação entre CA abaixo do percentil 5 e GC ( $p = 0,72$ ) ou mortalidade ( $p = 0,66$ ). No exame de USG próximo ao parto, não foi identificada associação entre CA abaixo do percentil 5 ( $n = 120$ ) e GC ( $p = 0,13$ ) ou mortalidade ( $p = 0,73$ ).

Uma CA abaixo do percentil 5 no USG próximo ao parto teve associação negativa com a síndrome do intestino curto em comparação com o grupo com um percentil acima de 5 para CA (Tabela 3).

### 5.1.9 Índice de líquido amniótico

O volume de líquido amniótico foi avaliado em todas as pacientes e em todos os exames.

Oligoâmnio foi identificado em 3,8% (7/186) das gestações com 34 ( $n = 1$ ), 35 ( $n = 2$ ), 36 ( $n = 3$ ) e 37 semanas ( $n = 1$ ). Não houve associação entre oligoâmnio e GC ( $p = 0,99$ ), mortalidade ( $p = 0,59$ ) (Tabela 3) em comparação ao grupo sem oligoâmnio.

Polidrâmnio foi identificado em 5/186 (2,7%) das pacientes nas idades gestacionais 32 ( $n = 1$ ), 33 ( $n = 2$ ), 34 ( $n = 1$ ) e 36 semanas ( $n = 1$ ). Houve associação entre polidrâmnio e GC ( $p = 0,03$ ) e morbidade (aumento da taxa de necessidade de silo, Tabela 3); no entanto, não houve associação com mortalidade ( $p = 0,52$ ) em comparação com o grupo sem polidrâmnio.

### 5.1.10 Hiperecogenicidade da alça intestinal extra-abdominal

Dois casos apresentaram AIEA hiperecogênica no exame de USG (1,07%), com lúmen e parede ecogênicas. O primeiro caso apresentou intestino ecogênico com 25 semanas de gestação. A AIEA mediu 7,6 mm e a espessura da parede da AIEA era de 1 mm. O feto apresentou polidrâmnio a partir das 33 semanas e o intestino manteve a mesma aparência até o parto, que ocorreu com 35 semanas e 5 dias. Ao nascimento, foi observada atresia intestinal com necessidade de ressecção de alça. A criança recebeu alta hospitalar após 33 dias, em boas condições.

O segundo caso apresentou AIEA hiperecogênica com 33 semanas e 5 dias; a medida da AIEA era de 9,1 mm, a espessura da parede da AIEA foi de 1,5 mm e havia polidrâmnio. Na USG anterior, com 32 semanas e 5 dias, a espessura da parede da AIEA foi de 3,1 mm e a medida da AIEA foi de 13 mm com presença de polidrâmnio. Com 33 semanas e 5 dias, a paciente entrou em trabalho de parto espontâneo e foi realizada uma cesariana. Ao nascimento, havia necrose intestinal. A criança apresentou perfuração intestinal e não estava em condições clínicas para nova abordagem evoluindo para óbito por choque séptico com 27 dias de vida.

### 5.1.11 Combinação de marcadores

Para analisar a probabilidade de GC e mortalidade de acordo com o número de marcadores presentes no exame ultrassonográfico, foram considerados os 81 casos que realizaram USG na idade gestacional em que os marcadores foram mais significativos na predição de GC. Em 60 casos, nenhum marcador estava presente. Em 16 casos, pelo menos, um marcador estava presente (AIEA, n = 13; AIIA, n = 2; polidrâmnio, n = 1). Em cinco casos, dois marcadores estavam presentes (AIEA + AIIA, n = 3; AIEA + polidrâmnio, n = 2). Houve associação significativa entre o número de marcadores presentes no USG e GC ( $p < 0,001$ ), com probabilidade de 5,2% na ausência

de marcadores USG, bem como, a respectiva probabilidade e razão de chances (em relação à ausência de marcadores) de 50% e 18,3 (IC 95%: 3,83-87,64) na presença de um marcador USG, em comparação com 80% e 73,3 (IC 95%: 6,14-876), na presença de dois marcadores. Não houve associação entre o número de marcadores à USG e mortalidade ( $p = 0,096$ ).

A Tabela 5 resume a presença ou ausência de associações entre marcadores ultrassonográficos e resultado pós-natal adverso.

**Tabela 5** -Resumo da associação entre marcadores ultrassonográficos e resultados adversos em fetos com gastrosquise, HC-FMUSP, São Paulo, 2005-2015

Marcadores	Gastrosquise Complexa	Mortalidade	Morbidade
Dilatação da alça intestinal extra-abdominal (n= 18)*	Sim	Não	Sim
Dilatação da alça intestinal intra-abdominal (n= 13)**	Sim	Não	Sim
Espessura da alça intestinal extra-abdominal; > 3mm (n= 40)	Não	Não	Sim
Tamanho do defeito da parede abdominal	Não	Não	Não
Dilatação do estômago; > 2 DP (n= 77)	Não	Não	Não
Herniação do estômago (n= 24)	Não	Não	Sim
Oligoâmnio (n= 7)	Não	Não	Não
Polidrâmnio (n= 5)	Sim	Não	Sim
Circunferência abdominal < percentil 5 (n= 151)	Não	Não	Sim

\* Considerada dilatada acima de 8mm, 9mm, 10mm e 11mm com 25, 26, 27 e 28 semanas, respectivamente. \*\*Considerada dilatada acima de 12mm e 19mm com 25-30 semanas e com 30-35 semanas, respectivamente.

## 5.2 Análise contemplando o objetivo secundário - estabelecer pontos de corte para a medida da AIIA, no segundo trimestre e início do terceiro trimestre de gestação, para predição de gastrosquise complexa

A busca no banco de dados identificou 174 pacientes que preencheram os critérios de inclusão, fetos com gastrosquise isolada, nascidos vivos, com dados das medidas da AIIA entre 20-22 e 30-32 semanas de gestação. Foram encontrados 39 (22,4%) casos de gastrosquise complexa e 135 (77,6%) de gastrosquise simples. Os dados demográficos e as características das gestações dos dois grupos estão comparados na Tabela 6.

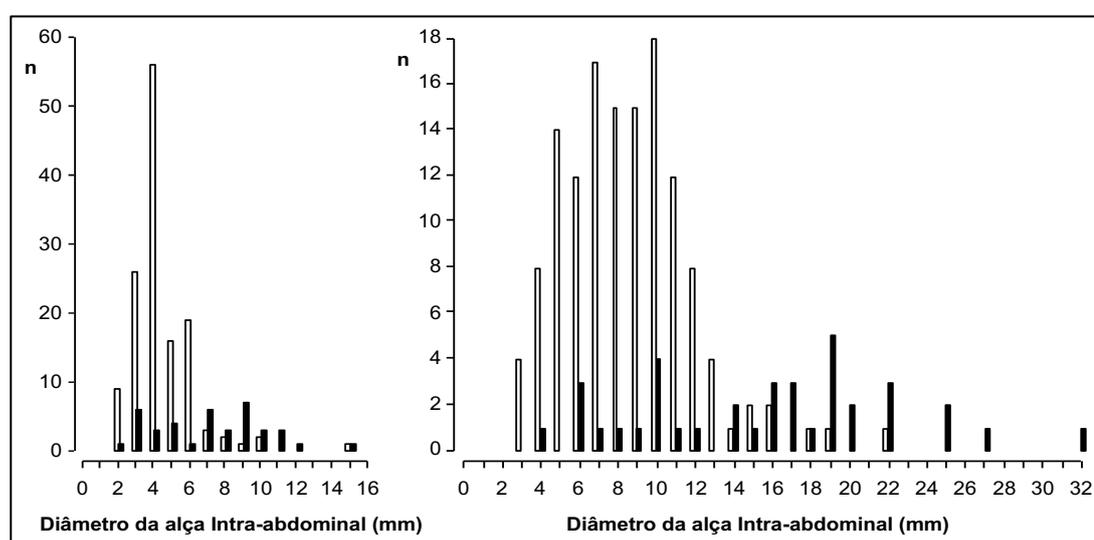
**Tabela 6** - Características maternas, gestacionais e neonatais da população estudada, HC-FMUSP, São Paulo, King's College Hospital e Medway Maritime Hospital, Reino Unido, 2005-2018

Características	Gastrosquise	
	Complexa (n=39)	Simple (n=135)
Idade materna, anos	20 (19,0-24,0)	21,0 (19,0-25,0)
Peso materno, Quilogramas	63,0 (55,0-72,0)	62,0 (56,0-71,0)
Nulípara	31 (79,5)	96 (71,1)
Alça intestinal intra-abdominal, milímetros		
20-22 semanas de gestação	7 (5-9)*	4 (3-5)
30-32 semanas de gestação	16 (10-19)*	8 (6-10)
Idade gestacional ao nascimento, semanas		
Parto < 37 semanas de gestação	28 (71,8)*	74 (54,8)
Espontâneo	21 (53,8)*	43 (31,9)
Iatrogênico	7 (17,9)	31 (23,0)
Peso ao nascimento, gramas	2240 (2041-2678)	2380 (1955-2700)
Peso ao nascimento < percentil 10	21 (53,8)	79 (58,5)
Óbito pós-natal	7 (17,9)*	5 (3,7)
<b>Complicações neonatais</b>		
Tempo internação hospitalar	105 (64-213)*	34 (28-47)
Tempo nutrição parenteral, <sup>^</sup>	71 (38-104)*	27 (22-38)
Dependente nutrição parenteral	7 (21,9)*	-
Síndrome do intestino curto	12 (37,5)*	-

Dados apresentados em: número (%) e mediana (intervalo interquartil). <sup>^</sup> excluindo os que ainda estão dependentes de nutrição parenteral; \* P <0,05.

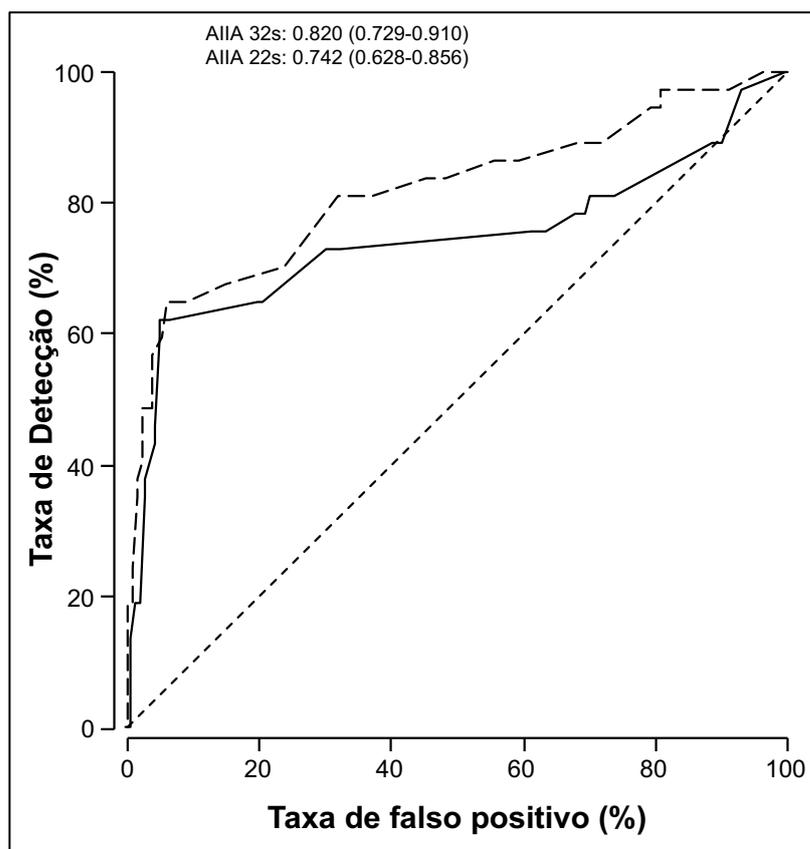
Nos casos de gastrosquise complexa, em comparação com aqueles com gastrosquise simples, houve uma maior mediana da AIIA entre 20-22 e entre 30-32 semanas de gestação, maior incidência de parto prematuro espontâneo, morte pós-natal, síndrome do intestino curto, dependência de nutrição parenteral, e maior duração de hospitalização neonatal e nutrição parenteral.

A distribuição da medida da AIIA naqueles com gastrosquise simples e complexa em 20-22 e 30-32 semanas de gestação é mostrada na Figura 8.



**Figura 8** - Distribuição das medidas da alça intestinal intra-abdominal entre 20-22 semanas (esquerda) e entre 30-32 semanas de gestação (direita) gastrosquise simples (colunas em branco) e gastrosquise complexa (colunas em preto) – São Paulo, *King's College Hospital e Medway Maritime Hospital*, Reino Unido, 2005-2018

Na Figura 9, está apresentado o gráfico da curva ROC da AIIA nos períodos de 20-24 semanas e 30-32 semanas de gestação, a AUC, no período de 20-22 semanas de gestação, foi de 0,742 (IC 95% 0,628-0,856) e o respectivo valor para 30-32 semanas foi 0,820 (IC 95% 0,729-0,910). Usando um ponto de corte da AIIA de 7 mm no intervalo de 20-22 semanas, a taxa de detecção, taxa de falso positivo, VPP e VPN para gastrosquise complexa foram 61,5%, 6,7%, 72,7% e 89,4%, respectivamente, e, no período entre 30-32 semanas, usando como ponto de corte da AIIA 14 mm, os respectivos valores foram 64,9%, 5,9%, 75,0% e 90,7%.



**Figura 9** – Gráfico da curva ROC das gastrosquises complexas pela dilatação da alça intestinal intra-abdominal no período de 20-22 semanas (linha contínua) e de 30-32 semanas de gestação (linha pontilhada), São Paulo, *King's College Hospital e Medway Maritime Hospital*, Reino Unido, 2005-2018

## **6 DISCUSSÃO**

---

## 6 DISCUSSÃO

### 6.1 Referente aos resultados do objetivo principal – marcadores ultrassonográficos associados à gastrosquise complexa no nascimento

O presente estudo mostra que marcadores ultrassonográficos nos casos de gastrosquise fetal podem predizer os casos que vão apresentar GC ao nascimento. Os marcadores com boa predição de GC foram: dilatação da AIEA, AIIA e polidrâmnio. Além disso, dilatação da AIEA, AIIA, polidrâmnio, herniação do estômago e CA abaixo do percentil 5 foram associados a parâmetros de morbidade.

Uma dilatação da AIEA  $\geq 8$ ,  $\geq 9$ ,  $\geq 10$  e  $\geq 11$ mm com 25, 26, 27 e 28 semanas, respectivamente, mostrou ser um bom preditor de GC, e foi associado à mortalidade e a um tempo de internação hospitalar mais longo. Curiosamente, em idades gestacionais mais tardias, não foram identificados bons pontos de corte. Além disso, não identificamos uma boa predição para qualquer desfecho usando como ponto de corte o valor de 25 mm para AIEA nas USG próximas ao parto, o que difere dos nossos resultados encontrados em estudo anterior<sup>19</sup> no qual identificamos associações da dilatação da AIEA com GC e morbidade. Esses achados discordantes podem ser decorrentes do maior tamanho da amostra do presente estudo. Para justificar o uso da dilatação da AIEA como um preditor de GC no início da gestação, hipotetizamos que, quando a AIEA está dilatada já no início da gestação, o dano intestinal foi previamente estabelecido com piora das condições intestinais à medida que a gravidez avança. Em contrapartida, quando a dilatação intestinal ocorre no final da gestação, pode estar relacionada a um comprometimento do desenvolvimento funcional ou a um processo de adaptação inerente ao intestino exteriorizado, com menor motilidade e estase, o que não levará, nesses casos, a um desfecho pós-natal pior. Portanto, pelos

achados do presente estudo, o período entre 25 e 28 semanas é o melhor momento de prever os casos que vão evoluir com GC usando das medidas da AIEA.

Estudos anteriores também investigaram as associações entre os marcadores ultrassonográficos e GC<sup>19,22,25,29</sup>. Nenhum desses estudos demonstrou associação entre AIEA e GC; no entanto, não houve uniformidade entre os estudos na escolha do ponto de corte da medida da AIEA utilizada ou no período gestacional da avaliação dos parâmetros ultrassonográficos. Considerando o comportamento natural da AIEA, que aumenta com a IG, utilizamos a razão O/E para identificar o melhor ponto de corte para cada idade para a predição dos resultados pós-natais, e acreditamos que essas análises possam ter influenciado nossos achados. Além disso, o achado de que houve associação entre AIEA entre 25-28 semanas, mas não quando usado ponto de corte  $\geq 25$  mm nas USG próximas ao parto, sugere que este marcador é dependente do período gestacional avaliado para a predição de GC, e associação com mortalidade e morbidade. Desta forma, apenas grandes estudos prospectivos e longitudinais avaliando o diâmetro das alças em idades gestacionais iniciais poderão esclarecer melhor essa suposição.

A dilatação da AIIA apresentou um bom valor preditivo para GC. Parece que a medida da AIIA oferece melhores predições em IG <30 semanas, em que a especificidade e o VPP atingiram 100% (Tabela 4). No entanto, considerando o pequeno número de casos com AIIA medida nas IG entre 25-30 semanas de gestação, estudos complementares seriam necessários para demonstrar a relação entre AIIA e IG na predição de GC.

A AIIA foi altamente associada à morbidade mais grave, ou seja, à síndrome do intestino curto. Recém-nascidos acometidos por essa síndrome evoluem com uma qualidade de vida ruim, desnutrição, hospitalizações frequentes, quadros de infecções de repetição e, às vezes, até com necessidade de transplante intestinal. Portanto, de acordo com estudos publicados anteriormente<sup>22,25,24</sup>, a AIIA deve ser considerada um marcador ultrassonográfico relevante para GC e morbidade.

Na avaliação do líquido amniótico, a presença de polidrâmnio foi preditiva de GC, o que está de acordo com dados publicados na meta-análise<sup>7</sup>. Esse marcador pode estar presente devido à lesão intestinal, que pode prejudicar a deglutição do líquido amniótico, levando a seu acúmulo.

As chances de GC aumentam com o número de marcadores USG preditivos (AIEA, AIIA ou polidrâmnio). Na presença de 1 ou 2 marcadores, as chances são 18,3 e 73,3 vezes maiores, respectivamente, do que na ausência de marcadores ultrassonográficos. Reconhecemos que o IC de 95% foi grande como resultado do pequeno tamanho da amostra. No entanto, a combinação desses marcadores merece mais investigação em estudos prospectivos e longitudinais com casuísticas maiores.

A espessura da parede da AIEA não esteve associada a nenhum resultado adverso. Outros estudos<sup>22,24,29</sup> também investigaram as associações entre a espessura da parede quando > 3 mm, e apenas um estudo identificou associação com maior tempo de internação hospitalar<sup>24</sup>. Portanto, presumimos que a espessura da parede da AIEA não seja um bom marcador USG em fetos com gastrosquise.

O tamanho da abertura da parede abdominal não se mostrou um marcador útil para GC, apesar de sua associação com os casos de gastrosquise fechada. Com isso, a avaliação do tamanho da abertura pode ser reservada para casos suspeitos de gastrosquise fechada, quando outros sinais estiverem presentes, como dilatação da AIIA, encolhimento do intestino extra-abdominal ou a não visualização das alças extra-abdominais.

A presença de dilatação do estômago não foi associada à GC, o que está de acordo com a maioria dos estudos<sup>7,22</sup>. Desta forma, a dilatação do estômago não deve ser usada como marcador ultrassonográfico em fetos com gastrosquise.

A ocorrência da herniação de estômago apareceu em IG tardias, o que indica que esse problema pode ocorrer devido ao aumento da tração de órgãos exteriorizados com o avançar da gestação; identificamos um tempo maior de ventilação mecânica, TNP e TIH. Portanto, é um marcador associado à morbidade. Não identificamos associação com mortalidade, conforme

demonstrado por Kanda *et al.*<sup>32</sup>; entretanto, em um estudo no qual investigamos os parâmetros da frequência cardíaca fetal em fetos com gastrosquise, a hérnia estomacal foi associada a anormalidades na cardiocografia computadorizada<sup>17</sup>. Sendo assim, a falta de associação com o OIU em nosso estudo pode ser resultado da vigilância fetal cuidadosa e do uso de cardiocografia computadorizada, que fornece informações adicionais para monitorar o bem-estar fetal.

Um estudo recente identificou associação entre CA abaixo do 5º percentil, no diagnóstico inicial de gastrosquise, e mortalidade<sup>26</sup>. Uma análise de nossos dados para o mesmo período que foi avaliado nesse estudo mostrou que não houve associação com mortalidade. Portanto, nossa opinião é que não vale a pena considerar CA abaixo do 5º percentil como marcador de GC.

Identificamos apenas dois casos de alça hipecogênica; portanto, não podemos avaliar e fazer previsões ou associações com resultados adversos. No entanto, ambos os casos exibiram outros marcadores US de GC. Identificamos apenas 1 estudo<sup>25</sup> que descreveu a presença de intestino hiperecogênico em quatro fetos com gastrosquise no terceiro trimestre de gestação, e três deles apresentaram GC. Concordamos com os autores que casos de gastrosquise fetal com alça hiperecogênica devem ser acompanhados mais de perto.

Os pontos fortes desse primeiro estudo incluem o grande tamanho da amostra e o número de marcadores USG e resultados adversos avaliados. Além disso, para a análise dos marcadores USG, consideramos a IG em que foram avaliados para definir o melhor ponto de corte para predição das comorbidades. No entanto, a natureza retrospectiva do estudo é uma limitação. Apesar de sua natureza retrospectiva, este estudo envolveu um único centro no qual todas as medidas foram obtidas e registradas durante o exame de USG como parte do protocolo de fetos com gastrosquise. Além disso, os exames de USG foram realizados por especialistas em Medicina Fetal, e a mesma equipe esteve envolvida na avaliação dos USG durante todo o período do estudo. A limitação que mais influenciou nossos achados é que

mais da metade de nossos pacientes foi encaminhada tardiamente ao nosso centro, por isso nos faltou informações sobre os marcadores USG em idades gestacionais mais precoces.

Em conclusão, AIEA, AIIA e polidrâmnio são marcadores USG preditivos de GC. Estabelecemos o período gestacional e pontos de corte para os quais esses marcadores são significativos. Estudos grandes, prospectivos e longitudinais em IG iniciais são necessários para confirmar nossos achados.

## **6.2 Referente aos resultados do objetivo secundário - estabelecer valores de cortes para a medida da dilatação da alça intra-abdominal no segundo trimestre e início do terceiro trimestre de gestação, na predição de gastrosquise complexa**

Os achados deste estudo demonstram que, em primeiro lugar, cerca de 20% dos casos de gastrosquise isolada são casos de gastrosquise complexa. Em segundo lugar, nos casos de gastrosquise complexa, em comparação com gastrosquise simples, a dilatação da AIIA tanto entre 20-22 quanto entre 30-32 semanas de gestação é maior, e em terceiro lugar: o VPP e o VPN para gastrosquise complexa ambos AIIA  $\geq 7$  mm entre 20-22 semanas e AIIA  $\geq 14$  mm entre 30-32 semanas são cerca de 75% e 90%, respectivamente. Quarto, gastrosquise complexa está associada a um risco aumentado de parto prematuro espontâneo, morte pós-natal, síndrome do intestino curto, dependência de nutrição parenteral e maior tempo em internação hospitalar e em nutrição parenteral; e, quinto, gastrosquise simples e complexa estão associadas a uma incidência muito alta de neonatos pequenos para a idade gestacional.

Nosso achado de que a medida da AIIA no período pré-natal fornece predição útil de gastrosquise complexa é consistente com os parâmetros de uma metanálise que examina o desempenho de vários achados ultrassonográficos pré-natais para predição de resultados adversos em casos de gastrosquise; no entanto, nesta metanálise, houve grande

heterogeneidade nos estudos incluídos em termos de desenho do estudo, idade gestacional na avaliação e pontos de corte usados para definir AIIA como dilatada, tornando impossível relatar predição de diferentes pontos de corte da AIIA<sup>7</sup>.

Nossos achados também são consistentes com os de três estudos recentes que descobriram que a dilatação da AIIA durante o terceiro trimestre está associada a um risco aumentado de gastrosquise complexa<sup>24,25,28</sup>. Um estudo de 94 casos usou o ponto de corte de 14 mm para prever atresia intestinal e relatou uma taxa de detecção de 57%, FPR de 25%, VPP de 29% e VPN de 91%<sup>24</sup>. Outros dois estudos de 1177 e 2008 casos usaram o ponto de corte de 19 mm para prever gastrosquise complexa; a taxa de detecção, FPR, VPP e VPN no primeiro estudo foram 50%, 9%, 47% e 92%, respectivamente<sup>25</sup>; e os valores correspondentes no segundo estudo foram 64%, 12%, 82% e 75%<sup>28</sup>. Variações entre os estudos podem, pelo menos em parte, ser consequência de diferenças na idade gestacional na medida da AIIA.

Os resultados deste estudo fornecem uma base para melhor aconselhamento dos pais em gestações com gastrosquise fetal isolada. Partindo do pressuposto de que os pontos de corte da AIIA que identificamos serão confirmados por estudos multicêntricos futuros, os pais podem ser aconselhados que, se a medida da AIIA for abaixo do ponto de corte, o risco de resultado adverso é substancialmente reduzido (VPN de cerca de 90%) e, se a medida está acima do ponto de corte, o risco de resultado adverso é substancialmente aumentado (VPP de cerca de 75%).

No período de 20-22 semanas, as medidas da AIIA podem influenciar a decisão dos pais a favor ou contra a interrupção da gravidez em países nos quais tal prática é legal. No período entre 30-32 semanas, as medidas da AIIA podem, primeiro, ajudar a preparar os pais para o desfecho esperado da gravidez, segundo, ajudar os obstetras a selecionar o centro apropriado para o parto, porque aqueles com alto risco de gastrosquise complexa devem ter o parto realizado em uma unidade terciária com um centro de cirurgia pediátrica e neonatal experiente, pois, na maioria dos casos, a ressecção intestinal é

necessária e há também uma maior incidência de parto prematuro espontâneo, complicações neonatais e síndrome do intestino curto<sup>6,34</sup> e, terceiro, ajudar a identificar gestações para estudos futuros que investiguem se intervenções pré-natais, como parto iatrogênico precoce, podem melhorar o resultado pós-natal.

Os pontos fortes de nosso estudo incluem, primeiro, a coorte relativamente grande de casos de gastrosquise, segundo, a seleção de gastrosquise complexa como medida de desfecho, que é amplamente aceita como um indicador de resultado perinatal adverso e de longo prazo, terceiro, medida da AIIA em imagens armazenadas por um operador cego para o resultado neonatal, garantindo a uniformidade da técnica, quarto, medida da AIIA com 20-22 semanas de gestação, que é a idade gestacional em que o exame de ultrassom morfológico do segundo trimestre de rotina é realizado, permitindo, assim, o aconselhamento parental a respeito do prognóstico, e com 30-32 semanas, quando as decisões são tomadas sobre o local e o momento do parto e, quinto, o uso de curvas ROC para selecionar os pontos de corte apropriados para o melhor desempenho preditivo do teste.

As limitações incluem, em primeiro lugar, o caráter retrospectivo do estudo, que foi realizado em três centros que não seguiram o mesmo protocolo de pré-natal e pós-natal, e, em segundo lugar, que esta não foi uma série consecutiva de todos os casos de gastrosquise examinados em nossa unidade de Medicina Fetal, mas apenas aquelas que resultam em nascidos vivos e com imagens ultrassonográficas disponíveis nos exames entre 20-22 e 30-32 semanas de gestação. No entanto, essas limitações não invalidam a conclusão de que a dilatação da AIIA prevê resultados adversos.

A medição da AIIA entre 20-22 ou entre 30-32 semanas de gestação é útil na predição de gastrosquise complexa. Estudos prospectivos multicêntricos são necessários para validar nossos achados e determinar se mudanças no manejo desses casos, com base nas medidas da AIIA, podem melhorar o resultado pós-natal.

## **7 CONCLUSÃO**

---

## 7 CONCLUSÃO

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

- Alça intestinal extra-abdominal, polidrâmnio e alça intestinal intra-abdominal são marcadores ultrassonográficos preditivos de gastrosquise complexa;
- Medida da alça intestinal intra-abdominal no período de 20-22 semanas e de 30-32 semanas é útil para predição de gastrosquise complexa e seus pontos de corte foram definidos.



## 8 ANEXOS

### 8.1 ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMUSP



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Relação da medida da abertura da parede abdominal dos fetos com gastrosquise e resultado pós natal.

**Pesquisador:** Maria de Lourdes Brizot

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 46005315.0.0000.0068

**Instituição Proponente:** HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.111.602

**Data da Relatoria:** 17/06/2015

##### Apresentação do Projeto:

Fetos com defeito na parede abdominal do tipo gastrosquise precisam de correção cirúrgica dessa má formação de causa desconhecida logo após o nascimento. O prognóstico é bom, entretanto, a exposição das alças intestinais ao líquido amniótico causa progressivo às alças livres. Na correção cirúrgica, a desproporção entre as vísceras e o diâmetro do abdome é o que mais dificulta o fechamento cirúrgico primário. Não há estudos na literatura, segundo informa o projeto, que relacione a medida da abertura da parede abdominal com morbidade e mortalidade pré natal e pós natal. Trata-se de estudo retrospectivo, com avaliação de dados de prontuários. Serão incluídos 200 casos de gestantes com feto único com diagnóstico de gastrosquise isolada, acompanhadas no setor de Medicina Fetal do HCFMUSP, entre janeiro de 2005 e dezembro de 2014.

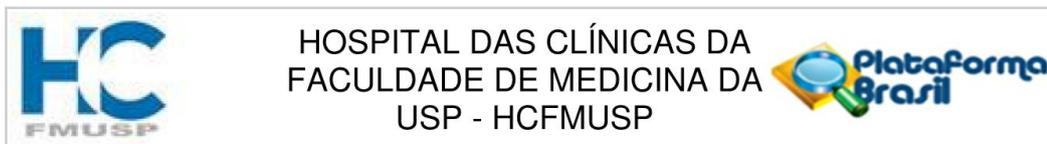
##### Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a associação da medida da abertura da parede abdominal com morbidade e mortalidade perinatal;  
avaliar a medida da abertura da parede abdominal com achados ultrassonográficos;  
avaliar a medida da abertura da parede abdominal com os resultados pós natais.

##### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

não há riscos para as gestantes, pois trata-se de estudo retrospectivo e todas já foram assistidas

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



Continuação do Parecer: 1.111.602

pelo serviço do HC.

os prontuários serão revistos por um grupo restrito de pesquisadores

o anonimato das gestantes será preservado.

não haverá benefício direto, mas a contribuição é relevante para preencher lacuna na produção científica

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Relevante, pois visa preencher lacuna na produção da área

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

incluídas aprovação pela Clínica Obstétrica e justificativa pertinente para a dispensa do consentimento livre e esclarecido.

**Recomendações:**

não há recomendações

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

não há pendências

**Situação do Parecer:**

Aprovado

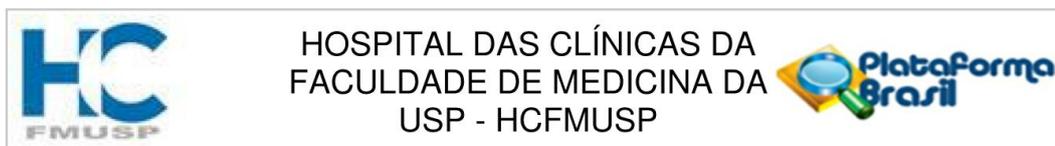
**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

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

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



Continuação do Parecer: 1.111.602

SAO PAULO, 17 de Junho de 2015

---

**Assinado por:**  
**ALFREDO JOSE MANSUR**  
**(Coordenador)**

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

## **9 REFERÊNCIAS**

---

## 9 REFERÊNCIAS

- 1 Jones AM, Isenburg J, Salemi JL, Arnold KE, Mai CT, Aggarwal D, *et al*. Increasing prevalence of gastroschisis -14 states. 1995-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Jan;65(2):23-6.
- 2 Castilla EE, Mastroiacovo P, Orioli IM. Gastroschisis: international epidemiology and public health perspectives. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2008 Aug 15; 148C(3):162-79.
- 3 Bradnock TJ, Marven S, Owen A, Johnson P, Kurinczuk JJ, Spark P, *et al*; BAPS-CASS, Gastroschisis: one year outcomes from national cohort study. *BMJ*. 2011;343:d6749.
- 4 Molik KA, Gingalewski CA, West KW, Rescorla FJ, Scherer LR, Engum SA, *et al*. Gastroschisis: a plea for risk categorization. *J Pediatr Surg*. 2001 Jan;36(1):51-5.
- 5 Lap CCMM, Brizot ML, Pistorius LR, Kramer WLMM, Teeuwen IB, Eijkemans MJ, *et al*. Outcome of isolated gastroschisis; an international study, systematic review and meta-analysis. *Early Hum Dev*. 2016;103:209-18.
- 6 Emil S. Surgical strategies in complex gastroschisis. *Semin Pediatr Surg*, 2018 Oct;27(5):309-15.
- 7 D'Antonio F, Virgone C, Rizzo G, Khalil A, Baud D, Cohen-Overbeek TE, *et al*. Prenatal risk factors and outcomes in gastroschisis: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2015 Jul;136(1):e159-69.
- 8 Arnold M. Is the incidence of gastroschisis rising in South Africa in accordance with international trends? A retrospective analysis at Pretoria Academic and Kalafong Hospitals. 1981-2001. *S Afr J Surg*. 2004 Aug;42(3):86-8.
- 9 David AL, Tan A, Curry J. Gastroschisis: sonographic diagnosis, associations, management and outcome. *Prenat Diagn*. 2008 Jul;28(7):633-44.
- 10 Kapapa M, Rieg T, Henne-Bruns D, Serra A. Risk factors for abdominal wall defects. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2019 Apr 1.
- 11 Centofanti SF, Francisco RPV, Phillippi ST, Galletta MAK, Sousa AMS, Rodrigues AS, *et al*. Maternal nutrient intake and fetal gastroschisis: a case-control study. *Am J Med Genet A*. 2019 Aug;179(8):1535-42.

- 12 Opitz JM, Feldkamp ML, Botto LD, An evolutionary and developmental biology approach to gastroschisis. *Birth Defects Res.* 2019 Apr 1;111(6):294-311.
- 13 Salinas-Torres VM, Gallardo-Blanco HL, Salinas-Torres RA, Cerda-Flores RM, Lugo-Trampe JJ, et al. Whole exome sequencing identifies multiple novel candidate genes in familial gastroschisis. *Mol Genet Genomic Med.* 2020 May;8(5):e1176.
- 14 Grossman M, Fischermann EA, German J, Sonographic findings in gastroschisis. *J Clin Ultrasound.* 1978 Jun;6(3):175-6.
- 15 Syngelaki A, Hammami A, Bower S, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH, Diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities on routine ultrasound examination at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Oct;54(4):468-76.
- 16 South AP, Stutey KM, Meinzen-Derr J. Metaanalysis of the prevalence of intrauterine fetal death in gastroschisis. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Aug;209(2):114.e1-13.
- 17 Andrade WS, Brizot ML, Miyadahira S, Osmundo Junior GS, Francisco RP, Zugaib M. Fetal gastroschisis: antepartum fetal heart rate analysis by computerized cardiotocography. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Mar;30(5):605-11.
- 18 Correia-Pinto J, Tavares ML, Baptista MJ, Henriques-Coelho T, Estevão-Costa J, Flake AW, et al. Meconium dependence of bowel damage in gastroschisis. *J Pediatr Surg.* 2002 Jan;37(1):31-5.
- 19 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.
- 20 Nick AM, Bruner JP, Moses R, Yang EY, Scott TA, Second-trimester intra-abdominal bowel dilation in fetuses with gastroschisis predicts neonatal bowel atresia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Nov;28(6):821-5.
- 21 Contro E, Fratelli N, Okoye B, Papageorgiou A, Thilaganathan B, Bhide A. Prenatal ultrasound in the prediction of bowel obstruction in infants with gastroschisis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(6):702-7.
- 22 Kuleva M, Khen-Dunlop N, Dumez Y, Ville Y, Salomon LJ. Is complex gastroschisis predictable by prenatal ultrasound? *BJOG.* 2012 Jan; 119(1):102-9.

- 23 Ghionzoli M, James CP, David AL, Shah D, Tan AW, Iskaros J, et al. Gastroschisis with intestinal atresia - predictive value of antenatal diagnosis and outcome of postnatal treatment. *J Pediatr Surg*. 2012 Feb; 47(2):322-8.
- 24 Goetzinger KR, Tuuli MG, Longman RE, Huster KM, Odibo AO, Cahill AG. Sonographic predictors of postnatal bowel atresia in fetal gastroschisis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(4):420-5.
- 25 Martillotti G, Boucoiran I, Damphousse A, Grignon A, Dubé E, Moussa A, et al. Predicting perinatal outcome from prenatal ultrasound characteristics in pregnancies complicated by gastroschisis. *Fetal Diagn Ther*. 2016;39(4):279-86.
- 26 Sinkey RG, Habli MA, South AP, Gibler WW, Burns PW, Eschenbacher MA, et al. Sonographic markers associated with adverse neonatal outcomes among fetuses with gastroschisis: an 11-year, single-center review. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Feb;214(2):275,e1-275,e7.
- 27 Robertson JA, Kimble RM, Stockton K, Sekar R. Antenatal ultrasound features in fetuses with gastroschisis and its prediction in neonatal outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2017 Feb;57(1):52-6.
- 28 Geslin D, Clermidi P, Gatibelza ME, BouSSION F, Saliou AH, Le Manac'h Dove G, et al. What prenatal ultrasound features are predictable of complex or vanishing gastroschisis? A retrospective study. *Prenat Diagn*. 2017 Feb;37(2):168-75.
- 29 Japaraj RP, Hockey R, Chan FY, Gastroschisis: can prenatal sonography predict neonatal outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(4):329-33.
- 30 Pedreira CE, Pinto FA, Pereira SP, Costa ES. Birth weight patterns by gestational age in Brazil. *An Acad Bras Cienc*. 2011;83(2):619-25.
- 31 Goldstein I, Reece EA, Yarkoni S, Wan M, Green JL, Hobbins JC. Growth of the fetal stomach in normal pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1987 Oct;70(4):641-4.
- 32 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 Dec;33(13):1302-4.
- 33 Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. *Radiology*. 1984 Aug;152(2):497-501.

- 34 Osmundo Junior GS, Mohamed SHM, Nishie EN, Tannuri ACA, Gibelli MABC, Francisco RPV, et al. Association of spontaneous labor onset with neonatal outcomes in pregnancies with fetal gastroschisis: A retrospective cohort analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(2):154-61.