

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

Gastrosquise: Diagnóstico Pré-Natal, Seguimento e Análise de Fatores Prognósticos para Óbito em Recém-Nascidos

Nome do autor: Haley Calcagnotto dos Santos

Nome do orientador: José Antônio de Azevedo Magalhães

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

2010

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Lista de símbolos e abreviaturas	5
Lista de tabelas	6
Lista de figuras	7
1. Introdução	8
2. Revisão da literatura	13
2.1 Conceito de Gastrosquise	14
2.2 Prevalência	16
2.3 Etiologia	17
2.4 Diagnóstico	18
2.4.1 Rastreio bioquímico	18
2.4.2 Diagnóstico ultrassonográfico fetal	19
2.5 Acompanhamento pré-natal	21
2.6 Tratamento	27
2.7 Prognóstico	29
3. Bibliografia	30
4. Objetivos	37
5. Considerações gerais	40
5.1 Resultados	41

5.2 Discussão	47
6. Artigo em Inglês	58
7. Anexos	84
Anexo 7.1 – Formulário para coleta de dados	85

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

>	maior
≥	maior ou igual
<	menor
≤	menor ou igual
CIUR	Crescimento intra-uterino restrito
DP	Desvio padrão
ECLAMC	Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IG	Idade gestacional
ILA	Índice de líquido amniótico
LA	Líquido amniótico
mm	Milímetros
PMDC	Programa de Monitoramento de Defeitos Congênitos
sem	Semanas
vs	Versus

LISTA DE TABELAS

Tabelas da revisão da literatura:

Tabela 1. Sinais diferenciais de Onfalocele e Gastrosquise

Tabelas do artigo:

Tabela 1: Características maternas

Tabela 2: Perfil de casos e estatísticas hospitalares

Tabela 3: Comparação de fatores obstétricos e perinatais e relação com
óbito

Tabela 4: Comparação de fatores pré-operatórios e cirúrgicos e relação com
óbito

Tabela 5: Comparação de fatores pós-operatórios em relação aos óbitos

Tabela 6: Risco ajustado de morte em recém-nascidos com gastrosquise

Tabela 7: Óbitos por período de observação

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Gastrosquise

Figura 2: Gastrosquise à esquerda

Figura 3: Gastrosquise 1º trimestre

Figura 4: Gastrosquise – alças livres em ultrassom

Figura 5: Inserção normal do cordão umbilical em feto com gastrosquise

Figura 6: Ecografia 3D – gastrosquise

Figura 7: Onfalocele

1. INTRODUÇÃO

1. Introdução

As malformações congênitas são encontradas em cerca de 3% de todos os recém-nascidos (Castilla & Orioli, 2004). No Rio Grande do Sul, onde a mortalidade infantil está em torno 12,8/1000, as malformações congênitas são a segunda causa de morte neonatal, logo abaixo das complicações da prematuridade e período perinatal. (Rio Grande do Sul – Secretaria da Saúde, 2007)

Gastrosquise é uma malformação caracterizada por um defeito de fechamento da parede abdominal associado com exteriorização de estruturas intra-abdominais, principalmente o intestino fetal. O defeito é localizado na região para-umbilical, mais comumente à direita, o cordão umbilical não apresenta alterações na sua inserção e raramente se associa a outras malformações ou síndromes genéticas, porém algumas malformações locais, como atresias ou estenoses intestinais podem ocorrer.

O principal diagnóstico diferencial é com a onfalocele que é caracterizada também por um defeito de fechamento da parede abdominal, porém é um defeito na linha média com as vísceras abdominais herniadas e geralmente cobertas por uma membrana constituída por peritônio, âmnio e geléia de Wharton, com os vasos umbilicais inseridos nessa membrana e não na parede abdominal. Este defeito, não será abordado neste trabalho devido a apresentar prognóstico e etiologia diferentes da gastrosquise.

Tabela 1 – sinais diferenciais de Onfalocele e Gastrosquise

	Gastrosquise	Onfalocele
Localização	Lateral ao cordão umbilical	Base do cordão umbilical
Cordão umbilical	Inserção normal	Inserido no defeito
Saco herniário	Não	Sim
Intestino	Atresia e estenose são comuns,	Normal em regra
Órgãos expostos	Intestino, estômago, bexiga, útero, raramente fígado	Intestino e fígado com freq.
Defeitos associados	Disrupções vasculares em 20%	75% (def. cardíacos, trissomias 18 , outras síndromes)
Desordens cromossômicas	Infrequentes	Frequentes
Idade materna	Mães jovens, alta incidência naquelas com menos de 20 anos	Idade não é risco até >35 anos (onde risco para trissomias está aumentado).

A incidência de gastrosquise tem aumentado nas últimas décadas em diversas populações, variando de 1-2 até 4-5/10.000 nascidos vivos, estando associada à baixa idade materna, especialmente abaixo de 20 anos. Outros fatores de risco estudados são tabagismo materno, uso de drogas ilícitas (maconha, cocaína), drogas vasoativas (pseudo-epinefrina presente em descongestionantes nasais), toxinas ambientais, sem, no entanto, encontrarem forte respaldo na literatura ou reprodutibilidade. (Stein 2004, Rasmussen 2008) Assim, como afirma Castilla *et al*, a busca por hipóteses avançou a um ponto em que nenhuma delas foi substancialmente comprovada com dados convincentes e reproduzidos; logo, sem hipóteses de trabalho para testar, diversos estudos foram publicados; porém, adicionando muito pouco ao conhecimento da etiologia e patogênese da gastrosquise. (Castilla 2008)

Embora inúmeros fatores de risco tenham sido propostos, é razoável sugerir que idade materna baixa mostra-se como o fator de risco mais forte, claro e reprodutivo entre os diferentes estudos. (Feldkamp, 2008)

Uma das hipóteses da etiologia deste defeito foi relatada já em 1981 por Hoyme et al, quando sugeriram que uma disrupção da porção distal da artéria onfalomesentérica direita poderia gerar uma isquemia na porção da parede abdominal em formação irrigada por esse vaso. Apesar de bem aceita, essa hipótese não explica os casos de gastrosquise à esquerda.

O papel dos fatores genéticos não está claro, apesar de podermos observar recorrência familiar, assim como a concordância em gêmeos monozigóticos. Associação com parentes de primeiro grau foi estimada em 0,5%. Embora fatores genéticos “fortes” possam influenciar em uma pequena fração de casos, a possibilidade de suscetibilidade genética ainda não descoberta permanece. (Feldkamp 2008)

A gastrosquise é um dos diagnósticos cirúrgicos neonatais mais comuns, costuma ser uma emergência neonatal com grande número de complicações pós-operatórias, mas com bom prognóstico, especialmente nos últimos anos, devido à melhora das técnicas cirúrgicas neonatais, nutrição parenteral total e a terapia intensiva neonatal.

Em países desenvolvidos, a mortalidade é baixa, apresentando sobrevida acima de 90%, com a maior parte dos óbitos ocorrendo em pacientes com grande comprometimento intestinal, sepse ou complicações a longo prazo por síndrome do intestino curto. Dados nacionais (Vilela et al 2001 e 2002) relatam uma mortalidade de 53% dos casos de gastrosquise em uma

população do nordeste do Brasil; porém estudam uma população diferente da encontrada no Rio Grande do Sul e especialmente Porto Alegre, onde há maior abrangência do pré-natal, mais opções de encaminhamento para hospitais terciários e melhores condições de transporte dos recém-nascidos com gastrosquise.

Os benefícios do diagnóstico pré-natal da gastrosquise são muitos e incluem preparo e apoio familiar, planejamento adequado do nascimento com equipes obstétrica, cirúrgica e neonatal em alerta, categorização do risco e possibilidade de desenvolver protocolos de ação.

Justifica-se assim, a realização de um estudo que avalie no nosso meio o prognóstico do achado de gastrosquise ainda intra-útero, analisando a sobrevida, a presença de patologias associadas, o acompanhamento pré-natal e as intervenções na vida pós-natal.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CONCEITO DE GASTROSQUISE

Gastrosquise é uma malformação congênita secundária a um defeito de fechamento da parede abdominal, caracterizada por herniação de vísceras abdominais através de um defeito em todas as camadas da parede abdominal, lateral à inserção do cordão umbilical. Este está normalmente inserido e o defeito não é recoberto por membrana. (Castilla 2008, Clearinghouse 2005).

O defeito apresenta em média 2 cm de extensão, sendo quase sempre pequeno o bastante para impedir a evisceração de órgãos sólidos como o baço, rins ou fígado. Órgãos como o intestino, ou aqueles bem lubrificados e que possuem uma pressão intraluminal positiva, estão presentes nas eviscerações desta malformação, que é geralmente localizada à direita, mas eventualmente observa-se o defeito à esquerda (Nichol 2008).

O termo *gastro* + *schism* (grego = abdome + separação) foi inicialmente utilizado na literatura teratológica para denominar o defeito hoje conhecido como onfalocele. Posteriormente o termo foi adequado aos defeitos observados não envolvendo o cordão umbilical.

As seis características que constam no manual do ECLAMC, que resumem e determinam a definição de malformação da parede abdominal são: (1) relação com o cordão umbilical: periumbilical, paraumbilical, supraumbilical, infraumbilical, outros (descrever); (2) lado: direito, esquerdo, bilateral, linha média; (3) extensão do defeito em cm; (4) coberto por membranas sim ou não; (5) órgão eviscerado; (6) presença de associação com malformação independente (Castilla 2008)

Na gastrosquise a incidência de anomalias associadas está entre 10 e 20% e a maior parte delas está localizada no trato gastrointestinal. As mais comuns são atresia ou estenose intestinal, outras alterações associadas incluem criptorquidia, divertículo de Meckel e duplicação intestinal. Raramente associada a outras malformações graves ou síndromes genéticas e alterações cromossômicas. (LedBetter 2006; Nichol 2008)



Figura 1 gastrosquise



Figura 2 gastrosquise à esq

Ao exame ultrassonográfico durante o pré-natal os órgãos esviscerados incluem mais comumente intestino delgado, mas também podem incluir intestino grosso e o estômago. Raramente, outros órgãos como fígado, rim, trompas podem estar envolvidos. (Nichol 2008)

2.2 PREVALÊNCIA

A taxa de prevalência de gastrosquise tem aumentado progressivamente em todas as regiões do mundo, costumava ser de 1:50.000 nascimentos próximo a década de 60, quando iniciaram-se os programas de vigilância e coletas de dados sobre malformações ao nascimento no mundo, e tem aumentado desde então, chegando a cerca de 10 a 20 vezes em várias populações.

Hoje apresenta taxas de 1-2 a 4-5 por 10.000 dependendo a população em estudo. Segundo dados do ECLAMC a prevalência na América do Sul é de 2,9:10.000. (Castilla 2008, Santiago Munoz, 2007). A taxa para Porto Alegre entre os anos de 2000 e 2004 foi de 4,53/10.000 nascidos vivos e para o HCPA de 5,42/10.000 nascidos vivos (99%IC e uma taxa de prevalência de 0,84), dados do Programa de Monitoramento de Defeitos Congênitos do HCPA (PMDC).

2.3 ETIOLOGIA

A parede abdominal é formada pelo invaginamento das dobras embrionárias cranial, caudal e duas dobras laterais, mudando o disco embrionário trilaminar para a forma curvilínea da posição fetal. Enquanto a parede abdominal é formada, o rápido crescimento do trato intestinal leva à migração deste para fora da cavidade abdominal através do anel umbilical para dentro do cordão umbilical durante a sexta semana fetal retornando após a 10ª semana (12ª semana de amenorréia).

Uma das hipóteses mais aceitas é que a gastrosquise seja resultado de uma injúria isquêmica no desenvolvimento da parede abdominal. A área paraumbilical direita é uma área em risco porque ocorre uma importante transição vascular na irrigação desta região entre a 5ª e 8ª semana da embriogênese: a involução da veia umbilical direita e a transição nutricional para a artéria onfalomesentérica direita. Se ocorrer alguma disrupção embrionária de algum destes vasos ou houver desencontro no tempo desta transição vascular, então um defeito de parede abdominal pode ocorrer em consequência da isquemia gerada na parede. (Lammer 2008, Ledbetter 2006, Hoyme 1981). Ambos os mecanismos envolvem controle de angionênese primariamente, mas também apoptose e migração celular, processos essenciais da remodelação vascular.

A etiologia e a fisiopatologia da gastrosquise ainda não estão completamente estabelecidas, uma razão para isso é a falta de conhecimento preciso da formação e fusão normal da parede ventral embrionária, ao contrário, por exemplo, do tubo neural cujas forças e mecanismos envolvidos nestes processos já foram estudados de forma mais extensiva. (Sadler 2008)

Além disso, a identificação de modelos animais experimentais apropriados para gastrosquise humana ainda deixa muita confusão na literatura. Alguns genes e rotas metabólicas, especialmente relacionadas com vasculogênese, têm sido estudados para se achar modelos patogênicos para gastrosquise, um exemplo são os genes da óxido nítrico sintetase 3 (NOS3) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), ambos envolvidos na rota da NOS endotelial que apresenta uma relação importante com a vasculogênese, o que sugere que alterações nessa rota por exposições ambientais ou por variações genéticas podem representar um modelo patogênico para gastrosquise. (Lammer 2008)

2.4DIAGNÓSTICO

2.4.1 RASTREIO BIOQUÍMICO

A alfa-feto proteína (AFP) é uma glicoproteína inicialmente produzida no saco de Yolk e subsequentemente pelo trato gastrointestinal (TGI) e fígado fetal. O exato papel que ela desempenha é desconhecido e não caracteriza uma proteína essencial à sobrevivência fetal, pois há relatos de fetos normais que não produzem AFP. Essa proteína passa pelos glomérulos intacta e é reabsorvida no túbulos renais. Normalmente apenas pequenas quantidades são eliminadas na urina e detectadas no líquido amniótico (LA), e daí para circulação materna.

Os valores de AFP são crescentes na circulação materna até a 32^a semana de gestação, e tendem a estar elevados devido ao contato direto das alças com o LA, e estes valores são mais elevados do que em casos de onfalocele, nos quais a membrana funciona como uma barreira à passagem da AFP para o LA. (Nyberg 2003)

2.4.2 DIAGNÓSTICO ULTRASSONOGRÁFICO FETAL

A maior parte dos casos de defeito de parede abdominal, incluindo gastrosquise, são diagnosticados no exame ultrassonográfico morfológico de “rotina” entre 18 e 22 semanas de gestação. Um defeito de parede abdominal geralmente não pode ser diagnosticado com exatidão antes de 12 semanas de gestação devido à herniação fisiológica do intestino que só regride ao final do 1º trimestre. (Nichol 2008)



Figura 3 Gastrosquise 1º trimestre

As seguintes características são encontradas nos exames: defeito da parede abdominal localizado lateral à inserção do cordão umbilical, o qual está normalmente inserido; conteúdo abdominal flutuando no LA, sem membrana recobrimo as estruturas que, na maior parte dos casos, são alças de intestino delgado, intestino grosso, estômago, ocasionalmente, apêndice vermiforme, trompas de falópio e ovário e porções do trato genitourinário. (Nyberg 2003,

Nichol 2008). Em poucos casos o fígado estará exposto e, de acordo com alguns autores (Nyberg 2003), pode-se até questionar o diagnóstico de gastrosquise, sugerindo outro defeito de fechamento de parede abdominal.



Figura 4 Gastrosquise – alças livres em ultrassom



Figura 5 - Inserção normal do cordão umbilical em feto com gastrosquise



Figura 6 Ecografia 3D - gastrosquise

O diagnóstico diferencial de uma suspeita ecográfica de gastrosquise inclui a onfalocele e outros defeitos de parede abdominal. A onfalocele é caracterizada por extrusão do conteúdo abdominal através da inserção do cordão umbilical com uma membrana recobrimdo o conteúdo abdominal. O achado raro de uma onfalocele rota dificulta o diagnóstico diferencial. A correta identificação é importante dado o alto risco de anomalias cromossômicas e outras malformações associadas à onfalocele.



Figura 7 onfalocele

Outros diagnósticos diferenciais que devem ser incluídos são complexo membros-parede abdominal (*Limb Body Wall Complex – LBWC*) e extrofia de

cloaca. *LBWC* apresenta defeito da parede abdominal, com evisceração de múltiplos órgãos, incluindo o fígado, defeitos craniais com ou sem defeitos de extremidades e escoliose, associado a isso há a falta do cordão umbilical livre no líquido amniótico. Extrofia de cloaca é um defeito infraumbilical associado a não visualização da bexiga. (Nyberg 2003, Nichol 2008)

2.5 Acompanhamento Pré-natal

Segundo Hunter, citando outros autores, nascimentos prematuros e restrição de crescimento intra-uterino são esperados em gestações com gastrosquise. Supõe-se que um dos motivos para isso seja a perda de nutrientes através do intestino exposto, porém outros autores reforçam que baixo peso ao nascimento e parto prematuro são comuns em gestações com idade materna abaixo dos 20 anos.

Interrupção precoce normalmente acontece por alteração no bem-estar fetal. Acompanhamento ultrassonográfico após 28 semanas e cardiotocografia após 32 semanas são recomendadas para reduzir o risco de complicações intra-uterinas e estabelecer o melhor momento para o nascimento. (Murphy 2007, Hunter 2008).

No setor de Medicina Fetal do HCPA possuímos o seguinte fluxograma: as gestantes são encaminhadas ao nosso serviço após o achado de alteração ecográfica durante o pré-natal; no HCPA é realizada ecografia morfológica detalhada para confirmação do diagnóstico e identificação de anormalidades associadas; após são encaminhadas para realização de ecocardiograma fetal; não é rotina a realização de amniocentese e cariótipo fetal na ausência de outras malformações. O seguimento acontece a cada 3 semanas com ultrassom para avaliação de crescimento fetal e procura de complicações como obstrução intestinal. Em casos de oligodramnia ou restrição de crescimento intra-uterino (RCIU) indica-se avaliação do bem-estar fetal. As interrupções prematuras são indicadas apenas quando há indicação obstétrica.

Com relação a anormalidades no exame de ultrassom, há controvérsia se achados como dilatação do estômago fetal, dilatação de alças intestinais e aumento da ecogenicidade do intestino predizem ou não prognóstico de fetos com gastrosquise (Munoz, 2007, Nyberg 2003, Hunter 2008). Oligodrâmnio chega a estar presente em 36% das gestações acometidas e está associado com alterações de bem-estar fetal e maior taxa de complicações intestinais.

Trabalho de parto, na presença ou não de ruptura de membranas não parece aumentar a morbidade ou mortalidade de fetos acometidos e não há evidência de que cesariana tenha benefícios. Entretanto um número elevado de trabalhos de parto em gestantes com gastrosquise acaba em cesariana por alteração na vitalidade fetal.

Há estudos conflitantes sobre cesariana eletiva pré-termo para prevenção de complicações pós-operatórias, Gelas em 2008, analisando 69 casos e comparando interrupção eletiva com 35 semanas, não encontrou diferença na duração de NPT, mortalidade ou tempo para alta, apenas menor formação de alterações inflamatórias nas alças e menor taxa de re-intervenções. Outros trabalhos sugerem uma avaliação criteriosa após a 28ª semana de gestação e interrupção quando diagnosticada alguma alteração. (Logghe 2005, Jager 2007, Reigstad 2010).

A justificativa para retirada prematura de fetos vem de modelos animais (Nichol 2008, Santos 2003, Ashrafi 2008, Gandara 2008) que demonstram que o intestino eviscerado sofre alterações que resultam em encurtamento de alças, atraso da maturação do plexo entérico, espessamento da camada serosa e depósito de fibrina sobre as alças. Alguns destes estudos ainda

sugerem que a troca do líquido amniótico possa diminuir as agressões sofridas pelas alças através da remoção ou diluição de produtos de degradação suspensos no líquido amniótico.

Os estudos em humanos sobre troca ou diluição de LA são poucos e sem metodologia definida (Lee 2008, Nichol 2008). Discute-se a quantidade líquido a infundir/remover para diluir o líquido amniótico, melhor método de troca do líquido, idade gestacional para iniciar estes procedimentos, periodicidade, além dos riscos de infecção associados, assim, deixando essa questão ainda em aberto e com inúmeros obstáculos. (Nichol 2008, Nyberg 2003, Middrio 2008). Dessa forma, a tendência atual dos estudos em países desenvolvidos, a fim de evitar o dano às alças e diminuir a morbidade da gastrosquise, foca-se em interromper a gestação mais precocemente ou identificar achados que indiquem intervenção.

2.6 Tratamento

Uma das grandes complicações do fechamento da gastrosquise é a desproporção visceral-abdominal, ou seja, a cavidade abdominal é pequena demais para permitir um fechamento primário da parede abdominal sem comprometer a função gastrointestinal e pulmonar.

O desenvolvimento do silo foi um passo decisivo no manejo da gastrosquise, consiste em bolsa de PVC ou silicone estéril, que evita a perda de calor e líquidos, e progressivamente as alças e o conteúdo exteriorizado são colocadas para dentro da cavidade abdominal até fechamento da parede abdominal em torno de 5 a 10 dias.

Numerosos estudos na última década focaram na medida e manejo da pressão abdominal e seu impacto na perfusão intestinal, função e fechamento da parede. Valores acima de 20 mmhg impedem o fluxo capilar para o intestino. Quando a pressão excede esse valor, a diurese diminui assim como a perfusão renal e visceral, desenvolvendo a síndrome compartimental abdominal (Ledbetter 2006, Nichool 2008).

O fechamento primário tem como objetivo minimizar a contaminação bacteriana das alças, sepse, hipotermia e alterações metabólicas. Porém, o tratamento ideal (primário ou em estágios) ainda não está estabelecido. Lobo et al em 2010 analisaram 37 casos de gastrosquise, não foram observadas diferenças na taxa de mortalidade, entretanto pacientes submetidos à colocação de silo apresentaram maior tempo de ventilação mecânica e maior necessidade de reposição volêmica. Resultados que se repetem em outros trabalhos (Gelas 2008, Reigstad 2010).

Há consenso sobre a urgência do reparo cirúrgico, independente da técnica a ser utilizada, porém não há consenso exato sobre o intervalo parto-cirurgia que pode acarretar risco ao recém-nascido, Vilela, em 2002, relata que intervalos maiores que 4 horas estão associados com maior mortalidade, já um estudo canadense (Skarsgard et al 2008) não demonstra alteração na taxa de mortalidade em pacientes operados até 6 horas de vida comparando com aqueles encaminhados para reparo tardio. No sentido de diminuir ainda mais esse intervalo Ledbetter et al descrevem possibilidades com reparo primário ainda na sala de parto.

2.7 Prognóstico

Em países desenvolvidos, a mortalidade é baixa, chegando a mais de 90% de sobrevivência, com a maior parte dos óbitos ocorrendo em pacientes com grande comprometimento intestinal, sepse e complicações por síndrome do intestino curto. Dados nacionais (Vilela et al 2001 e 2002) relatam uma mortalidade de 53% ao analisarem os casos de gastrosquise em uma população do nordeste do Brasil. Atualmente a taxa de mortalidade apresentada nos países em desenvolvimento é comparável às taxas apresentadas nas décadas de 60 e 70 em países desenvolvidos (Nichol 2008).

Recém-nascidos com gastrosquise universalmente apresentam algum grau de disfunção intestinal que requer nutrição parenteral e hospitalização prolongada. Dados da literatura descrevem uma média de tempo em NPT de 20 a 23 dias e hospitalização de 40 a 42 dias. (Nichol 2008)

Estudos recentes avaliam os casos de gastrosquise em duas categorias distintas: Gastrosquise complexa e simples. A complexa é definida pela presença de anomalias gastrointestinais ao nascimento como atresia, perfuração, necrose ou volvo, e gastrosquise simples não ocorrem estas alterações descritas. (Molik 2001, Arnol 2007)

Aqueles casos classificados como gastrosquise complexa apresentam com mais frequência alterações cardíacas, pulmonares, infecções, maior tempo de internação, maior custo de hospitalização e mortalidade.

Lao et al em 2010 analisou 2490 casos de gastrosquise, com uma taxa de mortalidade de 3,6%, e os fatores que foram significativos para óbito foram ressecção de intestino grosso, anomalias congênitas circulatórias e pulmonares e sepse bacteriana.

3. Bibliografia

3. Bibliografia

1. Stein N, Zandoná D, Calcagnotto H, Costa E, Santos RQ, Leite JCL. Fatores de Risco para Gastrosquise: Revisão da Literatura. *Femina* 2004; 32 (3): 211-217.
2. Curry JL, McKinney P, Thornton JG, Stringer MD. The Aetiology of Gastroschisis. *BJOG* 2000; 107: 1339-46.
3. Hoyme HE, Higginbottom MC, Jones KL. The Vascular Pathogenesis of Gastroschisis: Intra-uterine Interruption of the Omphalomesenteric artery. *J Pediatr* 1981; 98: 228-31.
4. Ledbetter DJ. Gastroschisis and Omphalocele. *Surg Clin N Am* 2006; 86: 249-260.
5. Drewet M, Michailidis GD, Burge D. The Perinatal Management of Gastroschisis. *Early Human Dev* 2006; 82: 305-12.
6. Santiago-Munoz P, McIntire DD, Barber RG, Megison SM, Twicler DM, Dashe JS. Outcomes of Pregnancies With Fetal Gastroschisis. *Obstetrics & Gynecology* 2007; 110 (3): 663-68.
7. Vilela PC, Amorim MMR, Neto GHF, Santos LC, Santos RVH, Correia C. Fatores Prognósticos para Óbito em Recém-Nacidos com Gastrosquise. *Acta Cir Bras* 2002; 17 (supl 1): 17-20.
8. Arnold MA, Chang DC, Nabaweesi R, Colombani PM, Bathurst MA, Mon KS et al. Risk stratification of 4344 patients with gastroschisis into simple and complex categories. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 1520-25.

9. Lao OB, Larison C, Garrison MM, Waldhausen JHT, Goldin AB. Outcomes in Neonates with Gastroschis in US Children's Hospitals. *Am J Perinatol* 2010; 27(1):97-101.
10. Ashrafi M, Hosseinpour M, Farid M, Sanei MH. Evaluation of diluted amniotic fluid effects on histological changes of intestine of rabbit fetus with gastroschisis. *Pediatr Surg Int* 2008; 24: 421-424.
11. Ledbetter DJ. Gastroschisis and omphalocele. *Surg Clin N Am* 2006; 86: 249-260.
12. Nichol PF, Byrne JLBB, Dodgion C, Saijoh Y. Clinical considerations in gastroschisis: Incremental advances against a congenital anomaly with severe secondary effects. *Am J Med Genet* 2008; 148C: 231-240.
13. Gelas T, Gorduza D, Devonec S, Gaucherand P, Downham E, Claris O et al. Scheduled preterm delivery for gastroschisis improves postoperative outcome. *Pediatr Surg Int* 2008; 24: 1023-29.
14. Molik KA, Gingalewski CA, West KW, Rescorla FJ, Scherer LR, Engum SA et al. Gastroschisis: A plea for risk categorization. *J Pediatr Surg* 2001; 36 (1): 51-55.
15. Logghe HL, Mason GC, Thornton JG, Stringer MD. A randomized controlled trial of elective preterm delivery of fetuses with gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 1726-31.

16. Arnold MA, Chang DC, Nabaweesi R, Colombani PM, Fischer AC, Lau HT et al. Development and validation of a risk stratification index to predict death in gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 950-56.
17. Chang DC, Salazar-Osuna JH, Choo SS, Arnold MA, Colombani PM, Abdullah F. Benchmarking the quality of care of infants with low-risk gastroschisis using a novel risk stratification index. *J Surg* 2010; 147: 766-71.
18. Tan KBL, Tan KH, Chew SK, Yeo GSH. Gastroschisis and omphalocele in Singapore: a ten-year series from 1993 to 2002. *Singapore Med J* 2008; 49 (1): 31-36.
19. Lobo JD, Kim AC, Davis RP, Segura BJ, Alpert H, Teitelbaum DH et al. No free ride? The hidden costs of delayed operative management using a spring-loaded silo for gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 1426-32.
20. Reigstad I, Reigstad H, Kiserud T, Berstad T. Preterm elective caesarean section and early enteral feeding in gastroschisis. *Acta Pediatr* 2010; 1-4.
21. Amorim MMR, Vilela PC, Santos LC, Neto GHF, Lippo AM, Marques M. Gastrosquise: Diagnóstico pré-natal x prognóstico neonatal. *RBGO* 2000; 22(4): 191-99.
22. Wada M, Kato T, Hayashi Y, Selvaggi G, Mittal N, Thompson J et al. Intestinal transplantation for short bowel syndrome secondary to gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 1841-45.

- 23.Santos MM, Tannuri U, Maksoud JG. Alterations of enteric nerve plexus in experimental gastroschisis: is there a delay in the maturation? *J Pediatr Surg* 2003; 38 (10): 1506-511.
- 24.Williams T. Animal models of ventral body wall closure defects: a personal perspective on gastroschisis. *Am J Med Genet* 2008; 148C: 186-91.
- 25.Byrne JLB, Feldkamp ML. Seven-week embryo with gastroschisis, multiple anomalies and physiologic hernia suggests early onset of gastroschisis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008; 82: 236-238.
- 26.Opitz JM, Pysher TJ. Invited editorial comment: Further reflections on gastroschisis. *Am J Med Genet* 2008; 148C: 192-98.
- 27.Vilela PC, Amorim MMR, et al. Risk Factors for Adverse Outcome of Newborns with gastroschisis in a Brazilian Hospital. *J Ped Surg* 2001; 36: 559-564.
- 28.Rasmussen SA, Frías JL. Non–genetic risk factors for gastroschisis. *Am J Med Genet* 2008; 148C: 199-212.
- 29.Sadler TW, Feldkamp ML. The embryology of body wall closure: relevance to gastroschisis and other ventral body wall defects. *Am J Med Genet* 2008; 148C: 180-85.
- 30.Castilla EE, Mastroiacovo P, Orioli IM. Gastroschisis: International epidemiology and public health perspectives. *Am J Med Genet* 2008; 148C: 162-79.

31. Hunter AGW, Stevenson RE. Gastroschisis: clinical presentation and associations. . Am J Med Genet 2008; 148C: 219-30.
32. Feldkamp ML, Botto LD. Developing a research and public health agenda for gastroschisis: how do we bridge the gap between what is know and what is not? Am J Med Genet 2008; 148C: 155-61.
33. Vilela PC, Amorim MMR, Neto GHF, Santos LC, Santos RVH, Correia C. Fatores prognósticos para óbito em recém-nascidos com gastrosquise. Acta Cir Bras 2001; 17(supl 1): 17-20.
34. Machado IN, Armond SC, Melo IG, Cabral ACV. Conduta obstétrica nas anomalias fetais: revisão de literatura. www.boasaude.com
35. Murphy FL, Mazlan TA, Tarheen F, Corbally MT, Puri P. Gastroschisis and exomphalos in Ireland 1998-2004. Does antenatal diagnosis impact on outcome? Pediatr Surg Int 2007; 23: 1059-63.
36. Lamer EJ, Iovannisci DM, Tom L, Schultz K, Shaw GM. Gastroschisis: A gene-environment model involving the VEGF-NOS3 pathway. Am J Med Genet 2008; 148C: 213-18.
37. Werler MM, Mitchell AA, Moore CA, Honein MA. Is there epidemiologic evidence to support vascular disruption as a pathogenesis of gastroschisis? National Birth Defects Prevention Study. Am J Med Genet A 2009; 149A(7):1399-406.
38. Gandara CAT, Araújo ES, Motta UIC. Chicken embryo as an experimental model for the study of gastroschisis. Acta Cir Bras.[serial

on the Internet] 2008 May-June;23(3). Available from URL:
<http://www.scielo.br/acb>

39. Midrio P, Stefanutti G, Mussap M, et al. Amnioexchange for fetuses with gastroschisis: is it effective? *J Pediatr Surg* 2007; 42, 777-782
40. Hertzberg BS, Nyberg DA, Neilsen IR: Ventral Wall Defects, in Nyberg DA, McGahan JP, Pretorius DH, Pilu G (Eds): *Diagnostic Imaging of Fetal Anomalies*. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2003, pp 507-528
41. Jager LC, Heij HA. Factors determining outcome in Gastroschisis: clinical experience over 18 years. *Pediatr Surg Int* 2007;23:731-736.
42. Nichol PF, Byrne JLBB, Dodgion C, Saijoh Y. Clinical Considerations in Gastroschisis: Incremental Advances Against a Congenital Anomaly With Severe Secondary Effects. *Am J Med Genet* 2008 148c:231-240.
43. Skarsgard ED, Claydon J, Bouchard S, Kim PCW, Lee SK, Laberge JM et al. Canadian Pediatric Surgical Network: a population-based pediatric surgery network and database for analyzing surgical birth defects. The first 100 cases of gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2008; 43:30-34.
44. Lao OB, Healey PJ, Perkins JD, Horslen S, Reyes JD, Goldin AB. Outcomes in children after intestinal transplant. *Pediatrics* 2010; 125(3): 550-58.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo principal

- Analisar fatores prognósticos para óbito dos casos de gastrosquise desde 1992 a agosto 2009 acompanhados pela equipe de Medicina fetal do HCPA e também aqueles transferidos para o HCPA após o nascimento para tratamento definitivo.

4.2 Objetivos secundários

- Identificar fatores de risco pré-natais associados com pior prognóstico para os casos.
- Identificar fatores de risco pós-natais associados com pior prognóstico para os casos.
- Comparar prognóstico de casos com diagnóstico pré-natal com aqueles cujo diagnóstico foi realizado ao nascimento.
- Comparar casos com diagnóstico pré-natal e acompanhados em nosso serviço com aqueles com nascimento no HCPA mas pré-natal em outros serviços.
- Comparar casos com diagnóstico pré-natal e acompanhados em nosso serviço com casos transferidos para o HCPA após o nascimento.
- Identificar marcadores ultrassonográficos pré-natais associados com pior prognóstico para os casos.

MATERIAL E MÉTODOS

Delineamento:

- Coorte retrospectiva

População:

- Todas as gestações complicadas com gastrosquise fetal com nascimento no HCPA ou transferidas após o nascimento para tratamento definitivo no período de 01 de janeiro de 1992 até de agosto de 2009.
- Excluídos casos de onfalocele
- Todos os casos com diagnóstico pré-natal foram confirmados no período neonatal.
- Dados serão pesquisados no serviço de arquivo médico do HCPA e também nos registros da equipe de Medicina Fetal, como informações do nascimento (peso fetal, escore de APGAR, via de parto, entre outras), notas cirúrgicas, dados de ultrassonografia e de acompanhamento pré-natal.
- Todos recém-nascidos (RNs) com gastrosquise foram manejados na unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal do HCPA e todas as cirurgias realizadas pela equipe de cirurgia pediátrica do HCPA.
- IG definida por eco precoce quando disponível ou pelo capurro.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram digitados os dados no programa Excel e posteriormente exportados para o programa PASW v.18.0 para análise estatística. Foram descritas as variáveis quantitativas pela média e desvio padrão quando a sua distribuição foi simétrica ou mediana e intervalo interquartil quando assimétricas. Foram descritas as variáveis categóricas pela frequência absoluta e frequência relativa percentual e comparadas pelo teste de Qui-quadrado com correção de Yates ou teste Exato de Fisher. Foram comparadas as variáveis quantitativas com distribuição simétrica pelo teste t de Student para amostras independentes e aquelas com distribuição assimétrica pelo teste de Mann-Whitney. Foi realizada uma análise de Regressão de Poisson com variância Robusta para verificar a associação com o desfecho dos fatores em estudo (através do risco relativo), ajustada para potenciais fatores de confusão. Foi considerado um nível de significância de 5%.

5. CONSIDERAÇÕES GERAIS

5.1 Resultados

Foram totalizados 70 casos de gastrosquise registrados desde 1992 até agosto de 2009. Destes foram coletados dados de 67 RNs operados pela equipe de cirurgia pediátrica e atendidos na UTI neonatal do HCPA (Tabela1).

A média da idade materna foi 21,1 anos e 58,5% eram primigestas. Apenas 9 (12,9%) mães eram tabagistas, 26 (31,1%) negam tabagismo, porém este dado não estava disponível em 35 casos (50%). Demais dados maternos na tabela 1.

Gastrosquise foi diagnosticada no pré-natal em 41 casos (77,4% dos casos válidos), destes realizaram acompanhamento pré-natal no HCPA 32 pacientes. Do total de nascimentos, 51 casos (72,86%) ocorreram no HCPA.

Na amostra, 56,3% eram do sexo feminino (36 de 64 casos). Com relação à lateralidade do defeito, somente em 26 casos havia descrição, destes em apenas 4 pacientes o defeito estava localizado à esquerda.

A via de parto foi vaginal em 19,7% casos. A média de idade gestacional ao nascimento foi de 36,4 sem ($\pm 1,87$), e 50,8% dos pacientes nasceram com menos de 37 semanas de idade gestacional (IG). A média de peso ao nascimento foi de 2,3 kg (± 463 g). (Tabela 2)

Anomalias associadas (exceto anomalias intestinais) foram encontradas em 15 pacientes incluindo criptorquidia ($n = 2$), sequência de Polland ($n = 1$), hidronefrose bilateral ($n = 2$), pielectasia renal ($n = 1$), megabexiga ($n = 1$), hérnia inguinal ($n = 2$), ausência e hipoplasia de falanges ($n = 1$), hipoplasia de diafragma ($n = 1$), malformações do sistema osteomuscular ($n = 1$), luxação

congenita de quadril ($n = 1$), polegar incluso ($n = 1$) e divertículo de Meckel ($n = 1$).

Quinze pacientes apresentaram comprometimento intestinal, 4 casos com má-rotação ou não rotação intestinal e 11 casos com atresia ou estenose intestinal (4 atresias de cólon, 5 intestino delgado).

Ao observarmos os órgãos eviscerados, 29,8% dos pacientes apresentavam somente alças intestinais expostas; outros órgãos herniados incluíam estômago (47,1%), fígado (4,3%), útero (1,4%), trompas uterinas (7,14%), ovário (1,4%), bexiga (10%), testículo (1,4%).

Reparo primário foi realizado com sucesso em 51 pacientes (77,28%) destes, 13 casos (25,5%) necessitaram de reintervenção por complicações pós-operatórias; e em 15 recém-nascidos (22,4%) foi aplicado o silo, destes somente 1 (6,7%) foi submetido à reintervenção por complicação pós-operatória.

A mediana do tempo de ventilação mecânica foi de 5 dias (intervalo interquartil 4 – 8). A mediana do tempo para intervenção cirúrgica foi de 3 horas (2 – 8) com um tempo máximo de 36 horas para realização da cirurgia.

A mediana do tempo internação foi de 33 dias (24 – 41) com tempo máximo de internação de 180 dias. A mediana do tempo de nutrição parenteral total (NPT) foi de 25 dias (intervalo interquartil de 18 a 37 dias).

A taxa geral de mortalidade foi de 26,9%, 18 casos de 67 recém-nascidos com gastrosquise (IC95%:17,3%-38,4%).

Em apenas 26 casos havia descrição do lado da parede abdominal em que estava localizado o defeito, destes apenas em 4 pacientes o defeito estava

localizado à esquerda, porém a mortalidade neste grupo foi de 75% ($P=0,072$ - tendência a significância estatística).

Quando analisada a idade gestacional no nascimento, o grupo que foi a óbito apresentou uma média significativamente menor do que o grupo de sobreviventes, sendo 35,5 ($\pm 2,1$) semanas e 36,8 ($\pm 1,7$) semanas, respectivamente ($P=0,015$).

A média de peso ao nascimento também foi significativamente menor no grupo que foi a óbito, 2010g ($\pm 422,1$) vs 2426,6 g ($\pm 428,8$) no grupo de sobreviventes ($p=0,001$). A tabela 3 descreve outros fatores obstétricos e perinatais e sua associação com óbito fetal.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o tipo de parto e o local de nascimento com relação aos pacientes que foram a óbito e aqueles que sobreviveram (tabela 3).

Realizaram acompanhamento pré-natal no HCPA 32 pacientes (51,6%), todos nasceram no HCPA e foram a óbito 10 casos (31,2%), comparando-se com 18,6% de óbito no grupo de pacientes que não realizou pré-natal no HCPA, esta diferença não foi significativa ($p = 0,413$). Nestes grupos, também não foram significativas diferenças de escores de APGAR, tempo de internação e baixo peso ao nascimento.

O diagnóstico quando realizado pré-natal, apresentou como média 22,8 semanas ($\pm 6,1$). Foi realizado diagnóstico ao nascimento em 10 pacientes, 8 faziam acompanhamento pré-natal em outros serviços, 2 casos não há registro, ocorrendo somente 1 caso de óbito neste grupo.

Com relação à presença de diagnóstico prévio, 75% foram operados em menos de 4 horas, enquanto que dos 12 que não possuíam diagnóstico pré-natal somente 3 (25%) foram operados em menos de 4 horas ($P=0,004$).

Não evidenciamos diferença significativa com relação ao óbito dos pacientes analisando o intervalo parto-cirurgia ou tipo de cirurgia realizada (reparo primário ou cirurgia em estágios com colocação de silo) (tabela 4). A mediana do intervalo parto-cirurgia dos pacientes que foram a óbito foi de 4,5 horas (intervalo interquartil de 2 a 8,3) e daqueles que não foram a óbito foi de 3,0 horas (1,3 a 6,0). Esta diferença não foi estatisticamente significativa. ($P=0,216$).

Fechamento primário foi realizado em 76,11% dos casos, destes, 13 pacientes (25,5%) foram a óbito, comparando com 15 pacientes em que o reparo foi realizado em estágios com colocação de silo, houve 5 óbitos (33,3%) ($P=0,531$).

Entretanto, houve um número maior de óbitos no grupo que necessitou de reintervenção cirúrgica, em 28 pacientes que necessitaram de reintervenção houve 14 óbitos (50%) e nos 38 que não foram submetido à reintervenção somente 4 casos foram a óbito (10,5%), sendo essa diferença significativa ($P=0,001$)(tabela 4).

No grupo de pacientes em que foi realizado o reparo primário, 13 necessitaram de reintervenção (25,5%), por complicações pós-operatórias, como perfuração de alças, síndrome compartimental, realização ou fechamento

de ileostomias e enteroanatomoses ou correção de estenoses e atresias. Neste grupo o número de óbitos foi 9 (69,2%).

Gastrosquise complexa ocorreu em 11 casos (4 atresias de cólon e 5 atresias, intestino delgado, 2 sem descrição do local da atresia intestinal) ocorrendo 7 óbitos (63,6%) neste grupo e quando comparado com o grupo que apresentava outras malformações (5,3% óbitos), esta diferença foi significativa ($p=0,001$).

Os pacientes recebiam alta quando toleravam nutrição oral e haviam ganhado peso. Não foi encontrada diferença significativa no tempo de internação entre os pacientes que sobreviveram e aqueles que foram a óbito, porém, o tempo de NPT foi significativamente maior nos pacientes que foram a óbito (tabela 5).

Dos 36 pacientes que apresentaram sepse durante a internação 16 (44,4%) foram a óbito, e dos 30 que não apresentaram sepse somente 2 casos (6,7%) morreram, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($P=0,002$) e sendo a única variável a permanecer com significância após análise multivariada (tabela 5 e 6).

A causa de óbito foi sepse em 12 pacientes (75%), 1 caso foi a óbito por insuficiência renal aguda, 1 por parada cardíaco-respiratória (prematuridade associada à diafragma hipoplásico), 1 caso por desnutrição grave (cirurgia com ressecção de intestino incompatível com nutrição enteral associada à colestase importante por NPT, óbito com 174 dias de vida) e outro óbito por cirurgia impossível com sobrevida (ressecado todo intestino delgado por necrose extensa de alças e parte do cólon ascendente), 2 casos sem causa relatada.

Desde 2004, foi instituída a medida transopretória da pressão intraabdominal, sendo utilizada em 13 pacientes (18,5%), variando de 5 até maior de 20 mmhg. Em 3 casos foi realizada a cirurgia em estágios com colocação de silo por pressão de fechamento maior que 18 mmhg, sem nenhum óbito registrado neste grupo e 2 casos de óbitos (15,4%) com pressão de fechamento baixa mas complicações posteriores.

Ao analisarmos o número de óbitos por período também não foi demonstrada diferença significativa (tabela 7).

5.2 DISCUSSÃO

Apesar de diversos estudos em países desenvolvidos relatarem a taxa de sobrevivência dos casos de gastroquise em torno de 90 até 95 %¹⁻⁴, estudos brasileiros realizados na região nordeste^{21,27,33} demonstraram taxa de mortalidade de 53%; porém estudam uma população diferente da encontrada no Rio Grande do Sul e especialmente Porto Alegre, onde há maior abrangência do pré-natal, mais opções de encaminhamento para hospitais terciários e melhores condições de transporte dos recém-nascidos com gastroquise. No presente estudo a taxa de mortalidade foi de 26,9 %, permanecendo abaixo da média de sobrevivência de países desenvolvidos mas acima de outros locais no Brasil.

Enquanto nos países desenvolvidos o direcionamento dos estudos sobre gastroquise discutem fatores modificáveis para diminuir a morbidade, pois apesar da mortalidade estar baixa, a gastroquise ainda apresenta uma morbidade muito elevada nesses países,^{1,7,8,9} representando gastos de milhões de dólares, devido a internações prolongadas, complicações do trato gastrointestinal e de longo prazo, nossa discussão ainda é sobre fatores modificáveis para diminuir a taxa de óbito.

Nossos casos são comparáveis à literatura mundial^{7,8,12,31} quanto às características demográficas, baixa idade materna, maior número de primigestas, baixo peso ao nascimento e prematuridade. No entanto não conseguimos identificar as causas desta prematuridade, trabalho de parto prematuro foi descrito em 15 casos (21,4%) e ruptura prematura de membranas em 12 casos (17,1%), alterações diagnosticadas em avaliações de

bem-estar fetal no pré-natal (alterações em Doppler, oligodrâmio, alterações no traçado cardiotocográfico) 6 casos (8,5%).

Nossa série apresentou diferenças significativas associadas ao grupo que foi a óbito em relação a apresentarem uma menor média de tempo de gestação e menor peso ao nascimento, porém perderam a significância com a análise multivariada. Sendo infecção a principal causa de óbito.

Não se observou redução do risco de morte na presença de diagnóstico pré-natal, resultado também descrito em outros estudos^{7,8,19,35}, embora questionado^{21,33}. O grupo que realizou pré-natal no HCPA não apresentou diferença na taxa de óbito quando comparado ao grupo que realizou pré-natal em outros serviços. Entretanto foi encontrada uma diferença significativa em relação ao tempo para cirurgia naqueles sem diagnóstico pré-natal, evidenciando que o diagnóstico prévio melhora a programação da equipe cirúrgica e neonatal, podendo diminuir outras complicações.

A maior parte dos nascimentos foi por cesariana (80,3%), no entanto a via de parto não apresentou associação com óbito fetal. O que corrobora com o resultado encontrado na maioria das séries, em que não se observa impacto da via de parto sobre a mortalidade, tipo de fechamento cirúrgico e complicações pós-operatórias, porém, esses estudos foram observacionais e retrospectivos, sem controle dos fatores confundidores.^{7,11,12,16,17} Este achado não surpreende, quando se consideram as controvérsias quanto ao tipo de parto ideal para os casos de gastrosquise. O efeito protetor da cesárea é reconhecido por alguns autores^{12,25} e questionado por outros^{10,11,13, 15, 28, 29}.

Apesar de os casos que foram a óbito apresentarem uma menor média de IG, alguns autores sugerem que o parto prematuro está associado com melhor prognóstico, recomendando a realização de interrupção eletiva pré-termo para evitar as complicações da taxas de reintervenções e mais rápido início de nutrição enteral¹³, e definem 35 semanas como um período que se evitaria as complicações da prematuridade e contraporaria com as complicações inflamatórias das alças expostas por longo período intra-útero. Entretanto, essa conduta não encontra respaldo em outros estudos^{15, 19}

Diferente de dados encontrados em outros estudos nacionais,^{7,21} o risco de morte não diferiu dos casos nascidos no HCPA daqueles provenientes de outros hospitais, e também o intervalo parto-cirurgia não foi associado com óbito.

A taxa de reparo primário (77,2%) é semelhante às taxas internacionais, apesar de também ser um ponto de controvérsia entre alguns autores.^{12,19, 31} A conduta preconizada é o fechamento primário sempre que possível, vários autores relataram melhor prognóstico com o fechamento primário, como recuperação mais precoce da função intestinal, menor permanência hospitalar e taxas mais baixas de sepse e mortalidade^{17,32,34}. Em nossa série não foi demonstrada diferença significativa para óbito em relação ao grupo que realizou fechamento em estágios.

É importante observar que, apesar destas taxas para óbito não serem diferentes, os pacientes submetidos a reparo primário e que necessitaram de reintervenção, apresentaram mais casos de sepse e outras complicações, vindo a apresentar maior número de óbitos. Ao analisarmos estes casos

encontramos 11 casos de gastrosquise complexa, dos quais 7 foram a óbito, corroborando com os dados da literatura mundial e de países desenvolvidos^{9,18,27,31}. Desde 2001, Molik et al tentavam prever este pior prognóstico de casos de gastrosquise com comprometimento intestinal através de uma estratificação de risco e, em 2007, Arnold et al descrevem um índice de estratificação de risco^{8,14,16}.

A melhor capacidade de prever o desfecho clínico destes pacientes, classificando em alto e baixo risco, favorece a alocação de recursos no hospital, e também uma informação e aconselhamento mais completo para os pais em relação não só ao prognóstico de seus filhos, mas também ao tempo de hospitalização e complicações associadas.

Nosso estudo apresentou algumas limitações por ser um estudo retrospectivo e com revisão de prontuários, onde as informações não são, muitas vezes, registradas de maneira completa ou adequada, e também não há uma padronização do registro, assim um número grande de informações são perdidas, como é o caso da lateralidade que apesar de só estar descrita em 26 casos (perda de 63%), houve 4 casos de gastrosquise à esquerda e destes 3 foram ao óbito, apresentando uma tendência à significância estatística.

Este trabalho compara fatores que afetam o prognóstico neonatal nos casos de gastrosquise em um país em desenvolvimento, com dados de outras regiões do país, e apresentando a presença de sepse como um importante preditor para óbito em ambas as regiões.

Gastrosquise já apresenta excelente prognóstico em países desenvolvidos, agora devemos trabalhar para identificar e modificar os fatores que ainda deixam a nossa taxa de mortalidade alta, especialmente aqueles potencialmente modificáveis como a sepse. Entretanto, ainda há espaço para novos estudos bem delineados, sobre o comportamento intra-uterino de agressão às alças e sua relação com desfecho.¹⁸

Tabela 1 – Características maternas

Idade materna – média (anos)	21,1
Primigestas (%)	58,5
Cor da pele	n (%)
Branca	60 (89,5)
Negra	5 (7,5)
Outras	2 (3)
Escolaridade	n (%)
8 anos ou menos	20 (28,6)
8 a 12 anos	29 (41,4)
> 12 anos	3 (4,3)
Perdidos	18 (25,7)
Fumo	n (%)
Sim	9 (12,9)
Não	26 (37,1)
Perdidos	35 (50)
Drogas	n (%)
Sim	0 (0)
Não	32 (47,8)
Perdidos	38 (52,2)
Álcool	n (%)
Sim	2 (2,9)
Não	33 (47,1)
Perdidos	35 (50)
Acompanhamento pré-natal	n (%)
HCPA	32 (45,7)
Outros serviços	27 (38,6)
Sem pré-natal	3 (4,3)
Perdidos	8 (11,4)

Tabela 2 - Perfil casos e estatísticas hospitalares

Sexo – Feminino n (%)	36 (56,3 %)
Localização Gastrosquise	n (%)
Direita	22 (31,4)
Esquerda	4 (5,7)
Perdidos	44 (62,9)
Média Idade Gestacional ao nascimento– sem ¹ (DP ²)	36,4 (± 1,87)
Média Peso ao Nascimento – g ³ (DP ²)	2.300 (± 463).
Mediana Tempo de Internação - dias (IIQ ⁴)	33 (24 – 41)
Mediana Tempo NPT - dias (IIQ ⁴)	25 (18 - 37)
Mediana Tempo VM - dias (IIQ ⁴)	5 (4 - 8)
Mediana Tempo Intervenção Cirúrgica - horas (IIQ ⁴)	3 (2 – 8)
Mortalidade - n (%)	18 (26,9)

¹ sem = semanas

² DP = desvio padrão

³ g = gramas

⁴ IIQ = intervalo inter-quartil

Tabela 3 – Comparação de fatores obstétricos e perinatais e relação com óbito

Variáveis	Óbito		P
	N	%	
Diagnóstico pré-natal			
Ausente (22,6%)	2	16,7	0,706
Presente (77,4%)	11	27,5	
Local do parto			
HCPA (51/67)	13	25,5	0,479
Outros (16/67)	5	31,2	
Via de parto			
Cesariana (53/66)	15	28,3	0,999
Vaginal (13/66)	3	23,1	
	Sim	Não	
Peso ao nascimento ¹ – g ²	2010(±422,1)	2426,6 (±428,8)	0,001
IG ao nascimento ¹ - sem ³	35,5 (±2,1)	36,8 (±1,7)	0,015
APGAR 1º min ¹	5,33	6,54	0,069
APGAR 5º min ¹	7,88	8,71	0,065

¹ média (DP)

² g= gramas

³ sem =semanas

Tabela 4 - Comparação de fatores pré-operatórios e cirúrgicos e relação com óbito

Variáveis	Óbito		P
	N	%	
Tipo de cirurgia			
Reparo primário (n=51)	13	25,5	0,531
Em estágios (n=15)	5	33,3	
Reintervenção			
Sim (n=28)	14	50	0,001
Não (n=38)	4	10,5	
Intervalo parto cirurgia			
≤ 4 horas (n=41)	9	22,2	0,392
> 4 horas (n=26)	9	34,6	

Tabela 5 – Comparação de fatores pós-operatórios em relação aos óbitos

Variáveis		Mediana (IIQ)	P
Tempo NPT (dias)	Óbitos	37 (27 - 68)	0,048
	Sobreviventes	23 (17 - 33)	
Tempo internação (dias)	Óbitos	32,5 (15 – 49)	0,843
	Sobreviventes	33 (24 - 39)	
Tempo VM (dias)	Óbitos	5 (4- 8)	0,471
	Sobreviventes	5 (4 – 9,5)	
Sepse		Óbito n (%)	0,002
	Sim (n=36)	16 (44,4)	
	Não (n=30)	2 (6,7)	

Tabela 6 – Risco ajustado de morte em recém-nascidos com gastrosquise

	RR (IC 95%)	p
Sepse	5,4 (1,2-23,9)	0,03
IG	0,9 (0,6-1,2)	0,35
peso nascimento	1,0 (0,99-1,1)	0,22

Tabela 7 – Óbitos por período de observação.

Período	Casos - n	Óbitos - n (%)	p
1990-95	9	2 (22,2)	0,619
1996-2000	20	3 (15)	
2001-05	16	4 (25)	
2006-10	18	6 (33,3)	

6. Artigo em inglês

Factors determining outcome in Gastroschisis: clinical experience over 17 years

Calcagnotto H, Gomes K, Sanseverino MTV, Magalhães JA

Abstract

Background: Gastroschisis is a congenital anomaly with an increasing incidence in many countries, the improved antenatal, intensive care and surgical management of which has contributed to a survival rate greater than 90% in developed countries, despite serious morbidity and consequent long hospital stay. Developing countries still presents high rates of mortality. The aim of the study is to determine the frequency of postoperative death and to identify factors associated with adverse prognosis in cases of gastroschisis treated at a tertiary hospital in Brazil.

Methods: A retrospective cohort study was conducted including all cases of gastroschisis treated at our institution between 1992 and 2009. Patient's data were collected from files and compared for statistical significance with outcome measures, including overall mortality rate and prenatal, intraoperative and postoperative factors.

Results: Overall mortality rate was 26,9% and sepsis was the main cause of death. Mean gestational age and mean of birth weight were significant smaller in the group of deaths, 35,5 weeks ($\pm 2,1$) vs 36,8 ($\pm 1,7$) ($p=0,015$) and 2010g ($\pm 422,1$) vs 2426,6g ($\pm 428,8$) ($p =0,001$). No association in increasing the risk of neonatal death was found with delivery route, place of birth, birth-to-surgery

interval or staged silo repair. A higher rate of death was found in those who had compromised bowel and complicated postoperative course.

Conclusions: A high mortality rate was associated with sepsis, low gestational age at birth, low birth weight. More studies are necessary to elucidate the factors that still keep a high mortality rate in developing countries.

Keywords: Gastroschisis, neonatal death, risk factors, intestinal atresia, outcome

Introduction

Gastroschisis is a full-thickness abdominal wall defect adjacent to a normally inserted umbilical cord, associated with evisceration of fetal intestines and occasionally part of other abdominal organs. In many countries, the incidence of gastroschisis has been increasing over the past decades, varying from 1-2 to 4-5 per 10.000 live births.^{1-4,7,8,30}

For unknown reasons, gastroschisis is associated with relatively young maternal age²⁸. It is not commonly associated with syndromes or abnormalities of other organs with exception of bowel atresia, which may complicate up to 30% of gastroschisis cases^{6,31}.

The mortality rate of gastroschisis is now less than 10% in developed countries, in contrast with Brazilian data where the mortality rate reaches up to 52%^{7,33}. Despite good survival rates, morbidity is still very common. Gastrointestinal complications, intestinal motility and absorption disturbances are frequent present with consequent long and expensive hospital stays.^{1,16,31}

The excellent results presented were achieved with the use of technological advancements available in the newborn intensive care units, advances in the use of total parenteral nutrition, which allowed the survival of babies with prolonged ileus, mechanical ventilation, allowing the care of ventilator disorders secondary to prematurity, and prenatal diagnosis by ultrasound, which provided a chance of planned delivery at a center able to deal with the malformation.^{27,30,31}

Surgical correction of the abdominal wall defect is required in the immediate neonatal period, the best technique of closure (primary repair or staged silo) has not been definitively established yet. Recent studies^{8,9,14,16,17} have divided gastroschisis in categories. Simple gastroschisis occurs as an isolated defect, whereas Complex gastroschisis is associated with other gastrointestinal anomalies such as intestinal atresia, perforation, necrosis and volvulus. The infants with complex gastroschisis are more likely to have cardiac disease; gastrointestinal, respiratory and infectious disease complications; increased length of stay (LOS), cost of hospitalization and mortality.

The aim of this study was to identify the risk factors associated with increased morbidity and mortality in neonates with gastroschisis.

Materials and methods

A retrospective cohort study was conducted including all cases of gastroschisis treated at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), between 1992 and 2009. Patient's data were collected from files and compared for statistical significance with outcome measures, including overall mortality rate and prenatal, intraoperative and postoperative factors.

Files were reviewed for patient's demographics, prenatal diagnosis, route and site of delivery, presence of compromised bowel before surgery, silo construction versus primary repair, birth-to-surgery interval, complications needing re-intervention, number of days in intubated, time of total parenteral nutrition, minor and major complications, length of hospital stay, postoperative sepsis and neonatal death.

Gestational age was determined by Capurro parameters when early prenatal ultrasound scan was not performed. The neonates were considered preterm when gestational age was below 37 weeks. Low birth weight was defined below 2500 g. Sepsis was defined according to clinical and laboratory finds.

Management of pregnancies complicated by gastroschisis included 3 week interval specialized ultrasonography to assess growth, amniotic fluid volume, and the appearance of small and large bowel. Antepartum surveillance was offered if oligohydramnios or fetal growth restriction were observed. In the absence of maternal or fetal compromise, women were permitted to enter labor spontaneously at term. Cesarean section was reserved only for obstetric

indication. Immediately after birth the herniated organs were protected with a sterile plastic shield to minimize heat and fluid loss. Surgical treatment followed as soon as possible, no attempts were made to correct atresias as the first operation. Primary closure was attempted whenever deemed feasible based on the ease of reduction of abdominal contents, in the case of excess abdominal tension or compromised ventilation and more recently measuring the trans-operative intra-abdominal pressure (values > 16 mmhg), a delayed closure with placement of a silo was performed. Definitive closure of the abdomen was achieved usually within 7 days.

Statistical analysis was performed using PASW v.18.0. Continuous variables that were normally distributed were reported using mean and standard deviation and variables not normally distributed were reported as median (first and third quartile). Categorical variables were reported as frequencies and analyzed with Chi-square and Fisher's exact test. Quantitative variables with symmetric distribution and independent sample were compared with Student *t* test and those with asymmetrical distribution were analyzed with Mann-Whitney test. Poisson's regression analysis was carried out to evaluate interactions between the independent variables related to outcomes, determining adjusted relative risk. *P* values less than 0,05 were considered significant.

Results

Seventy newborn with gastroschisis were admitted during the study period. The mean maternal age was 21,1 years and 58,2% were primigravida (table 1). Received prenatal care at HCPA 32 patients (51,6%), 51 cases (72,86%) were delivered at HCPA. Gastroschisis was antenatally diagnosed in 41 cases (77,4% of valid cases). Delivery was through cesarean section in 80,3% of cases. Mean gestational age at birth was 36,4 weeks ($\pm 1,87$) and 50,8% of patients were born premature. Mean birth weight was 2,3 kg (± 463 g). (Table 2)

Associated anomalies (except intestinal anomalies) were found in 15 patients including undescended testis (n=2), Poland sequence (n=1), hydronephrosis (n=2), renal pyelectasis (n=1), dilated bladder (n=1), inguinal hernia (n=2), phalanx hypoplasia (n=1), diaphragmatic hypoplasia (n=1), Meckel's diverticulum (n=1).

Fifteen patients had compromised bowel, 4 cases intestinal malrotation and 11 cases intestinal atresia or stenosis (4 cases large bowel atresias, 5 small bowel atresia).

A total of 29,8% of exposed abdominal contents constituted bowel only; other organs exposed included stomach (n=33), liver (n=3), uterus (n=1), Fallopian tubes (n=5), gonads (n=2) and bladder (n=7).

Primary repair was successful in 51 patients (77,3%), and 13 cases (25,5%) had a complicated post-operative course needing reintervention. In 15

cases a silo was applied and only 1 patient needed reintervention due to post-operative complication.

Median time of mechanical ventilation was 5 days (first quartile, third quartile: 4 days, 8 days). Median time to surgical intervention (birth-to-surgery interval) was 3 hours (2 hours, 8 hours), in one case the newborn had a birth-to-surgery interval of 36 hours. Median length of hospital stay (LOS) was 33 days (24 -41), with a maximum LOS of 180 days. Median time of total parenteral nutrition was 25 days (18 -37).

Overall neonatal mortality rate was 26,9%, 18 cases of 67 newborns with gastroschisis (IC 95%: 17,3%-38,4%).

The side of the abdominal wall localized the defect was described only in 26 cases, in 4 patients the defect was at left of the umbilical cord, however the mortality in this cases was 75% ($p=0,072$).

Thirty two patients received prenatal care at our institution (51,6%), all of them were born at HCPA and 10 patients died (31,2%), there was no significant difference between this group and patients who received prenatal at other institution regarding to death rate, APGAR scores, LOS and birth weight.

The group of patients that died had a significant lower mean birth weight and lower gestational age at birth. There were no significant differences in the group of neonatal death regarding to delivery route, place of birth and birth-to-surgery interval (Table 3 and 4)

When surgical factors were analyzed, staged silo or primary repair did not show a significant difference regarding to death. However, in the group that

needed a surgical re-intervention 50% of patients died ($p=0,001$). (Table 4). Complicated post-operative course occurred in 13 cases (25,5%) in the primary repair group needing re-intervention, 9 patients died (69,2%). Patients needed re-intervention to close ileostomies, to correct bowel atresias and due to complications, that were related to perforation of the bowel, ischemia, necrosis or abdominal compartment syndrome.

Complex gastroschisis occurred in 11 cases (4 large bowel atresias and 5 small bowel atresias, 2 atresias with missing site location). Seven patients died (63,6%) compared to 5,3% of deaths in the group with other anomalies ($p=0,001$).

When post-operative factors were analyzed, time of total parenteral nutrition, time of mechanical ventilation and LOS did not differ from the group that died and the others. (Table 5)

Sepsis was associated with an increased mortality rate (44,4 vs 6,7%, $p=0,002$) and persisted strongly associated with neonatal death after logistic regression (table 6).

Discussion

Several investigators have emphasized the progressive improvement on survival rate of patients with gastroschisis in the last decades. In fact, overall survival rate is about 90-95% in large series in developed countries^{1,2,6,9,12,30}. Brazilian studies^{7,21,27} in northeast region, that suffers from poor social and economical development, show high mortality rate (about 52%). The mortality rate observed in this study contrasts with reports of developed countries but still is higher than other regions of Brazil.

While recent international publications seek modifiable factors to reduce morbidity in gastroschisis^{8,9,12-17}, despite excellent results in mortality, morbidity remains high resulting in long and expensive hospital stays, our discussion still relies over high death rates and modifiable factors to reduce them.

This study confirms other reports^{7,8,12,30,31}, that gastroschisis is associated with young maternal age, primigravidas, low birth weight and prematurity. However, we were unable to identify the causes of the premature births, preterm labor was described in 15 cases (21,4%), e premature rupture of membranes in 12 patients (17%), alterations identified during pre-natal care (alterations in foetoplacental circulation and well-being tests, oligohydramnios) was found in 6 cases (8,5%).

Sepsis was associated with an increased mortality rate and persisted strongly associated with neonatal death after logistic regression, representing 75% of the cause of death among our cases, similar to other Brazilian studies²⁷.

Even though some studies have demonstrated that prenatal diagnosis was associated with reduced risk of neonatal death^{27,33,21}, our study failed to show this association, a finding that was observed in other studies³⁵.

Other studies in gastroschisis also report increased mortality and morbidity rates in cases with compromised bowel, such as intestinal atresia, volvulus, necrotizing enterocolitis or perforation^{8,9,14-16}. In our cohort, all the patients with compromised bowel were presented as intestinal atresia and 7 died among 11 cases.

Vaginal delivery did not correlate with adverse outcome in this study. This has been confirmed in other published reports^{1-4,16,31,33 41}, in which either no benefit to routine cesarean section or an adverse outcome with vaginal delivery was shown. Ideal mode of delivery in gastroschisis remains controversial, so our opinion and procedure routine is that procedure should be guided by obstetrical indications, despite our elevated numbers of cesarean section delivery.

Lower gestational age and lower birth weight were associated with increased death rate, although this variables lost their significance in logistic regression, we believe that in our institution the preterm cesarean section should be avoided, regarding the benefit of preterm delivery referred by some authors^{13,20,41}.

No significant association in outcome and site of delivery was found, neither in birth-to-surgery interval, these data was described by Vilela et al²⁷ as a significant association, they believe they have these results because

suboptimal management and transport conditions presented by many cities at Brazilian Northeast region.

No difference in outcome was observed in the current study comparing primary or staged closure, this is similar to other results found in the literature⁴¹. The treatment of choice for gastroschisis^{31,42} has been extensively debated and literature presents a great heterogeneity among the available evidence.

Intra-abdominal pressure has been included in our trans-operative evaluation in past few years, in 13 patients it was measured and none died of those presented a pressure over 18 mmhg (3 cases) and it was decided by staged closure, these data need further analysis and more cases.

In summary, our study underlines that overall prognosis for a gastroschisis patient in South Brazil is still far from the ideal presented prognosis in developed countries, but is better than other regions in the same country. Sepsis is the major cause of death among our cases and measures should be made in order to minimize it. Risk stratification^{8,14-16} appears possible and may be useful even in our reality. There are still questions to be answered and alternative strategies should be more studied and explored like early planned delivery, intra-abdominal pressure and even amniotic fluid exchange^{10,15,31,38, 42}.

References

1. Stein N, Zandona D, Calcagnotto H, Costa E, Santos RQ, Leite JCL. Fatores de Risco para Gastrosquise: Revisão da Literatura. *Femina* 2004; 32 (3): 211-217.
2. Curry JL, McKinney P, Thornton JG, Stringer MD. The Aetiology of Gastroschisis. *BJOG* 2000; 107: 1339-46.
3. Hoyme HE, Higginbottom MC, Jones KL. The Vascular Pathogenesis of Gastroschisis: Intra-uterine Interruption of the Omphalomesenteric artery. *J Pediatr* 1981; 98: 228-31.
4. Ledbetter DJ. Gastroschisis and Omphalocele. *Surg Clin N Am* 2006; 86: 249-260.
5. Drewet M, Michailidis GD, Burge D. The Perinatal Management of Gastroschisis. *Early Human Dev* 2006; 82: 305-12.
6. Santiago-Munoz P, McIntire DD, Barber RG, Megison SM, Twicler DM, Dashe JS. Outcomes of Pregnancies With Fetal Gastroschisis. *Obstetrics & Gynecology* 2007; 110 (3): 663-68.
7. Vilela PC, Amorim MMR, Neto GHF, Santos LC, Santos RVH, Correia C. Fatores Prognósticos para Óbito em Recém-Nacidos com Gastrosquise. *Acta Cir Bras* 2002; 17 (supl 1): 17-20.
8. Arnold MA, Chang DC, Nabaweesi R, Colombani PM, Bathurst MA, Mon KS et al. Risk stratification of 4344 patients with gastroschisis into simple and complex categories. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 1520-25.

9. Lao OB, Larison C, Garrison MM, et al. Outcomes in Neonates with Gastroschis in US Children's Hospitals. *Am J Perinatol* 2010; 27(1):97-101.
10. Ashrafi M, Hosseinpour M, Farid M, Sanei MH. Evaluation of diluted amniotic fluid effects on histological changes of intestine of rabbit fetus with gastroschisis. *Pediatr Surg Int* 2008; 24: 421-424.
11. Ledbetter DJ. Gastroschisis and omphalocele. *Surg Clin N Am* 2006; 86: 249-260.
12. Nichol PF, Byrne JLBB, Dodgion C, Saijoh Y. Clinical considerations in gastroschisis: Incremental advances against a congenital anomaly with severe secondary effects. *Am J Med Genet* 2008; 148C: 231-240.
13. Gelas T, Gorduza D, Devonec S, Gaucherand P, Downham E, Claris O et al. Scheduled preterm delivery for gastroschisis improves postoperative outcome. *Pediatr Surg Int* 2008; 24: 1023-29.
14. Molik KA, Gingalewski CA, West KW, Rescorla FJ, Scherer LR, Engum SA et al. Gastroschisis: A plea for risk categorization. *J Pediatr Surg* 2001; 36 (1): 51-55.
15. Logghe HL, Mason GC, Thornton JG, Stringer MD. A randomized controlled trial of elective preterm delivery of fetuses with gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 1726-31.

16. Arnold MA, Chang DC, Nabaweesi R, Colombani PM, Fischer AC, Lau HT et al. Development and validation of a risk stratification index to predict death in gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 950-56.
17. Chang DC, Salazar-Osuna JH, Choo SS, Arnold MA, Colombani PM, Abdullah F. Benchmarking the quality of care of infants with low-risk gastroschisis using a novel risk stratification index. *J Surg* 2010; 147: 766-71.
18. Tan KBL, Tan KH, Chew SK, Yeo GSH. Gastroschisis and omphalocele in Singapore: a ten-year series from 1993 to 2002. *Singapore Med J* 2008; 49 (1): 31-36.
19. Lobo JD, Kim AC, Davis RP, Segura BJ, Alpert H, Teitelbaum DH et al. No free ride? The hidden costs of delayed operative management using a spring-loaded silo for gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 1426-32.
20. Reigstad I, Reigstad H, Kiserud T, Berstad T. Preterm elective caesarean section and early enteral feeding in gastroschisis. *Acta Pediatr* 2010; 1-4.
21. Amorim MMR, Vilela PC, Santos LC, Neto GHF, Lippo AM, Marques M. Gastrosquise: Diagnóstico pré-natal x prognóstico neonatal. *RBGO* 2000; 22(4): 191-99.
22. Wada M, Kato T, Hayashi Y, Selvaggi G, Mittal N, Thompson J et al. Intestinal transplantation for short bowel syndrome secondary to gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 1841-45.

- 23.Santos MM, Tannuri U, Maksoud JG. Alterations of enteric nerve plexus in experimental gastroschisis: is there a delay in the maturation? *J Pediatr Surg* 2003; 38 (10): 1506-511.
- 24.Williams T. Animal models of ventral body wall closure defects: a personal perspective on gastroschisis. *Am J Med Genet* 2008; 148C: 186-91.
- 25.Byrne JLB, Feldkamp ML. Seven-week embryo with gastroschisis, multiple anomalies and physiologic hernia suggests early onset of gastroschisis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008; 82: 236-238.
- 26.Opitz JM, Pysher TJ. Invited editorial comment: Further reflections on gastroschisis. *Am J Med Genet* 2008; 148C: 192-98.
- 27.Vilela PC, Amorim MMR, et al. Risk Factors for Adverse Outcome of Newborns with gastroschisis in a Brazilian Hospital. *J Ped Surg* 2001; 36: 559-564.
- 28.Rasmussen SA, Frías JL. Non–genetic risk factors for gastroschisis. *Am J Med Genet* 2008; 148C: 199-212.
- 29.Sadler TW, Feldkamp ML. The embryology of body wall closure: relevance to gastroschisis and other ventral body wall defects. *Am J Med Genet* 2008; 148C: 180-85.
- 30.Castilla EE, Mastroiacovo P, Orioli IM. Gastroschisis: International epidemiology and public health perspectives. *Am J Med Genet* 2008; 148C: 162-79.

31. Hunter AGW, Stevenson RE. Gastroschisis: clinical presentation and associations. . Am J Med Genet 2008; 148C: 219-30.
32. Feldkamp ML, Botto LD. Developing a research and public health agenda for gastroschisis: how do we bridge the gap between what is know and what is not? Am J Med Genet 2008; 148C: 155-61.
33. Vilela PC, Amorim MMR, Neto GHF, Santos LC, Santos RVH, Correia C. Fatores prognósticos para óbito em recém-nascidos com gastrosquise. Acta Cir Bras 2001; 17(supl 1): 17-20.
34. Machado IN, Armond SC, Melo IG, Cabral ACV. Conduta obstétrica nas anomalias fetais: revisão de literatura. www.boasaude.com
35. Murphy FL, Mazlan TA, Tarheen F, Corbally MT, Puri P. Gastroschisis and exomphalos in Ireland 1998-2004. Does antenatal diagnosis impact on outcome? Pediatr Surg Int 2007; 23: 1059-63.
36. Lamer EJ, Iovannisci DM, Tom L, Schultz K, Shaw GM. Gastroschisis: A gene-environment model involving the VEGF-NOS3 pathway. Am J Med Genet 2008; 148C: 213-18.
37. Werler MM, Mitchell AA, Moore CA, Honein MA. Is there epidemiologic evidence to support vascular disruption as a pathogenesis of gastroschisis? National Birth Defects Prevention Study. Am J Med Genet A 2009; 149A(7):1399-406.
38. Gandara CAT, Araújo ES, Motta UIC. Chicken embryo as an experimental model for the study of gastroschisis. Acta Cir Bras.[serial

on the Internet] 2008 May-June;23(3). Available from URL:
<http://www.scielo.br/acb>

39. Midrio P, Stefanutti G, Mussap M, et al. Amnioexchange for fetuses with gastroschisis: is it effective? *J Pediatr Surg* 2007; 42, 777-782
40. Hertzberg BS, Nyberg DA, Neilsen IR: Ventral Wall Defects, in Nyberg DA, McGahan JP, Pretorius DH, Pilu G (Eds): *Diagnostic Imaging of Fetal Anomalies*. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2003, pp 507-528
41. Jager LC, Heij HA. Factors determining outcome in Gastroschisis: clinical experience over 18 years. *Pediatr Surg Int* 2007;23:731-736.
42. Nichol PF, Byrne JLBB, Dodgion C, Saijoh Y. Clinical Considerations in Gastroschisis: Incremental Advances Against a Congenital Anomaly With Severe Secondary Effects. *Am J Med Genet* 2008 148c:231-240

Table 1 – Maternal Characteristics

Maternal Age – mean (age)	21,1
Primigravidas (%)	58,5
Breed	n (%)
White	60 (89,5)
Black	5 (7,5)
Other	2 (3)
Schooling	n (%)
8 years or less	20 (28,6)
8 to 12 years	29 (41,4)
> 12 years	3 (4,3)
Missing	18 (25,7)
Smoke	n (%)
Yes	9 (12,9)
No	26 (37,1)
Missing	35 (50)
Drugs	n (%)
Yes	0 (0)
No	32 (47,8)
Missing	38 (52,2)
Alcohol	n (%)
Yes	2 (2,9)
No	33 (47,1)
Missing	35 (50)
Prenatal Care	n (%)
HCPA	32 (45,7)
Other hospitals	27 (38,6)
No prenatal care	3 (4,3)
Missing	8 (11,4)

Table 2 - Profile cases and hospital statistics

Sex – Female n (%)	36 (56,3 %)
Side of Gastroschisis	n (%)
Right	22 (31,4)
Left	4 (5,7)
Missing	44 (62,9)
Mean Gestational Age at Birth– weeks (SD ¹)	36,4 (± 1,87)
Mean birth weight – g ² (SD ¹)	2.300 (± 463).
Median Length of Hospitalization - days	33 (24 – 41) ³
Median Period of Parenteral Feeding - days	25 (18 - 37) ³
Median Period MV ⁴ – days	5 (4 - 8) ³
Median Period surgical interventions - hours	3 (2 – 8) ³
Mortality - n (%)	18 (26,9)

¹ SD = standard deviation

² g = grams

³ first quartile, third quartile

⁴ Mechanical ventilation

Table 3 – Comparison of obstetric and perinatal factors and relation to death

Variables	Death		P
	N	%	
Prenatal diagnosis			
No (22,6%)	2	16,7	0,706
Yes (77,4%)	11	27,5	
Place of Birth			
HCPA (51/67)	13	25,5	0,479
Other (16/67)	5	31,2	
Delivery			
Cesarean section (53/66)	15	28,3	0,999
Vaginal (13/66)	3	23,1	
	Yes	No	
Birth weight ¹ – g ²	2010(±422,1)	2426,6 (±428,8)	0,001
GA birth ¹ - week	35,5 (±2,1)	36,8 (±1,7)	0,015
APGAR - 1 ^o min ¹	5,33	6,54	0,069
APGAR - 5 ^o min ¹	7,88	8,71	0,065

¹ mean (SD)

²g= grams

Table 4 - Comparison of preoperative and surgical factors and relation to death

Variables	Death		P
	n	%	
Type of surgery			
Primary repair (n=51)	13	25,5	0,531
Staged closure (n=15)	5	33,3	
Re-intervention			
Yes (n=28)	14	50	0,001
No (n=38)	4	10,5	
Interval birth-to- surgery			
≤ 4 hours (n=41)	9	22,2	0,392
> 4 hours (n=26)	9	34,6	

Table 5 – Comparison of postoperative factors in relation to deaths

Variables		Median (1 st , 3 rd)	p
TPN ¹ (days)	Deaths	37 (27 - 68)	0,048
	Survivors	23 (17 - 33)	
LOS ² (days)	Deaths	32,5 (15 – 49)	0,843
	Survivors	33 (24 - 39)	
Time MV ³ (days)	Deaths	5 (4- 8)	0,471
	Survivors	5 (4 – 9,5)	
		Death n (%)	
Sepsis	Yes (n=36)	16 (44,4)	0,002
	No (n=30)	2 (6,7)	

1 TPN – Total Parenteral nutrition

2 LOS – Lenght of stay

3 MV - Mechanical ventilation

Table 6 – Adjusted risk of death in newborns with gastroschisis

	RR (CI 95%)	p
Sepsis	5,4 (1,2-23,9)	0,03
GA ¹	0,9 (0,6-1,2)	0,35
Weight of birth	1,0 (0,99-1,1)	0,22

¹GA = gestational age

7. ANEXOS

Gastrosquise: Diagnóstico Pré-Natal, Seguimento e Análise de Fatores Prognósticos para Óbito em Recém-Nascidos

Caso nº

1. Acompanhamento PN – HCPA: () Sim () Não

2. Data avaliação Med Fetal: __/__/__

3. Nome: _____ Prontuário: _____ DN: __/__/__ Idade: _____

Raça: _____ Escolaridade: _____

3.1 Paridade: G __ P __ C __ A __

3.2 Doenças crônicas: () Sim () Não Qual(is): _____

3.3 Uso de medicações: () Sim () Não

3.4 Fumo: () Sim () Não Quanto: _____

3.5 Álcool: () Sim () Não Quanto: _____

3.6 Drogas: () Sim () Não Qual(is)? _____

3.7 História familiar de MF: () Sim () Não Qual(is)? _____

3.8 Consangüinidade: () Sim () Não

4. Idade paterna: _____ Escolaridade: _____

5. Dados da avaliação pré-natal:

5.1 Eco no diagnóstico: () Sim () Não Data: __/__/__ IG: __

5.2 Achados ultrassográficos:

Data						
Dilatação estômago fetal						
Dilatação intestino delgado						
Dilatação intestino grosso						
Espessura parede intestinal ↑						
CIUR						

ILA						
-----	--	--	--	--	--	--

5.3 Cariótipo: () Sim () Não Ecocardio fetal:

5.4 Malformações associadas: () Sim () Não Qual(is): _____

6. Complicações obstétricas:

7. Dados do parto:

7.1 Local de nascimento:

7.2 Via de parto:

7.3 IG no nascimento:

8. Nome do RN:

8.1 Peso:_____ Comprimento:_____ PC:___ Apgar: __/___

8.2 Órgãos exteriorizados:_____ Gastrosquise: ()Dir () Esq

8.3 Cirurgia: __/__/__ Horas de vida:_____

8.4 Reparo primário: () Sim () Não Técnica:

8.5 Tempo de internação:

8.6 Complicações:

- pós-operatório imediato:

- tempo de ventilação mecânica:

- reintervenções:

- medida da pressão intra-abdominal:

- tempo de NPT:

- sepse:

8.7 Óbito: () Sim () Não Data: __/__/__

8.8 Causa:

9. Evolução: