CLARISSA OLIVEIRA LAMBERTY

**Avaliação da eficácia da ultrassonografia
no primeiro trimestre gestacional
para detecção da artéria umbilical única**

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: Dr. Mário Henrique Burlacchini de Carvalho

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Lamberty, Clarissa Oliveira

Avaliação da eficácia da ultrassonografia no primeiro trimestre gestacional para detecção da artéria umbilical única / Clarissa Oliveira Lamberty. -- São Paulo, 2010.

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

Orientador: Mário Henrique Burlacchini de Carvalho.

Descritores: 1.Artéria umbilical única 2.Cordão umbilical 3.Ultrassonografia pré-natal 4.Primeiro trimestre da gravidez

USP/FM/DBD-434/10

Quando te decidires: Segue
Não esperes que o vento;
Cubra de flores o caminho.
Nem sequer esperes o caminho.
Cria-o. Faze-o tu mesmo,
E parte... Sem lembrar,
Que outros passos pararam,
Que outros olhos ficaram,
Te olhando seguir.

Prado Veppo.

DEDICATÓRIA

À minha mãe **Maria de Lourdes**, meu anjo, cuja luz ilumina meu
caminho e me ajuda a seguir em frente. Sem seu amor eu não
teria conseguido.

Ao meu pai **Salvador**, exemplo que tento seguir em minha
vida, que sempre acreditou que seria possível.

Ao meu irmão **Andrey**, meu melhor amigo, que mesmo distante
esteve presente em todos os momentos de minha vida.

À minha cunhada querida **Patrícia**, pelo carinho e incentivo.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao **Dr. Mário Henrique Burlacchini de Carvalho**, pelos ensinamentos, pela amizade e pelo grande exemplo profissional, a ser seguido.

Ao **Amadeu Santos**, pela amizade sincera e pela valiosa ajuda na coleta dos resultados pós-natais, sem os quais esta dissertação não seria finalizada.

Ao **Fabio Rangel Guilherme Christiano**, pelo incentivo e por trazer luz e alegria à minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Marcelo Zugaib**, digníssimo Professor Titular de Obstetrícia, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela oportunidade de estudar na mais conceituada Clínica Obstétrica do país e pelo exemplo acadêmico e de liderança.

À **Dra. Maria de Lourdes Brizot**, pela grande contribuição no Exame de Qualificação, pelos ensinamentos e pelo exemplo de profissionalismo, humanidade e integridade.

Aos membros da banca do Exame de Qualificação, **Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco** e **Dr. Silvio Martinelli**, pelas excelentes contribuições a esta dissertação.

Ao **Dr. Adolfo Wenjaw Liao**, pela colaboração na coleta dos dados deste trabalho e por estar sempre disposto a ensinar.

Ao **Dr. Marco Antônio Borges Lopes** e ao **Prof. Dr. Victor Bunduki**, pelos ensinamentos e incentivos.

A todos os médicos do setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica da FMUSP, que contribuíram muito para a minha formação profissional e científica.

Aos colegas e amigos **Milena Almeida Prado Ninno** e **Javier Miguelez**, pela grande ajuda na coleta dos dados deste estudo.

Ao **Eduardo Pimenta**, primeiro amigo que fiz no HCFMUSP, pela recepção carinhosa e pela ajuda.

A **Janaína Wittckind Chaves de Andrade**, **Mary Nalza Rodrigues Ribeiro** e **Rita de Cássia Santos de Souza**, amigas que fiz no HCFMUSP e com certeza amizades para a vida inteira.

Ao **Márcio José Rosa Requeijo**, pela grande contribuição na minha formação profissional e acadêmica e pela ajuda na realização do projeto deste trabalho.

Aos colegas e amigos do HCFMUSP, **Adriana Fukao**, **Alexandre Massao Nozaki**, **Ana Paula Mosconi**, **Carlos Tadashi Yoshizaki**, **Carolina Hofmeister**, **Douglas Bandeira Fernandes**, **Eliana Junko Morita**, **Estela Naomi Nishie**, **Helenice Julio Kang**, **Isabel Noronha**, **Juliana Carvalho**, **Juliana Limeira de Araújo Ramos**, **Lília Araújo Lima de Oliveira**, **Luciana de Freitas Garcia**, **Márcia Cristina Costacurta**, **Marina Uemori Yamamoto**, **Mário Henrique Kohatsu**, **Patrícia da Rocha Pennachioti**, **Renata Almeida de Assunção**, **Renata Lopes Ribeiro**, **Rita Alan Machado**, **Tatiana Bernáth Liao** e **Verbênia Nunes Costa**.

Ao **Maurício Seiti Yamaguishi**, pelo incentivo e apoio nos momentos difíceis.

Aos assistentes **André Luiz Longo de Oliveira**, **Antônio Gomes de Amorim Filho**, **Eliane Azeka Hase**, **Joelma Queiroz de Andrade**, **Marcelo Graziano Custódio** e **Osvaldo Tsuguyoshi Toma**, por estarem sempre dispostos a dividir seus conhecimentos.

Aos funcionários **Allan Garcia, Alexandre, Inez Muras Fuentes Jazra, Márcia Aparecida Batista, Marina Silva, Myrian Souto, Soraya Cristina Ferreira da Silva e Willian Torres** pela importante colaboração.

À **Dra. Maria Alice Saccani Scardoelli**, com quem aprendi muito nestes últimos anos.

A todas as pacientes da Clínica Obstétrica da FMUSP, por permitirem o meu aprendizado e a realização de pesquisas científicas. Sem elas 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. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	6
2.1 Aspectos epidemiológicos e históricos da artéria umbilical única	7
2.2 Embriologia	10
2.3 A artéria umbilical única e seu diagnóstico ultrassonográfico no primeiro trimestre	14
2.4 A artéria umbilical única e seu diagnóstico ultrassonográfico no segundo e terceiro trimestres.....	17
2.5 A artéria umbilical única isolada e seus resultados perinatais	25
3 PROPOSIÇÃO	33
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	35
4.1 Casuística	36
4.2 Ética	36
4.3 Método	37
4.3.1 Seleção das pacientes	37
4.3.1.1 Critérios de Inclusão	37
4.3.1.2 Critérios de Exclusão	37
4.3.2 Cálculo do tamanho amostral	38
4.3.3 Coleta dos dados do estudo	38
4.3.3.1 Variáveis analisadas	39
4.3.3.2 Aparelhos utilizados.....	42
4.3.3.3 Metodologia do exame ultrassonográfico de primeiro trimestre	43
4.3.3.4 Metodologia do exame ultrassonográfico de segundo ou terceiro trimestres.....	45

4.3.3.5 Metodologia do exame ultrassonográfico de terceiro trimestre nos casos de artéria umbilical única	46
4.3.4 Análise estatística dos resultados	46
4.3.5 Equipe de Pesquisadores.....	47
4.3.6 Caracterização da população estudada	48
4.3.6.1 Descrição das variáveis categóricas da gestante, da ultrassonografia, do parto e do pós-parto.....	49
4.3.6.2 Descrição das variáveis numéricas da gestante, da ultrassonografia, do parto e do pós-parto	53
5 RESULTADOS.....	55
5.1 Concordância do exame anatomopatológico da placenta com a ultrassonografia em relação ao diagnóstico de AUU	56
5.2 Concordância do diagnóstico ultrassonográfico de AUU no primeiro trimestre gestacional em relação ao diagnóstico ultrassonográfico no segundo trimestre	58
5.3 Associação entre a acurácia do diagnóstico ultrassonográfico de AUU no primeiro trimestre e as variáveis da gestante e da ultrassonografia.....	60
5.4 Correlação das variáveis categóricas do exame ultrassonográfico de primeiro trimestre em relação ao diagnóstico de AUU no segundo trimestre	62
5.5 Regressão logística múltipla para previsão de AUU	64
5.6 Concordância do diagnóstico ultrassonográfico de AUU no primeiro trimestre gestacional em relação ao diagnóstico ultrassonográfico no segundo trimestre – comparação entre os examinadores.....	65
6 DISCUSSÃO.....	67
7 CONCLUSÕES.....	75
8 ANEXOS.....	77
9 REFERÊNCIAS	88

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIG	recém-nascido adequado para a idade gestacional
ALT MORFO	alterações de morfologia
AUU	artéria umbilical única
BCF	batimentos cardíacos fetais
BX	bexiga
CCN	comprimento cabeça-nádegas fetal
DIAGN	diagnóstico
DP	desvio-padrão
DUM	data da última menstruação
E	especificidade
FN	falso-negativo
FP	falso-positivo
GIG	recém-nascido grande para a idade gestacional
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC	intervalo de confiança
IG	idade gestacional
IMC	índice de massa corpórea
MARCAD	marcadores de cromossomopatias
OR	odds ratio
PIG	recém-nascido pequeno para a idade gestacional
RCF	restrição de crescimento fetal
RN	recém-nascido
RNs	recém-nascidos
S	sensibilidade

TN	translucência nuchal
US	ultrassonografia
VPN	valor preditivo negativo
VPP	valor preditivo positivo
1T	primeiro trimestre
2T	segundo trimestre
3V	três vasos no cordão umbilical

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Secção transversa do cordão umbilical, demonstrando seu aspecto normal (duas artérias e uma veia, envoltas pela geleia de Wharton).	8
Figura 2 -	Secção transversa de um cordão umbilical com dois vasos (artéria umbilical única)	8
Figura 3 -	Formação do cordão umbilical. (A) Saco vitelino, (B) Pedículo do embrião,(C) Âmnio	10
Figura 4 -	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.....	11
Figura 5 -	Desenvolvimento embriológico normal das artérias (vermelho) e veias umbilicais (azul).....	12
Figura 6 -	Corte transversal da pelve fetal, no primeiro trimestre da gestação, no nível da bexiga urinária. Observa-se o aspecto normal do cordão umbilical, com duas artérias umbilicais circundando a bexiga fetal (bx), pelo método de Doppler colorido.....	16
Figura 7 -	Corte transversal da pelve fetal, no primeiro 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 (bx), pelo método de Doppler colorido.....	16
Figura 8 -	Corte ecográfico longitudinal do cordão umbilical, demonstrando seu aspecto helicoidal, com o método de Doppler colorido.....	17
Figura 9 -	Corte ecográfico transversal do cordão umbilical, demonstrando seu aspecto normal (duas artérias e uma veia)	18
Figura 10 -	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.....	18

Figura 11 -	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.....	19
Figura 12 -	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.....	20
Figura 13 -	Corte longitudinal de feto no 1º trimestre da gestação, demonstrando a medida da bexiga.....	44
Figura 14 -	Corte transversal da pelve fetal, no 1º trimestre da gestação, no nível da bexiga urinária. Observa-se o aspecto normal do cordão umbilical, com duas artérias umbilicais circundando a bexiga fetal (bx), pelo método de power Doppler	44
Figura 15 -	Corte transversal da pelve fetal, no 1º trimestre da gestação, no nível da bexiga urinária (bx). Observa-se o aspecto da artéria umbilical única, com apenas uma artéria umbilical circundando a bexiga fetal, pelo método de power Doppler	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Comparação entre os diversos estudos, em relação à acurácia da ultrassonografia de 2º e 3º trimestres, na detecção da artéria umbilical única.....	24
Tabela 2 -	Estudo caso-controle, de gestações com AUU isolada, que analisou idade gestacional do parto, peso ao nascimento, percentual de fetos pequenos para a idade gestacional e morte fetal intraútero.....	30
Tabela 3 -	Estudo caso-controle, de gestações com AUU isolada, que analisou as complicações gestacionais	31
Tabela 4 -	Comparação entre os estudos que demonstraram diferença estatisticamente significativa, em relação ao peso médio de nascimento, de casos (RNs com AUU isolada) e controles (RNs com cordão umbilical normal)	32
Tabela 5 -	Comparação entre os estudos que demonstraram diferença estatisticamente significativa, em relação à idade gestacional média do parto, de casos (RNs com AUU isolada) e controles (RNs com cordão umbilical normal)	32
Tabela 6 -	Distribuição da raça das gestantes submetidas à avaliação do cordão umbilical no 1º e 2º trimestres da gestação.	49
Tabela 7 -	Descrição das variáveis categóricas da ultrassonografia, em gestantes no 1º e 2º trimestres.	50
Tabela 8 -	Descrição das variáveis categóricas do parto e pós-parto de gestantes submetidas à ultrassonografia no 1º e 2º trimestres.	52
Tabela 9 -	Descrição das variáveis numéricas da gestante, da ultrassonografia, do parto e do pós-parto.	53
Tabela 10 -	Concordância do exame anatomopatológico da placenta com a ultrassonografia de primeiro trimestre em relação ao diagnóstico de AUU.	56
Tabela 11 -	Concordância do exame anatomopatológico da placenta com a ultrassonografia de segundo trimestre em relação ao diagnóstico de AUU.	57

Tabela 12 - Descrição do diagnóstico ultrassonográfico de AUU no 1º e 2º trimestres e resultado do coeficiente de concordância.	59
Tabela 13 - Associação entre a acurácia do diagnóstico ultrassonográfico de AUU no primeiro trimestre e as variáveis categóricas da ultrassonografia.	60
Tabela 14 - Associação entre a acurácia do diagnóstico ultrassonográfico de AUU no primeiro trimestre e as variáveis numéricas da gestante e da ultrassonografia.	61
Tabela 15 - Associação entre o diagnóstico ultrassonográfico de AUU no 2º trimestre e as variáveis categóricas da ultrassonografia de primeiro trimestre.....	63
Tabela 16 - Resultado do modelo final de regressão logística múltipla para previsão de AUU por meio da ultrassonografia de 1º trimestre.....	64
Tabela 17 - Comparação entre a acurácia no diagnóstico de AUU no primeiro trimestre gestacional e os diferentes examinadores.	66
Tabela 18 - Descrição dos 22 casos de artéria umbilical única.	84
Tabela 19 - Descrição dos casos de artéria umbilical única, em relação às alterações de morfologia, cariótipo fetal e ecocardiografia. Parte I.....	85
Tabela 19 - Descrição dos casos de artéria umbilical única, em relação às alterações de morfologia, cariótipo fetal e ecocardiografia. Parte II.....	86
Tabela 20 - Análise univariada dos desfechos do parto em relação ao diagnóstico ultrassonográfico de AUU isolada (n=11).	87

Lamberty CO. *Avaliação da eficácia da ultrassonografia no primeiro trimestre gestacional para detecção da artéria umbilical única* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 94 p.

Objetivo: Calcular os valores preditivos da ultrassonografia de primeiro trimestre gestacional para a detecção da artéria umbilical única. Avaliar a relação dos marcadores ultrassonográficos de cromossomopatias do primeiro trimestre (translucência nuchal, osso nasal e ducto venoso), além da idade gestacional do exame, CCN, sexo fetal, medida da bexiga fetal, alterações de morfologia e IMC da gestante, com a acurácia do diagnóstico no primeiro trimestre. **Métodos:** Estudo longitudinal prospectivo envolvendo 1.564 gestantes, que foram submetidas à ultrassonografia com avaliação do cordão umbilical entre 11 e 13 semanas e 6 dias, no período de novembro de 2007 a setembro de 2009. Posteriormente, realizaram a avaliação do cordão umbilical em ultrassonografia realizada no segundo ou terceiro trimestres. Foi verificada a concordância do diagnóstico de AUU no primeiro trimestre com o diagnóstico no segundo trimestre, calculando-se o coeficiente Kappa. Os testes qui-quadrado e exato de Fisher foram utilizados para verificar a existência de associação entre a acurácia da ultrassonografia de primeiro trimestre e as variáveis da ultrassonografia e da gestante (translucência nuchal, osso nasal, ducto venoso, idade gestacional do exame, CCN, sexo fetal, medida da bexiga fetal, alterações de morfologia e IMC da gestante). **Resultados:** A concordância dos diagnósticos de AUU no primeiro e segundo trimestres foi moderada (Kappa = 0,609), sendo que a sensibilidade da ultrassonografia de primeiro trimestre em relação à ultrassonografia de segundo trimestre foi de 76%, a especificidade foi de 99%, o valor preditivo positivo foi de 51,6% e o valor preditivo negativo foi de 99,6%. A acurácia foi de 98,7%. Dentre as variáveis analisadas, que poderiam ter influenciado na acurácia da ultrassonografia de primeiro trimestre na detecção de AUU, a única que se mostrou estatisticamente significativa foi o sexo fetal. **Conclusão:** A sensibilidade da ultrassonografia de primeiro trimestre na detecção da AUU é de 76%, o que é menor do que a observada no segundo ou terceiro trimestres.

Descritores: 1.Arteria umbilical única 2.Cordão umbilical 3.Ultrassonografia pré-natal 4.Primeiro trimestre da gravidez.

Lamberty CO. *Ultrasound detection rate of single umbilical artery in the first trimester of pregnancy* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2010. 94 p.

Objective: To calculate the predictive values of first gestational trimester ultrasonography for detection of single umbilical artery. Assess the relation of ultrasound markers of chromosomal disease in the first trimester (nuchal translucency, nasal bone and ductus venosus) in addition to gestational age at exam, CRL, fetal gender, measurement of fetal bladder, morphological alterations and BMI of a pregnant woman, with accuracy of diagnosis in the first trimester. **Methods:** A prospective longitudinal study was conducted from November 2007 to September 2009 encompassing 1564 pregnant women submitted to ultrasound imaging for umbilical cord assessment between the 11 and 13 weeks and six days. Later they underwent evaluation of the umbilical cord by ultrasound performed in the second or third trimesters. Consistency of SUA diagnosis in the first trimester was verified with that of the second trimester by calculating the Kaplan coefficient. The Chi-square and Fisher's exact tests were used to verify if there was an association between accuracy of ultrasonography of the first trimester and the variables of ultrasonography and those of the pregnant woman (nuchal translucency, nasal bone, ductus venosus, gestational age at exam, CRL, fetal gender, measurement of fetal bladder and morphological alterations as well as pregnant woman's BMI). **Results:** SUA diagnoses in the first and second trimester disclosed moderate consistency (Kaplan=0.609) while sensitivity of first trimester ultrasound in relation to that of the second trimester was of 76% and specificity was of 99%, positive predictive value was of 51.6% and negative predictive value was of 99.6%. Accuracy was of 98.7%. Among the analyzed variables, fetal gender was the only one with a statistical significance that might bear influence on first trimester ultrasound accuracy for detection of SUA. **Conclusion:** Sensitivity of the first trimester ultrasound for detection of SUA is of 76%, that is to say, lower than that observed in the second or third trimesters.

Descriptors: 1.Umbilical cord 2.Ultrasonography, prenatal 3.Pregnancy trimester, first.

1 INTRODUÇÃO

A significância clínica da presença de apenas dois vasos no cordão umbilical tem sido discutida há anos, com vários estudos confirmando o valor da identificação do número de vasos no cordão ⁽¹⁻³⁾. Essa condição, conhecida como artéria umbilical única (AUU), está associada a malformações de todos os sistemas orgânicos e defeitos cromossômicos ^(4, 5), sendo que os sistemas mais atingidos são o cardiovascular e o genitourinário ^(6, 7). A incidência da AUU fica em torno de 2,5 - 22,5% em fetos com alterações estruturais e/ou aneuploidias ⁽⁸⁻¹⁴⁾.

A literatura descreve que a incidência de cromossomopatias nos fetos com AUU é em torno de 10% ^(1, 2, 15-18) e que a trissomia do 18 é a mais frequente ^(1, 2, 15, 16, 18-21).

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 ^(11, 14).

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 ^(11, 16, 17, 21, 22). Recentemente, Dagklis et al. (2010)⁽¹⁸⁾, estudaram 424

casos de AUU isolada e não encontraram nenhuma 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 os defeitos cardíacos podem estar associados ^(1, 5, 13, 20, 22). No entanto, DeFigueiredo et al. (2010)⁽²³⁾ e Prefumo et al. (2010)⁽²⁴⁾ 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.

Além da conhecida associação com malformações congênitas e anomalias cromossômicas, existem relatos também correlacionando AUU com restrição de crescimento fetal, prematuridade e aumento da mortalidade perinatal ⁽²⁵⁻²⁸⁾. Embora não esteja claro por que os fetos com AUU isolada apresentam resultados perinatais desfavoráveis, a literatura mostra entre 9,5 e 35,7% de RCF ^(2, 11, 16, 28, 29), 11,4 a 13,3% de baixo peso ao nascer ^(25, 26), 10,7% de partos prematuros ⁽²⁶⁾ e entre 2,9 e 6,6% de mortalidade perinatal ^(28, 30, 31).

Em contrapartida, alguns estudos não encontraram diferença estatisticamente significativa, entre o peso de fetos com AUU isolada ou com três vasos no cordão umbilical ^(32, 33).

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 ⁽³²⁾.

A sensibilidade das ultrassonografias de segundo e terceiro trimestres da gestação para o diagnóstico de AUU tem sido descrita como sendo entre 36% e 85% ^(27, 34, 35). É sabido que, mesmo em mãos experientes, esse diagnóstico pode não ser feito pela ultrassonografia, ou que um cordão com três vasos pode ser erroneamente identificado como tendo apenas dois vasos. Portanto, diagnósticos falsos negativos e falsos positivos não são difíceis de ocorrer. A sensibilidade do método se torna diminuída em caso de gestação múltipla, oligohidrâmnia, obesidade materna e em idades gestacionais muito precoces ^(2, 27, 36).

Vários métodos foram sugeridos, no passado, para aumentar a taxa de detecção de AUU pela ultrassonografia, como a medida do diâmetro transversal da artéria umbilical ou a razão entre veia e artéria umbilical ^(37, 38). Todavia, essas técnicas se tornaram obsoletas com a introdução do Doppler colorido, que permitiu a visualização das artérias umbilicais circundando a bexiga fetal, ainda no primeiro trimestre de gestação.

Poucos são os estudos mostrando o diagnóstico de AUU no primeiro trimestre da gestação. Geipel et al. (2000) ⁽¹⁶⁾ e Martinez-Payo et al. (2005) ⁽³¹⁾ relatam em seus artigos que o diagnóstico mais precoce realizado foi com 13 semanas, mas não especificam o número de casos. Rembouskos et al. (2003) ⁽¹²⁾ diagnosticaram 42 casos de AUU no primeiro trimestre, entre

11 e 14 semanas de gestação, mas não confirmaram esse achado no segundo trimestre ou mesmo no parto, deixando a dúvida sobre a sensibilidade e especificidade do método nessa idade gestacional.

Tendo em vista a conhecida relação com malformações e cromossomopatias, o diagnóstico de AUU, ainda no primeiro trimestre de gestação, acrescentaria mais um dado importante à ultrassonografia morfológica realizada entre 11 e 13 semanas e 6 dias. O fato de não existirem estudos avaliando a acurácia da ultrassonografia, no diagnóstico de AUU, ainda no primeiro trimestre gestacional, estimulou a realização do presente estudo. Também, o grande volume de pacientes atendidas no primeiro trimestre da gestação, no Ambulatório da Clínica Obstétrica da FMUSP, propiciou a concretização deste trabalho.

2.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E HISTÓRICOS DA ARTÉRIA UMBILICAL ÚNICA

O cordão umbilical é normalmente constituído por três vasos (duas artérias e uma veia), envoltos por um tecido conectivo conhecido como geleia de Wharton (Figura 1). A ausência de uma artéria é a anomalia do cordão mais comum em humanos ⁽³⁹⁾ (Figura 2). Sua incidência fica em torno de 0,2 – 2,0% dos partos e é quatro vezes maior em autópsias, além de ocorrer três a quatro vezes mais frequentemente em gêmeos ^(4, 11, 13, 26, 27, 31, 40).

De acordo com alguns autores ^(1, 16, 21), a ausência da artéria umbilical esquerda é mais comum que a ausência da artéria umbilical direita, tanto em fetos cromossomicamente normais, quanto em fetos com cromossomopatias, mas não existe uma explicação para essa diferença. O que é interessante de se notar é que, normalmente, a artéria direita é maior que a esquerda ⁽⁴¹⁾.

Figura 1 - Secção transversa do cordão umbilical, demonstrando seu aspecto normal (duas artérias e uma veia, envoltas pela geleia de Wharton). Kaplan, 2007 ⁽⁴²⁾

Figura 2 - Secção transversa de um cordão umbilical com dois vasos (artéria umbilical única). Kaplan, 2007 ⁽⁴²⁾

A AUU tem sido descrita como ocorrendo menos frequentemente em japoneses e africanos e mais comumente em europeus^(40, 43, 44). Segundo Leung e Robson (1989)⁽⁴⁰⁾, a distribuição entre os sexos é igual. No entanto, Heifetz (1984)⁽⁴⁾ e Lilja (1991)⁽²⁶⁾ referem que essa condição é um pouco mais frequente no sexo feminino (taxa masculino: feminino - 0,85:1).

A ausência de uma artéria umbilical tem sido observada desde a época do Renascimento. Vesalius (1543)⁽⁴⁵⁾, Fallopio (1561)⁽⁴⁶⁾ e Bauhin (1621)⁽⁴⁷⁾ obtiveram os créditos com as primeiras referências a essa condição. No entanto, sua importância não foi reconhecida até 1955, quando Benirschke e Brown⁽⁴⁸⁾ publicaram um estudo que concluía que 49 % dos fetos com malformações graves apresentavam AUU. Essa observação iniciou o surgimento de não menos de duzentos artigos, entre 1960 e 1970, sobre o tema. Em 1978, Morin e Winsberg⁽⁴⁹⁾ descreveram a utilidade da ultrassonografia pré-natal na avaliação do cordão umbilical. Subsequentemente, em 1980, Jassani et al.⁽⁵⁰⁾ relataram o primeiro diagnóstico pré-natal de AUU. Desde então, muito se tem descrito sobre o diagnóstico pré-natal dessa condição.

2.2 EMBRIOLOGIA

A formação do cordão umbilical, e de seus elementos, ocorre entre 13 e 38 dias após a concepção ^(51, 52). Ele deriva do saco vitelino, do pedículo do embrião e do âmnio (Figura 3). 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 ⁽²¹⁾ (Figura 4).

Figura 3 - Formação do cordão umbilical. (A) Saco vitelino, (B) Pedículo do embrião, (C) Âmnio (Modificado de Moore & Persaud, 1993⁽⁵²⁾)

Figura 4 - 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. (Modificado de Moore & Persaud, 1993⁽⁵²⁾)

Inicialmente, com o embrião de aproximadamente 2,9 mm (13º dia), as artérias umbilicais, originárias das artérias ilíacas comuns, direita e esquerda, entram no pedículo do embrião e se unem formando um plexo angiogênico que está intimamente associado com o alantóide. Também, no pedículo do embrião, existe uma veia umbilical única que, se aproximando do embrião, se divide em veias direita e esquerda (Figura 5.1). Com o embrião de aproximadamente 3,4 mm, as artérias umbilicais formam uma artéria única (Figura 5.2). Já com 5,0 mm, o pedículo do embrião contém

duas artérias umbilicais e uma veia umbilical (Figura 5.3). Finalmente, a partir de 7,0 mm, o cordão umbilical contém duas artérias e uma veia umbilical esquerda, sendo que da veia umbilical direita sobram apenas remanescentes (Figura 5.4).

Figura 5 - Desenvolvimento embriológico normal das artérias (vermelho) e veias umbilicais (azul). Modificado de Monie (1970)⁽⁵¹⁾

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 ^(4, 5, 51). 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⁾.

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 alantóide, originada de ambas as artérias ilíacas comuns, direita e 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 fecham 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 ⁽⁵⁾.

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 alantóide ou vitelina) e uma veia umbilical direita.

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

2.3 A ARTÉRIA UMBILICAL ÚNICA E SEU DIAGNÓSTICO ULTRASSONOGRAFICO NO PRIMEIRO TRIMESTRE

A avaliação do cordão umbilical pode ser feita desde as fases iniciais da gestação, ainda no período embrionário, mas uma melhor definição de seus componentes é conseguida a partir da décima semana (Figuras 6 e 7). No entanto, 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 ^(16, 31), mas existe apenas um artigo que se propôs a estudar a AUU entre 11 e 14 semanas de gestação.

Rembouskos et al. (2003)⁽¹²⁾, em um estudo prospectivo, examinaram 717 gestações únicas entre 11 e 14 semanas de gestação. Todas as pacientes incluídas no estudo realizaram rastreamento para defeitos

cromossômicos, por meio da combinação de idade materna e medida da translucência nuchal, e tinham indicação de procedimento invasivo para a pesquisa do cariótipo fetal. As ultrassonografias foram realizadas pela via transabdominal e com o uso do Doppler colorido. As artérias umbilicais foram adequadamente avaliadas em todos os casos e essa avaliação acrescentou apenas mais 1 minuto ao ultrassom de primeiro trimestre, que normalmente levou 15 minutos. Todas as pacientes foram submetidas à biópsia de vilosidades coriônicas, e a idade materna média foi de 37 anos. Em 258 casos (36 %) a translucência nuchal estava acima do percentil 95 para a idade gestacional. O diagnóstico de AUU foi realizado em 42/717 casos (incidência de 5,9 %). O cariótipo fetal estava normal em 634 e alterado em 83 gestações (11,6 %). No grupo cromossomicamente normal a incidência de AUU foi de 3,3% (21/634 casos). Desses 21 fetos, 6 (28,6%) apresentavam outros defeitos maiores, o que é significativamente maior do que os 613 com duas artérias, onde apenas 5 fetos apresentavam outros defeitos (0,8%). No grupo com cromossomopatias, encontraram-se AUU em 5/44 (11,4%) casos de trissomia do 21, em 14/18 (77,8%) casos de trissomia do 18 e em 2/21 (9,5%) casos com outros defeitos. Nesse grupo de 21 fetos com AUU, 11 (52,4%) apresentavam outros defeitos maiores à ultrassonografia, o que é significativamente maior do que no grupo de 62 fetos com duas artérias, no qual havia 6 fetos com outros defeitos (9,7%). A incidência de AUU no grupo com cariótipo alterado foi de 25,3%. Dentre os 42 casos de AUU, encontraram-se 21 aneuploidias, portanto a incidência de cromossomopatias nos fetos com AUU foi de 50%.

Figura 6 - Corte transversal da pelve fetal, no primeiro trimestre da gestação, no nível da bexiga urinária. Observa-se o aspecto normal do cordão umbilical, com duas artérias umbilicais circundando a bexiga fetal (bx), pelo método de Doppler colorido

Figura 7 - Corte transversal da pelve fetal, no primeiro 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 (bx), pelo método de Doppler colorido

2.4 A ARTÉRIA UMBILICAL ÚNICA E SEU DIAGNÓSTICO ULTRASSONOGRÁFICO NO SEGUNDO E TERCEIRO TRIMESTRES

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 (Figura 8 e 9). Quando há apenas uma artéria, esta é maior do que o habitual e pode aproximar-se ao tamanho da veia umbilical (Figura 10).

Figura 8 - Corte ecográfico longitudinal do cordão umbilical, demonstrando seu aspecto helicoidal, com o método de Doppler colorido

Figura 9 - Corte ecográfico transversal do cordão umbilical, demonstrando seu aspecto normal (duas artérias e uma veia). A = artéria, V = veia

Figura 10 - 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 (Figuras 11 e 12).

Figura 11 - 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

Figura 12 - 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

A detecção pré-natal da AUU foi inicialmente descrita por Jassani et al., em 1980⁽⁵⁰⁾. Foram relatados dois diagnósticos realizados pela ultrassonografia, um deles com 29 semanas, e o outro com 38 semanas, ambos confirmados após o parto, pelo exame anatomopatológico da placenta. Posteriormente, foram descritos muitos outros casos envolvendo esse diagnóstico.

Tortora et al. (1984)⁽⁵⁵⁾ descreveram sete casos de AUU diagnosticados no terceiro trimestre de gestação. A idade gestacional do

diagnóstico foi entre 28 e 36 semanas, e todos os casos foram confirmados pelo exame do cordão umbilical, após o parto.

Jones et al. (1993)⁽²⁷⁾ revisaram 17.777 ultrassonografias realizadas entre 1985 e 1990 em seu serviço, com uma idade gestacional média do diagnóstico de 28,9 semanas. Encontraram 37 casos de AUU confirmados ao nascimento. Destes, 24 casos foram diagnosticados na ultrassonografia, 13 casos não foram diagnosticados no pré-natal e 13 suspeitas de AUU na ultrassonografia não foram confirmadas no parto. Em 17727 casos, o achado de três vasos no cordão foi confirmado. Esses dados mostram uma sensibilidade de 64,9 %, uma especificidade de 99,9 %, um falso-negativo de 35,1 %, um falso-positivo de 0,1 %, um valor preditivo positivo de 64,9 % e um valor preditivo negativo de 99,9 %.

Posteriormente, Catanzarite (1995)⁽²⁾ reuniu aproximadamente 13000 ultrassonografias realizadas em três centros de perinatologia e encontrou suspeita de AUU em 87 casos, sendo que destes houve cinco diagnósticos falso-positivos. Das 82 pacientes com AUU, 81 realizaram o exame através da via transabdominal e uma através da via transvaginal. O diagnóstico mais precoce aconteceu com 16 semanas (1 caso), sendo que 20 casos foram diagnosticados com 20 semanas ou menos, 22 casos entre 21 e 26 semanas, e o restante após as 26 semanas.

Em 1997, Blazer et al.⁽³⁹⁾ relataram a realização de 7910 ultrassonografias em seu serviço, sendo que destas, 7190 foram pela via transvaginal (idade gestacional entre 14 e 16 semanas) e 720 foram pela via

abdominal (idade gestacional acima de 16 semanas). A suspeita de AUU ocorreu em 46 casos, sendo que 3 eram falso-positivos.

Nesse mesmo ano, Wu et al. (2007)⁽⁵⁶⁾ detectaram ultrassonograficamente e confirmaram no pós-parto 24 casos de AUU. O diagnóstico mais precoce ocorreu com 19 semanas. Em 5 casos houve a suspeita de cordão umbilical com dois vasos na ultrassonografia, mas o cordão era normal após o parto, e em 4 casos o diagnóstico de AUU foi feito apenas no parto.

Esses seis estudos, acima descritos, utilizaram apenas a escala de cinzas.

Farrel et al. (2000)⁽³⁴⁾ examinaram o cordão umbilical de 4732 fetos, já utilizando o recurso do Doppler colorido, e encontraram 22 casos de AUU (incidência de 0,46%). Os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo foram de 36 %, 99 %, 32 % e 99 %, respectivamente. As ultrassonografias foram realizadas entre 18 e 22 semanas.

Budorick et al. (2001)⁽²⁰⁾ realizaram 5100 ultrassonografias no segundo trimestre de gestação, em gestantes de alto risco para aneuploidias, e encontraram 65 (1,3 %) suspeitas de AUU. Destas, 5 apresentaram o achado de três vasos no cordão ao nascimento, o que mostra uma taxa de falso-positivo de 8 %, e uma incidência de 1,2 % nessa população. Nesse estudo foi utilizado o Doppler colorido.

Hill et al. (2001)⁽³⁵⁾ analisaram o diagnóstico ultrassonográfico de AUU, utilizando apenas a escala de cinzas, entre as idades gestacionais de 15 a 40 semanas. Compararam com o exame da placenta e do cordão umbilical após o parto. Encontraram uma prevalência de AUU de 2% em sua população (47 casos). A ultrassonografia transabdominal teve 85% de sensibilidade, 99,7% de especificidade, 85% de valor preditivo positivo e 99,7% de valor preditivo negativo na detecção de dois vasos no cordão umbilical. A taxa de diagnóstico falso-positivo foi de 0,03 % e a de falso-negativo foi de 15%.

Gornall et al. (2003)⁽¹¹⁾ examinaram todas as placentas de partos ocorridos em seu serviço, após as 23 semanas, e de abortamentos ocorridos entre 19 e 23 semanas de gestação, no período de janeiro de 1995 a abril de 2001. Foi registrado um total de 34945 partos e 121 abortos. Destes, foram diagnosticados 97 casos de AUU, sendo que apenas 29 foram diagnosticados no pré-natal (taxa de detecção de 30 %).

Mais recentemente, Predanic et al. (2005)⁽³²⁾ estudaram 29856 ultrassonografias realizadas entre 18 e 23 semanas de gestação. Das 95 gestações únicas com diagnóstico pré-natal de AUU isolada, 11 (12,2 %) apresentavam cordão com três vasos ao nascimento. O valor preditivo positivo foi de 88,4%. Esse estudo não especifica se houve o uso do método de Doppler colorido ou apenas a escala de cinzas. (Tabela 1).

Tabela 1 - Comparação entre os diversos estudos, em relação à acurácia da ultrassonografia de 2º e 3º trimestres, na detecção da artéria umbilical única

Referência	Casos AUU suspeitos	Casos AUU confirmados	Idade Gestacional do diagnóstico	Dados estatísticos analisados
Jassani et al., 1980 ⁽⁵⁰⁾	2	2	29 semanas e 38 semanas	VPP 100%
Tortora et al., 1984 ⁽⁵⁵⁾	7	7	28 a 36 semanas	VPP 100%
Jones et al., 1993 ⁽²⁷⁾	37	24	29 semanas	S 64,9% E 99,9% FP 0,1% FN 35,1% VPP 64,9% VPN 99,9%
Catanzarite, 1995 ⁽²⁾	87	82	maioria entre 16 e 26 semanas	FP 5%
Blazer et al., 1997 ⁽³⁹⁾	46	43	maioria entre 14 e 16 semanas	FP 6%
Farrel et al., 2000 ⁽³⁴⁾		22	18 a 22 semanas	S 36% E 99% VPP 32% VPN 99%
Budorick et al., 2001 ⁽²⁰⁾	65	60	segundo trimestre	FP 8%
Hill et al., 2001 ⁽³⁵⁾		47	15 a 40 semanas	S 85% E 99,7% FP 0,03% FN 15% VPP 85% VPN 99,7%
Predanic et al., 2005 ⁽³²⁾	95	84	18 a 23 semanas	VPP 88,4%

Nota: AUU = artéria umbilical única, S = sensibilidade, E = especificidade, FP = falso-positivo, FN = falso-negativo, VPP = valor preditivo positivo, VPN = valor preditivo negativo.

2.5 A ARTÉRIA UMBILICAL ÚNICA ISOLADA E SEUS RESULTADOS PERINATAIS

Recém-nascidos com artéria umbilical única isolada apresentam uma maior prevalência de restrição de crescimento intrauterino, prematuridade, e aumento da mortalidade perinatal do que os RNs com três vasos no cordão umbilical.

Não está claro por que fetos com AUU e sem malformações associadas apresentam resultados perinatais desfavoráveis. Tem sido demonstrado que os seus cordões têm um menor número de espirais ⁽⁴¹⁾ e uma menor quantidade de geleia de Wharton, o que confere a eles uma menor resistência em situações de estresse, como no parto ou na compressão do cordão umbilical, e isso pode atuar em sinergismo com outras circunstâncias desfavoráveis ⁽⁵⁷⁾.

Bryan e Kohler (1974)⁽²⁵⁾, em um estudo que examinou 20000 cordões umbilicais após os partos durante um período de sete anos, encontraram uma incidência de AUU de 0,72 % em sua população (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% dos prematuros havia a presença de AUU isolada. A incidência de baixo peso ao nascer foi de 13,3% no grupo com AUU e sem outras malformações e de 60% no grupo com AUU e outras malformações associadas.

Lilja (1991)⁽²⁶⁾ estudou 364325 gestações únicas sem malformações congênitas e encontrou um total de 1694 casos de AUU, 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 2500 gramas ao nascimento, no grupo com AUU esta incidência foi de 11,4%. O parto prematuro ocorreu em 10,7% dos recém-nascidos com AUU, em comparação com 5,6% do grupo controle. A idade gestacional do parto abaixo de 32 semanas ocorreu em 2,5 % dos fetos com dois vasos no cordão umbilical, e em 0,3% nos fetos com três vasos no cordão umbilical.

Mais tarde, em uma continuação desse mesmo estudo, Lilja (1992)⁽³⁰⁾ encontrou uma mortalidade perinatal de 3,4% nos recém-nascidos com AUU isolada, e de 0,4% nos recém-nascidos 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)⁽²⁷⁾, com gestações únicas, houve 37 casos confirmados de AUU. Os recém-nascidos com AUU nasceram mais cedo (37,8 semanas *versus* 38,9 semanas) e com menor peso (2750 gramas *versus* 3170 gramas) do que aqueles com três vasos no cordão umbilical, e essa diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,01$).

Catanzarite (1995)⁽²⁾ estudou 38 fetos com AUU e sem outras anomalias à ultrassonografia e encontrou 18% de restrição de crescimento fetal.

Mais tarde, Geipel et al. (2000)⁽¹⁶⁾ relatam a presença de 10,2% de fetos pequenos para a idade gestacional, no grupo de AUU sem anomalias adicionais. No entanto, esse achado pode ser atribuído ao grande número de pacientes com risco aumentado de pré-eclâmpsia e disfunções uteroplacentárias, incluídas no estudo.

Gornall et al. (2003)⁽¹¹⁾ estudaram 107 casos de AUU e compararam com 214 controles (três vasos no cordão umbilical). O peso médio ao nascimento nas gestações únicas com AUU isolada foi de 3005 gramas, sendo que o peso no grupo controle foi de 3310 gramas, o que mostrou uma diferença estatisticamente significativa de 305 gramas 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 1 semana antes do que no grupo controle. A porcentagem de fetos abaixo do percentil 10 para a idade gestacional foi de 22% no grupo de AUU isolada e de 12% no grupo controle. A mortalidade perinatal foi três vezes maior nos fetos com AUU isolada e seis vezes maior nos fetos com AUU e malformações associadas.

Predanic et al. (2005)⁽³²⁾ realizaram um estudo retrospectivo que analisou 29856 ultrassonografias realizadas entre 18 e 23 semanas de gestação e encontraram 141 diagnósticos de artéria umbilical única. Destes,

31 gestações apresentavam malformações associadas e 15 eram gestações múltiplas. O número de casos de gestações únicas com AUU isolada 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 uma prevalência de AUU isolada, diagnosticada no pré-natal e confirmada no momento do parto, de 0,28% (84 de 29856). Não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação aos resultados neonatais. O peso médio ao nascer no grupo com AUU isolada foi de 3268 gramas e no grupo controle foi de 3274 gramas. A idade gestacional média do parto, em ambos os grupos, foi de 39 semanas. A prevalência de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional foi de 7,1% no grupo com AUU isolada e de 4,8% naqueles com três vasos no cordão umbilical. Essa diferença também não se mostrou estatisticamente significativa.

Martinez-Payo et al. (2005)⁽³¹⁾ realizaram um estudo retrospectivo, que incluiu todos os casos de AUU diagnosticados em seu serviço, entre os anos de 2000 e 2003. De um total de 5987 exames, houve 42 casos de AUU, o que representou uma prevalência de 0,7%. Compararam os 42 recém-nascidos com AUU (isolada ou não) com um grupo controle de 82 recém-nascidos com cordão umbilical normal. Não encontraram diferença entre os grupos em relação à idade gestacional ao nascimento (38 semanas *versus* 38,4 semanas). O peso médio ao nascimento no grupo com AUU foi de 2945 gramas, o que é significativamente menor que o peso médio do

grupo controle (3202 gramas) ($P=0,028$). Encontraram 37 casos de AUU isolada e 5 casos com outras alterações associadas (12%), e no grupo controle houve 4 casos de alterações morfológicas (4%). Na avaliação pós-natal, 6 RNs com AUU apresentavam malformações (15%) e 2 RNs dentre os controles (2,3%), o que conferiu um risco 7,4 vezes maior da presença de malformações ao nascimento, se houver o diagnóstico de AUU ($p<0,012$). Estudando só os fetos com AUU e sem outras malformações associadas, encontraram uma mortalidade perinatal de 2,8%, que é cinco vezes maior do que a encontrada em todos os nascimentos de seu serviço.

Bombrys et al. (2008)⁽³³⁾ 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 pode ser confirmada no exame pós-natal, e 21 (7,1%) neonatos apresentavam malformações congênitas, levando 255 recém-nascidos para a análise final. No grupo controle, 8 dos 297 (2,7%) neonatos apresentavam anomalias congênitas, sendo excluídos da análise final. Portanto, 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 em relação ao número de fetos pequenos para a idade gestacional (Tabela 2).

Tabela 2 – Estudo caso-controle, de gestações com AUU isolada, que analisou idade gestacional do parto, peso ao nascimento, percentual de fetos pequenos para a idade gestacional e morte fetal intraútero. Bombrys et al. (2008)⁽³³⁾

	CASOS n = 255	CONTROLES n = 289	p
IG PARTO (semanas)	38,1	38,2	0,65
PESO NASCIMENTO (gramas)	3085	3078	0,91
PIG (%)	35	38	0,84
MORTE FETAL (%)	6	4	0,40

Nota: AUU = artéria umbilical única, IG = idade gestacional, PIG = feto pequeno para a idade gestacional.

Mu et al. (2008)⁽²⁹⁾ estudaram 41746 partos ocorridos em sua instituição em um período de 10 anos. Encontraram 14 recém-nascidos com AUU isolada 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 AUU isolada (5/14 ou 35,7%), comparando com o grupo controle (1/28 ou 3,6%) ($p=0,011$). A idade gestacional do parto (38,7 semanas *versus* 38,6 semanas) e o peso do nascimento (2898 gramas *versus* 3110 gramas) foi similar em ambos os grupos ($p>0,05$).

Wiegand et al. (2008)⁽⁵⁸⁾ 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 avaliação 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.

Burshtein et al. (2009)⁽²⁸⁾ publicaram um artigo em que foram analisados 194809 partos, dos quais 243 fetos apresentavam artéria umbilical única. Foram excluídas do estudo as gestações múltiplas e os fetos com anomalias cromossômicas ou malformações. O estudo concluiu que gestações com fetos com AUU apresentam mais complicações, incluindo restrição de crescimento, polihidrâmnio e oligohidrâmnio. Altas taxas de complicações perinatais foram observadas no grupo com AUU, incluindo baixos escores de Apgar e aumento da mortalidade perinatal (Tabela 3).

Tabela 3 – Estudo caso-controle, de gestações com AUU isolada, que analisou as complicações gestacionais. Burshtein et al. (2009)⁽²⁸⁾.

	AUU isolada n = 243	Cordão 3V n = 194.566	p
RCF (%)	9,5	1,9	<0,001
Oligohidrâmnio (%)	6,6	2,2	<0,001
Polihidrâmnio (%)	11,5	3,7	<0,001
Apgar <7 no 1º min (%)	11,8	3,7	<0,001
Apgar <7 no 5º min (%)	3,5	0,4	<0,001
Mortalidade Perinatal (%)	6,6	0,9	<0,001

Nota: AUU = artéria umbilical única, 3V = três vasos, RCF = restrição de crescimento fetal.

Mais recentemente, Horton et al. (2010)⁽⁵⁹⁾ realizaram um estudo caso-controle retrospectivo, que incluiu gestações únicas com AUU isolada, cujos partos ocorreram em seu serviço. Neonatos com AUU (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 (3279 gramas *versus* 3423 gramas) (p=0,0168). No entanto, a taxa de fetos pequenos para a idade gestacional no grupo com AUU isolada não foi significativamente menor que no grupo controle (17,6% *versus* 8,8%) (p=0,06). Não houve nenhum óbito fetal ou neonatal em ambos os grupos (Tabelas 4 e 5).

Tabela 4 - Comparação entre os estudos que demonstraram diferença estatisticamente significativa, em relação ao peso médio de nascimento, de casos (RNs com AUU isolada) e controles (RNs com cordão umbilical normal)

Referência	Casos: AUU isolada	Controles: Cordão 3V	p
Jones et al. (1993) ⁽²⁷⁾	2750 gramas	3170 gramas	<0,01
Gornall et al. (2003) ⁽¹¹⁾	3005 gramas	3310 gramas	<0,001
Horton et al. (2010) ⁽⁵⁹⁾	3279 gramas	3423 gramas	0,01

Nota: AUU = artéria umbilical única, 3V = três vasos.

Tabela 5 - Comparação entre os estudos que demonstraram diferença estatisticamente significativa, em relação à idade gestacional média do parto, de casos (RNs com AUU isolada) e controles (RNs com cordão umbilical normal)

Referência	Casos: AUU isolada	Controles: Cordão 3V	p
Jones et al. (1993) ⁽²⁷⁾	37,8 semanas	38,9 semanas	<0,01
Gornall et al. (2003) ⁽¹¹⁾	38,1 semanas	39,1 semanas	0,007

Nota: AUU = artéria umbilical única, RNs = recém-nascidos, 3V = três vasos.

O presente estudo se propôs a analisar o diagnóstico ultrassonográfico da artéria umbilical única no primeiro trimestre da gestação, tendo como objetivos principais:

- 1 - Calcular os valores preditivos da ultrassonografia de primeiro trimestre gestacional para a detecção da artéria umbilical única.
- 2 - Avaliar a relação dos marcadores ultrassonográficos de cromossomopatias do primeiro trimestre (translucência nuchal, osso nasal e ducto venoso), além da idade gestacional do exame, CCN, sexo fetal, medida da bexiga, alterações de morfologia e índice de massa corporal da gestante, com a acurácia do diagnóstico no primeiro trimestre.

O objetivo secundário foi:

- 1 - Avaliar a concordância entre os diagnósticos do primeiro e segundo trimestres em relação ao grupo com exame anatomopatológico da placenta conhecido.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

Foi realizado um estudo longitudinal prospectivo de gestantes, que foram submetidas à ultrassonografia com avaliação do cordão umbilical, entre 11 e 13 semanas e 6 dias, durante o período de novembro de 2007 a setembro de 2009, 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) em 24/10/2007.

As pacientes incluídas no estudo foram entrevistadas por um dos pesquisadores, quando, então, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido na concordância em participar do mesmo.

4.3 MÉTODO

4.3.1 Seleção das pacientes

4.3.1.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram considerados critérios de inclusão ao estudo:

- Fetos vivos.
- Gestações únicas.
- Idade gestacional entre 11 e 13 semanas e 6 dias.

4.3.1.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram considerados critérios de exclusão ao estudo:

- Perda de seguimento.
- Resultados pós-natais não obtidos.

4.3.2 Cálculo do tamanho amostral

Supondo confiança de 95% e uma precisão da medida de concordância de 5%, foi estimada a amostra necessária para realização do estudo, sem fazer qualquer suposição sobre o valor esperado da concordância do diagnóstico entre os dois trimestres. Conforme metodologia descrita por Cantor (1996)⁽⁶⁰⁾, o cálculo da amostra foi baseado no índice de concordância Kappa, sendo o valor do erro padrão dado pela razão entre a precisão desejada e o valor da distribuição normal padrão com confiança de 95%, ou seja, $0,05/1,96 = 0,026$. A amostra necessária para o estudo é a razão entre o maior valor de Q dado pela Tabela 1 (Cantor, 1996)⁽⁶⁰⁾, que é igual a 1 e o erro padrão elevado ao quadrado, ou seja, $1/(0,026)^2 = 1537$.

4.3.3 Coleta dos dados do estudo

As gestantes incluídas no estudo realizaram a avaliação do número de vasos no cordão umbilical durante a ultrassonografia morfológica de primeiro trimestre de rotina (11 a 13 semanas e 6 dias). A idade gestacional foi calculada pela data da última menstruação (DUM). Nos casos em que houve uma diferença maior do que sete dias entre a DUM e a idade gestacional calculada pelo CCN, foi utilizada a idade gestacional dada pela

ultrassonografia. A via transabdominal foi a utilizada e complementada pela via transvaginal somente nos casos com avaliação inconclusiva. Posteriormente, realizaram também a avaliação do cordão umbilical em ultrassonografia realizada no segundo ou terceiro trimestres. As pacientes com diagnóstico de artéria umbilical única realizaram pelo menos mais duas ultrassonografias no terceiro trimestre para avaliação do crescimento fetal.

Os dados pós-natais foram obtidos por contato telefônico com as pacientes ou por meio do Sistema de Informática da Enfermaria da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, nos casos em que o parto ocorreu nesse serviço. Foram também coletados os resultados do exame anatomopatológico da placenta nos casos em que o parto ocorreu no HCFMUSP.

4.3.3.1 VARIÁVEIS ANALISADAS

- **Variáveis categóricas analisadas no exame ultrassonográfico de primeiro trimestre:**

- Translucência nuchal: normal ou acima do percentil 95.
- Osso nasal: presente ou ausente.
- Ducto venoso: normal ou alterado.
- Avaliação do cordão umbilical: cordão umbilical normal ou artéria umbilical única.

- Alterações de morfologia fetal: sim ou não. Foram consideradas a presença de malformações fetais e/ou marcadores de cromossomopatias. Os marcadores de cromossomopatias analisados foram, além da TN, ducto venoso e osso nasal, já citados anteriormente, a presença de regurgitação na válvula tricúspide cardíaca.

- **Variáveis categóricas analisadas no exame ultrassonográfico de segundo trimestre:**

- Avaliação do cordão umbilical: cordão umbilical normal ou artéria umbilical única.
- Alterações de morfologia fetal: sim ou não. Foram consideradas a presença de malformações fetais e/ou marcadores de cromossomopatias. Os marcadores de cromossomopatias analisados foram a prega nuchal aumentada, ausência do osso nasal, presença de golf Ball ou regurgitação da válvula tricúspide cardíaca, ausência da falange média do quinto dedo da mão, pieloectasia e cisto de plexo coróide.

- **Variável categórica analisada da gestante:**

- Raça: branca, negra, parda ou amarela.

- **Variáveis categóricas analisadas relacionadas ao parto e pós-parto:**

- Tipo de parto: normal, cesárea ou fórceps.
- Classificação do peso do recém-nascido (Curva de Alexander et al. 1996⁽⁶¹⁾): PIG (pequeno para a idade gestacional), AIG (adequado para a idade gestacional) e GIG (grande para a idade gestacional).
- Sexo do recém-nascido: masculino ou feminino.
- Malformações ao nascimento: sim ou não.

- **Variáveis numéricas analisadas da gestante, da ultrassonografia, do parto e do pós-parto:**

- Idade da gestante (em anos).
- Índice de massa corporal (IMC) da gestante no primeiro trimestre da gestação (em Kg/m²).
- Idade gestacional no exame ultrassonográfico de primeiro trimestre (em semanas).
- Comprimento cabeça-nádegas (CCN) fetal no exame ultrassonográfico de primeiro trimestre (em mm).
- Translucência nucal fetal (em mm).

- Medida da bexiga fetal no exame ultrassonográfico de primeiro trimestre (em mm).
- Frequência dos batimentos cardíacos fetais (BCF) no exame ultrassonográfico de primeiro trimestre (em bpm).
- Idade gestacional no exame ultrassonográfico de segundo trimestre (em semanas).
- Idade gestacional do parto (em semanas).
- Peso do recém-nascido (em gramas).

4.3.3.2 APARELHOS UTILIZADOS

Para a realização dos exames ultrassonográficos foram utilizados os aparelhos disponíveis no Ambulatório da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sendo eles:

- Voluson, GE Expert (Estados Unidos da América)
- Voluson, GE Pro (Estados Unidos da América)
- Envisor, Phillips (Estados Unidos da América)

A avaliação transabdominal foi realizada com transdutor convexo de 3,5 a 5,0 MHz, e a avaliação transvaginal, com transdutor de 7,5 MHz.

4.3.3.3 METODOLOGIA DO EXAME ULTRASSONOGRÁFICO DE PRIMEIRO TRIMESTRE

O exame morfológico de primeiro trimestre foi realizado com sonda abdominal, o qual avaliou a medida do comprimento cabeça-nádegas, a frequência dos batimentos cardíacos fetais, a medida da translucência nuchal, o ducto venoso, a presença do osso nasal, a medida da bexiga fetal (em mm) no corte longitudinal (Figura 13) e o número de vasos no cordão umbilical por meio do Doppler colorido (Figuras 6 e 7) e do power Doppler (Figuras 14 e 15), além de identificar eventuais alterações na morfologia fetal.

Para a avaliação das artérias umbilicais foram utilizados cortes transversais da pelve fetal, no nível da bexiga urinária, com a utilização do power Doppler (Figuras 14 e 15) e do Doppler colorido (Figuras 6 e 7). Nos casos de artéria umbilical única, o lado ausente foi identificado.

Figura 13 - Corte longitudinal de feto no 1º trimestre da gestação, demonstrando a medida da bexiga

Figura 14 - Corte transversal da pelve fetal, no 1º trimestre da gestação, no nível da bexiga urinária. Observa-se o aspecto normal do cordão umbilical, com duas artérias umbilicais circundando a bexiga fetal (bx), pelo método de power Doppler

Figura 15 - Corte transversal da pelve fetal, no 1º trimestre da gestação, no nível da bexiga urinária (bx). Observa-se o aspecto da artéria umbilical única, com apenas uma artéria umbilical circundando a bexiga fetal, pelo método de power Doppler

4.3.3.4 METODOLOGIA DO EXAME ULTRASSONOGRÁFICO DE SEGUNDO OU TERCEIRO TRIMESTRES

A ultrassonografia de segundo ou terceiro trimestres da gestação avaliou a morfologia fetal e o número de vasos no cordão umbilical.

A avaliação das artérias umbilicais foi realizada por meio de cortes transversais à nível do cordão umbilical (alça livre) e também por meio de cortes transversais à nível da pelve fetal, para identificar as artérias umbilicais circundando a bexiga urinária. Nos casos de AUU, o lado ausente foi identificado por meio do Doppler colorido ou power Doppler.

4.3.3.5 METODOLOGIA DO EXAME ULTRASSONOGRÁFICO DE TERCEIRO TRIMESTRE NOS CASOS DE ARTÉRIA UMBILICAL ÚNICA

As gestações com o diagnóstico de artéria umbilical única realizaram no mínimo mais duas ultrassonografias durante a gestação, para avaliação do peso fetal e do percentil do feto na curva de Hadlock⁽⁶²⁾, tendo em vista a associação descrita entre artéria umbilical única e restrição de crescimento fetal.

4.3.4 Análise estatística dos resultados

Para responder aos objetivos do estudo foram descritas as variáveis categóricas da gestante, da ultrassonografia, do parto e do pós-parto, com o uso de frequências absolutas e relativas (contagem e percentual), e as variáveis numéricas foram descritas com o uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo)⁽⁶³⁾. Foi verificada a concordância do diagnóstico de AUU no primeiro trimestre com o diagnóstico no segundo trimestre e a concordância entre os diagnósticos de primeiro e segundo trimestres em relação ao exame anatomopatológico da placenta, calculando-se o coeficiente Kappa⁽⁶⁴⁾, bem como as medidas de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo.

Com o diagnóstico de AUU no segundo trimestre, foi verificada a associação entre a AUU e as variáveis categóricas da ultrassonografia de primeiro trimestre, com o uso dos testes qui-quadrado e exato de Fisher⁽⁶⁴⁾. As mesmas análises foram realizadas para verificar a existência de associação do acerto do diagnóstico no primeiro trimestre (acurácia) com as variáveis categóricas da ultrassonografia e para comparar as variáveis numéricas da gestante e da ultrassonografia segundo acerto e erro de diagnóstico.

Foi criado um modelo de regressão logística múltipla⁽⁶⁵⁾ com as variáveis que apresentaram significância estatística nos testes bivariados ($p < 0,05$), para previsão de AUU com as características da ultrassonografia de primeiro trimestre.

Foi verificada a concordância dos diagnósticos de primeiro e segundo trimestres em relação a um examinador principal e aos demais examinadores, com o uso do coeficiente Kappa.

Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

4.3.5 Equipe de Pesquisadores

Todos os exames ultrassonográficos incluídos no estudo foram realizados pelos seguintes médicos do Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: Dra.

Clarissa Oliveira Lamberty, Dr. Mário Henrique Burlacchini de Carvalho, Dra. Maria de Lourdes Brizot, Dr. Javier Miguelez, Dr. Adolfo Wenjaw Liao, Dra. Milena Almeida Prado Ninno.

4.3.6 Caracterização da população estudada

Durante o período compreendido entre novembro de 2007 e setembro de 2009, no Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, foram examinadas 1700 gestantes, sendo que 136 (8%) foram excluídas por não se adequarem aos critérios estabelecidos (67 por perda de seguimento e 69 por não obtenção dos resultados pós-natais). Das 67 pacientes que não retornaram ao nosso serviço para a realização do exame ultrassonográfico de segundo trimestre, apenas uma apresentava a suspeita de AUU no primeiro trimestre e não retornou devido à perda fetal. Nenhuma das 69 gestantes em que não obtivemos os resultados pós-natais tinha a suspeita de AUU no primeiro trimestre ou o diagnóstico de AUU no exame ultrassonográfico de segundo trimestre.

A amostra final foi constituída de 1564 gestações, sendo este número considerado satisfatório por avaliação estatística de cálculo amostral. Das 797 pacientes que realizaram o parto em nosso serviço, obtivemos o resultado do exame anatomopatológico da placenta em 785 casos. Dentre

as 22 gestantes com o diagnóstico de AUU no segundo trimestre da gestação, 16 (72%) realizaram o parto no HCFMUSP. Também, é importante salientar, que a maioria dos exames de primeiro trimestre foi realizada somente pela via transabdominal (1521 casos). Em 43 (2,7%) casos necessitou-se a complementação do exame pela via transvaginal, sendo que destes, em somente 6 (0,3%) a avaliação do cordão umbilical se mostrou inconclusiva.

4.3.6.1 DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS CATEGÓRICAS DA GESTANTE, DA ULTRASSONOGRAFIA, DO PARTO E DO PÓS-PARTO

Com relação à raça das gestantes, houve predomínio das raças branca (54,2%) e parda (43,4%). (Tabela 6).

Tabela 6 - Distribuição da raça das gestantes submetidas à avaliação do cordão umbilical no 1º e 2º trimestres da gestação. HCFMUSP – novembro de 2007 a setembro de 2009

RAÇA GESTANTE	Frequência	%Total
Branca	848	54,2
Negra	31	2,0
Parda	678	43,4
Amarela	7	0,4
Total	1564	100

A tabela 7 descreve os achados das variáveis categóricas ultrassonográficas analisadas.

Tabela 7 - Descrição das variáveis categóricas da ultrassonografia, em gestantes no 1º e 2º trimestres. HCFMUSP – novembro de 2007 a setembro de 2009

Variável	Frequência	% Total	% Válido
TRANSLUCÊNCIA NUCAL			
Normal	1484	94,9	94,9
Acima percentil 95	80	5,1	5,1
OSSO NASAL 1T			
Presente	1513	96,7	99,5
Ausente	8	0,5	0,5
Subtotal	1521	97,3	100
Não obtido	43	2,7	
DUCTO VENOSO 1T			
Normal	1496	95,7	97,3
Alterado	41	2,6	2,7
Subtotal	1537	98,3	100
Não obtido	27	1,7	
DIAGNÓSTICO 1T			
Cordão umbilical normal	1527	97,6	98,0
Artéria umbilical única	31	2,0	2,0
Subtotal	1558	99,6	100
Avaliação inconclusiva	6	0,4	
ALT MORFO 1T/MARCAD			
Não	1525	97,5	97,5
Sim	39	2,5	2,5
DIAGNÓSTICO 2T			
Cordão umbilical normal	1542	98,6	98,6
Artéria umbilical única	22	1,4	1,4
ALT MORFO 2T/MARCAD			
Não	1335	85,4	85,4
Sim	229	14,6	14,6
Total	1564	100	100

Nota: 1T = 1º trimestre, 2T = 2º trimestre, MARCAD = marcadores, ALT MORFO = alterações morfologia

Dentre os 22 (1,4%) casos de artéria umbilical única diagnosticados no segundo trimestre da gestação, encontramos 11 (50%) com AUU isolada (sem outras malformações associadas). Em nenhum dos casos de AUU isolada foi realizada a pesquisa do cariótipo fetal, e todos os RNs foram fenotipicamente normais ao nascimento. Ocorreu apenas um óbito neonatal nesse grupo, devido a complicações de diabetes gestacional materno.

A artéria umbilical ausente foi a esquerda em 14 (64%) casos, e a direita em 8 (36%) casos. O sexo fetal mais frequente foi o sexo feminino, em 15 (68%) casos. Em relação à raça das gestantes, 17 (77,3%) daquelas com o diagnóstico de AUU eram brancas e 5 (22,7%) pardas.

É importante salientar que não houve diferença entre o power Doppler e o Doppler colorido em relação ao diagnóstico de AUU no 1º trimestre.

A tabela 8 descreve as variáveis categóricas do parto e pós-parto analisadas.

Tabela 8 - Descrição das variáveis categóricas do parto e pós-parto de gestantes submetidas à ultrassonografia no 1º e 2º trimestres. HFMUSP – novembro de 2007 a setembro de 2009

Variável	Frequência	% Total	% Válido
CURVA ALEXANDER			
PIG	241	15,4	15,4
AIG	1244	79,5	79,7
GIG	75	4,8	4,8
Subtotal	1560	99,7	100
Sem informação	4	0,3	
TIPO PARTO			
Normal	601	38,4	38,5
Cesárea	942	60,2	60,3
Fórceps	20	1,3	1,3
Subtotal	1563	99,9	100
Sem informação	1	0,1	
SEXO RN			
Masculino	780	49,9	50,0
Feminino	780	49,9	50,0
Subtotal	1560	99,7	100
Indefinido	1	0,1	
Sem informação	3	0,2	
Total	4	0,3	
MALFORMAÇÃO RN			
Não	1508	96,4	97,0
Sim	46	2,9	3,0
Subtotal	1554	99,4	100
Sem informação	10	0,6	
Total	1564	100	100

Nota: RN = recém-nascido, PIG = RN pequeno para a idade gestacional, AIG = RN adequado para a idade gestacional, GIG = RN grande para a idade gestacional.

4.3.6.2 DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS NUMÉRICAS DA GESTANTE, DA ULTRASSONOGRAFIA, DO PARTO E DO PÓS-PARTO

Na tabela 9 são apresentadas as variáveis numéricas da gestante, da ultrassonografia, do parto e do pós-parto.

Tabela 9 - Descrição das variáveis numéricas da gestante, da ultrassonografia, do parto e do pós-parto. HCFMUSP – novembro de 2007 a setembro de 2009

Variável	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	n
IDADE GESTANTE (anos)	29,47	6,66	29,25	13,22	46,42	1564
IG 1T (semanas)	12,53	0,68	12,43	11,00	13,86	1564
IMC GESTANTE (Kg/m²)	25,34	4,72	24,61	15,56	50,95	1091
CCN (mm)	62,59	9,31	62,00	45,00	84,00	1564
TN (mm)	1,67	0,85	1,60	0,60	15,00	1564
MEDIDA BEXIGA (mm)	3,65	1,00	3,60	1,20	10,70	1550
BCF 1T (bpm)	159,00	7,85	160,00	121,00	215,00	1492
IG 2T (semanas)	20,67	1,30	20,43	16,00	33,57	1564
IG PARTO (semanas)	38,11	2,88	38,86	18,29	42,29	1564
PESO RN (g)	3036,75	700,90	3150,00	116,00	5000,00	1562

Nota: IG = idade gestacional, 1T = 1º trimestre, 2T = 2º trimestre, IMC = índice de massa corporal, CCN = comprimento crânio-nádegas, TN = translucência nucal, BCF = batimentos cardíacos fetais, RN = recém-nascido, DP = desvio-padrão.

Com relação às variáveis de parto e pós-parto, salienta-se que, das 1564 gestações estudadas:

- 249 (16%) partos ocorreram abaixo de 37 semanas de gestação.
- 95 (6%) partos ocorreram abaixo de 34 semanas de gestação.
- 250 (16%) recém-nascidos apresentaram peso abaixo de 2500 gramas.
- 241 (15,4%) recém-nascidos foram pequenos para a idade gestacional.

5.1 CONCORDÂNCIA DO EXAME ANATOMOPATOLÓGICO DA PLACENTA COM A ULTRASSONOGRAFIA EM RELAÇÃO AO DIAGNÓSTICO DE AUU

Foi verificada a concordância do exame anatomopatológico da placenta com as ultrassonografias de primeiro e segundo trimestres.

A tabela 10 mostra uma concordância mediana do exame anatomopatológico em relação ao diagnóstico ultrassonográfico de primeiro trimestre (Kappa=0,543). A sensibilidade foi de 61,5%, a especificidade de 99%, o valor preditivo positivo foi de 50% e o valor preditivo negativo foi de 99,3%. A acurácia foi de 98,3%.

Tabela 10 - Concordância do exame anatomopatológico da placenta com a ultrassonografia de primeiro trimestre em relação ao diagnóstico de AUU. HCFMUSP – novembro de 2007 a setembro de 2009

DIAGN 1T	ANATOMO PLACENTA				Total		Kappa
	Cordão umbilical normal		Artéria umbilical única				
	n	%	n	%	n	%	
Cordão umbilical normal	764	97,3	5	0,6	769	98,0	0,543
Artéria umbilical única	8	1,0	8	1,0	16	2,0	
Total	772	98,3	13	1,7	785	100	

NOTA: DIAGN 1T = diagnóstico no 1º trimestre, ANATOMO = exame anatomopatológico da placenta.

A tabela 11 mostra que a concordância do exame anatomopatológico da placenta com o diagnóstico no segundo trimestre é bastante alta (Kappa=0,922). A sensibilidade foi de 92,3%, a especificidade de 99,9%, o valor preditivo positivo foi de 92,3% e o valor preditivo negativo foi de 99,8%. A acurácia foi de 99,7%.

Tabela 11 - Concordância do exame anatomopatológico da placenta com a ultrassonografia de segundo trimestre em relação ao diagnóstico de AUU. HCFMUSP – novembro de 2007 a setembro de 2009

DIAGN 2T	ANATOMO PLACENTA				Total		Kappa
	Cordão umbilical normal		Artéria umbilical única				
	n	%	n	%	n	%	
Cordão umbilical normal	771	98,2	1	0,1	772	98,3	0,922
Artéria umbilical única	1	0,1	12	1,5	13	1,7	
Total	772	98,3	13	1,7	785	100	

NOTA: DIAGN 2T = diagnóstico no 2º trimestre, ANATOMO = exame anatomopatológico da placenta.

5.2 CONCORDÂNCIA DO DIAGNÓSTICO ULTRASSONOGRÁFICO DE AUU NO PRIMEIRO TRIMESTRE GESTACIONAL EM RELAÇÃO AO DIAGNÓSTICO ULTRASSONOGRÁFICO NO SEGUNDO TRIMESTRE

Depois de verificado que a ultrassonografia de segundo trimestre tem uma sensibilidade bastante alta na detecção de AUU, foram obtidos os valores preditivos da US de primeiro trimestre, tendo como padrão ouro para essa análise a US de segundo trimestre.

A tabela 12 mostra que a concordância dos diagnósticos de AUU no primeiro e segundo trimestres foi moderada ($Kappa = 0,609$), sendo que a sensibilidade da ultrassonografia de primeiro trimestre em relação à ultrassonografia de segundo trimestre foi de 76%, a especificidade foi de 99%, o valor preditivo positivo foi de 51,6% e o valor preditivo negativo foi de 99,6%. A acurácia foi de 98,7%.

Salienta-se que, para a análise dos diagnósticos no primeiro e segundo trimestres foram excluídas as 6 pacientes em que o diagnóstico foi inconclusivo no primeiro trimestre, sendo que destas, 1 paciente recebeu o diagnóstico de AUU no segundo trimestre.

Tabela 12 - Descrição do diagnóstico ultrassonográfico de AUU no 1º e 2º trimestres e resultado do coeficiente de concordância. HCFMUSP – novembro de 2007 a setembro de 2009

DIAGN 1T	DIAGN 2T				Total		Kappa
	Cordão umbilical normal		Artéria umbilical única				
	n	%	n	%	n	%	
Cordão umbilical normal	1522	97,7	5	0,3	1527	98,0	0,609
Artéria umbilical única	15	1,0	16	1,0	31	2,0	
Total	1537	98,7	21	1,3	1558	100	

Nota: DIAGN 1T = diagnóstico no 1º trimestre, DIAGN 2T = diagnóstico no 2º trimestre.

5.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE A ACURÁCIA DO DIAGNÓSTICO ULTRASSONOGRÁFICO DE AUU NO PRIMEIRO TRIMESTRE E AS VARIÁVEIS DA GESTANTE E DA ULTRASSONOGRAFIA

A única variável categórica analisada que demonstrou ser estatisticamente significativa foi o sexo fetal (tabela 13). O erro do diagnóstico no primeiro trimestre foi maior quando o sexo era feminino, ou seja, a acurácia do exame de primeiro trimestre é estatisticamente maior no sexo masculino ($p=0,024$).

Tabela 13 - Associação entre a acurácia do diagnóstico ultrassonográfico de AUU no primeiro trimestre e as variáveis categóricas da ultrassonografia. HCFMUSP – novembro de 2007 a setembro de 2009

Variável	ACURÁCIA				Total		p
	acerto		erro				
	n	%	n	%	n	%	
TRANSLUCÊNCIA NUCAL							>0,999*
Normal	1458	94,9	19	95,0	1477	94,9	
Acima do percentil 95	78	5,1	1	5,0	79	5,1	
OSSO NASAL							>0,999*
Presente	1487	99,5	19	100,0	1506	99,5	
Ausente	8	0,5	0	0,0	8	0,5	
DUCTO VENOSO							0,461
Normal	1470	97,4	20	100,0	1490	97,4	
Alterado	40	2,6	0	0,0	40	2,6	
ALT MORFO 1T/MARCAD							>0,999*
Não	1497	97,5	20	100,0	1517	97,5	
Sim	39	2,5	0	0,0	39	2,5	
SEXO FETAL							0,024
Masculino	772	50,4	5	25,0	777	50,1	
Feminino	760	49,6	15	75,0	775	49,9	

* Resultado do teste exato de Fisher

Nota: ALT MORFO = alterações de morfologia, 1T = 1º trimestre, MARCAD = marcadores.

Na tabela 14 observa-se que as variáveis numéricas não diferem segundo a acurácia do diagnóstico ($p>0,05$).

Tabela 14 - Associação entre a acurácia do diagnóstico ultrassonográfico de AUU no primeiro trimestre e as variáveis numéricas da gestante e da ultrassonografia. HCFMUSP – novembro de 2007 a setembro de 2009

Variável	ACURÁCIA	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	n	p
IG 1T (sem)	acerto	12,53	0,68	12,43	11,00	13,86	1536	0,291
	erro	12,37	0,72	12,29	11,14	13,43	20	
IMC GESTANTE	acerto	25,32	4,70	24,61	15,56	50,95	1067	0,615
	erro	25,90	4,90	24,45	19,48	40,23	17	
CCN (mm)	acerto	62,64	9,32	62,00	45,00	84,00	1536	0,310
	erro	60,51	9,38	59,90	47,00	76,00	20	
TN (mm)	acerto	1,67	0,86	1,60	0,60	15,00	1536	0,487
	erro	1,54	0,39	1,60	0,80	2,20	20	
BEXIGA (mm)	acerto	3,65	0,99	3,60	1,20	10,70	1522	0,858
	erro	3,69	1,33	3,45	2,20	8,10	20	

Nota: AUU = artéria umbilical única, IG = idade gestacional, 1T = 1º trimestre, sem = semanas, IMC = índice de massa corporal, CCN = comprimento cabeça-nádegas, TN = translucência nucal, DP = desvio-padrão.

5.4 CORRELAÇÃO DAS VARIÁVEIS CATEGÓRICAS DO EXAME ULTRASSONOGRÁFICO DE PRIMEIRO TRIMESTRE EM RELAÇÃO AO DIAGNÓSTICO DE AUU NO SEGUNDO TRIMESTRE

A tabela 15 mostra que o percentual de TN acima do percentil 95 foi estatisticamente maior nos fetos com AUU do que nos fetos com cordão umbilical normal. A ausência do osso nasal ocorreu mais nos fetos com AUU em relação aos fetos com cordão umbilical normal, e essa diferença foi estatisticamente significativa. O ducto venoso esteve alterado em 33,3% dos fetos com AUU e em 2,2% dos fetos com cordão umbilical normal, o que também revelou ser estatisticamente significativo ($p < 0,001$). As alterações de morfologia ou presença de marcadores ultrassonográficos no primeiro trimestre gestacional foi estatisticamente maior nos fetos com AUU ($p < 0,001$).

Tabela 15 - Associação entre o diagnóstico ultrassonográfico de AUU no 2º trimestre e as variáveis categóricas da ultrassonografia de primeiro trimestre. HCFMUSP – novembro de 2007 a setembro de 2009

Variável	DIAGN 2T				Total		p
	cordão umbilical normal		artéria umbilical única				
	n	%	n	%	n	%	
TRANSLUCÊNCIA NUCAL							0,001*
Normal	1468	95,2	16	72,7	1484	94,9	
Acima percentil 95	74	4,8	6	27,3	80	5,1	
OSSO NASAL							0,005*
Presente	1493	99,6	20	90,9	1513	99,5	
Ausente	6	0,4	2	9,1	8	0,5	
DUCTO VENOSO							<0,001
Normal	1482	97,8	14	66,7	1496	97,3	
Alterado	34	2,2	7	33,3	41	2,7	
ALT MORFO 1T/MARCAD							<0,001*
Não	1512	98,1	13	59,1	1525	97,5	
Sim	30	1,9	9	40,9	39	2,5	

* Resultado do teste exato de Fisher

Nota: DIAGN 2T = diagnóstico ultrassonográfico no 2º trimestre, AUU = artéria umbilical única, 1T = 1º trimestre, ALT MORFO = alterações morfologia, MARCAD = marcadores.

5.5 REGRESSÃO LOGÍSTICA MÚLTIPLA PARA PREVISÃO DE AUU

Para o modelo de regressão logística múltipla foram analisadas as variáveis categóricas de primeiro trimestre que se mostraram significantes em relação ao diagnóstico de AUU, ou seja, a translucência nuchal, o osso nasal, o ducto venoso e as alterações de morfologia ou de marcadores. A tabela 16 mostra o modelo final de regressão, no qual apenas o ducto venoso e as alterações morfológicas fetais estão associados ao diagnóstico de AUU ($p < 0,05$). Fetos com alteração no ducto venoso demonstram um risco de apresentarem AUU 7,42 vezes maior do que aqueles sem alteração no ducto venoso, e as alterações morfológicas aumentam em 14 vezes o risco de AUU.

Tabela 16 - Resultado do modelo final de regressão logística múltipla para previsão de AUU por meio da ultrassonografia de 1º trimestre. HCFMUSP – novembro de 2007 a setembro de 2009

Modelo	Variável	OR	IC (95%)		p
			Inferior	Superior	
Final	DUCTO VENOSO				
	Normal	1,00			
	Alterado	7,42	2,22	24,82	0,001
	ALT MORFO 1T/MARCAD				
	Não	1,00			
	Sim	14,15	4,50	44,44	<0,001

Nota: AUU = artéria umbilical única, OR = *odds ratio*, IC = intervalo de confiança, ALT MORFO = alterações de morfologia, 1T = 1º trimestre, MARCAD = marcadores.

5.6 CONCORDÂNCIA DO DIAGNÓSTICO ULTRASSONOGRÁFICO DE AUU NO PRIMEIRO TRIMESTRE GESTACIONAL EM RELAÇÃO AO DIAGNÓSTICO ULTRASSONOGRÁFICO NO SEGUNDO TRIMESTRE – COMPARAÇÃO ENTRE OS EXAMINADORES

Os exames ultrassonográficos de primeiro trimestre foram realizados por seis examinadores. Para comparar a concordância do diagnóstico entre os examinadores, dividimos em examinador principal, que realizou 52,2% dos exames, e demais examinadores, que realizaram 47,8% dos exames. A tabela 17 mostra que a concordância do diagnóstico realizado pelo examinador principal foi muito maior do que a dos demais examinadores ($Kappa = 0,784$ versus $Kappa = 0,308$). A acurácia do examinador principal foi de 99,1% e a dos demais examinadores foi de 98,3%.

Tabela 17 - Comparação entre a acurácia no diagnóstico de AUU no primeiro trimestre gestacional e os diferentes examinadores. HCFMUSP – novembro de 2007 a setembro de 2009

		DIAGN 2T						Kappa
Examinador	DIAGN 1T	Cordão umbilical normal		Artéria umbilical única		Total		
		n	%	n	%	n	%	
Principal	Cordão umbilical normal	794	97,5	2	0,2	796	97,8	0,784
	Artéria umbilical única	5	0,6	13	1,6	18	2,2	
	Total	799	98,2	15	1,8	814	100	
Demais	Cordão umbilical normal	728	97,8	3	0,4	731	98,3	0,308
	Artéria umbilical única	10	1,3	3	0,4	13	1,7	
	Total	738	99,2	6	0,8	744	100	

NOTA: DIAGN 1T = diagnóstico ultrassonográfico no 1º trimestre, DIAGN 2T = diagnóstico ultrassonográfico no 2º trimestre.

O presente estudo avalia o diagnóstico ultrassonográfico da artéria umbilical única entre 11 e 13 semanas e 6 dias. Escolhemos essa fase da gestação por corresponder ao período em que realizamos a pesquisa dos marcadores de cromossomopatias no primeiro trimestre. Acreditamos que, juntamente com a translucência nuchal, o osso nasal, o ducto venoso e a válvula tricúspide, a avaliação do cordão umbilical nessa fase da gestação contribuiria ainda mais no rastreamento de aneuploidias. Estamos vivendo uma época em que a gravidez tem sido postergada por muitas mulheres, em virtude de suas carreiras profissionais, tendo como consequência o aumento do número de gestantes acima dos 35 anos ⁽⁶⁶⁾. No passado, utilizávamos somente o fator idade para decidir quais as pacientes que tinham indicação de procedimento invasivo para a pesquisa do cariótipo fetal. Com esse aumento das gestantes idosas, isso se tornou inviável aos sistemas de saúde e propiciou inúmeras pesquisas acerca de outros fatores que fossem considerados de risco. Atualmente o primeiro trimestre tem sido foco de muitos estudos, e cada vez mais surgem novos marcadores de cromossomopatias que ajudam a calcular o risco da gestante de ter um feto com aneuploidia.

É conhecida a associação entre AUU, malformações congênitas e cromossomopatias desde o ano de 1955⁽⁴⁸⁾. Desde então, inúmeros estudos

foram realizados. A literatura descreve uma incidência de AUU entre 2,5 e 22,5% nos fetos com alterações estruturais e/ou cromossomopatias⁽⁸⁻¹⁴⁾. A incidência de AUU na população geral é entre 0,2 – 2,0 % dos partos^(4, 11, 13, 26, 27, 31, 40), e em população de alto risco para cromossomopatias a incidência aumenta para 5,9%⁽¹²⁾. Em nossa casuística encontramos 22 casos de AUU em 1564 pacientes avaliadas, o que corresponde a uma incidência de 1,4%, em uma população não selecionada, o que corrobora os estudos anteriores. Em 50% dos casos se tratava de AUU isolada, ou seja, sem outras alterações morfológicas. Apesar de encontrada a mesma porcentagem que Nyberg et al⁽¹⁹⁾, em 1991, esse achado difere da maioria dos estudos publicados, em que a incidência de AUU isolada é entre 64 e 96%^(1, 15, 17, 21, 31, 34, 67).

De acordo com alguns autores, a AUU ocorre mais em europeus e menos em japoneses e africanos^(40, 43, 44). Dentre as 22 pacientes de nosso estudo, 17 (77,3%) eram de raça branca, o que é concordante com os estudos acima mencionados. Em relação à distribuição entre os sexos, Heifetz (1984)⁽⁴⁾ e Lilja (1991)⁽²⁶⁾ referem que a AUU ocorre mais frequentemente em fetos do sexo feminino. Encontramos 68% de fetos do sexo feminino, o que é semelhante ao encontrado por esses dois autores.

Abuhamad et al. (1995)⁽¹⁾, Geipel et al. (2000)⁽¹⁶⁾ e Lubusky et al. (2007)⁽²¹⁾ relatam que a ausência da artéria umbilical esquerda é mais comum que a ausência da artéria umbilical direita. Em nosso estudo, em

64% dos casos houve a ausência da artéria umbilical esquerda. No entanto, não existe uma explicação descrita na literatura para esse achado.

A sensibilidade da ultrassonografia de segundo e terceiro trimestres no diagnóstico de AUU tem sido descrita como sendo entre 36 e 85%^(27, 34, 35). Nos estudos encontrados na literatura, em que se estudou a acurácia da ultrassonografia de segundo ou terceiro trimestres, foi utilizado como padrão ouro o exame anatomopatológico ou a inspeção da placenta e do cordão umbilical após o parto^(2, 20, 27, 32, 34, 35, 39, 50, 55). Em nosso trabalho encontramos uma sensibilidade da ultrassonografia de segundo trimestre, em relação ao exame anatomopatológico da placenta, de 92,3%, o que é maior do que a encontrada nos estudos acima citados. Isso se deve, provavelmente, à melhoria dos equipamentos de ultrassonografia nos últimos anos. Outro aspecto relevante é que nosso estudo foi prospectivo, diferentemente dos estudos anteriores, que em sua maioria foram retrospectivos.

Pouco se tem descrito sobre o diagnóstico ultrassonográfico da artéria umbilical única, ainda no primeiro trimestre gestacional. Alguns autores referem ter feito esse diagnóstico já com 13 semanas de gestação^(16, 31), mas existe apenas um artigo que se propôs a estudar a AUU entre 11 e 14 semanas de gestação. Rembouskos et al. (2003)⁽¹²⁾, em um estudo prospectivo, examinaram 717 gestações únicas entre 11 e 14 semanas de gestação, em uma população de alto risco para cromossomopatias, e encontraram uma incidência de 5,9% de AUU. No entanto, esse estudo não

confirmou o achado de AUU no segundo trimestre ou no exame anatomopatológico da placenta. Nosso estudo é o único até o momento que se propôs a relatar a acurácia da ultrassonografia de primeiro trimestre na detecção de AUU. Depois de demonstrado que a ultrassonografia de segundo trimestre é um método eficaz no diagnóstico de AUU, calculamos a sensibilidade da ultrassonografia de primeiro trimestre em relação à ultrassonografia de segundo trimestre. Os valores encontrados, em relação à ultrassonografia de primeiro trimestre, foram sensibilidade de 76%, especificidade de 99%, valor preditivo positivo de 51,6% e valor preditivo negativo de 99,6%, o que demonstrou que o diagnóstico ultrassonográfico de AUU no primeiro trimestre não é tão sensível quanto no segundo trimestre.

Pesquisamos algumas variáveis que poderiam ter influenciado na acurácia do diagnóstico ultrassonográfico no primeiro trimestre gestacional. Foi testado se a acurácia seria maior em fetos com o CCN maior, ou seja, uma maior idade gestacional, e se a bexiga fetal mais cheia e a gestante com IMC mais baixo favoreceria o diagnóstico. No entanto, a única variável que demonstrou ser estatisticamente significativa foi o sexo fetal. O erro do diagnóstico no primeiro trimestre foi maior quando o sexo era feminino. Na prática, no entanto, não vemos diferença no diagnóstico em relação ao sexo fetal. O achado de essa variável ser significativa talvez seja explicado pela maior quantidade de fetos femininos dentre os casos de AUU (68% dos fetos com AUU eram do sexo feminino). Também, observamos na prática, que a avaliação do cordão umbilical se torna mais fácil em fetos com CCN maior,

com bexiga mais repleta e em pacientes magras. Talvez estas variáveis se tornassem significativas se tivéssemos uma maior casuística.

Provavelmente, devido à associação entre AUU e cromossomopatias, encontramos um maior percentual de TN aumentada, osso nasal ausente, ducto venoso alterado e alterações de morfologia nos fetos com AUU, em relação aos fetos com cordão umbilical normal. Encontramos, por meio de um modelo de regressão logística, que o ducto venoso e as alterações de morfologia estão associados ao diagnóstico de AUU. Fetos com alteração no ducto venoso demonstram um risco de apresentarem AUU 7,42 vezes maior do que aqueles fetos sem alteração no ducto venoso, e alterações morfológicas aumentam em 14 vezes o risco de AUU. Dentre os 11 casos de AUU associada a outras malformações, encontramos 6 cromossomopatias, sendo 3 trissomias do 18 (Tabela 19). Esse achado vai ao encontro ao já descrito por diversos autores, que encontraram a trissomia do 18 como sendo a mais frequente nos casos de AUU ^(1, 2, 15, 16, 18-21). Todos os fetos com AUU isolada eram fenotipicamente normais ao nascimento, o que é concordante com vários estudos que mostram não haver associação entre AUU isolada e alterações cromossômicas ^(1, 2, 10, 15, 16, 19-21, 31, 34, 67). Dagklis et al. (2010)⁽¹⁸⁾ encontraram uma incidência de 0 % de anomalias cromossômicas em um grupo de 424 AUU isoladas.

Em nosso estudo, um examinador principal realizou aproximadamente metade dos exames ultrassonográficos de primeiro trimestre. O restante dos exames foram realizados por outros cinco examinadores. A concordância

entre os diagnósticos do primeiro e segundo trimestres foi muito maior quando o exame foi realizado pelo examinador principal, o que demonstra que a acurácia da ultrassonografia na detecção da AUU também depende muito do treinamento do operador. Quanto maior o número de exames realizados, maior a chance de acerto no diagnóstico. Outro fator importante que devemos salientar é a diferença entre os aparelhos. Em nosso estudo utilizamos apenas aparelhos de excelente qualidade e não encontramos diferença entre eles. No entanto, acreditamos que se forem utilizados aparelhos de tecnologia inferior, a acurácia do diagnóstico deve diminuir consideravelmente.

O diagnóstico ultrassonográfico da AUU no primeiro trimestre gestacional demonstrou apresentar muitos resultados falso-positivos e poucos resultados falso-negativos. Isso indica que, se acreditamos que o cordão umbilical encontra-se com três vasos no primeiro trimestre, dificilmente encontraremos um cordão com dois vasos no segundo trimestre. No entanto, se suspeitarmos de AUU no primeiro trimestre, devemos esperar a confirmação do diagnóstico posteriormente, pois erramos muito o diagnóstico nessa fase.

Concluimos, então, que, apesar de a AUU estar associada a malformações e cromossomopatias e potencialmente poder ser considerada um marcador no primeiro trimestre, seu diagnóstico nessa fase não é muito sensível, levando a muitos diagnósticos falso-positivos. O diagnóstico da AUU no segundo trimestre é bastante confiável e deve ser o utilizado. No entanto, examinadores experientes e que utilizam bons aparelhos podem

utilizar mais esse marcador na ultrassonografia morfológica de primeiro trimestre, se assim se sentirem capacitados.

CONCLUSÕES

-
- 1 – Os valores preditivos da ultrassonografia de primeiro trimestre gestacional para a detecção da AUU foram:
 - sensibilidade 76%
 - especificidade 99%
 - valor preditivo positivo 51,6%
 - valor preditivo negativo 99,6%
 - acurácia 98,7%
 - 2 – A única variável analisada que se mostrou significativa em relação à acurácia do diagnóstico no primeiro trimestre foi o sexo fetal.
 - 3 – A concordância entre o diagnóstico ultrassonográfico de primeiro trimestre e o exame anatomopatológico da placenta foi mediana (Kappa= 0,543).
 - 4 – A concordância entre o diagnóstico ultrassonográfico de segundo trimestre e o exame anatomopatológico da placenta foi alta (Kappa=0,922).
 - 5 – A concordância entre os diagnósticos ultrassonográficos de primeiro e segundo trimestres foi moderada (Kappa = 0,609).

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

APROVAÇÃO

A 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 sessão de 24/10/2007, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0884/07**, intitulado: **"AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA ULTRA-SONOGRAFIA NO PRIMEIRO TRIMESTRE GESTACIONAL PARA DETECÇÃO DE ARTÉRIA UMBILICAL ÚNICA"** apresentado pelo Departamento de **OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Dr. Mario Henrique B. De Carvalho**
Pesquisadores Executantes: **Clarissa Oliveira Lamberty, Adolfo Ilao, Marcelo Zugaib**

CAPPesq, 01 de Novembro de 2007

Prof. Dr. Eduardo Massad
**Presidente da Comissão
de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa**

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da HCMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Dr. Nélio Freire de Campos, 255, 5º andar - CEP 05405-010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069

8442 Fax: 011 3069 8402 e-mail: cappel@hcmusp.br / cappel@fmc.usp.br / cappel@hcmusp.br / cappel@fmc.usp.br

Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DA

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE-ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):

DOCUMENTO DE IDENTIDADE:SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : Avaliação da eficácia da ultrassonografia no primeiro trimestre gestacional para detecção de artéria umbilical única.

PESQUISADOR: Dr. Mário Henrique B de Carvalho .

CARGO/FUNÇÃO: Médico INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 80.872

UNIDADE DO HCFMUSP: Clínica Obstétrica

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO	RISCO MÍNIMO	X	RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO	RISCO MAIOR		

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ;
2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais;
3. desconfortos e riscos esperados;
4. benefícios que poderão ser obtidos;
5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

Este estudo tem por objetivo avaliar se é possível diagnosticar a presença de apenas uma artéria umbilical no primeiro trimestre de gestação. Normalmente o cordão umbilical é constituído de duas artérias e uma veia. O achado de apenas uma artéria umbilical está associado, algumas vezes, a problemas na formação do feto. Este diagnóstico em geral é feito no segundo trimestre e o presente estudo pretende provar que se pode realizar o diagnóstico já nos primeiros 3 meses da gestação. Para isso, não será acrescentado nenhum risco à sua gravidez, pois o exame é o mesmo realizado de rotina no pré-natal. Será realizado um exame de ultra-sonografia no primeiro trimestre e um no segundo trimestre, ambos morfológicos, visando analisar a formação do seu bebê. Acrescentamos que o exame de ultra-sonografia é um procedimento sem riscos para o feto.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

A sua participação neste estudo é voluntária. Você pode desistir de participar da pesquisa a qualquer momento do estudo, sem penalidade ou perda dos benefícios a que você tem direito e seu tratamento médico no Hospital das Clínicas da FMUSP não será afetado. Caso você desista de participar da pesquisa, poderá solicitar, ao Dr. Mário ou Dra Clarissa, a retirada de seus dados do banco de dados onde serão guardados.

Os dados e os resultados obtidos durante a pesquisa serão confidenciais e somente serão revelados a terceiros se você autorizar previamente. Sua identidade será mantida em segredo, quando os resultados deste estudo forem publicados em artigos de revistas científicas ou forem apresentados em temas de aulas e debates.

Caso você tenha alguma dúvida em relação a esta pesquisa, ou se tiver alguma lesão ou doença relacionada à pesquisa, você poderá entrar em contato com o Dr Mário Carvalho e/ou Dra Clarissa Lamberty (tel: 3069-6209).

**V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS
PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE
INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.**

MÁRIO HENRIQUE BURLACCHINI DE CARVALHO

CLARISSA OLIVEIRA LAMBERTY – Rua Teodoro Sampaio n 363 ap 305

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

TELEFONE: (11)30696380

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 20 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Anexo C – Ficha de Coleta de Dados

1. IDENTIFICAÇÃO E ANTECEDENTES:

SILOG →
 NOME →
 REGISTRO HC →
 DATA NASCIMENTO →
 IDADE →
 NATURALIDADE →
 TELEFONES →
 ENDEREÇO →
 BAIRRO E CIDADE →
 PARIDADE →
 RAÇA →
 PESO E ALTURA →
 ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS →
 ANTECEDENTES DE MF →
 PATOLOGIAS PRÉVIAS →
 USO DE MEDICAÇÕES →
 DUM →
 DPP →

2. ULTRASSONOGRAFIA MORFOLÓGICA DE PRIMEIRO TRIMESTRE:

DATA →
 IDADE GESTACIONAL →
 APARELHO UTILIZADO →
 EXAMINADOR →
 BCF →
 CCN →
 TN →
 OSSO NASAL →
 DUCTO VENOSO →
 MEDIDA DA BEXIGA (mm) →
 ALTERAÇÕES NA MORFOLOGIA →

	DOPPLER COLORIDO	POWER DOPPLER
TRANSABDOMINAL	☐ 3 VASOS ☐ 2 VASOS ☐ NÃO EXAMINADO ☐ INCONCLUSIVO	☐ 3 VASOS ☐ 2 VASOS ☐ NÃO EXAMINADO ☐ INCONCLUSIVO
TRANSVAGINAL	☐ 3 VASOS ☐ 2 VASOS ☐ NÃO EXAMINADO ☐ INCONCLUSIVO	☐ 3 VASOS ☐ 2 VASOS ☐ NÃO EXAMINADO ☐ INCONCLUSIVO

3. ULTRASSONOGRAFIA MORFOLÓGICA DE SEGUNDO TRIMESTRE:

DATA →
IDADE GESTACIONAL →
NÚMERO DE VASOS NO CORDÃO →
NOS CASOS DE AUU – ARTÉRIA AUSENTE →
ALTERAÇÕES NA MORFOLOGIA →

4. ULTRASSONOGRAFIA OBSTÉTRICA DE TERCEIRO TRIMESTRE (nos casos de AUU):

DATA →
IDADE GESTACIONAL →
PESO FETAL →
PERCENTIL (HADLOCK) →

5. RESULTADO DA GESTAÇÃO:

DATA DO PARTO →
LOCAL →
IDADE GESTACIONAL DO PARTO →
TIPO DE PARTO →
PESO RN →
SEXO RN →
MALFORMAÇÕES RN →

6. RESULTADO DO EXAME ANATOMOPATOLÓGICO DA PLACENTA:

CORDÃO 3 VASOS ()
CORDÃO 2 VASOS ()

Anexo D – Tabelas

Tabela 18 – Descrição dos 22 casos de artéria umbilical única. HCFMUSP – novembro de 2007 a setembro de 2009

	Idade Gestante (anos)	Raça	Artéria umbilical ausente	AUU isolada?	IG parto	Peso RN (gramas)	Sexo RN
Caso 1	23,7	branca	esquerda	sim	36s 6d	2030	Feminino
Caso 2	18,9	branca	esquerda	não	20s 5d	116	Feminino
Caso 3	24,0	branca	direita	não	20s 2d	252	Feminino
Caso 4	19,8	branca	esquerda	não	30s	2240	Masculino
Caso 5	22,2	branca	esquerda	não	31s 2d	490	Feminino
Caso 6	32,4	parda	esquerda	sim	37s 4d	3915	Masculino
Caso 7	24,5	branca	esquerda	sim	37s 4d	2750	Feminino
Caso 8	27,7	branca	direita	não	39s	3200	Masculino
Caso 9	34,6	branca	direita	sim	33s 3d	2190	Feminino
Caso 10	36,2	branca	esquerda	não	25s 4d	690	Feminino
Caso 11	25,0	branca	esquerda	sim	37s 6d	2770	Feminino
Caso 12	25,1	parda	esquerda	sim	39s 6d	3020	Masculino
Caso 13	37,4	branca	esquerda	não	40s 2d	3400	Masculino
Caso 14	27,8	branca	direita	não	34s 1d	1210	Masculino
Caso 15	19,0	branca	esquerda	sim	38s 6d	3570	Feminino
Caso 16	22,1	branca	direita	não	29s 5d	560	Feminino
Caso 17	23,2	branca	direita	sim	40s 5d	3615	Masculino
Caso 18	33,3	branca	esquerda	sim	36s 3d	2650	Feminino
Caso 19	23,5	parda	direita	sim	30s 6d	1300	Feminino
Caso 20	32,1	branca	esquerda	sim	37s 1d	2080	Feminino
Caso 21	33,3	parda	esquerda	não	33s 5d	1005	Feminino
Caso 22	37,4	parda	direita	não	36s 2d	2300	Feminino

Nota: AUU = artéria umbilical única, IG = idade gestacional, RN = recém-nascido, s = semanas, d = dias.

Tabela 19 – Descrição dos casos de artéria umbilical única, em relação às alterações de morfologia, cariótipo fetal e ecocardiografia. HCFMUSP – novembro de 2007 a setembro de 2009. **Parte I**

	ALTERAÇÃO MORFOLOGIA	CARIÓTIPO FETAL	ECOCARDIO FETAL	OBS
Caso 1	Não	não realizado	Normal	-
Caso 2	higroma cístico edema generalizado rins displásicos cardiopatía oligohidrânio	45,X0	não realizado	óbito fetal intrauterino com 20 sem
Caso 3	hérnia diafragmática hipoplasia de VE pé-torto bilateral agenesia de vérmix cerebelar	47, XX, +18	CIV hipoplasia AE e VE atresia mitral	interrupção judicial com 20 sem
Caso 4	higroma cístico derrame pleural cardiopatía genitália ambígua	47, XXY	truncus arteriosus comunis	óbito neonatal precoce
Caso 5	sobreposição dígitos agenesia vérmix cerebelar cardiomegalia RCF grave desalinhamento de vértebras, oligohidrânio	69,XXX	não realizado	Óbito fetal intrauterino com 30 sem
Caso 6	não	não realizado	Normal	-
Caso 7	não	não realizado	Normal	-
Caso 8	osso nasal hipoplásico perfil da face não habitual	não realizado	Normal	RN com cardiopatía
Caso 9	não	não realizado	Normal	-
Caso 10	higroma cístico hérnia diafragmática	46,XY	Normal	óbito neonatal precoce
Caso 11	não	não realizado	Normal	-

NOTA: sem = semanas, VE = ventrículo esquerdo, AE = átrio esquerdo, CIV = comunicação interventricular, RCF = restrição de crescimento fetal, RN = recém-nascido, OBS = observações.

Tabela 19 – Descrição dos casos de artéria umbilical única, em relação às alterações de morfologia, cariótipo fetal e ecocardiografia. HCFMUSP – novembro de 2007 a setembro de 2009. **Parte II**

	ALTERAÇÃO MORFOLOGIA	CARIÓTIPO FETAL	ECOCARDIO FETAL	OBS
Caso 12	não	não realizado	não realizado	-
Caso 13	meningomielocele ventriculomegalia cerebelo em banana mau posicionamento mãos e pés polidactilia RCF	47, XY, +18	cardiopatia tipo DSAV VD dilatado	óbito neonatal precoce
Caso 14	agenesia vérmix cerebelar cardiopatia mau posicionamento pés RCF	não realizado	tetralogia de fallot	óbito neonatal precoce
Caso 15	não	não realizado	não realizada	-
Caso 16	TN aumentada RCF grave cisto de plexo coróide cabeça em morango osso nasal ausente micrognatia VE hipoplásico sobreposição dígitos mãos	47, XX, +18	hipoplasia de VE	óbito fetal intrauterino
Caso 17	não	não realizado	Normal	-
Caso 18	não	não realizado	Normal	-
Caso 19	não/ Polihidrâmnio	não realizado	Normal	óbito neonatal precoce
Caso 20	não	não realizado	não realizado	-
Caso 21	TN aumentada micrognatia tórax estreito coluna tortuosa hiperextensão cabeça mão em garra pé-torto à direita edema de nuca	46,XX	Normal	óbito fetal intrauterino com 33 semanas
Caso 22	regurgitação tricúspide	não realizado	insuficiência tricúspide CIV hipertrofia VD	-

NOTA: RCF = restrição de crescimento fetal, VD = ventrículo direito, VE = ventrículo esquerdo, TN = translucência nucal, OBS = observações, CIV = comunicação interventricular, DSAV = defeito de septo atrioventricular.

Tabela 20 – Análise univariada dos desfechos do parto em relação ao diagnóstico ultrassonográfico de AUU isolada (n=11). HCFMUSP – novembro de 2007 a setembro de 2009

Alexander								
DIAGN 2T	AIG ou GIG		PIG		OR	IC (95%)		p
	n	%	n	%		Inferior	Superior	
Normal	1306	99,3	232	99,1	1,00			
AUU isolada	9	0,7	2	0,9	1,25	0,27	5,83	0,677*
Baixo Peso								
	>= 2500g		< 2500g					
	n	%	n	%				
Normal	1303	99,5	237	98,3	1,00			
AUU isolada	7	0,5	4	1,7	3,14	0,91	10,82	0,077*
IG Parto								
	34 sem. ou +		< 34 semanas					
	n	%	n	%				
Normal	1456	99,4	86	97,7	1,00			
AUU isolada	9	0,6	2	2,3	3,76	0,80	17,68	0,125*
IG Parto								
	37 sem. ou +		< 37 semanas					
	n	%	n	%				
Normal	1306	99,5	236	98,3	1,00			
AUU isolada	7	0,5	4	1,7	3,16	0,92	10,89	0,075*

Nota: *teste exato de Fisher, AUU = artéria umbilical única, OR = odds ratio, IC = intervalo de confiança, IG = idade gestacional, PIG = RN pequeno para a idade gestacional, AIG = RN adequado para a idade gestacional, GIG = RN grande para a idade gestacional, DIAG 2T = diagnóstico no 2º trimestre.

REFERÊNCIAS

1. Abuhamad A, Shaffer W, Mari G, Copel J, Hobbins J, Evans A. Single umbilical artery: does it matter which artery is missing? *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Sep;173(3 Pt 1):728-32.
2. Catanzarite V. The clinical significance of a single umbilical artery as an isolated finding on prenatal ultrasound. *Obstet Gynecol.* 1995 Jul;86(1):155-6.
3. Sener T, Ozalp S, Hassa H, Zeytinoglu S, Basaran N, Durak B. Ultrasonographic detection of single umbilical artery: a simple marker of fetal anomaly. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997 Aug;58(2):217-21.
4. Heifetz S. Single umbilical artery. A statistical analysis of 237 autopsy cases and review of the literature. *Perspect Pediatr Pathol.* 1984;8(4):345-78.
5. Persutte W, Hobbins J. Single umbilical artery: a clinical enigma in modern prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995 Sep;6(3):216-29.
6. Lee C, Cheng W, Lai H, Cheng S, Shih J, Shyu M, et al. Perinatal Management and Outcome of Fetuses with Single Umbilical Artery Diagnosed Prenatally. *J Matern Fetal Investig.* 1998 Dec;8(4):156-9.
7. Johnson C, Tennenbaum S. Urologic anomalies and two-vessel umbilical cords: what are the implications? *Curr Urol Rep.* 2003 Apr;4(2):146-50.
8. Csécei K, Kovács T, Hinchliffe S, 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;43(3):524-30.
9. Thummala M, Raju T, 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.
10. Rinehart B, Terrone D, Taylor C, Isler C, Larmon J, Roberts W. 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.
11. Gornall A, Kurinczuk J, Konje J. Antenatal detection of a single umbilical artery: does it matter? *Prenat Diagn.* 2003 Feb;23(2):117-23.

12. Rembouskos G, Cicero S, Longo D, Sacchini C, Nicolaides K. Single umbilical artery at 11-14 weeks' gestation: relation to chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Dec;22(6):567-70.
13. 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 2004 Jan-Feb;6(1):54-7.
14. Volpe G, Volpe P, Boscia F, Volpe N, Buonadonna A, Gentile M. ["Isolated" single umbilical artery: incidence, cytogenetic abnormalities, malformation and perinatal outcome]. *Minerva Ginecol.* 2005 Apr;57(2):189-98.
15. Ulm B, Ulm M, Deutinger J, Bernaschek G. Umbilical artery Doppler velocimetry in fetuses with a single umbilical artery. *Obstet Gynecol.* 1997 Aug;90(2):205-9.
16. 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.
17. 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.
18. Dagklis T, Defigueiredo D, Staboulidou I, Casagrandi D, Nicolaides K. Isolated single umbilical artery and fetal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Sep;36(3):291-5.
19. Nyberg D, Mahony B, Luthy D, Kapur R. Single umbilical artery. Prenatal detection of concurrent anomalies. *J Ultrasound Med.* 1991 May;10(5):247-53.
20. Budorick N, Kelly T, Dunn J, Scioscia A. 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.
21. Lubusky M, Dhaifalah I, Prochazka M, Hyjanek J, Mickova I, Vomackova K, et al. Single umbilical artery and its siding in the second trimester of pregnancy: relation to chromosomal defects. *Prenat Diagn.* 2007 Apr;27(4):327-31.

22. Parilla B, Tamura R, MacGregor S, Geibel L, Sabbagha R. The clinical significance of a single umbilical artery as an isolated finding on prenatal ultrasound. *Obstet Gynecol.* 1995 Apr;85(4):570-2.
23. Defigueiredo D, Dagklis T, Zidere V, Allan L, Nicolaides K. Isolated single umbilical artery: need for specialist fetal echocardiography? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Jun.
24. Prefumo F, Güven M, Carvalho J. Single umbilical artery and congenital heart disease in selected and unselected populations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 May;35(5):552-5.
25. Bryan E, Kohler H. The missing umbilical artery. I. Prospective study based on a maternity unit. *Arch Dis Child.* 1974 Nov;49(11):844-52.
26. Lilja M. Infants with single umbilical artery studied in a national registry. General epidemiological characteristics. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1991 Jan;5(1):27-36.
27. Jones T, Sorokin Y, Bhatia R, Zador I, Bottoms S. Single umbilical artery: accurate diagnosis? *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Sep;169(3):538-40.
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.* 2009 Dec.
29. Mu S, Lin C, Chen Y, Sung T, Bai C, Jow G. The perinatal outcomes of asymptomatic isolated single umbilical artery in full-term neonates. *Pediatr Neonatol.* 2008 Dec;49(6):230-3.
30. 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.
31. Martínez-Payo C, Gaitero A, Tamarit I, García-Espantaleón M, Iglesias Goy E. Perinatal results following the prenatal ultrasound diagnosis of single umbilical artery. UK: *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*; 2005. p. 1068-74.
32. Predanic M, Perni S, Friedman A, Chervenak F, Chasen S. 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.

33. Bombrys A, Neiger R, Hawkins S, Sonek J, Croom C, McKenna D, et al. Pregnancy outcome in isolated single umbilical artery. *Am J Perinatol*. 2008 Apr;25(4):239-42.
34. Farrell T, Leslie J, Owen P. Accuracy and significance of prenatal diagnosis of single umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000 Dec;16(7):667.
35. Hill L, 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.
36. Nyberg D, Shepard T, Mack L, Hirsch J, Luthy D, Fitzsimmons J. Significance of a single umbilical artery in fetuses with central nervous system malformations. *J Ultrasound Med*. 1988 May;7(5):265-73.
37. Persutte W, Lenke R. Transverse umbilical arterial diameter: technique for the prenatal diagnosis of single umbilical artery. *J Ultrasound Med*. 1994 Oct;13(10):763-6.
38. Sepulveda W, Peek M, Hassan J, Hollingsworth J. Umbilical vein to artery ratio in fetuses with single umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996 Jul;8(1):23-6.
39. Blazer S, Sujov P, Escholi Z, Itai B, Bronshtein M. Single umbilical artery--right or left? does it matter? *Prenat Diagn*. 1997 Jan;17(1):5-8.
40. Leung A, Robson W. Single umbilical artery. A report of 159 cases. *Am J Dis Child*. 1989 Jan;143(1):108-11.
41. Lacro R, Jones K, Benirschke K. The umbilical cord twist: origin, direction, and relevance. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 Oct;157(4 Pt 1):833-8.
42. Kaplan CG. Color atlas of gross placental pathology. 2^a ed. New York: Springer; 2007.
43. Romero R, Pilu G, Jeanty P, Ghidini A, Hobbins JC. Single umbilical artery. In *Prenatal Diagnosis of Congenital Anomalies*. Norwalk: Appleton and Lange; 1988.
44. Nyberg DA, Finberg HJ. The placenta, membranes, and umbilical cord. In *Diagnostic Ultrasound of fetal anomalies: Text an Atlas*. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1990.

-
45. Vesalius A: *De humani corporis fabrica libri septem*. Basileae: Io oporini, 1543.
 46. Fallopio G: *Observationes Anatomicae*. Venice:Ulmuin, 1561.
 47. Bauhin C. *Theatrum Anatomicum*, vol 1, chap 13, cited by Hyrtl J: *Die Blutgefasse der menschlichen Nachgebur in normalen und abnormalen Verhaltnissen*. Vienna, Braumuller, 1870.
 48. Benirschke K, Brown W. A vascular anomaly of the umbilical cord; the absence of one umbilical artery in the umbilical cords of normal and abnormal fetuses. *Obstet Gynecol*. 1955 Oct;6(4):399-404.
 49. Morin F, Winsberg F. The ultrasonic appearance of the umbilical cord. *J Clin Ultrasound*. 1978 Oct;6(5):324-6.
 50. Jassani M, Brennan J, Merkatz I. Prenatal diagnosis of single umbilical artery by ultrasound. *J Clin Ultrasound*. 1980 Oct;8(5):447-8.
 51. Monie IW. Genesis of the single umbilical artery. *Am J Obstet Gynecol*. 1970;108:400-405.
 52. Moore KL, Persaud TVN. The placenta and fetal membranes. In *The Developing Human*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1993.
 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. Tortora M, Chervenak F, Mayden K, Hobbins J. Antenatal sonographic diagnosis of single umbilical artery. *Obstet Gynecol*. 1984 May;63(5):693-6.
 56. Wu M, Chang F, Shen M, Yao B, Chang C, Yu C, et al. Prenatal sonographic diagnosis of single umbilical artery. *J Clin Ultrasound*. 1997 Oct;25(8):425-30.
 57. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Franchi M, Brühwiler H, Lüscher K. Prenatal assessment of Wharton's jelly in umbilical cords with single artery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999 Jul;14(1):42-6.

-
58. Wiegand S, McKenna D, Croom C, Ventolini G, Sonek J, Neiger R. Serial sonographic growth assessment in pregnancies complicated by an isolated single umbilical artery. *Am J Perinatol*. 2008 Mar;25(3):149-52.
59. Horton A, Barroilhet L, Wolfe H. Perinatal outcomes in isolated single umbilical artery. *Am J Perinatol*. 2010 Apr;27(4):321-4.
60. Cantor, AB. Sample-size calculations for cohen's kappa. *Psychological Methods*. 1996;2:150-153.
61. Alexander G, Himes J, Kaufman R, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol*. 1996 Feb;87(2):163-8.
62. Hadlock F, Harrist R, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology*. 1991 Oct;181(1):129-33.
63. Bussab WO, Morettin PA. *Estatística Básica*. 4a ed. São Paulo: Atual; 1987.
64. Agresti A. *Categorical Data Analysis*. 1a ed. New York. Wiley;1990.
65. Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. *Applied Linear Statistical Models*. 4a ed. Illinois: Richard D. Irwing; 1996.
66. Jolly M, Sebire N, Harris J, Robinson S, Regan L. The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Hum Reprod*. 2000 Nov;15(11):2433-7.
67. Chow J, Benson C, Doubilet P. Frequency and nature of structural anomalies in fetuses with single umbilical arteries. *J Ultrasound Med*. 1998 Dec;17(12):765-8.