



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Artéria Umbilical Única Revisão Bibliográfica

Élvio Trindade Teles

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. António José de Castro Resende

Covilhã, Maio de 2015

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais e irmão, pelo seu apoio incondicional ao longo desta caminhada. Também à minha avó, pela enorme força que me transmite.

Agradecimentos

Um Obrigado Especial,

Ao Dr. António Resende pelo apoio no desenvolvimento deste trabalho.

À Faculdade de Ciências da Saúde pelo fornecimento das ferramentas adquiridas neste percurso académico.

Aos meus pais e irmão pelo apoio incondicional ao longo desta longa caminhada.

À minha avó por ser uma fonte de força e inspiração.

Aos meus amigos mais próximos, por estarem presentes em todos os momentos, tanto nos bons quanto nos menos bons.

À Ana Luísa Santos, à Paula Rodrigues, à Simone Costa, ao Arouca (Rui Brandão), ao João Pedro Lopes e ao Zé Carlos Pinto.

*

Resumo

O cordão umbilical é uma estrutura essencial à vida do feto, sendo caracteristicamente constituído por três vasos sanguíneos: duas artérias (transporte de sangue venoso) e uma veia (transporte de sangue arterial). No entanto, é estimado que em cerca de 0,5-2,5% de todas as gestações ocorre o surgimento de uma artéria umbilical única (AUU). Anteriormente era considerada uma curiosidade anatómica, contudo é a anomalia verdadeira do cordão umbilical mais frequente. É possível encontrar uma AUU de forma isolada, ou associada a malformações, atendendo a que cerca de 30% das crianças com esta condição possuem anomalias estruturais congénitas associadas.

Objetivos: perceber as possíveis etiologias que estão na base da AUU, com revisão da embriologia associada; analisar qual o prognóstico, dirigindo o estudo para as quais as potenciais anomalias associadas a este achado e o seu impacto na vida da criança; identificar possíveis fatores de risco associados; perceber o papel dos exames complementares de diagnóstico, principalmente a ecografia; verificar quais os procedimentos efetuados quando se verifica este achado; estudar qual o seguimento que está preconizado.

Métodos: a pesquisa bibliográfica foi efetuada recorrendo a vários motores de busca disponíveis na internet, como Pubmed e Medscape, tal como a enciclopédias e livros da área.

Conclusões: Apesar da ambiguidade característica deste tema, foi possível, com base na bibliografia revista, estabelecer a associação da AUU com malformações estruturais congénitas assim como cromossómicas. Desta forma, este achado associa-se a um prognóstico variável, atendendo às condições associadas. Constatou-se ainda que a ecografia pré-natal, realizada no segundo trimestre da gravidez, é um exame essencial para o seu diagnóstico precoce, após o qual é necessária uma investigação mais detalhada.

Palavras-chave

Artéria Umbilical Única, Embriologia, Malformações Congénitas, Ecografia.

Abstract

The umbilical cord is essential to the life of the fetus, and typically comprises three blood vessels: two arteries (venous blood transport) and a vein (artery blood transport). However, it is estimated that at about 0.5-2.5% of all pregnancies is the appearance of a single umbilical artery (SUA). Previously, it was considered an anatomical curiosity, but it is the most common true anomaly of the umbilical cord. The SUA can be found isolated or in association with malformations, given that about 30% of children with this condition have associated congenital structural abnormalities.

Objectives: To understand the possible etiologies that underlie the SUA, with review of the associated embryology; analyze the prognosis, realizing which anomalies are associated with this finding and its impact on the child's life; identify possible associated risk factors; understand the role of diagnostic tests, especially ultrasound; check out which procedures are performed.

Methods: It was searched the electronic databases such as Pubmed and Medscape, and also encyclopedias and books in the area.

Conclusion: Despite of the ambiguity issue of this theme, it was possible to establish the SUA association with congenital structural abnormalities as well as chromosome, based on literature reviewed. Thus, this finding is associated with a variable prognosis, depending on the associated conditions. It was also found that prenatal ultrasound, performed in the second trimester of pregnancy, is a key test for the early diagnosis, after which further investigation is required.

Keywords

Single Umbilical Artery, Embryology, Congenital Malformations, Ultrasound.

Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos.....	v
Resumo.....	vii
Abstract.....	ix
Lista de Figuras.....	xiii
Lista de Tabelas.....	xv
Lista de Acrónimos.....	xvii
Capítulo 1.....	1
1.1 – Introdução.....	1
1.2 – Objetivos.....	3
1.3 – Métodos.....	3
Capítulo 2: Enquadramento do Tema.....	5
2.1 – Cordão Umbilical.....	5
2.1.1 – Estrutura do Cordão Umbilical.....	5
2.1.2 – Circulação Placentária Fetal.....	6
2.1.3 – Anomalias do Cordão Umbilical.....	7
2.1.3.1 – Comprimento do Cordão Umbilical.....	7
2.1.3.2 – Anomalias na Fixação de Posição.....	7
2.1.3.3 – Anomalias Estruturais.....	8
2.2 – Embriologia do cordão umbilical.....	9
2.2.1 – Embriologia normal.....	9
2.2.2 – Embriologia Anormal.....	14
2.2.2.1 – Classificação da AUU.....	15
Capítulo 3: Generalidades da AUU.....	17
3.1 – Contexto Histórico.....	17
3.2 – Epidemiologia.....	19
3.3 – Diagnóstico.....	20
Capítulo 4: Condições Associadas à AUU.....	25
4.1 – Apresentação dos Estudos Revistos.....	25
4.2 – Análise dos Estudos.....	29
4.2.1 – Incidência.....	29
4.2.2 – Métodos Utilizados.....	29
4.2.3 – Diferença Entre Sexos.....	29
4.2.4 – Taxa de Mortalidade.....	29
4.2.5 – Artéria Mais Frequentemente Ausente.....	30
4.2.6 – RCIU/PIG/GIG.....	30

4.2.7 – Apgar.....	30
4.2.8 – Anormalidades Placentárias	31
4.2.8 – Anormalidades Placentárias.....	31
4.2.9 – Fatores de Risco Materno.....	31
4.2.10 – Anomalias.....	32
4.2.10.1 – Anomalias Congénitas.....	32
4.2.10.2 – Anomalias Cromossómicas.....	32
Capítulo 5: Seguimento.....	33
Capítulo 6: Discussão.....	35
Capítulo 7: Conclusão.....	39
Capítulo 8: Bibliografia.....	41

Lista de Figuras

Figura 1 – Secção transversa do cordão umbilical com o seu aspeto normal.....	5
Figura 2 – Secção transversa de um cordão umbilical com dois vasos.....	5
Figura 3 – Desenho esquemático do corte transversal de uma placenta madura.....	6
Figura 4 – Desenhos ilustrando a implementação de um blastocisto no endométrio.....	10
Figura 5 – Desenhos de cortes através de dois blastocistos implantados.....	11
Figura 6 – Estrutura de um embrião com 5 semanas (A,B,C,D)	12
Figura 7 – Algoritmo diagnóstico do achado AUU no período pré-natal.....	22

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Potencial da ecografia pré-natal na identificação de anomalias associadas à AUU.....	21
Tabela 2 – Apresentação dos estudos revistos sobre a associação entre AUU e malformações.....	26

Lista de Acrónimos

AIG	Adequado para a idade gestacional
AUU	Artéria Umbilical Única
DPN	Diagnóstico Pré-natal
GI	Gastrointestinal
GIG	Grande Para a Idade Gestacional
PIG	Pequeno para a Idade Gestacional
RCIU	Restrição do Crescimento Intra-uterino
RN	Recém-nascido
SNC	Sistema Nervoso Central
UG	Urogenital

Capítulo 1

1.1 Introdução

O cordão umbilical é uma estrutura com grande importância, demarcando o crescimento e o bem-estar do feto. Este é o único órgão que deixa de exercer função quando se inicia a vida humana, determinando a forma como ocorre o início da vida extrauterina (1). Um cordão normal tem uma forma helicoidal, cerca de 50-60 cm de comprimento e contém três vasos sanguíneos (duas artérias e uma veia) que se encontram circundados pela substância de Wharton. Quando se verifica um cordão umbilical com apenas dois vasos, ou seja, uma artéria e uma veia consideramos a presença de uma artéria umbilical única (AUU) (1-6).

A AUU é a anomalia congênita verdadeira mais comum nos humanos. Inicialmente era considerada apenas uma curiosidade anatômica, contudo foram realizados muitos estudos nos últimos anos com o objetivo de desvendar a sua etiologia e o seu significado clínico (7).

Este achado foi inicialmente descrito por Versalius, no entanto só despertou o interesse dos investigadores mais tarde, quando foram realizadas duas monografias: uma primeira em 1930 por Otto que publicou um estudo de 40 casos e em 1970 Hyrtl realizou um estudo de 70 casos de AUU. (8-10) A associação entre a AUU e malformações fetais foi descrita pela primeira vez por Benirschke and Brown em 1955 através de um estudo retrospectivo de 55 doentes com AUU, dos quais 27 possuem anomalias associadas. Esta associação foi confirmada posteriormente por inúmeros estudos (10,11).

Deste modo, este achado pode ser verificado de forma isolada, ou seja sem nenhuma outra condição associada, ou associado a anomalias congénitas (major ou minor) e/ou cromossómicas (1,2,12,13). De acordo com alguns autores o risco de anomalias associadas à AUU é cerca de sete vezes superior em relação aos fetos com três vasos no cordão umbilical (1,2). Considerando as anomalias minor, estas são caracterizadas por não serem medica e/ou esteticamente relevantes, não condicionam a vida do doente e os seus sintomas são autolimitados. Por outro lado, as anomalias major possuem relevância médica e estética e carecem de especial atenção. Podem ainda fazer parte de uma síndrome, ser potencialmente letais ou incapacitantes, necessitando de tratamento médico ou cirúrgico (14,15).

Quando falamos em feto e em recém-nascido com AUU há alguns conceitos que são necessários esclarecer previamente, tais como:

- Diagnóstico pré-natal (DPN): é um conjunto de procedimentos que permitem identificar ou excluir anomalias estruturais, funcionais, ou morfológicas de um feto em desenvolvimento, objetivando ou excluindo múltiplas situações de patologia fetal, com possível instituição de tratamento, contribuindo assim para a melhoria do prognóstico;

- Período perinatal: inicia-se a partir das 22 semanas completas de gestação (154 dias) e termina depois de completados 7 dias após o nascimento;

- Período neonatal: inicia-se na data de nascimento e termina após 28 dias completos de idade pós-natal;

- Peso ao nascimento: é a primeira medida de peso (preferencialmente na primeira hora de vida) a efetuar no produto da concepção após o nascimento (quer se trate de nado-vivo ou de nado-morto). Um recém-nascido (RN) normossomático possui um peso compreendido entre 2500 e 4000 gramas. Um RN macrossomático apresenta um peso superior a 4000 gramas. Perante a presença de um RN microssomático (ou de baixo peso) este possui um peso inferior a 2500 gramas.

- RN pré-termo: idade gestacional inferior a 37 semanas completas;

- RN de termo: idade gestacional compreendida entre 37 semanas e 41 semanas e seis dias;

- RN pós-termo: idade gestacional de 42 semanas completas ou mais;

- Relação entre o peso e idade gestacional: para estabelecer esta relação são utilizadas curvas de crescimento intrauterino, através das quais se podem estabelecer os conceitos de RN pequeno para a idade gestacional (PIG) (o peso encontra-se abaixo do percentil 10 para a respetiva idade gestacional), RN adequado para a idade gestacional (AIG) (o peso encontra-se entre o percentil 10 e 90 para a respetiva idade gestacional) e RN grande para a idade gestacional (GIG) (cujo peso se situa acima do percentil 90 para a idade gestacional) (16).

Um estudo realizado em 1974 apontava algumas questões dirigidas à AUU que, na altura da sua publicação, despoletavam muita curiosidade, nomeadamente: Qual a sua real incidência e como é que os sexos são afetados? Qual a associação existente com a prematuridade, restrição do crescimento intrauterino (RCIU), idade materna, prematuridade? Qual a taxa de mortalidade real e a associação com as anomalias congénitas? Pode a AUU estar associada a anomalias que não se encontram presentes ao nascimento, mas que se

desenvolvem ao longo da vida? (17). Outros estudos completam com mais algumas questões: Qual a relevância das anomalias congénitas major e potencialmente letais? A AUU está diretamente associada a malformações cardiovasculares, defeitos do sistema nervoso central (SNC), defeitos gastrointestinais (GI) ou urogenitais (UG) ou musculoesqueléticos (6,18-21). Atualmente estas questões ainda permanecem pertinentes, uma vez que existe pouco consenso nos estudos realizados.

Posto isto, com este trabalho é pretendido fazer uma pesquisa abrangente e reunir informações gerais sobre a AUU, de forma a constatar quais as conclusões atingidas nos estudos realizados nos últimos anos, respondendo, se possível, às questões postuladas anteriormente.

1.2 Objetivos

Os objetivos deste trabalho são: perceber as possíveis etiologias que estão na base da AUU, com revisão da embriologia associada; analisar qual o prognóstico, dirigindo o estudo para as quais as potenciais anomalias associadas a este achado e o seu impacto na vida da criança; identificar possíveis fatores de risco associados; perceber o papel dos exames complementares de diagnóstico, principalmente a ecografia; verificar quais os procedimentos efetuados quando se verifica este achado; estudar qual o seguimento que está preconizado.

1.3 Métodos

A pesquisa bibliográfica foi efetuada tanto recorrendo a vários motores de busca disponíveis na internet, como Pubmed e Medscape, como a enciclopédias e livros da área. Algumas informações foram recolhidas do site da Sociedade Portuguesa de Pediatria e da Sociedade Portuguesa de Obstetrícia de Medicina Materno-fetal.

Este trabalho encontra-se dividido em duas fases: numa primeira foi efetuada uma revisão bibliográfica geral e abrangente sobre o tema, utilizando todas as fontes designadas anteriormente; numa segunda fase foi feita uma pesquisa direcionada aos estudos que abordam a identificação das condições associadas à AUU. Nesta última, as informações foram recolhidas essencialmente a partir do Pubmed, sendo apenas utilizados os estudos que se reportavam à análise da associação existente entre AUU e malformações. Num contexto geral, foram estudados artigos desde o ano de 1960 até 2014, contudo, foram analisados nove artigos com maior rigor e que datam de 1998 até 2011, possuindo uma maior relevância. Os

critérios a incluir na pesquisa, além do ano de publicação, foram, por exemplo, a dimensão da amostra estudada, estudos prospectivos e retrospectivos assim como estudos com conclusões estatisticamente relevantes.

De referir ainda que foram feitos todos os esforços no sentido de obter apenas os estudos mais recentes, mas muitos não se encontravam acessíveis, constituindo assim uma limitação.

As palavras-chave utilizadas foram: “Artéria Umbilical Única”, “Single Umbilical Artery”, “Umbilical Cord Anomalies”, “Associated Anomalies”, “Associated malformations”, “Ultrasonography”.

Capítulo 2: Enquadramento do Tema

2.1 Cordão Umbilical

2.1.1 Estrutura do Cordão Umbilical

O cordão umbilical é uma estrutura vital para o crescimento e bom desenvolvimento do feto (1) e que permite a ligação entre o embrião/feto e a placenta (22). Está descrito como a “lifeline” entre o feto e a mãe (23,24). Esta estrutura desempenha um papel crucial na forma como se inicia a vida extrauterina (1).

Na sua constituição normal possui três vasos sanguíneos (duas artérias e uma veia) cercados por um tecido conjuntivo mucoide designado de substância de wharton (figura 1) (22). As duas artérias são responsáveis por efetuar o transporte do sangue pobre em oxigénio do feto para a placenta e, pelo contrário, a veia transporta o sangue rico em oxigénio da placenta para o feto. A substância de Wharton desempenha um papel fundamental (5,22,24), uma vez que protege os vasos do cordão umbilical contra possíveis torções e compressões causadas tanto durante a vida intrauterina fetal, quanto durante o parto (25). Ocasionalmente pode ser identificada uma artéria umbilical única (figura 2).

Em recém-nascidos de termo, o cordão umbilical apresenta em média, um comprimento de 50 - 60 cm, diâmetro de 3,8 cm, área de 1,2 cm² em 90% dos casos de gestações normais (23).



Figura 1: Secção transversa do cordão umbilical, demonstrando o seu aspeto normal (duas artérias e uma veia envolvidas na substância de Wharton) (26).



Figura 2: Secção transversa de um cordão umbilical com dois vasos (AUU) (26)

2.1.2 Circulação Placentária Fetal

A placenta possui inúmeras vilosidades coriônicas ramificadas que proporcionam uma grande superfície através da qual ocorre a troca de material pela membrana placentária. Esta membrana, que é constituída por tecidos extrafetais, separa a circulação materna e fetal.

As artérias umbilicais são responsáveis por transportar o sangue pouco oxigenado do feto para a placenta. Ao nível da inserção do cordão na placenta, estas artérias dividem-se num número variável de artérias coriônicas que se encontram dispostas radialmente, e que se ramificam por sua vez na placa coriônica antes de entrarem nas vilosidades coriônicas. Dentro das vilosidades anteriormente referidas, os vasos sanguíneos formam um sistema arteriocapilar venoso extenso, que aproxima o sangue venoso fetal do sangue materno. Desta forma, este sistema permite o estabelecimento de uma grande área de superfície para a ocorrência da troca dos produtos metabólicos e gasosos entre as correntes materna e fetal.

Posteriormente, o sangue fetal já bem oxigenado vai para veias de paredes finas que acompanham as artérias coriônicas até ao local da inserção do cordão umbilical, onde convergem para formar a veia umbilical (22) (figura 3).

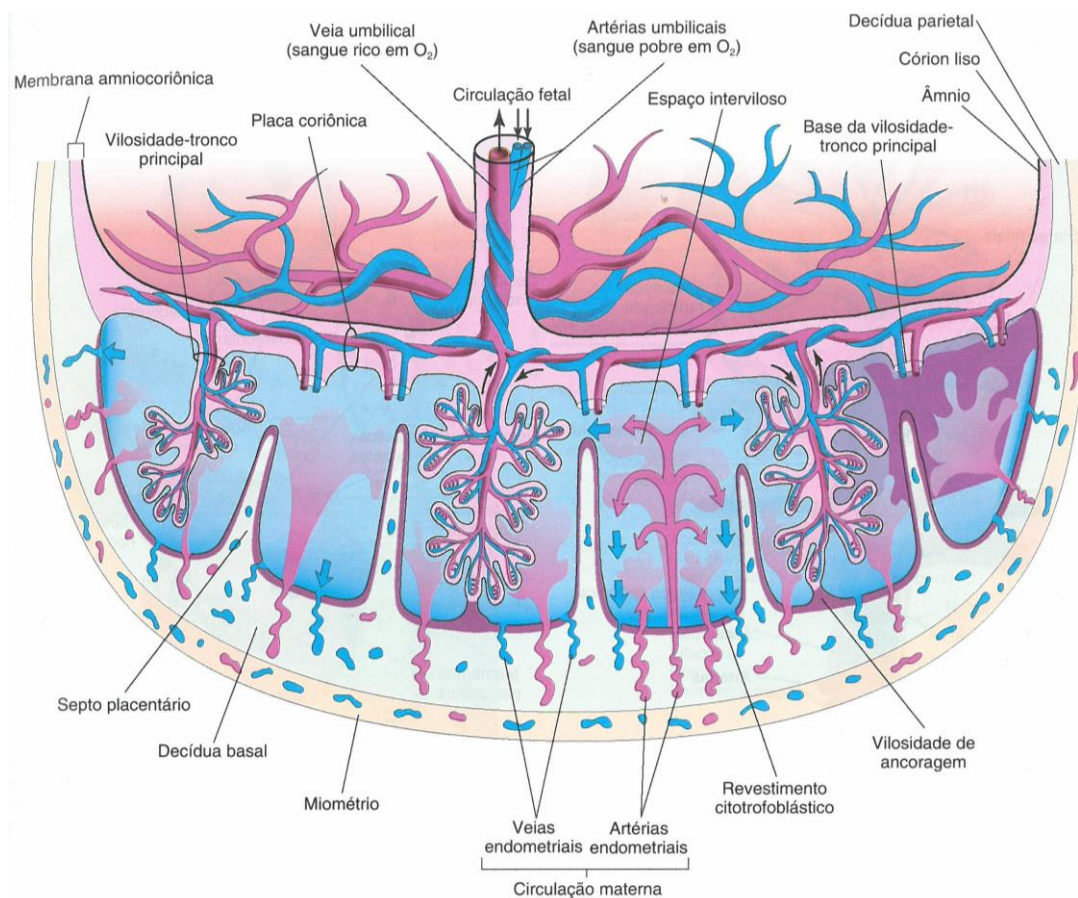


Figura 3: Desenho esquemático do corte transversal de uma placenta madura, mostrando 1) a relação do córion viloso (parte fetal da placenta) com a decídua basal (parte materna da placenta); 2) a circulação placentária fetal; 3) circulação placentária materna (22).

2.1.3 Anomalias Gerais do Cordão umbilical

2.1.3.1 Comprimento do cordão umbilical:

O comprimento do cordão umbilical depende dos movimentos fetais, ou seja, quanto mais amplos forem os movimentos, maior será o cordão, e vice-versa (27). Os Cordões excessivamente curtos ou longos são incomuns mas (22), apesar de o comprimento do cordão não ter influência direta no fluxo sanguíneo fetal (27), um cordão longo tem tendência a sofrer prolapso ou enrolar-se em torno do feto. O reconhecimento deste facto é fundamental, pois a compressão do cordão pode causar hipóxia fetal, ou até mesmo anóxia (a deficiência de oxigénio fetal durante mais de 5 minutos pode levar a lesões cerebrais e consequentes patologias mentais). Um cordão muito curto pode causar a separação prematura da placenta da parede do útero no decorrer do parto (22).

De realçar ainda que os próprios vasos do cordão são mais longos que o mesmo, podendo levar à ocorrência de torsão ou formação de alças (22).

2.1.3.2 Anomalias na fixação de posição:

a) Fixação Anormal:

Quando a fixação do cordão umbilical ocorre na placa coriônica da placenta, os vasos sanguíneos encontram-se estabilizados e protegidos das forças de torsão e cisalhamento (24). Geralmente a fixação do cordão umbilical na placenta ocupa uma posição central (3,24,27). No entanto pode ocorrer posições de inserção anómala. a) Fixação marginal que ocorre em cerca de 7% das gravidezes, sem significado clínico (27). b) A inserção velamentosa do cordão umbilical acontece quando a inserção ocorre fora da massa placentária (3), o que é verificado em 1% das gravidezes (24,27). Nestes casos há maior probabilidade de compressão e de rotura com a tração do cordão durante o parto. Este achado está associado a gestações múltiplas, anomalias uterinas (27). c) A vasa prévia é um tipo raro de inserção velamentosa do cordão e ocorre quando um vaso das membranas se estende ao nível do orifício interno do colo uterino em frente à apresentação fetal, sem suporte adjacente do tecido placentário ou do cordão umbilical (3). Está associado a uma mortalidade fetal de 50 - 100% (27) ocorrendo na proporção de 1 : 2.000-5.000 nascimentos (3).

b) Circular cefálica do cordão umbilical:

Este achado ocorre em cerca de 25 % das gestações (27) com uma incidência de complicações associadas em torno dos 30% dos nascimentos (3). O significado clínico deste achado é controverso, sendo que na maioria dos casos não causa complicações (3). No

entanto, tem sido descrita a sua associação com o aumento do comprimento cordão umbilical, fetos PIG, e polidrâmnio (3,27).

c) Prolapso do cordão umbilical:

Ocorre o prolapso do cordão umbilical para o canal endocervical no momento do parto em cerca de 0.5 % dos casos, estando associado a uma elevada taxa de mortalidade perinatal (3).

2.1.3.3 Anomalias Estruturais:

a) Artéria Umbilical Única

b) Nó verdadeiro do cordão umbilical

Os nós verdadeiros do cordão umbilical ocorrem em menos de 1% das gestações. Alguns fatores predisponentes são: cordões longos, polidrâmnio, gêmeos monoamnióticos. A maioria dos nós estão soltos e não são clinicamente significativos. Estes geralmente se iniciam com a torção do cordão umbilical. Quando se encontram fechados, ocorre uma obstrução da circulação fetal, causando hipóxia ou anóxia, podendo conduzir a morte fetal. Os nós falsos podem ser também identificados com alguma frequência, sem significado clínico associado (27).

c) Quistos:

Os quistos do cordão umbilical são um achado raro, podendo surgir a partir de vestígios da alantoide e do ducto vitelino, acumulações focais de substância de Wharton, malformações vasculares, hamangiomas ou hematomas. Algumas anormalidades associadas são: hérnias, obstrução intestinal e do trato urinário, anomalias cardíacas e trissomia do cromossoma 18. Estes quistos podem ser identificados através da ultrassonografia no segundo ou terceiro trimestres, sendo necessária a pesquisa de outras anomalias associadas(27).

d) Tumores:

Apesar de raramente serem encontrados tumores associados ao cordão umbilical, os principais são os teratomas e os hemangiomas. No que diz respeito aos hamangiomas, estes geralmente ocorrem perto da placenta, no final do cordão umbilical, variando consideravelmente de tamanho. Estão associados a hidrâmnio, parto prematuro, hemorragia maciça, hidropsia e morte fetal. Em relação aos teratomas são constituídos por variados tipos de tecidos, podendo conter vestígios ósseos (27).

2.2 Embriologia do Cordão Umbilical

2.2.1 Embriologia: Normal

O cordão umbilical forma-se, em conjunto com os seus elementos, entre os 13 e 38 dias após a concepção, sendo que deriva do saco vitelino primitivo, pedículo do embrião e âmnio (5,9).

A mórula é uma estrutura que se forma na primeira semana do desenvolvimento humano, migrando para o útero 3 dias após a fertilização. A partir do seu interior é formado o blastocisto que é constituído por três componentes: 1) massa celular interna ou embrioblasto, que origina o embrião e alguns tecidos extraembrionários; 2) cavidade do blastocisto, um espaço cheio de fluído; 3) trofoblasto, uma delgada camada de células (22).

No decorrer da segunda semana do desenvolvimento, à medida que ocorre a implementação do blastocisto (figura 4), ocorre a formação de uma pequena cavidade na massa celular interna, designada de cavidade amniótica. Posteriormente, esta cavidade é envolvida por uma membrana delgada designada de âmnio que se forma a partir de células amniogénicas (22). Entre a 10^a e 16^a semanas de gestação, o âmnio funde-se com o córion constituindo a componente epitelial do cordão umbilical (27).

Concomitantemente ocorrem transformações morfológicas no blastocisto que resultam na formação de uma placa bilaminar, achatada e quase circular designada de disco embrionário (22). O disco embrionário, que separa a cavidade amniótica do saco vitelino primitivo (9) é formado por duas camadas: epiblasto e o hipoblasto (ou endoderma primitivo). A cavidade exocelómica forma-se a partir da cavidade blastocística, quando esta é envolvida pela membrana exocelómica formada a partir de células do hipoblasto (forma o tecto da cavidade exocelómica). Posto isto, é através da modificação da membrana e cavidade celómicas que se forma o saco vitelino primitivo (22).

No que diz respeito ao trofoblasto, à medida que ocorrem mudanças neste e no endométrio, o mesoderme extraembrionário aumenta e espaços isolados aparecem dentro dele (22). Estes espaços rapidamente se fundem formando uma cavidade isolada, o celoma extraembrionário (figura 5), o que ocorre entre o 13^o e 17^o dias de gestação (5,9,22). Esta cavidade encontra-se cheia de fluído e envolve o âmnio e o saco vitelino, exceto no local onde se encontram unidos ao córion (constituído por mesoderme somático extraembrionário e as duas camadas do trofoblasto) através do pedículo do embrião. Com a formação desta última estrutura o saco vitelino primitivo diminui de tamanho, formando-se o saco vitelino secundário (definitivo). Este pode desempenhar um papel na transferência seletiva de nutrientes para o disco embrionário (22).

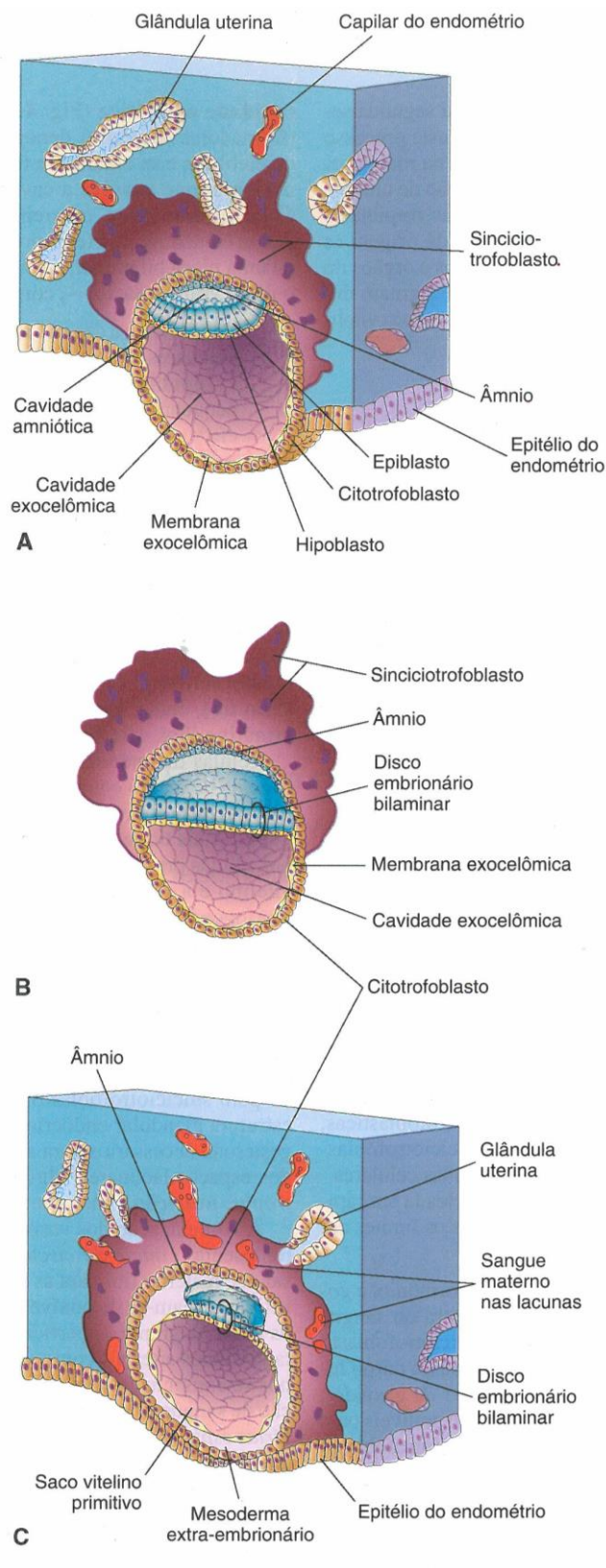
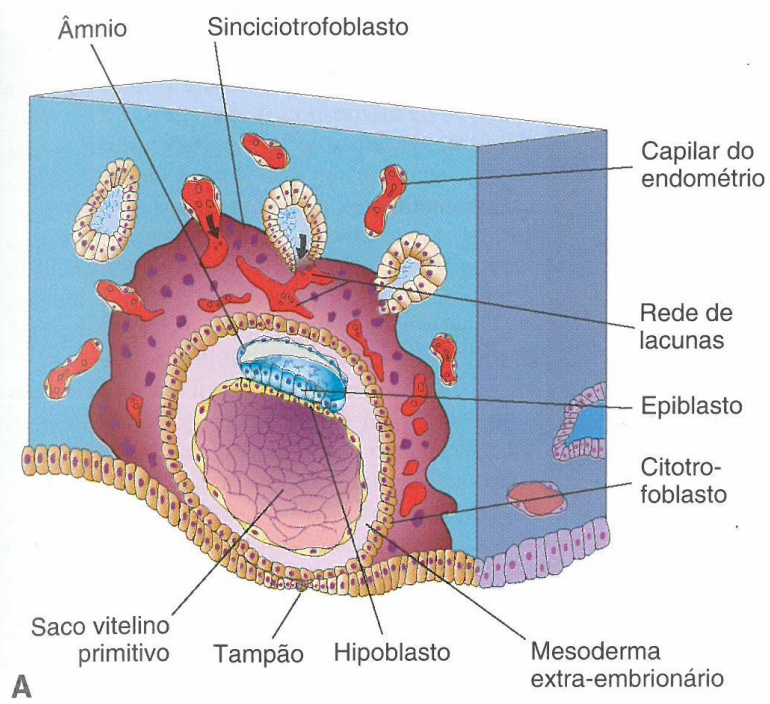


Figura 4: Desenhos ilustrando a implementação do blastocisto no endométrio. A) Blastocisto parcialmente implantado no endométrio (cerca de 8 dias); B) Esboço de um blastocisto um pouco mais velho, depois de removido do endométrio; C) Desenho de uma secção de um blastocisto implantado com cerca de 9 dias. (22)



Tamanho real do blastocisto implantado:

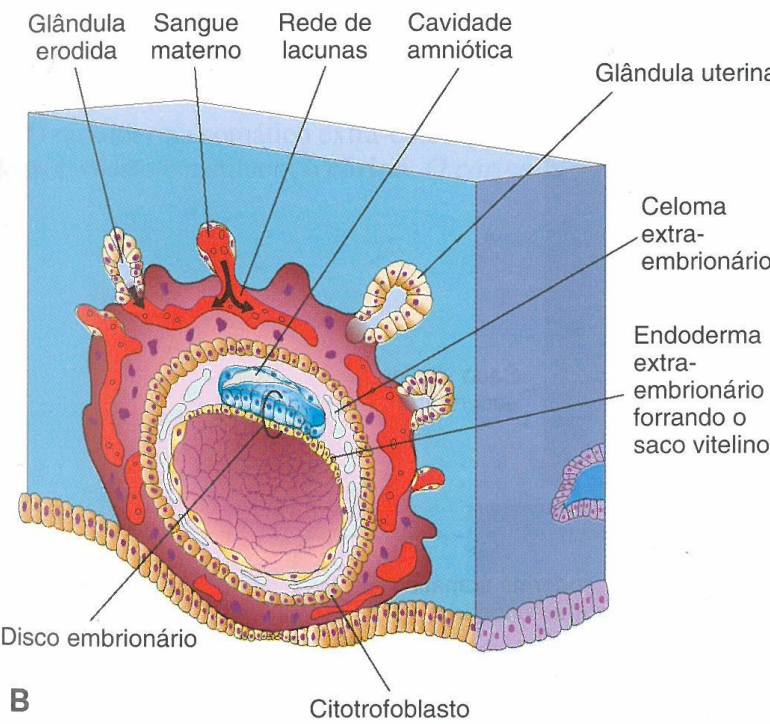


Figura 5: Desenhos de cortes através de dois blastocistos implantados. A) 10 dias; B) 12 dias. Em B, aparecem as cavidades do mesoderme extra-embriónico formando o início do celoma extra-embriónico.

A alantoide (figura 6, B e C) surge na terceira semana do desenvolvimento humano, por volta do 17º dia (5). Constitui um pequeno divertículo (evaginação) proveniente da parede caudal do saco vitelino que se estende para dentro do pedículo do embrião (5,22,27). Noutras espécies, esta estrutura desempenha um papel importante na função respiratória e/ou age como um reservatório de urina durante a vida embrionária. Nos embriões humanos, permanece muito pequena, uma vez que essas funções são asseguradas pela placenta e saco amniótico, não sendo portanto funcional. Contudo está envolvida na formação inicial do sangue do embrião humano e está associada ao desenvolvimento da bexiga, transformando-se no úraco, que corresponde ao ligamento umbilical mediano no adulto (22). Os vasos sanguíneos da alantoide, duas artérias originárias das artérias ilíacas internas e uma veia que invade a veia hepática, invadem a placenta e conectam-se com os vasos vilosos (9), desempenhando um papel importante na formação dos vasos umbilicais (veias e artérias) (5,22). Durante o segundo mês, a alantoide degenera.

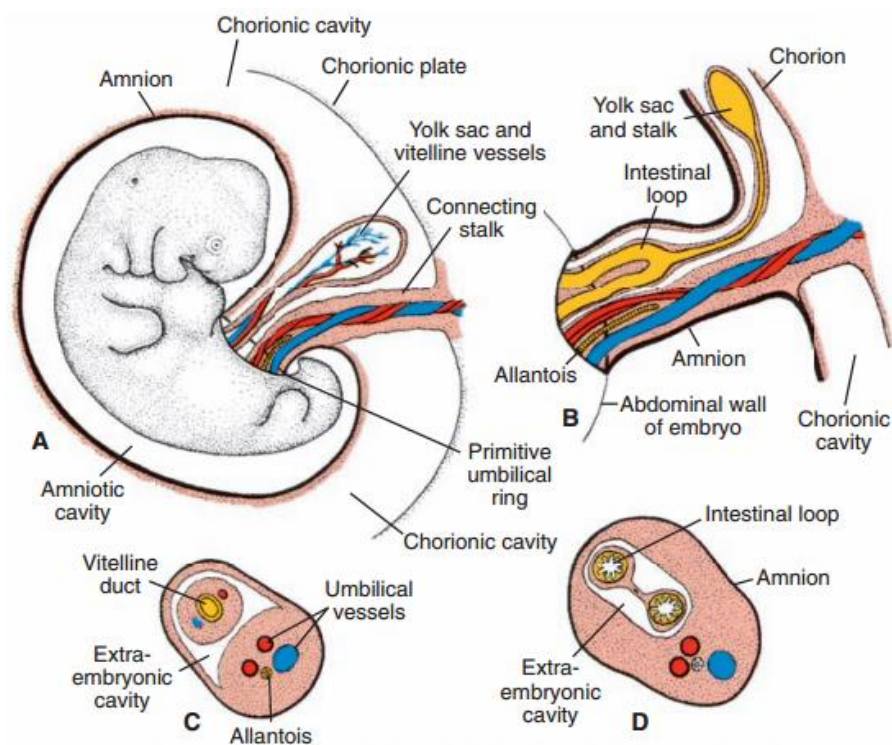


Figura 6: A- Estrutura de um embrião com 5 semanas, exemplificando as estruturas que passam através do anel primitivo. B- Secção transversa do cordão umbilical primitivo num feto com 10 semanas. C- Secção transversa ao nível do anel umbilical. D- Secção transversa do cordão umbilical mostrando as alças intestinais (28).

De referir ainda que, durante a terceira semana de desenvolvimento ocorre o processo de gastrulação, no qual o disco bilaminar, anteriormente referido, é convertido num disco trilaminar. Esta fase marca o início da morfogénese, iniciando-se com a formação da linha primitiva na superfície do epiblasto do disco embrionário. Desta forma, cada uma das três camadas germinativas dá origem a tecidos e órgãos específicos: 1) ectoderme, que origina a epiderme, sistema nervoso central e periférico, retina; 2) endoderme que é fonte dos revestimentos epiteliais das vias respiratórias e do trato gastrointestinal e células glandulares dos órgãos associados, como o fígado e o pâncreas) 3) mesoderme que forma o sistema cardiovascular, células sanguíneas, medula óssea, esqueleto, músculos estriados, órgãos reprodutores e de excreção, assim como músculo liso, tecido conjuntivo e os vasos associados aos tecidos e órgãos (22).

No final do primeiro mês, teremos então dois sistemas ductais ventrais e paralelos constituídos pelo canal vitelino e alantoide. Deste modo, o sistema vascular do embrião desenvolve-se a partir do mesênquima angiogénico que circunda o saco vitelino e alantoide (5).

Em torno do ducto vitelino vão se formar duas artérias e duas veias vitelinas (5,9,22). É de realçar que, precocemente na gestação, os vasos vitelinos são numerosos e constituem a fonte dominante da circulação do embrião, contudo estes rapidamente concedem a circulação primária para os vasos alantoides que se encontram em desenvolvimento (5), não sendo identificados no final da gravidez (4).

Inicialmente uma artéria umbilical única é formada a partir do plexo angiogénico alantoide. Posteriormente, quando o embrião tem aproximadamente 3,4 mm, ocorre uma bifurcação em duas artérias umbilicais (4) que derivam das artérias ilíacas comuns direita e esquerda (4,5), atendendo a que geralmente uma artéria é mais larga que a outra (5).

No pedículo do embrião existe uma veia umbilical única que, aproximando-se do embrião, se divide em veias direita e esquerda. Finalmente, a partir de 7.0 mm, o cordão umbilical contém duas artérias e uma veia umbilical esquerda, sendo que da veia umbilical direita ficam apenas remanescentes (5).

A porção proximal das artérias umbilicais dará origem à artéria ilíaca interna e à artéria vesical superior por volta da oitava semana (5,27). A parte distal irá obliterar após o nascimento e formará o ligamento umbilical medial (27).

Por volta da quinta semana de desenvolvimento, podemos verificar a presença de um anel umbilical primitivo através do qual passam as seguintes estruturas: 1) pedículo do embrião (que contém a alantoide e os vasos umbilicais - duas artérias e uma veia); 2) ducto vitelino (que comunica com o saco vitelino e intestino médio) acompanhado dos vasos

vitelinos; 3) canal que conecta as cavidades intra- e extra- embrionárias (5,24,29). Com o desenvolvimento subsequente, a cavidade amniótica alarga rapidamente na extensão da cavidade coriônica e o âmnio começa a envolver as estruturas do anel umbilical primitivo, dando origem ao cordão umbilical primitivo. Distalmente o cordão contém o ducto vitelino e na parte proximal contém os vestígios da alantoide e alças intestinais.

No terceiro mês, o âmnio expandiu de forma a contactar com o córion, obliterando a cavidade coriônica (29). O saco vitelino, por sua vez regride e é gradualmente obliterado (5,29). A cavidade abdominal é temporariamente muito pequena para o rápido desenvolvimento das alças intestinais (figura 6, B e C), sendo então introduzidas no espaço extraembrionário do cordão umbilical, ocorrendo a formação de hérnias umbilicais fisiológicas. No final do terceiro mês, aproximadamente, as alças intestinais vão para o corpo do embrião e a cavidade no cordão é obliterada (24,29). Finalmente, quando o ducto vitelino assim como o alantoide é obliterado, formando-se um cordão umbilical constituído unicamente pelos seus vasos circundados pela substância de Wharton (29).

Entre a 6ª e 8ª semanas de gestação, o cordão umbilical sofre alterações ao nível do seu tamanho e da sua forma. Inicialmente tem um aspeto curto e largo diâmetro, ficando mais alongado e com uma forma em espiral (22). Esta estrutura continua a crescer durante a gravidez até ao final do segundo trimestre (27), sendo que está indicado que a taxa de crescimento diminui depois das 24 semanas de gestação (22).

2.2.2 Embriologia: Anormal

Anteriormente foi descrita, de uma forma geral, a embriologia associada ao cordão umbilical e à formação dos seus vasos sanguíneos. Nesta subsecção serão focados os possíveis mecanismos que possam estar na base do desenvolvimento de um cordão umbilical com apenas uma artéria e uma veia.

Assim, três teorias clássicas têm sido propostas como explicação para a embriogénese de uma AUU:

1) Agenesia primária de uma artéria umbilical:

Com foi referido anteriormente, no decorrer da formação dos vasos do cordão umbilical, inicialmente ocorre a bifurcação de uma artéria umbilical perto da superfície ventral do embrião. Com o crescimento diferencial e alongação da bifurcação, esta vai migrar e avançar distalmente em relação à superfície da placenta. Assim, apesar de serem raros os casos de agenesia identificados, várias anomalias congénitas são associadas, sendo que muitas

vezes o embrião é perdido numa fase precoce da gravidez. Além disso, há apenas uma artéria direita ou esquerda. Neste caso, se a agenesia primária fosse considerada uma hipótese, teria de ocorrer como uma atresia do sistema vascular que forma as artérias ilíacas comuns a partir da bifurcação umbilical. Deste modo seriam de esperar anormalidades ao nível das extremidades distais. Logo, esta teoria não parece ser a mais provável (5,30).

2) Atrofia secundária ou atresia de uma artéria umbilical previamente normal:

No cordão umbilical podem ser identificados vestígios arteriais e derivados da alantoide. Se forem identificados vestígios no cordão umbilical, podemos atribuir a existência de uma artéria umbilical única a uma rutura mecânica. Se este processo ocorre precocemente, os componentes vestigiais podem não ser encontrados. Para além disso, têm sido descritos casos onde é possível que haja uma hipoplasia intermitente de uma artéria umbilical com a formação de pontes luminiais para a artéria adjacente, neste caso algumas porções do cordão umbilical apresentam três vasos, noutras apenas dois (5,30).

3) Persistência da artéria alantoide original:

É sugerido que a base desta hipótese é uma falha na migração da bifurcação distal da artéria alantoide. Assim, posteriormente há apenas uma artéria que bifurca para o abdómen fetal e comunica com as duas artérias ilíacas comuns, indicando que uma explicação para este acontecimento é a cessação da migração (5,30).

De acordo com alguns autores, de acordo com o desenvolvimento normal da vasculatura alantoide, a primeira e terceira teoria não parecem ser justificadas (4,5,30).

Apesar de terem sido postuladas estas teorias, outras teorias são incentivadas, como por exemplo: 1) atresia ou atrofia de uma artéria formada normalmente, com origem na alantoide; 2) cessação do desenvolvimento de uma artéria umbilical de origem alantoide; 3) falha na regressão da vasculatura derivada do ducto vitelino (5).

2.2.2.1 Classificação da AUU

A artéria umbilical única pode ser classificada em quatro tipos, segundo Blackburn e Cooley:

Tipo I - o cordão umbilical apresenta dois vasos: uma artéria umbilical de derivação alantoide (originada a partir das artérias ilíacas comuns, direita ou esquerda) e uma veia umbilical esquerda. Esta é a forma mais comum e tem sido associado a anormalidades do SNC, do trato GU e síndrome do cordão umbilical curto (5).

Tipos II - neste tipo o cordão apresenta igualmente dois vasos umbilicais, ou seja uma artéria umbilical, neste caso de origem vitelina e uma veia umbilical esquerda. Ocorre quando ambas as artérias umbilicais se obliteram e a artéria vitelina persiste o que corresponde 1,45% dos casos. Em vez de ser originária da artéria ilíaca comum, a artéria umbilical do tipo II é originária da artéria mesentérica superior (5). Este tipo é normalmente associado a sirenomelia ou síndrome de regressão caudal (4).

Tipo III - neste caso encontram-se três vasos presentes no cordão umbilical: uma artéria umbilical (de origem alantoide ou vitelina) e duas veias umbilicais (direita e esquerda), caracterizando-se assim pela persistência anômala da veia umbilical direita. Este achado é extremamente raro, poucos são os casos descritos e sua incidência é desconhecida (5). Contudo, encontra-se associada a um mau prognóstico e malformações fetais (4,5), tais como: agenesia renal, útero unicorno e hidranencefalia (5).

Tipo IV - poucos são os casos identificados com este tipo, sendo a sua relevância e incidência teóricas. O cordão umbilical apresenta dois vasos, sendo uma artéria umbilical (origem alantoide ou vitelina) e uma veia umbilical direita. Os embriões com este tipo sofrem morte prenatal precocemente (5).

As classificações apresentadas anteriormente são, na sua maioria, caracterizadas como sendo teóricas e acadêmicas, uma vez que mais de 98% dos casos têm sido descritos como tipo I (5).

Capítulo 3: Generalidades da AUU

3.1 Contexto Histórico

A ausência ocasional de uma artéria umbilical tem sido descrita desde o renascimento, sendo que as primeiras referências a este achado foram atribuídas a: Vesalius em 1543, Gabriele Fallopio em 1561 e Caspar Bauhin em 1621 (10,17). Otto, no ano de 1830 relatou 41 casos de AUU a partir da literatura existente (8,31,32). Posteriormente, em 1870, o professor de anatomia Josef Hyrtl, em Viena, realizou uma monografia sobre os vasos sanguíneos da placenta na qual um capítulo foi inteiramente dedicado ao estudo da AUU. Por outro lado, Hyrtl formulou o seu estudo com base na avaliação de 14 crianças do sexo masculino, estabelecendo assim a existência de uma incidência elevada neste grupo, em comparação com o grupo do sexo feminino, facto este que não foi comprovado pelos estudos subsequentes. Denotou ainda no mesmo estudo que, no geral, nenhuma das crianças avaliadas possuía anomalias congénitas, sugerindo que a associação entre AUU e malformações era já considerada significativa e de estudo pertinente (17). No entanto, foram relatados dois casos em que estavam presentes malformações evidentes: um caso de espinha bífida, e dois casos com fenda palatina. Para além disso, Hyrtl reportou uma maior incidência no sexo feminino de malformações e anencefalia, em relação ao sexo masculino, facto confirmado por alguns estudos posteriores (33).

Seguidamente, por volta do ano 1900, Schatzr identificou 11 casos de gémeos acárdicos e 3 trigémeos acárdicos entre os 46 casos que estudou. Em 1925, Browe reportou um caso em que encontrou uma associação entre nascimento prematuro e AUU, realçando o facto de que a veia umbilical fora substituída por uma rede de capilares (17,31). Os investigadores Javert e Barton, em 1952, apresentaram os resultados da avaliação de 1000 abortos de gestações por volta dos 4 meses, dos quais cerca de 104 cordões umbilicais foram sujeitos a avaliação histológica e apenas um caso de AUU foi reportado (31,33). Três estudos efetuados em 1886, 1898 e 1927, por Weigert, Ballantyne e Kampmeier, respetivamente, consideraram a associação entre AUU e sirenómia e também AUU e malformações severas como sendo significantes etiologicamente (17,31).

Após cerca de 85 anos, durante os quais apenas eram efetuadas referências esporádicas sobre este tema na literatura médica, um súbito ressurgimento do interesse nos componentes vasculares do cordão umbilical ocorreu em 1955 (8). Neste ano, Benirschke e Brown efetuaram um estudo retrospectivo de 55 crianças, com base em registos de autópsias (5,10,17,32,33) contribuindo para o reconhecimento do significado da AUU (10). Dos 55 casos estudados apenas 13 (24%) foram consideradas crianças normais, das restantes 42, 27 (64%)

apresentavam anomalias congénitas, muitas delas com defeitos múltiplos (33). De referir população deste estudo foi cuidadosamente selecionada, com base na presença de patologias significantes estabelecidas (10).

Mais tarde no ano de 1958 foi realizado um estudo por Little, através do qual foram avaliados 1200 cordões umbilicais. Cerca de 1% continha uma AUU, em quatro casos ocorreu a fusão das artérias junto à inserção do cordão na placenta e em 25% dos casos foram encontradas anomalias congénitas (33).

O investigador Faierman, em 1960, relatou 11 casos de AUU detetados de um total de 411 casos estudados a partir de autópsias, sendo que 9 possuíam malformações associadas. Posteriormente em 1965 foi efetuado um estudo por Molz, que encontrou 28 casos de AUU nos registos de 225 autópsias, desses 26 possuíam alterações anatómicas associadas.

Apesar da quantidade de estudos publicados até esta data, nenhum deles conseguiu estabelecer uma estimativa da incidência global deste achado. Num estudo prospetivo realizado por Benirschke e Bourne em 1960, em Boston, foram detetados 15 casos de AUU em 1500 partos. Uma incidência semelhante foi registada em 1964 por Cairns e McKee, no Canadá. Reportando à América do Norte, foram igualmente efetuados estudos por Peckham e Yerushalmy (1965), Hnat (1967), Van Leeuwen, Behringer, e Glen (1967), sendo o maior estudo de todos realizado utilizando registos de 12 hospitais por Froehlich e Fujikura (1966, 1973). No contexto europeu, publicações foram efetuadas por Thomas (1961, Alemanha); Jarvinen, Osterlund e Van Numers (1961, Finlândia); Gomori e Koller (1964, Suíça), Papadatos e Paschos (1965, Grécia); Muller et al. (1969, França); Cederqvist (1970, Suécia); and Vlietinck et al. (1972, Bélgica) (17).

De realçar ainda que no ano de 1978, Morin e Winsberg mencionaram a utilidade da ecografia pré-natal na avaliação do cordão umbilical. Posteriormente em 1980, Jassani em conjunto com os seus colaboradores efetuaram o primeiro diagnóstico pré-natal de AUU em dois casos. A partir dessa data a ecografia passou a ser um ponto fundamental no diagnóstico deste achado (5).

Atualmente têm sido desenvolvidos diversos estudos para avaliar a associação entre o achado AUU e a presença de anomalias congénitas associadas, cromossomopatias, assim como implicações na vida futuro da criança. Estes estudos são o foco do presente trabalho.

3.2 Epidemiologia

Quando se fala em epidemiologia referente à AUU não existe consenso quanto à sua incidência nos diversos estudos efetuados, contudo muitas estimativas têm sido estabelecidas (4,5) . Entre recém-nascidos sem complicações associadas a incidência é situa-se entre 0.5 - 2.5%. No que se refere aos abortos em que identificada a presença de uma AUU, a incidência foi de cerca de 1.5-1.7%. Por outro lado, nos fetos euploides a incidência é de 0.2 - 1.6 % e nos fetos aneuploides 9 - 11% (4).

Existem vários fatores que estão implicados nas causas para esta diferença ao nível das incidências (4,10). Por exemplo a população selecionada, os diferentes métodos utilizados para o diagnóstico, e os diferentes grupos raciais podem condicionar as discrepâncias ao nível da incidência (10). Assim sendo, em alguns casos o diagnóstico baseia-se na realização de uma ecografia pré-natal, noutros na avaliação pós-natal do cordão umbilical ou avaliação histopatológica do cordão e da placenta. A avaliação histopatológica do cordão umbilical é o “gold standard”, contudo é necessário ter em conta que as duas artérias umbilicais podem sofrer fusão junto à sua inserção na placenta, sendo que a observação a este nível pode sobrestimar a incidência. No que diz respeito à sensibilidade da ultrassonografia no diagnóstico pré-natal da AUU esta tem sido estimada entre 30-80%, uma vez que é influenciada por diversos fatores, como por exemplo a experiência do médico, da indicação para realização de exame ultrassonográfico (4).

Alguns estudos existentes indicam que a incidência é menor em doentes com ascendência japonesa e africana, sendo mais comum na população da europa de leste (4,10). Existe alguma controvérsia quanto aos fatores predisponentes para este achado, contudo está indicado que as gestações múltiplas, diabetes materna (gestacional ou prévia) e hipertensão arterial têm alguma importância. Além disso anormalidades relacionadas com a placenta também têm sido relatadas, tais como inserção marginal do cordão umbilical e inserção velamentosa.

Quanto à incidência a nível de géneros, um estudo inicialmente apontava o sexo masculino como sendo predominantemente afetado, no entanto estudos posteriores demonstraram não haver discrepâncias quanto a este aspeto, ou seja, o achado da AUU encontra-se em igual numero no sexo masculino e feminino (7,10).

No que reporta à taxa de mortalidade perinatal tem sido referida entre 8-60%, com mortalidade média de 20% (5), cerca de 6 a 10 vezes superior às gestações com AUU em comparação com a ausência deste achado (4). Provavelmente deve-se a causas secundárias associadas à AUU, como por exemplo malformações congénitas e restrição de crescimento intrauterino (RCIU) (4). No entanto, apesar de algumas teorias descreverem que este aumento

na taxa de mortalidade refere-se exclusivamente aos fetos com malformações associadas, muitos investigadores têm associado também à AUU de forma isolada (4,5). No que concerne à taxa de morte fetal entre os fetos com AUU tem sido de 10% (8).

3.3 Diagnóstico

Para a realização do diagnóstico deste achado, vários são os métodos utilizados sendo eles pós-natais: exame físico do recém-nascido, exame macro e microscópico dos remanescentes do cordão umbilical e da placenta, ou pré-natais, nomeadamente a ecografia, preferencialmente com o auxílio do efeito doppler.

A ecografia pré-natal é atualmente o meio de diagnóstico mais utilizado uma vez que permite identificar o achado AUU, e ainda possíveis anomalias associadas. Perante a avaliação ecográfica e tendo em conta o contexto materno, alguns autores sugerem o estudo posterior do cariótipo através da amniocentese. Muitas vezes não é possível analisar o cordão umbilical com a realização de uma ecografia simples devido fatores fisiológicos ou técnicos, como por exemplo a diminuição de líquido amniótico, gravidez múltipla e é assim necessário recorrer a outras técnicas, tal como a ecografia com Doppler (5).

Segundo a norma da Direção Geral de Saúde de 2011 são realizadas 3 ecografias ao longo de uma gravidez de baixo risco: terceiro trimestre, entre as 11 e as 13 semanas e 6 dias; segundo trimestre, entre as 20 e as 22 semanas; primeiro trimestre: entre as 30 e as 32 semanas. É obrigatório verificar alguns parâmetros em todas as ecografias, nomeadamente: número de fetos e placentas, atividade cardíaca, movimentos fetais, biometria, localização da placenta e quantidade de líquido amniótico. No primeiro trimestre é avaliada a frequência cardíaca, comprimento crânio-caudal, medida da translucência da nuca, risco de trissomia 21, anatomia do feto e corionicidade. No segundo trimestre é realizada a ecografia morfológica com observação de diversas características do contorno craniano e cérebro, da face e pescoço, tórax, abdómen, coluna vertebral, membros superiores e inferiores, cordão umbilical (inserção e número de vasos sanguíneos). No terceiro trimestre é observada a apresentação fetal, o perímetro cefálico, perímetro abdominal, comprimento do fémur, estimativa ponderal e parâmetros biofísicos de avaliação do bem-estar fetal (34).

Desta forma, encontra-se descrito que é possível diagnosticar a AUU entre as 20 e as 37 semanas de gestação, sendo considerado fundamental a avaliação do cordão umbilical na ecografia do segundo trimestre, tendo em conta que antes deste período é difícil identificar de forma consistente a presença de AUU (35-37). A avaliação do cordão umbilical no primeiro trimestre pode ser possível em determinados casos mas não se efetua como regra geral, uma

vez que: a identificação de AUU não é consistente, por outro lado as anomalias fetais podem não ser evidentes devido ao facto de o desenvolvimento anatómico ser ainda muito precoce, assim como poderão existir limitações técnicas (19,38). Quando a AUU é identificada está indicada a realização de uma ecografia cuidadosa para a identificação de outras anormalidades (tabela 1) (39).

Tabela 1: Potencial da ecografia pré-natal na identificação de anomalias associadas à AUU (Adaptada do artigo “Single umbilical artery: a clinical enigma in modern prenatal diagnosis” (5)).

Sistema	Possível detetar:	Difícil deteção, mas possível:	Provavelmente não detetável:
Sistema Cardiovascular	- Tetralogia de Fallot - Ducto arterioso - Dextrcardia - Hipoplasia do coração esquerdo	- Retorno venoso pulmonar anómalo total - Transposição dos grandes vasos	- Ducto arterioso patente - Defeito do septo ventricular - Coartação da aorta - Anormalidades dos pares cranianos
Sistema Nervoso Central	- Anencefalia - Holopresencefalia - Hidrocefalia - Anomalias cerebelares - Meningomielocele		
Sistema Gastrointestinal	- Atresia gástrica - Atresia duodenal - Defeitos da parede abdominal	- Fístula traqueoesofágica - Anomalias hepáticas	- Atresia Esofágica - Ânus imperfurado
Trato Urogenital	- Agenesia Renal - Displasia Renal - Hidronefrose - Hérnia Diafragmática	- Rim pélvico - Rim em ferradura - Malformações genitais	- Anomalias Uretrais
Sistema Respiratório			- Hipoplasia pulmonar - Atrasia das coanas - Agenesia traqueal
Sistema Musculoesquelético	- Agenesia Sacral - Displasias dos membros	- Anomalias vertebrais - Fenda do palato - Luxação da anca - Poli- e sindactilia	- Deformidades do punho e tornozelo - Palato arqueado
Vários	- Situs inversus - Teratoma Sacrococcígeo	- Teratoma faríngeo	- Anormalidade das glândulas endócrinas

Aquando da realização da ecográfica pode ser utilizada a secção transversal ou sagital do cordão umbilical para avaliar os seus vasos. A observação da secção transversal do cordão umbilical é a mais indicada (1,5,35,39). O achado mais comum é a aparência de “Mickey Mouse”, em que se verificam três vasos sanguíneos, no entanto, nos casos de AUU são encontrados apenas dois (5). É necessário ter ainda em conta a importância de analisar três porções do cordão umbilical, de forma a minimizar o risco de ser uma alteração de um segmento isolado do cordão (1). Por outro lado, pode ser utilizada uma secção sagital, através da qual o cordão umbilical é identificado como uma estrutura helicoidal, não permitindo a identificação dos seus vasos (5). Uma terceira possibilidade de avaliação ecográfica do cordão umbilical é a visualização do número de artérias em torno da parede da bexiga fetal numa

secção ao nível da pélvis fetal, antes da sua junção com a veia umbilical na parede abdominal anterior, para constituir o cordão umbilical (19,35).

Um estudo efetuado em 2004 refere que caso haja uma suspeita de AUU está indicada a realização posterior de uma ecografia detalhada. Contudo, se não forem observadas anomalias aparentes, a exploração posterior é considerada desnecessária. De considerar que para uma melhor fidelidade diagnóstica, após a identificação ecográfica do achado, deve ser efetuada uma avaliação histopatológica da placenta e dos remanescentes do cordão umbilical. Da mesma forma foi verificado que a realização da ecografia de forma precoce no segundo trimestre não é fidedigna, principalmente nas gestações de alto risco, devendo portanto ser efetuada nova avaliação dos vasos umbilicais no final do segundo trimestre (37).

No que diz respeito às taxas de falsos-positivos, estas encontram-se entre 6% e 20%, sendo que os estudos mais recentes apontam para 6%, diminuindo com a utilização do Doppler e com a maior resolução do equipamento (35). Em relação à sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo na deteção da AUU pela ecografia, os valores são respetivamente: 57,1%, 98,4%, 50,0% e 99,2% no 1º trimestre, em relação ao 2º trimestre os valores são, respetivamente, 86,6%, 99,9%, 92,9% e 99,7% (19).

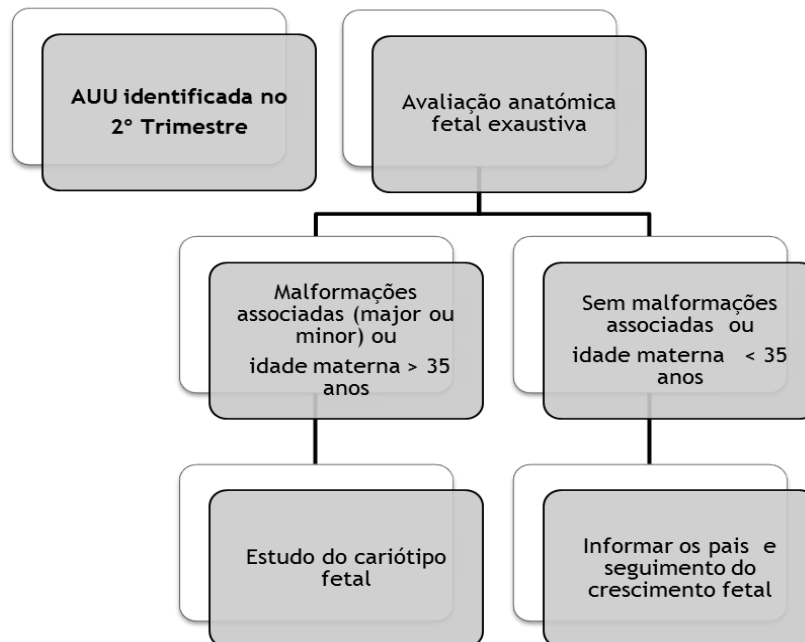


Figura 7: Algoritmo diagnóstico do achado AUU no período pré-natal (adaptado de Ata Obstétrica e Ginecológica, 2005) (35).

Após a constatação de anomalias por parte da ecografia, não existe consenso quanto ao estudo do cariótipo. Um estudo sugere que deve ser proposta a amniocentese a todos os doentes com AUU identificada na ecografia do segundo trimestre, com base no facto de que 10% dos casos de AUU tinham anormalidades cromossómicas associadas (figura 7) (4,37,40).

A amniocentese é uma técnica de colheita de líquido amniótico por via abdominal realizada sob controlo ecográfico, preferencialmente entre as 16 e 18 semanas. Esta técnica deve ser realizada por equipas experientes, propiciando resultados conclusivos em cerca de 95% dos casos. De uma forma geral, as principais indicações para a sua realização são: defeito do tubo neural, fibrose quística, maturidade pulmonar, infeções fetais, doenças genéticas (análise do ADN), doença hemolítica, doenças metabólicas, anomalias do tubo digestivo e anomalias cromossómicas (estudo do cariótipo, sexo fetal, etc.) (16).

Capítulo 4: Condições Associadas à AUU

4.1 Apresentação dos estudos revistos:

Ao longo dos anos foi efetuada a associação entre a existência de malformações fetais (congénitas e/ou cromossómicas) e a presença de uma AUU. Dependendo do método utilizado para o seu estudo, tem sido apontado que esta associação varia entre 7% a 65% dos casos. É relevante referir que isto ocorre sem um padrão definido, sem um determinado sistema de órgãos específico acometido, e não existe nenhuma síndrome consistentemente associada a AUU (4).

Posto isto, na seguinte tabela (Tabela 1) encontram-se expostos nove estudos revistos. Estes foram realizados entre os anos 1998 e 2011 e têm em comum a determinação da incidência do achado AUU, assim como a pesquisa da sua associação com malformações congénitas e/ou cromossómicas. Concomitantemente outros fatores foram analisados, como por exemplo a diferença da prevalência entre sexos, qual a artéria ausente e a sua implicação na presença de anomalias, a ocorrência de RCIU, taxa de mortalidade, possíveis fatores de risco maternos associados e a aplicação da ecografia como meio de diagnóstico.

Na tabela resumo referida anteriormente, foram registadas as informações mais relevantes que serão analisadas na secção 4.2. No decorrer dessa análise serão ainda feitas pontes de ligação com outros estudos mais antigos revistos compreendendo os anos de 1960 a 1989.

Tabela 2: Apresentação dos estudos revistos sobre a associação AUU e malformações.

Autores	Inidência (%)	Métodos	Resultados
Austin-Ward, Hazer, 1998 (2)	0.1	<ul style="list-style-type: none"> - Estudo retrospectivo. - Revisão dos processos de todos os doentes com AUU isolada e associada a malformações, no período entre 1978 - 1998. 	<ul style="list-style-type: none"> - Igual prevalência entre sexos. - 21.8% GIG, 41,8 % PIG. - 52,7% nados-vivos, 30.1% nados-mortos, 14.5% morte neonatal. - 65,4% associados a malformações: 88,9 % major, 11,1 % minor. - Malformações: <ol style="list-style-type: none"> 1) GI (41,7%); 2) Cardiovasculares (27,8%); 3) SNC (19,4%); 4) Malformações das extremidades (25%); 5) Associação a causas cromossômicas (10,9%).
Geipel, Germer, Welp, Schwinger, Gemruch, 1999 (41)	-	<ul style="list-style-type: none"> -Avaliação ecográfica das artérias umbilicais com Doppler; os casos de AUU foram registados. -Posterior confirmação do achado com avaliação histopatológica da placenta e do cordão umbilical. 	<ul style="list-style-type: none"> - Artéria umbilical esquerda ausente em 69,6% dos casos. - AUU Isolada na maioria dos casos. - 10,2% Associado a RCIU. - Anormalidades cromossômicas (9,8%): <ol style="list-style-type: none"> 1) Trissomia 18; 2) Trissomia 13; 3) Translocações (6/14, 6/15); 4) Duplicação parcial do cromossoma 6; 5) Nenhum caso de trissomia 21. - Malformações: <ol style="list-style-type: none"> a) Mais frequentes: UG, cardiovasculares; b) Menos frequentes: GI.
Pierce, Dance, Wagner, Apodaca, Nielsen, Calhoun, 2001 (40)	0.87	<ul style="list-style-type: none"> - Avaliação ecográfica das artérias umbilicais, com registo dos casos de AUU (1995 -1999). - Seguimento das crianças com AUU, avaliação da presença de anomalias congénita e realização de ecocardiografia. - Proposta de amniocentese às grávidas de fetos com AUU. 	<ul style="list-style-type: none"> - Igual prevalência entre sexos. - 74% AUU de forma isolada. - O peso ao nascer médio: 3147 g. - Tempo médio de gestação 37 semanas. - 26% Associada a anormalidades: <ol style="list-style-type: none"> 1) Anormalidades renais; 2) Quistos do plexo coroide; 3) RCIU; 4) Intestino hiperecogénico; 5) Ventriculomegalia. - Anormalidades cromossômicas: <ol style="list-style-type: none"> 1) Trissomia 18; 2) Trissomia 13. - Relativamente à ecografia: <ol style="list-style-type: none"> a) 100% sensibilidade e especificidade na deteção da AUU; b) 85% sensibilidade, 98% de especificidade na deteção das anomalias congénitas associadas.

Tabela 2 (continuação): Apresentação dos estudos revistos sobre a associação AUU e malformações.

Autores	Inidência (%)	Métodos	Resultados
<p>Prucka, Clemens, Craven, McPherson, 2004 (37)</p>	<p>-</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Estudo caso-controlo. - Avaliação dos registos patológicos de placentas, entre 1998 e 2000. - Revisão do registo dos exames ecográficos quando existentes. - Avaliação das características maternas e do processo de gestação. - Quando existia indicação clínica foi efetuada amniocentese e análise de amostras placentárias e de sangue fetal. 	<ul style="list-style-type: none"> - 17,51% GIG / 22,86% PIG (aumentada em relação ao controlo). - Gémeos em 8% dos casos (controlo 5%). - Idade materna: 29,6 a / 26,8% idade > 35^a. - Mães com diabetes gestacional e gémeos com elevada incidência neste estudo. - Anomalias cromossómicas: <ol style="list-style-type: none"> 1) 45, X; 2) Trissomia 13; 3) Trissomia 18; 4) Triploide. - Incidência de anomalias cromossómicas no grupo com AUU: 10,3% vs 1% no grupo de controlo. - Anomalias congénitas: <ol style="list-style-type: none"> 1) Cardiovasculares; 2) Síndrome de VACTERL (vertebral-anal-cardiac-tracheoesophageal fistula-renal-limb); 3) Sirenomelia; 4) Anencefalia; 3) Fenda palatina; 4) Renais; 5) Heterotaxia.
<p>Martinez-Payo, Gaitero, Tamarit, Goy, 2005 (35)</p>	<p>0,7</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Estudo caso-controlo retrospectivo. - Avaliação do registo dos casos de AUU diagnosticados por ecografia entre 2000 e 2003. - O diagnóstico foi realizado por volta das 20 semanas de gestação, sendo o mais precoce às 13 semanas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Prevalência igual entre sexos. - Neonatos com AUU têm peso menor que o grupo de controlo. - 25 % associados a malformações congénitas (2,3% controlo): GU (83%), cardiovasculares. - Malformações cromossómicas: <ol style="list-style-type: none"> 1) Trissomia 13; 2) Trissomia 18. - Mortalidade perinatal de 5%. - Não foram identificadas relação entre AUU e o baixo Apgar, idade materna ou baixo peso ao nascer. - Estudo ecográfico com doppler, bom meio de diagnóstico.
<p>Lubusky e colaboradores, 2006 (13)</p>	<p>4,8</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Estudo prospetivo. - Efetuada pesquisa de defeitos cromossómicos associados. - Realização de ecografia. - Indicação para a realização de amniocentese a todas as grávidas no 2º trimestre da gravidez (16-22 semanas). 	<ul style="list-style-type: none"> - Artéria umbilical esquerda ausente em 58,8% dos casos. - Anormalidades: <ol style="list-style-type: none"> a) AUU acometida em 24,5% vs 9,8% nos fetos com duas artérias; b) Não há relação entre a taxa de anormalidades e a artéria ausente; c) Anormalidades cromossómicas na AUU 18,6% vs 5,3% em fetos normais. - AUU como achado isolado não tem anomalias associadas. - Anomalias cromossómicas: <ol style="list-style-type: none"> 1) Trissomia 21; 2) Trissomia 18; 3) Trissomia 13; 4) Trissomia 16; 5) Síndrome de Turner; 6) Triploide.

Tabela 2 (continuação): Apresentação dos estudos revistos sobre a associação AUU e malformações.

Autores	Inidência (%)	Métodos	Resultados
Hua, Odibo, Macones, Kimberly, James, Crane, 2010 (18)	0.61	<ul style="list-style-type: none"> - Estudo coorte retrospectivo. - Foram consideradas apenas gestações com fetos únicos entre 1990 e 2007. - A avaliação da presença de AUU foi efetuada com ecográfica no segundo trimestre e exame físico de rotina. 	<ul style="list-style-type: none"> - Risco aumentado de RCIU. - 28,3% dos casos de AUU com malformações associadas, com aumento do risco de anomalias cardíacas. - As anomalias mais comuns envolvem o sistema renal, nomeadamente dilatação pélvica e hidronefrose. - Risco de parto prematuro espontâneo. - Fatores de risco maternos identificados: hipertensão crónica, diabetes não gestacional, fumadoras.
Lynn Murphy-Kaulbeck, Dodds, Joseph, 2010 (20)	0.44	<ul style="list-style-type: none"> - Estudo coorte retrospectivo entre 1980 e 2002. - Recolha de dados a partir dos registos ao nascimento, patológicos e exame físico neonatal. - As características maternas foram avaliadas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Maior risco de RCIU. - Anormalidades placentárias são mais frequentes entre as gestações com AUU. - Apgar 1 e 5 min significativamente mais baixo nas crianças com AUU em comparação com três vasos. - As mortes fetais, neonatais, perinatais e com um ano de idades foram maiores nos fetos e neonatos com AUU. - Aumento do risco de mortalidade perinatal nos neonatos com AUU isolada. - Anormalidades: <ol style="list-style-type: none"> 1) GU (6,48%); 2) Cardiovasculares (6,25%); 3) Musculoesqueléticas (5,44%). - Fatores de risco maternos: <ol style="list-style-type: none"> 1) Fumadoras (principal); 2) Drogas; 3) Doenças neurológicas; 4) Doenças Pulmonares; 5) Diabetes preexistente; 6) Hipertensão arterial crónica.
Nazer, Jarpa, Cifuentes, 2011 (12)	0.3	<ul style="list-style-type: none"> - Estudo retrospectivo. - Revisão de registos diagnósticos de AUU entre 1998 e 2010. - Avaliação da presença de malformações concomitantes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Igual prevalência entre sexos. - 13,8 % GIG; 46,2% PIG. - Média da idade materna 30,7 anos (29,7 controlo). - 86,2 % nados-vivos, 42,2% RCIU. - 60% AUU associada a malformações congénitas: <ol style="list-style-type: none"> 1) GU (18,4%); 2) Extremidades (15,4 %); 3) GI (12,3%); 4) Cardiovasculares (10,7%); 5) SNC (7,7%). - Malformações Cromossómicas: <ol style="list-style-type: none"> 1) Trissomia 13 (12,7%); 2) Trissomia 18 (6,3%); 3) Holoprosencefalia.

4.2 Análise dos estudos

4.2.1 Incidência:

As incidências verificadas nos estudos analisados variam entre 0.1% e 4.8%. Deste modo foi novamente confirmada a hipótese de que não há consenso no que diz respeito à incidência deste achado, como anteriormente indicado.

4.2.2 Métodos Utilizados:

Foram realizados estudos tanto prospectivos quanto retrospectivos, sendo estes a sua maioria. Os principais meios utilizados para o diagnóstico de AUU foram: o estudo ecográfico com Doppler no segundo trimestre da gravidez, exame físico e estudo histopatológico da placenta e do cordão umbilical. Em dois dos estudos foi sugerida às grávidas a realização da amniocentese, segundo o seu consentimento. A ecocardiografia foi utilizada para o diagnóstico de malformações cardíacas em apenas um estudo.

4.2.3 Diferença entre sexos:

Apesar de um estudo efetuado por Hyrtl em 1870 ter indicado uma predominância significativa do achado AUU no sexo masculino, os restantes estudos não o confirmaram (7). Existem alguns casos documentados com predominância no sexo feminino contudo sem significado estatístico (17,42).

Nos estudos aqui analisados não foi verificada uma predominância do achado AUU num determinado sexo. Da mesma forma não foi confirmada a predominância de anomalias em relação ao sexo masculino ou feminino.

4.2.4 Taxas de mortalidade:

Alguns estudos apoiam o fato de que a presença de uma artéria umbilical única associa-se a uma maior taxa de mortalidade, tanto de morte fetal quanto perinatal ou neonatal.

Um dos estudos aqui analisados (2) revelou que a percentagem de nados-mortos na amostra estudada foi de 30,1%, e percentagem de morte neonatal de 14,5%, consideravelmente superiores aos grupos de controlo.

Anteriormente foi estabelecido que a AUU quando encontrada de forma isolada não contribuía para o aumento desta taxa, sendo que os fetos com este achado tinham uma taxa de mortalidade semelhante as fetos normais. Contudo, foi verificado que mesmo quando isolada, a AUU está associada a um aumento de mortalidade perinatal (5). Um estudo (35) reporta esta taxa como sendo de 5% na sua amostra, cerca de dez vezes superior ao grupo de controlo.

4.2.5 Artéria mais frequentemente ausente:

Foram apenas aqui verificados dois estudos que avaliaram qual das duas artérias umbilicais (esquerda ou direita) se encontravam ausentes. Em ambos a artéria umbilical esquerda estava ausente em maior percentagem (69,6% e 58,8%). Contudo não foram constatadas associações entre a ausência de uma determinada artéria e o aumento de malformações identificadas.

4.2.6 RCIU / PIG / GIG:

São vários os estudos que suportam a hipótese de que a AUU está intimamente associado à RCIU. Um dos estudos analisados reporta que em 10,2% dos casos de AUU, existe RCIU associada. Outros dois estudos caso-controlo comprovam uma predominância de PIG (41,8% (6)) vs GIG (21,8% (6)) nos grupos diagnosticados com AUU, em comparação com os grupos de controlo.

Para além disso, A RCIU está associada a um risco aumentado de parto prematuro espontâneo (18).

4.2.7 Apgar:

À semelhança de outros aspetos investigados, não há consenso em relação ao seu baixo valor e a constatação da presença de uma AUU. Se, por um lado um dos estudos avaliados refere que não há qualquer relação entre o Apgar e a AUU (35), um outro refere que

na sua amostra ao 1º e 5º minutos o Apgar era menor que 7 na grande maioria dos casos, o que representa uma prevalência muito maior do que no grupo de controlo (20).

4.2.8 Anormalidades placentárias:

Os estudos aqui observados apontam que as anormalidades placentárias são identificadas com maior frequência nos fetos com AUU (20). Um estudo realizado em 1989 indica que existe uma alta associação entre oligodramnio e AUU. Outras anormalidades placentárias identificadas foram: inserção velamentosa e inserção marginal do cordão umbilical (10).

4.2.9 Fatores de risco materno:

Um dos factores de risco materno mais apontado é a idade materna numa gestação de fetos com AUU. Num dos estudos analisados esta idade é de cerca de 29 anos, sendo que 26,8% tem idade superior a 35 anos, o que é superior ao grupo de controlo (37). Um outro estudo revela uma idade materna de 30,7 anos, igualmente superior ao grupo de controlo (12).

No que diz respeito à relação entre o tempo médio de gestação e o aparecimento da AUU apenas um dos estudos se debruçou sobre este aspeto. Portanto, foi reportado um tempo médio de gestação de 37 semanas, menor que o grupo de controlo (40).

Um outro aspeto relevante refere-se ao aparecimento da AUU em mães diagnosticadas com epilepsia (10,11,33) e a realizar tratamento com fenitoína e fenobarbital (10).

Para além destes aspetos tem sido indicada a associação entre a gravidez gemelar e o aparecimento de AUU, desde Benirschke and Brown. Desta forma, um dos estudos reportou a associação da presença de gémeos em cerca de 8% dos casos de AUU em comparação com 5% no grupo de controlo. Foi considerada a alta prevalência de mães com diabetes gestacional e gravidez gemelar neste estudo (37). Um outro refere que cerca de 8,8% dos fetos com AUU são gémeos, em comparação com 1,7% no grupo de controlo, ou seja, a incidência entre gémeos é cinco vezes superior (10).

4.2.10 Anomalias:

Alguns autores defendem que a AUU na maior parte dos casos verifica-se de forma isolada, o que foi possível confirmar com base nos estudos analisados. Assim sendo, foi reportado que cerca de 74% dos casos este achado é isolado (40).

No grupo em de fetos com AUU com anomalias concomitantes, cerca de 88,9% apresentam anomalias major, em comparação com 11,1% os casos que apresenta anomalias minor (2).

Num outro estudo foram indicados dois aspetos importantes: num grupo de crianças com anormalidades cerca de 9,8% possuem as duas artérias umbilicais, ao passo que 24,5% encontram-se associados a AUU; no entanto não foi verificada uma relação entre a taxa de anormalidades e a artéria ausente (esquerda ou direita) (13).

4.2.10.1 Anomalias congénitas:

Observando todos os estudos analisados, foi possível verificar que entre 25-60% dos casos de AUU estavam associados a anomalias congénitas. Constatou-se assim uma grande discrepância em comparação com os grupos de controlo, por exemplo: 25% com anomalias (AUU) vs 2,3% normais (controlo) (35). As anomalias congénitas mais comuns são: GU (18,4 - 83%), cardiovasculares (6,25 - 27,8%) e SNC (7,7 - 19,4%). Outras anomalias comumente encontradas são: GI, renais (as mais comuns: dilatação pélvia e hidronefrose (18)), RCIU, sirenomelia, anencefalia, síndrome de VACTERL, musculoesqueléticas e alterações das extremidades. Menos frequentemente encontram-se associadas outros tipos de anomalias, nomeadamente: quistos do plexo coróide, ventriculomegalia, fenda palatina, intestino hiperecogénico e heterotaxia.

4.2.10.2 Anomalias cromossómicas:

No que diz respeito às anomalias cromossómicas, as mais comuns são: trissomia dos cromossomas 13 e 18, sendo encontrados na totalidade dos estudos analisados. Outras alterações comumente encontradas são: síndrome de Turner, trissomia dos cromossomas 16 e 21, duplicação parcial do cromossoma 6, holopresencefalia e triploidia fetal.

Num dos estudos analisados foi possível observar que as anormalidades cromossómicas encontram-se presentes em cerca de 18,6% dos doentes com AUU, em comparação com 5,3% de fetos normais na amostra estudada (13).

Capítulo 5: Seguimento

Tal como em outros aspetos deste tema, há sem dúvida muita controvérsia quanto ao seguimento preconizado para neonatos com AUU (4). Antes de mais é importante ter presente que o conceito AUU isolada diz respeito ao achado sem nenhuma malformação congénita e/ou cromossómica associada, considerando um exame físico normal e a ausência de quaisquer sintomas. Pelo contrário, é possível verificar AUU associada a malformações identificadas in útero, ou por meio do exame físico e sintomatologia (4,10,21). De qualquer forma, apesar das controvérsias, a maioria dos estudos aprovam que perante a existência de AUU é essencial a realização de uma ecografia por um especialista treinado de modo a detetar possíveis anomalias fetais (13).

Devido às inúmeras malformações associadas à AUU, tal como foi possível constatar anteriormente, muitos autores defendem que deve ser efetuada uma avaliação cuidada quer inicialmente seja um achado isolado quer seja associado a outras anomalias. Assim sendo, de seguida designa-se um esquema de avaliação e follow-up de doentes com este achado:

Exame ecográfico detalhado: todos os doentes com AUU devem ser submetidos a uma ecografia detalhada de forma a verificar a existência de anomalias e/ou aneuploidia (5,41);

Ecocardiografia fetal: devido às cardiopatias serem muito frequentemente associadas a este achado, é recomendada a realização de uma ecocardiografia fetal num centro com experiência neste meio de diagnóstico, uma vez que requer competências técnicas elevadas (5,18,41);

Testes genéticos fetais: apesar da incidência de fetos aneuploides não ser ainda conhecida consistentemente, normalmente é associado um baixo risco de aneuploidia quando não há anormalidades associadas, no entanto deve ser sugerida uma consulta de genética e estudo do cariótipo fetal quando os pais o requerem (5,35,37,41);

Vigilância fetal: é importante a realização de ecografia para avaliar o crescimento fetal e desenvolvimento, perfil biofísico, e movimentos fetais registados pela mãe (5,35).

Exame físico cuidadoso do neonato: tendo em conta que testes invasivos no período neonatal em doentes não complicados demonstra-se desnecessário, um exame físico detalhado pode ser útil para identificar características não observadas no período pré-natal (5,35).

No que reporta às anomalias renais potencialmente encontradas, alguns autores referem que quando o achado AUU é isolado, dispensa-se a realização de meios

complementares de diagnóstico. Contrariamente outros autores referem que cerca 16% das crianças com AUU isolada têm anomalias renais associadas, e metade desses casos são malformações severas e/ou persistentes. Deste modo, é aconselhada a realização de uma ecografia renal de rotina em todas as crianças com AUU (4,10). De acordo com a Ata Pediátrica Portuguesa, a avaliação pós-natal ecográfica de rotina não se justifica nos casos com vigilância pré-natal adequada e sem anomalias suspeitas (43).

Muitos são os estudos que sugerem a realização de um ecocardiograma em todos os casos de AUU. Foi referido que a decisão de realizar ecocardiografia, ecográfica renal e transfontanelar deve ser baseada nas avaliações pré-natais e pós-natais. Uma especial atenção reporta-se aos casos em que não existe avaliação pré-natal, com RCIU ou com anormalidades associadas no nascimento (5).

Capítulo 6: Discussão

Tal como foi referido ao logo deste trabalho, a AUU é um tema que possui muita ambiguidade em vários aspetos.

Quando se fala da etiologia, foi possível verificar a existência de várias hipóteses defendidas, havendo o consenso de que muito provavelmente se deve a uma atrofia secundária ou atresia de uma artéria umbilical previamente normal.

Em relação à epidemiologia, as discrepâncias nos critérios de diagnóstico, na seleção dos grupos de estudo e na metodologia aplicada, contribuem para uma grande ambiguidade (6).

No que diz respeito à incidência, com a análise dos estudos, foi possível encontrar uma grande disparidade, ou seja, com valores entre os 0,1-4,8%. Esta diferença é atribuída em parte aos diferentes métodos utilizados. Nos métodos de diagnóstico foi utilizada tanto a identificação histopatológica do cordão umbilical e placenta, o que leva a uma maior incidência registada, como a avaliação pré-natal com ecografia, conduzindo a uma menor incidência (37). Por outro lado, a falha de registo dos casos de AUU deve ser tida em conta, pela falta de sensibilização dos profissionais de saúde (12).

Alguns autores consideraram que a AUU é subdiagnosticada quando se recorre unicamente ao exame clínico ou à ecografia para estabelecer o diagnóstico de AUU. Deste modo, o exame histopatológico do cordão umbilical é considerado como o exame com maior precisão diagnóstica. No entanto, a ecografia é considerada o gold standard tanto para o diagnóstico pré-natal da AUU como das malformações associadas. No que diz respeito ao exame físico, está indicado que quando é utilizado isoladamente, os obstetras e pediatras falham o diagnóstico em 25% dos casos.

Em termos de mortalidade, poucos foram os estudos aqui analisados que possuem resultados estatisticamente significativos. A taxa de mortalidade tem sido referida como entre 8-60% e é essencialmente atribuída às condições associadas à AUU (10). Cerca de 25% dos fetos com este achado nascem prematuramente, apesar disso têm um prognóstico semelhante aos fetos normais.

No que reporta à diferença na incidência entre sexos, tanto a bibliografia geral revista, como os estudos analisados indicam que não existe uma predominância de géneros quanto à presença de AUU e das suas condições associadas.

Na análise efetuada, dois estudos verificaram que a artéria umbilical esquerda se encontrava ausente na maior parte dos casos. Apesar disso, outros autores defendem que não

existem resultados consistentes para generalizar essa conclusão, assim como não há uma associação entre a artéria acometida e a presença de malformações (38).

Em relação ao diâmetro da única artéria presente no cordão umbilical, este é considerado maior do que nos fetos normais. Sepúlveda estabeleceu que quando apenas uma artéria umbilical está presente, o fluxo sanguíneo é distribuído apenas por essa artéria e como consequência, o seu diâmetro será superior ao da veia umbilical (5).

Assim, encontra-se descrito que a artéria presente nos cordões umbilicais de fetos com AUU tem um diâmetro superior a 50% do diâmetro da veia, com uma razão $VU/AU \leq 2$, o que é possível verificar através do ecodoppler. Isto pode ser explicado devido ao distúrbio hemodinâmico associado à AUU. Ou seja, num cordão umbilical normal, com duas artérias e uma veia é distribuído de forma aproximadamente igual por ambas as artérias, tendo a noção que o tónus vascular na artéria é maior do que na veia, logo o seu diâmetro é inferior. No entanto, quando existe apenas uma artéria todo o fluxo sanguíneo passa através dela havendo um aumento compensatório do seu diâmetro (44).

Ainda que indicadas como sendo frequentes nos estudos analisados, as anormalidades placentárias não foram descritas nem estudadas. No entanto, outras investigações referiram as anomalias placentárias ocorrer em cerca de 16-78% dos casos de AUU, sendo a anomalia mais comum o baixo peso da placenta, podendo condicionar o desenvolvimento fetal. Além disso, a inserção velamentosa é outra anormalidade considerada frequente, estando associada a um grande risco de anomalias concomitantes, tal como o corioangioma. Outras características como cordões umbilicais extremamente longos, curtos ou extremamente curtos, também se encontram presentes.

O índice de Apgar foi criado em 1953 e é atualmente utilizado como um método de avaliação vital do recém-nascido. Este traduz a adaptação imediata do feto à vida extrauterina avaliando cinco parâmetros (frequência cardíaca, respiração, irritabilidade reflexa, cor da pele e tónus muscular) cada um dos quais é atribuída a pontuação de 0, 1 ou 2. Quanto maior a pontuação, melhor o prognóstico.

A associação entre o índice de Apgar e AUU tem sido alvo de muita ambiguidade, não havendo consenso. Dos casos analisados, apenas dois faziam referência a este índice, sendo os dois resultados controversos (um estabelecia que não há relação, outro referia que a AUU está associada a um baixo índice de Apgar). Desta forma e através da revisão da literatura, existe uma falha na análise deste parâmetro, que se demonstra essencial para avaliar o início da vida extrauterina.

A restrição do crescimento intrauterino e baixo peso ao nascimento são condições comumente ligadas à AUU mesmo quando isolada, com uma incidência de malformações

elevada nestes neonatos (malformações estruturais congénitas, aneuploidias, alterações cromossómicas). Desta forma, na presença e RCIU está indicado um exame físico detalhado de forma a descartar anomalias minor ou major (1,5). Um estudo efetuado refere que na sua amostra havia uma alta incidência de RCIU, encontrando-se associada a malformações major em 60% dos casos. Estes casos manifestavam-se essencialmente por fetos PIG (18).

Um dos principais objetivos deste trabalho é identificar as possíveis condições associadas à AUU. Para isso, além da revisão da literatura existente que se encontrava acessível, foram analisados nove artigos. Atendendo a estas fontes de informação, as anomalias estruturais congénitas mais frequentemente associadas são do foro GU, seguido de cardiovascular e renais. Além disso é comum encontrar RCIU, anencefalia, síndrome de VACTERL e alterações das extremidades. Menos frequentemente encontram-se associadas outros tipos de anomalias, nomeadamente: sirenómelia, quistos do plexo coroide, ventriculomegalia, fenda palatina, intestino hiperecogénico e heterotaxia. Nos casos de AUU em que se encontra sirenómelia, muitos autores defendem que a única artéria do cordão umbilical possui uma origem vitelina, com concomitante regressão de uma artéria umbilical (6).

Por outro lado, as anomalias cromossómicas mais frequentes são a trissomia dos cromossomas 13 (síndrome de Patau), 18 (síndrome de Edward) e 45,X (síndrome de Turner).

Pelo estudo que efetuei, nas diversas investigações não estão bem descritas quais as anormalidades encontradas dentro de cada grupo, ou seja, quais as alterações GU, quais as cardiovasculares, etc. Isto constitui uma grande limitação.

Poucas são as conclusões existentes sobre relação aos fatores de risco envolvidos. O papel dos fatores ambientais, genéticos ou familiares na etiologia da AUU permanecem desconhecidos. No entanto, as mães que fazem tratamento com fenitoína, talidomida ou sofrem intoxicação por vitamina A têm maior propensão a ter fetos com AUU. Por outro lado, a associação do tabaco como fator de risco é controverso, da mesma forma que o efeito de substâncias vasoativas, como a cocaína, ainda não estão estudadas (5). Está descrito ainda que a idade materna elevada pode influenciar o aparecimento deste achado.

Além destes fatores, nas gestações múltiplas existe um risco 3 - 7 vezes maior de AUU em comparação com gestações de feto único. Por outro lado é importante referir que foi estabelecido que nas gestações gemelares existe uma melhor evolução pós-natal do que nas gestações únicas, quando associados a AUU. No entanto, quando se fala de mau prognóstico em relação às malformações associadas à AUU, este é semelhante nos dois tipos de gestação(5).

De acordo com algumas investigações, quando na ecografia pré-natal é efetuado o diagnóstico de AUU isolado, ou seja, sem outra condição associada, não deve ser alterado o seguimento obstétrico. No entanto, foi indicado que menos de 40% das anormalidades associadas são identificadas no período pré-natal, sugerindo a realização de um estudo genético. Desta forma é colocada a seguinte questão: os estudos genéticos devem ser efetuados sem malformações identificadas na ecografia? Esta questão permanece por responder, tendo em conta que são considerados poucos casos aneuploides que não apresentavam nenhuma alteração ao nível da ecografia. Ao mesmo tempo é necessário considerar que a eficácia da ecografia como meio para a identificação de fetos em risco de aneuploidia ainda não se encontra estabelecida.

Um dos estudos analisados estabeleceu que a ecografia pré-natal tem 100% de sensibilidade e especificidade na detecção da AUU e cerca de 85% de sensibilidade e 98% de especificidade na detecção das anomalias congénitas estruturais associadas. Confirmando assim a importância deste método de diagnóstico.

Em relação ao rastreio UG, este não se encontra indicado na AUU isolada (15). Por outro lado, a ecocardiografia é um exame complementar muitas vezes sugerido, no entanto foi sugerido que não deve ser efetuado por rotina a todos os casos de AUU, mas apenas quando as condições clínicas o sugerirem.

Como referido anteriormente, a substância de wharton é um componente importante do cordão umbilical. A sua diminuição nos cordões umbilicais com AUU, em comparação com os cordões normais, pode ser responsável por uma maior vulnerabilidade do cordão durante o último trimestre da gravidez e também durante o parto. Ou seja, torna-se menos resistente a situações de stress, tais como compressão, torção ou o próprio crescimento fetal (13,45). Existe possibilidade de que os efeitos cumulativos da diminuição desta substância influenciem a incidência de morte fetal no final da gravidez (1,45).

Capítulo 7: Conclusão

Ao longo deste trabalho foi possível verificar que este tema ainda se encontra pouco estudado. Não existe uniformidade nas investigações efetuadas, quanto aos diversos parâmetros avaliados. Por exemplo, os métodos utilizados para estabelecer o diagnóstico de AUU e das suas anomalias, são muito variáveis; são poucos os estudos que têm atenção à avaliação do índice de Apgar; as malformações estruturais congénitas, assim como as anormalidades cromossómicas.

Apesar de toda a ambiguidade referida, é unânime que a AUU quando encontrada, necessita ser explorada. Como foi mencionado anteriormente, em Portugal a avaliação do número de vasos no cordão está indicada na avaliação ecográfica pré-natal, no segundo trimestre da gravidez.

De acordo com a pesquisa que efetuei, considero que após essa identificação deve ser avaliada ecograficamente a existência de malformações de forma exaustiva, por forma a identificar o mais precocemente possível as condições associadas que possam condicionar a vida do feto, tal como a vida da mãe. Desta forma, também será possível a instituição de outros meios complementares de diagnóstico considerados pertinentes, como por exemplo a amniocentese caso exista um fenótipo que sugira a investigação de malformações.

Por fim, julgo que são poucas as investigações realizadas com o objetivo de esclarecer a etiologia e as condições associadas à AUU, assim como a acessibilidade à informação para este trabalho constituiu um fator limitante.

Capítulo 8: Bibliografía

1. Di Naro E, Ghezzi F, Raio L, Franchi M, D'Addario V. Umbilical cord morphology and pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;96:150-7.
2. Austin-Ward ED, Nazer H J, Castillo T S, Llanos M C. Arteria umbilical única y malformaciones asociadas: Experiencia en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. *Rev Chil pediatría.* 1998;69(5):195-9.
3. Júnior EA. Avaliação do Cordão Umbilical pelo Ultra-Som Tridimensional Evaluation of Umbilical Cord by Three-Dimensional Ultrasound. 2006;34.
4. Kumar Praveen, Burton BK. CONGENITAL MALFORMATIONS Evidence-Based Evaluation and Management. 2008.
5. Persutte WH, Hobbins J. Single umbilical artery: a clinical enigma in modern prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol [Internet].* 1995 Sep [cited 2015 Feb 2];6(3):216-29.
6. Pavlopoulos PM, Konstantinidou a E, Agapitos E, Christodoulou CN, Davaris P. Association of single umbilical artery with congenital malformations of vascular etiology. *Pediatr Dev Pathol.* 1998;1:487-93.
7. Benirschke, K; Brwon WH. A vascular anomaly of the umbilical cord.pdf. 1955. p. 399.
8. Lenoski EF, Medovy H. Single umbilical artery: incidence, clinical significance and relation to autosomal trisomy. *Can Med Assoc J.* 1962;87:1229-31.
9. Yetter JF. Examination of the placenta. *American Family Physician.* 1998.
10. Uk M, Leung AKC, Robson WLM. Single Umbilical Artery: A Report of 159. 1989;56760(100):4-7.
11. Bjørø K. Vascular anomalies of the umbilical cord: I. Obstetric implications. *Early Hum Dev.* 1983;8:119-27.
12. Recién EN, Maternidad N, Hospital DEL. INCIDENCIA Y ASOCIACIONES DE ARTERIA UMBILICAL ÚNICA. 2011;76(May 1998):21-5.
13. Kleijer WJ, van der Sterre MLT, Garritsen VH, Raams A, Jaspers NGJ. Prenatal diagnosis of the Cockayne syndrome: survey of 15 years experience. *Prenat Diagn.* 2006;26(December 2006):980-4.
14. Matilde M, Dias P, Costa OR. Tese de Mestrado Integrado em Medicina Abordagem ao Recém Nascido Dismórfico Cromossomopatia do Cromossoma 16. 2008;
15. Raju TNK. Isolated Single Umbilical Artery for Congenital Malformations: Artery. 1998;33(4):580-5.
16. Amaral JMV. Tratado de Clínica Pediátrica. 2008.

17. Bryan EM, Kohler HG. The missing umbilical artery. I. Prospective study based on a maternity unit. *Arch Dis Child*. 1974;49(1967):844-52.
18. Hua M, Odibo AO, Macones G a, Roehl K a, Crane JP, Cahill AG. Single umbilical artery and its associated findings. *Obstet Gynecol*. 2010;115(5):930-4.
19. Martínez-Payo C, Cabezas E, Nieto Y, Ruiz de Azúa M, García-Benasach F, Iglesias E. Detection of Single Umbilical Artery in the First Trimester Ultrasound: Its Value as a Marker of Fetal Malformation. *Biomed Res Int [Internet]*. 2014;2014:1-6.
20. Murphy-Kaulbeck L, Dodds L, Joseph KS, Van den Hof M. Single umbilical artery risk factors and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2010;116(4):843-50.
21. Paula A, Carvalho F. Relato de Caso / Case Report. 2010;9:52-6.
22. Moore, KL; Persaud T. *Embriologia Básica*. 5ª ed. Guanabara Koogan, editor. 2000.
23. Ente G, Penzer PH. The umbilical cord: normal parameters. *J R Soc Health*. 1991;111:138-40.
24. Montgomery TL. The umbilical cord. *Clin Obstet Gynecol*. 1960;3:900-10.
25. Sepulveda W. Time for a more detailed prenatal examination of the umbilical cord? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999;13(27):157-60.
26. CG K. No Title. *Color Atlas gross Placent Pathol*. 2007;2a ed(New York: Springer).
27. Dudiak CM, Salomon CG, Posniak H V, Olson MC, Flisak ME. Sonography of the umbilical cord. *Radiographics*. 1995;15:1035-50.
28. Moore KL, Persaud TVN. *Embriologia clínica*. 8a ed. Rio de Janeiro (RJ): Elsevier; 2008
29. TW S. *Langman's medical embryology*. 2000, Eighth edition.
30. Romero, R., Pihu, G., Jeanty, P., Ghidini, A. And Hobbins JC. *Prenatal Diagnosis of Congenital Anomalies*. 1988.
31. Barinetti V. Significance of one umbilical artery. 1977;723-33.
32. Van Leeuwen G. Letter: Single umbilical artery. *Pediatrics*. 1973;52:890-1.
33. Bourne GL, Benirschke K. Absent Umbilical Artery*. *Arch Dis Child*. 1960;35:534-43.
34. George FHM. Francisco Henrique Moura George. *Norma Da Direção - Geral Da Saúde [Internet]*. 2013;9.
35. Cristina M-P, Ana G, Inés T, Manuel G-E, Enrique IG. Perinatal results following the prenatal ultrasound diagnosis of single umbilical artery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84(4):1068-74.
36. Şener T, Özalp S, Hassa H, Zeytinoglu S, Başaran N, Durak B. Ultrasonographic detection of single umbilical artery: A simple marker of fetal anomaly. *Int J Gynecol Obstet*. 1997;58(44):217-21.

37. 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;6(1):54-7.
38. Wu Y-P, Tsai H-F, Cheng Y-C, Kang L, Tsai P-Y, Yu C-H, et al. Prenatal sonographic diagnosis of single umbilical artery: Emphasis on the absent side and its relation to associated anomalies. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. Elsevier; 2014;53(2):197-201.
39. Tortora M, Chervenak FA, Mayden K, Hobbins JC. Antenatal sonographic diagnosis of single umbilical artery. *Obstet Gynecol.* 1984;63:693-6.
40. Pierce BT, Dance VD, Wagner RK, Apodaca CC, Nielsen PE, Calhoun BC. Perinatal outcome following fetal single umbilical artery diagnosis. *J Matern Fetal Med.* 2001;10(May 2000):59-63.
41. 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;15:114-7.
42. Froehlich LA. Follow-up of Infants with Single Umbilical Artery. 1973,52(1).
43. Alegria A, Ferreira V, Proença E, Guedes A, Lopes L, Soares P. Recém-nascidos com artéria umbilical única: justificação para avaliação ecográfica pósnatal de anomalias ocultas?
44. Spulned W, Hassan J, Peek MJ. Umbilical vein to artery ratio infetuses with single umbilical artery, 1996. 8;23-26.
45. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Franchi M, Brühwiler H, Lüscher KP. Prenatal assessment of Wharton's jelly in umbilical cords with single artery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;14:42-6.