



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

RICARDO MAIA BARBOSA

**INTERVALOS DE REFERÊNCIA PARA MEDIDAS  
ULTRASSONOGRÁFICAS DE RIM E TIREOIDE FETAIS**

*REFERENCE RANGES FOR ULTRASOUND MEASUREMENTS  
OF FETAL KIDNEYS AND THYROID*

CAMPINAS  
2018

RICARDO MAIA BARBOSA

**INTERVALOS DE REFERÊNCIA PARA MEDIDAS  
ULTRASSONOGRÁFICAS DE RIM E TIREOIDE FETAIS**

*REFERENCE RANGES FOR ULTRASOUND MEASUREMENTS  
OF FETAL KIDNEYS AND THYROID*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de mestre em ciências da saúde, área de concentração de Saúde Materna e Perinatal

*Master's Dissertation presented to the Post Graduate Programme on Obstetrics and Gynecology from the School of Medical Sciences at the University of Campinas as a requirement needed for obtaining the title of Master of Health Sciences, concentration area of Maternal and Perinatal Health.*

ORIENTADOR: JOSÉ GUILHERME CECATTI

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO  
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO  
ALUNO RICARDO MAIA BARBOSA  
E ORIENTADO PELO  
PROF. DR. JOSÉ GUILHERME CECATTI.

CAMPINAS

2018

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

B234i Barbosa, Ricardo Maia, 1982-  
Intervalos de referência para medidas ultrassonográficas de rim e tireoide  
fetais / Ricardo Maia Barbosa. – Campinas, SP : [s.n.], 2018.

Orientador: José Guilherme Cecatti.  
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade  
de Ciências Médicas.

1. Rim - Embriologia. 2. Tireóide - Embriologia. 3. Desenvolvimento fetal. 4.  
Ultrassonografia pré-natal. I. Cecatti, José Guilherme, 1957-. II. Universidade  
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Reference ranges for ultrasound measurements of fetal kidney and  
thyroid

Palavras-chave em inglês:

Kidney, Embriology

Thyroid, Embriology

Fetal development

Ultrasonography, Prenatal

Área de concentração: Saúde Materna e Perinatal

Titulação: Mestre em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

José Guilherme Cecatti [Orientador]

Maria Laura Costa do Nascimento

Alessandra Cristina Marcolin

Data de defesa: 17-08-2018

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

---

# **BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO**

**RICARDO MAIA BARBOSA**

---

**ORIENTADOR: JOSÉ GUILHERME CECATTI**

---

## **MEMBROS:**

- 1. PROF. DR. JOSÉ GUILHERME CECATTI**
  - 2. PROF. DRA. MARIA LAURA COSTA DO NASCIMENTO**
  - 3. PROF. DRA ALESSANDRA CRISTINA MARCOLIN**
- 

Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

**Data da defesa: 17/08/2018**

---

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **Nelma e Nelson**, meus primeiros, melhores e mais importantes mestres, a quem serei eternamente grato pelo carinho, amor e criação que recebi. Tudo que eu alcançar é graças a vocês.

Ao meu irmão, **Guilherme**, que mesmo distante, sempre será meu melhor amigo.

À minha noiva **Marilia**, amiga, companheira e minha referência na obstetrícia.

## **AGRADECIMENTOS**

À Faculdade de Medicina de Jundiaí, onde aprendi a ser médico.

À Faculdade de Medicina de Botucatu, onde aprendi a ser Ginecologista e Obstetra.

Ao CAISM/UNICAMP, onde aprendi Ultrassonografia e Medicina Fetal, além de permitir meus primeiros passos na pesquisa e pós-graduação.

Ao meu orientador, Professor José Guilherme Cecatti, pela oportunidade, pelos ensinamentos e pela paciência.

Aos colegas Dr. Kleber, Carla e Renato pela ajuda e iniciativa desse estudo.

À minha noiva Marília, por estar sempre ao meu lado, pela compreensão, incentivo e ajuda com esse trabalho.

## RESUMO

**Introdução:** A ultrassonografia torna o ambiente intrauterino acessível possibilitando a detecção de anormalidades e desvios do crescimento fetal. Estabelecer o que é considerado normal é de fundamental importância para identificação de alterações que ocorrem durante o crescimento intrauterino. A padronização de intervalos de referência para medidas dos diferentes órgãos fetais facilitaria o reconhecimento precoce de possíveis anormalidades em seu desenvolvimento. O propósito do presente estudo concentra-se nos rins e tireoide fetais, buscando, em uma população pré-selecionada, o estabelecimento das medidas ultrassonográficas esperadas para esses órgãos no decorrer da gestação. **Objetivo:** Definir os intervalos de referência para medidas ultrassonográficas de rins e tireoide fetais da 14<sup>a</sup> à 40<sup>a</sup> semana de gestação. **Métodos:** Trata-se de um estudo longitudinal prospectivo envolvendo uma análise complementar da coorte brasileira do estudo multicêntrico “*WHO multicentre study for the development of growth standards from fetal life to childhood: the fetal component*”. Gestantes de baixo risco e livre de fatores que pudessem interferir no crescimento fetal, foram acompanhadas do primeiro trimestre até o parto e submetidas à avaliação ultrassonográfica seriada de rins e tireoide fetais. Diâmetros longitudinais, anteroposterior e transversos de ambos os rins e dos lobos da tireoide fetais foram medidos, além do cálculo de seus volumes. Através de análise de regressão quantílica, dados de 736 exames renais e de 507 lobos tireoidianos foram utilizados para elaborar intervalos de referência dessas medidas em relação à idade gestacional. **Resultados:** Através da confecção de curvas, estabeleceram-se os valores esperados para medidas ultrassonográficas de rins e tireoides fetais durante a gestação. Foram definidos os percentis 10, 50 e 90, das diferentes medidas dos rins e tireoides fetais (longitudinal, anteroposterior, transversos e volume), da 14<sup>a</sup> até a 40<sup>a</sup> semana de gestação, expressos em formas de tabelas e gráficos. **Conclusão:** Foram estabelecidos os intervalos de referência para as diferentes medidas ultrassonográficas de rins e tireoide fetais durante a gestação. Esses intervalos aumentam o conhecimento do comportamento desses órgãos durante a gestação e poderiam contribuir para o diagnóstico de possíveis anormalidades.

Palavras-chave: rins fetais, tireoide fetal, desenvolvimento fetal, ultrassonografia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Ultrasonography makes the intrauterine environment accessible, enabling detection of abnormalities and deviances of fetal growth. It is important to establish what is considered normal for identifying alterations possibly occurring in the intrauterine growth. The standardization of reference ranges of measurements for different fetal organs would facilitate the early recognition of possible abnormalities in their development. The purpose of the current study is focused on fetal kidneys and thyroid, trying to establish the ultrasound measurements expected for these organs during gestation in a pre-selected population. **Objective:** to define ranges of reference values for ultrasound measurements of fetal kidneys and thyroid from the 14<sup>th</sup> to the 40<sup>th</sup> week of pregnancy. **Methods:** it is a longitudinal prospective study with a complementary analysis of the Brazilian cohort from the international “WHO multicenter study for the development of growth standards from fetal life to childhood: the fetal component”. Low risk pregnant women free of factors that could interfere with fetal growth were followed up from the first trimester until delivery and submitted to a serial ultrasound assessment of fetal kidneys and thyroid. Longitudinal, anteroposterior and transverse diameters of both kidneys and thyroid lobes were measured, besides the estimate of their volumes. Using quantile regression analysis, data from 736 kidney exams and 507 thyroid lobes were used for building reference ranges of these measurements according to gestational age. **Results:** The expected values for ultrasound measurements of fetal kidneys and thyroids during gestation were defined through the creation of curves. Reference values of centiles 10, 50 and 90 were established with measurements of such fetal organs (longitudinal, anteroposterior, transverse and volumes), from the 14<sup>th</sup> to the 40<sup>th</sup> week of pregnancy, reported as tables and graphics. **Conclusion:** The reference intervals for different ultrasound measurements of fetal kidneys and thyroid during pregnancy were established. These intervals increase the knowledge of the behavior of these organs during gestation and could contribute to the diagnosis of possible abnormalities.

Key words: fetal kidney, fetal thyroid, fetal development, ultrasound.



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ANOVA</b>	<i>Analysis of variance</i>
<b>AP</b>	Diâmetro anteroposterior
<b>BMI</b>	<i>Body Mass Index</i>
<b>CCN</b>	Comprimento cabeça-nádega
<b>CEP</b>	Comitê de Ética em Pesquisa
<b>CRL</b>	<i>Crown-rump length</i>
<b>IRB</b>	<i>Institutional Review Board</i>
<b>F</b>	<i>Female</i>
<b>GA</b>	<i>Gestational Age</i>
<b>IG</b>	Idade Gestacional
<b>L</b>	Diâmetro longitudinal
<b>M</b>	Male
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>RCF</b>	Restrição de Crescimento Fetal
<b>T</b>	Diâmetro transverso
<b>V</b>	Volume
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i>

# Sumário

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	11
Medidas dos Rins.....	12
Medidas da Tireoide.....	14
<b>OBJETIVOS</b> .....	17
Objetivo geral.....	17
Objetivos específicos.....	17
<b>MÉTODO</b> .....	18
Desenho .....	18
Tamanho amostral .....	18
Variáveis.....	19
Seleção dos Sujeitos.....	19
Técnicas e exames.....	21
Instrumentos para coleta de dados .....	22
Coleta de dados.....	22
Acompanhamento.....	23
Critérios para descontinuação .....	23
Controle de Qualidade .....	24
Processamento e Análise dos dados.....	24
Apresentação dos dados .....	25
Aspectos éticos.....	25
<b>RESULTADOS</b> .....	26
Artigo 1.....	27
Artigo 2.....	27
<b>DISCUSSÃO GERAL</b> .....	60
<b>CONCLUSÃO</b> .....	64
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	65
<b>ANEXOS</b> .....	71
Anexo 1: Ficha de coleta de dados.....	71
Anexo 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	72
Anexo 3. Aprovação do comitê de ética da OMS.....	75
Anexo 4. Aprovação do CEP da UNICAMP .....	79
Anexo 5. Comprovante de submissão do primeiro artigo .....	82
Anexo 6. Comprovante de submissão do segundo artigo .....	83

## 1. INTRODUÇÃO

Desde o advento da ultrassonografia e de sua introdução na rotina pré-natal, o interesse pelo estudo do desenvolvimento e bem-estar fetal vem crescendo no campo da obstetrícia. Com o avanço das técnicas e da qualidade dos exames, torna-se possível uma melhor avaliação das estruturas fetais, aprofundando-se o conhecimento sobre a anatomia, morfologia e desenvolvimento funcional do feto.

Instrumento indispensável na obstetrícia moderna, a ultrassonografia torna o ambiente intrauterino muito mais acessível, possibilitando, entre outras coisas, detecção de anormalidades fetais e desvios do crescimento. A preocupação e o interesse pela vida fetal ultrapassam o período intrauterino e neonatal precoce, com um crescente interesse na origem fetal das doenças crônicas que se manifestam na vida adulta (1).

Diante da consagração do uso da ultrassonografia na obstetrícia, tornou-se essencial a definição de padrões de normalidade quanto ao desenvolvimento e crescimento fetal. Estabelecer o que é considerado normal é parâmetro fundamental para identificação de disparidades que ocorrem durante o crescimento intrauterino. Tal necessidade motivou a criação de inúmeras curvas de normalidade para medidas fetais, importantes para a avaliação antropométrica do feto e relacionadas com o seu crescimento e desenvolvimento.

As curvas de referência de medidas antropométricas fetais mais consagradas e utilizadas nos dias atuais foram desenvolvidas com base em populações dos Estados Unidos da América e da Europa, o que as torna passíveis de questionamentos quanto à sua aplicabilidade e internacionalização em diferentes grupos étnicos. Essa possível influência étnica e as preocupações com o adequado crescimento e desenvolvimento fetal despertaram a necessidade do desenvolvimento de estudos multicêntricos, em diferentes etnias e regiões geográficas, buscando estabelecer curvas de crescimento fetal para aplicação internacional (2,3).

Tão importante quanto as curvas de referência de medidas antropométricas fetais é o estudo e conhecimento do desenvolvimento normal de seus diferentes órgãos e sistemas. Anormalidades nos órgãos fetais podem se apresentar, ou se iniciar, com discretas alterações em suas dimensões, sendo essencial a definição de seus valores

normais ao longo de todo o período gestacional. A padronização de intervalos de referência de medidas para os diferentes órgãos fetais, sobretudo se construídos levando-se em consideração diferenças étnicas, ambientais e nutricionais da população, facilitaria o reconhecimento precoce de possíveis anormalidades no desenvolvimento desses órgãos.

Diante da menor atenção que tem sido dada a alguns órgãos fetais e da escassez de intervalos de referência de suas medidas, o propósito do presente estudo concentra-se nos rins e tireoide fetais, buscando, em uma população pré-selecionada, de baixo risco e livre de fatores que possam interferir no crescimento fetal, o estudo do desenvolvimento desses órgãos e o estabelecimento de seus padrões normais de crescimento.

### **Medidas dos Rins**

Entre as diversas malformações fetais que podem ser detectadas pela ultrassonografia, aproximadamente 20% delas envolvem o sistema urinário, afetando de 0,3 a 0,6% de todos os fetos (4,5). Podem se manifestar de forma isolada ou fazendo parte de associações e síndromes (4). Tratando-se especificamente das malformações renais, a sensibilidade ultrassonográfica pré-natal é extremamente variável, com valores entre 20 a 90% (4-7). Existem evidências do aumento do número de malformações do trato urinário nas últimas décadas, porém isso deve ser atribuído muito mais ao uso generalizado da ultrassonografia e à melhoria de sua capacidade diagnóstica do que a reais alterações na ocorrência dessas alterações (4).

O conhecimento aprofundado do aspecto ultrassonográfico do rim fetal, do ponto de vista morfológico, estrutural, de sua ecogenicidade e de suas dimensões, é de extrema importância para se garantir a normalidade em seu desenvolvimento (8). Alterações renais podem se apresentar, ou se iniciar, com discretos desvios em suas dimensões, tornando este um parâmetro importante na avaliação desse órgão. (9).

A vantagem de se conhecer o padrão normal de crescimento renal no feto não está apenas na detecção de desvios da normalidade. Muitos estudos associaram a utilização da medida renal como preditor da idade gestacional, em especial para gestantes que desconhecem a data da última menstruação e não realizaram ultrassonografia precoce (10-12). A medida do comprimento renal já foi também identificada como um parâmetro isolado de maior acurácia para determinação correta

da idade gestacional quando comparado aos outros parâmetros biométricos no final do segundo e terceiro trimestres (12).

Um desenvolvimento anormal dos rins na vida fetal pode levar a inúmeras consequências, tanto perinatais quanto pós-natais (13). Embora ainda não exista evidência concreta sobre os padrões funcionais do rim medidos por seus parâmetros dopplervelocimétricos e o índice de líquido amniótico (14), sabe-se que o bom desenvolvimento e funcionamento do trato urinário na vida fetal são responsáveis pela manutenção do líquido amniótico, crucial para um desenvolvimento adequado do feto (15). O anidrâmio ou oligoâmio grave secundários às malformações urinárias podem levar à hipoplasia pulmonar, com suas altas taxas de morbidade e mortalidade neonatais (16,17).

Existem estudos que associaram o valor das medidas renais do feto com restrição de crescimento intrauterino, ressaltando a importância da avaliação volumétrica renal como parâmetro preditivo no diagnóstico dessa condição (18,19). Rins de pequeno volume na vida fetal tendem a persistir pequenos na infância, podendo trazer inúmeras consequências à criança (20). Além disso, rins pequenos na vida fetal podem estar associados à hipertensão e a doenças renais na vida adulta (21).

As primeiras publicações a respeito das dimensões dos rins fetais datam da década de 80 (22-24). A partir de então, inúmeros estudos sobre o padrão de crescimento renal e curvas de normalidade vêm sendo publicadas (25-27).

Bertagnoli et al., em estudo longitudinal, acompanharam 280 gestantes entre 22 e 40 semanas de gestação e definiram os valores estimados para o diâmetro longitudinal e anteroposterior dos rins. No entanto, não foram avaliados o diâmetro transversal e volume (22). Outro estudo longitudinal prospectivo acompanhou 261 gestantes, avaliando os diâmetros longitudinal, anteroposterior, transversal e volume dos rins fetais, porém incluiu apenas idades gestacionais superiores à 20ª semana (23).

Já Cohen et al. estudaram 397 fetos, realizando 498 exames ultrassonográficos entre 18 e 41 semanas de gestação. Entretanto, avaliaram apenas o comprimento renal e apresentaram medidas discrepantes em relação a estudos previamente publicados (25). Por sua vez, outro estudo longitudinal com 96 fetos e 596 exames renais entre 15 e 42 semanas, definiu os percentis 5, 50 e 95 de cada medida renal

(longitudinal, anteroposterior, transverso e volume) de acordo com a idade gestacional. Baseou-se em uma população holandesa, com características étnicas, sociais e econômicas diferentes da nossa população (26).

Embora consagrados e utilizados como referência até os dias atuais, existem divergências entre os resultados desses estudos e algumas considerações devem ser atribuídas às demais publicações vigentes: muitas não validaram a idade gestacional com a medida do comprimento cabeça nádega (CCN), recurso considerado como o de melhor acurácia para confirmação da idade gestacional; outras se restringiram a períodos específicos da gestação, não abrangendo todo o segundo e terceiro trimestres; algumas curvas de normalidade levaram em consideração apenas uma medida renal, não medindo o rim nas três dimensões e outras ainda utilizaram apenas recém-nascidos prematuros ou produtos de necropsia (26).

Além disso, a limitação tecnológica e diferença na qualidade das imagens são aspectos que devem ser levados em consideração ao se analisar os estudos mais antigos. Pouco se valorizam também as diferenças étnicas e reprodutibilidade internacional dessas curvas de referência, já que alguns estudos mostraram a existência de diferenças entre padrões biométricos fetais segundo diferentes condições étnicas e socioeconômicas (3,28).

### **Medidas da Tireoide**

A tireoide é a primeira glândula a se formar no organismo humano e inicia sua função a partir da décima semana embrionária (29). Seu adequado funcionamento na vida intrauterina é de fundamental importância para evolução da gestação e desenvolvimento normal do feto. O mau funcionamento tireoidiano fetal pode trazer graves consequências como retardo de crescimento, craniosinostose, insuficiência cardíaca, derrames cavitários, óbito fetal e déficits no desenvolvimento neuropsicomotor na infância (30-32).

Algumas situações são consideradas de maior risco para o comprometimento do funcionamento da tireoide fetal e merecem maior atenção durante um acompanhamento pré-natal. O hipertireoidismo materno e a utilização de drogas antitireoidianas podem causar hipotireoidismo fetal (33,34). Na doença de Graves materna, a passagem de anticorpos através da placenta pode estimular a tireoide fetal, causando hipertireoidismo (35). O bócio fetal, o hipotireoidismo fetal congênito

isolado e a deficiência de ingestão materna de iodo são outras causas que podem afetar o funcionamento da tireoide fetal (36-38).

A cordocentese para dosagem dos hormônios tireoidianos é o padrão ouro e muitas vezes a única maneira de se confirmar as alterações do funcionamento da tireoide fetal (35,39). Por ser um exame invasivo, não é isento de riscos. Assim, se todas as gestantes com alterações tireoidianas fossem submetidas à cordocentese, um grande número de fetos seria exposto a riscos desnecessários. Por outro lado, se o procedimento fosse realizado apenas em casos com alterações ultrassonográficas avançadas, o diagnóstico seria realizado em um momento tardio e muitos fetos com alterações tireoidianas deixariam de receber o tratamento adequado (40).

Torna-se necessário então um teste de rastreamento, buscando alcançar um diagnóstico precoce das alterações tireoidianas fetais e selecionar os casos que merecem a realização da cordocentese. (35). O estudo ultrassonográfico da tireoide fetal vem sendo desenvolvido com esse propósito e algumas publicações mostraram altas taxas de sensibilidade e especificidade para alterações tireoidianas quando avaliaram as medidas ultrassonográficas da tireoide fetal (41).

Embora muitas vezes negligenciada em um exame de rotina, a tireoide fetal pode ser bem avaliada pela ultrassonografia. A avaliação de suas dimensões e comparação com padrões de normalidade podem permitir o diagnóstico de possíveis alterações funcionais em fases precoces e possibilitar o diagnóstico e tratamento adequados (40,41).

Existem poucos intervalos de referência para medidas da tireoide fetal publicadas na literatura, sendo a maioria baseada em populações com características diferentes da brasileira (40-45).

Bromley et al. estudaram o diâmetro transverso e a circunferência da tireoide de 31 fetos entre 23 e 40 semanas de gestação. Estabeleceram seus limites superiores de normalidade e verificaram maior incidência de disfunção tireoidiana em fetos com medidas acima desses valores (42). Já Achiron et al. e Ranzini et al., em estudos de cortes transversais, avaliando 193 e 200 fetos respectivamente, definiram valores esperados para o diâmetro transverso e a circunferência da tireoide fetal do segundo trimestre até a 37ª semana de gestação (43,44).

Radaelli et al. estudaram o crescimento da tireoide fetal no decorrer da gestação pela avaliação de seu diâmetro anteroposterior em 1180 fetos entre 12 e 39 semanas (45). Também Bernardes et al., em estudo de corte transversal com população brasileira, avaliaram a circunferência, a área e o diâmetro transverso da tireoide de 196 fetos com idades gestacionais entre 22 e 35 semanas. Determinaram os percentis de acordo com a idade gestacional e peso fetal (40).

Essas publicações divergem em método, técnica de medida da tireoide e resultados, tornando essencial o aprofundamento do conhecimento no assunto. Além disso, a maioria dos intervalos apresentados não foi confeccionada baseada em estudos longitudinais prospectivos, não contemplam todo o segundo e terceiro trimestre e não envolvem medidas da tireoide em suas três dimensões.

Intervalos de referência para medidas de rins e tireoide fetais são, portanto, fundamentais para um acompanhamento pré-natal de excelência, sobretudo para situações consideradas como de alto risco, trazendo informações de utilidade que ultrapassam o período intrauterino. O desconhecimento dos valores esperados e considerados normais para cada idade gestacional implicaria em atrasos e falhas no reconhecimento de anormalidades, impossibilitando eventuais intervenções diagnósticas ou terapêuticas.

A definição dos valores de referência para medidas ultrassonográficas de rins e tireoide fetais, sobretudo se baseadas em uma população de baixo risco e livre de fatores que possam interferir no crescimento fetal, contribuiria para um melhor conhecimento do desenvolvimento desses órgãos na vida intrauterina e possibilitaria o estabelecimento dos valores esperados para os fetos de nossa população.



## 2. OBJETIVOS

### Objetivo geral

- Definir os intervalos de referência para medidas ultrassonográficas de rim e tireoide fetais da 14<sup>a</sup> à 40<sup>a</sup> semana de gestação.

### Objetivos específicos

- Avaliar os diâmetros longitudinal, anteroposterior e transversal, e volume de rins fetais em diferentes idades gestacionais.
- Avaliar os diâmetros longitudinal, anteroposterior e transversal, e volume da tireoide fetal em diferentes idades gestacionais.

### 3. MÉTODO

#### Desenho

Trata-se de uma análise complementar dos dados do centro de participação brasileira de um estudo prospectivo multicêntrico, o **“WHO multicentre study for the development of growth standards from fetal life to childhood: the fetal component”** (2). Esse foi um estudo descritivo longitudinal de uma coorte de gestantes de baixo risco que foram acompanhadas desde o primeiro trimestre da gestação até o parto, em 10 diferentes países, para a obtenção de dados antropométricos sobre o crescimento fetal.

#### Tamanho amostral

Para o cálculo do tamanho amostral foram utilizados os dados de Van Vuuren et al. (26) para medidas do rim fetal e de Bernardes et al. (40) para a tireoide fetal. No caso dos rins fetais, para uma média de comprimento longitudinal às 28 semanas de idade gestacional de 30,5mm e um Desvio Padrão de 2,04mm, com erro tipo I de 5% e erro tipo II de 20%, o tamanho amostral mínimo por faixa de idade gestacional foi estimado em 33 observações. Já para a medida da tireoide fetal, para uma média de diâmetro transversal de 15,1mm e um Desvio Padrão de 1,87mm para as 28 semanas de idade gestacional, com erro tipo I de 5% e erro tipo II de 20%, o tamanho amostral mínimo estimado foi de 100 observações. Como o banco de dados do centro brasileiro do estudo multicêntrico da OMS dispõe de medidas dos rins e/ou tireoide fetais para 116 gestantes acompanhadas longitudinalmente, esse número foi considerado suficiente para a proposta da presente análise de desenvolver curvas de referência para as medidas correspondentes. De fato, foram utilizados dados de exames ultrassonográficos de 736 rins e de 507 lobos tireoidianos para elaborar curvas de referência dessas medidas em relação à idade gestacional.

## Variáveis

### ***Variável independente:***

– **Idade gestacional:** tempo de gestação, determinada pela data da última menstruação e confirmada pela medida ultrassonográfica do comprimento cabeça-nádega (CCN) realizada entre 8 semanas e 12 semanas e 6 dias: medida em semanas.

### ***Variáveis Dependentes:***

– **Dimensões de rins fetais:** diâmetros longitudinais, anteroposteriores e transversos dos rins fetais, medidos pela ultrassonografia obstétrica em diferentes idades gestacionais: em milímetros.

– **Dimensões da tireoide fetais:** diâmetros longitudinais, anteroposteriores e transversos de cada lobo da tireoide fetal, medidos pela ultrassonografia obstétrica em diferentes idades gestacionais: em milímetros.

– **Volume renal dos fetos:** estimativa do volume dos rins fetais usando medidas das três dimensões, calculado pela multiplicação dos diâmetros longitudinais, anteroposteriores e transversos dos rins fetais em diferentes idades gestacionais, multiplicadas entre si e por  $\pi/6$  (0,523), medidas em  $\text{cm}^3$ .

– **Volume da tireoide dos fetos:** estimativa do volume da tireoide fetal em três dimensões, calculado pela multiplicação dos diâmetros longitudinais, anteroposteriores e transversos de cada lobo tireoidiano fetal em diferentes idades gestacionais, multiplicadas entre si e por  $\pi/6$  (0,523), medidas em  $\text{mm}^3$ .

## Seleção dos Sujeitos

A seleção das participantes envolveu critérios de inclusão e exclusão do estudo primário. Gestantes atendidas na Seção de Ecografia do CAISM/UNICAMP e de

clínicas de atendimento pré-natal da cidade de Campinas foram convidadas a participar do estudo. Foram selecionadas gestantes com condições de saúde, ambientais e socioeconômicas consideradas boas e que não interferissem no crescimento fetal. Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

***Critérios de inclusão:***

- Idade entre 18 e 40 anos
- IMC entre 18 e 30
- Gestação única
- Viver em localização com altitude inferior a 1500 metros
- Idade gestacional inicial entre 8 semanas e 12 semanas e 6 dias, baseada na data da última menstruação e confirmada pela medida do comprimento cabeça nádega (CCN) do primeiro ultrassom.
- Estado sócio econômico e nível escolar da gestante considerado como não interferindo no crescimento fetal.

***Critérios de Exclusão:***

- Tabagismo atual ou nos últimos 6 meses
- Evidência na gestação atual de: hipertensão; sangramentos vaginais; infecções, doenças congênitas ou anormalidades estruturais fetais.
- História clínica de: diabetes, hipertensão arterial crônica, doenças cardíacas, doenças renais, doenças hematológicas, anemia ou outras condições que necessitam de medicações por longo tempo ou interfiram no crescimento fetal.
- História ginecológica e obstétrica de: tratamento de infertilidade para a gestação atual, pré-eclâmpsia ou eclampsia; diabetes gestacional; abortamentos de repetição; óbito fetal; recém-nascido com peso <2500g ou >4500g; fetos pequenos para idade gestacional ou com RCF; parto prematuro.

## Técnicas e exames

Apenas um equipamento foi utilizado para a realização das medidas ultrassonográficas (Voluson Expert E8, General Electric, Kretz Ultrasound, Zipf, Austria). Para isso foi utilizado o transdutor endovaginal (RIC 6-12, GE Healthcare, Milwaukee, WI) no primeiro exame (8s-12s6d) e o transdutor abdominal convexo (RAB 4-8, GE Healthcare, Milwaukee, WI) nos demais exames. Três médicos ultrassonografistas, que receberam treinamento específico para o estudo primário, participaram do atual estudo, com padronização das técnicas para medidas de rins e tireoide fetais.

No primeiro exame ultrassonográfico (entre 8 semanas e 12 semanas e 6 dias) a idade gestacional foi confirmada pela medida do comprimento cabeça nádega (CCN), sendo condição de inclusão no estudo diferença menor do que 7 dias entre a idade gestacional calculada pela data da última menstruação e pela medida ultrassonográfica. O cálculo da idade gestacional pela ultrassonografia foi definida a partir da média de 3 medidas do CCN.

Para as medidas renais, os diâmetros longitudinal e anteroposterior foram obtidos através de um corte sagital do feto, no plano em que o diâmetro longitudinal era considerado máximo. Perpendicular a esse plano, em um corte transversal do feto, na altura da pelve renal, obteve-se o diâmetro transversal dos rins. Os procedimentos foram realizados bilateralmente, para cada rim.

As medidas da tireoide foram realizadas com o feto preferencialmente com o dorso posterior, aceitando-se correções de inclinações de até 90 graus. Para obter as medidas tireoidianas foi realizado um corte transversal do pescoço fetal visualizando-se a tireoide entre as duas artérias carótidas e circundando a traqueia. Os diâmetros transversos máximos de cada lobo foram medidos nesse corte, colocando-se os *calipers* nas bordas externas dos limites de cada lobo tireoidiano. Em planos perpendiculares a este, parasagittais esquerdo e direito do pescoço fetal, foram obtidas as medidas longitudinal e anteroposterior de cada lobo tireoidiano. Posição fetal que impossibilitasse a avaliação da tireoide, a presença de circular de cordão e dificuldades técnicas foram motivos para não se conseguir as medidas.

Em todas as medições, tanto renais quanto tireoidianas, a imagem teve magnificação apropriada, suficientes para identificação adequada dos limites dos órgãos e para sensibilidade de aferição de 1 mm no movimento do *trackball*. Em todas as medidas, os *calipers* foram colocados da borda externa à borda externa das estruturas.

Os volumes renais e dos lobos tireoidianos foram calculados usando a fórmula para estruturas elipsoides  $Vol = (\pi/6) \times L \times AP \times T$ , sendo L, AP e T os diâmetros longitudinal, anteroposterior e transversal, respectivamente.

Quanto aos riscos e segurança do uso da ultrassonografia durante a gestação, este é considerado um procedimento seguro, não havendo associação com danos aos fetos ou às gestantes, com uso de baixa intensidade da imagem em escalas de cinzas (sem Doppler), cuja tecnologia foi a utilizada para o estudo. Uma revisão sistemática e uma metanálise foram conduzidas sobre o tema, para garantir a segurança da exposição ultrassonográfica na gestação (46).

## Instrumentos para coleta de dados

Os dados das medidas de rins e tireoide fetais coletados foram inseridos em uma ficha de coleta, anexada junto aos outros dados de cada participante do estudo. Essa ficha seguiu critérios de sigilo e privacidade, não sendo utilizados nomes dos participantes, e sim, uma numeração que permitia a identificação dentro do estudo. A ficha de coleta para medidas de rins e tireoide fetais encontra-se no anexo 1.

## Coleta de dados

Os dados de medidas de rins e tireoide fetais foram coletados juntamente com outros dados biométricos fetais durante os exames de ultrassonografia na Seção de Ecografia do CAISM/UNICAMP entre fevereiro de 2013 e agosto de 2014. Os exames foram realizados por ultrassonografistas selecionados, treinados e certificados para o estudo multicêntrico. O primeiro exame ultrassonográfico ocorreu entre 8 semanas e 12 semanas e 6 dias de gestação e visitas subsequentes foram agendadas com aproximadamente 4 semanas de intervalo (+/- 1 semana) às 14, 18, 24, 28, 32, 36 e

40 semanas. As medidas de rins e tireoide fetais foram obtidas dos participantes do estudo primário, em momentos desse seguimento ultrassonográfico.

## Acompanhamento

Depois de inserida no estudo entre 8 semanas e 12 semanas e 6 dias de gestação, cada participante foi submetida a um acompanhamento do ponto de vista ultrassonográfico, obstétrico e nutricional, buscando garantir as condições consideradas ótimas e que não interferissem com o crescimento fetal.

O acompanhamento ultrassonográfico, com biometria e seguimento do crescimento fetal, foi realizado com intervalos mensais. A todas participantes foi administrado um questionário sobre dieta no início do estudo e após, com aproximadamente 28 e 36 semanas de gestação, sendo avaliado o estado nutricional materno, além de avaliação da ingestão de macro e micronutrientes (ácido fólico, ferro, zinco e cálcio). Isto permitiu saber se a gestante recebeu adequada dieta e recomendações nutricionais. A cada visita, a história obstétrica da participante foi atualizada através da coleta de informações, relacionando-se processos patológicos que pudessem afetar o crescimento fetal, além da avaliação das medidas de pressão arterial e proteinúria.

Todos os exames de ultrassonografia foram previamente agendados. Em caso de não comparecimento ou outra intercorrência que impedisse a realização do mesmo, um novo exame foi agendado para ser realizado no intervalo de até 1 semana. Se o exame não foi realizado em uma semana, solicitou-se à voluntária agendar o próximo exame em seu retorno regular.

## Critérios para descontinuação

A participação no estudo foi interrompida no caso do diagnóstico de uma anomalia fetal maior, alterações morfológicas em rins ou tireoide fetais ou desenvolvimento de uma condição patológica materna que pudesse interferir no crescimento fetal. Foram ainda descontinuadas todas as mulheres recrutadas que faltaram em mais do que dois retornos do estudo e também aquelas em que dificuldades técnicas impediram a boa avaliação ultrassonográfica dos rins e, principalmente, da tireoide fetal.

## Controle de Qualidade

Um componente crítico do estudo foi o treinamento da equipe de pesquisadores, buscando manter a qualidade e a metodologia do estudo. As participantes foram rigorosamente selecionadas e acompanhadas, evitando-se qualquer condição ambiental ou de saúde que pudesse interferir no crescimento fetal.

Os ultrassonografistas participantes receberam treinamento específico e certificação de proficiência sob supervisão de um instrutor qualificado de acordo com o protocolo do estudo primário. Todos os exames foram realizados com o mesmo equipamento, utilizando as mesmas especificações técnicas. A técnica para aquisição das imagens seguiu uma padronização, principalmente na magnificação das imagens e colocação correta dos *calipers*.

Para esse estudo não foram avaliadas as variabilidades intra e interobservador das medidas dos rins e tireoide fetais. No entanto, em estudos semelhantes nos quais essas variabilidades foram testadas, foi demonstrado que os rins e a tireoide dos fetos podem ser medidos com precisão, com alto nível de concordância intra e interobservador, garantindo a reprodutibilidade do método (26,40).

## Processamento e Análise dos dados

O processamento e análise dos dados coletados foi realizado usando, nas distintas etapas, os softwares Epi Info™ versão 7.2.0.1 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, EUA), Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corporation, Chicago, IL, EUA), e o SAS versão 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Inicialmente foram descritas as características sociodemográficas e da gestação para a amostra de mulheres.

Para descrever as medidas dos rins e lobos tireoidianos segundo o lado do órgão e o gênero do feto, foram feitas tabelas das estatísticas descritivas dessas medidas com valores de média, mediana, desvio padrão, e valores mínimo e máximo. Para comparação das medidas entre os rins e lobos tireoidianos direito e esquerdo foi utilizada o teste de ANOVA para medidas repetidas. Para comparar as médias de cada medida entre fetos masculinos e femininos foi utilizado o teste de Mann-Whitney.



Através de análises de regressão quantílica definiram-se equações para estimativa dos valores esperados para o percentil 10, 50 e 90 de cada medida de acordo com a idade gestacional, determinando, então, seus intervalos de referência. O nível de significância adotado para este estudo foi de 5%.

### Apresentação dos dados

Os dados obtidos para as diferentes medidas dos rins e tireoide fetais foram individualmente distribuídos em gráficos de dispersão em relação à idade gestacional. Linhas com o percentil 10, 50 e 90 foram utilizadas para facilitar interpretação. Os dados também foram apresentados em formas de tabelas, com os valores percentilares esperados para cada idade gestacional, da 14<sup>a</sup> à 40<sup>a</sup> semana.

### Aspectos éticos

As gestantes incluídas no estudo foram aquelas que rotineiramente são examinadas na Seção de Ecografia do CAISM/UNICAMP por solicitação da Disciplina de Obstetrícia do CAISM ou clínicas de atendimento pré-natal da cidade de Campinas. Não foram submetidas a nenhum procedimento invasivo. As gestantes elegíveis foram convidadas a participar do estudo, sendo explicado todos os procedimentos para a mesma. As medidas ultrassonográficas propostas demoraram cerca de 25 minutos no tempo estimado do exame, que foi previamente agendado. As que concordaram em participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo 2). Foi assegurada a confidencialidade sobre a fonte das informações, bem como o direito de desistência, sem qualquer tipo de penalização ou prejuízo de seu cuidado. As participantes não receberam nenhum tipo de compensação financeira pela participação. Foram obedecidos os princípios enunciados na Declaração de Helsinki e na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. O projeto primário foi aprovado no Comitê de Ética da Organização Mundial da Saúde (anexo 3) e no Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP (anexo 4). A coordenação do estudo na OMS permite que os dados individuais de cada país participante sejam explorados secundariamente sem necessidade de prévia autorização.

## 4. RESULTADOS

Os resultados do presente estudo estão incorporados em dois artigos científicos submetidos a publicação em periódicos internacionais indexados:

### **Artigo 1:**

Barbosa RM, Souza RT, Silveira C, Andrade KC, Almeida CM, Bortoleto AG, Oliveira PF, Cecatti JG. Reference ranges for ultrasound measurements of fetal kidneys in a cohort of low risk pregnant women. *Arch Gynecol Obstet* 2018 (submitted).

### **Artigo 2:**

Barbosa RM, Andrade KC, Silveira C, Almeida CM, Souza RT, Oliveira PF, Cecatti JG. Ultrasound measurements of fetal thyroid: reference ranges from a cohort of low risk pregnant women. *Ultrasound Obstetrics and Gynecology* 2018 (submitted).

Artigo 1

ORIGINAL ARTICLE

**Reference ranges for ultrasound measurements of fetal kidneys in a cohort of  
low risk pregnant women**

**Ricardo M Barbosa<sup>1</sup>, Renato T Souza<sup>1</sup>, Carla Silveira<sup>1</sup>, Kleber C Andrade<sup>1</sup>, Cristiane M Almeida<sup>1</sup>,**

**Ana G Bortoleto<sup>1</sup>, Paulo F Oliveira<sup>2</sup>, Jose G Cecatti<sup>1</sup>**

**Running title:** reference ranges for measurement of fetal kidneys

1. *Department of Gynecology and Obstetrics, School of Medicine, University of Campinas, Campinas, Brazil.*
2. *Statistics Unit, School of Medical Sciences, University of Campinas, Campinas, Brazil.*

Conflict of interest statement: the authors declare they have no conflicts of interests at all.

Funding statement: the study was partially sponsored by WHO, grant A65097

**Correspondence:**

JG Cecatti

Dept Obstet Gynecol

University of Campinas

Alexander Fleming street 101

13083-891 Campinas – SP

Brazil

E-mail: [cecatti@unicamp.br](mailto:cecatti@unicamp.br)

Phone number: +55-19-35219482

**ABSTRACT**

**Purpose:** Alterations in renal dimensions may be an early manifestation of deviation from normality, with possible repercussions beyond intrauterine life. The objective of this study was to establish reference curves for fetal kidney dimensions and volume from 14 to 40 weeks of gestation.

**Methods:** This is a prospective longitudinal study of 115 Brazilian participants in the “*WHO multicentre study for the development of growth standards from fetal life to childhood: the fetal component*”. Pregnant women with clinical and sociodemographic characteristics allowing the full potential fetal growth were followed up from the first trimester until delivery. These women underwent serial sonographic evaluation of fetal kidneys. The longitudinal, anteroposterior and transverse diameters of both fetal kidneys were measured, in addition to calculation of kidney volume. By quantile regression analysis, reference curves of renal measurements related to gestational age were built.

**Results:** Standard normal sonographic values of renal biometry were defined during pregnancy. Reference values for the 10<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup> and 90<sup>th</sup> centiles of different fetal kidney measurements (longitudinal, anteroposterior, transverse and volume) from the 14<sup>th</sup> to the 40<sup>th</sup> week of gestation were fitted.

**Conclusion:** The reference curves presented should be of the utmost importance for screening and diagnosis of alterations in renal development during the intrauterine period.

**Keywords:** Fetal Kidney, Obstetric Ultrasound, Prenatal Diagnosis, Reference Growth Curves, Kidney Measurement.

## Introduction

Advances in ultrasonography have made the intrauterine environment much more accessible, enabling a detailed evaluation of the fetal structures and enhancing knowledge of the anatomy, morphology and development of the fetus.

Among the diverse alterations that may be detected by ultrasound, approximately 20% involve the urinary tract [1]. A broader knowledge of the sonographic aspect of the fetal kidney, from a morphologic, structural, echogenic and dimensional perspective is of critical importance for ensuring the evaluation of kidney development [2]. Deviations from normality may appear or begin as mild dimensional changes. Ultrasonography has a high sensitivity and specificity and is a test used to detect deviations from normal limits [3].

The advantage of knowing the normal pattern of renal growth in the fetus lies not only in the detection of malformations. Many studies have associated kidney length measurements with the correct determination of gestational age in the second and third trimesters [4-10]. Fetal kidney dimensions have also been associated with fetal growth restriction [11-15] and future problems in adult life such as high blood pressure and kidney disease [16]. Furthermore, the normal development of fetal kidneys is essential to the adequate production and maintenance of amniotic fluid [17,18].

Interest in kidney dimensions began in the 1980's and some reference curves have already been published [19-25]. Nevertheless, there is some divergence between their results. Many were not validated in their ability to determine gestational age versus crown-rump length. Some were restricted to specific gestational periods and specific populations without ethnic diversity. Others were transversally constructed with values measured with different samples at each gestational age. Some failed to measure the kidney in its three dimensions [23].

The aim of this study is to construct reference curves for sonographic measurements of fetal kidneys related to gestational age in low-risk pregnancies, based on a prospective longitudinal study of pregnant women without any important restrictive clinical, nutritional and social factors.

## Methods

This is a complementary analysis of data from the Brazilian center participating in the prospective multicenter study entitled "*WHO multicentre study for the development of growth standards from fetal life to childhood: the fetal component*" [26]. This was a prospective cohort study with low-risk pregnant women receiving follow-up from the first trimester of pregnancy to delivery, in 10

different countries, to systematically obtain fetal anthropometric measurements throughout pregnancy. Study protocol was published previously [26] and obtained approval from the WHO Research Ethics Review Committee, in addition to approval from the local research ethics committee of each center (in Brazil, Local IRB letter of approval 406/2008). Each woman signed an informed consent form before entering the study. For estimating sample size, the data from Van Vuuren et al. [23] reporting a mean longitudinal diameter at 28 weeks of gestational week of 30.5mm and a standard deviation of 2.04mm were used. Assuming a type I error of 5% and a type II error of 20%, the minimum sample size for gestational age was estimated as 33 cases.

The selection of participants involved inclusion and exclusion criteria of the primary study. Pregnant women seen at the ultrasound sector of the Department of Gynecology and Obstetrics of the University of Campinas and prenatal clinics in the city of Campinas were invited to participate in the study. Pregnant women with health, nutritional, environmental and socioeconomic conditions that were considered good and did not interfere with fetal growth were selected. Included in the study were pregnant women aged 18 to 40 years, with a BMI ranging from 18 to 30 Kg/m<sup>2</sup> (excluding women of low weight or morbid obesity), with singleton pregnancies, who lived close to study location and in altitudes lower than 1500m, with gestational age according to the date of the last menstrual period between 8 weeks and 12 weeks and 6 days at the time of study entry, confirmed by the CRL (crown-rump length) measurement, and socioeconomic status and level of education that could not interfere in fetal growth. Pregnant women were excluded from the study in case of: current smoking or smoking in the past 6 months; use of medications (including fertilization treatment); current or previous evidence of clinical pathological conditions; current or previous evidence of gynecologic and obstetric conditions; history of repeated abortions, preterm childbirth (<37 weeks) or low birthweight (<2500g); and presence of major fetal malformations in the current pregnancy.

Of the 157 pregnant women participating in the multicenter study in the Brazilian center, 115 women also underwent complementary assessment by sonographic measurements of the fetal kidneys. Examinations were performed in the ultrasound sector of the Women's Hospital of the University of Campinas from February 2013 to August 2014 by three selected sonographers, trained and certified for the multicenter study. The first ultrasound test occurred from 8 weeks to 12 weeks and 6 days. Gestational age was confirmed by measurement of the crown-rump length. Subsequent visits were scheduled at 4-week intervals, corresponding to assessments at 14, 18, 24, 28, 32, 36 and 40 weeks. Fetal kidney measurements were obtained from study participants at clinical and sonographic follow-ups.

Only one machine was used to perform sonographic measurements (Voluson Expert E8, General Electric, Kretz Ultrasound, Zipf, Austria), which was the same used in all centers participating in the major study. A multifrequency (6-12MHz) endovaginal transducer was used in the first exam (8s-12s6d) and a multifrequency (4-8 MHz) convex volume abdominal transducer was used in the remaining exams. Both kidneys (right and left) were measured in their three diameters (longitudinal, anteroposterior and transverse) and their volumes were calculated by the formula for ellipsoid structures  $Vol = (\pi/6) \times L \times AP \times T$ , where L, AP and T are the measures of the longitudinal, anteroposterior and transverse diameters, respectively.

Longitudinal and anteroposterior kidney diameters were obtained in the fetal sagittal plane, in which the diameters were considered to be maximum and perpendicular to each other. Perpendicular to this plane, in the transverse plane of the fetus, at the site of the renal pelvis, the transverse kidney diameter was obtained. In all measurements, magnification of the image was appropriate and calipers were placed from the outer border to the outer border of structures. (Figure 1)

Initially, the percentage distribution of sociodemographic and gestational characteristics was described for the sample of women. To describe kidney measurements according to the topographic location of the organ and fetal gender, tables of descriptive statistics of these measurements were constructed with the mean, median, standard deviation, and minimal and maximal values. To compare measurements between the right and left kidneys, the ANOVA test for repeated measures was used. Data were rank transformed due to a not normal distribution of measurements. To compare the mean measurements between male and female fetuses, the Mann-Whitney test was used. The volume of each kidney was estimated by the formula previously specified. This measure was normalized later, using a Box-Cox transformation [27].

By using quantile regression analysis, reference curves of kidney measurements related to gestational age were fitted with their respective 10<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup> and 90<sup>th</sup> centiles, using equations derived from original measurements for each percentile at each gestational age (Figure 2). The significance level adopted for this study was 5%.

## Results

Sample characteristics of 115 low-risk pregnant women participating in this study are shown in Table 1. The vast majority of pregnant women included were white (96.5%) and nulliparous (62.6%) and about 40% were aged between 30 and 34 years. Slightly more than a third (36%) of the women were overweight at the beginning of the study. The majority of births were full-term

(96%). A low proportion of newborn infants had a 5-minute Apgar score lower than 7 (0.9%) and low birthweight index (< 2.500g) of 3.5%.

During the follow-up period of these 115 pregnant women, a total of 736 kidneys were measured (368 right kidneys; 368 left kidneys). Comparing kidney measurements, no significant differences were observed between the right and left kidneys. In a comparison of mean measurements between male and female fetal kidneys, there were also no significant differences (Table 2).

Figure 2 shows reference curves built by quantile regression analyses for each measurement related to gestational age. Using equations generated from measurements (Box 1), the 10<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup> and 90<sup>th</sup> centiles were fitted for each gestational age with estimated values that are shown in Table 3.

## **Discussion**

The current study enabled the construction of reference curves for fetal kidney measurements by ultrasonography throughout pregnancy in a sample of low-risk Brazilian pregnant women. Furthermore, dimensions of the left and right fetal kidneys and kidney dimensions between female and male newborn infants do not show any significant differences. The great advantage of this study is that it is complementary to a comprehensive prospective longitudinal study, with a rigorously selected population that received follow-up care in a standardized manner. Any health conditions or nutritional/socioeconomic factors that might interfere in fetal growth were excluded. Owing to the prospective and longitudinal nature of the study, the measurements obtained are useful not only to compare kidney size at a certain gestational age, but also to evaluate and determine kidney growth and development throughout pregnancy.

Many previously published studies only analyzed kidney length and used this measure as a tool to calculate gestational age [4-10,22]. This study assessed fetal kidneys in three dimensions (longitudinal, anteroposterior and transverse), in addition to calculating kidney volume. Knowing that in some situations, such as intrauterine fetal growth restriction, only some renal measurements are likely to suffer alterations [11], it becomes relevant to assess the three dimensions of the fetal kidney.

Some studies have evaluated renal measurements and calculated only the mean and standard deviation for each gestational age [4-12,22]. The current study was concerned with the estimation of the 10<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup> and 90<sup>th</sup> centiles for each measure and each gestational age. Measurements were stratified into percentiles, allowing for a much more detailed comparative analysis. Stratification also enables the examiner to assess growth progression of a certain measure in serial exams



performed at different gestational ages. Furthermore, in practice, there may be a role for the 10<sup>th</sup> and 90<sup>th</sup> centiles that may enable cutoff points to become available for suspected diagnoses of abnormality.

Knowing that fetal kidneys are best visualized sonographically starting at 12 weeks and that many pathological conditions may manifest early with alterations in kidney dimensions [3], we considered it important to build a curve that encompassed virtually the entire period of fetal growth and development. Some previous publications were limited to specific periods, and did not address early or full-term gestational ages, restricting the applicability of those curves. This potential limitation is related to a diagnosis of opportunity, i.e., alterations that may be detected at any gestational phase because they may also appear at distinct time periods of fetal evolution.

The confirmation of similarity between the right and left fetal sides and between male and female fetuses, demonstrates that there is no need for curve customization and specific values for each fetal side or gender. The results of other studies are in agreement with this similarity between sides and gender [4,7,22,23,25].

For this study, a possible limitation was the lack of evaluation of intra and inter observer variabilities of fetal kidney measurements. The reason was fundamentally ethical, to avoid a prolonged evaluation period by ultrasound. This period was considerably elevated due to all the other measurements that were usually taken for the major study. However, in a similar study where these variabilities were tested, it was demonstrated that fetal kidneys can be measured accurately, with a high level of intra and inter observer agreement, ensuring reproducibility of the method [23]. It was also not possible to measure every fetal kidney in all women during all gestational intervals. Nevertheless, a curve could be built.

Although the amount of measurements was statistically sufficient to construct reference values, it is possible that a still larger number of measurements available for each gestational age could have strengthened the findings, narrowing some variations within the same gestational age. The study was conducted in a sample of low-risk Brazilian women and it has no intention of being representative of all countries. Having a curve in this type of population without fetal growth restrictions is beneficial, since it allows the demonstration of a normality curve that would represent full fetal development potential achieved in a certain population.

Similar multicountry curves are still not available. Therefore, we believe that these curves may and should be used at a national level to monitor the development and growth of fetal kidneys.

## **Conclusion**

By constructing curves of fetal kidney measurements, it was possible to determine standard kidney normality during pregnancy. Values for the 10<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup> and 90<sup>th</sup> centiles of different measurements of fetal kidneys (longitudinal, anteroposterior, transverse and volume) were fitted, from 14 to 40 weeks of gestation.

Knowledge of this standard and the use of these values are of paramount importance for assessment of normal kidney growth and development in fetal life and its possible alterations, potentially contributing to early diagnosis of kidney abnormalities.

### **Acknowledgements**

This study was partially sponsored by the World Health Organization through the grant WHO A65097.

### **Authors contributions**

**RM Barbosa:** Protocol/project development, Data collection or management, Data analysis, Manuscript writing/editing; **RT Souza:** Data analysis, Manuscript writing/editing; **C Silveira:** Data collection or management, Manuscript writing/editing; **KC Andrade:** Protocol/project development, Data collection or management, Manuscript writing/editing; **CM Almeida:** Data collection or management; **AG Bortoleto:** Data collection or management; **PF Oliveira:** Data analysis, Manuscript writing/editing; **JG Cecatti:** Protocol/project development, Data analysis, Manuscript writing/editing

### **Figure legends**

**Figure 1.** Ultrasound scan showing the measurements of the diameters of a fetal kidney

**Figure 2:** Curve of values for the fitted 10<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup> and 90<sup>th</sup> centiles of longitudinal, anteroposterior and transverse diameters and volume of fetal kidneys according to gestational age

### **Conflicts of interest**

The authors declare they have no conflicts of interest at all.

## References

1. Policiano C, Djokovic D, Carvalho R, et al. (2015) Ultrasound antenatal detection of urinary tract anomalies in the last decade: outcome and prognosis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 28(8):959-63.
2. Devriendt A, Cassart M, Massez A, et al. (2013) Fetal kidneys: additional sonographic criteria of normal development. *Prenat Diagn* 33(13):1248-52.
3. Dias T, Sairam S, Kumarasiri S (2014) Ultrasound diagnosis of fetal renal abnormalities. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 28(3):403-15.
4. Konje JC, Abrams KR, Bell SC, et al. (2002) Determination of gestational age after the 24th week of gestation from fetal kidney length measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 19(6):592-7.
5. Ugur MG, Mustafa A, Ozcan HC, et al. (2016) Fetal kidney length as a useful adjunct parameter for better determination of gestational age. *Saudi Med J* 37(5):533-7.
6. Kaul I, Menia V, Anand AK, et al. (2012) Role of fetal kidney length in estimation of gestational age. *JK Sci J* 14(2):65-9.
7. Seilanian Toosi F, Rezaie-Delui H (2013) Evaluation of the normal fetal kidney length and its correlation with gestational age. *Acta Med Iran* 51(5):303-6.
8. Gupta DP, Gupta HP, Zaidi Z, et al. (2013) Accuracy in Estimation of Gestational Age in Third Trimester by Fetal Kidney Length in Indian Women. *IJCP* 24(5):459-463.
9. Kumar K, Lalwani R, Babu R, et al. (2013) Ultrasonographic estimation of fetal gestational age by fetal kidney length. *J Anat Soc India* 62(1):33-36.
10. Shivalingaiah N, Sowmya K, Ananya R, et al. (2017) Fetal kidney length as a parameter for determination of gestational age in pregnancy. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 3(2):424-427.
11. Konje JC, Okaro CI, Bell SC, et al. (1997) A cross-sectional study of changes in fetal renal size with gestation in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 10(1):22-6.
12. Konje JC, Bell SC, Morton JJ, et al. (1996) Human fetal kidney morphometry during gestation and the relationship between weight, kidney morphometry and plasma active renin concentration at birth. *Clin Sci (Lond)* 91(2):169-75.
13. Chang CH, Tsai PY, Yu CH, et al. (2008) Predicting fetal growth restriction with renal volume using 3-D ultrasound: efficacy evaluation. *Ultrasound Med Biol* 34(4):533-7.

14. Saha K, Shahida SM, Chowdhury NI, et al. (2014) Relationship between estimated foetal weight and renal volume in intra uterine growth retarded foetus in Bangladeshi women. *Mymensingh Med J* 23(4):752-7.
15. Verburg BO, Geelhoed JJ, Steegers EA, et al. (2007) Fetal kidney volume and its association with growth and blood flow in fetal life: The Generation R Study. *Kidney Int* 72(6):754-61.
16. Singh RR, Denton KM (2015) Role of the kidney in the fetal programming of adult cardiovascular disease: an update. *Curr Opin Pharmacol* 21:53-9.
17. Aulbert W, Kemper MJ (2016) Severe antenatally diagnosed renal disorders: background, prognosis and practical approach. *Pediatr Nephrol* 31(4):563-74.
18. Spiro JE, Konrad M, Rieger-Fackeldey E, et al. (2015) Renal oligo- and anhydramnios: cause, course and outcome--a single-center study. *Arch Gynecol Obstet* 292(2):327-36.
19. Bertagnoli L, Lalatta F, Gallicchio R, et al. (1983) Quantitative characterization of the growth of the fetal kidney. *J Clin Ultrasound* 11(7):349-56.
20. Jeanty P, Dramaix-Wilmet M, Elkhazen N, et al. (1982) Measurements of fetal kidney growth on ultrasound. *Radiology* 144(1):159-62.
21. Lawson TL, Foley WD, Berland LL, et al. (1981) Ultrasonic evaluation of fetal kidneys. *Radiology* 138(1):153-6.
22. Cohen HL, Cooper J, Eisenberg P, et al. (1991) Normal length of fetal kidneys: sonographic study in 397 obstetric patients. *AJR Am J Roentgenol* 157(3):545-8.
23. van Vuuren SH, Damen-Elias HA, Stigter RH, et al. (2012) Size and volume charts of fetal kidney, renal pelvis and adrenal gland. *Ultrasound Obstet Gynecol* 40(6):659-64.
24. Chitty LS, Altman DG (2003) Charts of fetal size: kidney and renal pelvis measurements. *Prenat Diagn* 23(11):891-7.
25. Geelhoed JJ, Taal HR, Steegers EA, et al. (2010) Kidney growth curves in healthy children from the third trimester of pregnancy until the age of two years. The Generation R Study. *Pediatr Nephrol* 25(2):289-98.
26. Merialdi M, Widmer M, Gülmezoglu AM, et al. (2014) WHO multicentre study for the development of growth standards from fetal life to childhood: the fetal component. *BMC Pregnancy Childbirth* 14:157.
27. Wei Y, Pere A, Koenker R, et al. (2006) Quantile regression methods for growth charts. *Stat Med* 25(8):1369-82.

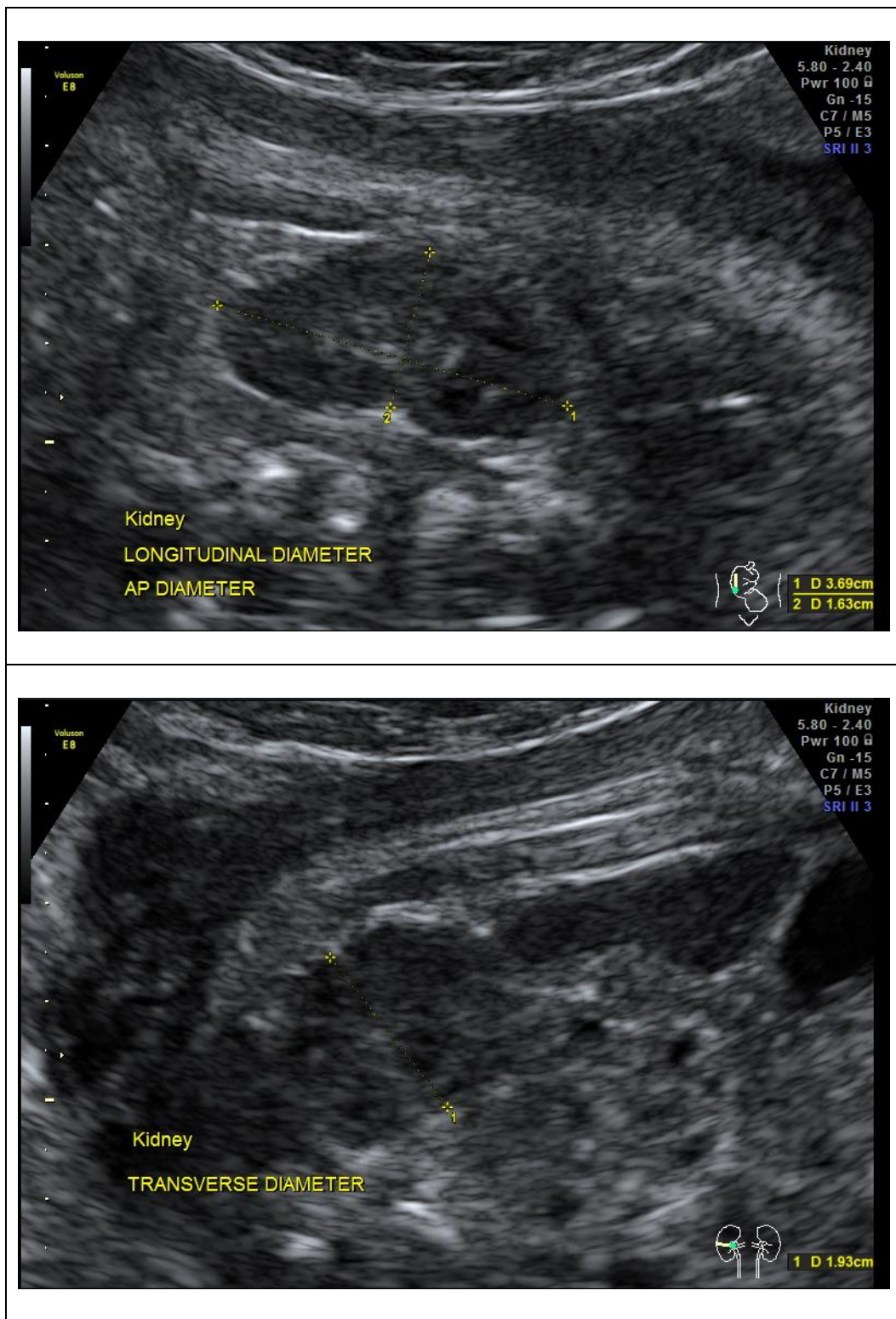


Figure 1. Ultrasound scan showing the measurements of the diameters of a fetal kidney

**Box 1.** Equations for fitting the 10th, 50th and 90<sup>th</sup> centiles for each fetal kidney measurement according to gestational age

---

**Longitudinal Diameter**

**P10:**  $-6.7886 + 1.2523(\text{GA})$     **P50:**  $-7.3808 + 1.4423(\text{GA})$     **P90:**  $-7.4750 + 1.6250(\text{GA})$

**Anteroposterior Diameter**

**P10:**  $-3.7400 + 0.6600(\text{GA})$     **P50:**  $-4.0300 + 0.7700(\text{GA})$     **P90:**  $-2.9036 + 0.8175(\text{GA})$

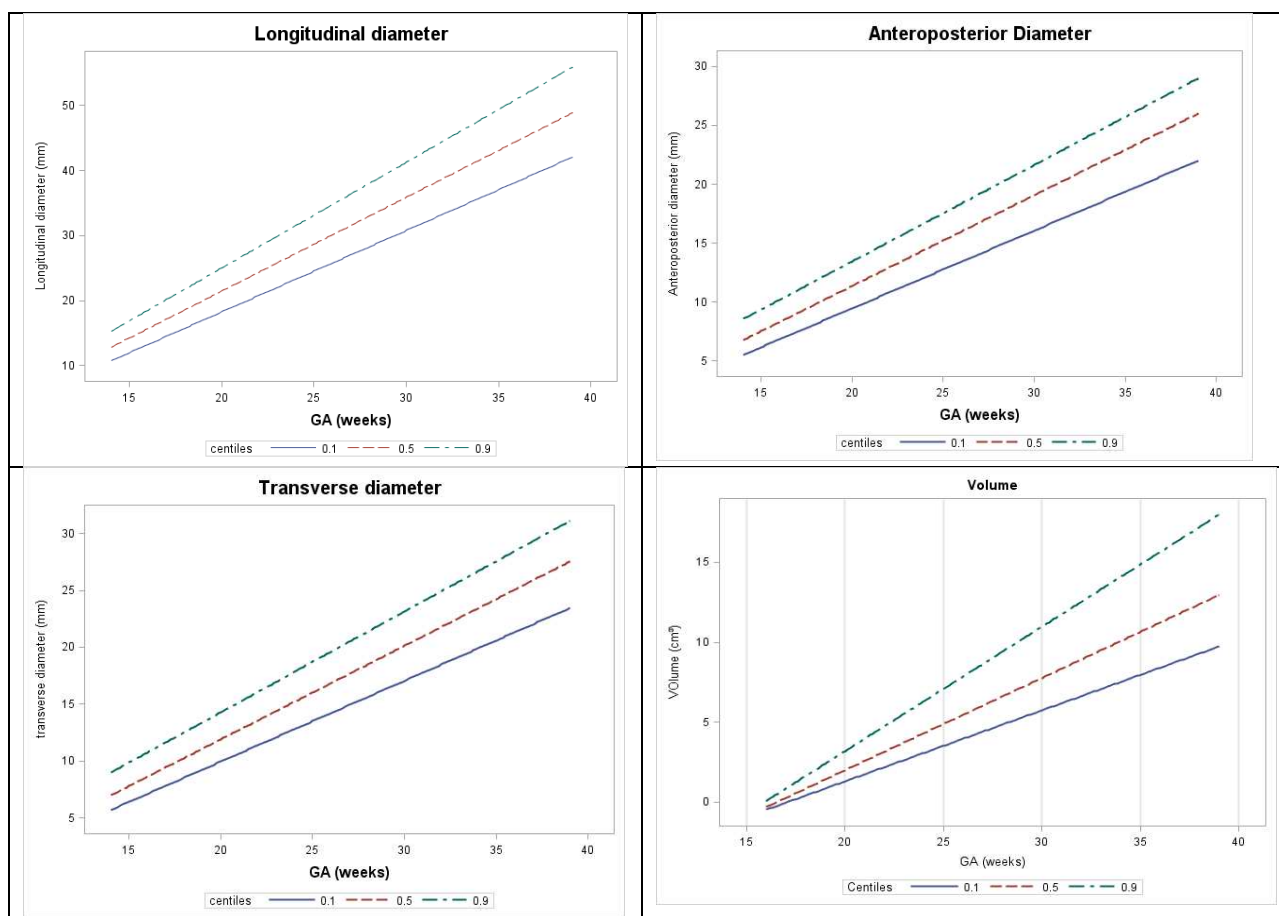
**Transverse Diameter**

**P10:**  $-4.2333 + 0.7095(\text{GA})$     **P50:**  $-4.5143 + 0.8214(\text{GA})$     **P90:**  $-3.3906 + 0.8844(\text{GA})$

**Volume**

**P10:**  $-7.5804 + 0.4440(\text{GA})$     **P50:**  $-9.5355 + 0.5765(\text{GA})$     **P90:**  $-12.3775 + 0.7781(\text{GA})$

---



**Figure 2:** Curve of values for the fitted 10<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup> and 90<sup>th</sup> centiles of longitudinal, anteroposterior and transverse diameters and volume of fetal kidneys according to gestational age

**Table 1.** Characteristics of women (n=115)

	n	%
<b>Maternal Age (years)</b>		
18-24	17	14.8
25-29	31	26.9
30-34	47	40.9
≥ 35	20	17.4
<b>BMI (Kg/m<sup>2</sup>)</b>		
Normal (18-24.99)	74	64.4
Overweight (25-29.99)	41	35.6
<b>Ethnicity</b>		
Caucasian	111	96.5
African	4	3.5
<b>Parity</b>		
Nulliparous	72	62.6
Multiparous	43	37.4
<b>GA at Birth (weeks)</b>		
<37	5	4.3
37-38w 6d	41	35.7
39-40w 6d	63	54.8
≥41	6	5.2
<b>Fetal Gender</b>		
Male	59	51.3
Female	56	48.7
<b>Birthweight (grams)</b>		
<2500	4	3.5
2500-3999	104	90.4
≥4000	7	6.1
<b>Apgar score at 5 minutes</b>		
<7	1	0.9
≥7	114	99.1
<b>Total</b>	<b>115</b>	<b>100%</b>



**Table 2.** Measurements of longitudinal, anteroposterior and transverse diameters and volume of fetal kidneys according to the side and gender of the fetus

Measurements	Side	n	Mean	Median	SD	Min	Max	P-value <sup>a</sup>
Longitudinal	R	368	27.26	28.50	12.15	3.00	53.30	0.4400
Longitudinal	L	368	27.43	28.30	12.09	2.70	52.30	
Anteroposterior	R	368	14.40	14.45	6.53	1.40	30.60	0.7966
Anteroposterior	L	367	14.55	14.90	6.59	1.70	29.50	
Transverse	R	367	15.35	15.40	7.07	1.40	35.40	0.8910
Transverse	L	368	15.37	15.40	7.15	1.50	36.20	
Volume	D	367	4971.90	3344.90	4902.10	3.08	27570	0.6401
Volume	L	367	5025.20	3235.10	4981.30	3.60	21282	
Measurements <sup>b</sup>	Gender	n	Mean	Median	SD	Min	Max	P-value <sup>*</sup>
Longitudinal	M	190	28.43	29.45	12.52	2.85	51.65	0.0695
Longitudinal	F	179	26.19	27.50	11.34	4.90	47.35	
Anteroposterior	M	190	15.07	15.88	6.62	1.55	27.85	0.1130
Anteroposterior	F	179	13.97	13.95	6.24	2.45	26.40	
Transverse	M	190	15.93	16.90	7.28	1.45	35.80	0.1224
Transverse	F	179	14.75	14.80	6.66	2.55	27.10	
Volume	M	190	5568.80	4069.50	5314.20	3.34	21795	0.1010
Volume	F	179	4401.60	2908.20	4242.10	21.00	16081	

a: ANOVA for repeated measurements; b: Mean of right/left side measurements; \* Mann-Whitney Test; F: female; L: left; M: male; R: right

**Table 3.** Fitted values for the 10th, 50th and 90th centiles of kidney longitudinal diameter, anteroposterior diameter, transverse diameter and volume from 14 to 40 weeks of gestation (mm and mm<sup>3</sup>)

Longitudinal Diameter (mm)				Anteroposterior Diameter (mm)				Transverse Diameter (mm)				Volume (cm <sup>3</sup> )			
Centiles				Centiles				Centiles				Centiles			
GA	10th	50th	90th	GA	10th	50th	90th	GA	10th	50th	90th	GA	10th	50th	90th
14	10.74	12.81	15.28	14	5.50	6.75	8.55	14	5.70	6.99	8.99	14			
15	12.00	14.25	16.90	15	6.16	7.52	9.36	15	6.41	7.81	9.88	15			
16	13.25	15.70	18.53	16	6.82	8.29	10.18	16	7.12	8.63	10.76	16			
17	14.50	17.14	20.15	17	7.48	9.06	11.00	17	7.83	9.45	11.64	17	0.03	0.27	0.85
18	15.75	18.58	21.78	18	8.14	9.83	11.82	18	8.54	10.27	12.53	18	0.41	0.84	1.63
19	17.01	20.02	23.40	19	8.80	10.60	12.64	19	9.25	11.09	13.41	19	0.86	1.42	2.41
20	18.26	21.47	25.03	20	9.46	11.37	13.45	20	9.96	11.91	14.30	20	1.30	1.99	3.18
21	19.51	22.91	26.65	21	10.12	12.14	14.27	21	10.67	12.74	15.18	21	1.74	2.57	3.96
22	20.76	24.35	28.28	22	10.78	12.91	15.09	22	11.38	13.56	16.07	22	2.19	3.15	4.74
23	22.01	25.79	29.90	23	11.44	13.68	15.91	23	12.09	14.38	16.95	23	2.63	3.72	5.52
24	23.27	27.23	31.53	24	12.10	14.45	16.73	24	12.79	15.20	17.84	24	3.08	4.30	6.30
25	24.52	28.68	33.15	25	12.76	15.22	17.54	25	13.50	16.02	18.72	25	3.52	4.88	7.08
26	25.77	30.12	34.78	26	13.42	15.99	18.36	26	14.21	16.84	19.60	26	3.96	5.45	7.85
27	27.02	31.56	36.40	27	14.08	16.76	19.18	27	14.92	17.66	20.49	27	4.41	6.03	8.63
28	28.28	33.00	38.03	28	14.74	17.53	20.00	28	15.63	18.48	21.37	28	4.85	6.61	9.41
29	29.53	34.45	39.65	29	15.40	18.30	20.82	29	16.34	19.31	22.26	29	5.30	7.18	10.19
30	30.78	35.89	41.28	30	16.06	19.07	21.63	30	17.05	20.13	23.14	30	5.74	7.76	10.97
31	32.03	37.33	42.90	31	16.72	19.84	22.45	31	17.76	20.95	24.03	31	6.18	8.34	11.74
32	33.29	38.77	44.53	32	17.38	20.61	23.27	32	18.47	21.77	24.91	32	6.63	8.91	12.52
33	34.54	40.22	46.15	33	18.04	21.38	24.09	33	19.18	22.59	25.79	33	7.07	9.49	13.30
34	35.79	41.66	47.78	34	18.70	22.15	24.91	34	19.89	23.41	26.68	34	7.52	10.07	14.08
35	37.04	43.10	49.40	35	19.36	22.92	25.72	35	20.60	24.23	27.56	35	7.96	10.64	14.86
36	38.29	44.54	51.03	36	20.02	23.69	26.54	36	21.31	25.06	28.45	36	8.40	11.22	15.63
37	39.55	45.98	52.65	37	20.68	24.46	27.36	37	22.02	25.88	29.33	37	8.85	11.80	16.41
38	40.80	47.43	54.28	38	21.34	25.23	28.18	38	22.73	26.70	30.22	38	9.29	12.37	17.19
39	42.05	48.87	55.90	39	22.00	26.00	28.99	39	23.44	27.52	31.10	39	9.774	12.95	17.97
40	43.30	50.31	57.53	40	22.66	26.77	29.81	40	24.15	28.34	31.99	40	10.18	13.52	18.75

Artigo 2  
ORIGINAL ARTICLE

**Ultrasound measurements of fetal thyroid: reference ranges from a cohort of low risk pregnant women**

Ricardo M Barbosa<sup>1</sup>

Kleber C Andrade<sup>1</sup>

Carla Silveira<sup>1</sup>

Cristiane M Almeida<sup>1</sup>

Renato T Souza<sup>1</sup>

Paulo F Oliveira<sup>2</sup>

Jose G Cecatti<sup>1</sup>

3. *Department of Gynecology and Obstetrics, University of Campinas, School of Medical Sciences, Campinas, Brazil.*

4. *Statistics Unit, University of Campinas, School of Medical Sciences, Campinas, Brazil.*

Funding statement: the study was partially sponsored by WHO, grant A65097

**Correspondence:**

JG Cecatti

Dept Obstet Gynecol

University of Campinas

Alexander Fleming street 101

13083-891 Campinas – SP

Brazil

E-mail: [cecatti@unicamp.br](mailto:cecatti@unicamp.br)

## Abstract

**Introduction:** Adequate thyroid function is essential for normal growth and development of the fetus. Sonographic recognition of alterations in fetal thyroid dimensions may be the first sign of thyroid dysfunction, permitting early diagnosis and intervention. **Objective:** to build curves with reference values for ultrasound measurements of the fetal thyroid from 14 to 40 weeks of gestation. **Methods:** This is a prospective longitudinal study of 90 Brazilian pregnant women, complementary to a cohort multicentre study named "*WHO multicentre study for the development of growth standards from fetal life to childhood: the fetal component.*" Pregnant women without any preexisting conditions that might affect fetal growth, received antenatal care from the first trimester until childbirth, undergoing serial ultrasound evaluations of the fetus, including the thyroid. Longitudinal, anteroposterior and transverse diameters of both thyroid lobes were measured in the fetus. Fetal thyroid lobe volume was also estimated. By quantile regression analysis, reference curves of measurements were fitted according to gestational age. **Results:** A reference standard of thyroid growth was defined during pregnancy by fitting curves of its measurements. Reference values for the 10<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup> and 90<sup>th</sup> centiles, of fetal thyroid measurements (longitudinal, anteroposterior, transverse diameters and lobe volume) were defined, from 14 to 40 weeks of gestation. **Conclusion:** We provided a reference curve of optimal thyroid development in a low-risk population that can be used as a standard of comparison to diagnose deviations from the norm. In addition, we demonstrated an alternative and simplified method for early recognition of thyroid morphological alterations by an individualized technique to evaluate the thyroid lobes.

**Keywords:** Fetal thyroid, Obstetric Ultrasound, Prenatal Diagnosis, Reference Growth Curves, thyroid measurements, ultrasonography

**Introduction:**

Adequate thyroid function is essential for normal growth and development of the fetus. Thyroid dysfunction is associated with a number of adverse outcomes including intrauterine growth restriction, alterations in amniotic fluid volume, fetal tachycardia, cardiac failure, craniosynostosis and even fetal death (1-3). Pregnant women with thyroid disease, particularly cases with positive antibodies and users of antithyroid drugs, are at higher risk of developing alterations in fetal thyroid function (4-7).

Hormone measurement by cordocentesis is a definitive method to evaluate fetal thyroid function (8-10). Nevertheless, such an invasive procedure is not devoid of risks (11-12) and noninvasive methods should be used for screening. Ultrasound measurements of fetal thyroid dimensions have been shown to be a good parameter to identify fetuses with probable alterations in thyroid function (7,13,14). Small increases in this gland may be the first sign of thyroid dysfunction, permitting early diagnosis and intervention, avoiding severe consequences to the fetus (13,14).

Although the diagnosis of goiter may be relatively easy, the identification of subtle enlargement in fetal thyroid measurements is much more difficult. Therefore, knowledge of reference thyroid measurements is fundamental. There are few reference curves for fetal thyroid measurements (14-20), derived from studies that used different methods and results. Furthermore, thyroid development and function are dependent on various aspects related to homeostasis of the individual, which may be influenced by diverse socioeconomic, anthropometric, nutritional conditions and other coexistent conditions. Therefore, homogeneity of the study population is of crucial importance to assess a reference curve for thyroid development (21).

The aim of this study is to construct reference curves of values for ultrasound measurements of the fetal thyroid in its three dimensions and lobe volume, according to sex and side of the thyroid lobe measured, in a pregnant women cohort without any preexisting conditions that might limit fetal development.

**Material and Method:**

This study is complementary to a longitudinal prospective study, based on subjects of a Brazilian centre of a multicenter international prospective study, named *WHO multicentre study for the development of growth standards from fetal life to childhood: the fetal component (Fetal Growth Study)* (22). This cohort study included low-risk pregnant women in 10 different countries, receiving follow-up care from the first trimester of pregnancy to the time of childbirth. Its aim was to obtain sonographic data related to fetal growth, among other maternal and fetal parameters. Study protocol was previously published (22) and approved by the WHO Research Ethics Review Committee. In addition, approval was also obtained from the local institutional review board of each centre, including Brazil (Local IRB letter of approval 406/2008).

Participant selection for the Fetal Growth Study involved health, environmental and socioeconomic conditions. These conditions had to be considered optimal and not interfere with fetal growth. Included in the study were pregnant women aged 18 to 40 years, with a BMI of 18 to 30 Kg/m<sup>2</sup>, singleton pregnancies, gestational age by date of last menstrual period between 8 weeks and 12 weeks and 6 days, confirmed by CRL (crown-rump length) measurement, socioeconomic status and educational level that would not interfere with fetal growth. Exclusion criteria were smoking, current or past evidence of pathological clinical, gynecological and obstetric conditions or socioeconomic, educational and nutritional conditions that could interfere with fetal growth.

For the current analysis, 90 of the 157 participants in the Brazilian centre of the multicentre study also complementarily underwent serial ultrasound evaluation of fetal thyroid measurements. To estimate sample size, data from Bernardes et al. (19) reported the mean transverse diameter of 15.1mm and standard deviation of 1.87mm to 28 weeks of gestational age. With type I error of 5% and type II error of 20%, the minimum sample size estimated was 100 observations (measurements). In this study, the 90 pregnant participants underwent measurement of 507 thyroid lobes distributed among seven gestational age periods between 14 and 40 weeks of gestation.

Examinations were performed in the Unit of Ultrasonography of the Department of Obstetrics in the Women's Hospital at the University of Campinas, from 2/2013 to 8/2014 by a single sonographer with experience, trained and certified for the multicentre study. The first sonographic evaluation was conducted between 8 weeks and 12 weeks and 6 days. The transvaginal technique was used and confirmed gestational age by measuring the CRL. Subsequent visits were scheduled at 4-week intervals, and occurred at 14, 18, 24, 28, 32, 36 and 40 weeks. Fetal thyroid measurements were obtained from study participants at the time of ultrasound follow-up.

Only one equipment was used for measurements (Voluson Expert E8, General Electric, Kretz Ultrasound, Zipf, Austria). Both thyroid lobes (right and left) were measured separately in their three diameters (longitudinal, anteroposterior and transverse) and their volumes were calculated by the formula for ellipsoid structures:  $Vol = (\pi/6) \times L \times AP \times T$ , where L, AP and T are the longitudinal, anteroposterior and transverse diameters, respectively.

Measurements of the fetal thyroid were taken with the fetus preferentially in the posterior dorsum position, although inclinations with corrections up to 90 degrees were accepted. Fetuses in the anterior dorsum position, in which rotation of the transducer was unable to correct this position, presence of nuchal cord and technical difficulties were reasons for failure to obtain measurements. The fetal thyroid was measured in a transverse view through the fetal neck and the thyroid was visualized between both carotid arteries, surrounding the trachea. The transverse diameter of each lobe was measured in this plane, placing the calipers on the outer borders of the boundaries of each thyroid lobe. In planes perpendicular to this plane, left and right parasagittal plane of the fetal neck, measurements of the anteroposterior and longitudinal diameters of each thyroid lobe were obtained bilaterally, perpendicular between them (Figure 1). In all measurements the image was appropriately magnified to occupy around 2/3 of the screen, and calipers were placed from outer border to outer border of relevant structures.

For the analysis, initially, the sociodemographic and pregnancy characteristics of the sample of women were described. To describe thyroid lobe measurements according to

the side and gender of the fetus, tables of descriptive statistics of these measurements were compiled with values including the means, medians, standard deviations, and minimum and maximum values. To compare measurements between the right and left thyroid lobes, ANOVA test for repeated measures was used. Data were rank transformed because the distribution of measurements was not normal. To compare the means between male and female fetuses, the Mann-Whitney test was used. The volume of each thyroid lobe was estimated by the formula previously specified. This measure was later normalized, using a Box-Cox transformation (23). By quantile regression analysis, reference curves of thyroid measurements were created, according to gestational age with their respective 10<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup> and 90<sup>th</sup> centiles. The significance level adopted for this study was 5%.

## Results

Sample characteristics of 90 low-risk pregnant participants in this study are shown in Table 1. Caucasian and nulliparous women constituted the majority of study participants. Of these women, around 40% were 30 to 34 years of age and 34% were overweight. The majority of deliveries occurred at full term (95%). Newborn infants were described as having good vitality and low birthweight rates occurred in 4.4%.

Follow-up care of the 90 pregnant women resulted in a total of 255 assessments of thyroid measurements, in which 507 thyroid lobes were measured (255 right lobes; 252 left lobes). Table 2 shows that there was no significant difference in measurements between the right and left thyroid lobes. A comparison of the mean thyroid measurements between male and female fetuses also indicated that there was no significant sex-related difference (Table 2). Therefore, all measurements performed, irrespective of sex or side of the fetus, could be used to construct the curves and define reference percentiles.

Through quantile regression analyses, reference curves were built for each fetal thyroid measurement according to gestational age (Figure 2). Regression equations were generated for each measurement, as shown in Box 1. The 10<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup> and 90<sup>th</sup> centiles were defined for each gestational age, and the derived values were shown in Table 3.



## Discussion

In the current study, curves of reference ranges were constructed for diameters and volume of fetal thyroid lobes during pregnancy (from 14 to 40 weeks of gestation). No differences in anatomic topography of the lobe (right or left) or fetal gender were observed. Therefore, each lobe was considered an independent unit of analysis, increasing statistical power of the available sample. In addition, thyroid measurements grew linearly during the course of pregnancy.

One great advantage of the current study is that it is a complementary analysis of an important longitudinal cohort study, in which the study population was rigorously selected and received follow-up care (22). Diverse health conditions or environmental, nutritional and socioeconomic relevant factors that might interfere with fetal growth were withdrawn. It is known that thyroid function is associated with iodine ingestion (24,25). Therefore, understanding maternal nutritional status would be of the utmost importance when studying the fetal thyroid.

Since this is a prospective longitudinal study, the measurements obtained are useful not only for comparing thyroid size at a specific gestational age, but also for the evaluation and conclusion on how thyroid growth and development occurs throughout pregnancy.

There are few publications on ultrasound measurements of the fetal thyroid aimed at exploring reference curves of the gland. These studies have some divergent results that may be attributed to different methods employed, types of study and measurement techniques used (14-20). Furthermore, different populations, ethnic and anthropometric factors, as well as iodine ingestion may have contributed to the discrepancy found (20,24,25).

The majority of studies evaluated the fetal thyroid in a single plane, with measurements of circumference (14,16-20), total transverse diameter (14,16,18-20) or thyroid area (19,20). These measurements ultimately included the trachea, and the influence of its presence on the final thyroid measurement was not taken into account. Furthermore, several studies used an automatic ellipsis to calculate these measurements (16,17,20), which often did not correspond exactly to the irregular limits of the fetal thyroid. In our study, the fetal thyroid lobes were measured separately, without including the trachea.

As demonstrated, there was no difference between right and left lobes. This conclusion enables us to infer that measurement of only one fetal thyroid lobe may reflect the size of the whole gland. It can be used as an easier option when screening for thyroid development deviations.

No other study has sonographically compared the right and left lobes of the fetal thyroid, nor compared the difference between thyroids of male and female fetuses. Our results, however, are in agreement with a study on fetal autopsy findings (26). In our study, there was a slight difference in the number of sides of thyroid lobes evaluated. The lower number of left lobes evaluated was due to technical difficulty and incomplete measurements in some examinations. We recognize that technical difficulty may occur in a few cases. However, the technique has been shown to be reproducible and is easily performed, since the number of lost measurements was actually low.

We assessed the fetal thyroid lobe in its three dimensions (longitudinal, anteroposterior and transverse), which enabled the calculation of its volume. Only one previous study evaluated fetal thyroid volume, regarding it as the best parameter for assessment of thyroid development (15). Nevertheless, that study created reference curves only for thyroid volume and did not show reference values for each thyroid measurement individually. Furthermore, it used a formula to calculate total thyroid volume including the isthmus, which was not measured by ultrasound (15).

Although it may seem to be more burdensome, demanding technique and experience from the examiner, sonographic evaluation of the fetal thyroid in its three dimensions may allow for earlier detection of deviations from the norm, particularly volume calculation. In addition to creating a reference curve of thyroid lobe volume, this study also established reference values of independent thyroid measurements (longitudinal, anteroposterior and transverse), which could facilitate a comparison during routine exams, especially in conditions where it is impossible to perform all or a particular sonographic measurement. Therefore, this study provides new and independent parameters that may contribute to the identification of thyroid growth deviations.

For this study, a possible limitation refers to the intraobserver and interobserver variabilities of diverse measurements of the fetal thyroid that were not assessed.

However, in similar studies in which these variabilities were tested, it was demonstrated that the fetal thyroid can be measured accurately with a high level of intraobserver and interobserver concordance, ensuring reproducibility of the method (16, 17, 19, 20).

Although the number of measurements was statistically sufficient to construct reference values, it is likely that an even larger number of measurements at each gestational age, could strengthen the impact of the results and narrow down some variations to the same gestational age.

### **Conclusion**

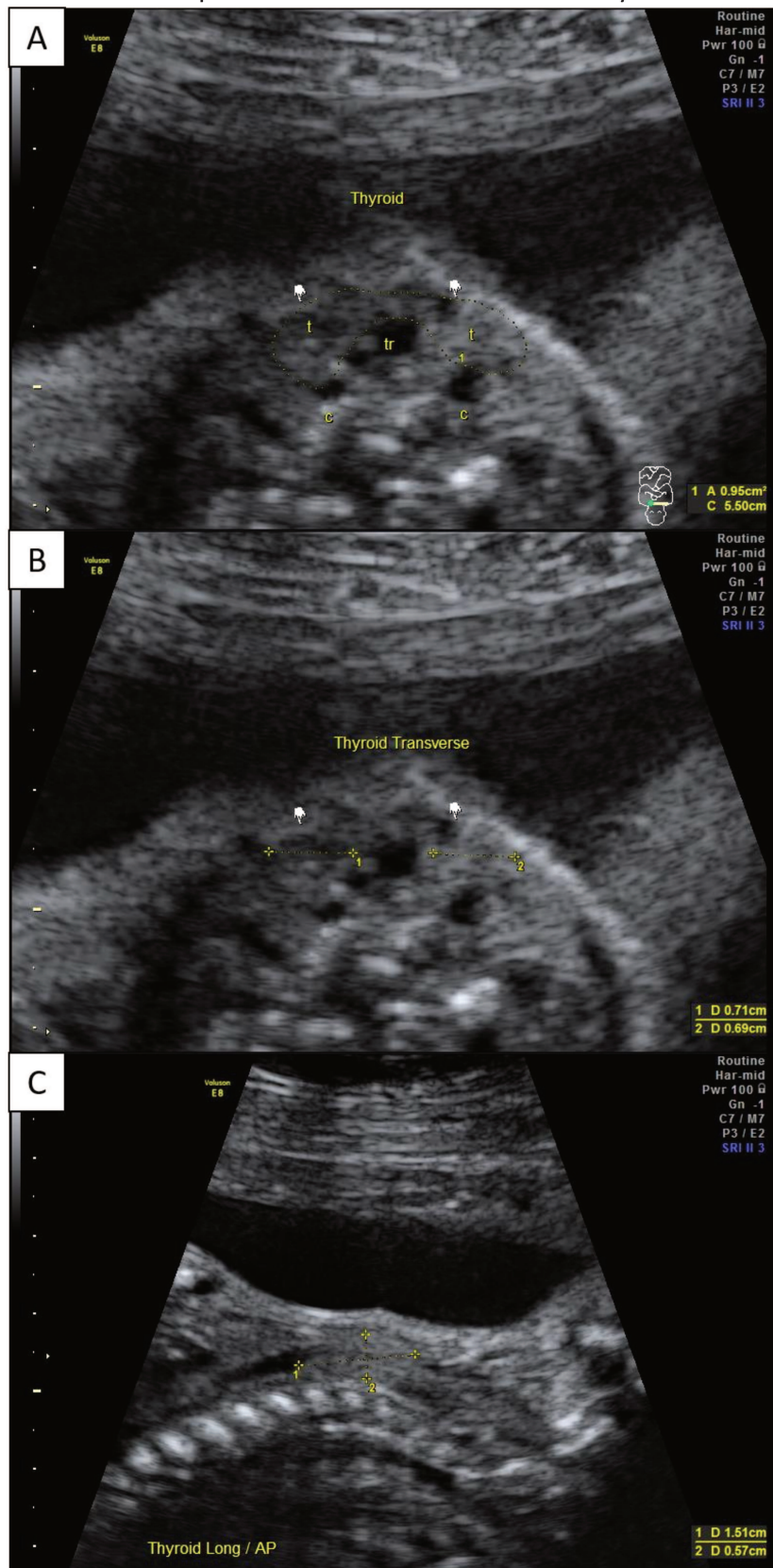
We have provided a reference curve of fetal thyroid lobe measurements (longitudinal, anteroposterior, transverse diameters and volume), from 14 to 40 weeks of gestation in a low-risk population, that may be used as a standard of comparison to diagnose deviations from the norm. Furthermore, we demonstrated a simplified and alternative method for early recognition of thyroid alterations, applying a technique of individualized evaluation of the thyroid lobes for diagnosis and treatment of fetal thyroid disorders.

## References

1. Polak M. Thyroid disorders during pregnancy: impact on the fetus. *Horm Res Paediatr.* 2011; 76 Suppl 1:97-101.
2. Polak M, Luton D. Fetal thyroidology. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014; 28(2):161-73.
3. Forhead AJ, Fowden AL. Thyroid hormones in fetal growth and parturition maturation. *J Endocrinol.* 2014; 221(3):R87-R103.
4. Peleg D, Cada S, Peleg A, Ben-Ami M. The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and fetal and neonatal thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol.* 2002; 99(6):1040-3.
5. Nachum Z, Rakover 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.
6. Hamada N, Momotani N, Ishikawa N, Yoshimura Noh J, Okamoto Y, Konishi T, et al. Persistent high TRAb values during pregnancy predict increased risk of neonatal hyperthyroidism following radioiodine therapy for refractory hyperthyroidism. *Endocr J.* 2011; 58(1):55-8.
7. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(11):6093-8.
8. Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH. Fetal thyroid function. *Fetal Diagn Ther.* 1993; 8(1):60-72.
9. Agrawal P, Ogilvy-Stuart A, Lees C. Intrauterine diagnosis and management of congenital goitrous hypothyroidism. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 19(5):501-5.
10. Morine M, Takeda T, Minekawa R, Sugiyama T, Wasada K, Mizutani T, et al. Antenatal diagnosis and treatment of a case of fetal goitrous hypothyroidism associated with high-output cardiac failure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 19(5):506-9.
11. Tongsong T, Wanapirak C, Kunavatikul C, Sirirhotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Fetal loss rate associated with cordocentesis at midgestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184(4):719-23.
12. Liao C, Wei J, Li Q, Li L, Li J, Li D. Efficacy and safety of cordocentesis for prenatal diagnosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006; 93(1):13-7.
13. Cohen O, Pinhas-Hamiel O, Sivan E, Dolitski M, Lipitz S, Achiron R. Serial in utero ultrasonographic measurements of the fetal thyroid: a new complementary tool in the management of maternal hyperthyroidism in pregnancy. *Prenat Diagn.* 2003; 23(9):740-2.
14. Bromley B, Frigoletto FD, Cramer D, Osathanondh R, Benacerraf BR. The fetal thyroid: normal and abnormal sonographic measurements. *J Ultrasound Med.* 1992; 11(1):25-8.

15. Ho SS, Metreweli C. Normal fetal thyroid volume. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998; 11(2):118-22.
16. Achiron R, Rotstein Z, Lipitz S, Karasik A, Seidman DS. The development of the foetal thyroid: in utero ultrasonographic measurements. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998; 48(3):259-64.
17. Ranzini AC, Ananth CV, Smulian JC, Kung M, Limbachia A, Vintzileos AM. Ultrasonography of the fetal thyroid: nomograms based on biparietal diameter and gestational age. *J Ultrasound Med.* 2001; 20(6):613-7.
18. Radaelli T, Cetin I, Zamperini P, Ferrazzi E, Pardi G. Intrauterine growth of normal thyroid. *Gynecol Endocrinol.* 2002; 16(6):427-30.
19. Bernardes LS, Ruano R, Sapienza AD, Maganha CA, Zugaib M. Nomograms of fetal thyroid measurements estimated by 2-dimensional sonography. *J Clin Ultrasound.* 2008; 36(4):193-9.
20. Gietka-Czernel M, Dębska M, Kretowicz P, Dębski R, Zgliczyński W. Fetal thyroid in two-dimensional ultrasonography: nomograms according to gestational age and biparietal diameter. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012; 162(2):131-8.
21. Abu-Khudir R, Larrivière-Vanier S, Wasserman JD, Deladoëy J. Disorders of thyroid morphogenesis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017; 31(2):143-159.
22. Merialdi M, Widmer M, Gülmezoglu AM, Abdel-Aleem H, Bega G, Benachi A, et al. WHO multicentre study for the development of growth standards from fetal life to childhood: the fetal component. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014; 14:157.
23. Wei Y, Pere A, Koenker R, et al. (2006) Quantile regression methods for growth charts. *Stat Med* 25(8):1369-82.
24. Zimmermann MB. Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89(2):668S-72S.
25. Pearce EN, Lazarus JH, Moreno-Reyes R, Zimmermann MB. Consequences of iodine deficiency and excess in pregnant women: an overview of current knowns and unknowns. *Am J Clin Nutr.* 2016; 104 Suppl 3:918S-23S.
26. Ozguner G, Sulak O. Size and location of thyroid gland in the fetal period. *Surg Radiol Anat.* 2014; 36(4):359-67.

**Figure 1.** Ultrasound scan showing measurements of fetal thyroid lobe diameters. A: transverse cut of the neck showing the thyroid lobes (t) around the trachea (tr) and in front of the carotid arteries (c). B: transverse diameters of both lobes of the fetal thyroid. C: longitudinal and anteroposterior diameters of the fetal thyroid lobe in sagittal plane.



**Table 1.** Characteristics of study participants (n=90)

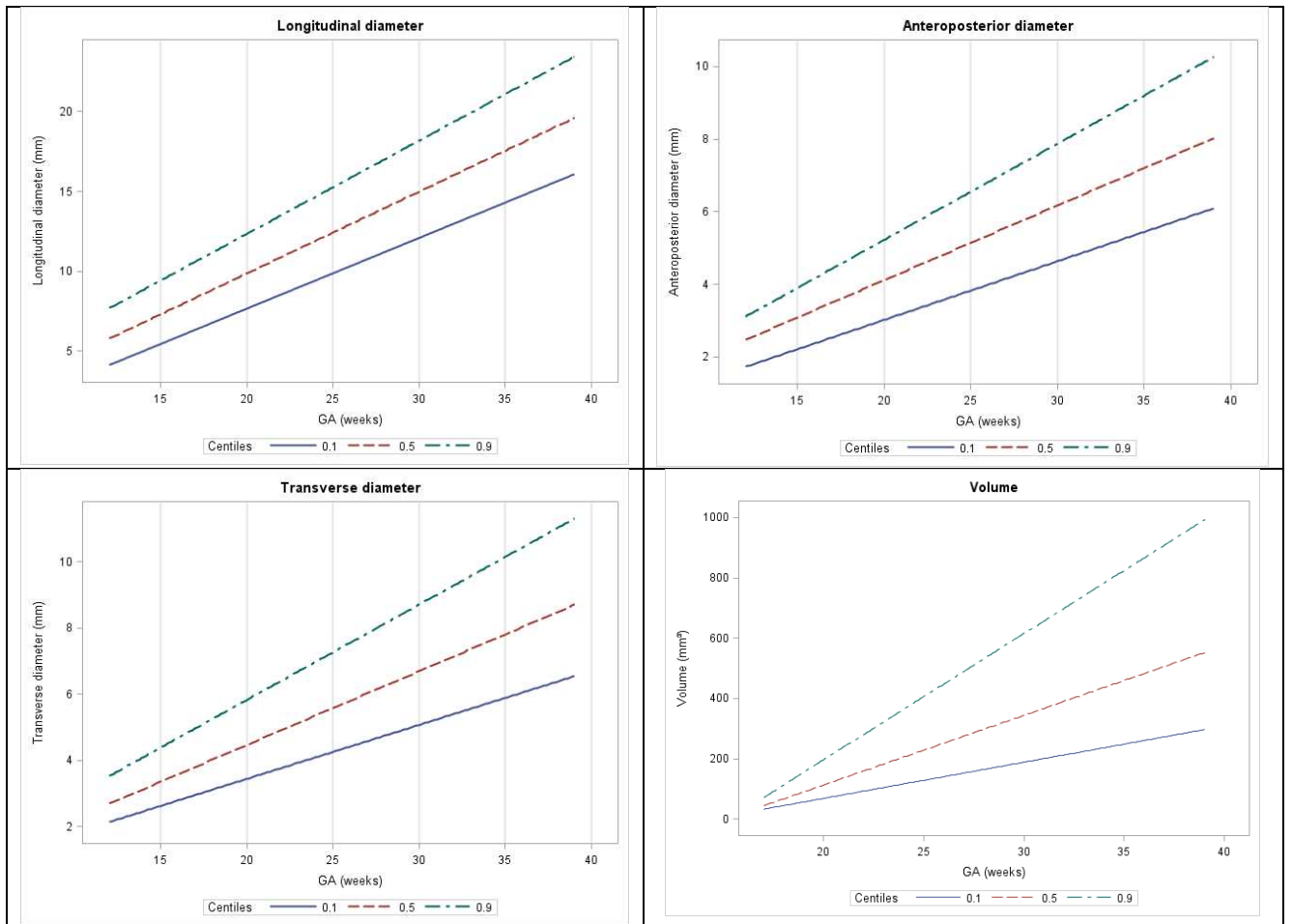
	n	%
<b>Maternal Age (years)</b>		
18-24	12	13.3
25-29	23	25.6
30-34	36	40.0
≥ 35	19	21.1
<b>BMI (Kg/m<sup>2</sup>)</b>		
Normal (18-24.99)	59	65.6
Overweight (25-29.99)	31	34.4
<b>Ethnicity</b>		
Caucasian	87	96.7
African	3	3.3
<b>Parity</b>		
Nulliparous	55	61.1
Multiparous	35	38.9
<b>GA at birth (weeks)</b>		
<37	5	5.6
37-38w6d	30	33.3
39-40w6d	51	56.7
≥41	4	4.4
<b>Fetal Gender</b>		
Male	48	53.3
Female	42	46.7
<b>Birthweight (grams)</b>		
<2500	4	4.4
2500-3999	79	87.8
≥4000g	7	7.8
<b>Apgar score at 5 minutes</b>		
<7	1	1.1
≥7	89	98.9
<b>Total</b>	<b>90</b>	<b>100.0</b>

**Table 2.** Measurements of longitudinal, anteroposterior and transverse diameters and fetal thyroid lobe volume according to the side and gender of the fetus

<b>Measurements</b>	<b>Side</b>	<b>n</b>	<b>Mean</b>	<b>Median</b>	<b>DP</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>P-value</b> <sup>a</sup>
Longitudinal	R	255	13.07	13.50	4.49	2.60	24.80	0.3935
Longitudinal	L	252	13.10	13.30	4.55	2.70	28.40	
Anteroposterior	R	255	5.45	5.40	1.95	0.90	11.10	0.0787
Anteroposterior	L	252	5.35	5.35	1.91	1.30	10.70	
Transverse	R	255	5.97	5.70	2.11	1.30	12.70	0.3530
Transverse	L	252	5.90	5.65	2.13	1.60	11.90	
Volume	D	255	289.70	227.91	253.79	2.20	1586.10	0.0789
Volume	L	251	285.92	212.36	260.09	3.27	1693.90	
<b>Measurements</b>	<b>Gender</b>	<b>n</b>	<b>Mean</b>	<b>Median</b>	<b>DP</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>P-value</b> <sup>c</sup>
Longitudinal	M	138	13.41	13.80	4.20	3.85	24.35	0.1563
Longitudinal	F	117	12.65	12.70	4.59	2.65	23.65	
Anteroposterior	M	138	5.62	5.38	1.90	1.85	10.55	0.1384
Anteroposterior	F	117	5.13	5.45	1.78	1.20	9.80	
Transverse	M	138	6.16	6.00	2.05	2.00	12.30	0.0931
Transverse	F	117	5.68	5.60	2.01	1.45	9.80	
Volume	M	134	633.68	479.31	546.94	14.83	3280.10	0.0797
Volume	F	117	513.10	420.54	445.20	5.59	1955.50	

a: ANOVA for repeated measurements; b: Mean of right/left side measurements; c: Mann-Whitney Test; F: female; L: left; M: male; R: right





**Figure 2:** Curve of values for the fitted 10<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup> and 90<sup>th</sup> centiles of the longitudinal, anteroposterior and transverse diameters and fetal thyroid lobe volume according to gestational age

**Box 1.** Equations for fitting the 10<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup> and 90<sup>th</sup> centiles for each fetal thyroid lobe measurement according to gestational age

<b>Longitudinal Diameter</b>		
<b>P10:</b> $-1.2000 + 0.4429 \text{ (GA)}$	<b>P50:</b> $-0.3680 + 0.5120 \text{ (GA)}$	<b>P90:</b> $0.6833 + 0.5833 \text{ (GA)}$
<b>Anteroposterior Diameter</b>		
<b>P10:</b> $-0.2077 + 0.1615 \text{ (GA)}$	<b>P50:</b> $0.0056 + 0.2056 \text{ (GA)}$	<b>P90:</b> $-0.0647 + 0.2647 \text{ (GA)}$
<b>Transverse Diameter</b>		
<b>P10:</b> $0.1789 + 0.1632 \text{ (GA)}$	<b>P50:</b> $0.0136 + 0.2227 \text{ (GA)}$	<b>P90:</b> $0.0647 + 0.2882 \text{ (GA)}$
<b>Volume</b>		
<b>P10:</b> $-155.95 + 11.38 \text{ (GA)}$	<b>P50:</b> $-282.31 + 20.68 \text{ (GA)}$	<b>P90:</b> $-457.81 + 35.98 \text{ (GA)}$

**Table 3. Fitted 10th, 50th and 90th centiles of thyroid lobe longitudinal diameter, anteroposterior diameter, transverse diameter and volume at 14 to 40 weeks of gestation (mm and mm<sup>3</sup>)**

Longitudinal Diameter (mm)				Anteroposterior Diameter (mm)				Transverse Diameter (mm)				Volume (mm <sup>3</sup> )			
Centiles				Centiles				Centiles				Centiles			
GA	10th	50th	90th	GA	10th	50th	90th	GA	10th	50th	90th	GA	10th	50th	90th
14	5.00	6.80	8.85	14	2.05	2.88	3.64	14	2.46	3.13	4.10	14			
15	5.44	7.31	9.43	15	2.21	3.09	3.91	15	2.63	3.35	4.39	15			
16	5.89	7.82	10.02	16	2.38	3.30	4.17	16	2.79	3.58	4.68	16	20.75	21.08	29.92
17	6.33	8.34	10.60	17	2.54	3.50	4.44	17	2.95	3.80	4.96	17	32.74	44.17	71.75
18	6.77	8.85	11.18	18	2.70	3.71	4.70	18	3.12	4.02	5.25	18	44.73	67.25	113.59
19	7.22	9.36	11.77	19	2.86	3.91	4.96	19	3.28	4.24	5.54	19	56.72	90.34	155.42
20	7.66	9.87	12.35	20	3.02	4.12	5.23	20	3.44	4.47	5.83	20	68.70	113.43	197.25
21	8.10	10.38	12.93	21	3.18	4.32	5.49	21	3.61	4.69	6.12	21	80.69	136.51	239.09
22	8.54	10.90	13.52	22	3.35	4.53	5.76	22	3.77	4.91	6.41	22	92.68	159.60	280.92
23	8.99	11.41	14.10	23	3.51	4.73	6.02	23	3.93	5.14	6.69	23	104.66	182.68	322.75
24	9.43	11.92	14.68	24	3.67	4.94	6.29	24	4.10	5.36	6.98	24	116.65	205.77	364.59
25	9.87	12.43	15.27	25	3.83	5.15	6.55	25	4.26	5.58	7.27	25	128.64	228.86	406.42
26	10.32	12.94	15.85	26	3.99	5.35	6.82	26	4.42	5.80	7.56	26	140.62	251.94	448.25
27	10.76	13.46	16.43	27	4.15	5.56	7.08	27	4.59	6.03	7.85	27	152.61	275.03	490.09
28	11.20	13.97	17.02	28	4.31	5.76	7.35	28	4.75	6.25	8.13	28	164.60	298.11	531.92
29	11.64	14.48	17.60	29	4.48	5.97	7.61	29	4.91	6.47	8.42	29	176.58	321.20	573.75
30	12.09	14.99	18.18	30	4.64	6.17	7.88	30	5.07	6.69	8.71	30	188.57	344.28	615.59
31	12.53	15.50	18.77	31	4.80	6.38	8.14	31	5.24	6.92	9.00	31	200.56	367.37	657.42
32	12.97	16.02	19.35	32	4.96	6.58	8.41	32	5.40	7.14	9.29	32	212.54	390.45	699.25
33	13.42	16.53	19.93	33	5.12	6.79	8.67	33	5.56	7.36	9.58	33	224.53	413.54	741.08
34	13.86	17.04	20.52	34	5.28	7.00	8.94	34	5.73	7.59	9.86	34	236.52	436.63	782.92
35	14.30	17.55	21.10	35	5.44	7.20	9.20	35	5.89	7.81	10.15	35	248.51	459.71	824.75
36	14.74	18.06	21.68	36	5.61	7.41	9.46	36	6.05	8.03	10.44	36	260.49	482.80	866.58
37	15.19	18.58	22.27	37	5.77	7.61	9.73	37	6.22	8.25	10.73	37	272.48	505.88	908.42
38	15.63	19.09	22.85	38	5.93	7.82	9.99	38	6.38	8.48	11.02	38	284.47	528.97	950.25
39	16.07	19.60	23.43	39	6.09	8.02	10.26	39	6.54	8.70	11.30	39	296.45	552.05	992.08
40	16.52	20.11	24.02	40	6.25	8.23	10.52	40	6.71	8.92	11.59	40	308.44	575.14	1033.92

## 5. DISCUSSÃO GERAL

Foram estabelecidos intervalos de referência para medidas ultrassonográficas de rins e tireoide fetais, da 14<sup>a</sup> à 40<sup>a</sup> semana de gestação. Os valores foram tabelados e estratificados nos percentis 10, 50 e 90 para cada idade gestacional, possibilitando uma análise comparativa e quantitativa mais detalhada, além de permitir a avaliação da evolução no decorrer da gestação.

A grande vantagem desse estudo é ser uma análise complementar dos dados de um importante estudo longitudinal prospectivo, com uma população rigorosamente selecionada e acompanhada. Foi afastada qualquer condição de saúde ou fatores ambientais, nutricionais e socioeconômicos que pudessem interferir no crescimento fetal. Esses rigorosos critérios de seleção e acompanhamento do estudo primário reforçam ainda mais a confiabilidade e importância dos resultados apresentados.

Sendo um estudo longitudinal prospectivo, as medidas obtidas são úteis não apenas para comparação dos tamanhos dos rins e tireoide em uma idade gestacional, mas também avaliar e julgar o crescimento e desenvolvimento desses órgãos no decorrer da gestação. Essa importante distinção entre tamanho e crescimento é muitas vezes confundida e ignorada na construção de curvas, sendo que o crescimento é inerente apenas a estudos longitudinais.

Existem estudos prévios para medidas ultrassonográficas de rins e tireoide fetais, com variações em seus resultados que podem ser atribuídos a diferentes metodologias, tipos de estudos, técnicas de medidas e etnia da população. Algumas dessas características diferem do atual estudo, fazendo-se necessárias algumas considerações.

Quanto às medidas renais, muitos estudos previamente publicados limitaram-se a analisar apenas seu comprimento, utilizando esta medida como ferramenta para cálculo da idade gestacional (10-12,25,27,47-49). Este estudo avaliou os rins fetais em três dimensões (longitudinal, anteroposterior e transversal), além do cálculo de seu volume. Sabendo-se que em algumas situações, como na restrição de crescimento intrauterino, apenas algumas medidas renais possam sofrer alterações (50), torna-se imprescindível à avaliação renal em suas três dimensões.

Algumas publicações estudaram as medidas renais e calcularam somente a média e desvio padrão para cada idade gestacional (10-12,25,27,47-50). Nosso estudo

preocupou-se com a criação dos percentis 10, 50 e 90 para cada idade gestacional. Essa classificação em percentis permite uma comparação mais específica, além de possibilitar a avaliação da evolução do crescimento de uma determinada medida em exames subsequentes.

Sabendo-se que os rins fetais podem ser visualizados pela ultrassonografia a partir de 12 semanas e sabendo que muitas patologias podem manifestar-se precocemente com alterações em suas dimensões, consideramos importante determinar intervalos de referência que abrangessem amplamente o período gestacional. Algumas publicações prévias limitaram-se a períodos específicos, não abordando idades gestacionais precoces ou no termo, tornando a aplicabilidade dessas curvas limitada.

A constatação da semelhança entre rins direito e esquerdo e entre fetos masculinos e femininos, descartou a necessidade da definição de intervalos de referência específicos para cada lado ou gênero. Embora controverso na literatura, outros estudos concordaram com essa similaridade entre lados e gênero dos rins fetais (12,25-27,51).

Em relação à tireoide, existem poucas publicações avaliando suas medidas ultrassonográficas no período intrauterino (40,42-45,52,53). Seus resultados também apresentam algumas divergências e a técnica utilizada para medida tireoidiana é a que merece maior destaque.

A maioria dos estudos avaliou a tireoide fetal em um único plano, com medidas da circunferência (40,42-45,53), do diâmetro transverso total (40,42,43,45,53) ou de sua área (40,53). Essas medidas acabam por incluir a traqueia, não sendo feita nenhuma consideração sobre a influência de sua presença nas medidas tireoidianas finais. Além disso, muitos estudos utilizaram uma elipse automática (43,44,53), muitas vezes não correspondendo aos limites irregulares da tireoide fetal.

Em nosso estudo, os lobos da tireoide fetal foram medidos separadamente, sem incluir a traqueia. Como foi demonstrado, não houve diferença entre os lobos direito e esquerdo. Tal conclusão nos permite inferir que a medida de apenas um lobo da tireoide fetal pode refletir o tamanho da tireoide total, podendo ser utilizada como uma opção no rastreamento de disparidades do tamanho tireoidiano.

Nenhum outro estudo comparou ultrassonograficamente os lobos direito e esquerdo da tireoide fetal, nem quanto às diferenças entre tireoides de fetos masculinos

e femininos. Nossos resultados estão em concordância com um estudo que avaliou produtos de necropsias fetais (54).

Avaliamos a tireoide fetal em suas três dimensões (longitudinal, anteroposterior e transversa), permitindo o cálculo de seu volume. Apenas um estudo prévio avaliou o volume tireoidiano fetal, considerando-o como o melhor parâmetro para avaliação de seu desenvolvimento (52). No entanto, aquele estudo apresentou valores de referência apenas para o volume tireoidiano e não para cada medida tireoidiana individualmente. Além disso, utilizou uma fórmula para o cálculo do volume total da tireoide incluindo seu istmo, que não foi medido ultrassonograficamente (52).

Embora possa parecer mais trabalhosa, exigindo técnica e experiência do examinador, a avaliação ultrassonográfica da tireoide fetal em suas três dimensões pode permitir a detecção de desvios da normalidade mais precocemente, sobretudo com o cálculo de seu volume. Esse estudo, além de elaborar intervalos de referência do volume do lobo tireoidiano, estabeleceu os valores de referências das medidas tireoidianas independentes (longitudinal, anteroposterior e transversa), o que pode acabar facilitando a comparação durante um exame de rotina, principalmente em condições nas quais não é possível a realização de todas ou de determinada medida ultrassonográfica. Logo, esse estudo traz parâmetros novos e independentes, podendo colaborar na identificação de desvios do crescimento tireoidiano.

Por fim, vale lembrar que fatores étnicos, antropométricos e de ingestão de iodo podem contribuir com pequenas divergências na função e tamanho tireoidiano (53,55,56). No estudo atual as participantes tiveram um acompanhamento nutricional, com interrogatório alimentar de 24 horas na entrada, com 28 e 36 semanas de gestação. Sabendo-se que a função tireoidiana pode estar associada à ingestão de iodo (55,56), o conhecimento da condição nutricional materna torna-se de extrema importância quando se pretende estudar a tireoide fetal.

Para esse estudo, não foram avaliadas as variabilidades intra e inter observador das medidas dos rins e tireoides fetais. No entanto, em estudos semelhantes no qual essas variabilidades foram testadas, foi demonstrado que esses órgãos podem ser medidos com precisão, com alto nível de concordância intra e inter observador, garantindo a reprodutibilidade do método (26,40,43,44,53).

Embora a quantidade de medidas tenha sido estatisticamente suficiente para construção dos valores de referência, talvez um número ainda maior, dentro de cada idade gestacional, possa fortalecer o impacto dos resultados e estreitar algumas variações dentro de uma mesma idade gestacional.

A utilização de intervalos de referência para medidas de diversos órgãos fetais pode não só colaborar em suas avaliações biométricas, mas permitir indícios de seus desenvolvimentos funcionais. O conhecimento desses valores de referência torna-se, portanto, fundamental para um acompanhamento pré-natal de qualidade, principalmente em situações consideradas de alto risco. Seu desconhecimento pode acarretar atrasos e falhas na identificação de anormalidades, implicando na demora diagnóstica e eventual intervenção terapêutica.

A avaliação e mensuração rotineira dos órgãos fetais nos exames de ultrassonografia obstétrica é algo ainda distante de nossa realidade. No entanto, em situações específicas, de maior risco para alteração desses órgãos ou na suspeita subjetiva de alterações em suas dimensões, a mensuração e a utilização desses intervalos de referência podem ser de grande importância e utilidade, contribuindo para a prática clínica.

## 6. CONCLUSÃO

Foram definidos os intervalos de referência para medidas ultrassonográficas de rins e tireoide fetais durante a gestação. Estabeleceram-se os percentis 10, 50 e 90, das diferentes medidas dos rins e tireoide fetais (longitudinal, anteroposterior, transverso e volume), da 14<sup>a</sup> até a 40<sup>a</sup> semana de gestação, expressos em forma de tabelas e gráficos.

Esses intervalos aumentam o conhecimento do comportamento desses órgãos durante a gestação e poderiam contribuir para o diagnóstico de possíveis anormalidades



## 7. REFERÊNCIAS

1. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond)*. 1998; 95(2):115-28.
2. Merialdi M, Widmer M, Gülmezoglu AM, Abdel-Aleem H, Bega G, Benachi A, et al. WHO multicentre study for the development of growth standards from fetal life to childhood: the fetal component. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014; 14:157.
3. Papageorgiou AT, Ohuma EO, Altman DG, Todros T, Cheikh Ismail L, Lambert A, et al. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014; 384(9946):869-79.
4. Policiano C, Djokovic D, Carvalho R, Monteiro C, Melo MA, Graça LM. Ultrasound antenatal detection of urinary tract anomalies in the last decade: outcome and prognosis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015; 28(8):959-63.
5. Grandjean H, Larroque D, Levi S. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(2):446-54.
6. Melo BF, Aguiar MB, Bouzada MC, Aguiar RL, Pereira AK, Paixão GM, et al. Early risk factors for neonatal mortality in CAKUT: analysis of 524 affected newborns. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27(6):965-72.
7. Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, Bianca S, Stoll C, Group ES. Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: an analysis of 709,030 births in 12 European countries. *Eur J Med Genet*. 2005; 48(2):131-44.
8. Devriendt A, Cassart M, Massez A, Donner C, Avni FE. Fetal kidneys: additional sonographic criteria of normal development. *Prenat Diagn*. 2013; 33(13):1248-52.
9. Ramanathan S, Kumar D, Khanna M, Al Heidous M, Sheikh A, Virmani V, et al. Multi-modality imaging review of congenital abnormalities of kidney and upper urinary tract. *World J Radiol*. 2016; 8(2):132-41.

10. Ugur MG, Mustafa A, Ozcan HC, Tepe NB, Kurt H, Akcil E, et al. Fetal kidney length as a useful adjunct parameter for better determination of gestational age. *Saudi Med J*. 2016; 37(5):533-7.
11. Kaul I, Menia V, Anand AK, Gupta R. Role of fetal kidney length in estimation of gestational age. *JK Sci J*. 2012; 14(2):65-9.
12. Konje JC, Abrams KR, Bell SC, Taylor DJ. Determination of gestational age after the 24th week of gestation from fetal kidney length measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002; 19(6):592-7.
13. Nef S, Neuhaus TJ, Spartà G, Weitz M, Buder K, Wisser J, et al. Outcome after prenatal diagnosis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Eur J Pediatr*. 2016; 175(5):667-76.
14. Figueira CO, Surita FG, Dertkigil MS, Pereira SL, Bennini JR, Morais SS, et al. Longitudinal reference intervals for Doppler velocimetric parameters of the fetal renal artery correlated with amniotic fluid index among low-risk pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015; 131(1):45-8.
15. Underwood MA, Gilbert WM, Sherman MP. Amniotic fluid: not just fetal urine anymore. *J Perinatol*. 2005; 25(5):341-8.
16. Aulbert W, Kemper MJ. Severe antenatally diagnosed renal disorders: background, prognosis and practical approach. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31(4):563-74.
17. Spiro JE, Konrad M, Rieger-Fackeldey E, Masjosthusmann K, Amler S, Klockenbusch W, et al. Renal oligo- and anhydramnios: cause, course and outcome--a single-center study. *Arch Gynecol Obstet*. 2015; 292(2):327-36.
18. Chang CH, Tsai PY, Yu CH, Ko HC, Chang FM. Predicting fetal growth restriction with renal volume using 3-D ultrasound: efficacy evaluation. *Ultrasound Med Biol*. 2008; 34(4):533-7.
19. Saha K, Shahida SM, Chowdhury NI, Mostafa G, Saha SK, Jahan S. Relationship between estimated foetal weight and renal volume in intra uterine growth retarded foetus in Bangladeshi women. *Mymensingh Med J*. 2014; 23(4):752-7.

20. Geelhoed JJ, Verburg BO, Nauta J, Lequin M, Hofman A, Moll HA, et al. Tracking and determinants of kidney size from fetal life until the age of 2 years: the Generation R Study. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53(2):248-58.
21. Singh RR, Denton KM. Role of the kidney in the fetal programming of adult cardiovascular disease: an update. *Curr Opin Pharmacol.* 2015; 21:53-9.
22. Bertagnoli L, Lalatta F, Gallicchio R, Fantuzzi M, Rusca M, Zorzoli A, et al. Quantitative characterization of the growth of the fetal kidney. *J Clin Ultrasound.* 1983; 11(7):349-56.
23. Jeanty P, Dramaix-Wilmet M, Elkhazen N, Hubinont C, van Regemorter N. Measurements of fetal kidney growth on ultrasound. *Radiology.* 1982; 144(1):159-62.
24. Lawson TL, Foley WD, Berland LL, Clark KE. Ultrasonic evaluation of fetal kidneys. *Radiology.* 1981; 138(1):153-6.
25. Cohen HL, Cooper J, Eisenberg P, Mandel FS, Gross BR, Goldman MA, et al. Normal length of fetal kidneys: sonographic study in 397 obstetric patients. *AJR Am J Roentgenol.* 1991; 157(3):545-8.
26. van Vuuren SH, Damen-Elias HA, Stigter RH, van der Doef R, Goldschmeding R, de Jong TP, et al. Size and volume charts of fetal kidney, renal pelvis and adrenal gland. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 40(6):659-64.
27. Seilanian Toosi F, Rezaie-Delui H. Evaluation of the normal fetal kidney length and its correlation with gestational age. *Acta Med Iran.* 2013; 51(5):303-6.
28. Roderick PJ, Jeffrey RF, Yuen HM, Godfrey KM, West J, Wright J. Smaller kidney size at birth in South Asians: findings from the Born in Bradford birth cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2016; 31(3):455-65
29. Polak M. Human fetal thyroid function. *Endocr Dev.* 2014; 26:17-25.
30. Forhead AJ, Fowden AL. Thyroid hormones in fetal growth and prepartum maturation. *J Endocrinol.* 2014; 221(3):R87-R103.
31. Patel J, Landers K, Li H, Mortimer RH, Richard K. Thyroid hormones and fetal neurological development. *J Endocrinol.* 2011; 209(1):1-8.

32. Hughes IA. Management of fetal endocrine disorders. *Growth Horm IGF Res.* 2003; 13 Suppl A:S55-61.
33. Lembet A, Eroglu D, Kinik ST, Gurakan B, Kuscu E. Non-invasive management of fetal goiter during maternal treatment of hyperthyroidism in Grave's disease. *Fetal Diagn Ther.* 2005; 20(4):254-7.
34. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(11):6093-8.
35. Nachum Z, Rakover 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.
36. Van Vliet G, Deladoëy J. Diagnosis, treatment and outcome of congenital hypothyroidism. *Endocr Dev.* 2014; 26:50-9.
37. Polak M, Luton D. Fetal thyroïdology. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014; 28(2):161-73.
38. Fiore E, Tonacchera M, Vitti P. Influence of iodization programmes on the epidemiology of nodular goitre. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014; 28(4):577-88.
39. Polak M, Legac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Castanet M, Luton D. Congenital hyperthyroidism: the fetus as a patient. *Horm Res.* 2006; 65(5):235-42.
40. Bernardes LS, Ruano R, Sapienza AD, Maganha CA, Zugaib M. Nomograms of fetal thyroid measurements estimated by 2-dimensional sonography. *J Clin Ultrasound.* 2008; 36(4):193-9.
41. Yang R, Zhu H, Zhang J, Wang F, Fan L. [Ultrasonic assessment of fetal thyroid function through ultrasound in pregnant women with hyperthyroidism]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2014; 94(35):2760-2.
42. Bromley B, Frigoletto FD, Cramer D, Osathanondh R, Benacerraf BR. The fetal thyroid: normal and abnormal sonographic measurements. *J Ultrasound Med.* 1992; 11(1):25-8.

43. Achiron R, Rotstein Z, Lipitz S, Karasik A, Seidman DS. The development of the foetal thyroid: in utero ultrasonographic measurements. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998; 48(3):259-64.
44. Ranzini AC, Ananth CV, Smulian JC, Kung M, Limbachia A, Vintzileos AM. Ultrasonography of the fetal thyroid: nomograms based on biparietal diameter and gestational age. *J Ultrasound Med*. 2001; 20(6):613-7.
45. Radaelli T, Cetin I, Zamperini P, Ferrazzi E, Pardi G. Intrauterine growth of normal thyroid. *Gynecol Endocrinol*. 2002; 16(6):427-30.
46. Torloni MR, Vedmedovska N, Merialdi M, Betrán AP, Allen T, González R, et al. Safety of ultrasonography in pregnancy: WHO systematic review of the literature and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009; 33(5):599-608.
47. Gupta DP, Gupta HP, Zaidi Z, Saxena DK, Gupta RP. Accuracy in Estimation of Gestational Age in Third Trimester by Fetal Kidney Length in Indian Women. *IJCP*. 2013; 24(5):459-463.
48. Kumar K, Lalwani R, Babu R, Aneja S, Malik A. Ultrasonographic estimation of fetal gestational age by fetal kidney length. *J Anat Soc India*. 2013; 62(1):33-36.
49. Shivalingaiah N, Sowmya K, Ananya R, Kanmani TR, Marimuthu P. Fetal kidney length as a parameter for determination of gestational age in pregnancy. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2017; 3(2):424-427.
50. Konje JC, Okaro CI, Bell SC, de Chazal R, Taylor DJ. A cross-sectional study of changes in fetal renal size with gestation in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997; 10(1):22-6.
51. Geelhoed JJ, Taal HR, Steegers EA, Arends LR, Lequin M, Moll HA, et al. Kidney growth curves in healthy children from the third trimester of pregnancy until the age of two years. The Generation R Study. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25(2):289-98.
52. Ho SS, Metreweli C. Normal fetal thyroid volume. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998; 11(2):118-22.

53. Gietka-Czernel M, Dębska M, Kretowicz P, Dębski R, Zgliczyński W. Fetal thyroid in two-dimensional ultrasonography: nomograms according to gestational age and biparietal diameter. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012; 162(2):131-8.
54. Ozguner G, Sulak O. Size and location of thyroid gland in the fetal period. *Surg Radiol Anat.* 2014; 36(4):359-67.
55. Zimmermann MB. Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89(2):668S-72S.
56. Pearce EN, Lazarus JH, Moreno-Reyes R, Zimmermann MB. Consequences of iodine deficiency and excess in pregnant women: an overview of current knowns and unknowns. *Am J Clin Nutr.* 2016; 104 Suppl 3:918S-23S.

## 8. ANEXOS

## Anexo 1: Ficha de coleta de dados



"CURVAS DE NORMALIDADE PARA MEDIDAS DE RIM E  
TIREOIDE FETAIS"



**Ficha de Coleta de dados**

WORLD HEALTH  
ORGANIZATION

**Identificação:**

**Data:**                    DIA        MÊS        ANO

**1) Idade gestacional:** \_\_\_\_\_ semanas e \_\_\_\_\_ dias

**2) Rim direito:**

2.1) Diâmetro longitudinal: \_\_\_\_\_ mm

2.2) Diâmetro anteroposterior: \_\_\_\_\_ mm

2.3) Diâmetro transverso: \_\_\_\_\_ mm

2.4) Volume rim direito: \_\_\_\_\_ cm<sup>3</sup>

**3) Rim esquerdo:**

3.1) Diâmetro longitudinal: \_\_\_\_\_ mm

3.2) Diâmetro anteroposterior: \_\_\_\_\_ mm

3.3) Diâmetro transverso: \_\_\_\_\_ mm

3.4) Volume rim esquerdo: \_\_\_\_\_ cm<sup>3</sup>

**4) Tireoide - Lobo direito**

4.1) Diâmetro longitudinal: \_\_\_\_\_ mm

4.2) Diâmetro anteroposterior: \_\_\_\_\_ mm

4.3) Diâmetro transverso: \_\_\_\_\_ mm

4.4) Volume lobo direito: \_\_\_\_\_ cm<sup>3</sup>

**5) Tireoide - Lobo esquerdo**

5.1) Diâmetro longitudinal: \_\_\_\_\_ mm

5.2) Diâmetro anteroposterior: \_\_\_\_\_ mm

5.3) Diâmetro transverso: \_\_\_\_\_ mm

5.4) Volume lobo esquerdo: \_\_\_\_\_ cm<sup>3</sup>

## Anexo 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Departamento de Tocoginecologia da FCM/UNICAMP

José Guilherme Cecatti e Maria Laura Costa

Organização Mundial de Saúde

#### **Folha de informações para as mulheres atendidas no pré-natal, participantes nesta pesquisa: “Estudo multicêntrico da OMS para o desenvolvimento de tabelas de crescimento, da vida fetal à infância: componente fetal”**

Meu nome é \_\_\_\_\_ e eu participo de um grupo de estudos sobre crescimento fetal coordenado pela Organização Mundial da Saúde.

Registro Hospitalar \_\_\_\_\_

#### **Objetivo:**

Avaliar como seu bebê está crescendo é muito importante para garantir que a gestação está progredindo bem para você e seu bebê. Nós podemos avaliar o crescimento do seu bebê através da realização de medidas pelo exame de ultrassom. Esta pesquisa tem como objetivo entender como os bebês se desenvolvem normalmente, assim se algo estiver errado na avaliação do crescimento do bebê, isto pode ser detectado pela comparação com tabelas de crescimento normal.

#### **Algumas informações sobre o ultrassom**

O exame de ultrassom é usado normalmente durante a gestação para observar como os bebês estão se desenvolvendo e crescendo. Este procedimento tem sido usado de maneira segura por mais de 30 anos, sem efeitos colaterais detectáveis.

#### **Procedimentos**

Se você aceitar participar deste projeto, você será submetida a 8 exames de ultrassom. O primeiro deles entre 8 e 12 semanas de gestação. Os exames seguintes serão realizados com 14, 18, 24, 28, 32, 36 e 40 semanas de gestação. Em cada exame, as medidas do bebê serão realizadas. Durante a gestação, três exames de ultrassom são rotineiramente realizados, entretanto, neste estudo nós faremos 8 exames para estudar com mais detalhes o crescimento do seu bebê. Nós iremos medir a sua pressão sanguínea, as pregas cutâneas e realizar testes de urina para detectar a presença de proteína, a qual pode indicar a presença de complicações na gestação. Nós iremos também revisar seu cartão de pré-natal para ter certeza de que sua gestação está progredindo adequadamente.

Ao entrar no estudo, com 28 a 36 semanas de gestação, você será questionada sobre sua dieta. Será aconselhada em como garantir que sua dieta está adequada e se você está recebendo o alimento necessário para a sua idade gestacional. Quando seu bebê nascer, ele será medido e pesado. Se algum problema for detectado, você receberá tratamento adequado e apropriado no hospital onde realize o pré-natal de acordo com as normas nacionais de saúde.



**Efeitos Colaterais**

Não há efeitos colaterais durante a realização de repetidos exames de ultrassom durante a gestação.

**Riscos e desconfortos**

Participando deste projeto de pesquisa, você não estará exposta a riscos ou desconfortos. Os exames de ultrassom serão realizados enquanto você estiver confortavelmente deitada.

**Benefícios**

Não há benefícios diretos a você, entretanto, se você participar desta pesquisa, complicações durante a gestação podem ser encontradas e serão imediatamente encaminhadas para tratamento adequado. Este estudo trará benefícios importantes para todas as mulheres grávidas e seus bebês porque permitirá desenvolver tabelas de crescimento dos bebês durante a gestação, auxiliando os médicos a interpretar melhor os resultados do exame de ultrassom.

**Incentivos**

Você não receberá nenhum incentivo para participar deste estudo.

**Confidencialidade**

A informação coletada neste projeto de pesquisa será mantida confidencialmente. As informações dos pacientes serão coletadas e identificadas através de um número a ser arquivado, não sendo usado o nome dos mesmos. O nome, associado ao número da paciente será mantido em sigilo em um armário fechado e só será divulgado a alguém, exceto ao principal examinador e aos médicos responsáveis pelo seguimento clínico das gestantes durante o pré-natal.

**Direito de recusar ou desistir de participar**

Você não precisa participar deste projeto de pesquisa se não quiser e, se recusando a participar, seu tratamento médico neste centro não será afetado. Você terá os mesmos benefícios.

Você pode interromper sua participação nesta pesquisa a qualquer momento que desejar sem perder seus direitos como paciente. Seu tratamento neste centro não será afetado.

**Contato**

Se houver dúvidas, você deve tirá-las agora ou mais tarde. Se desejar questionar mais tarde, você deve entrar em contato:

Esta proposta foi revisada e aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas, o qual é responsável em garantir proteção adequada aos participantes nos projetos de pesquisa contra danos. Se você deseja saber mais, contate:.....

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Eu fui convidada a participar do Projeto de Pesquisa: **Estudo Multicêntrico da OMS para o desenvolvimento de Tabelas de Crescimento da vida fetal até a infância: Componente Fetal.** Eu li as informações ou elas foram lidas para mim. Eu tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o estudo e as questões foram satisfatoriamente respondidas. Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo e entendo que tenho o direito de desistir a qualquer momento sem afetar meu tratamento médico.


Nome \_\_\_\_\_ Assinatura \_\_\_\_\_ Data .....

***Em caso de analfabetismo***

Nome da Testemunha \_\_\_\_\_ Assinatura \_\_\_\_\_ Data .....

Nome do Pesquisador \_\_\_\_\_ Assinatura \_\_\_\_\_ Data .....

## Anexo 3. Aprovação do comitê de ética da OMS

 <b>World Health Organization</b>	<b>Research Ethics Review Committee (WHO ERC)</b>
20, AVENUE APPA - CH-1211 GENEVA 27 - SWITZERLAND - HTTP://WWW.WHO.INT/NEWS/PROB/ERC - HTTP://WWW.WHO.INT/ERC/RESEARCH_ETHICS	
<b>Review Summary</b>	
<p>Dear Meriardi, M.</p> <p>Attached please find the review summary of the Protocol "WHO Multicentre Study for the Development of Growth Standards from Fetal life to Childhood: the Fetal Component"</p> <p>This Review Summary is organized in three sections: <i>Sections 1 and 2 consist of issues which must be addressed to the satisfaction of the ERC before approval is granted. Section 3 consists of suggestions from the ERC for your consideration and do not constitute a condition for approval.</i></p> <p><b>Section 1 - <u>Amendments</u> - (Response and change required)</b></p> <p>This section includes queries and comments on your protocol, study instruments or the informed consent form for which the ERC requires your response and where relevant, appropriate amendments to the protocol, study instruments or the informed consent.</p> <p><b>Section 2- <u>Clarifications</u> - (Response required but change may not be required)</b></p> <p>This section includes queries on your protocol, study instruments or the informed consent form for which the ERC requires a clarification, and it may not be mandatory for you to make changes to your protocol. Please consider the comments of the ERC and determine if you believe change is needed. If no change is made, the ERC will consider the response. If the judgement of the ERC is that a change should occur, the ERC will promptly notify you.</p> <p><b>Section 3 - <u>Suggestions</u></b></p> <p>This section consists of suggestions for alternative scientific or technical approaches or methods for conducting the research but which do not raise critical, ethical issues. These are meant to be helpful to investigators and are presented as suggestions for you to consider incorporating into a revised protocol. No response from you is required for any comment in this section. If, however, you do make changes to the protocol as a result of these suggestions, please submit the revised protocol to the ERC.</p>	<p>A65097</p>
<p><b>Response to Review Summaries:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. in a cover memo, please address your response to each of the queries in sections 1 and 2 <b>POINT BY POINT</b>;</li> <li>2. Submit a revised amended protocol incorporating all the requested amendments. All changes should be marked either in bold or highlighted or they should be in the track changes.</li> </ol> <p><b>Upon approval from ERC:</b> Please submit a final protocol without track changes or highlighting</p>	
<p><b>Please remember that</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Any changes to the proposal or to the attachments (informed consent/ questionnaires etc.) should be approved by ERC before being implemented.</li> <li>o The approval for this proposal is valid for a period of one year only. Please resubmit this proposal for a Continuing Review at least 2 months before the next re-approval period.</li> </ul>	

**WHO ERC  
Review Summary**
**Protocol ID:** A65097

**Protocol Title:** WHO Multicentre Study for the Development of Growth Standards from Fetal life to Childhood: the Fetal Component

**Responsible Officer:** Merialdi, M.

**Responsible Unit:** FCH/RJIR

**Meeting Date:** 2008-07-10

This project with complete documentation submitted to the Secretariat on 2008-06-23 underwent Full Committee Review. The comments from the Committee are given below:

This study proposes to establish norms for fetal growth, and this could raise several ethical and social issues. It also raises the question of implications for policy makers. The ERC recommended that the study should be guided by a group of experts on ethical, legal, social issues (ELSI). The protocol itself should have a section on ELSI. The ERC also agreed that conducting the study in countries where abortion is illegal or not accessible to women would place the women in potential jeopardy and the investigators in an ethically-difficult position if abnormalities are found that subsequently cause the woman to seek an unsafe abortion. Were abortion to be illegal or relatively inaccessible, the woman would be faced with the emotional turmoil of having to carry to term a fetus that is damaged and unwanted or seek an illegal abortion, possibly unsafe. Thus, the ERC recommends the study not be performed in countries or localities where abortion is not safe, legal, and accessible.

**A. Amendments**
**1. Protocol**

- 1.1. Please explain the criteria used to select the countries listed in the proposal. Because of their participation in the study, women may be informed of fetal abnormalities. It would be expected that they have the option to terminate the pregnancy. Given that the study is not related to the specific 'needs' of any country, it is recommended that the study should be done only in countries and research sites within countries, where abortion is safe, legal, available, and accessible.
- 1.2. Please include an ELSI component to the proposal.
- 1.3. In order to avoid sex-selective abortion (mostly of females) information on the sex of the baby should NOT be disclosed to participants. The protocol should include this statement explicitly.
- 1.4. Please describe the procedures that will be followed in order to recruit participants.
- 1.5. The protocol should very clearly specify which procedures are normal and will be routinely followed, for all women, and which procedures are done only for research purposes (see examples in 2.1).
- 1.6. The protocol should include a component on procedures to be followed for "appropriate care" of women who are detected to have a major or minor fetal abnormality through the study, and not be left for a follow-up based on 'local clinical guidelines'. This component should include both physical/obstetric care as well as psychological care/counseling. While specific services that will be available to women will to some extent depend on local regulations and clinical guidelines, the study/researchers should have the overall responsibility to ensure that sound ethical principles are implemented in all study sites and that such care is available (e.g., How will women be informed of the finding? Will they have access to a counsellor at the time they are informed, or immediately after? How will they be involved in decision-making to continue with or terminate the pregnancy?). Women should be given more specific information, through the ICF, on what care they can expect under such circumstances. Please modify the ICF accordingly.



(Review Summary)

Protocol ID: A65097 /Meeting Date: 2008-07-10

- 1.7. Please describe how the dietary recall information (at 3 visits) will be gathered.
  - 1.8. Please add to the protocol the strategies that will be followed for disseminating the results of the study and modify the ICF accordingly. Reference to this issue is made on section 7.3 "for a description of dissemination strategies", however, the named section seems to be missing from the protocol. Please ensure that the dissemination strategies include a strategy to disseminate the results to the study participants as well.
2. Informed Consent Forms
- 2.1. The ICF should very clearly specify which procedures are normal and will be routinely followed, whether or not they are in the study, and which procedures are done only for research purposes for example:
    - While 3 ultra-sounds may be the recommended norm according to WHO, but if that is not the norm followed by the specific clinic, the ICF should mention the number of ultrasounds the women would expect to have if she were NOT in the study.
    - If trans-vaginal ultrasound is not the norm, the ICF should mention that the first ultrasound will be trans-vaginal.
    - That the women will be asked to visit the clinic more often, and the amount of extra time they will be expected to spend.
    - Under "Some information about ultrasounds", the number of ultrasounds normally done during pregnancy should be mentioned, and also some information of what we know about doing ultrasound on a monthly basis.
    - Women are to be informed that urine specimens will be taken for proteinuria. Please inform them on whether this is routine in antenatal care or part of the study.
  - 2.2. Women should be told from the beginning of the study that information on the sex of the child will not be available to them (see 1.3 above)
  - 2.3. Please specify the duration of the study.
  - 2.4. The ICF is rather technical. Please simplify the language unless its high level can be understood by all participants.
  - 2.5. The women should not be asked to make a decision to take part in the study on the spot, but must be given some time to reflect upon the request, before signing the consent form. The ICF should therefore have a statement to the effect that "You don't have to make a decision now. If you wish, you could take more time, take this information sheet home with you, and let us know what you decide, in your next visit"

**B. Clarifications**

NIL

**C. Suggestions**

It is suggested to collect data on diabetes and other possible causes of macrosomia, especially those related to high socio-economic class.



World Health  
Organization

Research Ethics Review Committee  
(WHO ERC)

20, Avenue Appia - CH-1211 GENEVA 27 - SWITZERLAND - HTTP://WWW.WHO.INT/NEWS/ERC - HTTP://WWW.WHO.INT/RESEARCH\_ETHICS

(Review Summary)

Protocol ID: A65097/Meeting Date: 2008-07-10

Based on the above comments, the Committee has the following recommendation(s) for this proposal:

- The proposal is Approved as submitted
- The proposal is Approved subject to the Amendments requested above being incorporated into the proposal to the satisfaction of the Responsible Officer and ERC
- The proposal is Approved subject to the Clarifications requested above being provided to the satisfaction of the Responsible Officer and ERC
- The proposal is Deferred but can be resubmitted after revision to address the reasons for deferral given above
- The proposal is Disapproved for the reasons stated above

Chairperson *Brookfield*

Date *25 July 2008*

**FOR THE SECRETARIAT**

Amendments approved / Clarifications accepted on *4/10/2008*

Comments: *It provides the ELSI component to the ERC as soon as it is developed and deposit by before start of trial. Local ethics approvals and site specific documents should be submitted for each site as they investigate each approval for the site.*

**REVISED PROPOSAL AND INFORMED CONSENT DOCUMENTS SUBMITTED ON *4/10/2008* ARE APPROVED BY ERC**

Chairperson *Brookfield*

Date *27 Oct 2008*

**NOTE**

Any changes to the proposal or to the attachments (informed consent/ questionnaires etc.) should be approved by ERC before being implemented.

The approval for this proposal is valid for a period of one year only.

Please resubmit this proposal for a Continuing Review at least 2 months before the next re-approval period.

## Anexo 4. Aprovação do CEP da UNICAMP



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

[www.fem.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html](http://www.fem.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html)

CEP, 24/06/08.  
(Grupo I)

PARECER CEP: Nº 406/2008 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)  
CAAE: 0329.1.146.000-08

### I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "ESTUDO MULTICÊNTRICO DA OMS PARA O DESENVOLVIMENTO DE UM MODELO DE CRESCIMENTO DESDE A VIDA FETAL ATÉ A INFÂNCIA: COMPONENTE FETAL".

PIESQUISADOR RESPONSÁVEL: José Guilherme Cecatti

INSTITUIÇÃO: CAISM / UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 04/06/2008

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 24/06/09 (O formulário encontra-se no site acima)

### II - OBJETIVOS

Conduzir um estudo multinacional para o desenvolvimento de um modelo de crescimento fetal para aplicação internacional através da avaliação do crescimento fetal sob condições de nutrição irrestritas em populações de diferentes etnias e de diferentes áreas geográficas.

### III - SUMÁRIO

Trata-se de um estudo multicêntrico da avaliação ultra-sonográfica em série do crescimento fetal e da avaliação antropométrica neonatal. Esse estudo aplicará a mesma estratégia de pesquisa utilizada pela OMS no desenvolvimento das tabelas de Crescimento Infantil, através de amostra selecionada, coleta e análise dos dados. O estudo seguirá um padrão para a seleção da população a ser avaliada e as informações coletadas incluirão dados sobre o estado nutricional materno e possíveis complicações que possam afetar o crescimento fetal. O estudo será conduzido em centros associados com a rede científica em saúde materna e perinatal da OMS, em colaboração com a Sociedade Internacional de Ultrasonografia em Obstetria e Ginecologia. O grupo inclui pesquisadores de instituições com prestígio em países em desenvolvimento e industrializados, consultores de reputação científica sólida e internacional e membros da OMS com experiência em conduzir importantes projetos de pesquisa nas áreas de saúde materna, neonatal e infantil. Quinze países foram identificados como potenciais participantes. O equipamento de ultra-som necessário para a implementação do estudo já está disponível em alguns centros ou será fornecido por uma companhia privada (através do acordo regulamentado pelo Departamento Legal da OMS e os representantes legais da companhia). Em cada centro de pesquisa, 125 mulheres serão recrutadas entre 8+0 e 12+6 semanas de gestação. Posteriormente, a avaliação da biometria fetal será agendada para aproximadamente 14, 18, 24, 28, 32, 36 e 40 semanas (+/- 1 semana). Espera-se que cada centro seja capaz de recrutar e seguir 125 mulheres durante um período de 18 meses. Com os recursos disponíveis, os estudos serão conduzidos nos centros participantes. Estes estudos incluem: 1) desenvolvimento de curvas de crescimento pós-natal para bebês pré-termo, 2) a determinação entre a relação da idade



gestacional no parto, peso ao nascimento e morbidade e mortalidade perinatais, 3) a evolução do desenvolvimento e comportamento neurológicos, 4) a análise sócio-cultural e outros fatores contextuais em relação ao uso do exame de ultra-som durante a gestação e 5) estudos descritivos do crescimento fetal em grupos de populações não selecionadas ou de risco (por exemplo, gestantes que residem em regiões endêmicas para a malária). Resultados: O principal resultado proposto para este estudo será o desenvolvimento de tabelas de crescimento fetal (tanto global como específico para determinada população) para aplicações internacionais, integradas às tabelas de Crescimento Infantil da OMS. Estas tabelas serão importantes para aplicação clínica e em pesquisa nos períodos pré e pós-natal, assim como para a saúde materna. As cortes multinacionais examinadas no estudo podem servir como base para o seguimento de estudos na vida adulta para investigar as doenças crônicas de origem fetal. As tabelas de crescimento desenvolvidas neste estudo serão incorporadas na prática obstétrica e nas políticas nacionais de saúde em coordenação com as atividades conduzidas pela OMS para implementação do uso das Tabelas de Crescimento Infantil.

#### IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

O projeto apresenta-se bem redigido, com metodologia adequada. Os critérios de inclusão, exclusão e descontinuação dos sujeitos estão bem definidos; cálculo do tamanho amostral e análise estatística muito bem embasados por cálculos estatísticos. Os aspectos éticos estão bem discutidos no corpo do projeto e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido é claro e adequado às recomendações. O orçamento é detalhado e prevê ressarcimento de custos com alimentação para as voluntárias.

#### V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

#### VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme definida no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito





participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.c)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

#### VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na VI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 24 de junho de 2008.

  
*Prof. Dra. Carmen Sílvia Bertazzo*  
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM / UNICAMP

## Anexo 5. Comprovante de submissão do primeiro artigo

**cecatti@unicamp.br**

---

**De:** em.arch.0.5b583b.c0661c26@editorialmanager.com em nome de (ARCH)  
Vidhya Velayudhan <em@editorialmanager.com>  
**Enviado em:** domingo, 20 de maio de 2018 15:13  
**Para:** Jose Guilherme Cecatti  
**Assunto:** ARCH-D-18-00718 - Submission Confirmation

Dear Dr Cecatti,

Thank you for submitting your manuscript, "Reference ranges for ultrasound measurements of fetal kidneys in a cohort of low risk pregnant women", to Archives of Gynecology and Obstetrics

The submission id is: ARCH-D-18-00718  
Please refer to this number in any future correspondence

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the following web site:

<https://arch.editorialmanager.com/>

Your username is: JCecatti-325

If you forgot your password, you can click the 'Send Login Details' link on the EM Login page at <https://arch.editorialmanager.com/>.

If your manuscript is accepted for publication in Archives of Gynecology and Obstetrics, you may elect to submit it to the Open Choice program. For information about the Open Choice program, please access the following URL: <http://www.springer.com/openchoice>

Kind regards,  
Editorial Office  
Archives of Gynecology and Obstetrics

Now that your article will undergo the editorial and peer review process, it is the right time to think about publishing your article as open access. With open access your article will become freely available to anyone worldwide and you will easily comply with open access mandates. Springer's open access offering for this journal is called Open Choice (find more information on [www.springer.com/openchoice](http://www.springer.com/openchoice)). Once your article is accepted, you will be offered the option to publish through open access. So you might want to talk to your institution and funder now to see how payment could be organized; for an overview of available open access funding please go to [www.springer.com/oafunding](http://www.springer.com/oafunding).

Although for now you don't have to do anything, we would like to let you know about your upcoming options.

## Anexo 6. Comprovante de submissão do segundo artigo

11/07/2018 ScholarOne Manuscripts

 Ultrasound in Obstetrics and Gynecology

[# Home](#)

[✎ Author](#)

[🗉 Review](#)

---

Submission Confirmation [Print](#)

---

Thank you for your submission

---

**Submitted to**  
Ultrasound in Obstetrics and Gynecology

**Manuscript ID**  
UOG-2018-0560

**Title**  
Ultrasound measurements of fetal thyroid: reference ranges from a cohort of low risk pregnant women

**Authors**  
Barbosa, Ricardo  
Cursino de Andrade, Kleber  
Silveira, Carla  
Almeida, Cristiane  
Souza, Renato  
Oliveira, Paulo  
Cecatti, Jose Guilherme

**Date Submitted**  
11-Jul-2018

---

[Author Dashboard](#)

---

<https://mc.manuscriptcentral.com/uog> 1/2