Lisandra Stein Bernardes

**Biometria ultra-sonográfica da tireóide fetal:
curvas de normalidade**

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

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia
Orientador: Dr Rodrigo Ruano

São Paulo
2006

Às pacientes que, plenas de sentimento, carregam dentro de si a esperança de um
mundo melhor...

Aos meus avós, que me ensinaram os pequenos e grandes segredos da vida...

Aos meus pais, que estiveram ao meu lado e sempre me deram suporte...

Aos meus irmãos, companheiros eternos de choro e de sorrisos...

O fato de vocês existirem tornou possível este trabalho.

Ao meu marido, meu amor, que tinge de cores e alegria cada minuto vivido: Sem
você, nada teria sentido.

Agradecimentos

Às amigas Luciene, Lia, Mariana, Maria Augusta, Renata e Andréia, por serem pessoas maravilhosas, pelo apoio e amizade, e pela excelente contribuição ao trabalho.

Ao amigo Felipe Fittipaldi, companheiro de aprendizado, que admiro mais a cada dia.

Aos amigos Flávia e Reginaldo, que, apesar de fisicamente distantes, estão presentes em pensamento.

Agradecimentos

Ao Prof Dr Marcelo Zugaib, por todo apoio e ensinamentos, e pela oportunidade de aprendizado e crescimento.

Ao Dr Rodrigo Ruano, pela preciosa orientação e pelo exemplo de determinação.

Ao Prof Dr Victor Bunduki, meu mestre desde os tempos da faculdade, por todo apoio, incentivo, e confiança em mim depositados, e pelos ricos ensinamentos que levarei por toda a vida.

À Dra Rossana Pulcineli Vieira Francisco, por toda a paciência, carinho e orientação, dispensados não apenas durante a realização deste projeto, mas ao longo de toda a minha formação.

À Dra Maria Okumura, por ter tornado possível a realização do projeto através de suas preciosas sugestões.

Ao Dr Carlos Alberto Maganha, pela cuidadosa revisão do projeto.

À todos os assistentes da Clínica Obstétrica, por me ensinarem e me formarem.

Esse projeto é fruto de anos de seus ensinamentos.

Agradecimentos

À Inêz, por toda a paciência, carinho e eficiência, e pela dedicação com que secretaria a pós-graduação da Clínica Obstétrica.

À Soraia, Márcia, Fatima e Marina, pelo auxílio não só agora, mas no decorrer destes anos.

Aos fantásticos Amadeu, Miriam, Dayse, Leda, Josefa, Maria das Graças, Valdelice, Terezinha, Maria do Carmo e Regina, por toda a ajuda e apoio durante a realização do projeto.

Ao Allan, Ricardo e Willian, pela preciosa ajuda com o computador.

À Yara, Rosangela, Valquíria, Vera Lúcia, Eleni e Ana Paula, funcionárias exemplares da pós-graduação, por toda a ajuda e orientação ao longo dos anos de residência e durante a pós-graduação.

“Mas há a vida que é para ser intensamente vivida, há o amor.

Que tem que ser vivido até a última gota.

Sem nenhum medo. Não mata.”

(Clarice Lispector)

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de Apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Sueli Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

SUMÁRIO

Lista de Siglas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	01
2 OBJETIVOS.....	07
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	10
3.1 Embriologia da tireóide fetal.....	11
3.2 Desenvolvimento funcional da tireóide fetal.....	14
3.3 O papel da placenta.....	16
3.4 A produção hormonal na gestante.....	17
3.5 Influência dos hormônios tireoidianos no desenvolvimento fetal.....	18
3.6 Bócio fetal congênito.....	20
3.7 Alterações tireoidianas maternas e influência na tireóide fetal.....	21
3.8 Avaliação ultra-sonográfica da tireóide fetal.....	24
3.9 Curvas de normalidade da tireóide fetal.....	29
4 MÉTODOS.....	36
4.1 Pacientes.....	37
4.2 Métodos.....	44
5 RESULTADOS.....	51
5.1 Variação intra-operador.....	52
5.2 Variação Inter-operador.....	54
5.3 Perímetro, área e diâmetro transverso da tireóide fetal.....	57
6 DISCUSSÃO.....	69
7 CONCLUSÕES.....	78
8 ANEXOS.....	81
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	99

LISTA DE SIGLAS

hCG	Gonadotrofina coriônica humana
T3	Triiodotironina
T3l	Triiodotironina livre
T3r	Triiodotironina reversa
T4	Tiroxina
T4l	Tiroxina livre
TBG	Proteína ligante de tiroxina
TRH	Hormônio liberador de tireotrofina
TSH	Hormônio estimulador da tireóide ou tireotrófico

Bernardes LS. Biometria ultra-sonográfica da tireóide fetal: curvas de normalidade [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 111p.

INTRODUÇÃO: O funcionamento da tireóide fetal se inicia em torno de dez semanas de vida embrionária, e está intimamente relacionado ao funcionamento tireoidiano materno. Em gestantes com doenças tireodianas (principalmente hipertireoidismo), a passagem de anticorpos e medicações maternas pode provocar o mau funcionamento da tireóide fetal, acarretando bócio fetal. Além disso, algumas doenças fetais podem cursar com bócio antenatal. O funcionamento inadequado da tireóide fetal pode ter conseqüências severas (restrição de crescimento intra-uterino, craniosinostose, alterações na produção de líquido intra-âmniótico, insuficiência cardíaca ou até óbito fetal). Além disso, o bócio fetal avançado pode funcionar como obstrução à via de parto, podendo acarretar problemas na evolução do parto. A ultra-sonografia da tireóide fetal vem sendo descrita como um bom método para avaliação de tireóide fetal, porém existem poucas curvas de normalidade da tireóide fetal descritas atualmente, nenhuma em população brasileira. O objetivo desse estudo é construir curvas de normalidade do perímetro, área e diâmetro transverso da tireóide fetal em população brasileira através da utilização da ultra-sonografia bidimensional. **MÉTODOS:** Foram avaliadas 239 gestantes sem doenças sistêmicas e sem história de doença tireoidiana do pré-natal do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Todas as gestantes realizaram dosagem de TSH durante a gestação para descartar doença tireoidiana. A idade gestacional foi calculada pela data da última menstruação, e confirmada por ultra-sonografia de primeiro ou segundo trimestre. Foram construídas curvas de normalidade do perímetro, área e diâmetro transverso da tireóide fetal. Das 239 pacientes inicialmente avaliadas, 43 (18%) foram excluídas. A prevalência de hipotireoidismo subclínico entre as gestantes foi de 0,9 %, e a de hipotireoidismo franco de 2,2%. Em 5,4% das pacientes não foi possível a visualização adequada da tireóide fetal. Foram incluídas 196 pacientes. A avaliação foi realizada por dois operadores independentes. Foram realizadas três medidas de cada parâmetro, e considerada a média dos valores para a construção das curvas. Para o cálculo da variação intra-observador, foram avaliadas 159 pacientes e realizadas três medidas subseqüentes de cada parâmetro. Para o cálculo da variação inter-observador foram avaliadas 34 pacientes, nas quais cada operador realizou uma medida de cada parâmetro. **RESULTADOS:** Foram construídas curvas de normalidade do perímetro (P), área (A) e diâmetro transverso (DT) da tireóide fetal em relação à idade gestacional (IG) em nossa população de gestantes. As equações que melhor representaram a média esperada por idade gestacional foram equações lineares: $P = 0,146 \times IG$; $A = -1,289 + 0,085 \times IG$; $DT = 0,054 \times IG$.

Descritores: 1.Ultra-sonografia pré-natal 2.Nomogramas 3.Desenvolvimento fetal 4.Biometria 5. Doenças da glândula tireóide 6.Gravidez de alto risco

Bernardes LS. Sonographic biometry of fetal thyroid gland: nomograms [Dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 111p.

INTRODUCTION: The functioning of fetal thyroid initiates around ten weeks of embryonic life, and is intimately related to maternal thyroid functioning. In pregnant women with thyroid disease (especially hyperthyroidism), maternal antibodies and medications provoke malfunctioning of the fetal thyroid gland, causing fetal goiter. Moreover, primary fetal anomalies may course with antenatal goiter (i.e.: congenital fetal hypothyroidism). The inadequate functioning of fetal thyroid causes severe consequences such as intrauterine growth restriction, craniosinostosis, altered production of intra-amniotic liquid, cardiac insufficiency and even fetal death. Moreover, large fetal goiters may cause a mass effect, causing difficulties during vaginal delivery. Ultrasound evaluation of fetal thyroid has recently been described as a sensible method for fetal screening of thyroid anomalies. Few normality curves have been described until now, none of them in Brazilian fetuses. The aim of this study was to build normality curves of fetal thyroid perimeter, area and transverse diameter through the use of bidimensional ultrasonography. **METHODS:** 239 pregnant women without systemic disease and without previous thyroid disease were evaluated in the prenatal care unity of the Hospital of the Clinics of the University of São Paulo. All women had TSH measured during pregnancy in order to exclude thyroid disease. Gestational age was calculated by the date of the last menses, and confirmed by first or second trimester ultrasonography. Normality curves of fetal thyroid perimeter, area and transverse diameter were constructed. From the 239 patients initially evaluated, 43 (18%) were excluded. The prevalence of thyroid hormone disorders was 0.9% for subclinical hypothyroidism, and 2.2% for hypothyroidism. One patient had a TSH value below normal. In 5.4% of patients the adequate visualization of fetal thyroid was not possible. The evaluation was carried out in 196 patients by two independent operators. Three different measures of each parameter were performed. The average values were used to build the curves. Intra-observer variation analysis was made using 159 patients in whom three measures were made for each parameter. For the inter-observer variation, 34 patients were evaluated. **RESULTS:** Normality curves of the perimeter (P), area (A) and transverse diameter (TD) were constructed in relation to gestational age (GA) in our population. The 95% confidence interval was calculated. The equations that better represented the average value expected for each gestational age were linear regressions: $P = 0,146 \times GA$; $A = -1,289 + 0,085 \times GA$; $TD = 0,054 \times GA$. The method was considered to be reproductive.

Descriptors: 1.Prenatal ultrasonography 2.Nomograms 3.Fetal development 4.Biometry 5.Thyroid disease 6.High risk pregnancy

1) Introdução

1-Introdução

O funcionamento adequado da tireóide fetal é fundamental para a evolução da gestação e para o desenvolvimento adequado do feto. Alterações em sua produção hormonal podem causar desde déficits cognitivos leves até retardo de crescimento, insuficiência cardíaca, derrames intracavitários e óbito fetal (Moline *et al*, 2002; Hughes, 2003; Yanai & Shveiky, 2004; Duclos *et al*, 2006). O hipertireoidismo materno é uma das principais causas de alterações tireoidianas fetais. As drogas utilizadas no tratamento materno (propiltiouracil e metimazol) atravessam a barreira hemato-placentária e podem causar hipotireoidismo fetal (Momotani *et al*, 1997; Atkins *et al*, 2000; Lembet *et al*, 2005; Luton *et al*, 2005; Duclos *et al*, 2006), e a passagem dos anticorpos maternos presentes na Doença de Graves através da placenta pode estimular a tireóide fetal a produzir hormônios em excesso, causando hipertireoidismo fetal (Mortimer *et al*, 1990; Porreco & Bloch, 1990; Hatjis, 1993; Nachum *et al*, 2003).

Nos casos de bócio fetal relacionados ao hipertireoidismo materno, a produção hormonal fetal encontra-se alterada. Encontramos hipotireoidismo fetal em 60% dos fetos, e hipertireoidismo nos 40% restantes (Volumenie *et al*, 2000; Guibourdenche *et al*, 2001). Outras causas de alteração tireoidiana fetal são hipotireoidismo fetal congênito isolado (Abramowics *et al*, 1997; Moline *et al*, 2002) e deficiência de ingestão materna de iodo (Glinoe *et al*, 1997; Smallridge *et al*, 2001). Alguns parâmetros clínicos e ultra-sonográficos podem auxiliar a avaliação do estado funcional da tireóide

fetal, porém, em muitos casos, somente a realização da cordocentese para a dosagem dos hormônios tireoidianos fetais traz a confirmação inequívoca do quadro, permitindo o tratamento adequado do feto (Porreco & Bloch, 1990; Hatjis, 1993; Volumenie *et al*, 2000; Kilpatrick, 2003; Nachum *et al*, 2003; Polak *et al*, 2006).

A cordocentese (coleta de sangue fetal através de punção do cordão umbilical guiada por ultra-sonografia) é um procedimento médico invasivo que apresenta risco de um a 1,5% de complicações (Tongsong *et al*, 2001; Liao *et al*, 2006). Se todas as gestantes com hipertireoidismo forem submetidas a este procedimento para avaliação fetal, muitos fetos serão expostos ao risco do procedimento de forma desnecessária. Por outro lado, se somente fetos que apresentarem bócio fetal evidente ao exame ultra-sonográfico (presença de massa cervical, hiperextensão da cabeça fetal e polidrâmnio) forem investigados, o tratamento será iniciado tardiamente, e esses fetos estarão sujeitos às graves consequências do hipo ou hipertireoidismo durante a vida intra-uterina. Além disso, fetos com alterações menos intensas na produção hormonal tireoidiana deixarão de ser diagnosticados e tratados, e terão, assim, um pior prognóstico.

Portanto, para o diagnóstico adequado das alterações tireodianas fetais e indicação precisa da cordocentese diagnóstica, é necessário um método de rastreamento que avalie de maneira acurada e segura a chance de acometimento de cada feto. Desta forma, espera-se que os fetos não acometidos sejam poupados dos riscos de um procedimento desnecessário, e fetos com maior chance de possuírem alterações

tireoidianas sejam adequadamente selecionados e diagnosticados (Kilpatrick, 2003; Nachum *et al*, 2003; Duclos, 2006).

A medida ultra-sonográfica da tireóide fetal em corte transversal do pescoço vem sendo estudada com esse objetivo (Bromley *et al*, 1992; Achiron *et al*, 1998; Ranzini *et al*, 2001; Radaelli *et al*, 2002). Luton *et al* (2005) encontraram sensibilidade de 100 % e especificidade de 97% para alterações tireoidianas fetais quando avaliaram a medida da tireóide de 72 fetos de mães com doenças tireoidianas. Bromley *et al* (1992) avaliaram 23 fetos de mães com doenças tireoidianas retrospectivamente. Seis neonatos apresentaram alterações hormonais, sendo que destes, quatro não apresentavam bócio fetal evidente, apenas encontravam-se com as medidas da tireóide discretamente acima dos valores de normalidade esperados para aquela população.

Algumas curvas de normalidade da medida da tireóide fetal (diâmetro transversal, perímetro e diâmetro ântero-posterior) são descritas na literatura (Bromley *et al*, 1992; Achiron *et al*, 1998; Ranzini *et al*, 2001; Radaelli *et al*, 2002), porém são curvas realizadas em populações com características antropométricas diferentes da nossa população, e os valores de normalidade encontrados para as medidas da tireóide fetal divergem em uma mesma idade gestacional.

A construção de curvas de normalidade da medida da tireóide fetal em nossa população possibilitaria o conhecimento do valor normal esperado em nossos fetos. Assim, após a medida da tireóide fetal e correlação de suas medidas com a nossa curva

de normalidade, poderiam ser selecionados com maior precisão os fetos com alterações tireoidianas, evitando-se, desta forma, as graves consequências da produção inadequada de hormônios tireoidianos na vida intra-uterina, como retardo de crescimento, craniosinostose, alterações neurológicas e mesmo óbito fetal.

2)Objetivos

2- Objetivos:

O presente estudo visa:

Medir o perímetro, a área e o diâmetro transverso da tireóide de fetos normais de 22 semanas a 35 semanas e seis dias por meio de corte transversal do pescoço fetal, e estabelecer:

- a) Curva de normalidade do perímetro da tireóide fetal em relação à idade gestacional;
- b) Curva de normalidade da área da tireóide fetal em relação à idade gestacional;
- c) Curva de normalidade do diâmetro transverso da tireóide fetal em relação à idade gestacional.

3)Revisão de Literatura

3-Revisão de literatura

3.1 Embriologia da tireóide fetal

A glândula tireóide é a primeira glândula a se formar no organismo humano, originando-se de um espessamento endodérmico no soalho da faringe primitiva a partir de 24 dias após a fecundação. Esse espessamento gera uma projeção no sentido caudal, denominada divertículo da tireóide (Figura 1).

Figura 1 – Embrião com faringe primitiva e início do divertículo da tireóide.
Adaptado de Moore & Parsaud, 1994.

O divertículo, com o alongamento do embrião e o crescimento da língua, migra anteriormente ao osso hióide e às cartilagens laríngeas para se posicionar finalmente na região antero-inferior do pescoço (Figura 2).

Figura 2 – Glândula tireóide em sua migração.
Adaptado de Moore & Persaud, 1994.

O divertículo da tireóide, inicialmente oco, irá se preencher de material sólido, para em seguida dividir-se em dois lobos (direito e esquerdo) conectados por um istmo anterior. Sete semanas após a fecundação (nove semanas de idade gestacional) a tireóide se localiza em sua posição final e já possui forma definitiva (Figura 3) (Moore & Persaud, 1994; Polak *et al*, 2006).

Figura 3 – Aspecto final da tireóide no adulto e rota migratória embriológica.
Adaptado de Moore and Persaud, 1994.

O tecido tireoidiano inicialmente consiste em uma massa sólida de células endodérmicas que preenche o divertículo oco. Posteriormente, há invasão do mesênquima vascular (tecido conjuntivo embrionário), dividindo o agregado celular inicial em uma rede de cordões epiteliais. Na décima semana embrionária ocorre o agrupamento desses cordões em pequenos grupos celulares, com a formação de uma luz e organização das células em torno dela. As células iniciam a secreção de colóide na luz, e essas estruturas são então denominadas folículos tireoidianos. A partir desse momento pode-se demonstrar a presença de hormônio tireoidiano na tireóide fetal (Burrow et al, 1994; Moore et al, 1994; Polak et al, 2006).

3.2 Desenvolvimento funcional da tireóide fetal

Desde a concepção até a décima semana embrionária todo o hormônio tireoidiano embrionário é de origem materna, sendo que parte dessa concentração hormonal encontra-se no celoma extra-embrionário. Há correlação direta entre o nível de tiroxina (T4) no celoma extra-embrionário e o nível sérico materno, conforme demonstrado por Comtempre *et al* (1993), através de avaliação da concentração de hormônios tireoidianos em embriões entre seis e 11 semanas por punção guiada por ultra-sonografia.

Após dez semanas embrionárias, há aumento da concentração sérica de tiroxina (T4), e da secreção hepática da proteína ligante de tireoglobulinas (TBG), que irá aumentar gradativamente ao longo da gestação com o amadurecimento da função hepática fetal, até atingir um platô em torno de 35-37 semanas. O aumento do hormônio estimulante de tireoglobulinas (TSH) inicia-se mais tarde, após o desenvolvimento da circulação portal hipotálamo-hipofisária e início da produção de hormônio liberador de tireoglobulinas (TRH) (Burrow *et al*, 1994).

Ballabio *et al* (1989) investigaram o funcionamento da tireóide fetal através de cordocentese em 33 fetos entre 18 e 31 semanas. Foram dosados TSH, T4 total, T4 livre e TBG, e foi demonstrado um aumento desses hormônios na circulação fetal com o progredir da gestação. Guibourdenche *et al* (2001) também investigaram a função da tireóide fetal através de cordocentese, e encontraram valores séricos de TSH

constantemente altos em fetos entre 22 e 36 semanas, apesar de um aumento linear nos valores de T4 e T4 livre. Contrariamente ao adulto, em que a ascensão de T4 e T3 inibiria a liberação de TSH, no feto o eixo hipotálamo-hipofisário-tireoidiano não é completamente maduro. Na ausência de patologias tireoidianas os hormônios ascendem concomitantemente. A maturidade completa do eixo só se estabelece algumas semanas após o nascimento (Fisher, 1997). Um desenho esquemático da produção de hormônios tireodianos pelo feto encontra-se demonstrado na Figura 4.

Figura 4 – Desenho esquemático da produção fetal de TBG, TSH (tireotrofina), T4 total, T4 livre, T3 total, e T3 livre ao longo da gestação. Adaptado de Epstein *et al*, 1994.

3.3 O papel da placenta

Na década de 80 Vulsma *et al* (1989) demonstraram pela primeira vez a passagem de hormônio tireoidiano através da placenta. O experimento consistiu na coleta de tiroxina dos vasos do cordão umbilical de 25 neonatos sem tiroxina endógena (portadores de um defeito autossômico recessivo que os tornava incapazes de sintetizar o hormônio), e foi encontrada uma concentração hormonal fetal de cerca de 30% do nível sérico materno. A partir de então essa intrincada relação metabólica tem sido freqüentemente objeto de estudos.

A placenta humana possui as enzimas deiodinase tipo II e tipo III, sendo capaz de converter T4 em T3 (deiodinase tipo II), e T3 em T2 (deiodinase tipo III). A atividade enzimática da deiodinase tipo II aumenta na placenta de maneira inversa à concentração de T4, sugerindo que essa enzima participe na manutenção da homeostasia da produção de T3, mesmo quando a concentração sérica de T4 decai. Porém a maior parte da produção de T3 na placenta é transformada em T2, devido à alta concentração da deiodinase tipo III presente nesse tecido. Dessa forma o metabolismo placentário protege o feto de excessivas quantidades de hormônio tireoidiano materno, além de liberar iodo que será utilizado pelo feto em sua própria produção hormonal (Burrow *et al*, 1994; Sack, 2003).

No entanto, no primeiro trimestre esse mecanismo ainda não está completamente formado, e a produção tireoidiana fetal só se inicia a partir de dez semanas. Assim, o

feto nessa etapa de desenvolvimento se encontra muito dependente da tiroxina de origem materna para sua homeostase (Sack, 2003).

3.4 A produção hormonal na gestante

As alterações hormonais e metabólicas da gestação resultam em alterações no funcionamento da tireóide materna. Em gestantes, o clearance renal de iodo aumenta devido ao aumento na taxa de filtração glomerular (Burrow *et al*, 1994; Glinioer, 1997; Alexander *et al*, 2004). Além disso, o consumo de hormônios pelo feto e a degradação placentária fazem com que a necessidade materna de iodo aumente ainda mais (Sack, 2003). Portanto gestantes que vivem em áreas com concentração de iodo limítrofe podem desenvolver hipotireoidismo materno e fetal por carência nutricional (Burrow *et al*, 1994; Glinioer, 1997).

As concentrações maternas de TBG aumentam desde o primeiro trimestre devido ao estímulo hepático pelo estrogênio. Concomitantemente, o hCG presente na gestação se liga à tireóide materna estimulando a produção de tiroxina (T4). Há, portanto, uma manutenção dos níveis de T4 livre e T3 livre. Os níveis de TSH, apesar de sofrerem variações durante o primeiro trimestre, assemelham-se aos de mulheres não gestantes após este período (Glinioer, 1997; Smallridge *et al*, 2001; Vieira *et al*, 2004). Os níveis hormonais maternos na gestação encontram-se representados na Figura 5.

Figura 5 – Desenho esquemático da variação dos hormônios maternos TBG, T4 total, hCG, TSH (tireotrofina) e T4 livre ao longo da gestação.
Adaptado de Epstein *et al*, 1994.

3.5 Influência dos hormônios tireoidianos no desenvolvimento fetal

A deficiência pós natal na produção de tiroxina é sabidamente uma condição que, se não diagnosticada e tratada, leva a retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, alteração na habilidade de locomoção, fala, audição e cognição. Porém a passagem transplacentária da tiroxina materna, mesmo em pequenas quantidades, é suficiente para evitar o fenótipo alterado e as graves consequências neurológicas em crianças com agenesia de tireóide ou deficiência total de sua produção hormonal (Vulsma *et al*, 1989; Chan *et al*, 2000; Chan *et al*, 2003).

A análise de um quadro de deficiência total de hormônios tireoidianos é difícil pela interação feto-materna, porém Zegher *et al* (1995) descreveram um caso raro no qual tanto a mãe quanto a criança eram portadoras de um defeito genético que não permitia a produção de tiroxina (mutação pontual no códon 271 do gene produtor da Pit-1). Esse defeito não foi diagnosticado no período antenatal e, no momento do parto, a mãe e a criança apresentavam níveis séricos de tiroxina iguais a zero. A ausência total de tiroxina provocou restrição de crescimento intra-uterino no feto, além de retardo na maturação do sistema cardíaco, pulmonar, ósseo e neurológico, o que demonstra algumas das funções do hormônio tireoidiano no feto em desenvolvimento.

Apesar da evolução aparentemente normal no período antenatal de fetos cujas mães apresentam hipotireoidismo, discute-se atualmente o papel dos hormônios tireoidianos na formação do sistema nervoso central. Alguns trabalhos demonstram que filhos de mães com hipotireoidismo não diagnosticado durante a gestação têm menor desempenho em testes que medem inteligência e tendência a atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (Haddow *et al*, 1999; Chan *et al*, 2003).

Além disso, em embriões humanos pode-se encontrar T4 e T3 em tecidos do sistema nervoso central desde o primeiro trimestre, quando a tireóide fetal ainda não é capaz de sintetizar hormônios tireoidianos. O T3 não é detectável em outros tecidos do feto nessa etapa, levando a supor que há ação da deiodinase tipo II no sistema nervoso central desde uma fase embriológica precoce. Isso se relaciona provavelmente à função

metabólica dos hormônios tireoidianos no desenvolvimento cerebral (Bernal & Pekonen, 1984).

Portanto, uma deficiência na produção tireoidiana materna pode levar à formação inadequada dos tecidos cerebrais fetais. Além disso, estudos laboratoriais em ratos demonstram que há atraso pós-natal na maturação do sistema cardíaco e pulmonar nos animais nascidos de ratas com tireóide não funcionante, evidenciando uma provável ação da tiroxina materna na formação desses órgãos (van Tuyl *et al*, 2004).

3.6 Bócio fetal congênito

O hipotireoidismo congênito acomete cerca de um a cada 3000-4000 nascidos vivos e pode ser causado por anomalias no desenvolvimento da tireóide, dismorfogênese, ou distúrbios do eixo hipotálamo-hipofisário. Os casos de dismorfogênese correspondem a 20% do total, e são diagnosticados por ultra-sonografia. Trata-se de uma doença autossômica recessiva na qual há defeito na síntese ou secreção de iodotironina, principalmente originário de mutações nos genes da tireoperoxidase e tireoglobulina (Medeiros-Neto *et al*, 1997; Agrawal *et al*, 2002). O acometimento tireoidiano é evidente à ultra-sonografia porque o hipotireoidismo fetal estimula a produção de TSH, que por sua vez estimula a hipertrofia do tecido tireoidiano, provocando o bócio fetal (Medeiros-Neto *et al*, 1997; Perrotin *et al*, 2001; Agrawal *et al*, 2002; Caron *et al* 2003). Nesses casos, após o diagnóstico ultra-sonográfico do bócio, realiza-se avaliação do perfil tireoidiano materno e, quando necessário, fetal

(através de cordocentese). Se confirmado hipotireoidismo fetal, é realizado tratamento através de injeção intra-âmníotica de hormônio tireoidiano (Medeiros-Neto *et al*, 1997; Agrawal *et al*, 2002; Morine *et al*, 2002; Caron *et al*, 2003).

3.7 Alterações tireoidianas maternas e influência na tireóide fetal

O hipotireoidismo materno acomete cerca de 2,5% das gestações e raramente afeta a morfologia da tireóide fetal. Suas principais implicações se dão sobre o desenvolvimento do sistema nervoso central fetal (Haddow, 1999; Mitchell *et al*, 2004; Lazarus *et al*, 2005).

Como cerca de 20% das mulheres com hipotireoidismo são assintomáticas, o diagnóstico exato depende muitas vezes de algum método de rastreamento. (Chan *et al*, 2003). Na gestação, tanto pelo aumento hepático na produção de TBG quanto pela degradação hormonal que ocorre na placenta, há um aumento da necessidade de hormônios tireoidianos (Burrow *et al*, 1994; Koutras, 2000), fazendo com que gestantes com deficiência tireoidiana em tratamento com levotiroxina necessitem aumentar a dose ingerida (Alexander *et al*, 2004). Pelo mesmo motivo, gestantes que se apresentam com funcionamento limítrofe da tireóide, devido a autoimunidade ou deficiência de iodo, são mais propícias ao desenvolvimento de hipotireoidismo (Lazarus & Kokandi, 2000; Smallridge *et al*, 2001).

Quando o hipotireoidismo materno se associa ao hipotireoidismo fetal (deficiências de iodo, por exemplo) o acometimento fetal é mais grave, podendo haver crescimento anormal da tireóide fetal (bócio fetal) decorrente de estímulo pelo TSH oriundo das hipófises materna e fetal (Smallridge *et al*, 2001). Apesar de haver passagem de TSH materno pela placenta em estudos laboratoriais (Bajoria & Fish, 1998), não há estudos demonstrando influência do hipotireoidismo materno isolado no tamanho da tireóide fetal.

O hipertireoidismo materno é mais raro (0,2% das gestantes), sendo a doença de Basedown-Graves a sua principal etiologia (Hughes, 2003). Os níveis séricos maternos de anticorpos anti receptores de TSH (TRAB) estão sabidamente relacionados a hipertireoidismo fetal e neonatal, pois atravessam a placenta e estimulam a tireóide fetal a produzir hormônios tireoidianos, podendo provocar bócio fetal (Zakarija e McKenzie, 1983, Clavel *et al*, 1990; Radetti *et al*, 1999; Voluménie *et al*, 2000; Polak *et al*, 2006). Além disso, o hipertireoidismo fetal pode causar tireotoxicose e aumento da frequência cardíaca fetal levando a insuficiência cardíaca, retardo de crescimento, aceleração na maturação óssea e trabalho de parto prematuro (Porreco & Bloch, 1990; Hatjis, 1993; Strickland & Hadi, 1999; Stulberg *et al*, 2000; Luton *et al*, 2005). No período neonatal, pode ainda levar a craniosinostose e retardo mental (Daneman *et al*, 1980). O tratamento do hipertireoidismo fetal nesses casos é realizado através da introdução ou aumento das drogas antireoidianas maternas para que atinjam níveis terapêuticos no feto (Stulberg *et al*, 2000; Duclos *et al*, 2006; Polak *et al*, 2006).

As drogas utilizadas no tratamento do hipertireoidismo durante a gestação (propiltiouracil e metimazol) são capazes de cruzar a barreira hemato-placentária e agir na tireóide fetal (Naoko *et al*, 1997; Mortimer *et al*, 1997; Atkins *et al*, 2000; Yanai & Shveiky, 2004). Essas medicações agem inibindo a liberação hormonal da tireóide e inibindo a conversão de T4 em T3 (propiltiouracil) e, portanto, são capazes de provocar hipotireoidismo e bócio fetal, principalmente se houver necessidade de doses altas para controle materno (Atkins *et al*, 2000; Yanai & Shveiky, 2004; Duclos *et al*, 2006). Nos casos em que o feto apresenta hipotireoidismo secundário ao tratamento materno, devemos diminuir a dose da medicação quando possível, ou realizar injeção intra-amniótica de levotiroxina para o tratamento fetal (Nachum *et al*, 2003; Duclos, 2006; Polak *et al*, 2006).

Portanto, em gestantes com doença de Graves, faz-se necessário o seguimento da função tireoidiana fetal, pois tanto o anticorpo causador da doença de Graves quanto as medicações utilizadas para o seu tratamento podem provocar alterações fetais (Hughes *et al*, 2003; Duclos *et al*, 2006; Polak *et al*, 2006). A forma mais precisa de avaliação é a dosagem dos hormônios tireoidianos no sangue fetal coletado por cordocentese (Porreco & Bloch, 1990; Luton *et al*, 2005; Duclos *et al*, 2006), porém esta técnica apresenta riscos inerentes, tais como ruptura prematura de membranas, trabalho de parto prematuro, bradicardia e mesmo óbito fetal (Daffos *et al*, 1985; Tongsong *et al*, 2001; Liao *et al*, 2006).

Alguns autores sugerem indicarmos cordocentese para todas as mães que apresentarem altos títulos de anticorpos antitireoidianos ou alterações ultrasonográficas sugestivas de acometimento fetal, como taquicardia fetal, bócio fetal, restrição de crescimento intra-uterino ou alterações na maturação óssea (Nacchum *et al*, 2003). Porém outros acreditam que o rastreamento ultra-sonográfico é suficiente para indicar o procedimento diagnóstico (Kilpatrick, 2003; Duclos *et al*, 2006; Polak *et al*, 2006). Luton *et al* (2005) realizaram seguimento de 72 pacientes com doença de Graves atual ou pregressa, e realizaram rastreamento ultra-sonográfico para alterações tireoidianas fetais através da medida do perímetro e diâmetro da tireóide fetal utilizando a curva de Ranzini *et al* (2001). Onze fetos apresentaram medida da tireóide fetal acima do percentil 95 para a idade gestacional, e todos apresentaram alterações na função tireoidiana fetal quando realizada a cordocentese. O rastreamento ultra-sonográfico teve sensibilidade de 92% e especificidade de 100% para alterações tireoidianas fetais (hipo ou hipertireoidismo).

3.8 Avaliação ultra-sonográfica da tireóide fetal

A tireóide fetal pode ser bem visualizada através de avaliação ultra-sonográfica. Na realização de corte transversal do pescoço fetal, pode-se visualizar a tireóide entre as carótidas e circundando a traquéia (Figura 6). A visualização pode ser auxiliada pelo uso do doppler colorido (Figura 7). Podemos, a partir deste corte, realizar medidas do diâmetro transverso (Figura 8), dos diâmetros antero-posteriores (Figura 9) e do perímetro, inclusive calculando automaticamente sua área (Figura 10). A medida do

perímetro pode ser realizada de duas formas diferentes: a) através do delineamento do perímetro com o calíper do ultra-som (Figura 10); ou b) através de desenho automático de elipse pelo aparelho (Figura 11) (Bromley *et al*, 1992; Achiron *et al*, 1998; Ranzini *et al*, 2001; Radaelli *et al*, 2002).

Figura 6 - Imagem ultra-sonográfica da tireóide fetal em corte transversal do pescoço fetal. Setas: Tr = traquéia. C=carótida.

Figura 7 - Imagem ultra-sonográfica da tireóide fetal em corte transversal do pescoço fetal, com carótidas e jugulares identificadas pelo color-doppler (imagens em vermelho e azul, repectivamente). Setas: Tr = traquéia. C=carótida.

Figura 8 - Medida do diâmetro transverso da tireóide fetal em corte transversal do pescoço fetal.

Figura 9 – Medida dos diâmetros antero-posteriores dos lobos direito e esquerdo da tireóide fetal em corte transversal do pescoço fetal.

Figura 10 – Medida do perímetro e da área da tireóide fetal em corte transversal do pescoço fetal (delineamento manual dos limites da tireóide).

Figura 11 - Medida do perímetro e da área da tireóide fetal em corte transversal do pescoço fetal (contorno dos limites da tireóide através de desenho automático de elipse pelo aparelho).

3.9 Curvas de normalidade da tireóide fetal

A avaliação inicial de bócio fetal era realizada por parâmetros ultra-sonográficos indiretos: presença de massa anterior no pescoço, hiperextensão da cabeça fetal, ou polidrâmnio por compressão esofágica da massa (Porreco *et al*, 1990; Agrawal *et al*, 2002; Takeda *et al*, 2002). No entanto a presença desses parâmetros indica uma doença já instalada e avançada.

Para a avaliação do crescimento tireoidiano aumentado e diagnóstico das alterações em sua fase inicial é necessária a avaliação direta e objetiva da tireóide fetal, com a utilização de curvas de normalidade (Bromley *et al*, 1992; Achiron *et al*, 1998; Ranzini *et al*, 2001; Radaelli *et al*, 2002).

A primeira curva descrita na literatura foi realizada por Bromley *et al* (1992). Foram avaliadas 30 pacientes sem fatores de risco para doenças tireoidianas, com idade gestacional entre 23 e 40 semanas, e realizadas duas medidas da tireóide fetal em corte transversal do pescoço: diâmetro transverso e circunferência da elipse que circunda a tireóide (Figura 12). As equações encontradas foram regressões lineares, tanto para as medidas do diâmetro quanto para as medidas da circunferência. O limite superior do intervalo de confiança (IC) de 95% foi obtido, e foram realizadas entrevistas com os pais após o nascimento dos fetos para exclusão de doenças tireoidianas no recém-nascido.

Os mesmos autores testaram sua curva em 33 gestantes com doença tireoidiana e diagnosticaram seis casos de fetos com a medida da tireóide fetal acima do percentil 97,5 de sua curva: todos apresentaram hipo ou hipertireoidismo neonatal. Dos seis alterados, quatro apresentaram as medidas da tireóide apenas pouco acima do limite superior para a idade gestacional, e, portanto, poderiam não ter sido diagnosticados como um aumento da tireóide fetal pelos parâmetros subjetivos de avaliação ultrassonográfica (Figura 12) (Bromley *et al*, 1992). Porém o pequeno número de pacientes utilizados na construção da curva fez com que sua utilização fosse limitada (Ranzini *et al*, 2001).

Figura 12 – Medida do diâmetro transverso da tireóide fetal em fetos de mães normais e com patologias tireoidianas segundo idade gestacional.

Adaptado de Bromley *et al* (1992).

Achiron *et al* (1998) construíram curvas de normalidade da circunferência da tireóide fetal (obtida através do desenho automático da elipse que circunda a tireóide) e do diâmetro transverso (Figuras 13 e 14). Avaliaram 193 gestantes sem fatores de risco para alterações tireoidianas com idade gestacional entre 14 e 37 semanas. Para a construção da curva, realizaram três medidas consecutivas de cada parâmetro avaliado (circunferência e diâmetro transverso), e utilizaram a média obtida. Assim como Bromley *et al* (1992), encontraram uma fórmula de regressão linear para valores da tireóide fetal, porém com medidas significativamente maiores. Por exemplo, para 20 e 30 semanas, enquanto Bromley *et al* encontraram média de 9,7 e 16,5 milímetros para o diâmetro, Achiron *et al* encontraram média de 17,4 e 21 milímetros (Achiron *et al*, 1998; Ranzini *et al*, 2001). O intervalo de confiança calculado para a curva foi de 95% (percentis 2,5 e 97,5), como no estudo de Bromley *et al* (1992), e foi realizada a avaliação da variação intra-observador.

Figura 13 – Curva de normalidade do diâmetro transverso da tireóide fetal em relação à idade gestacional. Adaptado de Achiron *et al* (1998).

Figura 14 - Curva de normalidade da elipse que circunda a tireóide fetal em relação à idade gestacional. Adaptado de Achiron *et al* (1998).

Ranzini *et al* (2001) avaliaram 200 pacientes em idades gestacionais entre 16 e 37 semanas e realizaram medidas da circunferência (obtida através do desenho automático da elipse) e do diâmetro transverso da tireóide fetal, construindo curvas de normalidade em relação à idade gestacional e em relação ao diâmetro biparietal (Figura 15). Avaliaram ainda a variação intra e inter observador. No estudo foram utilizadas medidas únicas dos parâmetros avaliados. Para o cálculo da variação inter e intra-observador foram avaliadas 20 pacientes nas quais foram realizadas duas medidas subseqüentes de cada parâmetro. Após a obtenção do valor médio esperado (percentil 50), foram obtidos os percentis 5, 10, 90 e 95 para as medidas da tireóide fetal em relação à idade gestacional.

Entretanto quatorze pacientes avaliadas nesse estudo apresentavam história de doença tireoidiana, o que sabidamente pode alterar o tamanho da tireóide fetal (Vali *et al*, 1993; Hughes, 2003; Luton *et al*, 2005).

Figura 15 – Curva de normalidade da circunferência da tireóide fetal em relação à idade gestacional. Adaptado de Ranzini *et al* (2001).

Radaelli *et al* (2002) realizaram avaliação ultra-sonográfica da tireóide fetal em 1180 gestantes entre 19 e 39 semanas de gestação sem fatores de risco para doenças tireoidianas. Confeccionaram uma curva de normalidade do diâmetro ântero-posterior avaliado em corte transversal da tireóide fetal, para a qual foi encontrada uma equação quadrática. Porém a medida do diâmetro ântero-posterior isoladamente pode não ser fidedigna na avaliação adequada do tamanho da tireóide fetal, visto que é o menor de seus diâmetros.

Existem poucas curvas de normalidade de medidas da tireóide fetal na literatura, e os valores encontrados muitas vezes são divergentes em uma mesma idade gestacional. Não se sabe ao certo qual das curvas anteriormente construídas seria a mais adequada para a avaliação de nossas gestantes, uma vez que nenhuma foi construída em população brasileira. Uma curva de normalidade da medida da tireóide de fetos normais em nossa população poderia contribuir para o melhor acompanhamento de nossos fetos.

4) Métodos

4 – Métodos

4.1 Pacientes

Foram selecionadas pacientes sem doenças tireoidianas e sem outras doenças sistêmicas do ambulatório de pré-natal do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Cada paciente foi submetida a um único exame ultra-sonográfico bidimensional para avaliação da tireóide fetal. A idade gestacional foi estabelecida pela data da última menstruação confirmada por exame ultra-sonográfico de primeiro e/ou segundo trimestre.

Todas as pacientes realizaram dosagem sérica de TSH para rastreamento de alterações tireoidianas.

4.1.1 Critérios de inclusão:

1. Gestação única;
2. Ausência de doença sistêmica;
3. Exame morfológico fetal normal;
4. Idade gestacional confirmada conforme mencionado anteriormente, variando de 22 semanas a 35 semanas e seis dias;

4.1.2 Critérios de exclusão:

1. Peso estimado abaixo do percentil 10 ou acima do percentil 90 (Hadlock *et al*, 1991);
2. Dosagem alterada de TSH materno;
3. Não realização do exame de TSH pela gestante;
4. Impossibilidade de avaliação da tireóide fetal.

4.1.3 Caracterização da população estudada

Foram avaliadas inicialmente 239 pacientes, das quais 43 (18%) foram excluídas pelos motivos especificados a seguir:

- 13 pacientes por não ser possível a avaliação adequada da tireóide fetal (dorso fetal persistentemente anterior);
- 8 pacientes por apresentarem valores alterados de TSH;
- 12 pacientes por não terem realizado o exame de TSH;
- 5 pacientes por terem fetos grandes para a idade gestacional;
- 3 pacientes por terem fetos pequenos para a idade gestacional;

- 1 paciente em cujo feto foi diagnosticada pieloectasia no momento do exame;
- 1 paciente na qual foi diagnosticado óbito fetal no momento do exame.

Do total de pacientes avaliadas, não foi possível a visualização da tireóide em treze, correspondendo a 5,4% das pacientes avaliadas devido à posição fetal (dorso anterior).

Houve diagnóstico de alteração de TSH em oito pacientes. Sete pacientes apresentaram TSH em níveis acima do esperado, correspondendo a 3,1% do total de pacientes que realizaram o exame (220 pacientes). Destas, 2 (0,9% do total) apresentaram hipotireoidismo subclínico, definido como aumento do TSH com níveis adequados de T4 livre (Casey, 2006), e 5 (2,2% do total) apresentaram hipotireoidismo franco, com aumento de TSH e níveis de T4 livre abaixo do normal. Uma paciente apresentou nível de TSH abaixo do esperado, correspondendo a 0,4 % do total de pacientes que realizaram o exame. Todas essas pacientes iniciaram acompanhamento pré-natal em ambulatório especializado em endocrinopatias após o diagnóstico da alteração.

A restrição de crescimento fetal foi observada em três pacientes (1,2% do total), e fetos com o peso acima do esperado para a idade gestacional foram observados em 5 pacientes (2% do total).

Em uma gestante avaliada foi diagnosticado óbito fetal no momento do exame.

Em uma gestante avaliada, o feto possuía pieloectasia bilateral. Essa paciente foi encaminhada para o pré-natal especializado em medicina fetal.

4.1.4 Pacientes incluídas no estudo

Foram incluídas no estudo 196 pacientes.

Idade Materna

A média de idade materna das pacientes incluídas no estudo foi de 28,4 anos. A distribuição etária encontra-se representada no Gráfico 1.

Gráfico 1 – Distribuição por faixa etária das 196 pacientes incluídas no estudo HCFMUSP - 2006

Paridade

A paridade média foi 0,9 partos. A distribuição das pacientes avaliadas por paridade encontra-se representada no Gráfico 2.

Gráfico 2 – Distribuição por paridade das 196 pacientes incluídas no estudo HCFMUSP - 2006

Raça

A distribuição das pacientes por raça encontra-se demonstrada no Gráfico 3.

Gráfico 3 – Distribuição por raça das 196 pacientes incluídas no estudo HCFMUSP - 2006

Idade Gestacional

A idade gestacional variou de 22 semanas a 35 semanas e 6 dias. A média de idade gestacional foi 28,9 semanas. A distribuição do número de pacientes por idade gestacional encontra-se no Gráfico 4.

Distribuição das pacientes incluídas no estudo por idade gestacional

Gráfico 4 - Distribuição das 196 pacientes incluídas no estudo por idade gestacional
HCFMUSP - 2006

Valores maternos de TSH

O TSH das pacientes incluídas variou de 0,47 a 3,87 μ U/ml (normal: 0,4-4,5 μ U/ml). A média de TSH foi 1,83, e a mediana foi 1,54. A distribuição dos níveis de TSH encontra-se exemplificada no Gráfico 5.

Gráfico 5 – Valores de TSH sérico ($\mu\text{U/ml}$) das 196 pacientes incluídas no estudo HCFMUSP - 2006

Ética

O Projeto de pesquisa foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPpesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Anexo A) e todas as pacientes participantes do estudo foram devidamente esclarecidas através de informação oral e da leitura do consentimento livre e esclarecido (Anexo B), e autorizaram por escrito a sua realização.

4.2 Métodos

Cada gestante foi submetida à avaliação da tireóide fetal por um de dois operadores independentes (LSB ou RR), utilizando-se o aparelho Voluson 730 expert, General-Eletric, Áustria, da Clínica Obstétrica do HCFMUSP. Foram realizadas três medidas subseqüentes para cada parâmetro estudado (perímetro, área e diâmetro transverso), e utilizada a média obtida para construção da curva.

O peso fetal estimado foi calculado utilizando-se o diâmetro biparietal, a circunferência cefálica, a circunferência abdominal e o comprimento do fêmur, conforme fórmula estabelecida por Hadlock *et al* (1984), que é descrita abaixo:

$$\text{Log PE} = 1,5115 + 0,0436 (\text{CA}) + 0,1517 (\text{FL}) - 0,00321 (\text{CA} * \text{FL}) + 0,0006923 (\text{BP} * \text{CC}), \text{ onde}$$

PE = Peso fetal estimado;

CA = Circunferência abdominal;

FL = Comprimento do fêmur;

BP = Diâmetro biparietal;

CC = Circunferência cefálica.

A imagem da tireóide fetal foi obtida no corte transversal do pescoço fetal, com a visualização da maior circunferência tireoidiana entre as carótidas, conforme demonstrado na Figura 16.

Na mensuração do diâmetro transversal da tireóide fetal considerou-se a medida da maior distância transversa da tireóide fetal, conforme demonstrado na Figura 17.

Na mensuração do perímetro e área tireoidianos foi realizada a técnica do delineamento manual da tireóide fetal, conforme demonstrado na Figura 18.

Figura 16 – Corte transversal do pescoço fetal mostrando a tireóide fetal (setas menores indicam seu contorno) circundando a traquéia (T), entre as carótidas direita e esquerda (C).

Figura 17 - Corte transversal do pescoço fetal mostrando o diâmetro transverso da tireóide fetal (linha pontilhada amarela entre as cruzes) e sua medida (D1).

Figura 18 - Corte transversal do pescoço fetal mostrando o diâmetro transversal, perímetro e área da tireóide fetal (linha pontilhada amarela entre as cruzes) e suas medidas (D1= Diâmetro transversal; A= Área; C=Perímetro).

Análise estatística

O perímetro, a área e o diâmetro transverso da tireóide fetal foram correlacionados à idade gestacional. Foram derivadas equações matemáticas do cálculo do perímetro, da área e do diâmetro transverso esperados para a tireóide fetal em cada idade gestacional.

Foram avaliados 196 fetos (Anexo C – Tabela 9) em diferentes idades gestacionais para a construção das curvas de normalidade.

O tamanho inicial da amostra foi de 75 pacientes, calculado com base na variação do perímetro tireoidiano fetal (o parâmetro que apresentou maior desvio padrão – Anexo D – Tabela 10) considerando afastamento máximo de 0,1cm do valor médio, com intervalo de confiança de 95%.

$$\text{A equação utilizada foi } n = \left(\frac{DP}{\text{precisão}} \times Z_{\alpha/2} \right)^2$$

Onde:

N = Tamanho da amostra;

DP é o desvio padrão da medida de interesse;

Precisão é o maior afastamento médio desejado;

$Z_{\alpha/2}$ é o valor da normal padrão com probabilidade $\alpha/2$ de acontecer (no caso de 95% de confiança $\alpha = 1,96$).

Porém, para obtenção de um menor afastamento máximo do valor médio da curva, optamos pela avaliação de um maior numero de pacientes. O afastamento máximo obtido com 196 pacientes foi 0,06 cm.

Para a avaliação intra-operador foram utilizadas 159 pacientes (Anexo E – Tabela 11). Para a avaliação inter-operador, foram selecionadas 34 pacientes (Anexo F – Tabela 12) que foram submetidas ao exame ultra-sonográfico ao mesmo tempo por dois operadores (L.S.B. e R.R.). Cada operador realizou uma medida do perímetro, área e diâmetro transversal da tireóide fetal na mesma paciente. As variações intra e inter-operador foram analisadas pelo método de Bland & Altman (Fleiss, 1996) e pela correlação intra- classe.

Os softwares utilizados para a avaliação estatística foram o SPSS 13.0 (Statistical Program for Social Science for windows versão 13) e Microsoft Excel 2003.

5)Resultados

5- Resultados

5.1. Variação Intra-operador

Para avaliar a concordância intra-operador foram utilizadas 159 avaliações. Em cada avaliação foram realizadas 3 medidas consecutivas de cada parâmetro. Foram utilizadas correlações intra-classe acompanhadas gráficos de Bland-Altman (Fleiss, 1996) para verificação de possíveis padrões (Gráficos 6, 7 e 8).

Gráfico 6 – Desvio padrão normalizado do perímetro (cm) pelo perímetro (cm): gráfico de Bland-Altman para a variação intra-examinador do perímetro - HCFMUSP - 2006

Gráfico 7 – Desvio padrão normalizado da área (cm²) pela área (cm²): gráfico de Bland-Altman para a variação intra-examinador da área - HCFMUSP - 2006

Gráfico 8 – Desvio padrão normalizado do diâmetro transversal (cm) pelo diâmetro transversal (cm): gráfico de Bland-Altman para a variação intra-examinador do diâmetro transversal - HCFMUSP - 2006

Pelos Gráficos 6 a 8, tem-se que apesar de algumas aferições ficarem fora do limite superior, estas não ultrapassam 5% dos dados e também não é observado nenhum padrão específico para essas aferições intra-examinador. A Tabela 1 representa as medidas de concordância intra-examinador.

Tabela 1 - Medidas de concordância intra-examinadores para perímetro, área e diâmetro transversal da tireóide fetal em fetos de 22 semanas a 35 semanas e seis dias.
HCFMUSP - 2006

Medida		Correlação intra-classe	IC (95%)	
			Inferior	Superior
Intra-examinador	Perímetro	0,92	0,90	0,94
	Área	0,91	0,89	0,93
	Diâmetro Transverso	0,89	0,86	0,91

A Tabela 1 mostra que para todas as medidas realizadas a concordância está próxima de 1, o que indica reprodutibilidade intra-operador das medidas realizadas.

5.2 Variação Inter-operador

Para avaliar a concordância inter-operador foram utilizadas 34 avaliações realizadas por dois operadores. Cada operador realizou uma medida da área diâmetro transversal e perímetro da tireóide fetal de cada paciente. Foram utilizadas correlações

intra-classe acompanhadas gráficos de Bland-Altman (Fleiss, 1996) para verificação de possíveis padrões (Gráficos 9, 10 e 11).

Gráfico 9 – Diferença da medida dos perímetros (cm) pelo perímetro médio (cm): gráfico de Bland-Altman para a variação inter-examinadores do perímetro – HCFMUSP- 2006

Gráfico 10 – Diferença das medidas da área (cm^2) pela área média (cm^2): gráfico de Bland-Altman para a variação inter-examinadores da área - HCFMUSP - 2006

Gráfico 11 – Diferença da medida dos diâmetros transversos (cm) pelo diâmetro transversal médio (cm): gráfico de Bland-Altman para a variação inter-examinadores do diâmetro transversal - HCFMUSP - 2006

Pelos Gráficos 9 a 11, observamos que para todos os parâmetros estudados as diferenças são muito próximas de zero, e não apresentam padrões específicos para as medidas inter-examinadores. A Tabela 2 representa as medidas de concordância inter-examinador.

Tabela 2 - Medidas de concordância inter-examinadores para o perímetro, área e diâmetro transversal da tireóide fetal em fetos de 22 semanas a 35 semanas e seis dias.
HCFMUSP – 2006

Medida		Correlação intra-classe	IC (95%)	
			Inferior	Superior
Inter-examinadores	Perímetro	0,90	0,81	0,95
	Área	0,85	0,72	0,92
	Diâmetro Transverso	0,84	0,70	0,91

A Tabela 2 mostra que para todas as medidas realizadas a concordância está próxima de 1, o que indica reprodutibilidade das medidas realizadas.

5.3 Perímetro, área e diâmetro transversal da tireóide fetal

5.3.1 Construção de gráficos de dispersão

As médias do perímetro, área e diâmetro transversal da tireóide fetal foram inseridas em gráficos de dispersão (Gráfico 12, 13 e 14).

Gráfico 12 – Dispersão das médias do perímetro da tireóide fetal em relação à idade gestacional em fetos de 22 semanas a 35 semanas e seis dias – HCFMUSP - 2006

Gráfico 13 – Dispersão das médias da área da tireóide fetal em relação à idade gestacional em fetos de 22 semanas a 35 semanas e seis dias – HCFMUSP - 2006

Gráfico 14- Dispersão das médias do diâmetro transverso da tireóide fetal em relação à idade gestacional em fetos de 22 semanas a 35 semanas e seis dias – HCFMUSP - 2006

5.3.2 Teste de Homocedasticidade

Foi realizado o teste de homocedasticidade (igualdade de variâncias) para as três medidas em questão, com a finalidade de aferir se as medidas variam igualmente nas diferentes idades gestacionais ou não. Com base nesse teste, que teve valores estatisticamente não significativos (Tabela 3), foram ajustados modelos de regressão linear para as três curvas (Neter *et al*, 1996).

Tabela 3 - Significância do teste de homocedasticidade para as medidas do perímetro, área e diâmetro transversal da tireóide fetal - HCFMUSP - 2006

Medida	p
Perímetro	0,347
Área	0,062
Diâmetro Transversal	0,166

5.3.3 Construção de modelos de regressão linear

Os modelos de regressão linear encontrados para cada parâmetro estão representados na Tabela 4.

Tabela 4 - Resultado dos modelos de regressão linear do perímetro, área e diâmetro transversal tireoidiano em função da idade gestacional – HCFMUSP - 2006

Medida	Fator	Estimativa	p
Perímetro	IG (semana)	0,146	<0,001
Área	Constante	-1,289	<0,001
	IG (semana)	0,085	<0,001
Diâmetro Transversal	IG (semana)	0,054	<0,001

Observamos que com o aumento da idade gestacional todas as medidas de interesse aumentam estatisticamente ($p < 0,05$), sendo que para cada semana o perímetro aumenta em média 0,146cm, a área $0,085\text{cm}^2$ e o diâmetro transversal 0,054cm. Os modelos apresentam R^2 de 0,989, 0,651 e 0,987 (perímetro, área e diâmetro transversal respectivamente).

As equações representativas das médias foram:

$$P = 0,146 * IG;$$

$$A = -1,289 + 0,085 * IG;$$

$$DT = 0,054 * IG.$$

Onde:

P= Perímetro

A=Área

DT= Diâmetro transversal

IG=Idade gestacional (em semanas)

5.3.4 Aferição dos intervalos de normalidade

A partir das médias, os intervalos de normalidade foram aferidos através de simulações com base nos modelos propostos. As curvas de normalidade para o perímetro, área e diâmetro transversal estão representadas nos gráficos 15, 16 e 17 respectivamente. Os intervalos de normalidade para os três parâmetros nas diferentes idades gestacionais estão representados nas tabelas 5, 6 e 7.

Gráfico 15 – Dispersão da média dos valores do perímetro da tireóide fetal em relação à idade gestacional - curva de normalidade com IC de 95% sobreposta.
HCFMUSP - 2006

Tabela 5 - Valores estimados e respectivos intervalos de normalidade de 95% para o perímetro da tireóide fetal em função da idade gestacional – HCFMUSP – 2006

Idade Gestacional (semanas)	Esperado	Intervalo de Normalidade (95%)	
		Inferior	Superior
22	3,21	2,30	4,08
23	3,36	2,45	4,23
24	3,50	2,60	4,37
25	3,65	2,74	4,52
26	3,80	2,89	4,66
27	3,94	3,03	4,81

28	4,09	3,18	4,96
29	4,23	3,33	5,10
30	4,38	3,47	5,25
31	4,53	3,62	5,39
32	4,67	3,76	5,54
33	4,82	3,91	5,69
34	4,96	4,06	5,83
35	5,11	4,20	5,98
36	5,26	4,35	6,12
37	5,40	4,49	6,27

Gráfico 16 – Dispersão da média dos valores da área da tireóide fetal em relação à idade gestacional - curva de normalidade com IC de 95% sobreposta.
HCFMUSP - 2006

Tabela 6 - Valores estimados e respectivos intervalos de normalidade de 95% para a área da tireóide fetal em função da idade gestacional – HCFMUSP - 2006

Idade Gestacional (semanas)	Esperado	Intervalo de Normalidade (95%)	
		Inferior	Superior
22	0,58	0,07	1,07
23	0,67	0,15	1,16
24	0,75	0,24	1,24
25	0,84	0,32	1,33
26	0,92	0,41	1,41
27	1,01	0,49	1,50
28	1,09	0,58	1,58
29	1,18	0,66	1,67
30	1,26	0,75	1,75
31	1,35	0,83	1,84
32	1,43	0,92	1,92
33	1,52	1,00	2,01
34	1,60	1,09	2,09
35	1,69	1,17	2,18
36	1,77	1,26	2,26
37	1,86	1,34	2,35

Gráfico 17 – Dispersão da média dos valores do diâmetro transverso da tireóide fetal em relação à idade gestacional - curva de normalidade com IC de 95% sobreposta.
HCFMUSP - 2006

Tabela 7 - Valores estimados e respectivos intervalos de normalidade de 95% para o diâmetro transverso da tireóide fetal em função da idade gestacional – HCFMUSP - 2006

Idade Gestacional (semanas)	Esperado	Intervalo de Normalidade (95%)	
		Inferior	Superior
22	1,19	0,80	1,55
23	1,24	0,86	1,61
24	1,30	0,91	1,66
25	1,35	0,97	1,72
26	1,40	1,02	1,77

27	1,46	1,07	1,82
28	1,51	1,13	1,88
29	1,57	1,18	1,93
30	1,62	1,24	1,99
31	1,67	1,29	2,04
32	1,73	1,34	2,09
33	1,78	1,40	2,15
34	1,84	1,45	2,20
35	1,89	1,51	2,26
36	1,94	1,56	2,31
37	2,00	1,61	2,36

5.3.5 Cálculo da correlação entre os parâmetros

Para o cálculo da correlação entre os parâmetros foi utilizado o método de correlação linear de Pearson. Os resultados estão demonstrados Tabela 8.

Tabela 8 - Correlação linear de Pearson entre as curvas do perímetro, área e diâmetro transverso da tireóide fetal – HCFMUSP - 2006

Medidas	Correlação	P	N
Perímetro vs Área	0,952	<0,001	196
Perímetro vs Diâmetro transverso	0,916	<0,001	196
Área vs Diâmetro transverso	0,845	<0,001	196

Pela Tabela 8, tem-se que as medidas de interesse são diretamente correlacionadas, com correlações superiores a 0,8.

6)Discussão

6- Discussão

No presente estudo foram construídas, em nossa população de gestantes, curvas de normalidade para perímetro, área e diâmetro transverso da tireóide fetal em corte transversal do pescoço fetal por ultra-sonografia bidimensional. Foram avaliados 196 fetos com idade gestacional confirmada entre 22 semanas e 35 semanas e seis dias.

Foram realizadas três aferições para cada parâmetro, e utilizada a média destas medidas para a construção das curvas. Segundo Altman & Chitty (1994), a realização de múltiplas aferições não é necessária para a construção de curvas de normalidade quando utilizamos parâmetros com boa reprodutibilidade. Porém apenas um estudo realizado anteriormente (Ranzini *et al*, 2001) avaliou a reprodutibilidade (variação inter e intra-observadores) da mensuração ultra-sonográfica da tireóide fetal. Optou-se, portanto, pela construção das curvas utilizando a média de três medidas, e pela confirmação da reprodutibilidade do método através da avaliação das variações inter-observador e intra-observador.

A avaliação foi realizada através da medida de correlações intra-classe, acompanhadas de gráficos de Bland & Altman (1986) para observação da presença de possíveis padrões. Encontramos medidas de concordância altas (próximas do valor um) para todos os parâmetros avaliados (Tabelas 1 e 2). Portanto, as variações intra e inter-observador apresentaram boa reprodutibilidade, achado que é concordante com a

avaliação de Ranzini *et al* (2001). A medida da tireóide fetal através de corte transversal do pescoço fetal é, portanto, um método reprodutível.

Ao calcularmos a idade gestacional materna, optamos pela utilização da idade gestacional exata na construção das curvas. No desenvolvimento de curvas de normalidade a idade gestacional pode ser expressa pelo seu valor exato (por exemplo, 22 semanas e seis dias são analisados como 22,85 semanas) ou pode-se expressar a idade gestacional aproximando-se os dias em semanas completas (por exemplo, 22 semanas e seis dias são analisados como 22 semanas). Altman & Chitty (1994) e Royston & Wright (1998) discutem o uso destas duas formas de avaliação e sugerem a utilização do valor exato da idade gestacional na construção de curvas de normalidade de parâmetros fetais. Isto porque, quando os valores são aproximados, fetos com até seis dias de diferença podem ser incluídos em uma mesma semana de idade gestacional. Como muitos parâmetros ultra-sonográficos podem aumentar rapidamente com a progressão da gestação, pode haver erro no cálculo da média e desvio padrão com uso desta forma de avaliação.

Os modelos utilizados para a construção das curvas em nosso estudo foram modelos lineares ajustados, confirmando o achado de outros autores (Bromley *et al*, 1992; Achiron *et al*, 1998; Ranzini *et al*, 2001), que descreveram aumento linear para perímetro e diâmetro transversal da tireóide fetal em relação à idade gestacional. Como ainda não foi publicada uma curva de área da tireóide fetal, observamos pela primeira vez que o aumento da área da tireóide fetal também se faz de forma linear.

Uma grande diferença na metodologia aqui aplicada é a realização da medida do perímetro da tireóide fetal através do delineamento manual da imagem visualizada à ultra-sonografia (Figuras 10 e 18), e não através da obtenção automática de uma elipse (Figura 11). Todos os estudos publicados anteriormente realizaram esta medida através do ajuste automático de uma elipse em torno da tireóide fetal. Apesar da tireóide fetal apresentar algumas vezes a forma de uma elipse, mais comumente a divisão dos lobos faz com que sua forma tenha contornos que se assemelham ao algarismo oito, com um ligeiro estreitamento nas regiões anterior e posterior à traquéia. Portanto, apesar do delineamento manual da tireóide apresentar um ligeiro aumento no tempo de avaliação, acreditamos que a mensuração do perímetro tireoidiano através desta técnica possa ser mais fidedigna. No entanto, ainda não existem estudos que comparem as duas formas de avaliação. O presente estudo atestou que a técnica de mensuração do perímetro da tireóide fetal através do delineamento manual é reprodutível e exeqüível.

Quando comparamos os valores esperados do perímetro da tireóide fetal para as diferentes idades gestacionais com os estudos anteriormente publicados, notamos que os valores encontrados em nosso estudo são intermediários, sendo menores do que os encontrados no estudo realizado por Achiron *et al* (1998), e maiores do que os encontrados por Ranzini *et al* (2001). Por exemplo, para a idade gestacional de 28 semanas, a média do perímetro da tireóide fetal em nosso estudo é 4,09 cm, sendo que os estudos de Achiron *et al* (1998) e Ranzini *et al* (2001) encontraram 5,31cm e 4 cm respectivamente. Para o limite superior da normalidade, encontramos o valor de 4,96

cm, enquanto Achiron *et al* (1998) e Ranzini *et al* (2001) encontraram respectivamente 5,72 cm e 4,6 cm. A avaliação do diâmetro transverso da tireóide fetal mostra valores semelhantes aos descritos por Achiron *et al* (1998), porém menores do que aqueles descritos por Bromley *et al* (1992). Ranzini *et al* (2001) não publicaram curva de normalidade para diâmetro transverso da tireóide fetal. O achado de diferentes valores entre as três curvas corrobora a idéia de que há necessidade de se construir uma curva de normalidade da medida da tireóide fetal em nossa população, uma vez que sua medida pode variar em diferentes populações.

Em nosso país, apesar de ainda existirem algumas áreas nas quais a injeção de iodo fica aquém da adequada (estados do Acre, Amapá, Tocantins e Amazonas), a maioria dos estados, inclusive o de São Paulo, apresenta injeção adequada de iodo (Correa Filho *et al*, 2002). Sendo assim, a diferença entre as curvas poderia ser mais provavelmente explicada por diferenças antropométricas entre as populações avaliadas. Sabe-se que o volume da tireóide está correlacionado ao peso em adultos, e que diferentes populações tendem a ter seu volume alterado por parâmetros antropométricos (Berghout *et al*, 1987). Além disso, a diferença verificada na medida do perímetro da tireóide pode ser devido à diferença na técnica de medida utilizada em sua avaliação.

No presente estudo, foi realizada dosagem de TSH em todas as gestantes para a exclusão de doenças tireoidianas maternas. Os valores de referência utilizados foram os mesmos de mulheres não gestantes, pois, apesar dos altos níveis de hCG estimularem a

produção hormonal da tireóide e inibirem a secreção de TSH no primeiro trimestre da gestação, estes valores ascendem e encontram-se próximos aos níveis pré-gravídicos no segundo trimestre (Kurioka *et al*, 2005).

Com esta avaliação, encontrou-se incidência de 3,1% (sete pacientes) de gestantes com valores de TSH acima do normal, sendo que dentre elas 71,5 % (cinco pacientes) apresentavam hipotireoidismo e 28,5 % (duas pacientes) apresentavam hipotireoidismo subclínico (definido pela presença de TSH alto com T4 livre normal) (Casey, 2006). Um estudo recente realizado na Bahia mostrou prevalência de 4% de hipotireoidismo subclínico em gestantes de diferentes idades gestacionais (Andrade *et al*, 2005), que foi ligeiramente maior do que a encontrada em nosso estudo. Na literatura internacional, entretanto, a prevalência de hipotireoidismo subclínico varia de dois a oito por cento (Klein *et al*, 1991; Casey, 2006). A prevalência de hipotireoidismo clínico foi semelhante à encontrada na literatura (Koutras, 2000; Mitchel & Klein, 2004).

Nenhum dos estudos que construíram curvas de normalidade realizou a dosagem de TSH materno como método de rastreamento de doenças tireoidianas. Bromley *et al* optaram pela exclusão de alterações fetais através de entrevistas com os pais após o nascimento, Achiron *et al* não citam a forma de avaliação que foi utilizada, e Ranzini *et al*, 2001 incluíram em seu estudo gestantes com antecedentes de alterações tireoidianas. Não há comprovação clínica da passagem de TSH materno para o feto. No entanto, um estudo laboratorial realizado por Bajoria & Fish (1998) demonstrou que há correlação entre os níveis de TSH maternos e fetais, sendo que aumentos dos níveis hormonais

maternos levariam a aumento nos níveis de TSH fetais, demonstrando que o TSH cruza a barreira hemato-placentária. O TSH é capaz de estimular o crescimento da glândula tireóide (Bybee & Tuffery, 1989; Thang *et al*, 1992). Sendo assim, a passagem de TSH materno para o feto em gestantes com hipotireoidismo não diagnosticado poderia, teoricamente, agir na tireóide fetal, levando ao aumento do tamanho da tireóide fetal por ação do TSH materno. Sabemos, entretanto, que os níveis de TSH fetais podem atingir valores correspondentes a até duas vezes o nível sérico materno no final da gestação (Ballabio *et al*, 1989), o que nos leva a crer que talvez a passagem de TSH materno pela barreira hemato-pacentária não tenha significado biológico para o feto. Portanto, mais estudos são necessários para comprovar a ação do hipotireoidismo materno não diagnosticado sobre o tamanho da glândula fetal.

Apesar da pequena quantidade de estudos, alguns autores testaram o uso da medida da tireóide fetal para diagnóstico de alterações na produção hormonal fetal (Bromley *et al*, 1992; Luton *et al*, 2006), tendo encontrado sensibilidade de 100% e especificidade acima de 90%. Isto nos leva a crer que este método será promissor, podendo vir a ser cada vez mais utilizado, uma vez que representa um método não invasivo de grande impacto no prognóstico neonatal (Volumenie *et al*, 2000; Duclos *et al*, 2006).

A medida do perímetro da tireóide fetal foi considerada o melhor parâmetro a ser utilizado na avaliação de fetos de risco para doenças tireoidianas. Apesar dos parâmetros avaliados possuírem correlação entre si e de todas as curvas encontradas apresentarem

boa significância estatística, este parâmetro foi o que apresentou maior reprodutibilidade.

O trabalho aqui apresentado abre portas para a avaliação da eficácia da ultrasonografia como método de rastreamento para alterações na produção de hormônios tireoidianos fetais em nossa população. Futuros trabalhos poderão avaliar a sensibilidade e especificidade do método nessa população específica, e verificar sua aplicabilidade clínica. Além disso, futuramente poderão ser comparadas as duas formas de avaliação da glândula: delineamento manual de seus limites e desenho automático da elipse em torno da glândula.

7)Conclusões

7 - Conclusões

Através do presente estudo foi possível a construção de curvas de normalidade em nossa população:

- a) Do perímetro da tireóide fetal em relação à idade gestacional;
- b) Da área da tireóide fetal em relação à idade gestacional;
- c) Do diâmetro transversal da tireóide fetal em relação à idade gestacional.

8)Anexos

Anexo A – Aprovação do Comitê 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.

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 25.05.06, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 393/06, intitulado: "Avaliação do volume de tiróide de fetos normais de 22 a 40 semanas pela ultra-sonografia bi tridimensional." apresentado pelo Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, inclusive 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: Prof. Dr. Rodrigo Ruano

Pesquisador(a) Executante: Lisandra Stein Bernandes

CAPPesq, 25 de Maio de 2006.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Anexo B – Consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DA

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE :.....

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F

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

ENDEREÇO Nº

..... APTO:

BAIRRO: CIDADE

.....

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

.....

2. RESPONSÁVEL LEGAL

.....

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

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M F

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

ENDEREÇO: Nº APTO:

.....

BAIRRO: CIDADE:

.....

CEP: TELEFONE: DDD

(.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Avaliação do volume da tireoide de fetos normais de 20 a 40 semanas pela ultra-sonografia bi e tridimensional

PESQUISADOR: Dr Rodrigo Ruano ;

CARGO/FUNÇÃO: Médico Obstetra INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 90870

UNIDADE DO HCFMUSP: Clínica Obstétrica

PESQUISADOR: Lisandra Stein Bernardes

CARGO/FUNÇÃO: Pós-graduando
107.635

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº:

UNIDADE DO HCFMUSP: Obstetrícia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO

RISCO MÍNIMO **X**

RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO

RISCO MAIOR

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

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos

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

A tireoide é uma glândula que fica no pescoço e serve para produzir hormônios que regulam o funcionamento do nosso organismo. Esta pesquisa está sendo realizada para podermos saber como é a tireoide do feto durante a gravidez de uma mulher sem doenças. A avaliação será feita por ultra-sonografia bi e tridimensional.

Isso vai servir para podermos acompanhar melhor os fetos de mães que já têm problemas na tireoide e precisam saber se tudo vai bem com a tireoide de seus bebês (não é o seu caso).

Para isso, faremos um exame de ultra-som do seu bebê durante a gestação como um exame qualquer para avaliar a medida do volume da tireoide de seu bebê. O exame não apresenta risco algum para a sua gestação. Além disso, será realizada colheita de sangue para saber se você não tem algum problema de tireoide sem manifestação clínica.

Você fará o pré-natal normalmente no ambulatório, e pode escolher ter seu parto no hospital universitário da USP se quiser.

Depois do parto, ligaremos para você para saber os dados de seu bebê, se nasceu por parto normal ou cesárea, o peso do seu bebê e o resultado do teste do pezinho, que é feito em todos os bebês que nascem no Brasil.

Se o ultra-som mostrar alguma alteração ou se o seu exame de tireoide vier alterado você será acompanhada aqui mesmo no ambulatório de obstetrícia por médicos especializados em tireoide e gravidez.

Pode ser que sinta algum desconforto durante o exame de ultra-som, mas é importante lembrar que o exame de ultra-som é realizado há várias décadas e não traz nenhum prejuízo a você ou seu bebê. Serão feitos um único exame em cada paciente, e uma única coleta de sangue.

O fato de estar participando desta pesquisa não a impede de receber qualquer tipo de tratamento ou procedimento diagnóstico, nem modifica o atendimento médico.

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

1. A qualquer momento os participantes desta pesquisa podem tirar dúvidas sobre esta pesquisa, sobre os exames que serão feitos ou sobre o significado das alterações eventualmente encontradas.
2. Os pacientes deste estudo podem a qualquer momento desistir da sua participação, e caso isto ocorra não haverá qualquer tipo de problema para o paciente, pois ele vai continuar sendo atendido normalmente pela equipe médica.
3. Todos os dados deste estudo são sigilosos. As informações ficarão guardadas em local seguro. Quando os resultados forem levados a outros médicos para que possamos divulgar os resultados da pesquisa, os pacientes não serão identificados.
4. Caso se encontre algum tipo de distúrbio ou alteração da saúde nos participantes da pesquisa durante a pesquisa, os pacientes terão acesso a tratamento específico dentro do complexo HC FMUSP.
5. Há viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

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

Pesquisador responsável: Dr Rodrigo Ruano: Médico Obstetra do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do HC FMUSP. Lisandra Stein Bernardes. Médica pesquisadora. Telefone de contato: 011 3069-6445. Correspondência: r. Dr. Enéias de Carvalho de Aguiar, 155, 10.o andar - Obatetrícia. CEP 05409-900 São Paulo - SP.

vi. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

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

_____, ____ de _____ de 2006

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Anexo C

Tabela 9 - Características e médias das medidas do perímetro, área e diâmetro transverso da tireóide fetal das 196 pacientes incluídas no estudo – HCFMUSP – 2006

N	TSH	IGsem	PE	Perimetro	Area	Dtransv
1	0,91	24,57	613,62	3,29	0,78	1,22
2	3,16	23,14	587,52	2,5	0,5	0,81
3	1,8	28,86	1402,59	4,44	1,16	1,58
4	1,8	31,29	1833,38	4,87	1,45	2,1
5	2,06	24,57	696,38	3,8	1,04	1,24
6	2,65	31,14	1621,84	4,16	1,29	1,39
7	0,96	22,29	508,84	3,14	0,83	1,38
8	1,44	26,14	990,54	4,47	1,47	1,65
9	1,26	28,29	1254,79	5,18	1,73	1,71
10	1,4	29,00	1431,27	5,04	1,57	2,02
11	0,9	28,00	1183,64	4,73	1,09	1,83
12	1,97	28,43	1401,26	4,07	1,09	1,32
13	2,94	23,43	654,99	4,01	0,67	1,42
14	1,57	23,57	610,38	3,26	0,67	0,92
15	0,47	30,14	1543,26	4,53	1,06	1,67
16	0,87	33,57	2181,87	4,42	1,26	1,75
17	3,85	35,43	2184,94	5,16	1,97	1,94
18	1,27	35,86	2527,57	4,2	1,09	1,63
19	1,39	35,71	2530,49	5,33	1,8	1,87
20	1,82	26,86	1078,81	4,83	1,29	1,6
21	0,86	27,00	1046,54	4,37	1,3	1,82
22	3,15	24,14	599,33	4,17	1,07	1,84
23	1,43	24,71	725,15	3,55	0,8	1,34
24	1,82	32,86	1917,12	4,19	1,1	1,73
25	1,65	30,29	1450,02	4,71	1,32	2,03
26	1,99	29,43	1332,50	5,06	1,36	2,01
27	1,88	22,00	419,40	2,54	0,41	0,89
28	1,51	26,00	808,27	3,59	0,77	1,36
29	0,98	23,29	649,29	3,34	0,75	1,19
30	2,38	31,00	1674,22	3,03	0,85	1,63
31	2,9	22,71	529,23	3,18	0,77	1,06
32	2,01	26,43	960,16	4,18	1,09	1,69
33	2,25	23,43	608,29	4,09	1,07	1,49
34	2,18	28,71	1181,05	4,94	1,53	1,72
35	1,59	33,43	2127,18	5,52	1,99	1,94
36	1,2	25,00	782,74	3,8	0,92	1,46
37	1,07	31,57	1886,49	5,25	1,45	2,1

38	1,45	30,14	1495,19	4,42	1,36	1,6
39	1,66	24,14	627,15	3,54	0,786	1,12
40	1,27	32,29	1886,92	4,95	1,33	1,85
41	3,81	29,86	1437,70	4,47	1,27	1,81
42	0,48	33,14	2001,13	4,49	1,34	1,62
43	2,2	26,29	1022,67	4,23	0,94	1,5
44	1,18	33,86	1977,43	6,03	2,5	1,83
45	0,87	30,00	1327,05	4,57	1,39	1,59
46	1,98	32,43	1940,41	4,7	1,52	1,65
47	1,33	23,71	690,54	3,82	0,9	1,55
48	0,49	32,29	1991,42	4,58	1,18	1,7
49	1,28	27,86	1091,47	4,67	1,47	1,74
50	1,09	29,57	1599,91	4,53	1,16	1,62
51	2,66	35,14	2160,90	5,47	1,86	2,02
52	0,79	25,00	704,85	3,75	0,84	1,52
53	1,39	31,71	1453,78	5,03	1,83	1,87
54	2,04	29,57	1589,00	3,97	1,03	1,46
55	3,25	28,14	1411,22	3,87	1,09	1,39
56	0,56	29,86	1354,78	3,9	1,03	1,39
57	3,1	30,57	1538,91	4,84	1,18	2
58	1,67	25,14	755,12	3,42	0,81	1,25
59	2,96	27,43	1208,49	4,05	1,01	1,43
60	1,58	27,57	1117,68	3,65	0,92	1,38
61	1,83	25,43	918,24	3,55	0,77	1,3
62	1,83	30,86	1562,92	4,91	1,69	1,83
63	2,38	22,57	543,18	3,38	0,62	1,24
64	1,45	28,71	1216,08	5,11	1,46	1,91
65	1,3	30,29	1422,81	4,38	1,18	1,6
66	1,3	33,57	2439,51	5,11	1,54	2,03
67	3,16	28,14	1276,01	3,95	0,98	1,46
68	0,76	32,43	1747,35	4,94	1,29	1,88
69	3,46	30,29	1553,45	4,58	1,15	1,83
70	3,71	26,00	804,13	3,68	0,96	1,25
71	2,13	32,71	1969,63	3,75	1,02	1,23
72	2,23	34,29	2040,70	4,66	1,23	1,82
73	2,3	27,29	987,24	4,76	1,45	1,73
74	1,48	32,14	2003,44	4,33	1,23	1,49
75	0,81	23,14	523,50	2,64	0,48	0,93
76	0,8	27,43	1083,49	4,27	1,27	1,55
77	2,02	24,71	685,65	3,07	0,67	1,08
78	2,01	32,86	2193,71	4,69	1,27	1,81
79	1,03	29,86	1482,57	3,99	1,02	1,53
80	1,2	26,00	997,56	3,95	1,06	1,37

81	1,71	26,00	882,12	3,87	1,09	1,39
82	1,54	31,14	1558,50	4,72	1,3	1,79
83	2,04	25,43	768,22	3,03	0,52	1,27
84	0,96	28,71	1090,85	3,91	0,98	1,44
85	1,53	30,00	1468,38	4,61	1,17	1,75
86	3,82	32,00	1889,43	4,67	1,48	1,73
87	3,15	32,14	1990,58	4,32	1,1	1,31
88	1,08	29,43	1407,84	3,78	0,99	1,3
89	2,95	28,00	1239,81	4,39	1,15	1,46
90	3,74	25,14	745,67	3,17	0,55	1,09
91	3,85	27,29	1144,20	4,29	1,24	1,47
92	1,09	32,86	2367,85	5,37	1,81	1,98
93	1,31	32,29	1908,77	3,72	0,97	1,52
94	0,5	33,57	2371,98	4,78	1,35	1,64
95	2,85	34,29	1990,85	4,98	1,49	1,74
96	3,18	22,43	558,54	2,56	0,41	0,95
97	0,88	27,43	1102,47	3,94	0,92	1,36
98	1,99	35,29	2514,59	5,53	2,03	2,09
99	1,85	27,29	1067,39	4,49	1,23	1,68
100	1,2	34,29	2330,98	5,21	1,87	1,76
101	2,6	32,00	1848,75	4,61	1,4	1,61
102	1,24	26,00	826,41	3,28	0,68	1,17
103	0,89	33,00	1893,09	4,51	1,25	1,72
104	1,36	30,29	1380,24	4,18	1,01	1,61
105	0,57	32,86	1873,03	4,78	1,43	1,74
106	2,17	24,86	675,70	3,52	0,73	1,26
107	3,44	32,29	2158,78	4,88	1,57	1,76
108	3,52	22,86	560,48	3,4	0,79	1,25
109	3,12	33,29	1954,62	5,04	1,6	1,83
110	3,83	34,00	2286,98	5,91	1,76	2,18
111	2,97	30,43	1643,39	4,62	1,37	1,66
112	1,34	27,71	1158,13	3,8	0,96	1,38
113	1,53	33,14	2099,89	4,36	1,18	1,74
114	1,39	24,43	708,65	3,6	0,74	1,32
115	1,49	34,14	2250,95	5,1	1,67	1,87
116	1,29	31,86	1846,41	4,34	1,19	1,56
117	2,05	34,86	2390,00	5,02	1,82	1,66
118	1,4	31,43	1978,46	4,35	1,27	1,63
119	2,32	34,14	2185,52	5,12	1,79	1,87
120	2,26	30,43	1642,23	4,08	1,19	1,35
121	1,6	23,29	551,07	3,49	0,74	1,31
122	3,87	31,29	1984,96	5,04	1,8	1,86
123	0,82	31,43	1845,29	4,34	1,1	1,68

124	1,59	22,29	531,53	3,3	0,75	1,14
125	0,82	27,14	925,69	3,44	0,66	1,29
126	3,26	34,14	2083,69	5,22	1,69	1,88
127	0,92	24,14	677,33	3,07	0,63	1,22
128	1,25	29,71	1256,23	4,06	1,18	1,36
129	0,72	22,00	491,93	3,06	0,67	1,17
130	2,27	32,29	1914,17	4,44	1,32	1,56
131	1,72	31,00	1498,84	3,52	0,81	1,34
132	3,45	35,29	2773,27	5,59	2,11	1,95
133	1,21	29,00	1358,62	4,96	1,78	1,79
134	2,91	30,57	1488,04	3,93	1,32	1,49
135	0,89	31,43	1627,23	4,49	1,35	1,62
136	1,47	27,43	1162,41	3,58	0,67	1,45
137	1,49	33,86	2336,03	4,45	1,2	1,73
138	3,19	26,43	979,14	3,49	0,81	1,34
139	1,89	31,00	1535,48	4,2	1,05	1,65
140	1,12	22,57	480,66	3,05	0,63	1,12
141	1,55	35,00	2387,76	4,94	1,56	1,8
142	1,53	30,43	1486,12	4,85	1,67	1,78
143	1,23	25,00	722,09	3,65	0,86	1,39
144	2,98	33,00	2101,55	5,13	1,63	1,94
145	1,48	34,71	2485,37	6,26	2,48	2,07
146	3,17	34,14	2024,09	5,52	1,99	1,98
147	1,5	22,86	518,61	2,96	0,61	1,04
148	1,37	33,57	2318,62	5,04	1,61	1,92
149	2,28	33,29	1995,52	5,01	1,69	1,82
150	1,94	35,71	2648,35	5,92	2,27	2,17
151	2,91	28,00	1075,33	4,7	1,23	1,9
152	1,16	22,29	517,70	3,3	0,67	1,15
153	1,35	31,71	1788,51	4,69	1,4	1,77
154	3,86	33,29	2454,05	5,87	2,48	2,18
155	1,19	22,00	417,20	2,9	0,53	1,2
156	1,4	28,00	1231,66	4,03	1,09	1,43
157	1,71	27,71	1258,40	4,53	1,25	1,66
158	3,55	26,86	1016,37	3,99	1,08	1,45
159	2,34	28,43	1265,19	3,78	0,88	1,67
160	2,53	35,57	2556,03	5,1	1,63	1,96
161	1,3	35,86	2808,03	4,73	1,55	1,79
162	0,77	24,71	828,98	3,47	0,78	1,38
163	0,84	34,43	2296,94	4,51	1,31	1,92
164	2,84	27,57	1260,39	3,35	0,81	1,21
165	1,98	22,14	552,25	3,06	0,63	1,23
166	2,26	35,14	2468,57	5,04	1,73	1,91

167	1,29	23,14	524,96	3,32	0,7	1,35
168	0,74	25,86	973,38	3,6	0,83	1,6
169	2,85	28,00	1175,96	3,84	0,99	1,35
170	2,78	33,43	2225,19	4,87	1,45	1,86
171	1,9	33,86	2037,75	5,06	1,66	2,02
172	0,93	28,14	1128,53	4,12	1,1	1,4
173	2,03	32,71	1846,27	3,97	1,14	1,44
174	1,22	33,00	2022,18	4,72	1,53	1,66
175	1,61	27,29	1223,23	3,89	1,03	1,45
176	1,37	33,71	2044,71	4,72	1,52	1,84
177	3,85	35,29	2871,49	5,87	2,23	2,1
178	1,59	26,29	1061,95	3,93	1,02	1,58
179	2,63	24,00	654,89	2,65	0,48	0,95
180	1,76	23,00	540,02	2,94	0,48	1,18
181	0,85	24,57	712,66	3,88	0,92	1,46
182	0,84	23,14	629,17	3,42	0,72	1,43
183	1,37	25,29	800,20	4,04	1,01	1,64
184	1,5	26,86	910,86	3,91	0,87	1,56
185	1,02	24,29	769,35	3,64	0,85	1,52
186	1,2	26,14	967,77	3,91	1,05	1,58
187	1,48	31,57	1845,48	4,68	1,51	1,67
188	1,5	32,29	1874,95	4,74	1,43	1,77
189	0,68	25,86	895,34	3,91	0,93	1,54
190	1,49	24,14	781,84	3,6	0,75	1,33
191	1,04	22,43	474,53	2,99	0,6	1,13
192	1,17	26,29	1015,62	3,54	0,87	1,52
193	3,67	24,43	651,12	3,43	0,75	1,36
194	1,19	25,14	672,29	4,25	1,15	1,36
195	1,5	27,86	1094,01	4,2	1,13	1,59
196	1,38	23,86	656,71	3,22	0,7	1,17

Anexo D

Tabela 10 - Desvio Padrão (DP) das medidas do Perímetro, Área e Diâmetro Transverso da Tireóide Fetal avaliadas à ultra-sonografia bidimensional – HCFMUSP – 2006.

Parâmetro	Perímetro	Área	D Transverso
DP	0,443	0,251	0,187

Anexo E

Tabela 11 - Pacientes avaliadas no cálculo da variação intra-observador. P = Perímetro; A= Área; D= Diâmetro Transverso.

N	IG sem	P1	P2	P3	A1	A2	A3	D1	D2	D3
1	24,57	4,02	3,62	3,78	1,02	1,07	1,05	1,34	1,20	1,18
2	24,71	3,53	3,54	3,57	0,80	0,83	0,83	1,39	1,35	1,38
3	32,86	4,02	4,01	3,97	0,88	0,91	0,88	1,26	1,50	1,63
4	28,71	5,12	4,78	4,92	1,57	1,50	1,53	1,74	1,71	1,73
5	33,43	5,50	5,51	5,55	1,98	1,99	2,02	1,99	1,92	1,91
6	25,00	3,78	3,64	3,98	0,93	0,90	0,95	1,26	1,50	1,63
7	31,57	5,57	4,93	5,26	1,43	1,48	1,44	2,19	2,01	2,11
8	30,14	4,53	4,53	4,15	1,53	1,26	1,17	1,52	1,54	1,66
9	24,14	3,43	3,55	3,64	0,71	0,87	0,78	1,07	1,03	1,27
10	32,29	4,83	5,07	4,96	1,50	1,17	1,34	1,87	1,84	1,85
11	29,86	4,21	4,47	4,73	0,93	1,37	1,57	1,82	1,75	1,86
12	33,14	4,49	4,50	4,49	1,32	1,36	1,35	1,60	1,64	1,63
13	26,29	3,97	4,32	4,42	0,88	0,99	1,06	1,48	1,59	1,43
14	30,00	4,84	4,54	4,34	1,45	1,41	1,33	1,79	1,54	1,46
15	32,43	4,78	4,62	4,72	1,56	1,48	1,53	1,78	1,53	1,66
16	32,29	4,70	4,46	4,58	1,14	1,23	1,19	1,73	1,67	1,72
17	23,71	3,47	4,02	3,75	0,72	1,02	0,87	1,57	1,49	1,54
18	29,57	4,33	4,23	4,21	1,04	1,04	1,03	1,54	1,53	1,53
19	35,14	5,48	5,70	5,24	1,88	1,86	1,86	2,11	1,91	2,04
20	25,00	3,84	3,76	3,65	0,90	0,86	0,76	1,53	1,49	1,55
21	31,71	5,03	4,99	5,08	1,80	1,82	1,89	1,86	1,88	1,88
22	29,57	3,92	4,03	4,10	1,02	1,09	1,07	1,41	1,52	1,45
23	28,14	3,98	3,65	4,00	1,17	0,89	1,21	1,40	1,38	1,41
24	29,86	3,77	4,04	3,80	1,01	1,05	1,03	1,37	1,41	1,38
25	30,57	5,12	4,67	4,75	1,19	1,13	1,23	2,14	1,96	1,92
26	25,14	3,21	3,63	3,44	0,71	0,92	0,81	1,24	1,20	1,33
27	27,43	4,18	4,01	3,92	1,06	1,03	0,89	1,67	1,36	1,29
28	27,57	3,42	3,62	3,93	0,80	0,93	1,03	1,36	1,38	1,41
29	30,86	4,98	4,97	4,80	1,74	1,69	1,65	1,83	1,80	1,87
30	22,57	3,33	3,20	3,63	0,64	0,61	0,63	1,36	1,14	1,24
31	28,71	4,74	5,45	5,16	1,23	1,65	1,50	1,97	1,91	1,87
32	30,29	4,73	4,57	3,85	1,33	1,25	0,98	1,62	1,75	1,44
33	33,57	5,08	5,22	5,05	1,47	1,55	1,62	2,12	1,96	2,03
34	28,14	4,35	3,51	4,01	1,05	0,84	1,06	1,61	1,34	1,45
35	32,43	4,94	4,93	4,97	1,31	1,19	1,39	1,98	1,87	1,81
36	30,29	4,79	4,49	4,47	1,27	1,11	1,09	1,85	1,74	1,91
37	26,00	3,83	3,58	3,77	1,04	0,94	1,01	1,28	1,23	1,31
38	32,71	3,87	3,63	3,77	1,05	1,00	1,01	1,24	1,21	1,24
39	34,29	4,33	4,87	4,91	1,01	1,37	1,23	1,77	1,85	2,11
40	27,29	4,36	4,82	4,53	1,19	1,52	1,41	1,65	1,83	1,69

41	32,14	4,27	4,59	4,14	1,23	1,29	1,18	1,45	1,54	1,49
42	23,14	2,64	2,58	2,70	0,50	0,46	0,50	0,97	0,84	0,99
43	27,43	4,38	4,13	4,30	1,30	1,25	1,26	1,54	1,60	1,52
44	24,71	3,03	3,05	3,14	0,64	0,66	0,71	1,10	1,04	1,10
45	32,86	4,63	4,52	4,92	1,31	1,30	1,21	1,76	1,81	1,86
46	29,86	4,08	4,06	3,84	1,03	1,03	1,02	1,49	1,72	1,39
47	26,00	3,90	3,83	4,14	1,07	1,02	1,09	1,35	1,30	1,48
48	31,14	4,74	4,71	4,72	1,32	1,27	1,31	1,78	1,79	1,79
49	25,43	3,09	2,95	3,07	0,53	0,45	0,59	1,22	1,30	1,29
50	28,71	4,08	3,67	3,99	1,09	0,87	0,98	1,43	1,52	1,39
51	30,00	4,49	4,77	4,58	1,17	1,22	1,12	1,71	1,74	1,80
52	32,00	4,86	4,58	4,58	1,34	1,50	1,60	1,85	1,66	1,70
53	32,14	4,32	4,63	4,85	1,16	1,16	1,06	1,33	1,45	1,38
54	29,43	4,01	3,90	3,41	1,10	1,09	0,95	1,54	1,29	1,26
55	28,00	4,48	4,22	4,60	1,20	1,16	1,18	1,39	1,55	1,38
56	25,14	3,04	2,96	3,20	0,39	0,54	0,57	1,10	1,03	1,10
57	27,29	4,61	4,13	4,66	1,40	1,15	1,60	1,47	1,44	1,57
58	32,86	5,06	5,48	4,76	1,78	2,08	1,59	2,02	1,91	1,73
59	33,57	4,87	4,75	4,73	1,39	1,22	1,44	1,49	1,72	1,72
60	34,29	4,88	4,74	5,34	1,56	1,36	1,57	1,55	1,70	1,99
61	22,43	2,46	2,87	2,37	0,35	0,52	0,38	0,94	0,98	0,93
62	27,43	4,23	3,80	3,79	0,93	0,89	0,85	1,35	1,38	1,36
63	35,29	5,43	5,63	5,54	2,09	1,96	2,04	2,08	2,07	2,12
64	27,29	4,56	4,37	4,54	1,30	1,25	1,15	1,70	1,65	1,69
65	34,29	5,54	5,92	5,22	2,14	2,30	1,96	2,05	2,01	1,70
66	32,00	4,80	4,67	4,54	1,43	1,17	1,24	1,55	1,69	1,61
67	26,00	3,16	3,42	3,28	0,65	0,74	0,67	1,19	1,16	1,18
68	33,00	4,74	4,41	4,40	1,41	1,18	1,17	1,67	1,83	1,68
69	30,29	3,80	4,50	4,25	0,72	1,22	1,09	1,57	1,70	1,57
70	32,86	4,58	4,99	4,77	1,38	1,34	1,59	1,78	1,68	1,77
71	24,86	3,45	3,57	3,56	0,72	0,71	0,76	1,33	1,27	1,20
72	32,29	5,01	5,04	4,61	1,54	1,75	1,42	1,75	1,75	1,79
73	22,86	3,55	3,25	3,42	0,79	0,71	0,89	1,19	1,28	1,28
74	33,29	4,87	5,00	5,25	1,38	1,60	1,82	1,65	1,98	1,88
75	34,00	5,85	5,98	5,90	1,70	1,78	1,81	2,28	2,09	2,17
76	30,43	4,56	4,75	4,55	1,32	1,54	1,27	1,62	1,75	1,62
77	27,71	3,54	3,83	4,12	0,84	1,03	1,08	1,29	1,25	1,49
78	33,14	4,52	4,20	4,37	1,14	1,21	1,20	1,79	1,61	1,84
79	24,43	3,50	3,62	3,68	0,70	0,72	0,80	1,28	1,29	1,39
80	34,14	5,20	4,93	5,18	1,66	1,58	1,78	1,91	1,79	1,93
81	31,86	4,52	4,33	4,18	1,25	1,29	1,05	1,82	1,45	1,42
82	34,86	4,95	5,07	5,06	1,75	1,99	1,72	1,63	1,62	1,73
83	31,43	4,66	4,20	4,21	1,52	1,15	1,16	1,81	1,62	1,48
84	34,14	5,06	5,51	4,81	1,72	2,08	1,58	1,84	1,91	1,88
85	30,43	3,96	4,20	4,10	1,10	1,28	1,21	1,28	1,43	1,36
86	31,43	4,58	4,26	4,20	1,24	0,96	1,10	1,69	1,76	1,59
87	23,29	3,67	3,75	3,56	0,87	0,86	0,83	1,49	1,37	1,24
88	31,29	5,10	4,99	5,03	1,71	1,79	1,90	1,83	1,86	1,89

89	27,14	3,38	3,40	3,54	0,63	0,61	0,74	1,21	1,28	1,38
90	22,29	3,70	3,23	2,99	0,96	0,71	0,58	1,31	1,12	0,99
91	34,14	5,36	5,04	5,27	1,64	1,57	1,87	1,94	1,89	1,81
92	24,14	3,57	2,88	2,80	0,88	0,61	0,42	1,17	1,42	1,08
93	29,71	4,38	3,82	4,00	1,39	0,97	1,19	1,32	1,32	1,46
94	22,00	3,31	3,07	2,81	0,79	0,66	0,57	1,27	1,19	1,06
95	32,29	4,64	4,30	4,38	1,41	1,25	1,32	1,59	1,50	1,60
96	31,00	3,92	3,76	3,86	0,98	0,94	0,97	1,16	1,41	1,29
97	35,29	5,87	5,60	5,30	2,33	2,19	1,82	2,00	2,04	1,83
98	29,00	4,68	5,03	5,17	1,61	1,83	1,90	1,92	1,68	1,77
99	30,57	3,62	4,00	4,17	1,08	1,73	1,16	1,20	1,47	1,50
100	31,43	4,33	4,85	4,29	1,23	1,57	1,26	1,47	1,69	1,71
101	27,43	3,60	3,55	3,61	0,62	0,69	0,71	1,40	1,44	1,51
102	33,86	4,48	4,42	4,45	1,17	1,24	1,20	1,86	1,60	1,73
103	26,43	3,66	3,38	3,43	0,91	0,76	0,76	1,38	1,34	1,32
104	31,00	4,44	4,34	4,02	1,17	1,01	0,97	1,71	1,64	1,62
105	22,57	3,20	2,99	2,98	0,68	0,62	0,61	1,25	1,02	1,10
106	35,00	5,13	4,86	4,85	1,77	1,35	1,57	1,72	1,88	1,82
107	30,43	4,79	4,77	5,01	1,65	1,62	1,74	1,64	1,79	1,92
108	25,00	3,68	3,42	3,87	0,87	0,79	0,92	1,43	1,32	1,43
109	33,00	5,45	5,18	4,77	1,77	1,75	1,37	2,00	2,01	1,83
110	34,71	6,64	5,88	6,27	2,68	2,30	2,47	2,18	1,97	2,08
111	34,14	5,48	5,73	5,36	1,98	2,17	1,84	2,02	1,97	1,95
112	22,86	2,78	2,90	3,20	0,51	0,60	0,72	0,91	1,09	1,13
113	33,57	5,32	4,92	4,88	1,88	1,51	1,45	1,94	1,91	1,93
114	33,29	4,88	5,19	4,97	1,71	1,81	1,57	1,80	1,93	1,75
115	35,71	6,26	5,89	5,61	2,42	2,18	2,23	2,30	2,20	2,01
116	28,00	4,94	4,65	4,52	1,33	1,20	1,18	1,98	1,90	1,82
117	22,29	3,21	3,39	3,32	0,72	0,63	0,68	1,17	1,14	1,15
118	31,71	4,75	4,60	4,72	1,53	1,33	1,34	1,72	1,95	1,66
119	33,29	5,83	5,90	5,88	2,42	2,51	2,51	2,11	2,19	2,24
120	22,00	2,82	3,00	2,89	0,45	0,62	0,54	1,14	1,24	1,24
121	28,00	3,97	4,09	4,05	1,09	1,10	1,09	1,32	1,55	1,44
122	27,71	4,72	4,57	4,32	1,40	1,30	1,06	1,84	1,65	1,49
123	26,86	4,00	4,02	3,97	1,02	1,13	1,10	1,54	1,39	1,42
124	28,43	3,80	3,59	3,96	0,79	0,93	0,94	1,78	1,57	1,67
125	35,57	5,01	5,04	5,25	1,53	1,69	1,67	2,13	1,90	1,85
126	35,86	4,47	5,02	4,71	1,42	1,68	1,57	1,73	1,97	1,69
127	24,71	3,75	3,49	3,19	0,92	0,76	0,66	1,45	1,35	1,35
128	34,43	4,48	4,54	4,51	1,33	1,29	1,31	1,89	1,95	1,92
129	27,57	3,28	3,16	3,63	0,81	0,74	0,90	1,12	1,22	1,31
130	35,14	5,09	4,96	5,09	1,72	1,79	1,70	1,83	1,99	1,91
131	23,14	3,12	3,48	3,37	0,63	0,69	0,80	1,36	1,42	1,27
132	25,86	3,78	3,61	3,61	0,88	0,69	0,81	1,69	1,42	1,61
133	28,00	4,02	3,73	3,79	1,14	0,87	0,98	1,49	1,25	1,31
134	33,43	4,72	4,78	5,12	1,21	1,52	1,63	1,67	1,82	2,09
135	33,86	5,00	5,08	5,12	1,60	1,68	1,71	2,05	1,95	2,08
136	33,00	5,02	4,54	4,62	1,79	1,22	1,60	1,72	1,70	1,58

137	32,71	4,03	3,65	4,23	1,17	0,97	1,29	1,59	1,32	1,43
138	27,29	3,85	3,86	3,96	1,02	1,09	0,98	1,44	1,43	1,48
139	33,71	4,69	4,70	4,79	1,49	1,50	1,58	1,80	1,87	1,85
140	35,29	6,16	5,11	6,35	2,53	1,61	2,57	2,21	1,97	2,12
141	26,29	3,95	4,08	3,76	1,01	1,11	0,95	1,62	1,60	1,53
142	24,00	2,56	2,55	2,84	0,45	0,42	0,59	0,85	0,94	1,06
143	23,00	2,95	2,58	3,06	0,42	0,49	0,49	0,93	1,16	1,28
144	24,57	3,96	3,66	4,03	1,01	0,83	0,92	1,47	1,40	1,52
145	23,14	3,39	3,40	3,47	0,70	0,76	0,70	1,40	1,48	1,43
146	25,29	4,18	3,74	4,04	1,02	0,83	0,98	1,70	1,58	1,64
147	26,86	4,10	3,73	3,89	0,78	0,81	0,91	1,51	1,54	1,51
148	24,29	3,63	3,66	3,62	0,83	0,86	0,86	1,55	1,53	1,50
149	26,14	3,80	4,32	3,71	0,96	1,12	0,92	1,53	1,73	1,73
150	31,57	4,96	4,41	4,68	1,63	1,39	1,51	1,76	1,58	1,67
151	32,29	4,73	4,72	4,75	1,63	1,43	1,49	1,75	1,75	1,73
152	25,86	4,05	3,79	3,90	1,07	0,85	0,87	1,60	1,56	1,46
153	24,14	3,59	3,53	3,64	0,80	0,76	0,75	1,27	1,31	1,40
154	22,43	2,82	2,86	3,30	0,57	0,55	0,70	1,14	1,09	1,16
155	26,29	3,11	3,71	3,80	0,69	0,96	0,96	1,57	1,44	1,57
156	24,43	3,47	3,59	3,89	0,82	0,83	0,97	1,37	1,33	1,58
157	25,14	3,91	4,40	4,40	0,93	1,24	1,19	1,35	1,46	1,40
158	27,86	4,25	3,88	4,47	1,25	1,15	1,00	1,50	1,50	1,77
159	23,86	3,53	3,22	2,82	0,76	0,70	0,55	1,28	1,21	1,08

Anexo F

Tabela 12 – Pacientes avaliadas no cálculo da avaliação inter-observador.
L=examinador 1. R= examinador 2.

N	IG sem	Perimetro_L	Perimetro_R	Area_L	Area_R	Dtransv_L	Dtransv_R
1	24,71	3,54	3,56	0,82	0,79	1,37	1,31
2	32,86	4,00	4,39	0,89	1,32	1,88	1,59
3	30,14	4,40	4,44	1,32	1,41	1,57	1,64
4	23,71	3,74	3,90	0,87	0,94	1,53	1,57
5	29,57	4,25	4,82	1,03	1,30	1,53	1,71
6	27,43	4,03	4,07	0,99	1,04	1,44	1,43
7	26,00	3,72	3,64	0,99	0,93	1,27	1,23
8	34,29	4,70	4,64	1,20	1,26	1,91	1,74
9	27,29	4,57	4,95	1,37	1,53	1,72	1,75
10	32,14	4,60	4,05	1,12	1,08	1,38	1,25
11	29,43	3,77	3,80	1,04	0,94	1,36	1,25
12	28,00	4,43	4,35	1,18	1,13	1,44	1,48
13	25,14	3,06	3,28	0,50	0,61	1,07	1,12
14	27,29	4,46	4,14	1,38	1,10	1,49	1,46
15	32,86	5,10	5,64	1,81	1,82	1,88	2,08
16	34,29	5,56	4,87	2,13	1,62	1,92	1,60
17	32,00	4,67	4,56	1,28	1,52	1,61	1,61
18	27,71	3,83	3,77	0,98	0,95	1,34	1,42
19	23,29	3,66	3,13	0,85	0,63	1,36	1,26
20	31,00	3,84	3,20	0,96	0,67	1,28	1,41
21	22,14	3,09	3,07	0,63	0,63	1,34	1,11
22	25,86	3,66	3,55	0,79	0,88	1,57	1,64
23	23,00	2,86	3,03	0,46	0,50	1,12	1,27
24	25,29	3,98	4,15	0,94	1,13	1,64	1,65
25	26,86	3,90	3,92	0,83	0,92	1,52	1,60
26	26,14	3,94	3,89	1,00	1,10	1,66	1,51
27	32,29	4,73	4,75	1,51	1,34	1,74	1,80
28	24,14	3,58	3,63	0,77	0,73	1,32	1,35
29	24,43	3,65	3,21	0,87	0,64	1,42	1,31
30	25,14	4,23	4,27	1,12	1,18	1,40	1,33
31	23,86	3,19	3,26	0,67	0,74	1,19	1,15
32	27,57	4,71	4,47	1,39	1,40	1,95	1,64
33	27,29	5,59	5,55	1,40	1,85	2,01	2,03
34	30,86	4,09	3,84	1,16	0,98	1,47	1,72

9)Referências Bibliográficas

Referências Bibliográficas

Abramowicz MJ, Duprez L, Parma J, Vassart G, Heinrichs C. Familial Congenital Hypothyroidism due to inactivating mutation of thyrotropin receptor causing profound hypoplasia of the thyroid gland. *J Clin Invest.* 1997;99(12):3018-24.

Achiron R, Rotstein Z, Lipitz S, Karasik A, Seidman DS. The development of the foetal thyroid: in utero ultrasonographic measurements. *Clinical Endocrinol.* 1998;48:259-64.

Agrawal P, Ogilvy-Stuart A, Lees C. Intrauterine diagnosis and management of congenital goitrous hypothyroidism. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19:501-5.

Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2004;351(3):241-249.

Altman DG, Chitty LS. Charts of fetal size: 1. Methodology. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994; 101:29-34.

Andrade LJ, Cruz T, Daltro C, Franca CS, Nascimento AO. Detection of subclinical hypothyroidism in pregnant women with different gestational ages. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005;49(6):923-9.

Atkins P, Cohen SB, Phillips, BJ. Drug therapy for hypothyroidism in pregnancy: safety issues for mother and fetus. *Drug Saf.* 2000;23(3):229-44.

Bajoria R, Fisk NM. Permeability of human placenta and fetal membranes to thyrotropin-stimulating hormone. 1998; 43(5):621-8.

Ballabio M, Nicolini U, Jowett T, Ruiz de Elvira MC, Ekins RP, Rodeck CH. Maturation of thyroid function in normal human fetuses. *Clin Endocrinol.* 1989;31:565-71.

Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, Touber JL. Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults in a non-iodine deficient area. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987;26(3):273-80.

Bernal J, Pekonen F. Ontogenesis of the nuclear 3,5,3'-triiodothyronine receptor in the human fetal brain. *Endocrinol.* 1984;114(2):667-9.

Bromley B, Frigoletto FD, Cramer D, Osathanondh R, Bernacerraf BR. The fetal thyroid: Normal and abnormal sonographic measurements. *J Ultrasound Med.* 1992;11:25-8.

Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR: Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Méd.* 1994;20:1072-8.

Busnardo B, Nacamulli D, Frigato F, Vianello-Dri A, De Vido D, Mian C, Candiani F, Tomasella G, Zambonin L, Piccolo M, Girelli ME. Normal values for thyroid ultrasonography, goiter prevalence and urinary iodine concentration in schoolchildren of the Veneto Region, Italy. *J Endocrinol Invest.* 2003; 26(10):991-6.

Bybee A, Tuffery AR. Rapid proloferative response of rat thyroid gland to a single injection of TSH in vivo. *J Endocrinol.* 1989; 121(1):27-30.

Caron P, Moya CM, Malet D, Gutinisky V, Chabardes B, Rivolta CM, Targovnik HM. Compound heterozygous mutations in the thyroglobulin gene (1143delC and 6725G->A[R2223H]) resulting in fetal goitrous hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3546-53.

Casey BM. Subclinical hypothyroidism and pregnancy. *Obstet Gynecol surv.* 2006; 61(6):415-20.

Chan S, Kilby MD. Thyroid hormone and central nervous system development. *J Endocrinol.* 2000;165:1-8.

Chan S, Rovet J. Thyroid hormones in fetal central nervous system development. *Fet Mat Med Rev.* 2003;14(3):177-208.

Clavel S, Medec A, Bornet H, Deviller P, Stefanutti A, Orgiazzi J. Anti TSH-receptor antibodies in pregnant patients with autoimmune thyroid disorder. *British J Obstet Gynecol.* 1990;97:1003-8.

Comtempre B, Jauniaux E, Calvo R, Jurkovic D, Campbell S, de Escobar GM. Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:1719-22.

Correa Filho R, Vieira JBF, Silva YSP, Coelho GE, Cavalcante FAC, Pereira MPL. Inquérito sobre a prevalência de bócio endêmico no Brasil em escolares de 6 a 14 anos: 1994 a 1996. *Rev Panam Salud Publica.* 2002; 12(5):317-26.

Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: A study of 606 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;15:655-60.

Daneman D, Howard NJ. Neonatal thyrotoxicosis: Intellectual impairment and craniosynostosis in later years. *J Ped.* 1980;97(2):157-9.

Duclos B, Ville Y, Lenclen R, Paupe A. Conduite a tenir en présence d'un goitre foetal hypothyroïdien. A propos de trois observations. Ginecol Obstet Fertil. 2006;34:34-7.

Fisher DA. Fetal Thyroid function: diagnosis and management of fetal thyroid disorders. Clin Obstet Gynecol. 1997;40 :16-31.

Glinoeir, Daniel. The regulation of thyroid function in pregnancy: Pathways of adaptation from physiology to pathology. Endocrine Rev. 1997 ;18(3):404-27.

Guibourdenche J, Noel M, Chevenne D, Vuillars E, Voluménie JL, Polak M, Boissinot C, Porquet D, Luton D. Biochemical investigation of fetal and neonatal thyroid function using the ACS-180SE analyser : clinical application. Ann Clin Biochem. 2001;38:520-6.

Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med. 1999;341(8):549-55.

Hadi H, Strickland D. Prognostic indicators of fetal thyroid disorders in women with graves' disease. Am J Obstet Gynecol. 1999;180(1S-II):137S-148S.

Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic Estimation of fetal weight. Radiology. 1984;150:535-40.

Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weigh standard. *Radiology*. 1991;181:129-33.

Hatjis CG. Diagnosis and successful treatment of fetal goitrous hyperthyroidism caused by maternal graves disease. *Obstet Gynecol*. 1993;80(5):837-9.

Hughes IA. Management of fetal endocrine disorders. *Growth Horm IGF Res*. 2003; 13:S55-61Growth.

Kilpatrick S. Umbilical blood sampling in women with thyroid disease in pregnancy: Is it necessary? *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(1):1-2.

Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A, Mitchell ML. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991;35(1):41-6.

Koutras DA. Thyroidopathies. *Ann N Y Acad Sci*. 2000; 900:77-88.

Kurioka H, Takahashi K, Miyazaki K. Maternal thyroid function during pregnancy and puerperal period. *Endocr J*. 2005; 52(5):587-91.

Lazarus JH, Kokandi A. Thyroid disease in relation to pregnancy: a decade of change. Clin Endocrinol. 2000;53(3):265-78.

Lazarus JH, Premawardhana DKE. Screening for thyroid disease in pregnancy. J Clin Pathol. 2005;58:449-52.

Lembet A, Eroglu D, Kinik ST, Gurakan B, Kuscü E. Non invasive management of fetal goiter during maternal treatment of hyperthyroidism in Graves' disease. Fetal Diagn Ther. 2005;20(4):254-7.

Liao C, Jiaxue W, Qiuming L, Lixian L, Jian L, Dongzhi L. Efficacy and safety of cordocentesis for prenatal diagnosis. Int J Gynecol Obstet. 2006;93:13-7.

Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, Toubert ME, Léger J, Boissinot C, Schlageter MH, Garel C, Tébeca B, Oury JF, Czernichow P, Polak M. Management of Graves' disease during pregnancy : the key role of fetal gland monitoring. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(11):6093-8.

Medeiros-Neto G, Bunduki V, Tomimori E, Gomes S, Knobel M, Martin RT, Zugaib M. Prenatal diagnosis and treatment of dishormonogenetic fetal goiter due to defective thyroglobulin synthesis. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82(12):4239-42.

Mitchell ML, Klein RZ. The sequelae of untreated maternal hypothyroidism. Eur J Endocrinol. 2004;151 :U45-8.

Moore KL, Persaud TVN. Embriologia Clínica. Rio de Janeiro :Ed Guanabara, 1994. p.190-2.

Morine M, Takeda T, Minekawa R, Sugiyama T, Wasada K, Mitzutani T, Suehara N. Antenatal diagnosis and treatment of a case of fetal goitrous hypothyroidism associated with high-output cardiac failure. Ultrasoun Obstet Gynecol. 2002;19:506-9.

Mortimer RH, Tyack SA, Galligan JP, Perry-Keene DA, Tan YM. Graves' disease in pregnancy: TSH receptor binding inhibiting immunoglobulins and maternal and neonatal thyroid function. Clin Endocrinol. 1990;32:141-52.

Mortimer RH, Cannell GR, Addison RS, Johnson LP, Roberts MS, Bernus I. Methimazole and propylthiouracil equally cross the perfused human term placental lobule. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(9):3099-102.

Naoko M, Jaeduk YN, Naofumi I, Kunhiko I. Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with graves' hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(11): 3633-6.

Nachum Z, Rackover Y, Weiner E, Shalev E. Graves' disease in pregnancy: prospective evaluation of a selective invasive treatment protocol. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(1):159-65.

Neter J, Kutner MH, Nacketstein CJ, Wasserman W. *Applied linear statistical models.* Ed Illinois, quarta edição, 1996.

Perrotin F, Sembely-Taveau C, Haddad G, Lyonnais C, Lansac J, Body G. Prenatal diagnosis and early in utero management of fetal dysmorphogenetic goiter. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol.* 2001;94:309-14.

Polak M, Legac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Castanet M, Luton D. Congenital hyperthyroidism: the fetus as a patient. *Horm Res.* 2006;65:235-42.

Porreco RP, Bloch CA. Fetal blood sampling in the management of intrauterine thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol.* 1990;76(3):509-12.

Ranzini AC, Ananth CV, Smulian JC, Kung M, Limbachia A, Vintzileos AM. Ultrasonography of the fetal thyroid: normograms based on biparietal diameter and gestational age. *J Ultrasound Med.* 2001;20:613-7.

Radaelli T, Cetin I, Zamperini P, Ferrazzi E, Pardi G. Intrauterine growth of normal thyroid. *Gynecol Endocrinol.* 2002;16:427-30.

Radetti G, Persani L, Moroder W, Cortelazzi D, Gentili L, Beck-Peccoz P. Transplacental passage of anti-thyroid auto-antibodies in a pregnant woman with autoimmune thyroid disease. *Prenat Diagn.* 1999;19(5):468-71.

Sack J. Thyroid function in pregnancy: maternal-fetal relationship in health and disease. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2003;1(2): 170-6.

Smallridge RC, Ladenson PW. Hypotirodism im pregnancy: Consequences to neonatal health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2349-53.

Stulberg RA, Davies GAL. Maternal thyrotoxicosis and fetal nonimmune hydrops. *Obstet Gynecol.* 2000;95(6):1036-7.

Thang TC, Gruszczynska M, Madarasz B, Csaba G. The effect of thyrotrophic hormone (TSH) on the thyroid gland of the newborn rat. *J Submicrosc Cytol Pathol.* 1992; 24(4):533-8.

Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikantikul C, Sirirchotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Fetal loss associated with cordocentesis at midgestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(4):719-23.

van Tuyl M, Blommaart PE, Boer PAJ, Wert SE, Ruijter JM, Islam S, Schnitzer J, Ellison AR, Tibboel D, Moorman AFM, Lamers WH. Prenatal exposure to thyroid hormone is necessary for normal post-natal development of murine heart and lungs. *Develop Biol.* 2004;272:104-17.

Vali A, Wiles P, Thomas NB, Ludlam A. Relapse of maternal thyrotoxicosis presenting as a second-trimester fetal goiter. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1993; 3(6):429-31.

Vieira JGH, Kanashiro I, Tachibana TT, Ghiringuello MT, Hauache OM, Maciel RMB. Free thyroxine values during pregnancy. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004;48(2):305-9.

Volumenie JL, Polak M, Guibourdenche J, Oury JF, Vuillard E, Sibony O, Reyat F, Raccach-Tebeka B, Boissinot C, Madec AM, Orgiazzi J, Toubert ME, Leger J, Blot P, Luton D. Management of fetal thyroid goitres: a report of 11 cases in a single perinatal unit. *Prenat Diagn.* 2000;20(10):799-806.

Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Méd.* 1989;321(1):13-6.

Yanai N, Shveiky D. Fetal hydrops, associated with maternal propylthiouracil exposure, reversed by intrauterine therapy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23:198-201.

Zakarija M, McKenzie JM. Pregnancy-associated changes in the thyroid-stimulating antibody of graves' disease and the relationship to neonatal hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1983;57(5):1036-1040.

de Zegher F, Pernasetti F, Vanhole C, Devlieger H, Van den Berghe G, Martial JA. The prenatal role of thyroid hormone evidenced by fetomaternal Pit-1 deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80(11):3127-30.