LORENA MESQUITA BATISTA CALDAS

**Gestações com artéria umbilical única isolada:
frequência de restrição do crescimento fetal**

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

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Adolfo Wenjaw Liao

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Caldas, Lorena Mesquita Batista

Gestações com artéria umbilical única isolada : frequência de restrição do crescimento fetal / Lorena Mesquita Batista Caldas. -- São Paulo, 2013.

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

Orientador: Adolfo Wenjaw Liao.

Descritores: 1.Artéria umbilical única 2.Retardo do crescimento fetal
3.Recém-nascido de baixo peso 4.Ultrassonografia

USP/FM/DBD-236/13

DEDICATÓRIA

Aos meus amados pais, **Lélio e Rosângela**,
porto seguro e grande orgulho de minha vida,
exemplos de honestidade, caráter e dedicação,
responsáveis por tudo o que sou e consegui até hoje.

Ao amor da minha vida, **Guilherme**,
meu companheiro e cúmplice,
obrigada pelo seu amor, apoio e paciência,
tão fundamentais para as minhas conquistas.

Aos meus queridos irmãos, **Lisandra, Lélio e Leonardo**,
pelo Amor incondicional e pela família que somos.

Ao meu querido **Vô Mesquita** (*in memoriam*),
apaixonado pela medicina e obstetrícia,
eternamente em meu coração.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Adolfo Wenjaw Liao**, que foi o início de tudo, pois me inspirou a paixão pela Medicina Fetal. Minha enorme admiração e gratidão por me conduzir com sabedoria na elaboração deste trabalho e pelas portas que abriu em minha caminhada. Agradeço por acreditar em mim desde o primeiro momento. Serei eternamente grata.

À **Clarissa Oliveira Lamberty**, pela atenção, generosidade, colaboração e carinho dispensados na realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Marcelo Zugaib**, digníssimo Professor Titular de Obstetrícia, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo apoio e oportunidade de realizar esta tese.

À **Profª Dra. Maria de Lourdes Brizot**, o “meu muito obrigada” pela contribuição fundamental na elaboração e na concretização deste trabalho. Também sou grata pelas valiosas observações na fase de qualificação, pelos ensinamentos de Medicina Fetal e pelo exemplo de profissionalismo, humanidade e integridade.

Aos membros da banca do Exame de Qualificação, **Dra. Alessandra Cristina Marcolin**, **Dra. Lisandra Stein Bernardes**, **Prof. Dr. Mário Henrique Burlacchini de Carvalho**, **Profª Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco**, pela atenção e excelentes contribuições a esta dissertação.

Ao **Prof. Dr. Victor Bunduki**, pela contribuição dispensada na fase de qualificação. Agradeço pelos ensinamentos em Medicina Fetal, pelos conselhos valiosos, pela amizade, pela confiança e oportunidades.

À **Profª Dra. Roseli M. Y. Nomura**, obrigada por contribuir na minha formação com a sua arte de ensinar.

À minha querida professora e amiga da Faculdade de Medicina de Marília, **Dra. Carla Ramos Bicudo**, por ter despertado em mim o interesse pela Medicina Fetal e me guiado da melhor forma possível. Seus ensinamentos e cuidado com as gestantes estarão sempre comigo.

À grande amiga da pós-graduação **Dra. Helenice Julio Kang**, minha gratidão pela convivência e apoio, durante a elaboração desta tese, pelos momentos de alegria e pelas palavras otimistas.

À querida amiga **Dra. Julianny C. Nery Nakano**, pela amizade valiosa que construímos ao longo desses anos; pelo apoio, carinho e o incentivo de sempre.

À **Dra. Tatiana Bernáth Liao**, por sua amizade, conselhos e pelo grande incentivo na minha pós-graduação.

Às **Dras. Ana Paula Dias, Estela Naomi Nishie, Carolina Fiori, Carolina Maia, Giovana Doro, Janaina Negrão, Letícia Paiva, Luciana de Freitas Garcia, Marina Yamamoto Kiyohara, Maria Cláudia Nogueira, Marisa Akemi Nakano, Marcela Xavier, Mariana Azevedo, Márcia Cristina Costacurta, Priscila Beirigo, Renata Lopes Ribeiro, Rimena Melo, Rita Alan Machado, Thais Borghi, Vanessa Vigna Goulart, Verbênia Nunes Costa** e aos **Drs. Douglas Bandeira Fernandes, Eduardo Pimenta, Gustavo Pereira e Rogério Caixeta**, amigos queridos que fiz no HCFMUSP, minha gratidão pela amizade, pelos momentos de descontração e incentivo nos momentos difíceis.

Aos assistentes **Dr. Antônio Gomes de Amorim Filho, Dr. Javier Miguelez e Prof. Dr. Seizo Miyadahira**, por estarem sempre dispostos a dividir seus conhecimentos.

A todos os demais **assistentes e colegas da Clínica Obstétrica da FMUSP** que contribuíram muito para a minha formação profissional e científica.

À **Sra. Adriana Regina Festa**, por todo apoio e disponibilidade em esclarecer e resolver minhas dúvidas referentes à pós-graduação.

Às **Sras. Soraya Cristina Ferreira da Silva, Miriam Souto, Raquel Costa Cândido, Marina Silva** e ao **Sr. Amadeu F. dos Santos**, pela importante colaboração e por estarem sempre dispostos a ajudar.

Aos **Srs. Allan Garcia, William Santos e Alexandre Emmanoel**, sempre solícitos quando precisei. Agradeço pela grande ajuda prestada na área de informática.

À **Sra. Mitsuko**, pela correção gramatical desse trabalho.

À **minha família**, sem vocês eu nunca teria conseguido.

Às **gestantes** e aos seus **recém-nascidos**, por permitirem o meu aprendizado e a realização de pesquisas científicas. Sem eles, este trabalho seria impossível.

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço 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: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos.....	xvi
Lista de Figuras	xviii
Lista de Tabelas.....	xx
Lista de Gráficos	xxii
Resumo	xxiii
Summary	xxv
1 INTRODUÇÃO	1
2 PROPOSIÇÃO.....	9
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	13
3.1 Cordão Umbilical	15
3.1.1 Embriologia	15
3.2 Artéria Umbilical Única	18
3.2.1 Aspectos Epidemiológicos.....	18
3.2.2 Embriogênese	20
3.2.3 Classificação	20
3.2.4 Diagnóstico	21
3.3 Artéria Umbilical Única Isolada e Crescimento Fetal.....	27
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	43
4.1 Casuística.....	45
4.2 Ética	45
4.3 Método	46
4.3.1 Seleção das pacientes.....	46
4.3.1.1 Critérios de Inclusão	46
4.3.2 Coleta de dados	47
4.3.2.1 Casos de artéria umbilical única.....	47
4.3.2.2 Grupo Controle	49
4.3.3 Metodologia do exame ultrassonográfico do cordão umbilical	49
4.3.3.1 Datação da gestação.....	50
4.3.3.2 Aparelhos Utilizados	50

4.3.4 Variáveis Analisadas	51
4.3.4.1 Variáveis maternas	51
4.3.4.2 Variáveis dos exames ultrassonográficos	52
4.3.4.3 Variáveis relacionadas ao recém-nascido:	52
4.3.5 Análise estatística dos resultados	52
4.3.6 Cálculo do tamanho amostral	53
5 RESULTADOS.....	55
5.1 População	57
5.2 Peso ao Nascer	61
5.3 Restrição do Crescimento Fetal	64
6 DISCUSSÃO	69
7 CONCLUSÃO	81
8 ANEXOS	85
Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da FMUSP	87
Anexo B – Ficha De Coleta De Dados	88
9 REFERÊNCIAS	91

LISTAS

ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACOG	“American College of Obstetrician and Gynecologists”
AIG	adequado para a idade gestacional
AIUM	“American Institute of Ultrasound in Medicine”
AUU	artéria umbilical única
AUUI	artéria umbilical única isolada
BPN	baixo peso ao nascer
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projeto de Pesquisa
CRESC	crescimento
DIAGN	diagnóstico
DP	desvio-padrão
DUM	data da última menstruação
et al.	e outros
g	gramas
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC	intervalo de confiança
IG	idade gestacional
LR	<i>likelihood ratio</i> (razão de verossimilhança)
máx	máximo
MHz	mega hertz
mín	mínimo
mm	milímetro
MONIT	monitorização

n	número de casos
NC	não comentado
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	razão de chances (“odds ratio”)
<i>p</i>	nível descritivo de probabilidade
PIG	pequeno para a idade gestacional
PN	pós-natal
RCF	restrição de crescimento fetal
RECOMEND	recomendação
RN	recém-nascido
SILOG	Sistema Informatizado de Laudos da Obstetrícia e Ginecologia
USG	ultrassonografia
<i>vs</i>	<i>versus</i>
%	por cento, percentual
<	menor
=	igual
>	maior
≤	menor ou igual
≥	maior ou igual

FIGURAS

- Figura 1 -** Formação do cordão umbilical. (A) Saco vitelino, (B) Pedículo do embrião, (C) Âmnio.....16
- Figura 2 -** Diagrama do sistema cardiovascular primitivo em um embrião de cerca de 20 dias16
- Figura 3 -** Desenvolvimento embriológico normal das artérias (vermelho) e veias umbilicais (azul).....17
- Figura 4 -** Corte ecográfico longitudinal do cordão umbilical, demonstrando seu aspecto helicoidal, com o método de Doppler colorido23
- Figura 5 -** Corte ecográfico transversal do cordão umbilical, demonstrando seu aspecto normal (duas artérias e uma veia).....23
- Figura 6 -** Corte ecográfico transversal do cordão umbilical, demonstrando o aspecto da artéria umbilical única (uma artéria e uma veia). Observa-se que o tamanho da artéria umbilical aproxima-se do tamanho da veia umbilical.....24
- Figura 7 -** Corte transversal da pelve fetal, no segundo trimestre da gestação, no nível da bexiga urinária. Observa-se o aspecto normal do cordão umbilical, com duas artérias umbilicais circundando a bexiga fetal, pelo método de Doppler colorido25

Figura 8 -	Corte transversal da pelve fetal, no segundo trimestre da gestação, no nível da bexiga urinária. Observa-se o aspecto da artéria umbilical única, com apenas uma artéria umbilical circundando a bexiga fetal, pelo método de Doppler colorido.....	26
Figura 9 -	Secção transversa do cordão umbilical, demonstrando seu aspecto normal (duas artérias e uma veia, envoltas pela geleia de Wharton).....	48
Figura 10 -	Secção transversa de um cordão umbilical com dois vasos (artéria umbilical única)	48

TABELAS

Tabela 1 -	Estudos que avaliam a relação entre a artéria umbilical única isolada e peso ao nascer	31
Tabela 2 -	Características maternas e perinatais em gestações únicas com artéria umbilical única isolada e grupo controle. HCMUSP – agosto de 1998 a novembro de 2010	59
Tabela 3 -	Frequência de antecedentes clínicos e complicações obstétricas em gestações únicas com artéria umbilical única isolada e grupo controle. HCMUSP – agosto de 1998 a novembro de 2010.....	60
Tabela 4 -	Peso ao nascer em gestações únicas com artéria umbilical única isolada e grupo controle. HCFMUSP – agosto de 1998 a novembro de 2010.....	62
Tabela 5 -	Frequência de peso ao nascer inferior aos percentis 5 e 10 em gestações únicas com artéria umbilical única isolada e grupo controle, de acordo com a presença de complicações clínicas maternas e/ou obstétricas. HCFMUSP – agosto de 1998 a novembro de 2010	66
Tabela 6 -	Frequência de partos antes de 34 e 37 semanas em gestações únicas, de acordo com a presença de artéria umbilical única isolada e restrição do crescimento fetal abaixo dos percentis 5 e 10. HCFMUSP – agosto de 1998 a novembro de 2010.....	66

Tabela 7 -	Regressão logística binária para predição de restrição de crescimento fetal abaixo do percentil 5 segundo a presença de artéria umbilical única e complicações clínicas maternas e/ou obstétricas. HCFMUSP – agosto de 1998 a novembro de 2010.....	67
Tabela 8 -	Regressão logística binária para predição de restrição de crescimento fetal abaixo do percentil 10 segundo a presença de artéria umbilical única e complicações clínicas maternas e/ou obstétricas. HCFMUSP – agosto de 1998 a novembro de 2010.....	67

GRÁFICOS

- Gráfico 1** - Dispersão do peso ao nascer de acordo com idade gestacional de nascimento. Círculos pretos: grupo controle (n=730), círculos vermelhos: artéria umbilical única isolada (n=131), linha contínua: percentil 50, linhas tracejadas: percentis 10 e 90, linhas pontilhadas: percentis 5 e 95. HCFMUSP – agosto de 1998 a novembro de 201062
- Gráfico 2** - Distribuição do peso ao nascer em 131 gestações únicas com artéria umbilical única isolada (vermelho) e 730 gestações únicas do grupo controle (azul). HCFMUSP – agosto de 1998 a novembro de 201063
- Gráfico 3** - Frequência de restrição de crescimento fetal em 131 gestações únicas com artéria umbilical única isolada (vermelho) e dos 730 gestações únicas do grupo controle (azul). HCFMUSP – agosto de 1998 a novembro de 2010.....65

RESUMO

Caldas LMB. *Gestações com artéria umbilical única isolada: frequência de restrição do crescimento fetal* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013. 102 p.

Objetivo: Investigar a associação entre artéria umbilical única isolada e restrição do crescimento fetal. **Métodos:** Estudo caso controle com levantamento retrospectivo de gestações únicas com diagnóstico antenatal de artéria umbilical única isolada (AUUI), avaliadas entre 1998 e 2010. O grupo controle consistiu de gestações únicas acompanhadas prospectivamente e com confirmação anatomopatológica de três vasos no cordão umbilical. Os grupos foram comparados quanto à média do peso ao nascer, frequências de baixo peso (<2.500g), muito baixo peso ao nascer (<1.500g) e restrição do crescimento fetal abaixo dos percentis 5 e 10. Para as diferenças significativas foram calculadas as razões de riscos e respectivos intervalos de confiança. Análise por regressão logística foi utilizada para investigar a associação de restrição do crescimento fetal com as variáveis independentes significativas. **Resultados:** A diferença entre a média do peso ao nascer, entre as gestações com AUUI (n=131, 2.840±701g) e o grupo controle (n=730, 2.983±671g) foi de 143g (IC95%= 17-269; p=0,04). Peso ao nascer abaixo do percentil 5 foi significativamente mais comum nas gestações com AUUI (21,4% versus 13,6%, p= 0,02, LR= 1,57, IC95%: 1,07–2,25), particularmente, no subgrupo de gestações com antecedentes clínicos e/ou intercorrências obstétricas associadas (28,6% versus 14,1%, p= 0,02, LR= 2,22, IC95%: 1,12–4,25). Não foram observadas diferenças significativas em relação às frequências de peso ao nascer abaixo de 2.500g, abaixo de 1.500g e restrição abaixo do percentil 10. Análise por regressão logística revelou que peso ao nascer inferior ao percentil 5 se relacionou significativamente somente à presença de artéria umbilical única isolada. **Conclusão:** Gestações únicas com artéria umbilical única isolada apresentaram risco aumentado de 1,6 vezes de restrição do crescimento fetal abaixo do percentil 5. Quando associada a antecedente clínico materno e/ou intercorrência obstétrica o risco aumentou em 2,2 vezes.

Descritores: 1.Arteria umbilical única 2.Retardo do crescimento fetal 3.Recém-nascido de baixo peso 4. Ultrassonografia.

SUMMARY

Caldas LMB. *Isolated single umbilical artery: frequency of fetal growth restriction* [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2013. 102 p.

Objective: To examine the association between isolated single umbilical artery (ISUA) and fetal growth restriction. **Methods:** Case control study with retrospective review of 131 singleton pregnancies with isolated single umbilical artery diagnosed prenatally between 1998 and 2010. Control group consisted of 730 singleton pregnancies prospectively evaluated with histological confirmation of 3 vessels cord. Mean birthweight and frequency of low birthweight (<2,500g), very low birthweight (<1,500g) and fetal growth restriction below the 5th and 10th centiles were compared between groups. Odds ratios and 95% confidence intervals were calculated for significant differences. Logistic regression analysis was used to examine the association between fetal growth restriction and significant independent variables. **Results:** The mean birthweight difference between ISUA (n=131, 2,840±701g) and control (n=730, 2,983±671g) pregnancies was 143g (95%CI= 17-269; p= 0.04). Birthweight below the 5th centile was more common in ISUA (21.4% versus 13.6%, p= 0.02, LR= 1.57, 95%CI: 1.07–2.25); particularly in the subgroup of pregnancies with associated maternal disease or pregnancy complication (28.6% versus 14.1%, p= 0.02, LR= 2.22, 95%CI: 1.12–4.25). No significant differences were observed in low birthweight, very low birthweight or birthweight below the 10th centile. Logistic regression analysis demonstrated that birthweight below the 5th centile was significantly associated with ISUA only. **Conclusion:** Isolated single umbilical artery is associated with 1.6 times increased risk of birthweight below the 5th centile. In pregnancies with associated maternal disease or pregnancy complication, this risk is increased 2.2 times.

Descriptors: single umbilical artery, fetal growth retardation, infant low birth weight, ultrasonography

1 INTRODUÇÃO

O cordão umbilical é mais do que uma simples conexão flexível, de maior ou menor comprimento e espessura que liga o feto à placenta. Alterado em sua estrutura, pode interferir no desenvolvimento fetal e até inviabilizá-lo. Javert (1957)¹ referia-se a ele como a “linha da vida do feto”, conforme citado por Perotta (2005) em sua monografia ⁽¹⁾.

Durante o período gestacional, o desenvolvimento fetal ocorre em um compartimento fechado e separado do ambiente externo. A nutrição e a oxigenação do feto dependem da placenta e da ligação desta com o feto. Essa ligação é realizada por um anexo exclusivo dos mamíferos, o cordão umbilical. Assim, fica evidente que o cordão umbilical em boas condições constitui o elo fundamental no favorecimento do potencial de crescimento fetal e na manutenção da sua vitalidade.

O cordão umbilical é normalmente constituído por três vasos: duas artérias e uma veia. As artérias transportam sangue do feto para a placenta e a veia é responsável pelo retorno do sangue oxigenado rico em nutrientes para o organismo fetal ⁽²⁾. Em condições normais, esses três vasos possuem um determinado fluxo sanguíneo satisfatório para suprir as necessidades fetais. No entanto, em até 0,5 a 1% das gravidezes, o cordão contém apenas uma artéria e essa condição é conhecida como artéria umbilical única (AUU) ⁽³⁻⁵⁾. Nessas circunstâncias, tem sido sugerido a

¹ Javert, CT. Spontaneous and habitual abortion. New York: Blackiston; 1957.

ocorrência de mecanismos fisiológicos e hemodinâmicos que permitem a manutenção de um adequado aporte sanguíneo placentário para atender as demandas do crescimento e desenvolvimento fetal durante a gravidez.

Esses mecanismos compensatórios se apresentariam com aumento do fluxo sanguíneo e aumento do diâmetro da AUU ^(6, 7). Sepulveda et al. (1996) ⁽⁶⁾ descreveram que o diâmetro médio da AUU foi maior que 50% do diâmetro médio da veia umbilical, resultando em uma relação de diâmetros da veia umbilical pela artéria umbilical ≤ 2 , enquanto nos cordões trivasculares essa relação foi >2 . De fato, Goldkrand et al. (2001) ⁽⁷⁾ mostraram o dobro do fluxo sanguíneo na AUU quando comparado ao fluxo na artéria do cordão com três vasos.

Dessa forma, conforme esses estudos, o aumento compensatório no diâmetro e no fluxo de sangue no vaso da AUU permitiria a adequada função do cordão umbilical constituído por apenas uma artéria umbilical.

O diagnóstico definitivo da artéria umbilical única é realizado por meio do exame anatomopatológico da placenta, após o parto. No entanto, ela pode ser diagnosticada, no pré-natal, por meio da ultrassonografia ⁽⁸⁾, com sensibilidade de 36 a 92% no segundo e terceiro trimestres da gestação ⁽⁹⁻¹²⁾.

Artéria umbilical única pode estar associada a malformações de todos os sistemas orgânicos e defeitos cromossômicos fetais ^(3, 13) com incidência em torno de 2,5 a 22,5% ⁽¹⁴⁻²⁰⁾, o que justifica uma análise morfológica detalhada do feto ^(13, 21, 22). Como aproximadamente 64 a 80%

das artérias umbilicais únicas não estão associadas a essas alterações, sendo denominada de artéria umbilicais única isolada (AUUI) ^(4, 5, 21-26), paira a dúvida da sua real relevância clínica. Essa curiosidade instigou pesquisadores a investigarem se a AUUI estaria associada a outras complicações gestacionais e fetais. Surgiram, então, estudos que correlacionaram a AUUI com restrição de crescimento fetal, prematuridade e mortalidade perinatal ^(5, 9, 27-29). A frequência dessas alterações em associação com AUUI foi: de 9,5 a 35,7% de restrição do crescimento fetal (RCF) ^(5, 19, 28, 30-33), 11,4 a 13,3% de baixo peso ao nascer (BPN) ^(27, 29), 10,7 a 16,2% de partos prematuros ^(5, 29) e entre 3,3 e 6,6% de mortalidade perinatal ^(5, 28, 34).

Observa-se, então, que apesar da existência de mecanismos compensatórios na presença de AUUI, não está claro o que levaria esses fetos a apresentarem resultados perinatais desfavoráveis.

A restrição do crescimento fetal (RCF) é importante causa de morbidade e mortalidade perinatais. A mortalidade perinatal é aproximadamente oito vezes maior quando o peso fetal é inferior ao percentil 10 e cerca de vinte vezes mais elevada se percentil abaixo de 3. Além disso, relaciona-se a possíveis consequências na idade adulta, como maior risco de coronariopatia, hipercolesterolemia, infarto do miocárdio, hipertensão arterial e diabetes mellitus ⁽²⁾.

Vários estudos na literatura investigaram a associação de AUUI com menor peso ao nascimento ^(3-5, 8, 9, 16, 19, 27-33, 35-38). Entretanto, os

resultados e opiniões provenientes dessas publicações são conflitantes em relação à associação de AUUI com restrição do crescimento fetal. Muitos dos autores não fazem menção à necessidade de monitorização do crescimento fetal dessas gestações ^(3, 9, 27, 29, 32, 36).

A realização da ultrassonografia seriada para a avaliação do crescimento nos fetos com diagnóstico de artéria umbilical única isolada permanece conduta controversa.

Aspectos metodológicos relacionados aos estudos podem justificar a falta de evidências científicas conclusivas e de consenso em relação à AUUI, visto que alguns desses estudos baseiam-se apenas na avaliação pós-natal do cordão umbilical, avaliação clínica ou patológica e são os que incluem casuísticas mais relevantes ^(5, 28, 29, 36). Por outro lado, os estudos que descrevem os resultados a partir do diagnóstico ultrassonográfico pré-natal contemplam casuísticas menos robustas e muitos sem grupo controle ^(16, 30-32, 38).

Não existem estudos randomizados e prospectivos com diagnóstico ultrassonográfico envolvendo AUUI e o prognóstico da gestação, seja em relação à restrição do crescimento intrauterino ou a qualquer outro aspecto. Entende-se que, na atualidade, em que a ultrassonografia obstétrica é amplamente difundida e utilizada no acompanhamento pré-natal, é difícil estabelecer um estudo em que, após o diagnóstico de AUUI, não seja realizado nenhum monitoramento ultrassonográfico posterior.

Devido ao seu aspecto terciário, as gestações atendidas no HCFMUSP, frequentemente, apresentam complicações clínicas e/ou obstétricas que aumentam o risco da ocorrência de restrição do crescimento fetal. Tendo como motivação a incerteza de que a artéria umbilical única isolada possa acarretar mais morbidade para essas gestações e tendo em vista que a literatura sugere efeitos incertos da AUUI no crescimento intrauterino, achamos relevante examinar os efeitos da AUUI nas gestações atendidas na Instituição.

Caso essa associação seja confirmada, torna-se fundamental programar adequadamente o seguimento pré-natal desses casos, com intuito de reduzir a morbiletalidade associada.

2 PROPOSIÇÃO

O presente estudo, envolvendo gestações únicas, tem como objetivo investigar a associação de artéria umbilical única isolada com restrição do crescimento fetal.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 CORDÃO UMBILICAL

O cordão umbilical normal contém duas artérias e uma veia envolvidas por substância rica em colágeno denominada geleia de Wharton. As artérias transportam sangue pobre em oxigênio do feto para a placenta e a veia transporta sangue rico em oxigênio da placenta para o feto ⁽³⁹⁾. A geleia de Wharton protege os vasos do cordão contra possíveis torções e compressões causadas pela movimentação fetal ou durante o trabalho de parto ⁽⁴⁰⁾.

O cordão umbilical em recém-nascidos a termo apresenta comprimento variável, tem, em média, 55 cm de comprimento, 3,6 cm de diâmetro, configurando área de 1,3 cm² em 90% dos casos de gestações normais ⁽⁴¹⁾.

3.1.1 Embriologia

A formação do cordão umbilical e de seus elementos ocorre entre 13 e 38 dias após a concepção ^(39, 42). Ele deriva do saco vitelino, do pedículo do embrião e do âmnio (Figura 1). Além das duas artérias e uma veia, o cordão também contém o ducto vitelino e seus vasos (artérias e veias vitelinas), que normalmente regredem no final do terceiro mês ⁽²⁵⁾ (Figura 2).

FONTE: Modificado de Moore & Persaud, 1993⁽³⁹⁾

Figura 1 - Formação do cordão umbilical. (A) Saco vitelino, (B) Pedículo do embrião, (C) Âmnio

FONTE: Modificado de Moore & Persaud, 1993⁽³⁹⁾

Figura 2 - Diagrama do sistema cardiovascular primitivo em um embrião de cerca de 20 dias. Observa-se o pedículo do embrião, composto pelas duas artérias umbilicais e pela veia umbilical, que se divide em direita e esquerda no interior do embrião. No saco vitelino, observam-se as artérias e veias vitelinas

Inicialmente, com o embrião de aproximadamente 2,9 mm (13º dia), as artérias umbilicais originárias das artérias ilíacas comuns direita e esquerda percorrem o pedículo do embrião e se unem formando um plexo angiogênico que está intimamente associado com o alantoide. No pedículo do embrião, existe uma veia umbilical única que, aproximando-se do embrião, se divide em veias direita e esquerda (Figura 3.1). Com o embrião de aproximadamente 3,4 mm, as artérias umbilicais formam uma artéria única (Figura 3.2). Já com 5,0 mm, o pedículo do embrião contém duas artérias umbilicais e uma veia umbilical (Figura 3.3). Finalmente, a partir de 7,0 mm, o cordão umbilical contém duas artérias e uma veia umbilical esquerda, sendo que da veia umbilical direita ficam apenas remanescentes (Figura 3.4).

A porção proximal das artérias umbilicais dará origem à artéria ilíaca interna e à artéria vesical superior por volta da oitava semana. A parte distal irá obliterar após o nascimento e formará o ligamento umbilical medial ⁽³²⁾.

FONTE: Modificado de Monie, 1970⁽⁴²⁾.

Figura 3 - Desenvolvimento embriológico normal das artérias (vermelho) e veias umbilicais (azul)

3.2 ARTÉRIA UMBILICAL ÚNICA

3.2.1 Aspectos Epidemiológicos

A ausência de uma artéria é a anomalia do cordão mais comum em humanos ⁽⁴³⁾. Sua incidência varia de 0,5 a 6,0%, dependendo da população estudada, é encontrada em, aproximadamente, 0,2 a 2,0% dos partos e é quatro vezes maior em autópsias, além de ocorrer três a quatro vezes mais frequentemente em gêmeos ^(3, 9, 18, 19, 29, 35, 44, 45).

A AUU tem sido descrita como de ocorrência menor em japoneses e africanos e mais comumente em europeus ^(41, 46). Segundo Leung e Robson (1989) ⁽⁴⁴⁾, a distribuição entre os sexos é igual. No entanto, Heifetz (1984) ⁽³⁾ e Lilja (1991) ⁽²⁹⁾ referem que essa condição é um pouco mais frequente no sexo feminino (taxa masculino: feminino - 0,85:1).

Há associação bem documentada da AUU com malformações de todos os sistemas orgânicos e defeitos cromossômicos ^(3, 13). Os sistemas mais frequentemente acometidos são o cardiovascular e o genitourinário ^(5, 47, 48), e a trissomia mais frequente é a do cromossomo 18 ^(23-26, 31, 32, 46, 49).

A literatura descreve incidência de cromossomopatias nos fetos com AUU em torno de 10% ^(21, 23, 24, 26, 31, 32) e associação de até 33% ^(14, 19, 22) com malformações estruturais. Embora a artéria umbilical única esteja associada a malformações fetais, ela é frequentemente um achado isolado.

Estudos demonstram presença de AUU isolada em cerca de 0,5% das gestações normais ^(14, 19).

A pesquisa do cariótipo fetal está indicada quando existem outras malformações associadas à AUU. Nos casos em que ela é um achado isolado, a indicação de procedimento invasivo é controversa, pois não existem evidências de aumento de risco de cromossomopatias nesse grupo ^(19, 21, 25, 32, 38). Recentemente, Dagklis et al. (2010) ⁽²³⁾ estudaram 424 casos de AUU isolada e não encontraram nenhum caso de aneuploidia, concluindo, então, que não existe necessidade de realização de cariótipo fetal nesses casos. A realização de ecocardiografia fetal tem sido recomendada por vários autores sempre que houver a presença de AUU, pois defeitos cardíacos podem estar associados ^(13, 18, 24, 38, 49). No entanto, DeFigueiredo et al. (2010) ⁽⁵⁰⁾ e Prefumo et al. (2010) ⁽⁵¹⁾ defendem que, nos casos de AUU isolada, deve ser realizada uma avaliação minuciosa do coração fetal, no exame morfológico de segundo trimestre, e somente encaminhar para a ecocardiografia fetal os casos em que houver suspeita de anomalia cardíaca.

Alguns trabalhos sugerem que a ausência da artéria umbilical esquerda é mais frequente que a direita, e a associação com malformações adicionais parece ser semelhante em cada lado acometido ^(24, 25, 32), com exceção de um estudo que identificou associação significativa de malformações com AUU direita ⁽⁵²⁾.

3.2.2 Embriogênese

Três teorias têm sido descritas a fim de explicar a embriogênese da artéria umbilical única: (1) agenesia primária de uma artéria umbilical; (2) atrofia secundária ou atresia de uma artéria umbilical previamente normal; (3) persistência da artéria vitelina ^(3, 13, 42). Acredita-se que a atrofia seja o mecanismo mais frequente.

Pode ocorrer, também, a hipoplasia de uma das duas artérias umbilicais, porém é muito menos frequente, afetando apenas 0,03% das gestações. Está associada à restrição do crescimento intrauterino, diabetes materno, polihidrânio, cardiopatia congênita e representa uma forma incompleta de AUU ⁽⁵³⁾.

3.2.3 Classificação

A artéria umbilical única pode ser classificada em quatro tipos, segundo Blackburn e Cooley (1993) ⁽⁵⁴⁾.

O tipo I apresenta dois vasos umbilicais, sendo uma artéria umbilical de derivação alantoide, originada das artérias ilíacas comuns, direita ou esquerda, e uma veia umbilical esquerda. Essa é a forma mais comum de AUU.

O tipo II também apresenta dois vasos umbilicais, uma artéria umbilical de origem vitelina e uma veia umbilical esquerda. Ocorre quando

ambas as artérias umbilicais se obliteram e a artéria vitelina persiste e corresponde a aproximadamente 1,4% dos casos. Em vez de ser originária da artéria ilíaca comum, a artéria umbilical no tipo II é originária da artéria mesentérica superior. Esse tipo é normalmente associado com sirenomelia ou síndrome da regressão caudal ⁽¹³⁾.

O tipo III é caracterizado pela persistência anômala da veia umbilical direita. O cordão apresenta três vasos, sendo uma artéria umbilical, que pode ser originária da artéria ilíaca comum ou da artéria mesentérica superior, e duas veias umbilicais (direita e esquerda). Essa condição é extremamente rara, com poucos casos descritos e incidência desconhecida.

A implicação e a incidência do tipo IV são teóricas, visto que pouquíssimos casos foram relatados até o momento. Nesse caso, o cordão umbilical apresenta dois vasos, sendo uma artéria umbilical (origem alantoide ou vitelina) e uma veia umbilical direita.

Essa classificação tem interesse meramente teórico e acadêmico, pois mais de 98 % dos casos de AUU têm sido descritos como tipo I.

3.2.4 Diagnóstico

A identificação do cordão umbilical pode ser feita desde as fases iniciais da gestação, ainda no período embrionário. Uma melhor definição de seus componentes é conseguida a partir da décima semana. Poucos são os dados descritos na literatura acerca do diagnóstico ultrassonográfico da

artéria umbilical única no primeiro trimestre gestacional. Alguns autores referem ter feito esse diagnóstico já com 13 semanas de gestação ^(32, 55). No entanto, a acurácia do diagnóstico ultrassonográfico da AUU, no primeiro trimestre, parece levar a resultados falsos positivos, conforme mostrou o estudo de Lamberty et al. ⁽¹²⁾.

O “American Institute of Ultrasound in Medicine” (AIUM) recomenda o exame e a avaliação do número de vasos do cordão umbilical, no 2º e 3º trimestres do pré-natal, quando possível ⁽⁵⁶⁾. O aspecto ultrassonográfico normal do cordão umbilical pode ser obtido por meio de cortes ecográficos transversais ou longitudinais nos quais são identificadas duas artérias e uma veia, um conjunto que apresenta disposição helicoidal (Figuras 4 e 5). Quando há apenas uma artéria, esta é maior do que o habitual e pode aproximar-se ao tamanho da veia umbilical (Figura 6).

FONTE: HCFMUSP

Figura 4 - Corte ecográfico longitudinal do cordão umbilical, demonstrando seu aspecto helicoidal, com o método de Doppler colorido

FONTE: HCFMUSP

Figura 5 - Corte ecográfico transversal do cordão umbilical, demonstrando seu aspecto normal (duas artérias e uma veia). A = artéria, V = veia

FONTE: HCFMUSP

Figura 6 - Corte ecográfico transversal do cordão umbilical, demonstrando o aspecto da artéria umbilical única (uma artéria e uma veia). Observa-se que o tamanho da artéria umbilical aproxima-se do tamanho da veia umbilical. A = artéria, V = veia

A confirmação da presença de duas artérias umbilicais também é possível pela avaliação da pelve fetal, onde podemos observá-las em suas porções intra-abdominais, circundando a bexiga. Nesse local, a individualização das artérias se torna mais fácil com a utilização do Doppler colorido, que permite também identificar o lado da artéria ausente, direita ou esquerda (Figura 7 e 8).

FONTE: HCFMUSP

Figura 7 - Corte transversal da pelve fetal, no segundo trimestre da gestação, no nível da bexiga urinária. Observa-se o aspecto normal do cordão umbilical, com duas artérias umbilicais circundando a bexiga fetal, pelo método de Doppler colorido

FONTE: HCFMUSP

Figura 8 - Corte transversal da pelve fetal, no segundo trimestre da gestação, no nível da bexiga urinária. Observa-se o aspecto da artéria umbilical única circundando a bexiga fetal, pelo método de Doppler colorido

O diagnóstico definitivo de AUU é realizado por meio do exame anatomopatológico da placenta, após o parto. No estudo de Lamberty et al. (2010) ⁽¹²⁾, o diagnóstico ultrassonográfico de AUU no 2º trimestre mostrou ser um método eficaz no diagnóstico de AUU, com uma sensibilidade de 92,3%, em relação ao exame anatomopatológico da placenta.

3.3 ARTÉRIA UMBILICAL ÚNICA ISOLADA E CRESCIMENTO FETAL

A significância clínica da artéria umbilical única isolada não é completamente conhecida e permanece controversa. Quando a AUU está associada com outras anomalias estruturais fetais, há um aumento do risco de anomalias cromossômicas e resultados adversos na gravidez ⁽¹⁷⁾. O que não está claro é por que fetos com AUU sem malformações e/ou cromossopatias estão associados a uma maior prevalência de resultados perinatais desfavoráveis. A AUUI está descrita como uma alteração do cordão umbilical habitualmente relacionada à restrição de crescimento fetal ⁽²⁾.

Tem sido demonstrado que os seus cordões têm um menor número de espirais ⁽⁵⁷⁾ e uma menor quantidade de geleia de Wharton, o que confere a eles menor resistência em situações de estresse, como no parto ou na compressão do cordão umbilical. Esse fato poderia atuar em sinergismo com outras circunstâncias desfavoráveis ⁽⁴⁰⁾.

Estima-se que 3 a 10% dos recém-nascidos apresentem crescimento restrito ⁽⁵⁸⁾, mas essa incidência varia com a população estudada, com os fatores de risco envolvidos, critérios utilizados para o cálculo da idade gestacional e curva padrão utilizada. Na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), durante os anos de 2004 e 2005, a restrição do crescimento fetal foi diagnosticada em 11% dos recém-nascidos ⁽²⁾.

A restrição do crescimento fetal (RCF) ocorre quando o feto não atinge o tamanho esperado ou determinado pelo seu potencial genético. Diversos são os fatores que podem estar envolvidos na gênese da RCF, os quais podem ser de origem fetal, materna, placentária ou desconhecida (cerca de 40% dos casos) ⁽²⁾.

Apesar de não existir consenso na literatura sobre qual percentil de peso deve ser utilizado como limite inferior para o diagnóstico de RCF, o mais adotado é o percentil 10 ⁽⁵⁹⁾. Battaglia e Lubchenco (1967) ⁽⁶⁰⁾ utilizaram o percentil de peso para idade gestacional (IG) inferior a 10 para o diagnóstico de RCF; Usher e Mclean (1969) ⁽⁶¹⁾ preferiram o uso do percentil 3 e, mais recentemente, Manning ⁽⁶²⁾ e Hohler e Manning ⁽⁶³⁾ sugeriram a utilização do percentil 5 para esse diagnóstico. A medida da altura uterina menor do que a esperada para IG, ou seja, abaixo do percentil 10, constitui sinal clínico de suspeita de RCF. O diagnóstico provável da RCF é feito pela ultrassonografia (US), com peso fetal estimado menor que o décimo percentil para a curva de normalidade ⁽⁶⁴⁾. Apesar da ajuda incontestável da ultrassonografia no diagnóstico da RCF, sua confirmação só é feita após o nascimento, quando o RN é classificado como pequeno para idade gestacional (PIG) se o peso for inferior ao percentil 10 para IG correspondente ⁽⁶⁵⁾. Porém, essa definição é problemática porque não faz distinção entre os fetos que são constitucionalmente pequenos com aqueles que, por um processo patológico, não alcançam o potencial genético de crescimento. Tal distinção é importante pois nem todos os recém-nascidos com o percentil abaixo de 10 apresentam aumento do risco neonatal. Alguns

são apenas biologicamente menores. Gardosi et al. ⁽⁶⁶⁾ demonstraram que 25% dos recém-nascidos classificados como tendo RCF, na verdade, apresentavam crescimento normal, quando eram considerados parâmetros relacionados a grupo étnico, paridade, peso e altura materna. Em virtude dos inúmeros fatores epidemiológicos que podem influenciar no peso fetal, como a idade materna, paridade, raça, estatura materna e condições socioeconômicas, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda que cada população tenha sua própria curva de crescimento.

Alguns trabalhos têm feito recomendações sobre a necessidade do acompanhamento e da monitorização do crescimento fetal nas gestações com diagnóstico de AUUI ^(4, 5, 16, 19, 28, 30, 31, 33, 37). No entanto, outros autores discordam e não mostram associação da AUUI com menor peso nos recém-nascidos oriundos dessas gestações ^(8, 35, 38). E, de fato, o “American College of Obstetrician and Gynecologists” (ACOG), nas recomendações sobre RCF, também mostra a controvérsia em relação aos estudos ⁽⁵⁹⁾.

A tabela 1 resume estudos que avaliam a associação entre artéria umbilical única isolada e peso ao nascimento.

Tabela 1 - Estudos que avaliam a relação entre artéria umbilical única isolada e peso ao nascimento

AUTOR, ANO	DESENHO	N (AUUI)	N (controle)	DIAGN	DESFECHO	RESULTADO	RECOMEND PARA MONIT DO CRESC FETAL
Bryan & Kohler, 1974 ⁽²⁷⁾	Prospectivo	113	-	Avaliação PN	<10° percentil <2.500g	22,1% 13,3%	NC
Heifetz, 1984 ⁽³⁾	Retrospectivo caso controle	69	281	Autópsia	PIG	43,5% vs 23,8% (p<0,01)	NC
Lilja, 1991 ⁽²⁹⁾	Retrospectivo caso controle	1.694	364.325	Avaliação PN	<2.500g <1.500g	11,4% vs 3,6% (p <0,001) 2,7% vs 0,6% (p<0,001)	NC
Jones et al., 1993 ⁽⁹⁾	Retrospectivo caso controle	37	17.777	USG + confirmação PN	Peso ao nascer	2.750g vs 3.170g (p<0,01)	NC
Parilla et al., 1995 ⁽³⁸⁾	Retrospectivo	50	-	USG + confirmação PN	<2.500g	12,0%	NÃO
Catanzarite et al., 1995 ⁽³¹⁾	Retrospectivo	38	-	USG + confirmação PN	<10° percentil	18,0%	SIM
Geipel et al., 2000 ⁽³²⁾	Retrospectivo	59	-	USG + confirmação PN	<10° percentil	10,2%	NC
Rinehart et al., 2000 ⁽¹⁶⁾	Retrospectivo	6	-	USG	<10° percentil	50,0%	SIM

continua

Tabela 1 - Estudos que avaliam a relação entre artéria umbilical única isolada e peso ao nascimento (continuação)

AUTOR, ANO	DESENHO	N (AUUI)	N (controle)	DIAGN	DESFECHO	RESULTADO	RECOMEND PARA MONIT DO CRESC FETAL
Gornall et al., 2003 ⁽¹⁹⁾	Retrospectivo caso controle	83	214	USG + confirmação PN	Peso ao nascer <10° percentil	3.005g vs 3.310g (p<0,001) 22,0% vs 12,0% (p <0,007)	SIM
Predanic et al., 2005 ⁽⁸⁾	Retrospectivo caso controle	84	84	USG + confirmação PN	Peso ao nascer <10° percentil	3.268g vs 3.274g (p>0,05) 7,1% vs 4,8% (p= 0,75)	NÃO
Bombrys et al., 2008 ⁽³⁵⁾	Retrospectivo caso controle	255	289	USG + confirmação PN	Peso ao nascer <10° percentil	3.085g vs 3.078g (p>0,05) 13,7% vs 13,1% (p= 0,84)	NÃO
Mu et al., 2008 ⁽³³⁾	Retrospectivo caso controle	14	28	PN	Peso ao nascer <10° percentil	2.898g vs 3.110g (p>0,05) 35,7% vs 3,6% (p= 0,01)	SIM

continua

Tabela 1 - Estudos que avaliam a relação entre artéria umbilical única isolada e peso ao nascimento (conclusão)

AUTOR, ANO	DESENHO	N (AUUI)	N (controle)	DIAGN	DESFECHO	RESULTADO	RECOMEND PARA MONIT DO CRESC FETAL
Burshtein et al., 2009 ⁽²⁸⁾	Retrospectivo de base populacional	243	194.566	PN	Peso ao nascer RCF	2.844g vs 3.197g (p<0,001) 9,5% vs 1,9% (p <0,001) OR 5,4 (IC95%: 3,5 -8,4)	SIM
Horton et al., 2010 ⁽³⁷⁾	Retrospectivo caso controle	68	68	USG + confirmação PN	Peso ao nascer < 10° percentil	3.279g vs 3.423g (p<0,02) 17,6% vs 8,8% (p= 0,06)	SIM
Bugatto el al., 2010 ⁽³⁰⁾	ND	60	-	USG + confirmação PN	<10° percentil	30,0%	SIM
Hua et al., 2010 ⁽⁴⁾	Coorte retrospective	281	63.655	USG + confirmação PN	< 10° percentil	OR 1,9 (IC95%: 1,4 - 2,5)	SIM
Chetty-John et al., 2010 ⁽³⁶⁾	Coorte prospectivo	263	41.415	PN	Peso ao nascer	3.100g vs 3.200g (p <0,0001)	NC
Murphy- Kaulbeck et al., 2010 ⁽⁵⁾	Retrospectivo Coorte de base populacional	725	-	PN	< 3° percentil <10° percentil	11,1% vs 3,7% ; (OR 2,5; IC95%: 1,9 - 3,2) 25,0% vs 10,9%;(OR 2,2; IC95%: 1,8 - 2,7)	SIM

Nota: AUUI = artéria umbilical única isolada, CRESC = crescimento, DIAGN = diagnóstico, IC = intervalo de confiança, MONIT= monitorização, N = número de casos, NC = não comentado, OR= odds ratio, PN= pós-natal, PIG = pequeno para idade gestacional, RCF= restrição do crescimento fetal, RECOMEND = recomendação, USG= ultrassonografia, vs = *versus*.

Bryan e Kohler (1974) ⁽²⁷⁾, em um estudo que examinou 20.000 cordões umbilicais, após o parto, durante um período de sete anos, encontraram uma incidência de AUU de 0,72 % (143 casos). A mortalidade perinatal geral nos recém-nascidos com AUU foi de 17,5%. Prematuridade ocorreu em 16,5% dos casos, sendo que em 7,9% havia a presença de AUUI (artéria umbilical única isolada). A incidência de peso abaixo do percentil 10 no grupo de AUUI foi de 22,1%. A incidência de baixo peso ao nascer (<2.500g) foi de 13,3%, no grupo com AUUI, e de 60% no grupo com AUU e outras malformações associadas.

Posteriormente, Heifetz (1984) ⁽³⁾ relatou o peso de nascimento de 69 autópsias com AUUI e comparou com 281 controles. A incidência de PIG (pequeno para idade gestacional) foi aproximadamente duas vezes maior nos casos com dois vasos (43,5% *versus* 23,9%, $p<0,01$).

Lilja (1991) ⁽²⁹⁾ estudou 364.325 gestações únicas sem malformações congênitas e encontrou um total de 1.694 casos de AUUI, o que representou uma incidência de 0,46% em sua população. Comparou os recém-nascidos com dois vasos no cordão umbilical com aqueles que apresentavam cordão umbilical normal. Enquanto, no grupo controle, 3,6% dos recém-nascidos apresentaram menos de 2.500g ao nascimento, no grupo com AUUI, essa incidência foi de 11,4% ($p<0,001$). E com o peso abaixo de 1.500g, a incidência no grupo com AUUI foi de 2,7%, com 0,6% no grupo controle ($p<0,001$). O parto prematuro ocorreu em 10,7% dos recém-nascidos com AUUI, em comparação com 5,6% do grupo controle. A idade gestacional do parto abaixo de 34 semanas ocorreu em 5,3% dos fetos com

dois vasos no cordão umbilical e em 1,4% dos fetos com três vasos no cordão umbilical.

Mais tarde, em continuação do mesmo estudo, Lilja (1992) ⁽³⁴⁾ encontrou mortalidade perinatal de 3,4% nos recém-nascidos com AUUI e de 0,4% naqueles com cordão umbilical normal e sem malformações congênitas. No grupo com AUU isolada, a frequência de natimortos foi de 2,6% e de morte neonatal precoce foi de 0,8%. No grupo com três vasos no cordão umbilical, os valores encontrados foram de 0,3% e 0,2%, respectivamente.

No estudo de Jones et al. (1993) ⁽⁹⁾, com gestações únicas, houve 37 casos confirmados de AUUI. Os recém-nascidos com AUU nasceram mais cedo (37,8 semanas *versus* 38,9 semanas) e com menor peso (2.750g *versus* 3.170g) do que aqueles com três vasos no cordão umbilical. Essa diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,01$).

Parilla et al. (1995) ⁽³⁸⁾ relataram, em uma série de 50 fetos com AUUI, incidência de 12% de fetos pequenos para idade gestacional e 14% de partos prematuros. Embora não houvesse um grupo controle, seus resultados foram semelhantes aos encontrados na população local (12% *versus* 10% e 14% *versus* 8 a 12%, respectivamente).

No mesmo ano, Catanzarite et al. (1995) ⁽³¹⁾, num estudo populacional, encontraram 82 fetos com AUU diagnosticada no pré-natal com 77 casos confirmados ao nascimento ou no exame anatomopatológico da placenta. Analisaram 38 casos sem outras anomalias à ultrassonografia e

encontraram 18% de restrição do crescimento fetal (peso abaixo do percentil 10).

Geipel et al. (2000) ⁽³²⁾ relatam a presença de 10,2% de fetos pequenos para a idade gestacional no grupo de AUU sem anomalias adicionais. Esse achado pode ser atribuído ao grande número de pacientes com risco aumentado de pré-eclâmpsia e disfunções uteroplacentárias.

Rinehart et al. (2000) ⁽¹⁶⁾ realizaram uma revisão retrospectiva em um serviço terciário, entre 1993 a 1998. Descreveram 27 casos de artéria umbilical única e observaram 50% de incidência de restrição do crescimento fetal (peso ao nascer abaixo do percentil 10) entre seis pacientes com artéria umbilical única isolada.

Gornall et al. (2003) ⁽¹⁹⁾ estudaram 83 casos de AUUI e compararam com 202 controles (três vasos no cordão umbilical). O peso médio ao nascimento nas gestações únicas com AUUI foi de 3.005g, sendo que o peso no grupo controle foi de 3.310g ($p < 0,001$), o que mostrou uma diferença estatisticamente significativa de 305g no peso dos recém-nascidos. Houve diferença também na idade gestacional dos dois grupos, sendo que, no grupo com AUU e sem outras anomalias, o parto ocorreu, em média, uma semana antes do que no grupo controle (38,1 *versus* 39,1, $p < 0,007$). A porcentagem de fetos abaixo do percentil 10 para a idade gestacional foi de 22% no grupo com AUU isolada e de 12% no grupo controle ($p < 0,007$). A mortalidade perinatal foi três vezes maior nos fetos com AUUI (OR= 2,9;

IC95%= 0,7 - 12) e seis vezes maior nos fetos com AUU e malformações associadas (OR= 6,1; IC95%= 2,5 - 15,1).

Predanic et al. (2005) ⁽⁸⁾ realizaram um estudo retrospectivo que analisou 29.856 ultrassonografias realizadas entre 18 e 23 semanas de gestação e encontraram 141 diagnósticos de artéria umbilical única (0,47%), dentre os quais, 31 gestações apresentavam malformações associadas e 15 eram múltiplas. O número de casos de gestações únicas com AUUI foi de 95, porém, ao nascimento, 11 (12,2%) apresentavam três vasos no cordão umbilical. Os 84 casos restantes foram incluídos no estudo e comparados com um grupo controle de 84 neonatos com três vasos no cordão umbilical. Encontraram prevalência de 0,28% de AUUI diagnosticada no pré-natal e confirmada no momento do parto. Não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação aos resultados neonatais. O peso médio ao nascer no grupo com AUUI foi de 3.268g e no grupo controle foi de 3.274g. A idade gestacional média do parto foi de 39 semanas em ambos os grupos. A prevalência de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional foi de 7,1% no grupo com AUUI e de 4,8% naqueles com três vasos no cordão umbilical (p=0,75).

Bombrys et al. (2008) ⁽³⁵⁾ compararam os desfechos de 297 neonatos que apresentavam AUU à ultrassonografia com 297 neonatos com três vasos no cordão umbilical. No grupo com dois vasos no cordão, em 21 casos (7,1%) a presença de AUU não foi confirmada no exame pós-natal e 21 (7,1%) neonatos apresentavam malformações congênitas, levando 255 recém-nascidos para a análise final. No grupo controle, oito dos 297 (2,7%)

neonatos apresentavam anomalias congênitas, portanto, excluídos da análise final. Os autores analisaram 255 casos de AUU sem outras anomalias congênitas e compararam com 289 casos com três vasos no cordão umbilical e sem malformações congênitas. Não encontraram diferenças entre os grupos em relação à idade gestacional do parto, peso ao nascimento, morte fetal e quanto ao número de fetos pequenos para a idade gestacional.

Mu et al. (2008) ⁽³³⁾ estudaram 41.746 partos ocorridos em um período de 10 anos. Encontraram 14 recém-nascidos com AUUI e cariótipo normal e compararam com um grupo controle de 28 RNs com cordão umbilical normal. A incidência de AUU isolada foi de 0,03% na população estudada. Em relação aos resultados neonatais, a incidência de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional foi maior no grupo com AUUI (35,7%), comparado com o controle (3,6%), ($p=0,01$). A idade gestacional do parto (38,7 semanas *versus* 38,6 semanas) e o peso do nascimento (2.898g *versus* 3.110g) não foram diferentes entre os grupos ($p>0,05$).

Burshtein et al. (2009) ⁽³³⁾ publicaram um artigo em que foram analisados 194.809 partos, dos quais 243 fetos apresentavam artéria umbilical única isolada. Foram excluídas do estudo as gestações múltiplas e os fetos com anomalias cromossômicas ou malformações. O estudo concluiu que gestações com fetos com AUU apresentaram maiores taxas de restrição do crescimento fetal (9,5% *versus* 1,9%, OR= 5,4; IC95%= 3,53-8,35; $P<0,001$) e o peso médio ao nascimento foi menor (2.844g *versus* 3.197g, $p<0,001$), quando comparadas aos fetos com cordão umbilical normal. Altas

taxas de complicações perinatais foram observadas no grupo com AUU, incluindo baixos escores de Apgar e aumento da mortalidade perinatal (6,6% *versus* 0,9%, OR= 7,78; IC 95= 4,7-13; $P<0,001$).

Mais recentemente, Horton et al. (2010) ⁽³⁷⁾ realizaram um estudo caso-controle retrospectivo, que incluiu gestações únicas com AUUI. Neonatos com AUUI (n=68) foram comparados com neonatos com três vasos no cordão umbilical (n=68). O peso médio ao nascimento foi significativamente menor nos fetos com AUU (3.279G *versus* 3.423g) ($p=0,02$). No entanto, a taxa de fetos pequenos para a idade gestacional no grupo com AUUI não foi significativamente diferente que no grupo controle (17,6% *versus* 8,8%, $p=0,06$). Não houve nenhum óbito fetal ou neonatal em ambos os grupos.

Bugatto et al. (2010) ⁽³⁰⁾ estudaram 97 gestações, no período de 2005 a 2009, com diagnóstico de AUU. Após excluir as gestações múltiplas e todos os casos com malformações estruturais e/ou cromossopatias, permaneceram 60 gestações únicas com AUUI, dentre as quais 18 neonatos (30%) apresentaram peso abaixo do percentil 10. Além disso, analisaram parâmetros ultrassonográficos, incluindo avaliação dopplervelocimétrica, que poderiam influenciar o crescimento e peso de nascimento. Observaram que o percentil de peso ao nascimento se correlacionou de forma significativa com a razão do perímetro da veia umbilical pela artéria umbilical ($r= -0,417$, $p= 0,008$) e com o índice de pulsatilidade das artérias uterinas ($r= 0,428$, $p= 0,007$).

Hua et al. (2010) ⁽⁴⁾ realizaram um estudo coorte retrospectivo que incluiu todos os casos de gestações únicas, entre os anos de 1990 e 2007. De um total de 64.047 gestantes, houve 392 casos de AUU (0,61%) com 281 casos de AUUI. Compararam o percentil de peso ao nascimento dos fetos com AUUI com aqueles com três vasos. Após excluir os casos com malformações, houve aumento de risco de aproximadamente duas vezes de nascerem com peso abaixo do percentil 10 (OR= 1,9; IC 95%= 1,4-2,5).

Chetty-John et al. (2010)⁽³⁶⁾ compararam os parâmetros de nascimento e a avaliação do desenvolvimento físico e neurológico entre 263 crianças com AUUI e 41.415 crianças com três vasos no cordão umbilical. Essa avaliação foi realizada no nascimento e novamente aos quatro meses, oito meses, um ano, três anos, quatro anos e sete anos. O peso de nascimento foi significativamente menor nas crianças com AUUI (3.100g *versus* 3.200g, $p < 0,0001$). Não foram observadas diferenças significativas no desenvolvimento físico e neurológico das crianças com AUUI.

Murphy- Kaulbeck et al. (2010) ⁽⁵⁾ publicaram um artigo em que foi analisada uma coorte retrospectiva de 203.240 partos, dos quais 885 (0,44%) fetos apresentavam artéria umbilical única. Foram excluídos do estudo os fetos com anomalias cromossômicas e/ou malformações, permanecendo 725 fetos (0,37%) com AUUI. O estudo concluiu que gestações com fetos com AUUI apresentaram mais complicações, incluindo maiores taxas de restrição do crescimento, prematuridade, baixos escores de Apgar, mortalidade perinatal, polihidrânio e anormalidades placentárias. Em relação ao peso de nascimento, a porcentagem de fetos abaixo do

percentil 10 foi de 25%, significativamente maior do que o observado no grupo controle (10,9%; OR= 2,2; IC95%: 1,8 - 2,7). Quando considerado o percentil abaixo de 3, a frequência observada no grupo de estudo foi de 11,1% (grupo controle: 3,7%; OR= 2,5; IC95%: 1,9 - 3,2).

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

Foi realizado um estudo retrospectivo do tipo caso-controle, envolvendo gestações únicas com diagnóstico antenatal de artéria umbilical única isolada, durante o período de agosto de 1998 a novembro de 2010, no Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

4.2 ÉTICA

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 29/12/2010 (Projeto de pesquisa nº 0685/10) (Anexo I).

Por se tratar de estudo retrospectivo o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido não foi necessário.

4.3 MÉTODO

4.3.1 Seleção das pacientes

4.3.1.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídas gestações únicas com resultado obstétrico conhecido, e que tenham resultado em crianças nascidas vivas, sem malformações congênitas associadas.

O grupo estudo consistiu de casos com diagnóstico pré-natal ultrassonográfico de artéria umbilical única.

No grupo controle, todos os partos ocorreram em idade gestacional superior a 26 semanas, e a presença de três vasos no cordão foi confirmada por exame anatomopatológico em todos os casos.

4.3.2 Coleta de dados

4.3.2.1 Casos de artéria umbilical única

A identificação dos casos de artéria umbilical única isolada e o levantamento dos achados ultrassonográficos antenatais, foram realizados a partir dos Bancos de Dados Eletrônicos da Clínica Obstétrica do HCFMUSP (USS e SILOG).

Os dados relacionados ao parto e ao período neonatal foram obtidos por meio do levantamento de prontuários do Sistema de Informática da Enfermaria da Clínica Obstétrica do HCFMUSP ou por contato telefônico com as pacientes, nos casos em que o parto ocorreu fora desse serviço.

As informações obtidas foram cadastradas seguindo a ficha de coleta de dados (Anexo II) e posteriormente transferidas para uma planilha eletrônica (Microsoft Excel 2003).

Após o nascimento, o diagnóstico pôde ser confirmado pelo exame clínico do cordão umbilical, isto é, com a inspeção cuidadosa das condições do coto umbilical ou por meio do exame anatomopatológico (Figura 9 e 10).

FONTE: HCFMUSP

Figura 9 - Secção transversa do cordão umbilical, demonstrando seu aspecto normal (duas artérias e uma veia, envoltas pela geleia de Wharton)

FONTE: HCFMUSP

Figura 10 - Secção transversa de um cordão umbilical com dois vasos (artéria umbilical única)

4.3.2.2 Grupo Controle

Na análise comparativa dos resultados encontrados, foram utilizados dados de grupo controle, derivados de um estudo prospectivo realizado no Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica HCFMUSP, entre novembro de 2007 a setembro de 2009 ⁽¹²⁾.

No referido estudo, gestações únicas foram submetidas à avaliação do número de vasos no cordão umbilical durante as ultrassonografias morfológicas de primeiro (11 a 13 semanas e 6 dias) e segundo trimestres (17 a 24 semanas), além da confirmação anatomopatológica da placenta.

4.3.3 Metodologia do exame ultrassonográfico do cordão umbilical

A avaliação das artérias umbilicais foi realizada por meio de cortes transversais em alça livre do cordão umbilical e também por meio de cortes transversais a nível da pelve fetal, para identificar as artérias umbilicais que circundavam a bexiga urinária. Nos casos de AUU, o lado ausente foi identificado por meio do Doppler colorido (Figuras 5, 6, 7 e 8).

O diagnóstico de AUU foi realizado pela equipe de médicos assistentes ultrassonografistas do Setor de Medicina Fetal da Clínica

Obstétrica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, especializados e capacitados no método.

4.3.3.1 Datação da gestação

Para a datação da gestação, foi considerada a idade gestacional estimada pela data da última menstruação (DUM), quando esta estava de acordo com a ultrassonografia do 1º trimestre.

Optou-se pela adoção da idade gestacional estimada pela ultrassonografia nos seguintes casos:

- DUM incerta / desconhecida;
- Discrepância entre a idade gestacional menstrual e a biometria fetal maior que 7 dias, na avaliação do primeiro trimestre (entre 6 a 14 semanas);
- Discrepância entre a idade gestacional menstrual e a biometria fetal maior que 10 dias, na avaliação do segundo trimestre.

4.3.3.2 Aparelhos utilizados

Para a realização dos exames ultrassonográficos foram utilizados os aparelhos do Ambulatório da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sendo eles:

- Ecocee, Toshiba (Japão);
- Corevision, Toshiba (Japão);
- Envisor, Philips (Holanda);
- Voluson 730, General Eletric (Áustria).

A avaliação transabdominal foi realizada com transdutor convexo de 3,5 a 5,0 MHz.

4.3.4 Variáveis Analisadas

4.3.4.1 Variáveis maternas

Foram coletadas:

- Idade materna: expressa em anos;
- Cor: classificada como branca e não branca;
- Presença de antecedentes clínicos e/ou intercorrências obstétricas (sim/não):

Síndromes hipertensivas;

Cardiopatias;

Anemias;

Diabetes *mellitus*;

Doenças autoimunes;

Trombofilias.

4.3.4.2 Variáveis dos exames ultrassonográficos

- A idade gestacional, no momento do primeiro diagnóstico, nos casos com diagnóstico de artéria umbilical única expressa em semanas.

4.3.4.3 Variáveis relacionadas ao recém-nascido

- Idade gestacional do parto (expressa em semanas);
- Peso ao nascer (expresso em gramas);
- Classificação do peso do recém-nascido ao nascimento, de acordo com a Curva de Alexander et al. 1998 ⁽⁶⁵⁾. A restrição do crescimento fetal foi definido com o peso ao nascer abaixo dos percentis 5 e 10 para idade gestacional;
- Sexo do recém-nascido.

4.3.5 Análise estatística dos resultados

Para cada grupo do estudo (artéria umbilical única e controle) foram descritos os achados relacionados às variáveis maternas, ultrassonográficas e do recém-nascido.

- a análise descritiva das variáveis quantitativas foi feita pela observação dos valores mínimos e máximos, médias e desvios-padrão. Para as variáveis categóricas, foram calculadas as frequências relativas;

- a comparação das médias nos grupos foi realizada utilizando-se o teste t de Student para amostras não-pareadas. Caso a distribuição das variáveis demonstre normalidade, ou, quando a distribuição não seguir o padrão normal, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann Whitney U. A comparação entre as proporções foi avaliada por meio do teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando apropriado.
- Foi realizada análise por regressão logística para investigar a associação de RCF, nos percentis 5 e 10, com as variáveis independentes: AUUI e antecedentes clínicos e/ou intercorrências obstétricas.

A probabilidade de significância adotada foi de 0,05.

4.3.6 Cálculo do tamanho amostral

Foi baseado nas premissas a seguir:

- expectativa de que a restrição do crescimento fetal (peso ao nascimento abaixo do percentil 10 para a respectiva idade gestacional) seja observada em pelo menos cerca de 25% dos casos de artéria umbilical única isolada⁽⁵⁾;
- precisão da estimativa de 10%;
- nível de significância de 5%.

O número de casos necessários seria 72 casos. Para níveis de significância de 1 e 10%, o número de casos necessários seria de 125 e 50, respectivamente.

5 RESULTADOS

5.1 POPULAÇÃO

Grupo Artéria Umbilical Única Isolada

A pesquisa nos bancos de dados eletrônicos identificou 152 gestantes com diagnóstico ultrassonográfico pré-natal de artéria umbilical única isolada, atendidas durante o período de agosto de 1998 a novembro de 2010, no Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O resultado da gestação não foi obtido em 18 (11,8%) casos e três (2,0%) foram complicadas por óbito intrauterino.

Portanto, a análise final envolveu 131 gestações únicas com artéria umbilical única isolada. A idade gestacional, no momento do diagnóstico ultrassonográfico, foi de $25,1 \pm 5,8$ semanas: 33 (25,2%) foram diagnosticados até 20 semanas e 6 dias, 60 (45,8%), entre 21 semanas e 27 semanas e 6 dias, e 38 (29%), após 28 semanas. Desse grupo, 85 (64,9%) realizaram o parto na Instituição.

Grupo Controle

Foi constituído por 730 gestações únicas, acompanhadas prospectivamente, na Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da

Universidade de São Paulo, durante o período de novembro de 2007 a setembro de 2009, e que resultaram no nascimento de neonatos vivos, fenotipicamente normais, cujo exame anatomopatológico confirmou a presença de três vasos no cordão umbilical ⁽¹²⁾.

Quanto às características maternas e perinatais, não foram observadas diferenças entre os dois grupos em relação à idade ou cor materna, idade gestacional do parto e sexo dos recém-nascidos (tabela 2).

No grupo controle, foram observados antecedentes clínicos maternos e/ou complicações obstétricas mais frequentemente, quando comparado ao grupo AUUI (51,6% versus 26,7%, $p < 0,001$, tabelas 2 e 3).

Tabela 2 - Características maternas e perinatais em gestações únicas com artéria umbilical única isolada e grupo controle. HCMUSP – agosto de 1998 a novembro de 2010

	Artéria umbilical única isolada	Controle	P
N	131	730	
Idade materna, anos			
média $\pm$ DP	30,8 $\pm$ 6,7	30,3 $\pm$ 6,6	0,41
(mín – máx)	(14,7 – 47,2)	(14,6 – 46,4)	
Cor branca, n (%)	78 (58,2)	400 (52,7)	0,36
Presença de antecedentes clínicos e/ou complicações obstétricas, n (%)	35 (26,7)	377 (51,6)	< 0,001
Idade gestacional do parto, semanas			
média $\pm$ DP	37,6 $\pm$ 2,3	37,9 $\pm$ 2,3	0,09
(mín – máx)	(27,6 – 40,7)	(26,1 – 42,0)	
Parto, n (%)			
<34 semanas	7 (5,3)	43 (5,9)	0,97
<37 semanas	31 (23,7)	144 (19,7)	0,36
Sexo do neonato, n (%)			
masculino	60 (45,8)	362 (49,6)	0,48
feminino	71 (54,2)	368 (50,4)	

Nota: DP: desvio-padrão, máx: máximo, mín: mínimo, n = número de casos, p = nível descritivo de probabilidade.

Tabela 3 - Frequência de antecedentes clínicos e complicações obstétricas em gestações únicas com artéria umbilical única isolada e grupo controle. HCMUSP – agosto de 1998 a novembro de 2010

	Artéria umbilical única isolada (n=131)	Controle (n*=730)
Síndrome hipertensiva, n(%)	16 (12,2)	260 (35,6)
Cardiopatía, n (%)	9 (6,9)	32 (4,4)
Anemia, n (%)	0	21 (2,9)
Diabetes <i>mellitus</i> , n (%)	6 (4,6)	17 (2,3)
Doença autoimune, n (%)	1 (0,8)	39 (5,3)
Trombofilia, n (%)	3 (2,3)	26 (3,6)

Nota: n = número de casos, * há mulheres com mais de uma doença concomitante.

5.2 PESO AO NASCER

A média do peso ao nascer no grupo AUUI foi de 2.840 ± 701 g e, no grupo controle, 2.983 ± 671 g (média da diferença: 143g, IC95%: 17-269; $p=0,04$, gráfico 1).

Quanto às frequências de baixo peso (<2.500 g) e muito baixo peso (<1.500 g) ao nascer, não foram observadas diferenças entre os dois grupos estudados (tabela 4). Peso inferior a 3.000g foi observado mais frequentemente nas gestações com AUUI, quando comparadas ao grupo controle (55,0% versus 45,3%, $p=0,04$, LR= 1,39; IC95%: 1,01 – 1,90; tabela 4). O gráfico 2 ilustra a distribuição do peso ao nascer nos dois grupos.

Gráfico 1 - Dispersão do peso de nascimento de acordo com idade gestacional. HCFMUSP – agosto de 1998 a novembro de 2010

Círculos pretos: grupo controle (n=730), círculos vermelhos: artéria umbilical única isolada (n=131), linha contínua: percentil 50, linhas tracejadas: percentis 10 e 90, linhas pontilhadas: percentis 5 e 95⁽⁶⁵⁾

Tabela 4 - Peso ao nascer em gestações únicas com artéria umbilical única isolada e grupo controle. HCFMUSP – agosto de 1998 a novembro de 2010

Peso ao nascer, gramas	Artéria umbilical única isolada (n=131)	Grupo controle (n=730)	p*
média ± DP	2.840 ± 701	2.983 ± 671	0,04
<1.500g, n (%)	5 (3,8)	28 (3,8)	0,99
<2.500g, n (%)	34 (26,0)	148 (20,3)	0,14
<3.000g, n (%)	72 (55,0)	331 (45,3)	0,04
<3.500g, n (%)	106 (78,4)	572 (78,4)	0,51

Nota: DP: desvio-padrão, n = número de casos, p = nível descritivo de probabilidade.

Gráfico 2 - Distribuição do peso ao nascer em 131 gestações únicas com artéria umbilical única isolada (vermelho) e 730 gestações únicas controle (azul). HCFMUSP – agosto de 1998 a novembro de 2010

5.3 RESTRIÇÃO DO CRESCIMENTO FETAL

A frequência de restrição do crescimento fetal com peso ao nascer inferior ao 5º percentil para idade gestacional foi superior no grupo AUUI, quando comparada ao grupo controle (21,4% *versus* 13,6%, $p= 0,02$, LR= 1,57, IC95%: 1,07 – 2,25, gráfico 3). Não foram observadas diferenças em relação às frequências de restrição abaixo do percentil 10 entre os dois grupos (tabela 5).

Quando os dois grupos foram subdivididos de acordo com a presença de complicações clínicas maternas e/ou obstétricas, a frequência de restrição do crescimento fetal com peso ao nascer inferior ao 5º percentil para idade gestacional persistiu significativamente superior no grupo AUUI associado a complicações, quando comparada ao grupo controle com complicações (28,6% *versus* 14,1%, $p= 0,02$, LR= 2,22, IC95%: 1,12 – 4,25, tabela 5).

As frequências de partos abaixo de 34 e 37 semanas não apresentaram diferenças dentre as gestações que apresentaram neonato com peso ao nascer inferior aos percentis 5 e 10, quando comparados os grupos AUUI e controle (tabela 6).

Análise por meio de regressão logística binária, considerando ocorrência de restrição do crescimento fetal como a variável desfecho e incluindo como variáveis preditoras a presença de AUUI e complicação materna (presença: valor= 1, ausência: valor= 0), revelou que peso ao

nascer inferior ao percentil 5 se relacionou significativamente somente à presença de artéria umbilical única isolada. Peso ao nascer inferior ao percentil 10 se relacionou significativamente com AUUI e presença de complicação materna (tabelas 7 e 8).

Gráfico 3 - Frequência de restrição do crescimento fetal em 131 gestações únicas com artéria umbilical única isolada (vermelho) e 730 gestações únicas controle (azul). HCFMUSP – agosto de 1998 a novembro de 2010

Tabela 5 - Frequência de peso ao nascer inferior aos percentis 5 e 10 em gestações únicas com artéria umbilical única isolada e grupo controle de acordo com a presença de complicações clínicas maternas e/ou obstétricas. HCFMUSP – agosto de 1998 a novembro de 2010

	Artéria umbilical única isolada	Grupo controle	P
Todas as gestações, n	131	730	
peso ao nascer < percentil 5, n (%)	28 (21,4)	99 (13,6)	0,02
peso ao nascer < percentil 10, n (%)	40 (30,5)	169 (23,2)	0,07
Gestações não complicadas, n	96	353	
peso ao nascer <percentil 5, n (%)	18 (18,8)	46 (13,0)	0,16
peso ao nascer <percentil 10, n (%)	26 (27,1)	72 (20,4)	0,16
Gestações complicadas*, n	35	377	
peso ao nascer <percentil 5, n (%)	10 (28,6)	53 (14,1)	0,02
peso ao nascer <percentil 10, n (%)	14 (40,0)	97 (25,7)	0,07

Nota: n = número de casos, p = nível descritivo de probabilidade; * de acordo com a presença de antecedentes clínicos e/ou complicações obstétricas.

Tabela 6 - Frequência de partos antes de 34 e 37 semanas em gestações únicas, de acordo com a presença de artéria umbilical única isolada e restrição do crescimento fetal abaixo dos percentis 5 e 10. HCFMUSP – agosto de 1998 a novembro de 2010

	Artéria umbilical única isolada	Grupo controle	P
Peso ao nascer <percentil 5, n	28	99	
parto <34 semanas, n (%)	2/28 (7,1)	12/99 (12,1)	0,73
parto <37 semanas, n (%)	13/28 (46,4)	34/99 (34,3)	0,24
Peso ao nascer <percentil 10, n	40	169	
parto <34 semanas, n (%)	3/40 (7,5)	19/169 (11,2)	0,77
parto <37 semanas, n (%)	18/40 (45)	56/169 (33,1)	0,16

Nota: n= número de casos, p= nível descritivo de probabilidade.

Tabela 7 - Regressão logística binária para predição de restrição de crescimento fetal abaixo do percentil 5 segundo a presença de artéria umbilical única e complicações clínicas maternas e/ou obstétricas. HCFMUSP – agosto de 1998 a novembro de 2010

	Coeficiente (erro padrão)	P	“Odds ratio” (IC95%)
Constante	-1,94 (0,15)	< 0,001	
AUUI	0,59 (0,24)	0,02	1,81 (1,12 – 2,92)
Complicação*	0,17 (0,20)	0,39	1,19 (0,81 – 1,75)

Nota: AUUI: artéria umbilical única isolada, IC95%: intervalo de confiança 95%, p: nível descritivo de probabilidade. *presença de antecedentes clínicos e/ou complicações obstétricas definidas de acordo com o estudo.

Tabela 8 - Regressão logística binária para predição de restrição de crescimento fetal abaixo do percentil 10 segundo a presença de artéria umbilical única e complicações clínicas maternas e/ou obstétricas. HCFMUSP – agosto de 1998 a novembro de 2010

	Coeficiente (erro padrão)	P	Odds ratio (IC95%)
Constante	-1,39 (0,13)	< 0,001	
AUUI	0,47 (0,21)	0,03	1,60 (1,05 – 2,43)
Complicação*	0,35 (0,16)	0,04	1,41 (1,03 – 1,94)

Nota: AUUI: artéria umbilical única isolada, IC95%: intervalo de confiança 95%, p: nível descritivo de probabilidade. *presença de antecedentes clínicos e/ou complicações obstétricas definidas de acordo com o estudo.

6 DISCUSSÃO

A significância clínica da artéria umbilical única tem sido estudada há anos. A literatura demonstra, de forma clara, a sua associação com malformações estruturais e alterações cromossômicas ^(3, 13). No entanto, a sua relação com outras situações clínicas é muitas vezes controversa. Dentre essas situações, a de maior destaque na literatura é a restrição do crescimento fetal. De fato, diversos estudos demonstram a associação de artéria umbilical única isolada (AUUI) com menor peso ao nascimento, entretanto, poucos avaliam a real repercussão clínica desse achado.

A RCF continua sendo uma das principais complicações na gravidez. Está associada a elevados índices de morbidade e mortalidade perinatais e durante a infância. Entre os casos complicados com RCF, a mortalidade perinatal é seis a dez vezes maior em relação a recém-nascidos (RN) adequados para idade gestacional. Observa-se uma relação inversa entre o percentil de peso ao nascer e os resultados perinatais adversos. Por exemplo, o risco de óbito intrauterino súbito é inversamente relacionado à gravidade da restrição ^(67, 68).

Quanto à morbidade perinatal, esta é cerca de cinco vezes maior para os RNs com RCF, em consequência da maior frequência de hipóxia, aspiração de mecônio, hipoglicemia, hipocalcemia, policitemia, hipotermia, hemorragia pulmonar e prejuízo no desenvolvimento neuropsicomotor ^(62, 63). Além dessas repercussões no período perinatal, o crescimento fetal diminuído pode refletir também na infância e na vida adulta, como a

diminuição da função cognitiva na idade escolar ^(69, 70), hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, resistência à insulina, entre outros ^(71, 72).

No presente estudo, investigamos a associação da AUUI com a RCF, em nossa população, em vista dos achados conflitantes na literatura. Avaliamos também essa associação na vigência de antecedentes clínicos e/ou complicações obstétricas. Nossos dados demonstraram que o peso médio ao nascimento foi significativamente menor em gestações com AUU isolada em comparação com o grupo controle.

No entanto, apesar de estatisticamente significativa, a diferença entre as médias dos pesos, em ambos os grupos do estudo, foi de apenas 143 gramas, o que corresponde a 5% da média de peso do grupo controle. No estudo retrospectivo caso-controle de Horton et al. ⁽³⁷⁾, a diferença encontrada foi semelhante, de 144 gramas ($p<0,02$). Outros trabalhos demonstraram reduções de peso ainda maiores: de 420 gramas ($p<0,01$) ⁽⁹⁾, de 353 gramas ($p<0,001$) ⁽²⁸⁾ e de 305 gramas ($p<0,001$) ⁽¹⁹⁾. Em contrapartida, alguns estudos não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre as médias dos pesos do grupo com AUUI e do grupo controle ^(8, 33, 35).

Quanto às frequências de baixo peso ($<2.500g$) e muito baixo peso ($<1.500g$) ao nascer, não foram observadas diferenças entre os dois grupos do nosso estudo. São poucos os estudos que avaliam a restrição do crescimento fetal segundo níveis absolutos de corte. Lilja ⁽²⁹⁾ demonstrou

diferenças significativas na frequência de nascimentos abaixo de 2.500g e 1.500g, porém utilizou a avaliação pós-natal para o diagnóstico da AUU.

Em relação aos percentis de peso ao nascimento, os estudos que avaliaram esse critério utilizaram o percentil abaixo de 10, como limite inferior para se dar o diagnóstico de RCF, com exceção do estudo de Murphy et al. ⁽⁵⁾ que também avaliou o percentil abaixo de 3. Observou-se, no presente estudo, que o peso de nascimento abaixo do percentil 10 não foi diferente do grupo controle. No entanto, o peso de nascimento abaixo do percentil 5 para a idade gestacional foi 1,5 vezes mais frequente em gestações com AUU isolada, e 2,0 vezes mais comum no subgrupo que apresentou intercorrências clínicas e/ou complicações obstétricas.

Embora o peso do feto ou do recém-nascido abaixo do percentil 10 seja o mais adotado para o diagnóstico de RCF, a literatura mostra que uma porcentagem elevada (40 a 75%) desses fetos são constitucionalmente pequenos e não apresentam maior risco de morbidade e mortalidade perinatais ^(1, 73). Dessa forma, acreditamos que, ao utilizar percentis menores (percentil 5), aumentamos a especificidade do diagnóstico.

A RCF é uma das principais causas de resolução eletiva prematura da gestação. Além de ocasionar a indicação do parto prematuro, também aumenta a morbimortalidade neonatal, quando presente, sendo a segunda causa desse evento ^(74, 75). Podemos observar, em nosso estudo, que a idade gestacional do parto e as taxas de parto prematuro (antes de 34 e 37 semanas) não foram estatisticamente diferentes entre as gestantes com

AUUI e o grupo controle. Esse achado, semelhante a outros estudos na literatura ^(8, 33, 35), sugere que o diagnóstico pré-natal de uma AUUI não solicita antecipação do parto e, dessa forma, não acrescenta morbidade clinicamente relevante além de possíveis desvios do crescimento fetal. Além disso, a maioria dos trabalhos que mostram diferença estatística (até de 7 dias) entre a idade gestacional média do parto não revela prematuridade, isto é, os partos ocorrem com mais de 37 semanas de gestação ^(9, 19, 28).

De fato, Wiegand et al. (2008) ⁽⁷⁶⁾ analisaram 138 gestações com diagnóstico de AUU no pré-natal. Foram incluídas, no estudo, gestações únicas, sem outras malformações associadas e com pelo menos três ultrassonografias realizadas para avaliação do crescimento fetal. A idade gestacional média da avaliação inicial foi de 21 semanas, e da final foi de 35,2 semanas. O crescimento de 134 (97,1%) fetos se manteve sempre acima do percentil 10 para a idade gestacional durante a gestação. Apenas 4 (2,9%) fetos estavam abaixo do percentil 10 no terceiro trimestre. Os autores concluíram que o risco de déficit no crescimento não difere do restante da população e não mostraram evidências que indiquem necessidade de seguimento ultrassonográfico do crescimento fetal para melhorar os resultados nessas gestações.

Relevância clínica adicional foi mostrada no estudo coorte, pós-natal, prospectivo de Chetty-John (2010) ⁽³⁶⁾, que compararam os parâmetros de nascimento e a avaliação do desenvolvimento físico e neurológico, entre 263 crianças com AUUI e 41.415 crianças com três vasos no cordão umbilical. Apesar do peso ao nascer ter sido significativamente

menor nas crianças com AUUI (3.100g *versus* 3.200g, $p < 0,0001$), não foram observadas diferenças significativas no desenvolvimento físico e neurológico dessas crianças. Também Bombrys et al. (2008) ⁽³⁵⁾, no estudo retrospectivo caso-controle, não evidenciaram o aumento da necessidade de admissões para unidades de terapia intensiva dos recém-nascidos com dois vasos.

Nos fetos com dois vasos no cordão umbilical, mecanismos compensatórios têm sido sugeridos permitindo que mesmo a artéria umbilical sendo única, consiga atender as demandas do crescimento e desenvolvimento do feto durante a gravidez. Assim, Sepúlveda et al. (1996) ⁽⁶⁾ descreveram que em fetos com AUU, o diâmetro médio da artéria umbilical foi maior que 50% do diâmetro médio da veia, o que resulta uma relação de diâmetros da veia umbilical pela artéria umbilical ≤ 2 , enquanto nos cordões trivasculares essa relação foi >2 . De fato, Goldkrand et al. (2001) ⁽⁷⁾ mostraram o dobro do fluxo sanguíneo na AUU quando comparado ao fluxo no cordão com três vasos.

Alguns trabalhos têm investigado as características do estudo Doppler no fluxo dos cordões dos fetos com dois vasos, com e sem restrição do crescimento fetal. Mostraram que os índices de fluxo da artéria umbilical única não foram significativamente diferentes dos cordões de fetos com 3 vasos. A provável explicação para esse achado decorre da dilatação compensatória da AUU tornando menor a resistência nesse vaso ^(30, 77). Assim, o fluxo sanguíneo no compartimento feto-placentário torna-se suficiente para atender as demandas do crescimento fetal normal.

Mecanismo adaptativo adicional foi sugerido por Bugatto et al. (2010) ⁽³⁰⁾ que observaram que o percentil de peso ao nascer dos recém-nascidos com AUUI correlacionou-se, significativamente, com a razão do perímetro da veia umbilical pela artéria umbilical e com a impedância de fluxo das artérias uterinas. Os autores levantaram a hipótese de que a RCF associada à AUUI não baseia na invasão trofoblástica deficiente, mas pode ser devido a alterações na circulação uterina (materna) e nas características morfológicas do cordão umbilical.

Possivelmente esses mecanismos compensatórios são limitados ou prejudicados diante da presença de antecedentes clínicos e/ou intercorrências obstétricas. E dessa forma, a concomitância de doenças maternas durante a gestação poderia acarretar morbidade aumentada para o desenvolvimento desses fetos.

Observamos, em nossa casuística, uma porcentagem elevada de gestações com complicações clínicas maternas e/ou obstétricas, principalmente no grupo controle. Entendemos que isso se deve a uma diferença no fluxo de encaminhamentos de nossa Instituição. Por se tratar de serviço terciário, um contingente grande dos casos de AUUI foi encaminhado de outros serviços de pré-natal de baixo risco para seguimento terciário e, conseqüentemente, apresentava baixa frequência de complicações. Em contrapartida, as gestações do grupo controle, em sua grande maioria, eram oriundas do serviço de pré-natal de alto risco da Clínica Obstétrica da FMUSP.

Assim, devido à natureza de hospital terciário, os dados apresentados constituem oportunidade única para avaliar o efeito da AUUI sobre o crescimento fetal, em casos absolutamente sem complicações, e em um número considerável de casos que possuem concomitantemente a presença ou não de antecedentes clínicos e/ou complicações obstétricas. No último subgrupo particular, as chances de RCF pareceram estar aumentadas. Dessa forma, o acompanhamento pré-natal e uma vigilância específica são aconselháveis após ser realizado o diagnóstico pré-natal de uma AUUI.

A diferença na frequência de doenças maternas e/ou complicações obstétricas associadas entre os dois grupos do estudo foi contornada por meio da análise por regressão logística. Assim, foi possível distinguir a contribuição da AUUI e das complicações na ocorrência de RCF. Concluímos que, na RCF abaixo do percentil 10, houve a correlação de ambas as variáveis. No entanto, abaixo do percentil 5, apenas a AUUI foi estatisticamente significativa.

A Tabela 1 resume os estudos que avaliaram a associação entre a AUUI e peso ao nascimento. Onze trabalhos são baseados nos casos com diagnóstico pré-natal da AUUI (4, 8, 9, 16, 19, 30-32, 35, 37, 38) e, quatro dos seis estudos que incluíram grupo controle (4, 9, 19, 37), demonstraram diferenças significativas de peso ao nascer. Do total, doze desses estudos fizeram declarações sobre a necessidade de acompanhamento das gestações com diagnóstico de AUUI: nove recomendaram a monitorização do crescimento fetal e três (8, 35, 38) consideraram desnecessário.

Por outro lado, todos os estudos com diagnóstico pós-natal da AUUI revelaram que o peso de nascimento foi significativamente menor nessas gestações quando comparadas ao grupo controle ^(5, 28, 29, 36). Isso pode estar relacionado com o fato de que esses são os estudos com maior tamanho de amostra. Além disso, uma vez que essas gestações com AUUI não foram diagnosticadas no período pré-natal, estariam mais propensas a chegar ao termo, apesar do possível desvio do crescimento.

Com base na associação entre a AUUI e o déficit do crescimento fetal, alguns autores têm recomendado o acompanhamento e a monitorização do crescimento fetal, após o diagnóstico da presença de apenas dois vasos no cordão umbilical, durante a gestação ^(4, 5, 16, 19, 28, 30, 31, 33, 37). De fato, o nosso protocolo para gestações com diagnóstico de AUUI tem recomendado o seguimento ultrassonográfico seriado do crescimento fetal. E diante do diagnóstico da RCF, torna-se fundamental o acompanhamento seriado da vitalidade fetal a partir da 26ª semana, por meio da cardiotocografia, perfil biofísico fetal e, principalmente, pela dopplervelocimetria que permite diferenciar o feto pequeno patológico do pequeno constitucional ⁽²⁾.

Apesar do caráter retrospectivo do presente estudo, acreditamos que seria complicado um trabalho prospectivo para investigação das repercussões perinatais da ocorrência de artéria umbilical única. Sob o ponto de vista ético, se torna difícil propor que, após o diagnóstico de AUU, nenhum monitoramento específico seja realizado para essas gestações.

Outro fator a ser levado em consideração é o caráter prospectivo do grupo controle, examinado em período temporal distinto do grupo retrospectivo. No entanto, nesse grupo prospectivo, obtivemos 100% de avaliação anatomopatológica das placentas para confirmação da presença de três vasos no cordão umbilical.

Quanto ao tamanho amostral, apenas dois estudos na literatura com diagnóstico pré-natal da AUUI obtiveram uma casuística maior (como o de Bombrys et al. ⁽³⁵⁾ com 255 casos e o de Hua et al. ⁽⁴⁾ com 281 casos).

Para o melhor do nosso conhecimento, este é o primeiro trabalho que apresenta dados específicos sobre o impacto da AUUI no peso de nascimento em gestações de alto risco. No entanto, devido à falta de estudos com acompanhamento prospectivo, após o diagnóstico pré-natal da AUUI, a real magnitude e implicações deste achado, nos resultados perinatais e, a longo prazo, no futuro desenvolvimento destas crianças não estão claros, especialmente nas gestações de baixo risco.

Tendo em vista a importante repercussão que a RCF pode acarretar, o acompanhamento pré-natal adequado permite ao obstetra a detecção mais precoce de um déficit de crescimento fetal. Uma vez sob suspeita de RCF, a gestante poderá ser melhor avaliada e medidas serão tomadas com o objetivo de reduzir a morbidade e a mortalidade perinatais.

7 CONCLUSÃO

Gestações únicas com artéria umbilical única isolada apresentaram restrição do crescimento fetal abaixo dos percentis 5 e 10, em 21%, e 31% das ocasiões, respectivamente.

O risco de restrição do crescimento fetal abaixo do 5º percentil foi significativamente aumentado em 1,6 vezes, em comparação com grupo controle. Quando a artéria umbilical única isolada foi associada a antecedente clínico materno e/ou intercorrência obstétrica, o risco aumentou em 2,2 vezes.

8 ANEXOS

Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da FMUSP

APROVAÇÃO

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 29/12/2010, **APROVOU ad-referendum** o Protocolo de Pesquisa nº **0685/10**, intitulado: "**Gestações com diagnóstico de artéria umbilical única: frequência de baixo peso ao nascer**", apresentado pelo Departamento de Obstetrícia e Ginecologia.

Pesquisador (a) Responsável: **DR. Adolfo Wenjaw Liao**

CAPPesq, 29 de dezembro de 2010

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Anexo B – FICHA DE COLETA DE DADOS

IDENTIFICAÇÃO:

Nome: _____

RG – HC: _____ USG/SILOG _____

Idade: _____ DN: ____/____/____

Cor: _____

Fone _____

ANTECEDENTES CLÍNICOS _____

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS:

_____ G _____ P _____ A

DUM: ____/____/____ DPP: ____/____/____

Datação pelo 1 USG: _____ sem _____ dias em ____/____/____

1 EXAME DE USG NO SERVIÇO:

Data: ____/____/____

Idade gestacional no momento do diagnóstico: _____

Achados associados a AUU: _____

INTERCORRÊNCIAS OBSTÉTRICAS _____

PARTO:

Data: ____/____/____

Local: _____

IG: _____ sem _____ dias

Indicação: _____

Artéria umbilical única encontrada/ confirmada: _____

CONDIÇÃO DE NASCIMENTO:

Vivo / Óbito intra-útero: _____

Sexo: _____

Peso e percentil (Alexander): _____

MF: _____

Placenta (peso e achados macroscópicos): _____

CONDIÇÃO DE ALTA:

Condições de alta hospitalar: () VIVO () ÓBITO

9 REFERÊNCIAS

1. Perotta F. Diagnóstico pré-natal de artéria umbilical única: implicações perinatais [monografia]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2005.
2. Zugaib M. Zugaib Obstetrícia. 2 ed. Barueri, SP: Manole; 2012.
3. Heifetz SA. Single umbilical artery. A statistical analysis of 237 autopsy cases and review of the literature. *Perspect Pediatr Pathol*. 1984 Winter;8(4):345-78.
4. Hua M, Odibo AO, Macones GA, Roehl KA, Crane JP, Cahill AG. Single umbilical artery and its associated findings. *Obstet Gynecol*. 2010 May;115(5):930-4.
5. Murphy-Kaulbeck L, Dodds L, Joseph KS, Van den Hof M. Single umbilical artery risk factors and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2010 Oct;116(4):843-50.
6. Sepulveda W, Peek MJ, Hassan J, Hollingsworth J. Umbilical vein to artery ratio in fetuses with single umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996 Jul;8(1):23-6.
7. Goldkrand JW, Pettigrew C, Lentz SU, Clements SP, Bryant JL, Hodges J. Volumetric umbilical artery blood flow: comparison of the normal versus the single umbilical artery cord. *J Matern Fetal Med*. 2001 Apr;10(2):116-21.

8. Predanic M, Perni SC, Friedman A, Chervenak FA, Chasen ST. Fetal growth assessment and neonatal birth weight in fetuses with an isolated single umbilical artery. *Obstet Gynecol.* 2005 May;105(5 Pt 1):1093-7.
9. Jones TB, Sorokin Y, Bhatia R, Zador IE, Bottoms SF. Single umbilical artery: accurate diagnosis? *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Sep;169(3):538-40.
10. Hill LM, Wibner D, Gonzales P, Chenevey P. Validity of transabdominal sonography in the detection of a two-vessel umbilical cord. *Obstet Gynecol.* 2001 Nov;98(5 Pt 1):837-42.
11. Farrell T, Leslie J, Owen P. Accuracy and significance of prenatal diagnosis of single umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Dec;16(7):667.
12. Lamberty CO, de Carvalho MH, Miguelez J, Liao AW, Zugaib M. Ultrasound detection rate of single umbilical artery in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2011 Sep;31(9):865-8.
13. Persutte WH, Hobbins J. Single umbilical artery: a clinical enigma in modern prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995 Sep;6(3):216-29.
14. Volpe G, Volpe P, Boscia FM, Volpe N, Buonadonna AL, Gentile M. ["Isolated" single umbilical artery: incidence, cytogenetic abnormalities, malformation and perinatal outcome]. *Minerva Ginecol.* 2005 Apr;57(2):189-98.
15. Thummala MR, Raju TN, Langenberg P. Isolated single umbilical artery anomaly and the risk for congenital malformations: a meta-analysis. *J Pediatr Surg.* 1998 Apr;33(4):580-5.

16. Rinehart BK, Terrone DA, Taylor CW, Isler CM, Larmon JE, Roberts WE. Single umbilical artery is associated with an increased incidence of structural and chromosomal anomalies and growth restriction. *Am J Perinatol*. 2000;17(5):229-32.
17. Rembouskos G, Cicero S, Longo D, Sacchini C, Nicolaides KH. Single umbilical artery at 11-14 weeks' gestation: relation to chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003 Dec;22(6):567-70.
18. Prucka S, Clemens M, Craven C, McPherson E. Single umbilical artery: what does it mean for the fetus? A case-control analysis of pathologically ascertained cases. *Genet Med*. 2004 Jan-Feb;6(1):54-7.
19. Gornall AS, Kurinczuk JJ, Konje JC. Antenatal detection of a single umbilical artery: does it matter? *Prenat Diagn*. 2003 Feb;23(2):117-23.
20. Csecsei K, Kovacs T, Hinchliffe SA, Papp Z. Incidence and associations of single umbilical artery in prenatally diagnosed malformed, midtrimester fetuses: a review of 62 cases. *Am J Med Genet*. 1992 Jun 1;43(3):524-30.
21. Granese R, Coco C, Jeanty P. The value of single umbilical artery in the prediction of fetal aneuploidy: findings in 12,672 pregnant women. *Ultrasound Q*. 2007 Jun;23(2):117-21.
22. Chow JS, Benson CB, Doubilet PM. Frequency and nature of structural anomalies in fetuses with single umbilical arteries. *J Ultrasound Med*. 1998 Dec;17(12):765-8.

23. Dagklis T, DeFigueiredo D, Staboulidou I, Casagrandi D, Nicolaides KH. Isolated single umbilical artery and fetal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Sep;36(3):291-5.
24. Abuhamad AZ, Shaffer W, Mari G, Copel JA, Hobbins JC, Evans AT. Single umbilical artery: does it matter which artery is missing? *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Sep;173(3 Pt 1):728-32.
25. Lubusky M, Dhaifalah I, Prochazka M, Hyjanek J, Mickova I, Vomackova K, Santavy J. Single umbilical artery and its siding in the second trimester of pregnancy: relation to chromosomal defects. *Prenat Diagn.* 2007 Apr;27(4):327-31.
26. Ulm B, Ulm MR, Deutinger J, Bernaschek G. Umbilical artery Doppler velocimetry in fetuses with a single umbilical artery. *Obstet Gynecol.* 1997 Aug;90(2):205-9.
27. Bryan EM, Kohler HG. The missing umbilical artery. I. Prospective study based on a maternity unit. *Arch Dis Child.* 1974 Nov;49(11):844-52.
28. Burshtein S, Levy A, Holcberg G, Zlotnik A, Sheiner E. Is single umbilical artery an independent risk factor for perinatal mortality? *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Feb;283(2):191-4.
29. Lilja M. Infants with single umbilical artery studied in a national registry. General epidemiological characteristics. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1991 Jan;5(1):27-36.

-
30. Bugatto F, Quintero-Prado R, Melero-Jimenez V, Fajardo-Exposito MA, Hervias-Vivancos B, Bartha JL. Ultrasound predictors of birth weight in euploid fetuses with isolated single umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Dec;36(6):724-7.
 31. Catanzarite VA, Hendricks SK, Maida C, Westbrook C, Cousins L, Schrimmer D. Prenatal diagnosis of the two-vessel cord: implications for patient counselling and obstetric management. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995 Feb;5(2):98-105.
 32. Geipel A, Germer U, Welp T, Schwinger E, Gembruch U. Prenatal diagnosis of single umbilical artery: determination of the absent side, associated anomalies, Doppler findings and perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Feb;15(2):114-7.
 33. Mu SC, Lin CH, Chen YL, Sung TC, Bai CH, Jow GM. The perinatal outcomes of asymptomatic isolated single umbilical artery in full-term neonates. *Pediatr Neonatol.* 2008 Dec;49(6):230-3.
 34. Lilja M. Infants with single umbilical artery studied in a national registry. 2: Survival and malformations in infants with single umbilical artery. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1992 Oct;6(4):416-22.
 35. Bombrys AE, Neiger R, Hawkins S, Sonek J, Croom C, McKenna D, Ventolini G, Habli M, How H, Sibai B. Pregnancy outcome in isolated single umbilical artery. *Am J Perinatol.* 2008 Apr;25(4):239-42.
 36. Chetty-John S, Zhang J, Chen Z, Albert P, Sun L, Klebanoff M, Grewal U. Long-term physical and neurologic development in newborn infants with isolated single umbilical artery. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Oct;203(4):368 e1-7.

37. Horton AL, Barroilhet L, Wolfe HM. Perinatal outcomes in isolated single umbilical artery. *Am J Perinatol*. 2010 Apr;27(4):321-4.
38. Parilla BV, Tamura RK, MacGregor SN, Geibel LJ, Sabbagha RE. The clinical significance of a single umbilical artery as an isolated finding on prenatal ultrasound. *Obstet Gynecol*. 1995 Apr;85(4):570-2.
39. Moore K, Perseaud TVN. The placenta and fetal membranes. In: Moore K, Perseaud TVN. (ed.) *The Developing Human*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1993.
40. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Franchi M, Bruhwiler H, Luscher KP. Prenatal assessment of Wharton's jelly in umbilical cords with single artery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999 Jul;14(1):42-6.
41. Romero R, Pilu G, Jeanty P, Ghidini A, Hobbins JC. Single umbilical artery. In: *Prenatal diagnosis of congenital anomalies*. Norwalk: Appleton and Lange; 1988.
42. Monie IW. Genesis of single umbilical artery. *Am J Obstet Gynecol*. 1970 Oct 1;108(3):400-5.
43. Blazer S, Sujov P, Escholi Z, Itai BH, Bronshtein M. Single umbilical artery--right or left? does it matter? *Prenat Diagn*. 1997 Jan;17(1):5-8.
44. Leung AK, Robson WL. Single umbilical artery. A report of 159 cases. *Am J Dis Child*. 1989 Jan;143(1):108-11.
45. Cristina MP, Ana G, Ines T, Manuel GE, Enrique IG. Perinatal results following the prenatal ultrasound diagnosis of single umbilical artery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005 Nov;84(11):1068-74.

-
46. Nyberg D, Finberg HJ. The placenta, membranes, and umbilical cord. In: Albig M, Gasiorek-Wiens A, Enezami M (org.) *Diagnosis Ultrasound of fetal anomalies: Text and Atlas*. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1990.
 47. Johnson CW, Tennenbaum SY. Urologic anomalies and two-vessel umbilical cords: what are the implications? *Curr Urol Rep*. 2003 Apr;4(2):146-50.
 48. Lee CN, Cheng WF, Lai HL, Cheng SP, Shih JC, Shyu MK, Kau ML, Hsieh FJ. Perinatal management and outcome of fetuses with single umbilical artery diagnosed prenatally. *J Matern Fetal Investig*. 1998 Dec;8(4):156-9.
 49. Budorick NE, Kelly TF, Dunn JA, Scioscia AL. The single umbilical artery in a high-risk patient population: what should be offered? *J Ultrasound Med*. 2001 Jun;20(6):619-27; quiz 28.
 50. DeFigueiredo D, Dagklis T, Zidere V, Allan L, Nicolaides KH. Isolated single umbilical artery: need for specialist fetal echocardiography? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Nov;36(5):553-5.
 51. Prefumo F, Guven MA, Carvalho JS. Single umbilical artery and congenital heart disease in selected and unselected populations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 May;35(5):552-5.
 52. Santillan M, Santillan D, Fleener D, Stegmann B, Zamba G, Hunter S, Yankowitz J. Single umbilical artery: does side matter? *Fetal Diagn Ther*. 2012;32(3):201-8.

53. Petrikovsky B, Schneider E. Prenatal diagnosis and clinical significance of hypoplastic umbilical artery. *Prenat Diagn.* 1996 Oct;16(10):938-40.
54. Blackburn W, Cooley W. Umbilical cord. Human malformations and related anomalies. New York;1993.
55. Martinez-Payo C, Gaitero A, Tamarit I, Garcia-Espantaleon M, Iglesias Goy E. Perinatal results following the prenatal ultrasound diagnosis of single umbilical artery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005 Nov;84(11):1068-74.
56. AIUM practice guideline for the performance of obstetric ultrasound examinations. *J Ultrasound Med.* 2010 Jan;29(1):157-66.
57. Lacro RV, Jones KL, Benirschke K. The umbilical cord twist: origin, direction, and relevance. *Am J Obstet Gynecol.* 1987 Oct;157(4 Pt 1):833-8.
58. Divon MY, Hsu HW. Maternal and fetal blood flow velocity waveforms in intrauterine growth retardation. *Clin Obstet Gynecol.* 1992 Mar;35(1):156-71.
59. Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2013 May;121(5):1122-33.
60. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr.* 1967 Aug;71(2):159-63.
61. Usher R, McLean F. Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr.* 1969 Jun;74(6):901-10.

-
62. Manning FA. Intrauterine growth retardation. In: Fetal Medicine: principles and practice. Norwalk: Appleton & Lange; 1995.
63. Manning FA, Hohler C. Intrauterine growth retardation: diagnosis, prognostication and management based on ultrasound methods. In: Fleisher AC, Romero R, Manning FA, eds. The principles and practice of ultrasonography in Obstetrics and Gynecology. Norwalk: Appleton & Lange; 1991.
64. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. Radiology. 1991 Oct;181(1):129-33.
65. Alexander GR, Kogan M, Martin J, Papiernik E. What are the fetal growth patterns of singletons, twins, and triplets in the United States? Clin Obstet Gynecol. 1998 Mar;41(1):114-25.
66. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. Lancet. 1992 Feb 1;339(8788):283-7.
67. Froen JF, Gardosi JO, Thurmann A, Francis A, Stray-Pedersen B. Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004 Sep;83(9):801-7.
68. Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus. Am J Obstet Gynecol. 2012 Oct;207(4):318 e1-6.
69. Goldenberg RL, Hoffman HJ, Cliver SP. Neurodevelopmental outcome of small-for-gestational-age infants. Eur J Clin Nutr. 1998 Jan;52 Suppl 1:S54-8.

70. Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*. 2006 Jun;49(2):257-69.
71. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *Bmj*. 1995 Jul 15;311(6998):171-4.
72. Barker DJ. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*. 2006 Jun;49(2):270-83.
73. Illanes S, Soothill P. Management of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2004 Oct;9(5):395-401.
74. Gilbert WM, Danielsen B. Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Jun;188(6):1596-9; discussion 9-601.
75. Lackman F, Capewell V, Richardson B, daSilva O, Gagnon R. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Apr;184(5):946-53.
76. Wiegand S, McKenna DS, Croom C, Ventolini G, Sonek JD, Neiger R. Serial sonographic growth assessment in pregnancies complicated by an isolated single umbilical artery. *Am J Perinatol*. 2008 Mar;25(3):149-52.
77. De Catte L, Burrini D, Mares C, Waterschoot T. Single umbilical artery: analysis of Doppler flow indices and arterial diameters in normal and small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996 Jul;8(1):27-30.