DOUGLAS BANDEIRA FERNANDES

Valores de referência para área de secção transversa do cordão e vasos umbilicais aferidos pela ultrassonografia em gestações gemelares dicoriônicas

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

Programa de Obstetrícia e Ginecologia
Orientador: Prof. Dr. Adolfo Wenjaw Liao

São Paulo
2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Fernandes, Douglas Bandeira
Valores de referência para área de secção transversa do cordão e vasos umbilicais aferidos pela ultrassonografia em gestações gemelares dicoriônicas / Douglas Bandeira Fernandes. -- São Paulo, 2014.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Obstetrícia e Ginecologia.
Orientador: Adolfo Wenjaw Liao.

Descritores: 1.Gravidez de gêmeos 2.Ultrassonografia 3.Cordão umbilical/ultrassonografia 4.Artérias umbilicais/ultrassonografia 5.Veias umbilicais/ultrassonografia 6.Geleia de Wharton/ultrassonografia 7.Peso fetal 8.Ultrassonografia pré-natal

USP/FM/DBD- 111/14

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **Manoel Martins Fernandes** (em memória) e **Nilva Bandeira Martins**, por terem me preparado para a vida.

Aos meus irmãos **Marcelo Bandeira Fernandes** e **Simone Bandeira Fernandes**, simplesmente por serem minha família.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao Prof. **Marcelo Zugaib**, Professor Titular de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por permitir que eu fizesse parte dessa Instituição de ensino tão reconhecida por sua excelência no assistencialismo e pesquisa.

Ao Dr. **Adolfo Wenjaw Liao**, profissional brilhante, pela confiança, paciência e fundamental ajuda na elaboração e desenvolvimento desta dissertação de mestrado.

À Dra. **Maria de Lourdes Brizot**, exemplo de dedicação, pela generosidade em compartilhar conhecimento.

Aos doutores **Nilton Hideto Takiuti**, **Rossana Pulcineli Vieira Francisco** e **Alessandra Cristina Marcolin**, pela leitura cuidadosa e fundamentais contribuições realizadas no momento da qualificação do mestrado.

AGRADECIMENTOS

À Dra. **Maria Okumura**, Ao Prof. Dr. **Seizo Miyadahira**, ao Prof. Dr. **Victor Bunduki**, à Dra. **Roseli Mieko Yamamoto Nomura**, ao Dr. **Mário Henrique Burlacchini Carvalho**, ao Dr. **Antonio Amorim** e à Dra. **Lisandra Stein Bernardes**, excelentes profissionais do setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, pelo intenso aprendizado nos últimos anos.

Aos **estagiários** e **alunos da pós-graduação** da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, por compartilharem suas vivências e experiências.

À **equipe de enfermagem**, que tanto se empenha no atendimento e acolhimento inicial das gestantes.

Ao **Amadeu Ferreira dos Santos**, pela presença constante, atenção e coleguismo durante a coleta de dados ultrassonográficos.

À **Adriana Regina Festa**, secretária da Pós-graduação / Programa de Obstetrícia e Ginecologia, pela atenção constante e cuidados com os pós-graduandos.

Ao **Allan Garcia** e **Willian Vieira Santos Torres**, pela contribuição com os sistemas informatizados, tornando parte da coleta de dados menos árdua.

Aos meus **amigos** e **parentes** que sempre acreditaram em meus esforços, dividindo alegrias e tristezas, incentivando-me nos momentos de difíceis dessa jornada.

Às **gestantes**, generosas, que aceitam participar de estudos, motivadas então somente pelo desejo de contribuir com a pesquisa clínica e, ainda, acreditam e entregam plenamente as suas vidas em nossas mãos.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS
LISTA DE TABELAS
LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS
RESUMO
SUMMARY
1 INTRODUÇÃO..... 1
2 PROPOSIÇÃO..... 8
3 REVISÃO DE LITERATURA..... 10
3.1 Desenvolvimento embrionário do cordão umbilical..... 11
3.2 Histologia do cordão umbilical..... 14
3.3 Nomogramas do cordão umbilical..... 15
3.4 Avaliações do cordão umbilical em gestações únicas e desfechos materno-fetais associados..... 21
3.5 Avaliações do cordão umbilical em gestações gemelares e desfechos materno-fetais associados..... 24
4 CASUÍSTICA E MÉTODO..... 27
4.1 Casuística..... 28
4.1.1 Seleção de pacientes..... 28
4.2 Método..... 30
4.2.1 Seguimento pré-natal..... 30
4.2.2 Determinação da corionicidade..... 30
4.2.3 Determinação da idade gestacional..... 31
4.2.4 Aparelhos utilizados..... 32
4.2.5 Exame ultrassonográfico..... 32
4.2.6 Parâmetros ultrassonográficos..... 33
4.2.7 Variáveis do estudo..... 35
4.2.7.1 Variáveis maternas..... 35
4.2.7.2 Variáveis fetais..... 35
4.2.7.3 Variáveis perinatais..... 36
4.2.8 Coleta de dados..... 36
4.3 Tamanho amostral..... 37
4.4 Análise estatística..... 38
4.4.1 Transformação e normalização..... 38
4.4.2 Regressão polinomial segundo modelo hierárquico..... 38
4.4.3 Valores de referência..... 39

4.5 População do estudo..... 39
4.5.1 Caracterização da população..... 40
5 RESULTADOS..... 42
5.1 Curvas de referência..... 43
5.1.1 Transformação e normalização..... 51
5.1.2 Regressão polinomial quadrática, segundo modelo hierárquico para três níveis..... 51
5.1.3 Valores de referência..... 51
5.1.4 Relação da área de secção transversa do cordão umbilical com o peso fetal estimado e com o conteúdo de geleia de Wharton... 52
6 DISCUSSÃO..... 60
7 CONCLUSÕES..... 74
8 ANEXOS..... 76
Anexo A. Aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa..... 77
Anexo B. Termo de consentimento livre e esclarecido..... 78
Anexo C. Ficha de coleta de dados..... 81
Anexo D. Tabelas com intervalos de referências..... 83
9 REFERÊNCIAS..... 88

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ASTCU	área de secção transversa do cordão umbilical
AVU	área da veia umbilical
AAU	área da artéria umbilical
AGW	área da geleia de Wharton
CA	circunferência abdominal
CC	circunferência cefálica
CCN	comprimento crânio-nádega
CF	comprimento do fêmur
cm	centímetros
DATASUS	Departamento de informática do Sistema Único de Saúde
DBP	diâmetro biparietal
DHEG	doença hipertensiva específica da gestação
DM	*diabetes mellitus*
DOF	diâmetro occipitofrontal
DP	desvio padrão
DUM	data da última menstruação
EUA	Estados Unidos da América
g	gramas

HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
mm	milímetros
MBLA	maior bolsão de líquido amniótico
PFE	peso fetal estimado
RCIU	restrição de crescimento intrauterino
RN	recém-nascido
SILOG	Sistema Integrado de Laudos da Obstetrícia e Ginecologia
US	ultrassonografia
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
=	igual a
>	maior que
<	menor que

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Caracterização da população em estudo: gestações gemelares dicoriônicas avaliadas no ambulatório de Medicina Fetal – HCFMUSUP 2010/2012..... 41

Tabela 2 Modelos polinomiais para os parâmetros ultrassonográficos do cordão umbilical, em função da idade gestacional, observadas em avaliação prospectiva de 44 gestações gemelares dicoriônicas no ambulatório de Medicina Fetal – HCFMUSUP 2010/2012..... 53

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1 Formação do cordão umbilical..... 11

Figura 2 Diagrama do sistema cardiovascular primitivo em embrião com aproximadamente 20 dias..... 12

Figura 3 Desenvolvimento embriológico normal das artérias e veias umbilicais..... 13

Figura 4 Secção transversa do cordão umbilical por técnica de coloração hematoxilina e eosina..... 15

Figura 5 Área de secção transversa do cordão umbilical de acordo com a idade gestacional, segundo Raio et al. (1999)..... 17

Figura 6 Curva de normalidade da área de secção transversa do cordão umbilical de acordo com a idade gestacional, segundo Vasques et al. (2003)..... 18

Figura 7 Intervalos de referência para a área de secção transversa do cordão umbilical de acordo com a idade gestacional., segundo Togni et al. (2007)..... 19

Figura 8 Medidas das áreas de secção transversa do cordão umbilical de acordo com a idade gestacional, segundo Barbieri et al. (2012)..... 20

Figura 9 Áreas de secção transversa do cordão umbilical de fetos relacionados à Síndrome do Transfusor-Transfundido, segundo Cromi et al. (2005)..... 26

Figura 10 Imagem ultrassonográfica da área de secção transversa do cordão umbilical próximo ao abdômen fetal em gestação de 28 semanas e 5 dias..... 34

Figura 11 Ilustração do cálculo da área da geleia de Wharton..... 35

Figura 12 Variação longitudinal das medidas da ASTCU, obtidas em 88 fetos durante 334 avaliações ultrassonográficas realizadas entre 18 e 33 semanas de idade gestacional..... 44

Figura 13 Variação longitudinal das medidas da AVU, obtidas em 88 fetos durante 334 avaliações ultrassonográficas realizadas entre 18 e 33 semanas de idade gestacional..... 45

Figura 14 Variação longitudinal das medidas da AAU, obtidas em 88 fetos durante 668 avaliações ultrassonográficas realizadas entre 18 e 33 semanas de idade gestacional..... 46

Figura 15 Variação longitudinal das medidas da AGW, obtidas em 88 fetos durante 334 avaliações ultrassonográficas realizadas entre 18 e 33 semanas de idade gestacional..... 47

Figura 16 Variação longitudinal da relação das medidas AGW/ASTCU, obtidas em 88 fetos durante 334 avaliações ultrassonográficas realizadas entre 18 e 33 semanas de idade gestacional..... 48

Figura 17 Variação longitudinal das medidas da área da geleia de Wharton em relação à área de secção transversa do cordão umbilical, obtidas em 88 fetos durante 334 avaliações ultrassonográficas realizadas entre 18 e 33 semanas de idade gestacional..... 49

Figura 18 Variação longitudinal das medidas da ASTCU em relação ao PFE, obtidas em 88 fetos durante 334 avaliações ultrassonográficas realizadas entre 18 e 33 semanas de idade gestacional..... 50

Figura 19 Comparação da curva de normalidade da área de secção transversa do cordão umbilical para os percentis 10, 50 e 90: gestações gemelares dicoriônicas *versus* gestações únicas segundo Raio et al. (1999)..... 68

Figura 20 Comparação da curva de normalidade da área de secção transversa do cordão umbilical para os percentis 10, 50 e 90: gestações gemelares dicoriônicas *versus* gestações únicas segundo Barbiere et al. (2012)..... 69

Figura 21 Comparação da curva de normalidade da área de geleia de Wharton para os percentis 10, 50 e 90: gestações gemelares dicoriônicas *versus* gestações únicas segundo Barbiere et al. (2012)..... 70

Gráfico 1 Curva de crescimento da área de secção transversa do cordão umbilical, entre 18 e 33 semanas de gestação, obtidas por meio de 334 avaliações ultrassonográficas seriadas, em 88 fetos de 44 gestações gemelares dicoriônicas..... 54

Gráfico 2 Curva de crescimento da área de secção transversa da veia umbilical, entre 18 e 33 semanas de gestação, obtidas por meio de 334 avaliações ultrassonográficas seriadas, em 88 fetos de 44 gestações gemelares dicoriônicas..... 55

Gráfico 3 Curva de crescimento da área de secção transversa da artéria umbilical, entre 18 e 33 semanas de gestação, obtidas por meio de 668 avaliações ultrassonográficas seriadas, em 88 fetos de 44 gestações gemelares dicoriônicas..... 56

Gráfico 4 Curva de crescimento da área de secção transversa da geleia de Wharton, entre 18 e 33 semanas de gestação, obtidas por meio de 334 avaliações ultrassonográficas seriadas, em 88 fetos de 44 gestações gemelares dicoriônicas..... 57

Gráfico 5 Curva de crescimento da área de secção transversa do cordão umbilical em relação ao peso fetal estimado, entre 18 e 33 semanas de gestação, obtidas por meio de 334 avaliações ultrassonográficas seriadas, em 88 fetos de 44 gestações gemelares dicoriônicas..... 58

Gráfico 6 Intervalo de referência da relação da área de geleia de Wharton pela área de secção transversa do cordão umbilical correspondente, entre 18 e 33 semanas de gestação, obtidas por meio de 334 avaliações ultrassonográficas seriadas, em 88 fetos de 44 gestações gemelares dicoriônicas..... 59

RESUMO

Fernandes, DB. *Valores de referência para área de secção transversa do cordão e vasos umbilicais aferidos pela ultrassonografia em gestações gemelares dicoriônicas* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

OBJETIVO: Determinar os valores de referência, e examinar a correlação da área de secção transversa do cordão umbilical, e de seus componentes, com a idade gestacional (IG), em gestações gemelares. Examinar a correlação da área de secção transversa do cordão umbilical com o peso fetal estimado (PFE). **MATERIAIS E MÉTODOS:** Estudo prospectivo longitudinal envolvendo gestações gemelares dicoriônicas, não complicadas. Medidas ultrassonográficas das áreas de secção transversa do cordão umbilical (ASTCU), da veia (AVU) e artérias umbilicais (AAU), e da geleia de Wharton (AGW) foram obtidas em plano adjacente, próximo ao abdômen fetal, a cada três semanas. A correlação entre os parâmetros avaliados e a idade gestacional foi investigada por meio de modelo de regressão polinomial hierárquica, levando-se em consideração a variância segundo a idade gestacional, entre medidas obtidas em fetos da mesma gestação e, entre diferentes gestações. Para cada parâmetro estudado, foram calculados os valores correspondentes aos percentis 5, 10, 50, 90 e 95, para cada semana gestacional. **RESULTADOS:** Foram realizadas 334 avaliações ultrassonográficas em 44 gestações gemelares, entre 18 e 33 semanas (média: 3,8 ± 0,7 exames/gestação; intervalo médio entre exames: 3,3 ± 0,9 semanas). Os valores log-transformados de todos os parâmetros avaliados apresentaram correlação significativa ($p<0,001$) com a idade gestacional: Log(ASTCU) = - 2,287498 + 0,149298 x IG - 0,002302 x IG^2, desvio-padrão DP = 0,113, R^2 = 0,65; Log (AVU) = - 2,721487 + 0,119853 x IG - 0,001507 x IG^2, DP=0,165, R^2 = 0,58; Log (AAU) = - 4,223546 + 0,195454 x IG - 0,003080 x IG^2, DP=0,163, R^2 = 0,57; Log (AGW) = - 2,511648 + 0,157737 x IG - 0,002564 x IG^2, DP=0,123, R^2 = 0,55. A área de secção transversa do cordão umbilical apresentou correlação significativa com o peso fetal estimado (Log (ASTCU) = -1,602447 + 0,554502 x Log (PFE), R^2 = 0,65, $p<0,001$). **CONCLUSÃO:** Em gestações gemelares dicoriônicas, a área de secção transversa do cordão umbilical, e de seus componentes, mostram correlação positiva e significativa com a idade gestacional. A área de secção transversa do cordão umbilical também correlaciona-se significativamente com o peso fetal estimado.

Descritores: Gravidez de gêmeos; ultrassonografia; Cordão umbilical/ultrassonografia; Artérias umbilicais/ultrassonografia; Veias umbilicais/ultrassonografia; Geleia de Wharton/ultrassonografia; Peso fetal; Ultrassonografia pré-natal.

SUMMARY

Fernandes, DB. *Reference values for cross-sectional area of the umbilical cord and vessels measured by ultrasound in dichorionic twin pregnancies* [dissertation]. São Paulo: São Paulo University Medical School, 2014.

OBJECTIVE: To determine reference values, and examine the correlation between the cross-sectional area of the umbilical cord, and its components, with gestational age (GA) in twin pregnancies. To examine the correlation between the cross-sectional area of the umbilical cord with the estimated fetal weight (EFW). **MATERIALS AND METHODS:** A prospective longitudinal study involving uncomplicated dichorionic twin pregnancies. Sonographic measurements of the cross-sectional areas of the umbilical cord (UCCSA), umbilical vein (UVA) and arteries (UAA) and Wharton's jelly (WGA) were obtained in a plane adjacent to the fetal abdomen, every three weeks. The correlation between these parameters and gestational age was examined with hierarchical polynomial regression analysis. This modeling took into account the variance according to gestational age, fetuses within the same pregnancy and changes across different pregnancies. For each parameter, 5th, 10th, 50th, 90th and 95th centiles were calculated for each gestational week. **RESULTS:** 334 ultrasound scans were performed in 44 twin pregnancies, between 18 and 33 weeks (mean: 3.8 ± 0.7 scans/pregnancy, mean interval between scans: 3.3 ± 0.9 weeks). All umbilical cord log-transformed values showed a significant correlation ($p<0.001$) with gestational age: Log (UCCSA) = - 2.287498 + 0.149298 x GA - 0.002302 x IG^2, SD = standard deviation 0.113, R^2 = 0.65, Log (UVA) = - 2.721487 + 0.119853 x GA - 0.001507 x IG^2, SD = 0.165, R^2 = 0.58, Log (UAA) = - 4.223546 + IG x 0.195454 - 0.003080 x IG^2, SD = 0.163, R^2 = 0.57, Log (WGA) = - 2.511648 + 0.157737 x GA - 0.002564 x IG^2 , SD = 0.123, R^2 = 0.55. The cross-sectional area of the umbilical cord also correlated significantly with the estimated fetal weight (Log (UCCSA) = -1.602447 + 0.554502 x Log (EFW), R^2 = 0.65, $p<0.001$). **CONCLUSION:** In dichorionic twin pregnancies, the cross-sectional areas of the umbilical cord, and its components, show a positive and significant correlation with gestational age. The cross-sectional area of the umbilical cord also has correlates significantly with the estimated fetal weight.

Descriptors: Pregnancy, twin; Ultrassonography; Umbilical cord/ultrasonography; Umbilical arteries/ultrasonography; Umbilical veins/ultrasonography; Wharton jelly/ultrasonography; Fetal weight; Ultrasonography, prenatal.

1 INTRODUÇÃO

A Obstetrícia tem como peculiaridade diferencial e complicadora, em relação às demais especialidades médicas, o fato de fornecer atendimento simultâneo a, no mínimo, dois pacientes: à gestante e ao feto. No caso de gestação múltipla, a dificuldade pode ser exacerbada na dependência do número de fetos e das comorbidades maternas, frequentemente associadas.

Gestação múltipla é o resultado do desenvolvimento de mais de um zigoto ou da divisão de um mesmo zigoto dentro do organismo materno, independente do número final de neonatos. Estes zigotos podem ser frutos de um ou mais óvulos[1] e sua classificação ocorre na dependência de dois fatores: corionicidade[2] e zigoticidade[1].

Após 1970, houve um aumento na frequência de gestações múltiplas, de modo que, principalmente, nas últimas duas décadas, diversos países vivenciaram essa nova realidade[3-5]. Nos Estados Unidos da América, um levantamento estatístico realizado no “The United States Department of Health Report” (Martin and Park, 1999) mostram dados alarmantes, de modo que entre 1980 e 1997, o nascimento de gêmeos aumentou em 52%; trigêmeos 142%; quadrigêmeos 123%; e quíntuplos 98%. No Brasil, segundo o DATASUS, os dados mais recentes disponíveis mostram que em 2010 as gestações gemelares corresponderam a 1,92% das gestações de todo território nacional[6].

A ocorrência da gestação múltipla está relacionada a fatores como a idade materna avançada, hereditariedade, utilização de agentes indutores da ovulação e a introdução de técnicas de reprodução assistida[7, 8] de modo que, quanto maior o número de fetos, maior incidência de complicações

associadas, abrindo-se um significativo leque de desfechos adversos obstétricos, neonatais, financeiros, emocionais e sociais consequentes à gestação múltipla[4, 8].

Notoriamente, as gestações gemelares estão associadas à maior morbidade materno-fetal. Assim, quando comparadas às gestações com feto único, as pacientes com gestação múltipla costumam apresentar maior número de internações para tratamento clínico e estão sujeitas a um maior risco para desenvolverem complicações no período gravídico-puerperal como pré-eclâmpsia, anomalias na placenta e no cordão umbilical, restrição de crescimento fetal, malformação fetal, rotura prematura de membranas e morte materna[9-12].

A mortalidade perinatal nestes casos também está bastante aumentada, chegando a ser 10 vezes maior do que em gestações simples; e, para qualquer semana de gestação, a gemelidade está associada ao aumento no risco de óbito fetal e neonatal[13].

Relatórios globais indicam que nascimentos de gestação múltipla contribuem com 10% de toda mortalidade perinatal[14]. Este fato está diretamente relacionado à prematuridade[3, 4, 15] e intimamente ligado a suas complicações como o aumento da incidência de desconforto respiratório do recém-nascido, a retinopatia da prematuridade, a enterocolite necrotizante e as hemorragias intraventriculares[16].

Embora a ultrassonografia diagnóstica venha sendo utilizada desde 1957[17], através de um procedimento nada prático e que produzia imagens

de baixa qualidade e resolução, foi principalmente nas últimas três décadas que, de fato, revolucionou a medicina, estreitando ainda mais a relação feto-obstetra pela possibilidade de poder explorar e observar com riqueza de detalhes o desenvolvimento físico e funcional fetal, considerando-o um verdadeiro paciente.

Vários estudos foram realizados, objetivando detectar cada vez mais precocemente os distúrbios do crescimento fetal, desde os primórdios da utilização da ultrassonografia em obstetrícia, pois, preocupavam-se, os diferentes pesquisadores, em descobrir parâmetros cada vez mais eficazes e precoces da detecção desta entidade mórbida[18-21].

Assim, após algumas décadas de uso do método ultrassonográfico, diversos parâmetros e medidas se encontram disponíveis, muitas vezes na tentativa e objetivo de detectar, o mais precocemente possível, a alterações no crescimento intrauterino[22-25]. Podemos citar:

- diâmetro biparietal;
- diâmetro occipto-frontal;
- diâmetro transverso do cerebelo;
- comprimento de ossos longos;
- comprimento do(s) pé (s);
- circunferência craniana;
- circunferência abdominal;
- circunferência da coxa;

- distância inter-orbitária (externa e interna);
- relação circunferência craniana x circunferência abdominal;
- relação circunferência abdominal x comprimento do fêmur;
- relação comprimento do fêmur x circunferência da coxa;
- Dopplervelocimetria das artérias umbilicais;
- Dopplervelocimetria das artérias uterinas;
- Dopplervelocimetria das artérias cerebrais;
- Dopplervelocimetria venosa.

Contudo, habitualmente, a análise ultrassonográfica do crescimento e a estimativa do peso fetal são realizadas utilizando-se os clássicos parâmetros biométricos fetais estudados por Hadlock et al.[26], caracterizados pela avaliação do diâmetro biparietal (DBP), circunferência cefálica (CC), circunferência abdominal (CA) e comprimento do fêmur (CF). Enquanto o cordão umbilical, por sua vez, tradicionalmente tem sua avaliação restrita à contagem do número de vasos e ao estudo dopplervelocimétrico do fluxo sanguíneo, quando necessário[27, 28].

Entretanto, estudos observacionais e investigações a respeito da microscopia, fisiologia e anatomia deste funículo tem demonstrado que sua análise merece maior atenção, devido sua relação com o desenvolvimento fetal e os desfechos perinatais[29-35].

A evolução tecnológica dos aparelhos ultrassonográficos trouxe com ela a melhoria das imagens e a possibilidade de melhores investigações a respeito do desenvolvimento do cordão umbilical ainda durante a vida fetal.

Desde então, normogramas relacionados a esse funículo e suas estruturas foram construídos[36-38] e também relacionadas aos desfechos perinatais[39-41]. Dessa forma, sabe-se, hoje, que o cordão umbilical, pode prestar importantes informações quanto à evolução da gravidez por meio da avaliação de sua espessura, em especial no que concerne ao crescimento fetal.

Apesar de exigir um maior treinamento ultrassonográfico do examinador, em gestações gemelares, os estudos relacionados a essa importante estrutura ainda são escassos e até o presente momento não dispomos, por exemplo, de uma curva de normalidade da área de secção transversa do cordão umbilical; e, tampouco, comparações dessa área com os parâmetros clássicos de biometria, peso ou mesmo a predição de prognóstico fetal através de sua análise.

Embora a mortalidade perinatal relacionada à gestação múltipla tenha diminuído nos últimos anos, muito provavelmente devido ao surgimento de novos fármacos e ao avanço do arsenal tecnológico nas Unidades de Terapias Intensivas Neonatais, para o obstetra, ainda é oportuna a realização de estudos relacionados ao desenvolvimento do cordão umbilical, uma vez que suas alterações costumam estar relacionadas aos desfechos perinatais ruins.

Ainda, considerando-se que o Setor de Gestações Múltiplas da Clinica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo apresenta grande fluxo de pacientes, propusemos elaborar uma curva de normalidade para a área de secção transversa do cordão e vasos umbilicais em gestação gemelar dicoriônica na tentativa de proporcionar bases para a predição de condições fetais adversas.

2 PROPOSIÇÃO

O presente estudo, envolvendo gestações gemelares dicoriônicas, não complicadas, teve por objetivos:

- Determinar os valores de referência da área de secção transversa do cordão umbilical, e de seus componentes, em função da idade gestacional;

- Examinar a correlação da área de secção transversa do cordão umbilical com o peso fetal estimado.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO DO CORDÃO UMBILICAL

Derivado do saco vitelino, do pedículo do embrião e do âmnio (figura 1), o desenvolvimento do cordão umbilical e de seus elementos habitualmente ocorre entre 13 e 38 dias após a concepção[42, 43].

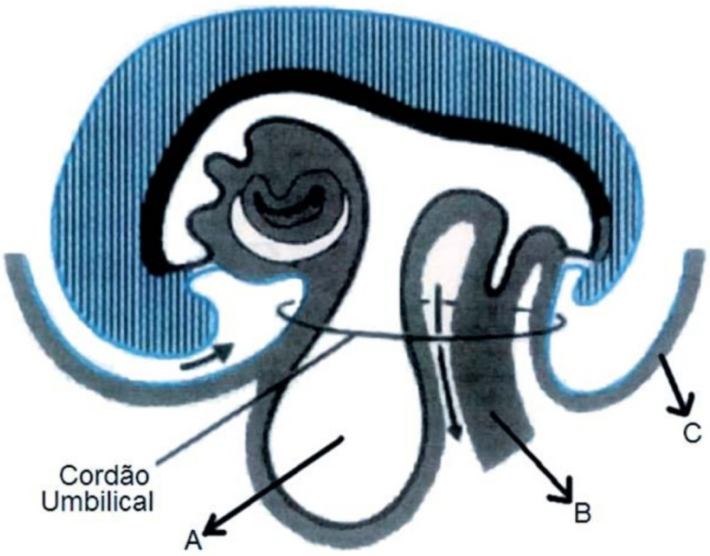


Figura 1 – Formação do cordão umbilical. (A) Saco vitelino; (B) Pedículo embrionário; (C) Âmnio. Fonte: Modificado de Moore & Persaud (1993)

No início, além das duas artérias e uma veia, o cordão também é composto pelo ducto vitelino e seus vasos (artérias e veias vitelinas), que normalmente regridem no final do terceiro mês[44] (figura 2).

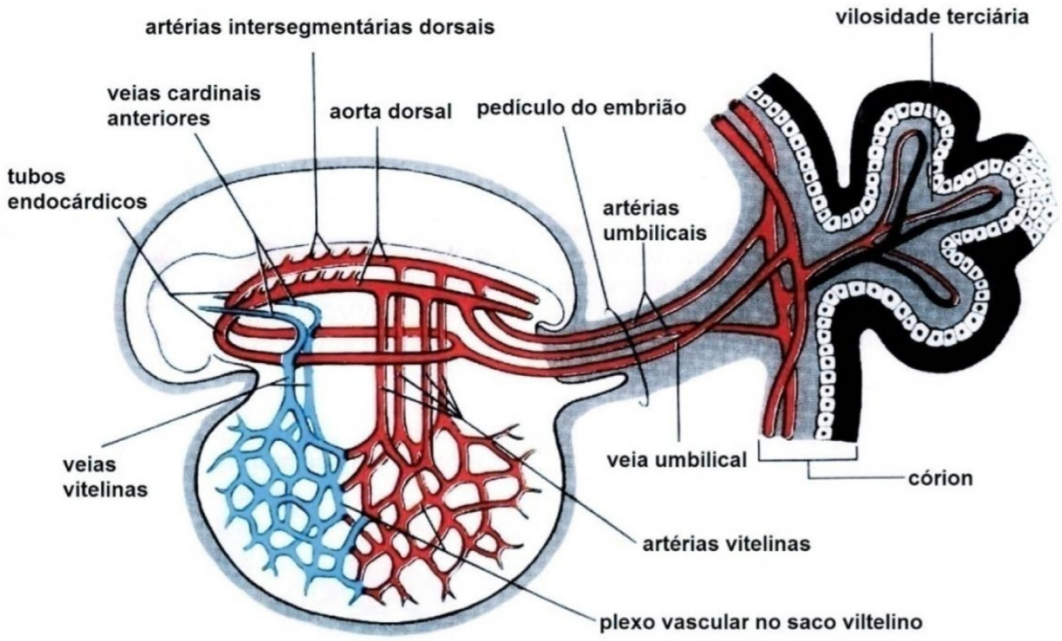


Figura 2 – Diagrama do sistema cardiovascular primitivo em embrião com aproximadamente 20 dias. Nota-se o pedículo embrionário composto pelas duas artérias umbilicais e pela veia umbilical, que se divide em direita e esquerda no interior do embrião. No saco vitelino são observadas as artérias e veias vitelinas.
Fonte: Modificado de Moore & Persaud (1993)

No 13º dia pós-concepção, com o embrião apresentando aproximadamente 2,9 mm, as artérias umbilicais originárias das artérias ilíacas comuns direita e esquerda, entram no pedículo embrionário, unem-se formando um plexo angiogênico associado ao alantoide. Próximo ao embrião, em seu pedículo, a veia umbilical única se divide em veias direita e esquerda (Figura 3.1). Com o embrião de aproximadamente 3,4mm, as artérias umbilicais formam uma única artéria (Figura 3.2); e com 5,0mm, o pedículo embrionário já contém duas artérias umbilicais e uma veia (Figura

3.3). Por fim, a partir de 7,0mm, o cordão umbilical contém duas artérias e uma veia umbilical (originalmente esquerda), enquanto da outra veia ficam apenas remanescentes (Figura 3.4).

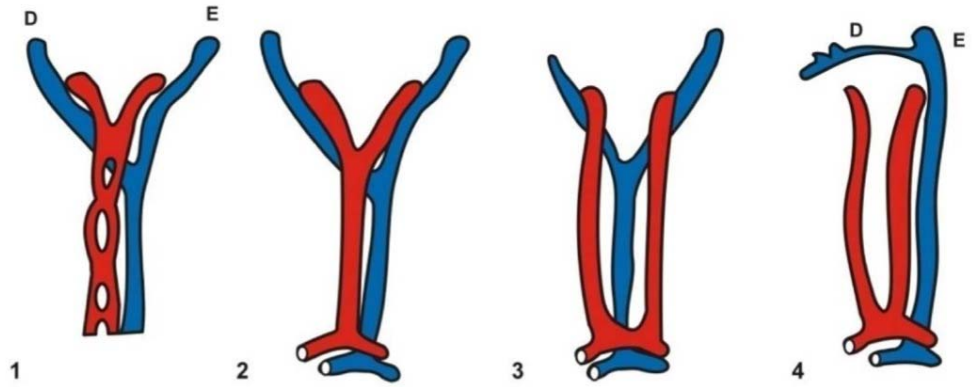


Figura 3 – Desenvolvimento embriológico normal das artérias (vermelho) e veias umbilicais (azul).
Fonte: Modificado de Monie (1970)

Exclusivo dos mamíferos, este anexo é responsável por conectar o desenvolvimento embrionário/fetal à placenta, permitindo a condução de sangue rico em nutrientes e oxigênio através da veia umbilical; enquanto, metabólitos e sangue com baixo teor de oxigênio são transportados através das artérias umbilicais[45]. Caracteristicamente, este sangue possui a mesma potencialidade daquele encontrado na medula óssea, pois é rico em células-tronco maduras, eficazes no tratamento de doenças autoimunes, estruturais e do metabolismo.

O funículo apresenta um crescimento linear (e não exponencial) até o final do segundo trimestre[46], podendo atingir cerca de 60 cm de comprimento (variação: 22 – 130 cm)[47] e diâmetro variando de 1 a 2 cm ao longo de sua extensão, sendo mais “fino” quanto mais próximo à inserção placentária[42].

3.2 HISTOLOGIA DO CORDÃO UMBILICAL

A geleia de Wharton, caracterizada por ser um tecido conjuntivo mucóide, que une e protege os vasos umbilicais de torções e compressões externas durante a gravidez e o parto (figura 4), é composta por fibras colágenas formadoras de uma rede de cavidades interconectadas e espaços perivasculares nos quais se depositam o ácido hialurônico, proteoglicanos dissulfetos, metabólitos e proteínas plasmáticas[48]. Ultra-estruturalmente, em estudo imunohistoquímico, verifica-se a presença de células com características de fibroblastos e de células musculares lisas, descritas como “miofibroblastos” por Takechi et al.[49], sendo capazes de atuar tanto na fibrogênese quanto na contração celular.

As artérias umbilicais possuem túnica muscular robusta, no meio da qual são visibilizadas algumas pequenas fibras elásticas e colágenas, orientadas em disposição helicoidal, em pelo menos três terços da camada média[50].

A veia umbilical, por sua vez, apresenta uma camada muscular mais fina quando comparada com a artéria umbilical, sendo, contudo, possuidora de componente elástico mais desenvolvido[50].

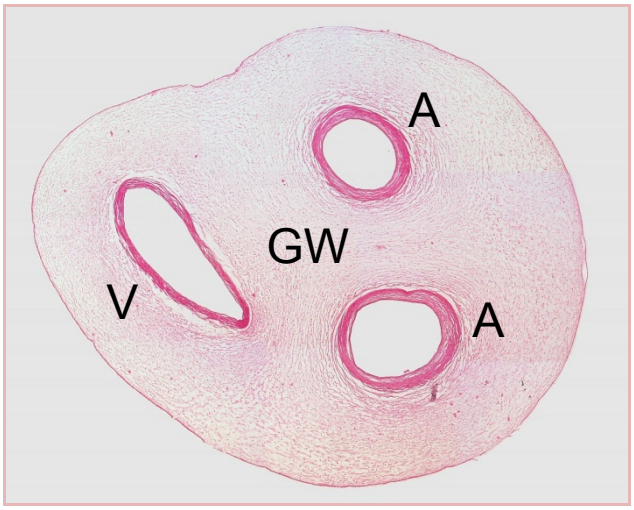


Figura 4 – Secção transversa do cordão umbilical por técnica de coloração hematoxilina e eosina, revelando duas artérias (A) e uma veia (V), envoltas pela geleia de Wharton (GW).
Fonte: www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140

3.3 NOMOGRAMAS DO CORDÃO UMBILICAL

Segundo Nyberg e Finberg[51], o cordão umbilical pode ser visibilizado à ultrassonografia bidimensional a partir da 8ª semana devido ao líquido amniótico que o envolve. Já em estudos realizados com ultrassom tridimensional, Bonilla-Musoles et al.[52] descrevem que o mesmo pode ser identificado, mais precocemente, a partir da 6ª semana de gestação.

Nas últimas décadas, novos trabalhos relacionados à melhor caracterização do cordão umbilical surgiram de modo que, muitos deles, provavelmente foram instigados pelos diversos relatos de caso existentes na literatura e também estimulados pela necessidade de melhor predizer o crescimento fetal e os desfechos perinatais.

Em gestação única, uma variedade de nomogramas para avaliação ultrassonográfica do diâmetro e/ou área do cordão umbilical e de seus componentes, durante a gestação, já foram desenvolvidos[36-38, 53-56].

Weissman et al.[54], no ano de 1994, em estudo ultrassonográfico realizado com 368 fetos provenientes de gestações normais, foram os pioneiros a quantificar a geleia de Wharton e também a estabelecer valores de referência para o diâmetro do cordão e vasos umbilicais durante a gestação, sugerindo uma nova medida biométrica diretamente relacionada ao crescimento fetal.

Alguns anos mais tarde, os mesmos autores, em avaliação ultrassonográfica do diâmetro em cordão umbilical de fetos oriundos de gestantes diabéticas, concluíram que esses fetos apresentam cordões umbilicais mais espessos do que os fetos de gestantes consideradas eutróficas devido ao aumento da área de geleia de Wharton nele existente[57].

Coube, entretanto, a Raio et al.[36], descreverem a primeira curva de normalidade para a área de secção transversa do cordão umbilical (ASTCU) em gestação de baixo risco. Nesse estudo prospectivo e transversal, 557 fetos com idade gestacional variando de 10 a 42 semanas foram analisados ultrassonograficamente e a seguinte equação foi obtida por regressão polinominal: $y = 91,6 - 3,3x + 0,03x^2 - 0,00007x^3$; na qual "y" se refere ASTCU e "x" à idade gestacional – figura 5. Outros resultados estatisticamente significantes ($p<0,01$) também foram apresentados nesse estudo ao demonstrarem forte correlação das medidas do cordão umbilical com os parâmetros antropométricos fetais e peso ao nascer.

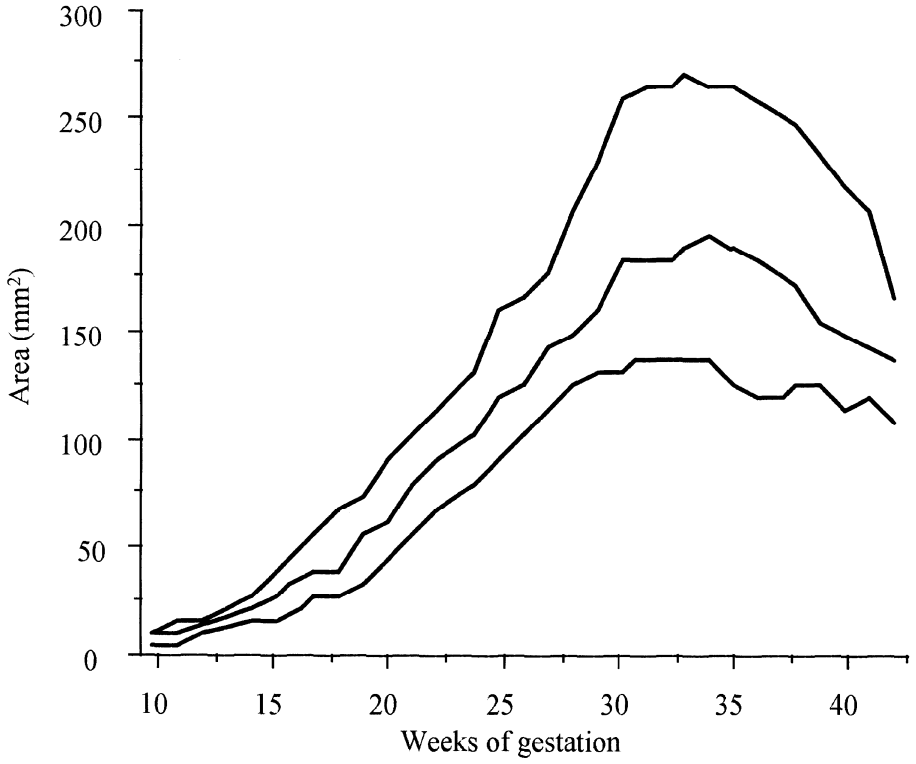


Figura 5 – Área de secção transversa do cordão umbilical de acordo com a idade gestacional. As linhas representam os percentis 10, 50 e 90.
Fonte: Raio et al. (1999).

Vasques et al.[55], ao avaliarem ultrassonograficamente 545 fetos eutróficos, provenientes de gestação única, com idade gestacional compreendida entre 20 e 40 semanas, também descreveram uma curva de normalidade para a área de secção transversa do cordão umbilical ASTCU(y), em função da idade gestacional(x), obtida por análise de regressão polinomial: $y = -532{,}27 + 44{,}358x - 0{,}655x^2$; representado graficamente na figura 6. Nesse mesmo estudo, os resultados obtidos para a ASTCU também apresentaram alta correlação com parâmetros antropométricos fetais e peso fetal estimado. Com esses resultados, os autores sugerem que a análise da ASTCU deve ser incorporada nos exames ultrassonográficos de rotina, uma vez que este se constitui em parâmetro adicional para a verificação do crescimento fetal e predição da restrição do crescimento intrauterino em gestações únicas.

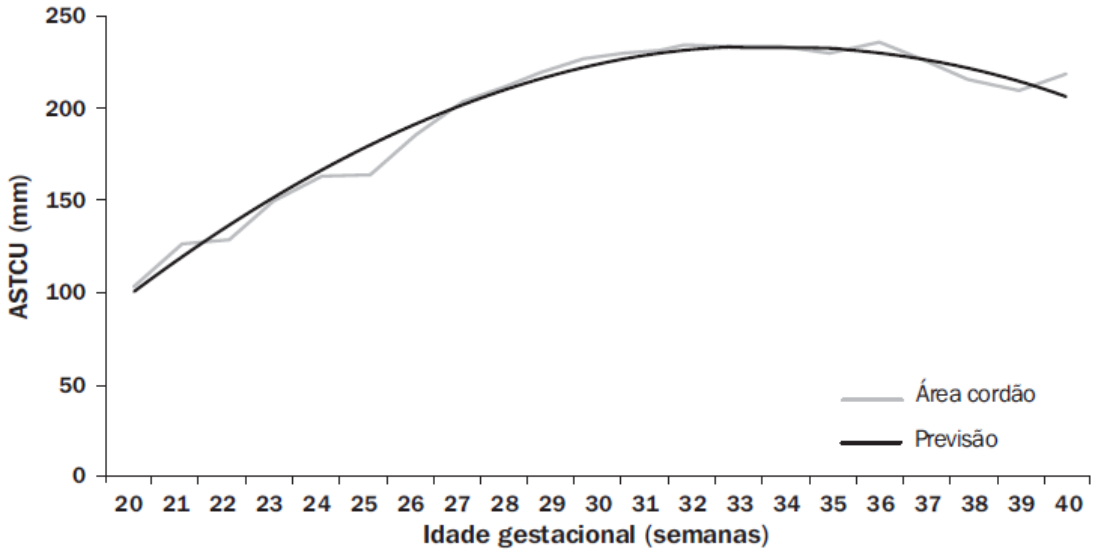


Figura 6 – Curva de normalidade da área de secção transversa do cordão umbilical de acordo com a idade gestacional (valores encontrados e previstos).
Fonte: Vasques et al. (2003).

Togni et al.[37], em estudo ultrassonográfico, prospectivo e transversal, realizado em 312 fetos com idade gestacional compreendida entre 24 a 39 semanas, estabeleceram intervalos de referência para as áreas de secção transversa dos componentes do cordão umbilical: artéria, veia e geleia de Wharton. Descrevendo-os como importante "ferramenta" de avaliação do crescimento fetal. Posteriormente, os mesmos autores também descreveram intervalos de referência para a ASTCU na gestação[53], encontrando correlação estatística positiva e significativa ($p<0,001$) deste parâmetro ultrassonográfico com a idade gestacional. A análise de regressão polinomial da ASTCU(y), em função da idade gestacional(x) foi: $y = – 673,128 + 51,279x – 0,732x^2$; conforme ilustra a figura 7.

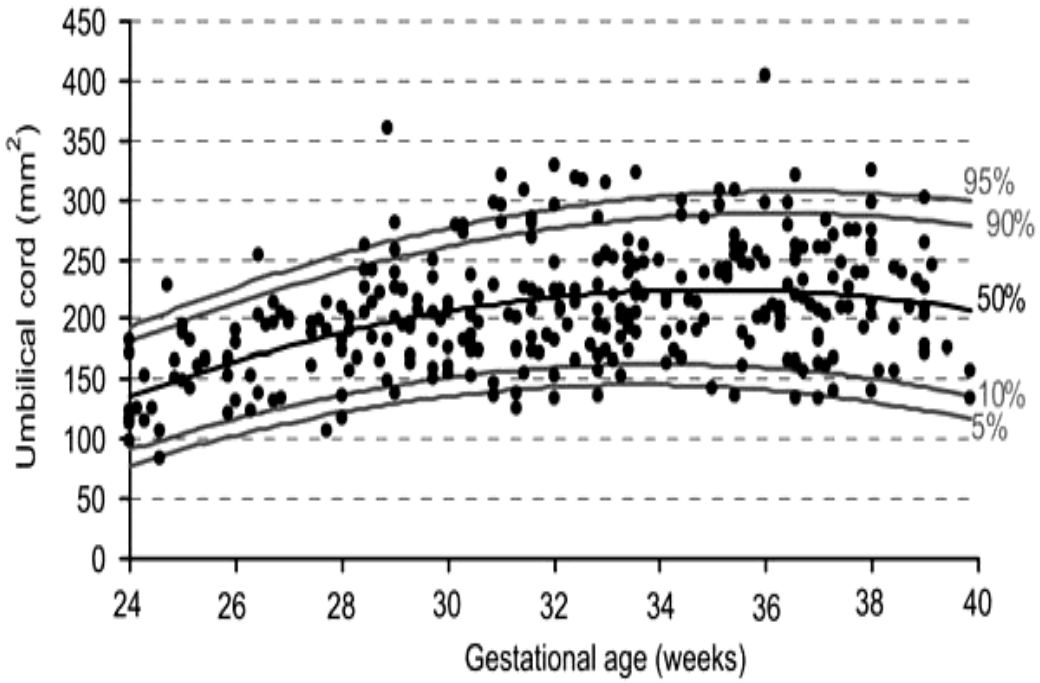


Figura 7 – Intervalos de referência para a área de secção transversa do cordão umbilical de acordo com a idade gestacional. Fonte: Togni et al. (2007).

Barbieri et al.[38], no mais amplo estudo prospectivo e transversal realizado até o momento (n = 2.310), avaliaram os componentes do cordão umbilical em gestações de baixo risco com idade gestacional entre 12 e 40 semanas. Os autores concluíram que ao longo da gestação há um aumento linear na área do cordão umbilical e no diâmetro dos vasos umbilicais (artéria e veia) até aproximadamente a 32ª semana de gestação, atingindo um platô em torno da 34ª semana e se mantendo praticamente constante até o final da gravidez. Através de análise estatística por regressão polinomial, obtiveram para ASTCU de acordo com a idade gestacional(IG): $\log(ASTCU) = -1{,}417 + 0{,}3026(IG) - 0{,}008(IG)^2 + 0{,}000007(IG)^3$; com grau de ajustamento (R^2) de 0,89 – ilustrado na figura 8.

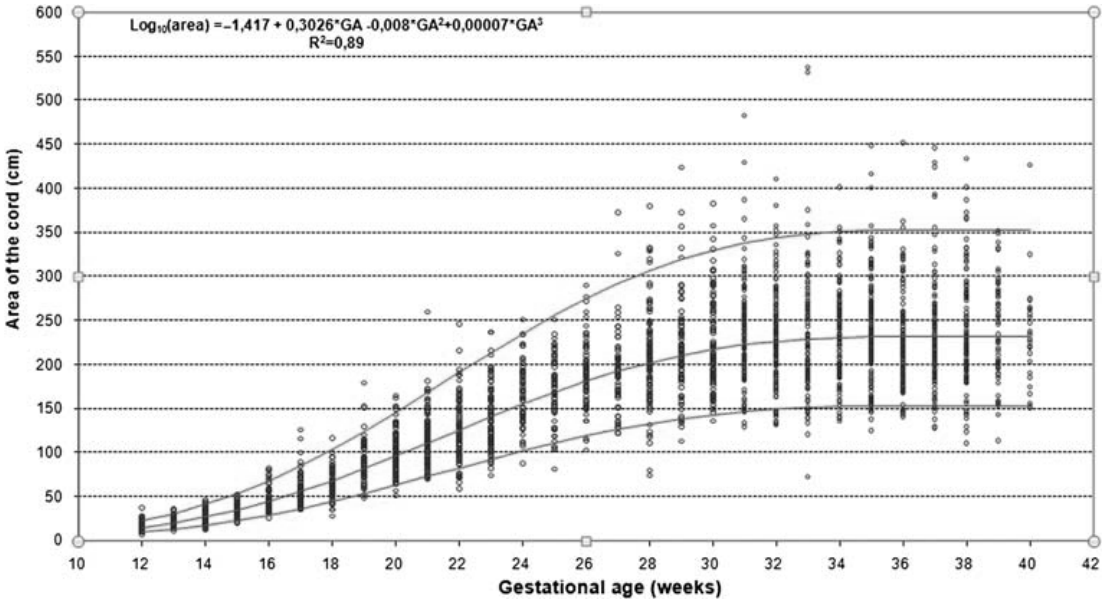


Figura 8 – Medidas das áreas de secção transversa do cordão umbilical de acordo com a idade gestacional, plotadas nas curvas estimadas para os percentis 10, 50 e 90. Fonte: Barbieri et al. (2012).

Após o desenvolvimento de curvas de referência para a área de secção transversa do cordão umbilical, e de seus componentes, diversos autores puderam, através destes estudos, correlacionar e/ou predizer, ultrassonograficamente, os desfechos perinatais adversos.

3.4 AVALIAÇÕES DO CORDÃO UMBILICAL EM GESTAÇÕES ÚNICAS E DESFECHOS MATERNO-FETAIS ASSOCIADOS

Modificações na espessura do cordão umbilical habitualmente estão diretamente relacionadas às alterações na quantidade da geleia de Wharton. Estas alterações, que ocorrem devido às várias condições adversas da gestação, podem ser distribuídas em dois grupos: “alterações formadoras de cordões finos” e “alterações formadoras de cordões grossos”. No primeiro caso, são observadas com maior frequência nas síndromes hipertensivas[58, 59], no tabagismo[59], no pós-datismo com presença de oligoâmnio[60], nos fetos abaixo do percentil 10 para a idade gestacional[30, 61-63] e, muitas das vezes, nos casos de sofrimento fetal durante o trabalho de parto[39]; já no segundo grupo, encontra-se, principalmente o *diabetes mellitus[57]*.

Gebrane-Younes et al[64]. demonstraram a presença de células na geleia de Wharton com características semelhantes às células musculares lisas, capazes de participar na regulação do fluxo sanguíneo do cordão umbilical através de sua contratilidade.

Bruch et al.[30], em análise histopatológica da secção transversa de trechos do cordão umbilical, por meio de microscopia eletrônica, encontraram estreita relação entre a diminuição da quantidade de geleia de Wharton e do lúmen de todos os vasos umbilicais nos fetos que apresentaram restrição de crescimento intrauterino (RCIU) e, ao exame ultrassonográfico, alterações dopplervelocimétricas do fluxo sanguíneo. Outros autores verificaram diminuição do fluxo sanguíneo na veia umbilical nos casos em que diagnosticaram fetos com cordões umbilicais finos e RCIU[65-67].

Blanco et al.[50], por meio da análise histopatológica realizada em cordões umbilicais oriundos de gestações associadas a síndromes hipertensivas, demonstraram em cortes transversais de 5 mm, obtidos 2cm próximo à placenta, que há um número aumentado de microlesões nesses funículos. Os autores descrevem lesões perivasculares, sítios de tromboses e até hemorragias na geleia de Wharton, culminando com a diminuição do lúmen das artérias e veias umbilicais.

Há muitos anos, estudos correlacionando alterações na espessura ou na função do cordão umbilical às condições maternas e/ou fetais adversas já são descritos na literatura, sobretudo, na forma de relatos de casos[57, 58, 68-70].

Bergman et al.[68], descrevem um caso de morte fetal associada à degeneração mucóide do cordão umbilical. Inicialmente Leveno et al.[71] e, posteriormente, Silver et al.[60], correlacionaram a presença de oligoâmnio e

cordão umbilical de espessura fina à maior incidência de compressão do mesmo, obtendo resultados perinatais ruins em gestações prolongadas.

Em estudo perinatal, Naeye[72] relata a correlação existente entre cordões umbilicais “finos” e fatores de risco para restrição do crescimento fetal entre outros.

Qureshi e Jacques[73] estudaram a diminuição segmentar da espessura dos vasos umbilicais, concluindo que esta alteração pode relacionar-se às anomalias congênitas e problemas perinatais, correlacionando a ocorrência de cordões de pequena espessura com restrição do crescimento intrauterino, sofrimento fetal agudo e até mesmo óbito fetal.

Gill e Jarjoura[74] ao estudarem cortes congelados da área de secção transversa do cordão umbilical encontraram correlação positiva entre a área da geleia de Wharton e o peso fetal ao nascimento. Bruch et al.[30], por meio de análises de microscopia eletrônica, também constataram menor quantidade de geleia de Wharton no cordão umbilical de fetos com restrição de crescimento, quando comparado a fetos eutróficos.

Cromi et al.[41] ao avaliarem, ultrassonograficamente, 1.026 fetos, provenientes de gestação única, com idade gestacional acima de 34 semanas, demonstraram que a análise da área de secção transversa do cordão umbilical quando associada à circunferência abdominal pode predizer 100% dos casos de macrossomia fetal.

Em contrapartida, no lado oposto da curva de crescimento fetal, Ghezzi et al.[75] encontraram resultados perinatais desfavoráveis (necessidade de cuidados intensivos e morte neonatal) nos fetos com área de secção transversa da veia umbilical abaixo do percentil 10; sendo que resultados semelhantes foram relatados por Goynumer et al.[76], ao avaliarem cordões umbilicais com espessura abaixo do percentil 5 para a idade gestacional. Mais recentemente, Tahmasebi e Alighanbari[77] afirmam que a espessura do cordão umbilical anormalmente fina está correlacionada com o baixo peso ao nascer e a presença de mecônio na segunda metade da gestação.

Portanto, vemos que, em gestações com feto único, o cordão umbilical é uma estrutura dinâmica, com morfologia influenciada por vários fatores e que sua análise pode prestar valiosas informações relacionadas à evolução da gestação e à predição dos desfechos perinatais.

3.5 AVALIAÇÕES DO CORDÃO UMBILICAL EM GESTAÇÕES GEMELARES E DESFECHOS MATERNO-FETAIS ASSOCIADOS

Ao contrário do que ocorre nas gestações únicas, em gestações gemelares são poucos os estudos disponíveis na literatura a respeito de cordões umbilicais. Talvez este fato esteja relacionado à maior dificuldade técnica na realização do exame ultrassonográfico e também à diversidade de assuntos ainda a serem explorados nestas gestações.

Hyrtl[78] relata em sua avaliação pós-natal não ter encontrado diferença significativa nos cordões umbilicais de gestações gemelares quando comparados aos de gestações únicas. Por outro lado, Edmonds[79] observou que os cordões umbilicais em gemelares tendem a ser mais curtos e mais espiralados do que em fetos provenientes de gestações únicas. De qualquer modo, a incidência de artéria umbilical única[80] e de inserção velamentosa do cordão umbilical[81, 82] é maior nas gestações gemelares do que nas gestações únicas.

Cromi et al.[83] ao examinarem 21 gestações gemelares monocoriônicas com diagnóstico de Síndrome de Transfusão Feto-Fetal, encontraram importantes alterações ecográficas nos cordões umbilicais destes fetos. Os autores descrevem que a área de secção transversa do cordão umbilical encontrada nos fetos denominados “receptores” foi significativamente maior do que a de seus respectivos “doadores”, atribuindo essa diferença, principalmente, à maior quantidade de geleia de Wharton e ao maior diâmetro da veia umbilical no primeiro grupo. Ainda, quando as ASTCU destes fetos foram comparadas com os intervalos de referências para gestações únicas não complicadas, segundo Raio et al.[40], os fetos considerados “receptores” prevaleceram acima do Percentil 90; enquanto os “doadores”, abaixo do percentil 10 para a idade gestacional – figura 9.

Ainda, outra característica importante, descrita neste trabalho por esses autores, foi o fato de que houve maior prevalência de hipoespiralamento do cordão umbilical nos fetos “doadores”; enquanto que, nos fetos “receptores”, prevaleceram os cordões umbilicais hiperespiralados.

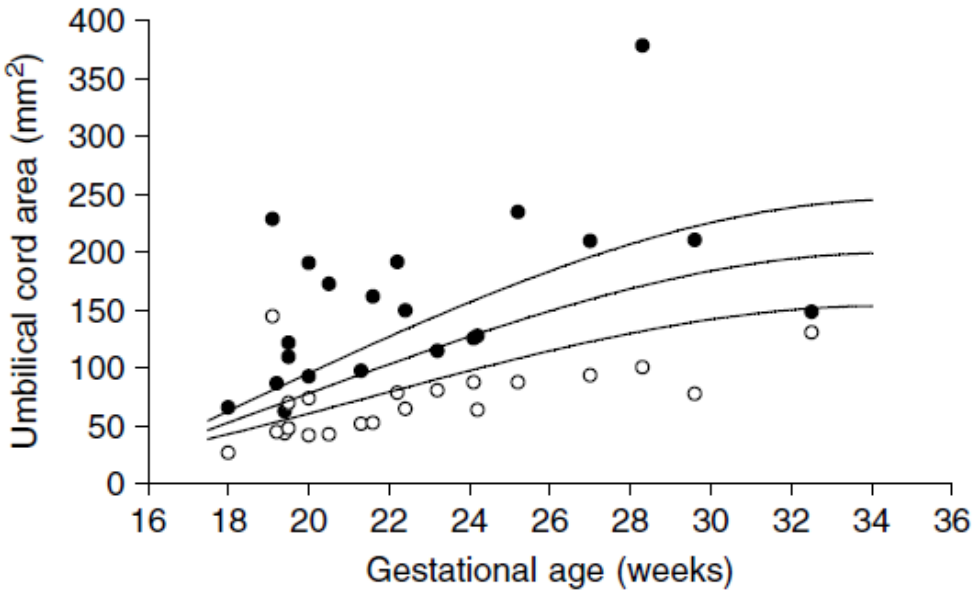


Figura 9 – Áreas de secção transversa do cordão umbilical de fetos relacionados à Síndrome do Transfusor-Transfundido plotadas nos intervalos de referência segundo Raio et al. (2002). As Linhas representam os percentis 10, 50 e 90.

(• = receptor; ◦ = doador).
Fonte: Cromi et al. (2005).

Assim, percebe-se que, apesar de existirem estudos sobre gestações gemelares e sua arquitetura placentária, ainda são raras as investigações direcionadas para cordão umbilical e seus componentes.

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

Após aprovação da pesquisa pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) (Anexo A), realizou-se estudo prospectivo e observacional no Setor de Gestações Múltiplas da Clínica Obstétrica desta Instituição.

4.1 CASUÍSTICA

Gestantes encaminhadas pelo serviço de pré-natal para realização de exames ultrassonográficos na Clínica Obstétrica do HCFMUSP, caso preenchessem os critérios de inclusão, eram convidadas a participar do estudo, que se iniciava com a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Protocolo de Pesquisa (Anexo B).

4.1.1 Seleção das pacientes

Critérios de inclusão

- gestação gemelar dicoriônica, estabelecida por exame ultrassonográfico;
- ambos os fetos vivos;
- Idade gestacional compreendida entre 18 e 22 semanas;
- Membranas amnióticas íntegras;
- Exame morfológico de segundo trimestre dentro da normalidade.
- Ausência de doença materna;

Critérios de exclusão

- Vontade materna de abandonar a participação no projeto;
- Diagnóstico pré-natal de doenças ou complicações maternas capazes de comprometer o crescimento e/ou desenvolvimento fetal, tais como diabetes mellitus gestacional (DMG), doença hipertensiva específica da gestação (DHEG) ou doenças infectocontagiosas tais como toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, sífilis ou HIV;
- Óbito fetal;
- Diagnóstico pré ou pós-natal de malformações estruturais, anomalia cromossômica ou gênica de pelo menos um dos gêmeos;
- Artéria umbilical única;
- Insuficiência placentária;
- Gestações em que pelo menos um dos fetos apresentou menos de 3 avaliações seriadas;
- Desfecho pós-natal desconhecido;

4.2 MÉTODO

4.2.1 Seguimento pré-natal

O acompanhamento obstétrico de todas as gestantes no presente estudo foi realizado no Setor de Gestações Múltiplas da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, segundo protocolo específico próprio[9]. Como parte do trabalho multidisciplinar, a estas pacientes eram oferecidas, quando necessário, avaliações e seguimento psicológico, nutricional e de enfermagem para os cuidados com o recém-nascido e puerpério.

4.2.2 Determinação da corionicidade

Nos casos em que se realizou exame ultrassonográfico durante o primeiro trimestre da gestação, a determinação da corionicidade e amnionicidade seguiu as recomendações já estabelecidas na literatura[84]. Assim, temos que, pela avaliação transvaginal, até a 9ª semana de idade gestacional, gestações dicoriônicas foram definidas pela visualização de dois sacos gestacionais e presença de septo espesso entre os mesmo. Após essa idade gestacional, essas gestações foram caracterizadas pela visibilização do sinal do lâmbda, correspondente à projeção do componente coriônico entre as membranas amnióticas e identificadas na base da inserção placentária.

Após o primeiro trimestre de gestação, a classificação, segundo a corionicidade, dependeu de achados como a persistência do sinal do lâmbda, identificação de fetos com sexos discordantes ou da presença de placentas inseridas em sítios distintos na cavidade uterina.

Nos casos em que o parto ocorreu no HCFMUSP, o relatório anátomo patológico da(s) placenta(s) também foi utilizado para confirmar a corionicidade.

4.2.3 Determinação da idade gestacional

A idade gestacional foi determinada pelo tempo de amenorréia, sempre confirmada pelo exame ultrassonográfico mais precoce, no qual se evidenciavam características de gestação viável.

No primeiro trimestre, o parâmetro ultrassonográfico utilizado para o cálculo da idade gestacional foi a medida do comprimento cabeça-nádega embrionário ou fetal, em corte sagital estrito. Nesse caso, a datação ultrassonográfica foi realizada, quando a diferença entre a idade gestacional calculada pela DUM e a realizada por meio da ultrassonografia foi maior do que sete dias[85].

Para as gestações em que a avaliação ultrassonográfica do primeiro trimestre não era disponível, a estimativa da idade gestacional foi baseada no exame mais precoce de segundo trimestre, a partir da média aritmética das estimativas obtidas dos clássicos parâmetros biométricos no maior feto: diâmetro biparietal, circunferência cefálica, circunferência abdominal e comprimento femural[86]. Desse modo, quando a diferença entre a estimativa menstrual e ultrassonográfica foi superior a 10 dias, considerou-se a última para determinação da idade gestacional.

4.2.4 Aparelhos utilizados

Todos os exames foram realizados com aparelhos Voluson 730 pro e expert (General Eletric, Estados Unidos da América), com transdutor multifrequencial de 5 MHz, nos exames endovaginais; e, transdutor convexo de 3,5 MHz, nos exames abdominais.

4.2.5 Exame ultrassonográfico

Na primeira avaliação ultrassonográfica realizada na Instituição, os fetos foram denominado de “feto 1” e “feto 2”, de acordo com sua respectiva topografia na cavidade amniótica e em antecipação à provável ordem de nascimento. Assim, denominou-se de “feto 1” àquele que estivesse situado na porção mais inferior da cavidade uterina, em relação mais próxima com o orifício interno do colo uterino. Para auxiliar no detalhamento da posição relativa de cada um dos fetos, também foram descritas informações relacionadas à lateralidade (direito/esquerdo) e porção ocupada (superior/inferior) na cavidade uterina.

A designação adotada por “feto 1” e “feto 2” foi mantida nos exames ultrassonográficos subsequentes, sendo também auxiliada pela posição das placentas e sexos discordantes, quando possível.

Cada gestante, em “posição de Fowler”, teve seus fetos ultrassonograficamente examinados a partir de 18 semanas de idade gestacional até completar, sempre que possível, ao menos 3 avaliações seriadas com intervalo de 21 dias ou em intervalos menores, quando

necessário por motivos de pré-natal. Procurou-se, para cada feto, sempre fazer o maior número de avaliações seriadas possíveis.

4.2.6 Parâmetros ultrassonográficos

Para cada feto, em cada exame ultrassonográfico, foram obtidos rotineiramente os parâmetros: diâmetro biparietal (DBP), circunferência cefálica (CC), circunferência abdominal (CA), comprimento do fêmur (CF) e maior bolsão de líquido amniótico (MBLA). O peso fetal foi estimado segundo critérios de Hadlock et al[87].

A avaliação do volume de líquido amniótico foi realizada pela mensuração do MBLA[88]. Dessa forma, foi considerado oligoidrâmnio se MBLA < 2,0cm; e polidrâmnio se MBLA > 8,0cm.

Ainda, como parte do estudo ultrassonográfico, utilizando-se de "preset" já definido no próprio aparelho para exames de segundo e terceiro trimestre, em plano paralelo ao abdômen fetal e distando no máximo 2cm da inserção umbilical neste, fez-se obtenção e magnificação da imagem a ser estudada por meio da janela de zoom, de modo que houvesse maior nitidez possível na visualização das estruturas do cordão umbilical em corte transversal, para realização de seu armazenamento.

Uma vez com a imagem salva no próprio aparelho e, utilizando-se de seus recursos, inicialmente, através da função "review", pode-se calcular, por meio de delineamento a mão livre, as áreas de interesse, sempre na mesma sequencia para todos os exames: área de secção transversa do cordão umbilical (ASTCU), área da veia umbilical (AVU) e, por fim, área de

cada artéria umbilical (AAU1 e AAU2) – figura 10. Adotou-se o posicionamento do cáliper no bordo externo, o mais próximo possível da área ecogênica representativa da geleia de Wharton, para ASTCU; e, no bordo interno (lúmen dos vasos), para obtenção de AVU, AAU1 e AAU2.

A área da geleia de Wharton (AGW), por sua vez, foi obtida através de subtração dos valores para AAU1, AAU2 e AVU da ASTCU, ilustrado na figura 11.

Figura 10 – Imagem ultrassonográfica da área de secção transversa do cordão umbilical próximo ao abdômen fetal em gestação de 28 semanas e 5 dias, onde: 1 = Área de secção transversa do cordão umbilical; 2 = Área da veia umbilical; 3 = Área da artéria umbilical 1; e 4 = Área da artéria umbilical 2.

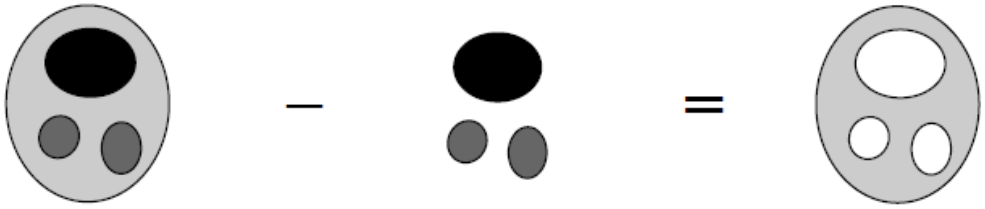


Figura 11 – Ilustração do cálculo da área da geleia de Wharton

4.2.7 Variáveis do estudo

Para a análise estatística foram consideradas as variáveis maternas, fetais e perinatais.

4.2.7.1 Variáveis maternas

- idade materna (expressa em anos);
- Raça
- número de gestações, partos e abortos.

4.2.7.2 Variáveis fetais

- idade gestacional em cada exame;
- identificação do feto, pelo maior número de parâmetros possíveis: associando-o à localização da placenta, localização em relação ao abdômen materno e ao sexo;
- localização da placenta: anterior, posterior, lateral direita ou lateral esquerda;
- diâmetro biparietal (mm);

- circunferência cefálica (mm);
- circunferência abdominal (mm);
- comprimento do fêmur (mm);
- maior bolsão de líquido amniótico (cm);
- área de secção transversa do cordão umbilical (cm^2);
- área de cada artéria umbilical (cm^2);
- área da veia umbilical (cm^2);

4.2.7.3 Variáveis perinatais

- idade gestacional no momento do parto (semanas);
- tipo de parto (vaginal; ou cesárea);
- condições ao nascer: Apgar de primeiro e de quinto minutos; intubação orotraqueal e necessidade de UTI neonatal (sim; não);
- peso ao nascimento (gramas);
- sexo do recém-nascido (masculino; feminino; indeterminado);

4.2.8 Coleta de dados

Os achados demográficos foram obtidos por meio de anamnese, enquanto, os dados maternos e perinatais foram obtidos, principalmente, por pesquisa em Programa Informatizado dos Dados da Enfermaria da Clínica Obstétrica do HCFMUSP; e, em menor quantidade, por meio de contato telefônico ou email (Anexo C).

Todos os achados ultrassonográficos relacionados ao exame obstétrico de rotina foram armazenados, prospectivamente, no Sistema Informatizado SILOG para Laudos e Armazenamento de Dados da Clínica Obstétrica HCFMUSP.

Após obtenção da imagem ultrassonográfica da ASTCU e de seus componentes, o armazenamento foi, inicialmente, realizado no próprio aparelho. Posteriormente, por meio da função “review”, estas imagens foram recuperadas, analisadas e tiveram seus valores transcritos em uma planilha destinada a cada gestante (Anexo C).

4.3 TAMANHO AMOSTRAL

Baseado nos achados de Raio et al.[36] que, em estudo prospectivo com gestações únicas, demonstraram variação da área de secção transversa normal do cordão umbilical de 49,12 a 186,65mm^2 para idades gestacionais compreendidas entre 18 e 30 semanas e variação do desvio-padrão de até 44,56 durante o mesmo intervalo gestacional; o tamanho amostral necessário para realizar a estimativa da ASTCU em gestações gemelares dicoriônicas, assumindo erro da estimativa de até 10% e com nível de significância de 5%, seria de 27 casos. Para níveis de significância de 1 e 10% o tamanho amostral necessário seria de 46 e 19 casos, respectivamente.

Assumindo que há uma perda dos casos no serviço entre 10 e 20%, por motivos variados; e que destes, somente 80% terão um desfecho

gestacional dentro da normalidade, o tamanho amostral final com base nos 27 casos passa a ser de 43 gestações gemelares dicoriônicas.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados obtidos foram, inicialmente, transcritos em uma tabela de Excel (Microsoft Corporation, EUA) e, posteriormente, analisados por meio dos programas Minitab 16 (Minitab, USA) e MLwiN versão 2.27 (Centre for Multilevel Modelling, University of Bristol, United Kingdom).

4.4.1 Transformação e normalização

Para o emprego da estatística paramétrica (normalidade da distribuição dos erros, homogeneidade das variâncias, e aditividade dos efeitos dos fatores de variação), realizou-se transformação logarítmica das variáveis denominadas por ASTCU, AVU, AAU e AGW.

4.4.2 Regressão polinomial segundo modelo hierárquico

Para cada parâmetro investigado, a melhor curva de regressão em função da idade gestacional, e seus respectivos coeficientes, foram determinados por meio de regressão polinomial: $E(Y) = \alpha + \beta \times IG + \gamma \times (IG)^2$; onde: E(Y) é a Estimativa da média da variável dependente Y; enquanto α, β e γ são constantes; e IG é a idade gestacional expressa em semanas.

Nessa etapa, foi incluída a análise segundo modelo hierárquico. Assim, levou-se em consideração a variância entre medidas obtidas em um mesmo feto, a variância entre fetos de uma mesma gestação gemelar e, por fim, a variância entre diferentes gestações.

4.4.3 Valores de referência

A partir das equações polinomiais estabelecidas para cada parâmetro, foram descritos os valores correspondentes aos percentis 5, 10, 50, 90 e 95 em cada semana gestacional estudada.

Para o cálculo dos valores correspondentes a cada percentil, empregou-se a fórmula: $\mu + Z \times \sigma$, onde μ corresponde ao valor médio estimado, Z é o valor associado à respectiva probabilidade em uma distribuição cumulativa normal padrão, e σ é o desvio-padrão observado.

4.5 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Durante o período de estudo compreendido entre 18/05/2010 a 05/06/2012, sessenta e três gestações (126 fetos) foram avaliadas à ultrassonografia, após a constatação de morfológico de segundo trimestre dentro da normalidade. Todas as pacientes apresentavam gestação gemelar dicoriônica, por concepção natural, e desprovida de qualquer doença diagnosticada até a idade gestacional em que foi inserida no estudo.

Após o desfecho gestacional, através do sistema de dados da Enfermaria da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, foi realizada análise do

histórico pré-natal e parto de todas as 63 gestantes examinadas, de modo que 19 (30,16%) gestantes foram excluídas devido os seguintes fatores:

- Diagnóstico de alguma doença na gestação – Doença Hipertensiva Específica da Gestação (10 casos); Hipertireoidismo (2 casos); *Diabetes Mellitus* Gestacional (03 casos); e infecção por HIV (01 caso);
- Não obtenção do resultado pós-natal – 01 caso.
- Um dos fetos não teve pelo menos 3 avaliações seriadas – 02 casos.

Portanto, a casuística final do estudo envolveu 44 gestações gemelares dicoriônicas acompanhadas longitudinal e prospectivamente, na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, totalizando 334 avaliações fetais.

4.5.1 Caracterização da população

Os resultados obtidos estão sumarizados na Tabela 1. A idade gestacional média na primeira avaliação ultrassonográfica ocorreu com 19,5 ± 1,3 semanas (intervalo: 18 a 22). Cada gestante foi examinada, no mínimo, 3 vezes e, no máximo, 5 vezes; com um número médio de 3,8 ± 0,7 avaliações no grupo. Ao todo, 25 fetos tiveram 4 avaliações; 07 foram avaliados 5 vezes; e 12 tiveram 3 avaliações. O intervalo médio entre as avaliações seriadas foi de 3,3 ± 0,9 semanas (intervalo: 2 a 6).

Tabela 1 – Caracterização da população em estudo: gestações gemelares dicoriônicas avaliadas no ambulatório de Medicina Fetal – HCFMUSUP 2010/2012

CARACTERÍSTICA	DESCRIÇÃO
Idade materna (anos)	28,4 ± 6,1 (17 – 44)
Raça (%)	
Branca	28 (63,6%)
Parda	16 (36,4%)
Paridade	
Primigesta	20 (45,5%)
Secundigesta	10 (22,7%)
Tercigesta	9 (20,5%)
Quartigesta	4 (9,1%)
Quintigesta	1 (2,2%)
Número de avaliações	
Feto 1	3,7 ± 0,8 (3 – 5)
Feto 2	3,9 ± 0,7 (3 – 5)
Local do parto	
HCFMUSP	38 (86,4%)
Outros hospitais	06 (13,6%)
Tipo de parto	
Vaginal	09 (20,5%)
Cesárea	35 (79,5%)
IG do parto (sem)	35,5 ± 3 (26,3 – 38,3)
Sexo do RN	
Masculino	40 (45,5%)
Feminino	48 (54,5%)
Peso do RN (g)	2326 ± 587 (830 – 3510)

RN: recém-nascido. IG: idade gestacional.

5 RESULTADOS

A população do estudo é composta por 44 gestações gemelares dicoriônicas, não complicadas, e com desfechos fetais conhecidos e dentro da normalidade para a idade gestacional do nascimento.

Para análise estatística dos dados, foram consideradas 334 avaliações ultrassonográficas fetais, realizadas entre 18 e 33 semanas de gestação, no ambulatório de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, período de 18/05/2010 a 05/06/2012.

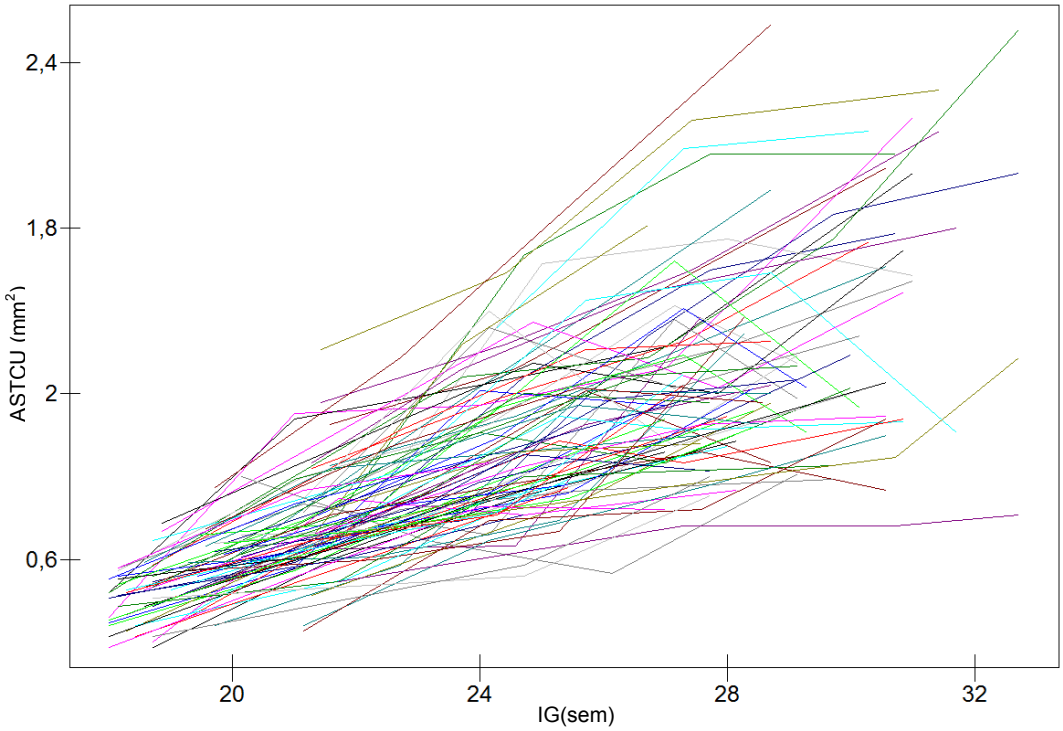
5.1 CURVAS DE REFERÊNCIA

As variações longitudinais individuais observadas para a área de secção transversa do cordão umbilical (ASTCU), área da veia umbilical (AVU), área da artéria umbilical (AAU) e área da geleia de Wharton (AGW) estão representadas nas figuras 12 – 15.

A Figura 16 representa a variação longitudinal das medidas para a relação AGW/ASTCU; enquanto a variação longitudinal a AGW em função da ASTCU está representada pela figura 17.

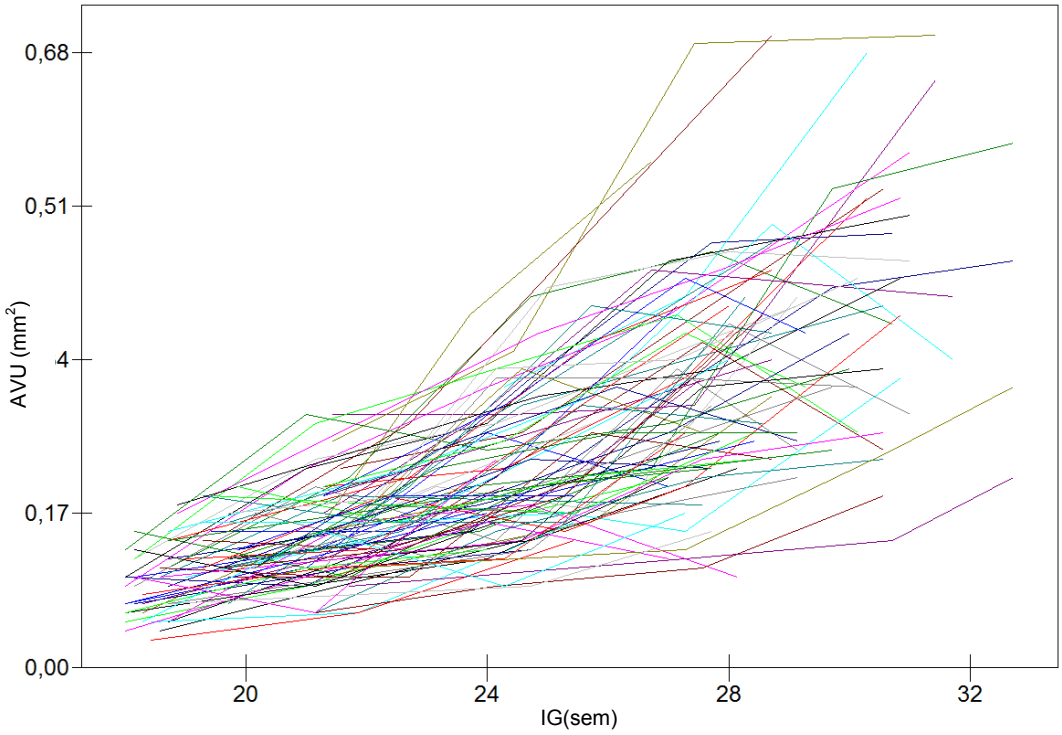
Por fim, a variação longitudinal da ASTCU em função do peso fetal estimado (PFE) esta ilustrada na figura 18.

Figura 12 – Variação longitudinal das medidas da área de secção transversa do cordão umbilical, obtidas em 88 fetos durante 334 avaliações ultrassonográficas realizadas entre 18 e 33 semanas de idade gestacional. Cada linha representa um feto.



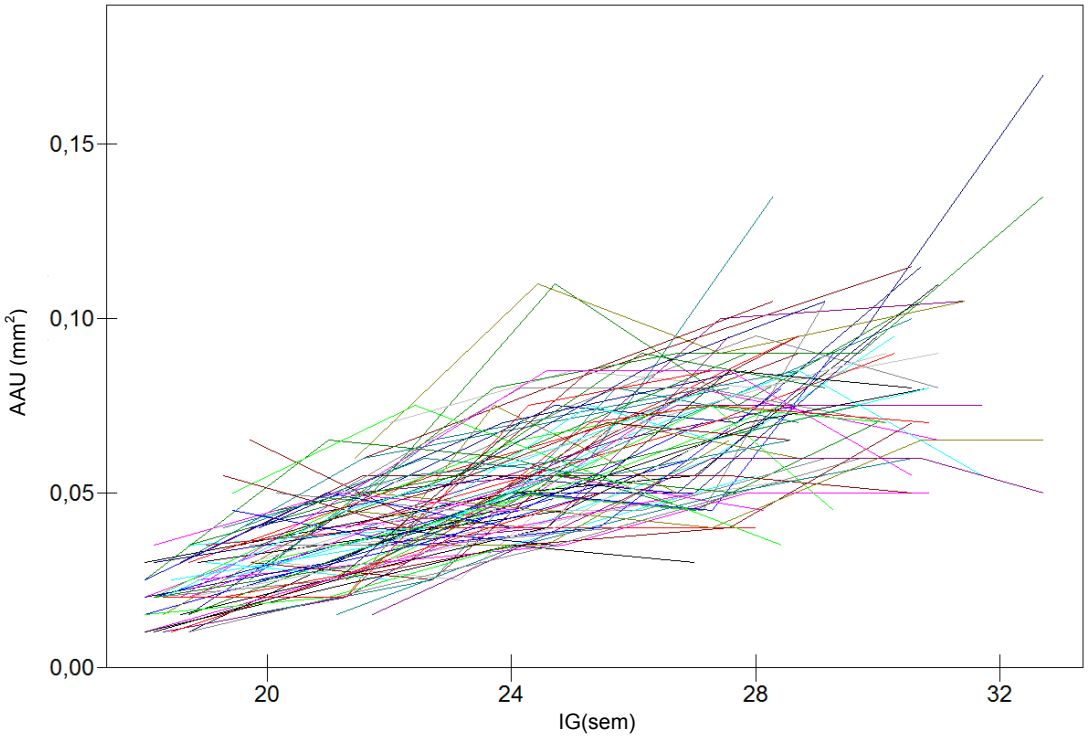
ASTCU (mm^2): área de secção transversa do corão umbilical; IG (sem): idade gestacional em semanas;

Figura 13 – Variação longitudinal das medidas da área da veia umbilical, obtidas em 88 fetos durante 334 avaliações ultrassonográficas realizadas entre 18 e 33 semanas de idade gestacional. Cada linha representa um feto.



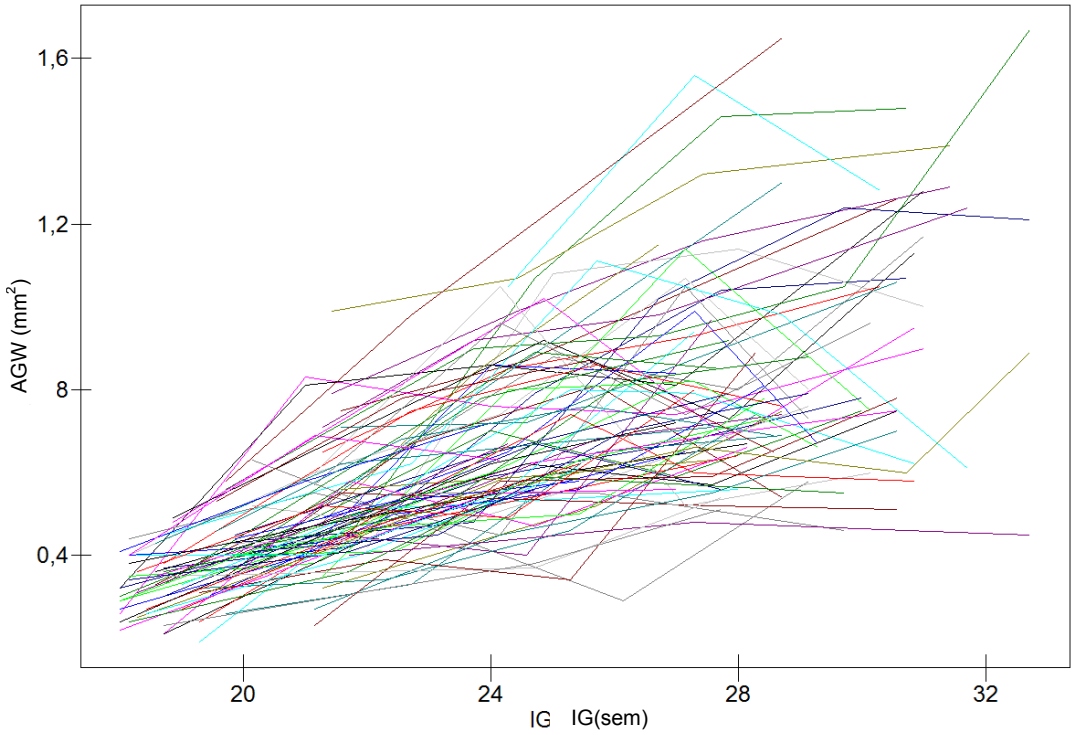
AVU (mm^2): área da veia umbilical;
IG (sem): idade gestacional em semanas.

Figura 14 – Variação longitudinal das medidas da área da artéria umbilical, obtidas em 88 fetos durante 668 avaliações ultrassonográficas realizadas entre 18 e 33 semanas de idade gestacional. Cada linha representa um feto.



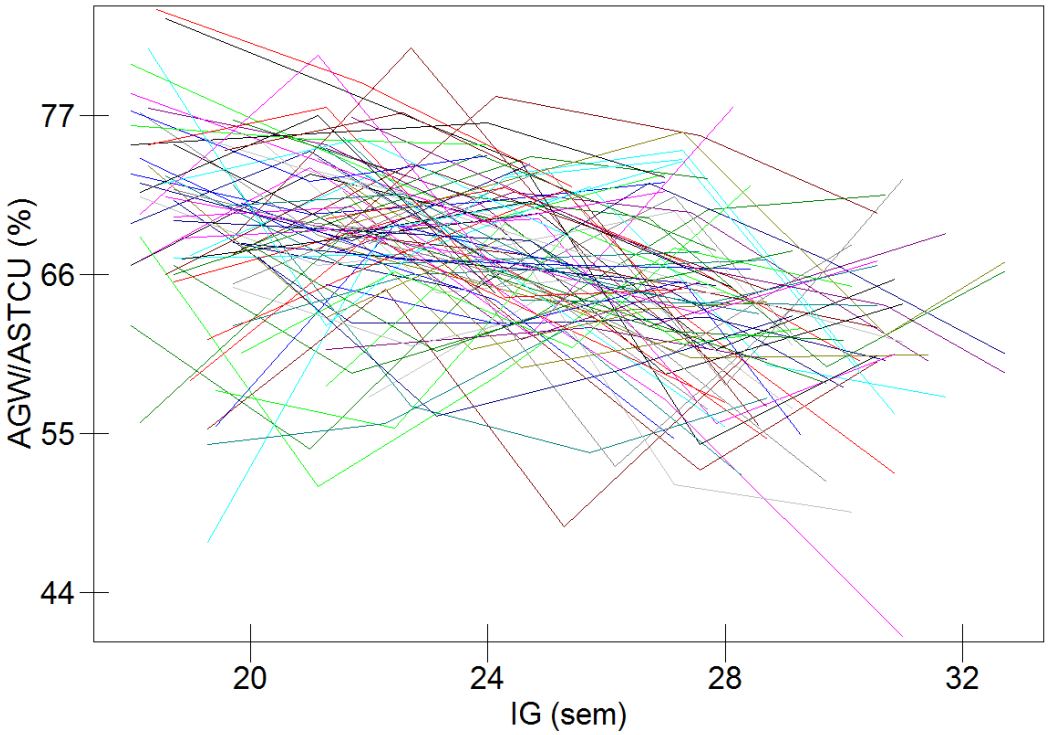
AAU (mm^2): área da artéria umbilical;
IG (sem): idade gestacional em semanas.

Figura 15 – Variação longitudinal das medidas da área da geleia de Wharton, obtidas em 88 fetos durante 334 avaliações ultrassonográficas realizadas entre 18 e 33 semanas de idade gestacional. Cada linha representa um feto.



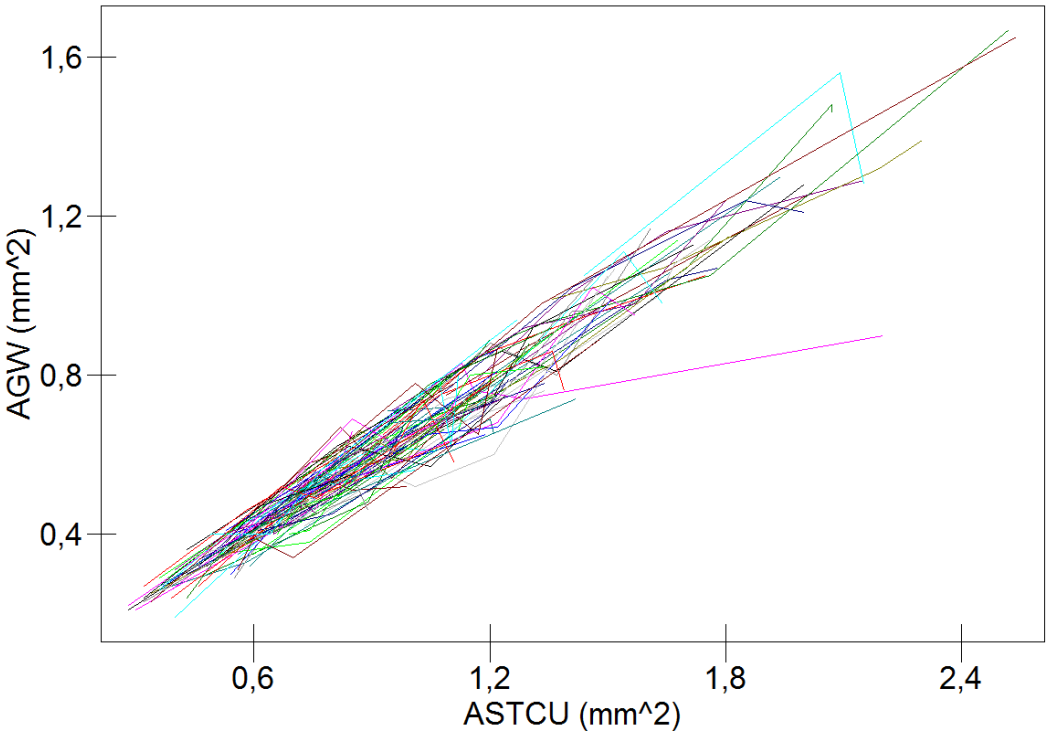
AGW (mm^2): área da geleia de Wharton;
IG (sem): idade gestacional em semanas.

Figura 16 – Variação longitudinal da relação medidas da área da geleia de Wharton pela área de secção transversa do cordão umbilical, obtidas em 88 fetos durante 334 avaliações ultrassonográficas realizadas entre 18 e 33 semanas de idade gestacional. Cada linha representa um feto.l



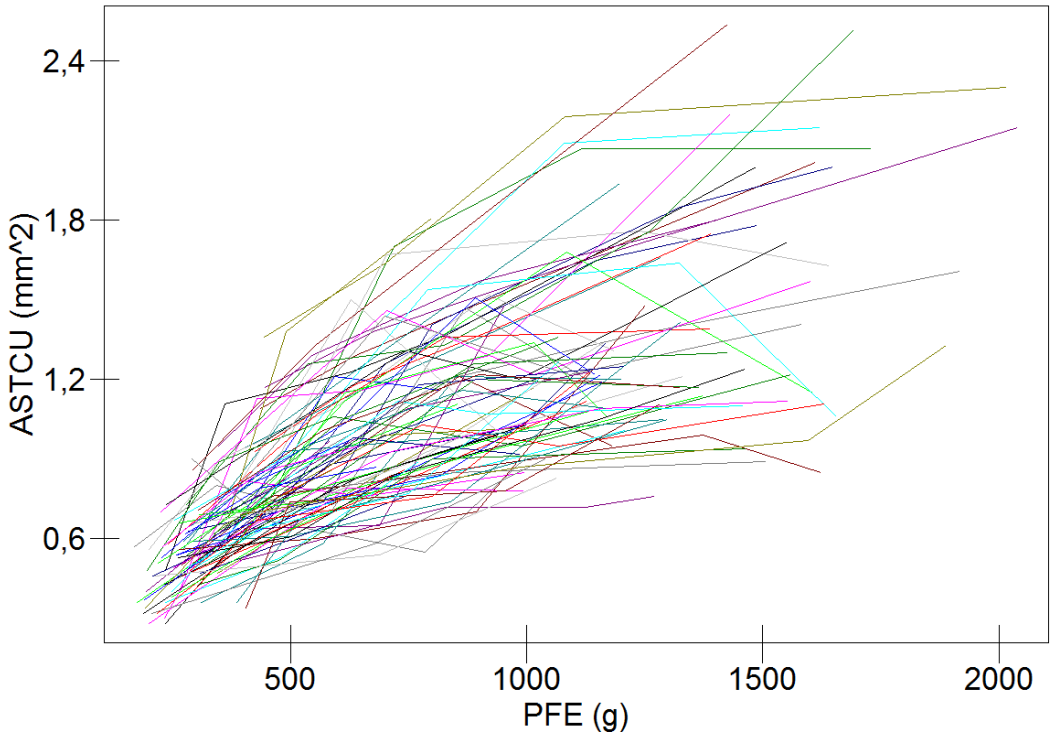
AGW/ASTCU (%): relação da área da geleia de Wharton pela área de secção transversa do cordão umbilical;
IG (sem): idade gestacional em semanas.

Figura 17 – Variação longitudinal das medidas da área da geleia de Wharton em relação à área de secção transversa do cordão umbilical, obtidas em 88 fetos durante 334 avaliações ultrassonográficas realizadas entre 18 e 33 semanas de idade gestacional. Cada linha representa um feto.



AGW (mm^2): área da geleia de wharton;
ASTCU (mm^2): área de secção transversa do cordão umbilical;

Figura 18 – Variação longitudinal das medidas da área de secção transversa do cordão umbilical em função do peso fetal estimado, obtidas em 88 fetos durante 334 avaliações ultrassonográficas realizadas entre 18 e 33 semanas de idade gestacional. Cada linha representa um feto.



PFE (g): peso fetal estimado em gramas;
ASTCU (mm^2): área de secção transversa do cordão umbilical;

5.1.1 Transformação e normalização

Com o intuito de normalizar e homogeneizar a dispersão das medidas observadas, ao longo da gestação, os valores obtidos para ASTCU, AAU, AVU e AGW sofreram transformação logarítmica.

5.1.2 Regressão polinomial quadrática, segundo modelo hierárquico para três níveis

Todos os parâmetros ultrassonográficos estudados apresentam correlação significativa com a idade gestacional ($p<0,001$; tabela 2). A tabela 3 lista as equações matemáticas que descrevem cada um dos parâmetros em função da idade gestacional, entre 18 e 32,7 semanas.

5.1.3 Valores de referência

Os gráficos de 1 a 4 representam os intervalos de predição de normalidade da ASTCU, AVU, AAU e AGW, em função da idade gestacional, em gestações gemelares dicoriônicas de 18 a 33 semanas para os percentis 10, 50 e 90. Com base nos modelos obtidos, os valores calculados para os percentis 5, 10, 50, 90 e 95, referentes a cada um desses parâmetros foram listados no Anexo D.

As curvas de crescimento da ASTCU em relação ao PFE e o intervalo de referência da relação da AGW pela ASTCU, em função da idade gestacional, estão ilustrados nos gráficos 5 e 6, respectivamente.

5.1.4 Relação da área de secção transversa do cordão umbilical com o peso fetal estimado e com o conteúdo de geleia de Wharton

Os valores log-transformados da ASTCU demonstraram correlação significativa com os respectivos valores de PFE: Log (ASTCU) = -1,602447 + 0,554502 x Log (PFE); R^2 = 0,65; p<0,001; gráfico 5.

A razão entre AGW/ASTCU apresentou relação linear decrescente com a idade gestacional: Log (AGW/ASTCU) = 83,536446 - 0,694325 x IG; R^2 = 0,17; p<0,001; gráfico 6. Os valores correspondentes aos percentis 5, 10, 50, 90 e 95, para cada semana gestacional, estão listados no Anexo D.

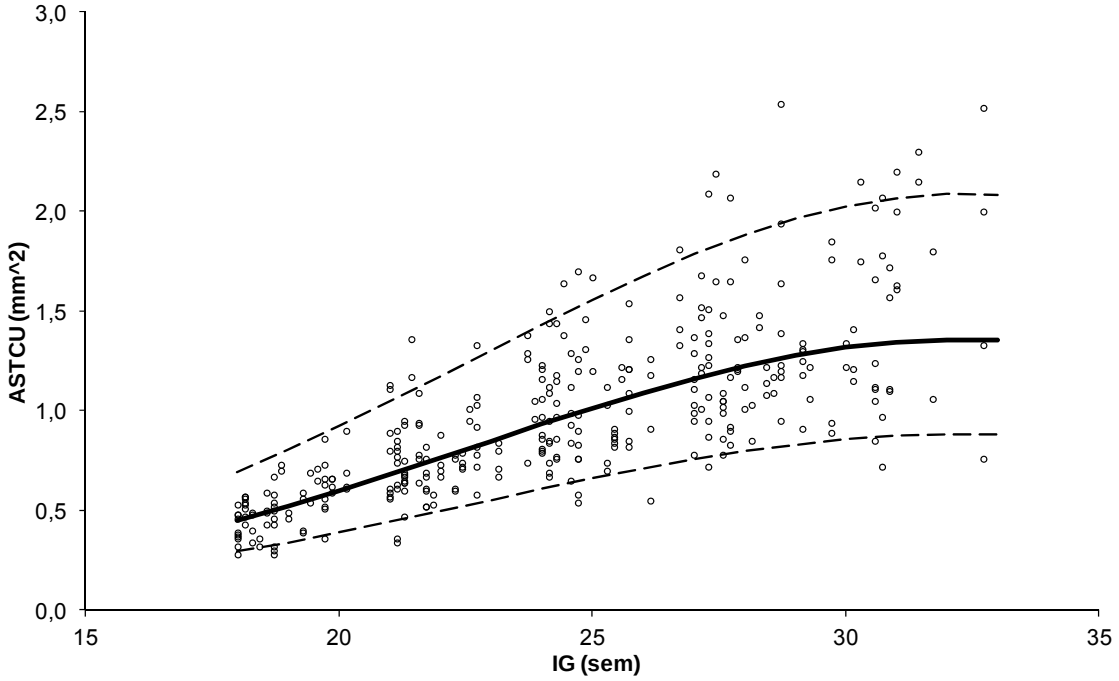
Tabela 2 – Modelos polinomiais para os parâmetros ultrassonográficos do cordão umbilical, em função da idade gestacional, observadas em avaliação prospectiva de 44 gestações gemelares dicoriônicas no ambulatório de Medicina Fetal – HCFMUSUP 2010/2012

Parâmetro	Componente fixo *	Componente variável (níveis)			DP	r
		Mãe	Feto	IG		
Log ASTCU	- 2,287498 + 0,149298 x IG - 0,002302 x IG^2	0,007121	0,000203	0,005635	0,113	0,81
Log AVU	- 2,721487 + 0,119853 x IG - 0,001507 x IG^2	0,014404	0,000628	0,012655	0,165	0,76
Log AAU	- 4,223546 + 0,195454 x IG - 0,003080 x IG^2	0,006910	0	0,019989	0,163	0,75
Log AGW	- 2,511648 + 0,157737 x IG - 0,002564 x IG^2	0,0068	0,000113	0,008317	0,123	0,75

ASTCU: área de secção transversa do cordão umbilical; AVU: área da veia umbilical; AAU: área da artéria umbilical; AGW: área da geleia de Wharton; DP: desvio padrão; IG: idade gestacional; r: coeficiente de correlação;log: logaritmo na base 10. *p<0,001 para todas as equações

Gráfico 1 – Curva de crescimento da área de secção transversa do cordão umbilical, entre 18 e 33 semanas de gestação, obtidas por meio de 334 avaliações ultrassonográficas seriadas, em 88 fetos de 44 gestações gemelares dicoriônicas

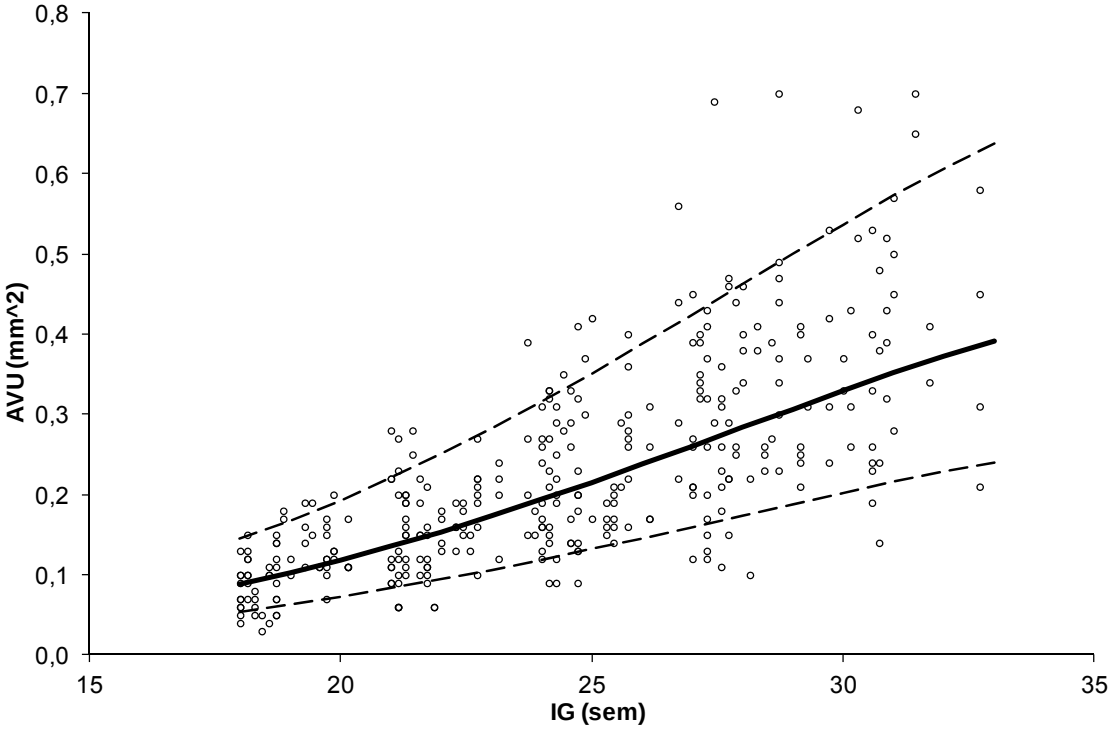
Log (ASTCU) = - 2,287498 + 0,149298 x IG - 0,002302 x IG^2; R^2 = 0,65



ASTCU (mm^2): área de secção transversa do cordão umbilical;
IG (sem): idade gestacional em semanas;
Linha contínua: percentil 50;
Linhas tracejadas: percentis 10 e 90

Gráfico 2 – Curva de crescimento da área de secção transversa da veia umbilical, entre 18 e 33 semanas de gestação, obtidas por meio de 334 avaliações ultrassonográficas seriadas, em 88 fetos de 44 gestações gemelares dicoriônicas

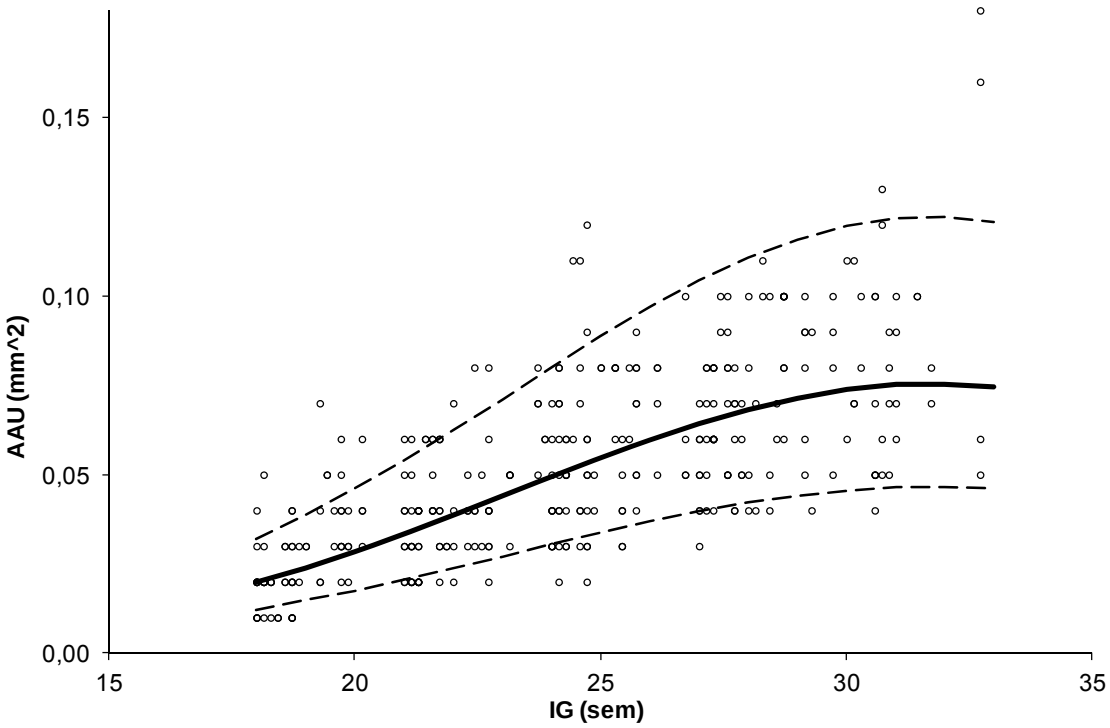
Log (AVU) - 2,721487 + 0,119853 x IG - 0,001507 x IG^2; R^2 = 0,58



AVU (mm^2): área da veia umbilical;
IG (sem): idade gestacional em semanas;
Linha contínua: percentil 50;
Linhas tracejadas: percentis 10 e 90

Gráfico 3 – Curva de crescimento da área de secção transversa da artéria umbilical, entre 18 e 33 semanas de gestação, obtidas por meio de 668 avaliações ultrassonográficas seriadas, em 88 fetos de 44 gestações gemelares dicoriônicas

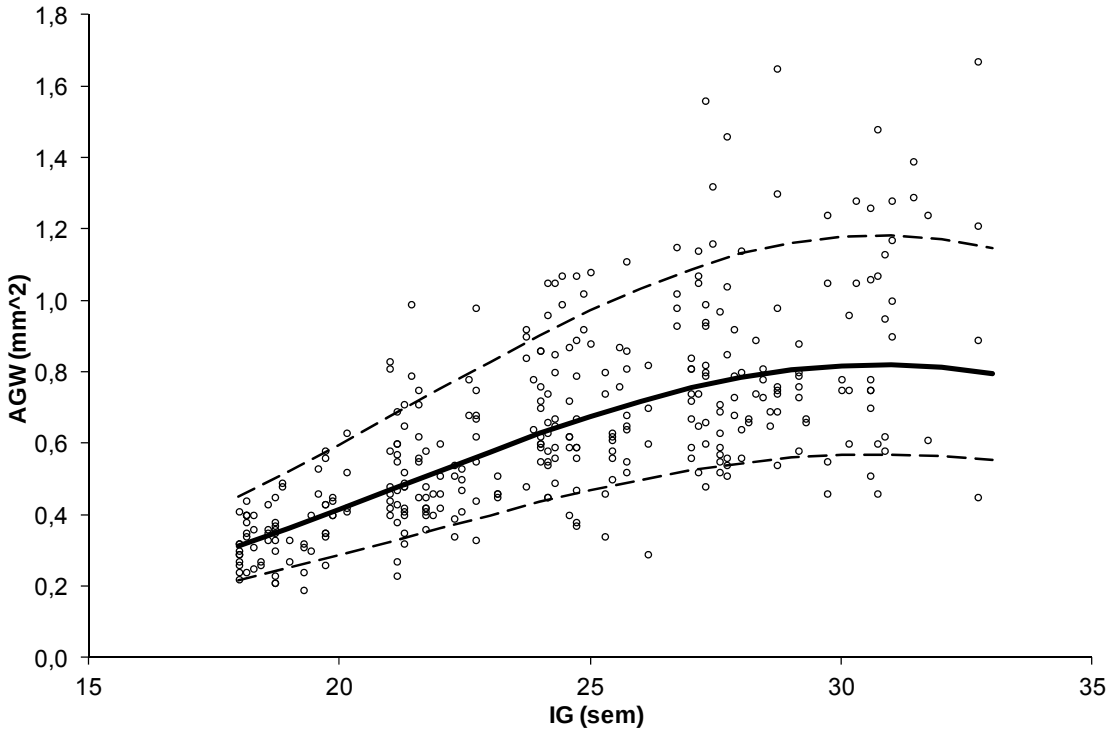
Log (AAU) = - 4,223546 + 0,195454 x IG - 0,003080 x IG^2; R^2 = 0,57



AAU (mm^2): área da artéria umbilical;
IG (sem): idade gestacional em semanas;
Linha contínua: percentil 50;
Linhas tracejadas: percentis 10 e 90

Gráfico 4 – Curva de crescimento da área de secção transversa da geleia de Wharton, entre 18 e 33 semanas de gestação, obtidas por meio de 334 avaliações ultrassonográficas seriadas, em 88 fetos de 44 gestações gemelares dicoriônicas

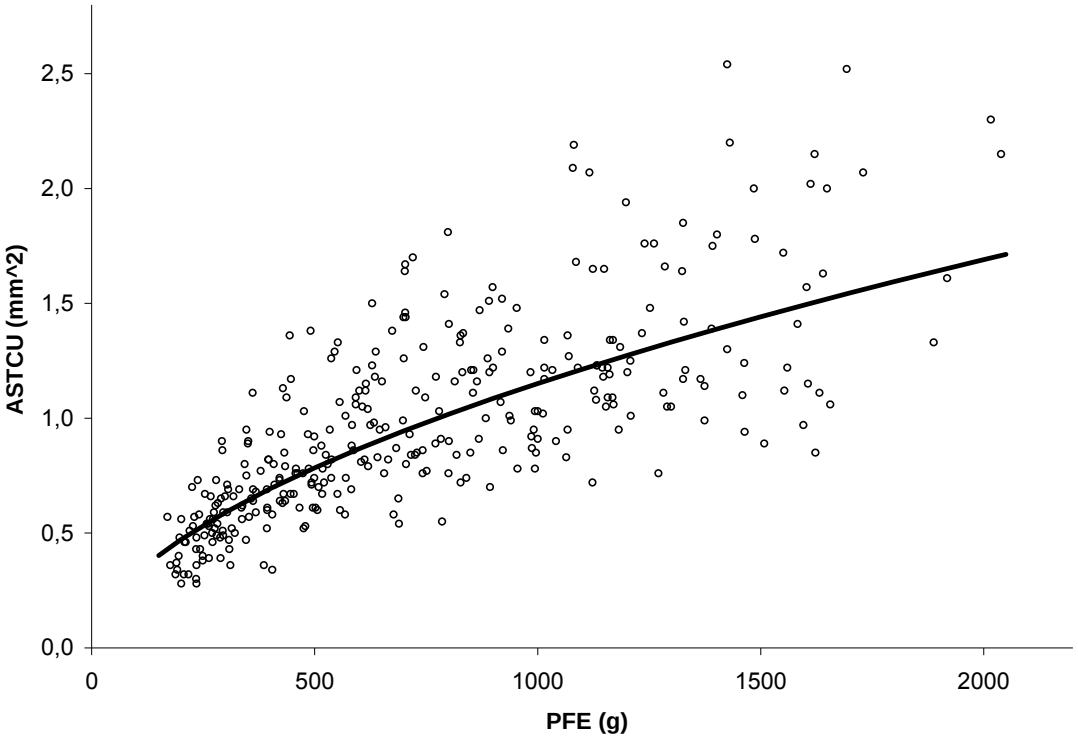
Log (AGW) = - 2,511648 + 0,157737 x IG - 0,002564 x IG^2; R^2 = 0,55



AGW (mm^2): área da geleia de Wharton;
IG (sem): idade gestacional em semanas;
Linha contínua: percentil 50;
Linhas tracejadas: percentis 10 e 90

Gráfico 5 – Curva de crescimento da área de secção transversa do cordão umbilical em relação ao peso fetal estimado, entre 18 e 33 semanas de gestação, obtidas por meio de 334 avaliações ultrassonográficas seriadas, em 88 fetos de 44 gestações gemelares dicoriônicas

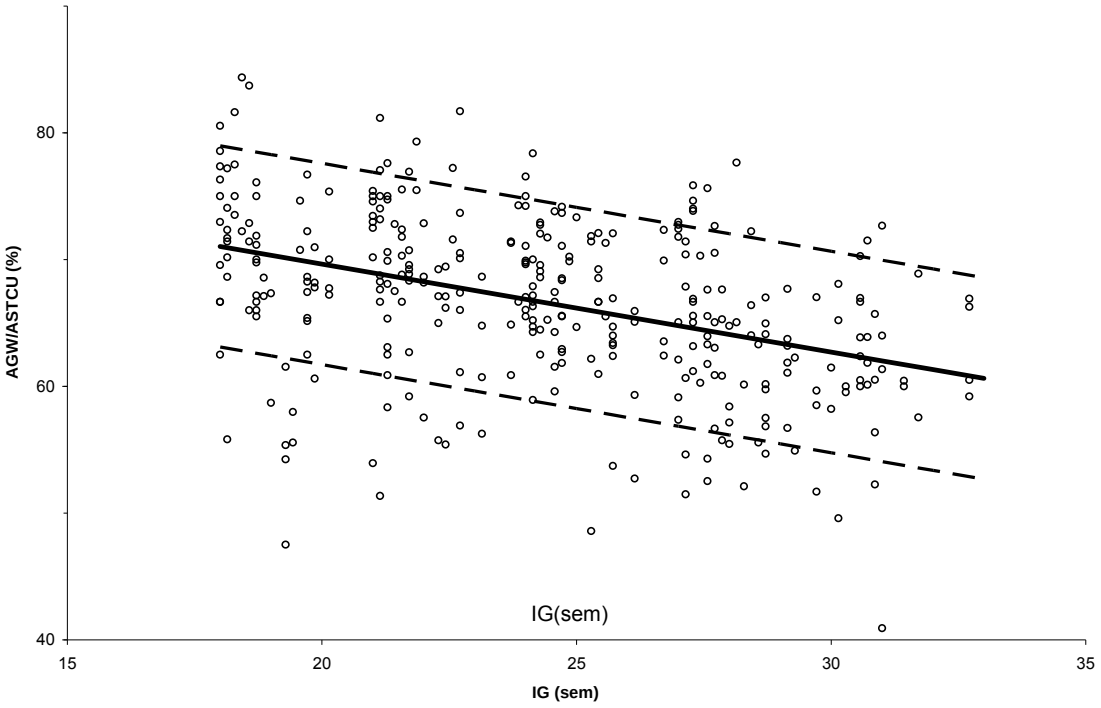
Log (ASTCU) = -1,602447 + 0,554502 x Log (PFE); R^2 = 0,65



ASTCU (mm^2): área de secção transversa do cordão umbilical;
PFE (g): peso fetal estimado;
Linha contínua: percentil 50;

Gráfico 6 – Intervalo de referência da relação da área de geleia de Wharton pela área de secção transversa do cordão umbilical correspondente, entre 18 e 33 semanas de gestação, obtidas por meio de 334 avaliações ultrassonográficas seriadas, em 88 fetos de 44 gestações gemelares dicoriônicas

Log (AGW/ASTCU) = 83.536446 - 0,694325 x IG; R^2 = 0,17



AGW/ASTCU(%): relação da AGW pela ASTCU ao longo da gestação;
IG (sem): idade gestacional em semanas;
Linha contínua: percentil 50;
Linhas tracejadas: percentis 10 e 90

6 DISCUSSÃO

As gestações gemelares, em condições naturais, ocorrem em aproximadamente 1,5% das gestações nos seres humanos, proporcionando sentimentos que variam desde surpresa à inquietude no momento do diagnóstico, tanto para os familiares quanto para o médico.

O aumento na frequência de ocorrência de gestações gemelares, por diversos fatores, faz que o assunto ganhe relevância diante das elevadas taxas de complicações maternas e perinatais associadas, quando comparadas às gestações únicas.

Com a introdução da ultrassonografia na prática obstétrica, durante muitos anos, vários estudos foram realizados no intuito de investigar alterações no crescimento e desenvolvimento fetal, principalmente nas gestações de alto-risco e nas gestações múltiplas. Assim, na avaliação ecográfica, consagraram-se os clássicos parâmetros biométricos – diâmetro biparietal, circunferência cefálica, circunferência abdominal e fêmur – a proporcionalidade corporal e o peso fetal estimado.

Com o avanço tecnológico e, consequentemente, com o surgimento de aparelhos ultrassonográficos mais sofisticados, as avaliações das estruturas e dos anexos fetais tornaram-se mais detalhadas, desde o desenvolvimento precoce (fase embrionária) até fases gravídicas mais avançadas.

Foi assim que surgiu o consenso de que a avaliação ecográfica do cordão umbilical não deve restringir-se apenas ao estudo Dopplervelocimétrico e à contagem de seus vasos, uma vez que sua

estrutura e composição apresentam características histológicas, anatômicas e ultrassonográficas capazes de refletir a relação fetal com as doenças maternas[30, 39, 40, 66], podendo fornecer valiosas informações no que concerne o crescimento do produto conceptual e desfechos adversos associados[30, 39, 50, 59, 73, 89, 90].

Embora a ultrassonografia bidimensional já tenha deixado grande contribuição na prática obstétrica e, com maior frequência, cada vez mais fazer parte da propedêutica médica, vale lembrar que a ultrassonografia tridimensional também tem conquistado o seu espaço, contribuindo e demonstrando a sua importância à medida que novos estudos são publicados na literatura mundial[91, 92].

Apesar de todo o avanço científico até o momento, associado ou não às ferramentas tecnológicas disponíveis, a necessidade de aprimorar conhecimentos sempre surgirá, principalmente com as dúvidas que surgem na prática médica. Dessa forma e, devido à relevância dos assuntos abordados, foi proposto estudar, ultrassonograficamente, o desenvolvimento funicular através de avaliações seriadas, visando determinar valores de referência para a área de secção transversa do cordão e vasos umbilicais em gestações gemelares dicoriônicas.

Com relação ao tamanho amostral, para o tipo de delineamento do presente estudo (observacional longitudinal) e pelo tema abordado (gestação gemelar dicoriônica), a amostra de 44 gestantes (88 fetos) atinge o tamanho adequado.

A inclusão preliminar das pacientes foi realizada de maneira criteriosa, após anamnese, precisão da idade gestacional e exame ultrassonográfico realizado no ambulatório de Medicina Fetal do HCFMUSP.

No presente estudo, das 63 gestantes incluídas inicialmente, 19 (30,16%) foram excluídas por alguma complicação materno-fetal e/ou diagnóstico pré-natal de doença previamente desconhecida pela paciente. Pouco teria influenciado esse número de gestantes excluídas de nosso estudo, caso estas iniciassem o pré-natal mais precocemente no ambulatório da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, uma vez que os principais motivos para a exclusão foram doenças desenvolvidas ao longo da gestação: hipertensão e diabetes gestacional que, juntos, perfizeram 13 (68,42%) dos 19 casos excluídos.

Em se tratando de gestação múltipla dentro da normalidade, não foi adotado como critério de exclusão os casos em que o peso fetal ficou situado abaixo do 10º percentil ou acima do 90º percentil segundo os critérios de Alexander et al.[93]. Considerou-se como constitucional o peso destes fetos, provavelmente explicado por fatores genéticos (causas intrínsecas), uma vez que todas as outras possíveis causas externas relacionadas à alteração do crescimento e desenvolvimento fetal foram excluídas através do pré-natal e dos estudos Dopplervelocimétricos dos vasos (artéria umbilical e cerebral média).

Segundo Manning[94], na população geral, 1 a 2% dos fetos acima do 95º percentil são considerados como grandes normais; enquanto, 2 a 4% dos fetos abaixo do 5º percentil são fetos pequenos normais. Todavia, pode

não haver um consenso entre os diversos autores que se ocupam do estudo de restrição do crescimento fetal, em qual valor e/ou percentil adotar para a classificação de um feto pequeno para a idade gestacional[95, 96].

Casola et al.[97] descrevem dois casos em que há ocorrência de cordões umbilicais mais largos do que o habitual. Os autores, após discutirem as prováveis causas de tal ocorrência, concluíram que este pode ser um achado normal, não se constituindo de alteração patológica.

A idade gestacional estabelecida para o início da avaliação da área de secção transversa do cordão e vasos umbilicais no presente estudo, deve-se ao fato de que fetos abaixo de 18 semanas, dificilmente poderão beneficiar-se do diagnóstico e tentativas de tratamento da causa básica da alteração do crescimento intrauterino, além da existência de maiores dificuldades para a aferição dos parâmetros estudados em gestações de menor tempo de evolução.

Como até o presente momento, curvas de normalidade do crescimento do cordão umbilical e de seus componentes em gestações múltiplas, não foram disponibilizadas na literatura médica, utilizaremos para analogia e discussão dos valores encontrados, no presente estudo, os trabalhos realizados em gestações únicas.

Assim, em revisão de literatura, todos os principais trabalhos descritos em gestação única não complicada padronizaram a obtenção da área de secção transversa do cordão e/ou vasos umbilicais em até 2cm de distância

da parede abdominal fetal por meio de traçados elípticos[36, 38, 55] ou à mão livre[37, 98] por meio de estudos prospectivos transversais.

Em comum, o presente estudo também utilizou o mesmo sítio para avaliação funicular. Contudo, sabendo-se que o cordão e vasos umbilicais nem sempre apresentam forma regular em um corte transversal, os desenhos das áreas a serem obtidas foram realizados à mão livre para não superestimar ou subestimar valores. Por fim, esta pesquisa é caracterizada por ser a única a adotar o modelo observacional do tipo longitudinal.

Segundo Jeanty[24], em estudo clínico, o estudo do tipo transversal, no qual muitas características pertinentes ao tema principal são examinadas apenas uma vez, apresenta algumas vantagens, uma vez que os dados podem ser obtidos num tempo relativamente curto e a análise estatística se torna mais simplificada.

Em contrapartida, a avaliação longitudinal, mais laboriosa, favorece a construção de curvas de normalidade mais fidedigna ao desenvolvimento daquilo que se avalia, uma vez que vários parâmetros são levados em consideração e analisados ao mesmo tempo. No caso, o desenvolvimento do cordão umbilical em fetos provenientes de gestação gemelar dicoriônica, teve sua análise realizada utilizando-se de regressão polinomial quadrática, segundo modelo hierárquico com três níveis: gestante, fetos e idade gestacional.

A análise de regressão ocupa-se do estudo na dependência de uma variável denominada por variável dependente em relação a uma ou mais

variáveis explicativas, com o objetivo de estimar e/ou prever a média (da população) ou o valor médio da dependente em termos dos valores conhecidos fixos das explicativas[99].

Em gestação gemelar dicoriônica, observou-se variação na ASTCU, AVU, AAU e AGW em função da idade gestacional, de modo que há incremento de seus valores até 33 semanas, mais pronunciado e melhor evidenciado nas primeiras semanas que se sucederam a idade gestacional mínima para o início da avaliação. Não foi realizado o segmento ultrassonográfico nos casos acima da 33ª semana de gestação, principalmente pelo fato de que os fetos costumam se acomodar de maneira a desfavorecer a avaliação estrutural adequada do cordão umbilical próximo à inserção abdominal.

Tanto na curva de normalidade do cordão umbilical para gestações gemelares dicoriônicas como para as gestações únicas não complicadas descritas por Weissmam et al.[54], Raio et al.[36], Vasques et al.[55], Togni et al.[37], Barbieri et al.[38], observou-se o incremento na espessura do cordão umbilical até pelo menos a 32ª semana de idade gestacional. À exceção do presente estudo, todos esses autores prosseguiram com avaliação ecográfica funicular até fases mais avançadas da gestação.

Dessa forma, Raio et al.[36] observaram que o cordão umbilical após atingir sua maior área de secção transversa no período gestacional de 34 a 35 semanas, esta sofre um decremento de até 27,8% ao atingir 42 semanas de idade gestacional. Para Vasques et al.[55] após a ASTCU alcançar o seu valor máximo na 32ª semana esta sofre uma redução de até 6,2% à medida

que atinge a 40ª semana. Já no estudo de Togni et al.[37], a ASTCU teve valor máximo entre 35 e 36 semanas de idade gestacional, com redução de 5,1% de seu valor ao final das 39 semanas. Por fim, Barbieri et al.[38], demonstram que a espessura funicular atinge seu pico próximo da 35ª semana de idade gestacional, mantendo um patamar até a 40ª semana, praticamente não havendo variação na ASTCU (menor do que 0,3%).

Portanto, percebe-se que, em idades gestacionais mais avançadas, parece não existir um consenso sobre valores de referência para a área de secção transversa do cordão umbilical em gestações únicas.

Os resultados do presente estudo também apresentam mostram correlação significativa ($p<0,001$) da área de secção transversa do cordão umbilical com o peso fetal estimado correspondente, conforme os resultados descritos e ilustrados.

Em gestações únicas, diversos autores ao descrever nomogramas para a ASTCU também encontraram correlação positiva e significativa desta com os clássicos parâmetros antropométricos e com peso fetal estimado[36, 37, 55].

A correlação positiva e significativa da ASTCU com o PFE pode explicar o achado clínico e ultrassonográfico de cordões umbilicais “mais finos” em gêmeos, uma vez que estes, em geral, também são “menores” quando comparados com fetos únicos em uma mesma idade gestacional[100].

Quando a curva de normalidade da ASTCU para gestação gemelar dicoriônica é comparada com a curva de normalidade para gestação única descrita por Raio et al.[36] – figura 19 –, observa-se que o desenvolvimento funicular daquele apresenta padrão de crescimento menos pronunciado do que é descrito este. Notoriamente, o percentil 50 descrito para os gêmeos corresponde, principalmente, a valores localizados entre os percentis 10 e 50 para gestação única em uma mesma idade gestacional.

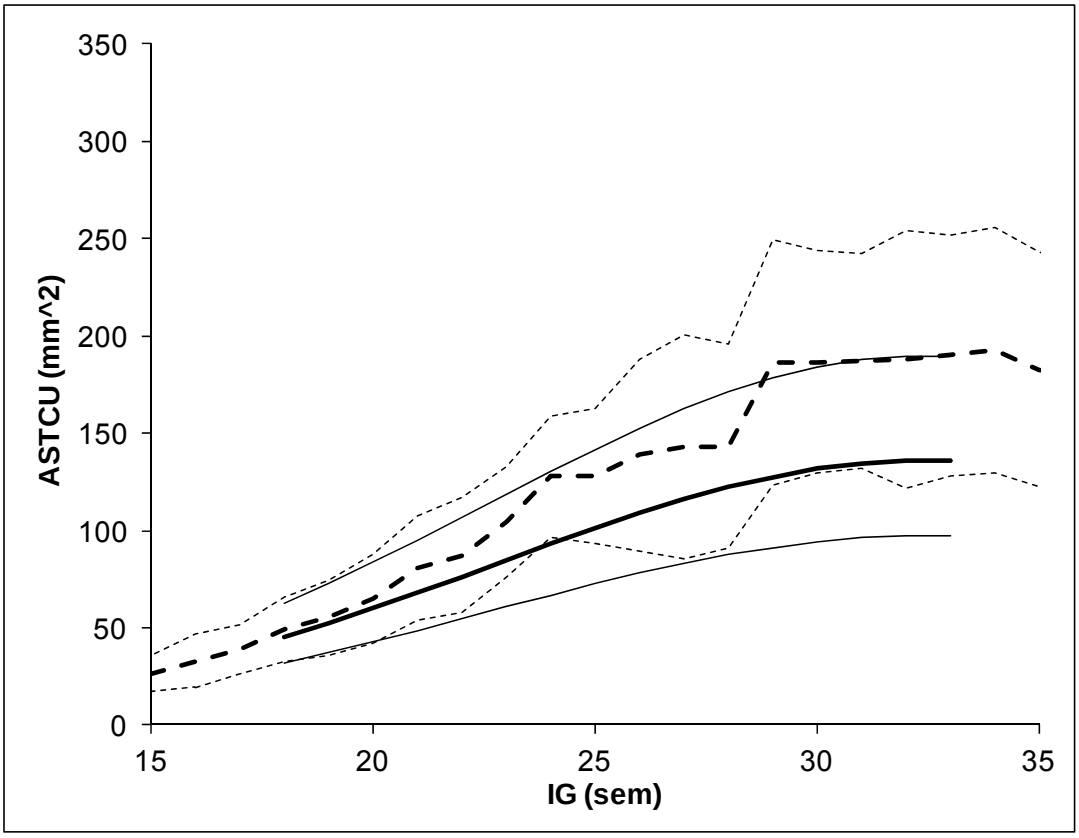


Figura 19 – Comparação da curva de normalidade da área de secção transversa do cordão umbilical para os percentis 10, 50 e 90: gestações gemelares dicoriônicas *versus* gestações únicas segundo Raio et al. (1999)
A linha tracejada representa gestação única
A linha contínua representa gestação gemelar dicoriônica

Ao comparar a curva de normalidade da ASTCU para gestação gemelar dicoriônica com a curva descrita por Barbieri et al.[38] para gestação única, percebe-se que a área equivalente ao percentil 50 descrito para gêmeos corresponde a valor localizado abaixo do percentil 10 para feto proveniente de gestação única em uma mesma idade gestacional, conforme ilustra a figura 20.

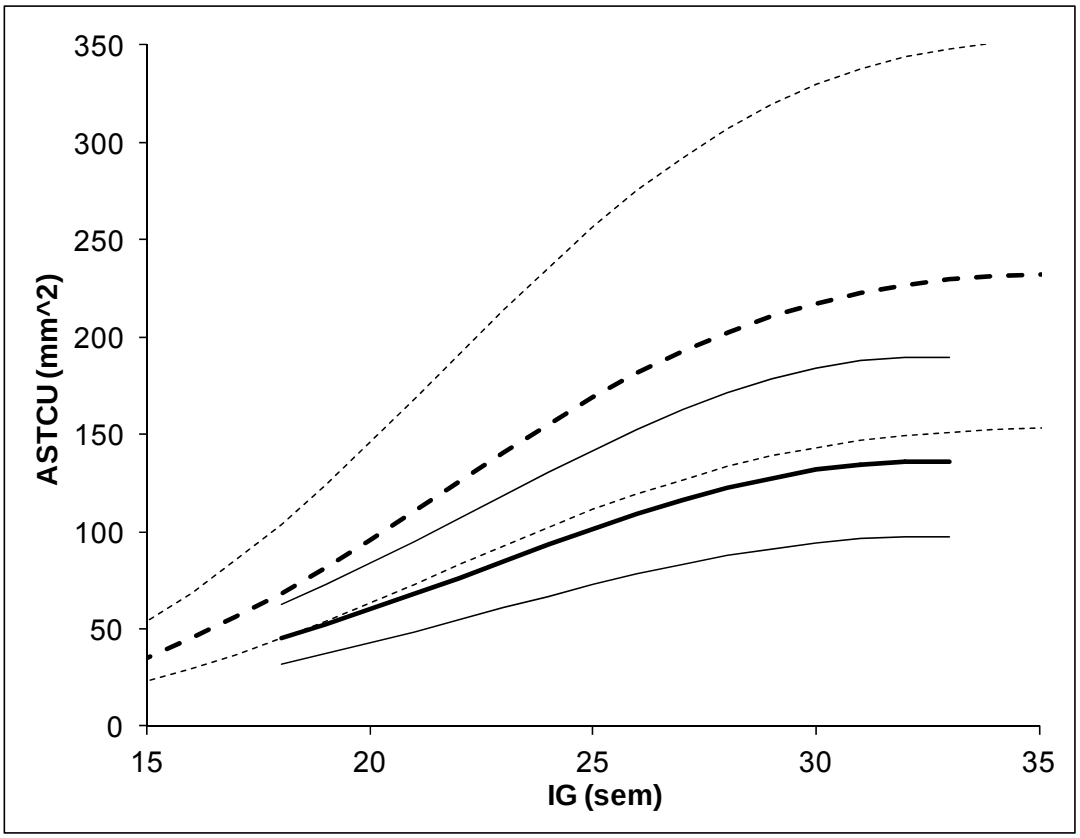


Figura 20 – Comparação da curva de normalidade da área de secção transversa do cordão umbilical para os percentis 10, 50 e 90: gestações gemelares dicoriônicas *versus* gestações únicas segundo Barbiere et al. (2012).
A linha tracejada representa gestação única
A linha contínua representa gestação gemelar dicoriônica

Por fim, a curva de normalidade da AGW para gestação gemelar dicoriônica ao ser comparada com a curva descrita por Barbieri et al.[38] para gestação única, obtivemos que o percentil 50 para os gêmeos corresponde a valor localizado acima, porém próximo, ao percentil 10 para feto proveniente de gestação única em uma mesma idade gestacional – figura 21.

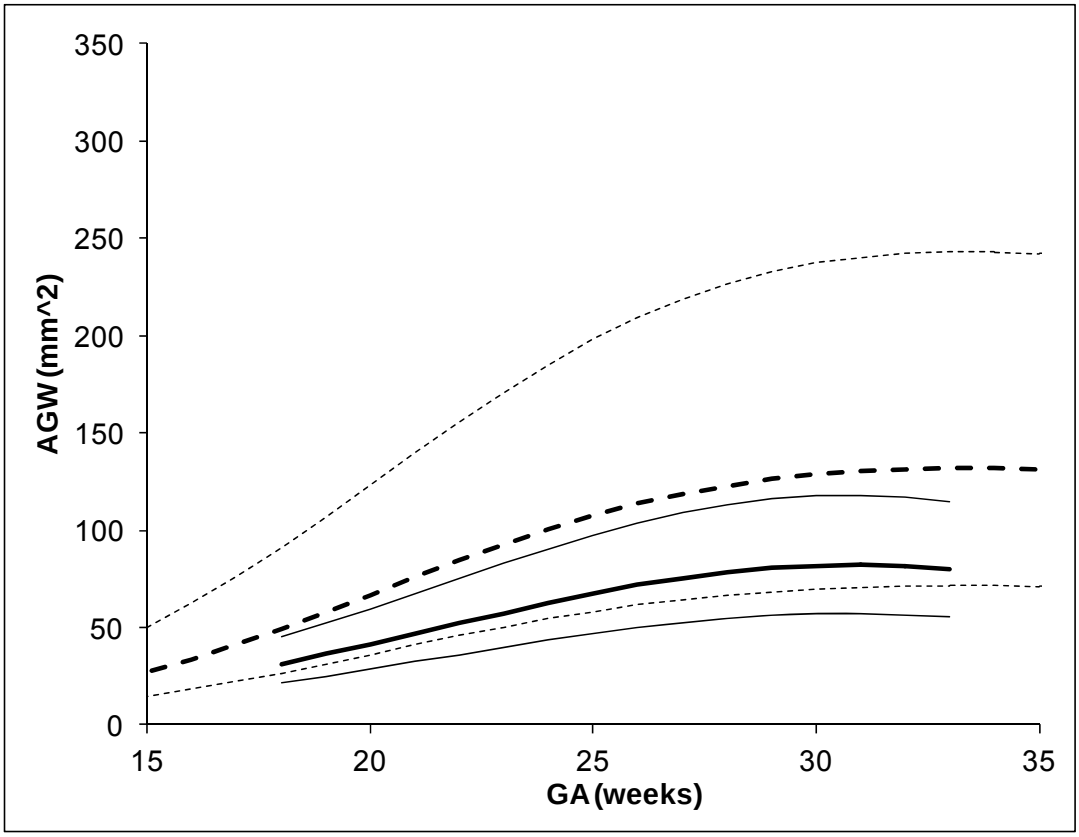


Figura 21 – Comparação da curva de normalidade da área de geleia de Wharton para os percentis 10, 50 e 90: gestações gemelares dicoriônicas *versus* gestações únicas segundo Barbiere et al. (2012).
A linha tracejada representa gestação única
A linha contínua representa gestação gemelar dicoriônica

Portanto, ao comparar a curva de crescimento da área de secção transversa do cordão umbilical em gestações gemelares dicoriônicas com as curvas de normalidade em gestações únicas descritas por Raio et al.[36] e Barbieri et al.[38], verificam-se semelhanças entre as tendências das curvas existentes, embora os valores absolutos mostrem uma evolução em percentis bem menores para os gêmeos.

O comportamento da curva de crescimento do cordão umbilical é explicado, principalmente, pelo fato de que o mesmo é possuidor de atividade metabólica importante durante a prenhez[61, 64].

A geleia de Wharton é o principal componente estrutural do cordão umbilical no segundo e terceiro trimestres de gestação e apresenta diminuição progressiva de sua quantidade à medida a gestação caminha para o termo (principalmente o pós-termo), devido à diminuição da quantidade de água no mesmo e sua substituição pelo ácido hialurônico, que torna o funículo menos flexível, exercendo, com menor eficiência suas importantes funções no decorrer da gestação[32].

Habitualmente, o achado de cordão umbilical “fino” está correlacionado com maior incidência de sinais de sofrimento fetal agudo e crônico, como também a presença de desacelerações variáveis (em gestações prolongadas), oligoidramnia, baixo índice de Apgar e eliminação de mecônio[30, 39, 60, 62, 71, 73, 74].

Embora o presente estudo não tenha examinado a variabilidade intra e inter-observador, Barbieri et al.[101], utilizando-se de metodologia de

estudo semelhante aos trabalhos de Ghezzi et al.[48, 56], ao avaliarem 221 gestações únicas e de baixo-risco com idade gestacional variando de 14 a 40 semanas, demonstraram que na mensuração do diâmetro do cordão e vasos umbilicais, assim como também na mensuração da ASTCU, próximo ao abdômen fetal, ocorre pequena variabilidade tanto intra como inter-observador e boa reprodutibilidade do estudo para este tipo de avaliação ultrassonográfica funicular.

Embora os trabalhos realizados até o momento tenham padronizado o estudo do desenvolvimento funicular próximo de sua inserção no abdômen fetal, não sabemos se essa localização é a que melhor reflete a sua variação ecográfica ao longo da gestação ou a que melhor prediz alterações no crescimento fetal, uma vez a espessura do próprio cordão umbilical varia ao longo do seu trajeto.

Ainda, muitos outros questionamentos podem ser deixados, estimulando a curiosidade científica para pesquisas futuras como, por exemplo: “em cordões umbilicais espiralados, a área de secção transversa do cordão umbilical, e de seus componentes, sofreria alguma alteração?”; uma vez que já há constatação de que tanto a hipo quanto à hiperespiralaração podem trazer consequências pejorativas ao produto conceptual. “Poderia o comprimento funicular influenciar o seu próprio diâmetro ou peso fetal?”. “O que seria mais importante: o diâmetro vascular, a espessura da geleia de Wharton ou a área total do cordão umbilical?”. Por fim, “seria diferente o padrão de crescimento do cordão e vasos umbilicais nas gestações monocoriônicas?”.

Enfim, abre-se um leque de perguntas e questionamentos que somente futuros estudos poderão trazer estas respostas, aguçados, como sempre, pela necessidade de agregar conhecimentos a prática médica.

Claramente, percebe-se a dificuldade de inclusão de gestações múltiplas não complicadas na análise estatística dos dados, pois, diferentemente das gestações únicas, aquelas apresentam maior tendência em evoluir com repercussão sobre a nutrição e crescimento dos fetos, maior frequência de restrição de crescimento intrauterino, maior incidência de prematuridade, toxemia gravídica, hipertensão e diabetes gestacional, entre outros obstáculos à harmoniosa evolução da gestação[102-104].

O presente estudo representa um avanço dentro da literatura médica ao comprovar cientificamente àquilo que muitos obstetras observam há anos na prática clínica durante o nascimento de gemelares: os cordões umbilicais costumam ser normalmente “mais finos” quando comparados às gestações únicas.

Particularmente, nos casos de restrição de crescimento intrauterino, os intervalos de referências descritos tornam-se uma “ferramenta” a mais na propedêutica fetal em gemelidade, podendo alertar o tocólogo para um acompanhamento mais adequado da gestação em questão, através de alterações observadas na espessura funicular e também em seus componentes.

7 CONCLUSÕES

O presente estudo, baseado no acompanhamento ultrassonográfico prospectivo e longitudinal, de gestações gemelares dicoriônicas não complicadas, entre 18 e 33 semanas, permite concluir:

- a área de secção transversa do cordão umbilical, e de seus componentes, apresenta correlação positiva e significativa com a idade gestacional.

- a área de secção transversa do cordão umbilical também se correlaciona significativamente com o peso fetal estimado.

8 ANEXOS

Anexo A. Aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

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 07/04/2010, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0141/10**, intitulado: "**ESTUDO DOPPLERVELOCIMÉTRICO E CURVA DE NORMALIDADE DA ÁREA DE SECÇÃO TRANSVERSA DO CORDÃO E VASOS UMBILICAIS AFERIDOS PELA ULTRASSONOGRAFIA EM GESTAÇÕES GEMELARES**" 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: **Adolfo Wenjaw Liao**
Pesquisador (a) Executante: **Douglas Bandeira Fernandes, Maria de Lourdes Brizot, Seizo Miyadahira, Marcelo Zugaib**

CAPPesq, 08 de Abril de 2010

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

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo – SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

Anexo B. Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1.NOME:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : M □ F □
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO: ..... Nº ..... COMPL:.....
BAIRRO:..... CIDADE .....
CEP:..... TELEFONE: (.....).....

2.RESPONSÁVEL LEGAL: .....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : M □ F □
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO: ..... Nº ..... COMPL:.....
BAIRRO:..... CIDADE .....
CEP:..... TELEFONE: (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Estudo dopplervelocimétrico e curva de normalidade da área de secção transversa do cordão e vasos umbilicais aferidos pela ultrassonografia em gestações gemelares.

2. PESQUISADOR : Dr. Adolfo Wenjaw Liao

CARGO/FUNÇÃO: Médico assistente; INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 84.880

UNIDADE DO HCFMUSP: Clínica Obstétrica

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO □ RISCO MÉDIO □
RISCO BAIXO □ RISCO MAIOR □

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 02 anos

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1 – Desenho do estudo e objetivo(s): “essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, cujo objetivo desta pesquisa é, através dos exames de ultrassonografia, estudar o crescimento dos bebês gemelares e dos respectivos cordões umbilicais

2 – Serão realizados exames ultrassonográficos obstétricos a cada três semanas, no qual serão avaliados seus bebês e os cordões umbilicais com o propósito de estudar o desenvolvimento e a relação entre eles;

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados: cada consulta ultrassonográfica serão realizados exames obstétricos de rotina e também avaliação da dopplerfluxometria nos vasos umbilicais;

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3: o exame de ultrassonografia não trará prejuízo algum para você ou seus bebês;

5 – Benefícios para o participante: terá como benefício um maior número de exames de ultrassom que serão realizados durante o pré-natal e, com isso, a possibilidade de detectar qualquer alteração que necessite de maior atenção médica;

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar: não há procedimentos alternativos em relação aos exames ultrassonográficos;

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Adolfo Wenjaw Liao que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 / 10º andar - Instituto Central do Hospital das Clínicas; ou no telefone (11) 30696000. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel.: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br;

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa;

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa;

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, sobre o "estudo dopplervelocimétrico e curva de normalidade da área de secção transversa do cordão e vasos umbilicais aferidos pela ultrassonografia em gestações gemelares".

Eu discuti com o Dr. Adolfo Wenjaw Liao sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Data ____/____/ _ ___

_____

Assinatura do paciente / representante legal

Data ____/____/ _ ___

_____

Assinatura da testemunha

(para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual)

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Data ____/____/ _ ___

_____

Assinatura do responsável pelo estudo

Anexo C. Ficha de coleta de dados

Estudo dopplervelocimétrico e curva de normalidade da área de secção transversa do cordão e vasos umbilicais aferidos pela ultrassonografia em gestações gemelares

CLÍNICA OBSTÉTRICA
F M U S P

Acolhimento de dados

Hospital das Clínicas
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Nome:_____ RGHC:_____

Data de Nasc ____/____/____ SILOG:_____

G____ P _____ A ____ Raça: ☐ Branca ☐ Amarela

Data da última menstruação ____/____/____ ☐ Negra ☐ Parda

Primeira ultrassonografia ____ sem e ____ dias, em ____/____/____

40 semanas em ____/____/____, calculado pela(o) ☐ DUM / ☐ USG

Antecedentes pessoais / cirúrgicos:_____

Patologia(s) gestacional:_____

Medicação(ões) em uso na gestação_____

Gemelaridade: ☐ dicoriônica ☐ monoamniótica
☐ monocoriônica ☐ diamniótica
☐ massa placentária única

Em ____/____/_____, o parto ocorreu no Hospital_____

CARACTERÍSTICA	RN1		RN2	
Tipo de parto	☐ normal	☐ cesárea	☐ normal	☐ cesárea
Genitália	☐ masculina	☐ feminina	☐ masculina	☐ feminina
Peso (g)	_____	_____	_____	_____
Apgar	1º min ____	5º min ____	1º min ____	5º min ____
UTI	☐ sim	☐ não	☐ sim	☐ não
Malformação	☐ sim	☐ não	☐ sim	☐ não

Informações adicionais:_____

	FETO 1					FETO 2				
Topografia fetal										
Data do exame										
Idade gestacional (sem)										
Apresentação										
DBP (mm)										
DOF (mm)										
CA (mm)										
CF (mm)										
PFE (g)										
MBLA (cm)										
ASTCU (cm^2)										
AVU (cm^2)										
AAU (cm^2)										
AGW (cm^2)										

Anatomia patológica das placentas: _____

Anexo D. Tabelas com intervalos de referências

Tabela com valores de referência longitudinal da medida ultrassonográfica da área de secção transversa do cordão umbilical, baseados em 334 avaliações, realizadas em 88 fetos de 44 gestações gemelares dicoriônicas

Idade gestacional (semanas)	Área de secção transversa do cordão umbilical (mm^2)				
	P5	P10	P50	P90	P95
18	29.3	32.3	45.1	63.0	69.3
19	34.0	37.4	52.3	73.0	80.3
20	39.0	42.9	59.9	83.7	92.1
21	44.3	48.7	68.0	95.0	104.5
22	49.7	54.6	76.4	106.7	117.3
23	55.2	60.7	84.8	118.6	130.3
24	60.7	66.7	93.3	130.3	143.3
25	66.0	72.6	101.4	141.7	155.8
26	71.1	78.1	109.2	152.5	167.7
27	75.7	83.2	116.2	162.4	178.6
28	79.7	87.7	122.5	171.2	188.2
29	83.1	91.4	127.7	178.4	196.2
30	85.7	94.3	131.7	184.1	202.4
31	87.5	96.2	134.4	187.9	206.5
32	88.4	97.2	135.8	189.7	208.6
33	88.3	97.1	135.7	189.6	208.4

P: percentil.

Tabela com valores de referência longitudinal da medida ultrassonográfica da área da veia umbilical, baseados em 334 avaliações, realizadas em 88 fetos de 44 gestações gemelares dicoriônicas

Idade gestacional (semanas)	Área da veia umbilical (mm^2)				
	P5	P10	P50	P90	P95
18	4.7	5.4	8.9	14.5	16.6
19	5.5	6.3	10.3	16.7	19.2
20	6.3	7.3	11.8	19.3	22.1
21	7.2	8.3	13.5	22.0	25.3
22	8.2	9.4	15.3	25.0	28.7
23	9.2	10.6	17.3	28.2	32.4
24	10.3	11.9	19.4	31.6	36.3
25	11.5	13.2	21.5	35.1	40.3
26	12.7	14.6	23.8	38.8	44.5
27	13.9	16.0	26.1	42.5	48.8
28	15.1	17.4	28.4	46.3	53.1
29	16.4	18.8	30.7	50.0	57.5
30	17.6	20.2	32.9	53.7	61.7
31	18.8	21.5	35.1	57.3	65.8
32	19.9	22.8	37.2	60.7	69.7
33	20.9	24.0	39.1	63.8	73.3

P: percentil.

Tabela com valores de referência longitudinal da medida ultrassonográfica da área da artéria umbilical, baseados em 668 avaliações, realizadas em 88 fetos de 44 gestações gemelares dicoriônicas

Idade gestacional (semanas)	Área da artéria umbilical (mm^2)				
	P5	P10	P50	P90	P95
18	1.1	1.2	2.0	3.2	3.7
19	1.3	1.5	2.4	3.9	4.4
20	1.5	1.8	2.8	4.6	5.3
21	1.8	2.1	3.3	5.4	6.2
22	2.1	2.4	3.9	6.2	7.2
23	2.4	2.7	4.4	7.1	8.2
24	2.7	3.0	4.9	8.0	9.2
25	2.9	3.4	5.5	8.9	10.2
26	3.2	3.7	6.0	9.7	11.1
27	3.5	4.0	6.4	10.4	12.0
28	3.7	4.2	6.8	11.1	12.7
29	3.8	4.4	7.2	11.6	13.3
30	4.0	4.6	7.4	12.0	13.7
31	4.0	4.6	7.5	12.2	14.0
32	4.1	4.6	7.5	12.2	14.0
33	4.0	4.6	7.5	12.1	13.8

P: percentil.

Tabela com valores de referência longitudinal da medida ultrassonográfica da área geleia de Wharton, baseados em 334 avaliações, realizadas em 88 fetos de 44 gestações gemelares dicoriônicas

Idade gestacional (semanas)	Área da geleia de Wharton (mm^2)				
	P5	P10	P50	P90	P95
18	19.6	21.8	31.4	45.2	50.2
19	22.7	25.2	36.3	52.3	58.0
20	25.9	28.8	41.4	59.7	66.2
21	29.3	32.5	46.8	67.4	74.8
22	32.7	36.2	52.2	75.2	83.4
23	36.0	39.9	57.5	82.9	91.9
24	39.2	43.5	62.7	90.3	100.2
25	42.2	46.8	67.5	97.2	107.8
26	44.9	49.9	71.8	103.5	114.8
27	47.3	52.4	75.5	108.8	120.7
28	49.1	54.5	78.5	113.1	125.4
29	50.5	56.0	80.6	116.1	128.8
30	51.2	56.8	81.8	117.9	130.7
31	51.4	57.0	82.1	118.2	131.1
32	50.9	56.5	81.4	117.2	130.0
33	49.9	55.3	79.7	114.8	127.4

P: percentil.

Tabela com valores de referência longitudinal da relação da área da geleia de Wharton pela área de secção transversa do cordão umbilical em função da idade gestacional, baseados em 334 avaliações, realizadas em 88 fetos de 44 gestações gemelares dicoriônicas

Idade gestacional (semanas)	AGW/ASTCU (%)				
	P5	P10	P50	P90	P95
18	60,8	63,1	71,0	79,0	81,2
19	60,2	62,4	70,3	78,3	80,5
20	59,5	61,7	69,6	77,6	79,8
21	58,8	61,0	69,0	76,9	79,1
22	58,1	60,3	68,3	76,2	78,5
23	57,4	59,6	67,6	75,5	77,8
24	56,7	58,9	66,9	74,8	77,1
25	56,0	58,2	66,2	74,1	76,4
26	55,3	57,5	65,5	73,4	75,7
27	54,6	56,8	64,8	72,7	75,0
28	53,9	56,2	64,1	72,0	74,3
29	53,2	55,5	63,4	71,3	73,6
30	52,5	54,8	62,7	70,6	72,9
31	51,8	54,1	62,0	70,0	72,2
32	51,1	53,4	61,3	69,3	71,5
33	50,4	52,7	60,6	68,6	70,8

AGW/ASTCU: relação da área de geleia de Wharton pela área de secção transversa do cordão umbilical. P: percentil.

9 REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Blickstein I. *Definition of multiple pregnancy. In: Blickstein I, Keith LG. Multiple pregnancy: epidemiology, gestation & perinatal outcome.* United Kingdom: Informa Healthcare, 2006. **Second edition.**: p. 85-86.

2. Sepulveda W. *Chorionicity determination in twin pregnancies: double trouble?* Ultrasound Obstetrics and Gynecology, 1997. **10**: p. 79-81.

3. Luke B, Martin JA. *The rise in multiple Births in the United States: who, what, when, where, and why.* Clin Obstet Gynecol, 2004. **47**(1): p. 118-133.

4. Ayres A, Jhonson TR. *Management of multiple pregnancy: labor and delivery.* Obstet Gynecol Surv, 2005. **60**(8): p. 550-554.

5. Umstad MP, Lancaster PAL. *Multiple births in Australia. In: Blickstein I, Keith LG. Multiple pregnancy: epidemiology, gestation & perinatal outcome.* 2005: p. 26-32.

6. http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def.

7. Wimalasundera RC, Trew G, Fisk NM. *Reducing the incidence of twins and triplets.* Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2003. **17**(2): p. 309-329.

8. Brinsden PR. *Controlling the high order multiple birth rate: the European perspective.* Reproductive BioMedicine Online; www.rbmonline.com/Article/767, 2003.

9. Bittar RE, Pereira P, Liao AW. *Gestação múltipla. In: Zugaib M. Obstetrícia.* São Paulo: Manole;, 2008: p. 679-698.

10. Blondel B, Macfarlane A, Gissler M, Breart G, Zeitlin J. *Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project.* BJOG, 2006. **113**(5): p. 528-535.

11. Alexander GR, Salihu H. *Perinatal outcomes of singleton and multiple births in the United States, 1995-1998. In: Blickstein I and Keith L. Multiple pregnancy: epidemiology, gestation & perinatal outcome.* United Kingdom: Informa Healthcare, 2006: p. 3-10.

12. Blickstein I.. *Maternal mortality. In: Blickstein I and Keith LG. Multiple pregnancy: epidemiology, gestation & perinatal outcome.* United Kingdom: Informa Healthcare, 2006: p. 492-499.

13. Rydhstroem H, Heraib F. *Gestational duration and fetal and infant mortality for twins vs singletons.* Twins reseach, 2001. **4**: p. 227-231.

14. Bryan E. *Educating families before, during and after multiple birth.* Seminars in Neonatology, 2002. **7**: p. 241-246.

15. Sperling L, Kiil G, Larsen LU, Qvist I, Bach D, Wojdemann K, Bladh A, Nikkila A, Jorgensen C, Skajja K, Bang J, Tabor A. *How to identify twins at low risk of spontaneous preterm delivery.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2005. **26**(2): p. 138-144.

16. Zeitlin J, Ayoubi ME, Jarreau PH, Draper ES, Blondel B, Künzel W et al. *Impact of fetal growth restrition on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort.* The Journal of Pediatrics, 2010. **157**(5): p. 733-739.

17. Donald I, Mac Vicar J, Brown TG. *The Story of an experiment.* Ultrasound Med Biol, 1974. **1**: p. 109-117.

18. Owen P, Burton K., Ogston S, Khan KS, Howie PW. *Using unconditional and conditional standard deviation scores of fetal abdominal area measurements in the prediction of intrauterine growth restriction.* Ultrasound Obstet. Gynecol., 2000(16): p. 439-444.

19. Montenegro CAB, Chaves Neto H., Coura Filho O, Lima JR, Rezende J. *Acompanhamento do feto na gestação de alto-risco II. Novas considerações.* J. Bras. Gin., 1978(6): p. 291-304.

20. Hobbins JC, Berkowitz RL. *Ultrasonography in the diagnosis of intrauterine growth retardation.* Clin. Obstet. Gynecol., 1977(20): p. 957-968.

21. Thompson HE, Makowski EL. *Estimation of birth weight and gestational age.* Obstet Gynecol, 1970(81): p. 44-49.

22. Moron AF. *Medicina Fetal. Diagnóstico e Assistência. In: Neme, B. Obstetrícia Básica. São Paulo, Sarvier;.* 1994: p. 70.

23. Deter RL, Nazar R, Milner LL. *Modifed neonatal growth assessment score: a multivariate approach to the detection of intrauterine growth retardation in the neonate.* Ultrasound Obstet. Gynecol., 1995(6): p. 400-410.

24. Jeanty P. *Fetal biometry. In: Fleischer, A. C.; Manning, F.; Jeanty, P.; Romero, R. Sonography in Obstetrics and Gynecology. Principles & Pratice. Stamford, Appleton & Lange.* 1997: p. 131.

25. Hershkovitz R, Kingdom JC, Geary M, Rodeck CH. *Fetal cerebral blood flow in late gestation: idendification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler.* Ultrasound Obstet. Gynecol., 2000(3): p. 209-212.

26. Hadlock FP, Harrist R, Sharman RS, Deter RL, Park SK. *Estimation of fetal weight with the use head, body, and femur measurements - a prospective study.* Am J Obstet Gynecol, 1985. **151**: p. 333-337.

27. Goffinet F, Paris J, Heim H, Nisard J, Breat G. *A prospective value of Doppler umbilical artery velocimetry in a low risk population with normal fetal biometry. A prospective study of 2016 women.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1997. **71**: p. 14-19.

28. Wu MH, Chang FM, Shen MR, Yao BL, Chang CH, Yu CH, Hsu CC, Huang KE. *Prenatal sonographic diagnosis of single umbilical artery.* J Clin Ultrasound, 1997. **26**: p. 425-430.

29. Montenegro CAB, Rezende Filho J. *Cordão umbilical hiperespiralado.* Femina, 2000-a. **28**: p. 329-330.

30. Bruch JF, Benali K., Challier JC, Blot P, Nessmann C. *Computerized microscope morphometry of umbilical vessels from pregnancies with intrauterine growth retardation and abnormal umbilical artery Doppler.* Hum Pathol, 1997. **28**: p. 1139-1145.

31. Heimli HKH, Endresen MJ, Henriksen T, Lyberg T. *A new method for isolation of smooth muscle cells from human umbilical cord arteries.* Scand J Clin Lab Invest, 1997. **57**.

32. Nanaev AK, Kohnen G, Milovanov AP, Domogatsky SP, Kaufmann P. *Stromal differentiation and architecture of the human umbilical cord.* Placenta, 1997. **18**: p. 53-64.

33. Kjellén L. *Proteoglycans: structures and interactions.* Annu Rev Biochem, 1991. **60**: p. 443-475.

34. Strong Jr TH, Elliot JP, Radin TG. *Non-coiled umbilical blood vessels: a new marker for the fetus at risk.* Obstet Gynecol, 1993. **81**: p. 409-411.

35. Otsubo YYY, Suzuki S, Sawa R, Araki T. *Sonographic evaluation of umbilical cord insertion with umbilical coiling index.* J Clin Ultrasound, 1999. **27**: p. 341-344.

36. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Gomez R, Franchi M, Mazor M, et al. *Sonographic measurement of the umbilical cord and fetal anthropometric parameters.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1999 Apr. **83**(2): p. 131-135.

37. Togni FA, Araujo Jr E, Vasques FA, Moron AF, Torloni MR, Nardozza LM. *The cross-sectional area of umbilical cord components in normal pregnancy.* Int J Gynaecol Obstet, 2007 Mar. **96**(3): p. 156-161.

38. Barbieri C, Cecatti J, Surita FG, Marussi EF, Costa JV. *Sonographic measurement of the umbilical cord area and the diameters of its vessels during pregnancy.* Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2012 Apr. **32**: p. 230-236.

39. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Franchi M, Maymon E, Mueller MD, Brühwiler H. *Prenatal diagnosis of a lean umbilical cord: a simple marker for the fetus at risk of being smal gestational age at birth.* Ultrasound Obstet Gynecol, 1999 Mar. **13**(3): p. 176-180.

40. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Franchi M, Bolla D, Shneider H. *Altered sonographic umbilical cord morphometry in early onset preeclampsia.* Obstet Gynecol (USA), 2002. **100**: p. 311-316.

41. Cromi A, Ghezzi F, Di Naro E, Siesto G, Bergamini V, Raio L. *Large cross-sectional area of the umbilical cord as a predictor of fetal macrossomia.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2007. **30**: p. 861-866.

42. Moore KL, Persaud T. *The placenta and fetal membranes. In: the developing human.* Philadelphia: W.B. Saunders, 1993.

43. Monie IW. *Genesis of the single umbilical artery.* Am J Obstet Gynecol, 1970. **108**: p. 400-405.

44. 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): p. 327-331.

45. Benirschke K, Kaufmann P, Baergen R. *Pathology of the human placenta.* New York: springer-Verlag, 2006.

46. Fujinaga M, Chinn A, Shepard TH. *Umbilical cord growth in human and rat fetuses: evidence against the "stretch hypothesis".* Teratology, 1990(41): p. 333-339.

47. Menezes DMF. *Morfologia e patologia da placenta. In: Benzecry, R. (ed.). Tratado de Obstetrícia. Febrasgo. 1a edição. Rio de Janeiro, Livraria e Editora Revinter.* 2000: p. 19-30.

48. Ghezzi F, Raio L, Di Naro E, Franchi M, Brühwiler H, D´Addario V, et al. *First trimestre sonographic umbilical cord diameter and groowth of the human embryo.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2001 Oct. **18**(4): p. 348-351.

49. Takechi K, Kuwubara Y, Mizuno M. *Ultrastructural and immunohistochemical studies of Wharton's jelly umbilical cord cells.* Placenta, 1993. **14**: p. 235-245.

50. Blanco MV, Vega H, Guerri-Guttenberg RA, Giuliano R, Grana DR, Azzato F, Milei J. *Histopathology and histomorphometry of umbilical cord blood vessels. Findings in normal and high risk pregnancies.* Artery Research, 2001. **5**: p. 50-57.

51. Nyberg DA, Finberg H. *The placenta, placental membranes and umbilical cord. In: Nyberg, D. A., Mahony, B. S.; Pretorius, D. H. Diagnostic ultrasound of fetal anomalies. Text and Atlas. Chicago, The Year Book Medical Publisher, Inc.* 1990: p. 623-675.

52. Bonilla-Musoles F, Raga F. Osborne NG, *Three-dimensional ultrasound evaluation of the embrio and the early fetus. In: Kurjak, A. (ed.). Textbook of Perinatal Medicine. London., The Partenon Publisching Group.* 1998: p. 240-262.

53. Togni FA, Araujo Jr E, Moron AF, Vasques FA, Torloni MR, Nardozza LM, Guimarães Filho HA. *Reference intervals for the cross sectional area of the umbilical cord during gestation.* J Perinat Med, 2007. **35**(2): p. 130-134.

54. Weissman A, Jakobi P, Bronshtein M, Goldstein I. *Sonographic measurements of the umbilical cord and vessels during normal pregnancies.* J Ultrasound Med, 1994 Jan. **13**(1): p. 11-14.

55. Vasques FAP, Moron AF, Murta CGV, Gonçalves TR, Carvalho FHC. *Correlação da área do cordão umbilical com parâmetros antropométricos em gestações normais.* Radiol Bras, 2003. **36**(5): p. 299-303.

56. Ghezzi F, Raio L, Di Naro E, Franchi M, Balestreri D, D´Addario V. *Nomogram of Wharton´s Jelly as depicted in the sonographic cross section of the umbilical cord.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2001 Aug. **18**(2): p. 121-125.

57. Weissman A, Jakobi P. *Sonographic measurements of the umbilical cord in pregnancies complicated by gestational diabetes.* J Ultrasound Med, 1997. **16**: p. 691-694.

58. Bankowski E, Sobolewski K, Romanowicz L, Chyczewski L, Jawosrski S. *Collagen and glycosaminoglycans of Wharton's jelly and their alterations in EPH-gestosis.*, in *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996. p. 109-117.

59. Milnerowicz-Nabzdyk E, Zimmer M, Tlolka J, Michniewics J, Pomorski M, Wiatrowski A. *Umbilical cord morphology in pregnancies complicated by IUGR in cases of tobacco smoking and pregnancy-induced hypertension.* Neuro Endocrinol Lett, 2010. **31**: p. 842-847.

60. Silver RK, Dooley S, Tamura RK, Depp R. *Umbilical cord size and amniotic fluid volume in prolonged pregnancy.* Am J Obstet Gynecol, 1987. **157**: p. 716-720.

61. Scott JM, Wilkinson R. *Further studies on the umbilical cord and its water content.* J Clin Pathol, 1978. **31**: p. 944-948.

62. Goodlin RC. *Fetal dysmaturity, "lean cord" and fetal distress.* Am J Obstet Gynecol, 1987. **156**: p. 1357.

63. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Duwe DG, Cromi A, Schneider H. *Umbilical cord morphologic characteristics and umbilical artery doppler parameters in intrauterine growth-restricted fetuses.* J Ultrasound Med, 2003. **22**: p. 1341-1347.

64. Gebrane-Younes J, Minh H, Orcel L. *Ultrastructure of human umbilical vessels: a possible role in amniotic fluid formation?'.* Placenta, 1986. **7**: p. 173-185.

65. Ferrazzi E, Rigano S, Bozzo, et al. *Umbilical vein blood flow in growth-restricted fetuses.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2000. **16**: p. 432-438.

66. Di Naro E, Ghezzi F, Raio L, Franchi M, D´Addario V, Lanzillotti G. *Umbilical vein blood flow in fetuses with normal and lean umbilical cord.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2001(17): p. 224-228.

67. Di Naro E, Raio L, Ghezzi F, Franchi M, Romano F, D´Addario V. *Longitudinal changes of the umbilical vein blood flow in normal and growth-retarded fetuses.* Acta Obstet Gynecol Scand, 2002. **81**: p. 527-533.

68. Bergman P, Malmstrom T. *Mucoid degeneration of the Wharton's jelly: an umbilical cord threatening foetal life.* Acta Obstet Gynecol Scand, 1961. **40**: p. 372-378.

69. Ghosh AWJ, MacHenry C, Wan CW, O'Hoy KM, Ma HK. *Fetal loss from umbilical cord abnormalities - a difficult case for prevention.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1984. **18**: p. 183-198.

70. Labarrere CSM, Siminovich M, Torassa E, Althabe O. *Absence of Wharton's jelly around the umbilical arteries: an unusual cause of perinatal mortality.* Placenta, 1985. **6**: p. 555-559.

71. Leveno KJ, Cunningham F, Nelson SD, Santos-Ramos R, Toofanian A, DePalma RT. *Prolonged pregnancy. I. Observations concerning the causes of fetal distress.* Am J Obstet Gynecol, 1984 Nov. **150**(5 Pt 1): p. 465-473.

72. Naeye RL. *Cognitive and behavioral abnormalities in children whose mothers smoked cigarettes during pregnancy.* J Dev Behav Pediatr, 1992 Dec. **13**(6): p. 425-428.

73. Qureshi F, Jacques S. *Marked segmental thinning of the umbilical cord vessels.* Arch Pathol Lab Med, 1994. **118**: p. 828-830.

74. Gill P, Jarjoura D. *Wharton´s jelly in the umbilical cord. A study of its quantitative variations and clinical correlates.* J Reprod Med, 1993. **38**: p. 611-614.

75. Ghezzi F, Raio L, Günter Duwe D, Cromi A, Karousou E, Dürig P. *Sonographic umbilical vessel morphometry and perinatal outcome of fetuses with a lean umbilical cord.* J Clin Ultrasound, 2005. **33**: p. 18-23.

76. Goynumer G, Ozdemir A, Wetherilt L, Durukan B, Yayla M. *Umbilical cord thickness in the first and early second trimesters and perinatal outcome.* J Perinat Med, 2008. **36**: p. 523-526.

77. Tahmasebi M, Alighanbari R. *Evaluation of umbilical cord thickness, cross-sectional area, and coiling index as predictors of pregnancy outcome.* Indian Journal of Radiology and Imaging, 2011. **21**(3): p. 195-198.

78. Hyrtl. *Die Blutgefässe der Menschlichen Nachgeburt in Normalen und Abnormen Verhältnissen.* Wilhelm Braumüller: Wien, 1870.

79. Edmonds HW. *The spiral twist of the normal umbilical cord in twins and in singletons.* Am J Obstet Gynecol, 1959. **67**: p. 102-120.

80. Benirschke K, Kaufman P. *Anatomy and pathology of the UC and major fetal vessels.* Pathology of the Human Placenta, 1995: p. 319-403.

81. Machin GA. *Velamentous cord insertion in monochorionic twin gestation: an added risk factor.* J Reprod Med, 1997. **42**: p. 758-759.

82. Hanley ML, Ananth C, Shen-Schwarz S, Smulian JC, Lai YL, Vintzileos AM. *Placental cord insertion and birth weight discordancy in twin gestations.* Obstet Gynecol, 2002. **99**(477-482).

83. Cromi A, Ghezzi F, Düring P, Di Naro E, Raio L. *Sonographic umbilical cord morphometry and coiling patterns in twin-twin transfusion syndrome.* Prenat Diagn, 2005. **25**: p. 851-855.

84. Monteagudo A, Timor-Tritsch IE, Sharma S.. *Early and simple determination of chorionic and amniotic type in multifetal gestations in the first fourteen weeks by high-frequency transvaginal ultrasonography.* Am J Obstet Gynecol, 1994. **170**(3): p. 29-34.

85. Robinson HP. *Sonar measurement of fetal crown-rump length as means of assessing maturity in first trimester of pregnancy.* Br Med J, 1973. **4**(5883): p. 28-31.

86. Snijders RJ, Nicholaides K. *Fetal biometry at 14-40 weeks´ gestation.* Ultrasound Obstet Gynecol, 1994. **4**(1): p. 34-48.

87. Hadlock FP, Harrist R, Martinez-Poyer J. *In utero analysis of fetal growth: a sonographic weiht standard.* Radiology, 1991(181): p. 129-133.

88. Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, Harman CR, Lange IR. *Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. I. The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volumes to perinatal outcome.* Am J Obstet Gynecol, 1984 Oct 1. **150**(3): p. 245-249.

89. Buhling K, Henrich W, Starr E, Lubke M, Bertram S, Siebert G, et al. *Risk for gestarional diabetes and hypertension for women with pregnancy compared to singleton pregnancy.* United Kingdom: Informa Healthcare, 2003: p. 492-499.

90. Singh SD. *Gestational diabetes and its effect on the umbilical cord.* Early Hum. Dev., 1986. **14**: p. 89-98.

91. Kurjak A, Kupesic S, Banovik I, Hafner T, Kos M. *The study of morphology and circulation of early embryo by three-dimensional ultrasound and power Doppler.* J. Perinat. Med, 1999(3): p. 145 - 157.

92. Matsumoto M, Yanagihara T, Hata T. *Three-dimensional qualitative sonographic evaluation of fetal soft tissue.* Hum. Reprod., 2000. **11**: p. 2438 - 2442.

93. Alexander GR, Himes J, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. *A United States national reference for fetal growth.* Obstet Gynecol, 1996. **87**(2): p. 163-168.

94. Manning FA. *Intrauterine growth Retardation. Diagnosis, Prognostication, and Management Based on Ultrasound Methods. In: Fleischer, A. C.; Manning, F. A.; Jeanty, P.; Romero, R. Sonography in Obstetrics and Gynecology. Principles & Pratice. Stanford, Appleton & Lange.* 1997: p. 517.

95. Holmes RP, Soothill PW. *Intra-uterine growth retardation.* Curr. Opin. Obstet. Gynecol., 1996(8): p. 148-154.

96. Bittar RE. *Crescimento intra-uterino retardado. In:Zugaib, M. (ed.). Medicina Fetal. 2a ed. São Paulo: Atheneu, 1997.* 1997: p. 358-376.

97. Casola G, Scheible W, Leopold GR. *Large umbilical cord: a normal finding in some fetuses.* Radiology, 1985. **156**: p. 181-182.

98. Skulstad SM, Ulriksen M, Rasmussen S, Kiserud T. *Effect of umbilical ring constriction on Wharton´s jelly.* Ultrasound Obstet. Gynecol., 2006. **28**: p. 692-698.

99. Gujarati DN. *Econometria básica. 3a ed. São Paulo, Makron Books do Brasil Editora.* 2000: p. 457.

100. Fujita MM. *Avaliação ultra-sonográfica do crescimento fetal em gestações gemelares.* São Paulo, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 1998.

101. Barbieri C, Cecatti JG, Souza CE, Marussi FE, Costa JV. *Inter- and intra-observer variability in Sonographic measurements of the cross-sectional diameters and area of the umbilical cord and its vessels during pregnancy.* Reproductive Health, 2008. **5**.

102. Nahourn JC. *Gemelaridade. In: Rezende, J. Obstetrícia. 4a edição. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan.* 1982: p. 699-718.

103. Cullinan JA. *Sonography of multiple gestations In: Fleischer, A. C.; Manning, F. A.; Jeanty, P.; Romero, R. - Sonography in Obstetrics and Gynecology. Principles & Practice. Stamford, Appleton & Lange.* 1997: p. 547.

104. Derom R, Orlebeke J, Eriksson A. *The epidemiology of multiple births. In: Kurjak, A. (ed.). Textbook of Perinatal Medicine. London, The Partenon Publishing Group.* 1998: p. 1463-1480.