

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

Paulo Renato Krahl Fell

**AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA DAS
DIMENSÕES DO TIMO EM FETOS DE
GESTANTES HIPERTENSAS.**

UFCSPA

Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

**Porto Alegre
2014**

Paulo Renato Krahl Fell

**AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA DAS
DIMENSÕES DO TIMO EM FETOS DE
GESTANTES HIPERTENSAS.**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Patrícia El Beitune

**Porto Alegre
2014**

Catálogo na Publicação

Fell, Paulo Renato Krahl

AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA DAS DIMENSÕES DO TIMO EM
FETOS DE GESTANTES HIPERTENSAS / Paulo Renato Krahl Fell.

-- 2014.

54 f. : 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de
Pós-Graduação em Patologia, 2014.

Orientador(a): Patrícia El Beitune.

1. Timo fetal. 2. Ultrassom. 3. Hipertensão
gestacional. 4. Avaliação ecográfica. I. Título.

"O segredo é não correr atrás das borboletas...
É cuidar do jardim para que elas venham até você.

Mário Quintana

Agradecimentos

À Comissão Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Patologia, por proporcionar um programa de excelência.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Patologia, pelas horas dedicadas aos ensinamentos, pela paciência e persistência em educar.

Aos meus colegas da pós-graduação, pelo convívio, aprendizagem e companheirismo de jornada.

À Secretária Maristela Pasin, pelo carinho, atenção, e grande preocupação para que tudo transcorresse da melhor forma possível.

À minha família: minha esposa Alessandra, meus filhos Guilherme e Mariana, minha mãe “in memorian”, meu pai e irmãos por me amparar nos momentos difíceis, me dar forças para superar as dificuldades e me suprir de minhas necessidades.

A todos os meus amigos que apoiaram e incentivaram a realização deste trabalho, em especial à Dra. Andréa Facin e à Dra. Simone Selistre, amiga-irmã para toda a vida.

Ao Prof. Dr. Eduardo Becker Jr pelo incentivo.

Ao Prof. Dr. Gustavo Steibel pelas dicas sobre ultrassom e timo fetal.

A todos os professores, colegas, residentes, doutorandos, acadêmicos e amigos, sem os quais este trabalho não poderia ter sido realizado, em especial à Enfª Marli Lisboa, que deu o pontapé inicial para o mestrado.

À Enfª Ana Henk e colegas da Radiologia do HMIPV.

À Drª Magali Torres e Drª Betânia Muller, colegas do alto risco e as Enfermeiras e técnicas de enfermagem Hospital dia HMIPV.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À Prof^a. Dr^a. Patrícia El Beitune pelo carinho, confiança, dedicação, orientação, inestimável experiência e seriedade durante o mestrado, sempre positiva e incentivadora, um verdadeiro exemplo de caráter e profissionalismo.

Ao Prof. Dr. Rafael Rosa, incansável e sempre disponível, Dr. André Cunha, Dr^a Rosilene Betat, Dr. Jorge Telles, Dr^a Cristine Dietrich, colegas da Medicina Fetal do HMIPV.

Ao Prof. Dr. Lucas Teixeira pela importante sugestão de pesquisa com timo fetal por meio da ecografia.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos aqueles
que me apoiaram e me incentivaram
nessa grande jornada e que, de alguma
forma, contribuíram para sua realização.

Sem vocês nada disso teria sido
possível.

Sumário

1 Introdução	11
1.1 Aspectos gerais	11
1.2 Embriologia do timo	11
1.3 Funções do timo	12
1.4 Associação com doenças	12
1.5 Avaliação do timo	14
1.6 Formas de avaliação ultrassonográfica do timo fetal	15
1.7 Potenciais fatores que afetam a avaliação do timo	17
1.8 Perspectivas de avaliação do timo em fetos com CIUR	18
1.9 Perspectivas de avaliação do timo em gestantes com PE	19
1.10 Justificativa	22
1.11 Referências bibliográficas	23
2 Objetivos	28
3 Artigo científico redigido em inglês	29
4 Consideração final e perspectivas	44
5 Anexos	45
5.1 Anexo A - Figuras	45
5.2 Anexo B - Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa da UFCSPA	51
5.3 Anexo C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	52

Lista de abreviaturas utilizadas

CIUR	Crescimento intrauterino restrito
DP	Desvio-padrão
DT	Diâmetro transverso
HHA	Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
HMIPV	Hospital Materno Infantil Presidente Vargas
ISCMPA	Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
ml	Mililitro
mm	Milímetro
n	Tamanho amostral
P	Perímetro
PE	Pré-eclâmpsia
r	Coefficiente de correlação de Pearson
ROC	<i>Receiver operating characteristics</i>
SAF	Síndrome antifosfolipídica
sem	Semanas
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
UFCSPA	Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Resumo da Dissertação

Introdução: A predição acurada da pré-eclâmpsia (PE) continua sendo um importante desafio na atualidade. Especula-se que em situações de morbidade intrauterina como a PE possa haver alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e, secundariamente, provocar a redução do tamanho do timo fetal.

Objetivos: Comparar a análise da medida do timo fetal por meio de três técnicas utilizando a ultrassonografia bidimensional e a sua aplicabilidade frente a gestantes hipertensas.

Material e métodos: Estudo de coorte prospectivo com 40 gestantes entre 28 - 34 semanas divididas em dois grupos (grupo controle, n=13; e grupo hipertensão gestacional, n=27). Foram obtidas as avaliações do timo fetal por meio de três técnicas, medida do perímetro (Timo P), diâmetro transverso (Timo DT) e razão timo-tórax (RTT), considerando-se significativas as diferenças cujo valor de $p < 0,05$.

Resultados: Não se identificou diferenças significativas entre as medidas do diâmetro transverso do timo e Razão Timo-Tórax de gestantes do grupo de estudo comparadas a gestantes do grupo controle ($p > 0,05$). Houve associação significativa entre as medidas de Timo DT e P ($r = 0,698$; $p < 0,001$), sendo que os valores elevados de Timo DT também são elevados no Timo P. Com a Razão Timo-Tórax, não houve associação significativa com o Timo DT ($r = 0,164$; $p = 0,386$) e Timo P ($r = 0,291$; $p = 0,118$). O timo P apresentou média de 71,4 enquanto no grupo controle a média foi 60,3 ($p = 0,002$).

Conclusão: Identificou-se valores de timo P significativamente inferiores no grupo controle em relação ao grupo hipertensão gestacional. A utilização desse parâmetro não serve para prever pré-eclâmpsia.

Palavras-chave: timo fetal; ultrassom; hipertensão gestacional; avaliação ecográfica

1. Introdução

1.1 Aspectos gerais

O timo fetal tem papel importante na imunidade celular mediada pelos linfócitos T. Ele consiste em dois lobos distintos unidos por tecido conjuntivo e está localizado no mediastino superior, anterior aos grandes vasos e ventral à base do coração e ao arco aórtico. Histologicamente ele é dividido em cápsula, córtex, junção corticomedular vascular e medula. O timo cresce regularmente até a infância, sendo que atinge seu volume máximo no início da puberdade e começa a atrofiar no início da pré-adolescência, quando o conteúdo linfoide é progressivamente substituído por tecido adiposo (Paladini, 2011).

1.2 Embriologia do Timo

Sua organogênese inicia na terceira fenda branquial e, na 9ª semana de gestação, os linfócitos e as células hematopoiéticas migram dos vasos sanguíneos embrionários para o meio das células epiteliais. Após a 12ª semana de gestação, o timo desce para o mediastino anterior e torna-se um órgão lobulado e encapsulado (Zalel e cols., 2002).

1.3 Funções do timo

O timo é um órgão linfoide complexo, que desempenha, no recém-nascido, possivelmente no feto e em menor escala no adulto, uma função imunológica importante. A função imunológica do timo foi primeiramente documentada há 50 anos em camundongos recém-nascidos timectomizados, para avaliar seu papel em leucemia induzida por vírus. Desde então, um grande número de trabalhos têm ajudado a definir a importância deste órgão linfoide primário (Miller, 2011).

1.4 Associação com doenças

A hipoplasia do timo fetal associa-se a uma alteração da região 11.2 do braço longo do cromossomo 22, em uma condição atualmente chamada de deleção 22q11. 2. Esta possui vários sinônimos, que incluem a síndrome ou sequência de Di George, síndrome velocardiofacial, síndrome de Shprintzen, anomalia facial conotruncal e CATCH 22, a qual consiste em anomalia cardíaca e face anormal, déficit de células T, palato fendido, hipocalcemia e anormalidade do cromossomo 22, as quais representam expressões fenotípicas de uma mesma condição genética, a deleção 22q11.2 (Cho e cols., 2007; Chaoui e cols., 2011; Paladini, 2011).

Outras condições associadas à hipoplasia do timo incluem a condrodisplasia punctata, a síndrome de Ellis-van Creveld, a exposição ao etanol e a imunodeficiência grave. Estudos mais recentes têm demonstrado

também a sua relação com a síndrome de Down (De Leon-Luis e cols., 2011), a pré-eclâmpsia (Mohamed e cols., 2011), a infecção intrauterina e a restrição do crescimento intrauterino (Cromi e cols., 2009, Olearo e cols., 2012). Outros autores têm demonstrado também a sua relação com a trissomia do 18, mas sem relação com a trissomia do 13. Em pelo menos um terço dos casos de trissomia do 21 a hipoplasia do timo é observada, isso se deve pela diminuição da resposta imune nesses fetos (Karl e cols., 2012).

O tamanho do timo fetal está diminuído em mulheres com ruptura prematura de membranas e corioamnionite (Yinon e cols., 2007, Musilova e cols., 2013), sendo que a medida do timo pode levar ao diagnóstico precoce de corioamnionite nestes casos (Aksakal e cols., 2014, Musilova e cols., 2013). Em recém-nascidos pré-termo de mães com corioamnionite subclínica os achados radiológicos indicam que o timo está significativamente diminuído (De Felice e cols., 1999; Toti e cols., 2000).

De forma semelhante, identifica-se redução do tamanho do timo em resposta ao *stress*. O timo tem um papel importante na resposta da fase aguda inflamatória, uma reação sistêmica à lesão tecidual e/ou infecção acompanhada por profundas mudanças neuroendócrinas e metabólicas (Haeryfar & Berczi, 2001; Di Naro e cols., 2006).

Segundo Economides e cols. (1988), a fisiopatogenia que embasaria a redução do tamanho do timo deriva do fato de que em situações de morbidade intra-uterina há alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). Essas alterações no eixo HHA levam a aumento dos níveis de cortisol circulante, o que induziria à involução do timo, sendo portanto parte da resposta adaptativa fetal.

Em outras doenças, entretanto, como descrito por um estudo que avaliou gestantes com doenças reumáticas como LES, SAF e Síndrome de Sjögren, não se identificou alteração no crescimento do timo (Warby e cols., 2014).

1.5 Avaliação do timo

Com a evolução tecnológica observada nos aparelhos de ultrassonografia, a avaliação do timo fetal se tornou possível. A exemplo na 14^o semana de gestação, o timo já pode ser identificado pela ultrassonografia transvaginal (Zalel e cols., 2002). Estudos demonstram que o timo pode ser visibilizado na maioria dos fetos, identificado como uma estrutura homogênea no mediastino anterior (Felker e cols., 1989; Zalel e cols., 2002; Cho e cols., 2007). Na imagem dos três vasos (artéria pulmonar, aorta e veia cava superior) o diâmetro transversal máximo do timo é medido colocando o caliper perpendicularmente à linha que conecta o esterno e a coluna vertebral (Cho e cols., 2007). Recentes estudos do plano dos três vasos e traqueia têm demonstrado a importância da visualização do timo e veia braquiocefálica esquerda durante a ecocardiografia fetal. Sociedades médicas americanas e internacionais estão recomendando o uso desse plano durante o ultrassom de rotina para aumentar as taxas de detecção pré-natais de defeitos cardíacos graves (Gardiner et Chaoui, 2013). Ainda se descreve um novo marcador ecográfico, chamado *thy-box*, onde o trajeto das artérias mamárias internas delimita os dois lados do timo no corte dos três vasos (Paladini, 2011).

A comparação das medidas do diâmetro transverso e perímetro do timo fetal por ecografia ou ressonância magnética têm resultados semelhantes (De Leon-Luis e cols., 2011). As medidas em gestações gemelares são similares às de gestações únicas (Gamez et cols., 2010), também não foram encontradas diferenças entre o sexo masculino e feminino (De Leon-Luis e cols., 2009). A associação da hipoplasia do timo com a síndrome de Di George têm sido amplamente descrita (Chaoui e cols., 2002; Paladini, 2011). Nesta entidade a microdeleção 22q11.2 ocasiona anomalias cardíacas conotrunciais, sugerindo que o diagnóstico de aplasia ou hipoplasia do timo pode ser suspeitado durante a ecocardiografia fetal (Chaoui e cols., 2002), utilizando a relação timo-torácica (Chaoui e cols., 2011).

1.6 Formas de avaliação ultrassonográfica do Timo fetal

Em 1989, Felker e cols foram os primeiros a descrever uma curva de referência do tamanho do timo fetal. Neste estudo, o diâmetro ântero-posterior do timo variou de 2 mm com 14 semanas a 20 mm com 38 semanas de gestação. Posteriormente, foram descritas outras três curvas de referência sobre o tema. Uma publicada em 2002 avaliou o perímetro do timo entre a 14^o e a 38^o semana de gestação (Zalel e cols., 2002); outra, em 2006, avaliou o diâmetro latero-lateral entre a 17^o e a 38^o semana (Cho e cols., 2007). Uma quarta curva de normalidade (Li e cols., 2011) avalia o timo fetal utilizando a ultrassonografia tridimensional (3D) e apresenta a variação do volume desse órgão em mL ao longo da gestação.

Embora o perímetro possa corresponder a uma medida mais fidedigna do timo, isso pode ser difícil e demorado, pois todo o perímetro do timo nem sempre é bem definido na ultrassonografia. Segundo Zalel e cols. (2002), as técnicas que apenas avaliam o diâmetro do timo têm uma precisão limitada devido à forma irregular do timo. No entanto, a medida do diâmetro látero-lateral parece ser mais fácil de reproduzir quando comparada com a medida do perímetro, uma vez que a interface lateral do timo com os pulmões é mais definida que sua parede anterior e posterior (Cho e cols., 2007). Tanto na medida do perímetro como na medida do diâmetro látero-lateral, os autores foram capazes de visualizar o timo em mais de 94% das vezes, contrapondo aos 75% descrito por Felker e cols. (1989). Essa diferença, possivelmente, está relacionada ao aprimoramento dos aparelhos de ultrassonografia constatado nos últimos anos. Já a medida do volume do timo requer um aparelho ultrassonográfico de última geração, o que dificulta a propagação dessa técnica em lugares onde esse não está disponível (Steibel, 2011). O volume parece ser uma medida mais acurada para avaliação ecográfica deste órgão, já que o timo é um órgão lobulado (Li e cols., 2011).

Em março de 2011, Chaoui e cols. propuseram um novo modo de avaliação do timo, a razão timo-tórax (TT-ratio). Essa medida seria mais prática que a medida do diâmetro, perímetro ou volume do timo, uma vez que não necessitaria de comparação com tabelas de referência. Esses pesquisadores destacam que a razão entre o diâmetro anteroposterior do timo pelo diâmetro anteroposterior do tórax fetal se mantém constante durante a gestação ($0,44 \pm 0,043$) e uma razão inferior a 0,3 seria um forte indicador de fetos com defeitos cardíacos e deleção do 22q11 (Síndrome de Di George). Com base

nestes dados, os autores especulam que essa medida poderia ser útil na identificação de doenças como a infecção intrauterina, o CIUR e a pré-eclâmpsia, complicações relacionadas à hipoplasia do timo (Chaoui e cols., 2011). Até agora diversos métodos têm sido descritos não havendo consenso entre os autores (Gutiérrez e cols., 2014).

1.7 Potenciais fatores que afetam a avaliação do timo

Sabe-se que o timo é um órgão linfopitelial sensível aos glicocorticoides e que pode sofrer modificações estruturais significativas em um intervalo curto, de até 72 horas (Cannizzo e cols., 2008). Estudos em mamíferos (vitelos) demonstraram redução do peso do timo induzida pelo uso de corticoide, ainda que o real impacto dos glicocorticoides sobre o timo seja um assunto controverso (Van Baarlen e cols., 1988; Jondal e cols., 2004; Steibel, 2011).

Além de causas medicamentosas, artefatos e dificuldades técnicas também podem contribuir com uma avaliação incompleta do tamanho do timo. Destes fatores, destacam-se mulheres obesas, fetos com dorso anterior e movimentos respiratórios fetais durante o exame (Chaoui e cols., 2011).

1.8 Perspectivas de avaliação do timo em fetos com CIUR

Dentre as morbidades frequentemente identificadas na clínica obstétrica, ressaltaremos a seguir duas, o CIUR e a pré-eclâmpsia.

Alterações do tamanho do timo e de sua histopatologia foram observadas em modelos animais com CIUR (Lansdown, 1977; Lang e cols., 2000). Em 2009, Cromi e cols., foram os primeiros autores a demonstrar que o CIUR estaria associado com a diminuição do tamanho do timo fetal. Em seu estudo, os autores compararam o perímetro do timo de 60 fetos que apresentando CIUR com 60 fetos de mães sem nenhuma doença. Constatou-se que 96% (58/60) dos fetos com CIUR apresentaram o perímetro do timo abaixo do percentil 5 para idade gestacional, ao passo que somente 11% (7/60) dos fetos de gestações sem doença apresentaram esse achado.

Os mecanismos pelos quais o CIUR induz a involução tímica ainda são desconhecidos. Em animais submetidos à restrição alimentar que tiveram suas suprarrenais retiradas, não se identificou a redução do timo (Fraker e cols., 1995). Em estudo clínico, a relação da medida do timo com a circunferência abdominal entre fetos com CIUR constitucional e aqueles com CIUR apresentando artéria umbilical com doppler alterado sugere que, no último caso, um gatilho específico pode comprometer a invasão trofoblástica e o desenvolvimento do timo; apesar de acreditar-se que alguma alteração do sistema imunológico é passível de ocorrer em todos os fetos com CIUR (Oleary e cols., 2012). Em outra pesquisa, a injeção de leptina recombinante impediu a redução do timo de camundongos em jejum prolongado, além de impedir o aumento dos níveis de glicocorticoides usualmente registrados nessas

situações. Esses achados suportam a especulação de que a privação nutricional induz à depleção das células do timo por meio de um desequilíbrio na produção de leptina (que está diminuída) e de glicocorticoides, que está aumentada (Howard e cols., 1999; Steibel, 2011).

Estudos em humanos sugerem que a adversidade intrauterina, incluindo a privação da alimentação, estaria associada com alterações no eixo HHA (Economides e cols., 1988). Especula-se que o aumento dos níveis de cortisol circulante secundário ao desequilíbrio do eixo HHA induza à involução do timo e funcione como parte da resposta adaptativa fetal que visa à sua sobrevivência.

Ainda é controverso o fato de que as alterações do timo de fetos com CIUR possam influenciar sua vida extrauterina. Entretanto, estudos prospectivos apontam que o desenvolvimento inadequado do timo intraútero pode estar associado ao desenvolvimento de doenças autoimunes e infecções durante a infância e a adolescência (Ferguson, 1978; Phillips e cols., 1993; Godfrey e cols., 1994).

1.9 Perspectivas de avaliação do timo em gestantes com pré-eclâmpsia

Hipertensão gestacional é definida como pressão arterial sistólica \geq 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica \geq 90 mmHg em uma mulher grávida previamente normotensa com \geq 20 semanas de gestação e sem proteinúria ou sinais de disfunção em órgãos-alvo. A pressão sanguínea deve ser documentada em pelo menos duas ocasiões com intervalo de pelo menos quatro horas (ACOG, 2013).

A pré-eclâmpsia (PE) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade materna e neonatal, afetando 5-8% das gestações. A etiologia exata da pré-eclâmpsia permanece obscura, porém, sabe-se que fatores imunológicos baseados na rejeição do feto pela mãe, assim como um processo de invasão placentária inadequada desempenham um papel importante na origem desta doença. A principal disfunção imunológica parece estar associada aos linfócitos T e ao aumento dos marcadores inflamatórios como o fator de necrose tumoral- α (Conrad e cols., 1998; Steibel, 2011).

Recentemente, Mohamed e cols. (2011) sugeriram que o timo está diminuído nas pacientes com pré-eclâmpsia, quando comparado a gestações normais. Esses autores realizaram um estudo de caso-controle com 39 pacientes com pré-eclâmpsia e 70 pacientes hípidas. Embora o número reduzido de gestantes com pré-eclâmpsia, o timo das pacientes com pré-eclâmpsia se mostrou reduzido quando comparado com gestantes sem complicações, independentemente da idade gestacional, peso fetal e uso de corticosteroides. Em um pequeno subgrupo de pacientes desse estudo, a hipoplasia do timo precedeu o aparecimento da pré-eclâmpsia, podendo o timo se tornar um possível marcador que precede o início da doença, fato comprovado por Eviston e cols. (2012). Se o timo pequeno é causa ou efeito da pré-eclâmpsia, este fato deve ser melhor investigado. De qualquer maneira, especula-se que o timo fetal, uma vez alterado na pré-eclâmpsia, pode ter consequências imunológicas a longo prazo, uma vez que o timo é um mediador essencial da imunidade celular (Mohamed e cols., 2011).

Diferentemente das outras doenças que causam a hipotrofia do timo, a pré-eclâmpsia não apresenta um estímulo óbvio que justifique a diminuição

do timo por meio da ativação do eixo HHA. Assim, o mecanismo pelo qual a involução do timo ocorreria na PE ainda é desconhecido. No entanto, não seria surpreendente se os mediadores inflamatórios e cortisol materno presentes em quantidade aumentada na circulação materna atravessassem a placenta e causassem a involução deste órgão (Mohamed e cols., 2011).

As pesquisas que avaliam as mudanças estruturais do timo fetal frente à complicações obstétricas que cursam com estresse fetal descrevem o eixo HHA como um dos possíveis responsáveis pela hipoplasia do órgão. Se essas alterações são benéficas e auxiliam o feto na sua vida intrauterina frente às patologias ou se esse fato é nocivo e pode gerar sequelas no longo prazo são questões que devem ser avaliadas em estudos prospectivos (Steibel, 2011).

1.10 Justificativa

As pesquisas que avaliam as mudanças estruturais do timo fetal frente a complicações obstétricas que cursam com estresse fetal descrevem o eixo HHA como um dos possíveis responsáveis pela hipoplasia do órgão. Somente em 2011 se descreveu a redução do tamanho do timo como uma das ferramentas plausíveis que podem contribuir para o diagnóstico de pré-eclâmpsia. Adicionalmente, a avaliação do timo por meio da ultrassonografia ainda não é factível na clínica obstétrica, por ser trabalhoso, desta forma justifica-se com o presente trabalho comparar a análise da aquisição da medida do timo fetal por meio de três avaliações, comparando o desempenho das técnicas de aferição das dimensões tímicas.

1.11. Referências Bibliográficas

American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122:1122.

Aksakal SE, Kandemir O, Altinbas S, Esin S, Muftuoglu KH Fetal thymus size as a predictor of histological chorioamnionitis in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014; 27(11):1118-22.

Cannizzo FT, Miniscalco B, Riondato F, Bollo E, Barbarino G, Giorgi P, et al. Effects of anabolic and therapeutic doses of dexamethasone on thymus morphology and apoptosis in veal calves. *Vet Rec.* 2008; 163:448-52.

Chaoui R, Kalache KD, Heling KS, Tennstedt C, Bommer C, Körner H. Absent or hypoplastic thymus on ultrasound: a marker for deletion 22q11.2 in fetal cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 20(6):546-52.

Chaoui R, Heling KS, Lopez AS, Thiel G, Karl K. The thymic-thoracic ratio in fetal heart defects: a simple way to identify fetuses at high risk for microdeletion 22q11. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37(4):397-403.

Cho JY et al. Diameter of the normal fetal thymus on ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 29:634-38.

Conrad KP, Miles TM, Benyo DF. Circulating levels of immunoreactive cytokines in women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 1998; 40(2):102-11.

Cromi A, Ghezzi F, Raffaelli R, Bergamini V, Siesto G, Bolis P. Ultrasonographic measurement of thymus size in IUGR fetuses: a marker of the

fetal immunoendocrine response to malnutrition. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 33(4):421-6.

De Felice C, Toti P, Santopietro R, Stumpo M, Pecciarini L, Bagnoli F. Small thymus in very low birth weight infants born to mothers with subclinical chorioamnionitis. *J Pediatr.* 1999; 135(3):384-6.

De Leon-Luis J, Gámez F, Pintado P, Antolin E, Pérez R, Ortiz-Quintana L, Santolaya-Forgas J. Sonographic measurements of the thymus in male and female fetuses. *J Ultrasound Med.* 2009; 28(1):43-8.

De Leon-Luis J, Ruiz Y, Gamez F, Pintado P, Oyelese Y, Pereda A, Ortiz-Quintana L, et al. Comparison of measurements of the transverse diameter and perimeter of the fetal thymus obtained by magnetic resonance and ultrasound imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2011; 33(5):1100-5.

De Leon-Luis J, Santolaya J, Gamez F, Pintado P, Perez R, Ortiz-Quintana L. Sonographic thymic measurements in Down syndrome fetuses. *Prenat Diagn.* 2011; 31(9):841-5.

Di Naro E, Cromi A, Ghezzi F, Raio L, Uccella S, D'Addario V, Loverro G. Fetal thymic involution: a sonographic marker of the fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194(1):153-9.

Economides DL, Nicolaidis KH, Linton EA, Perry LA, Chard T. Plasma cortisol and adrenocorticotropin in appropriate and small for gestational age fetuses. *Fetal Ther.* 1988; 3(3):158-64.

Eviston DP, Quinton AE, Benzie RJ, Peek MJ, Martin A, Nanan RK. Impaired fetal thymic growth precedes clinical preeclampsia: a case-control study. *J Reprod Immunol.* 2012; 94(2):183-9.

Felker RE, Cartier MS, Emerson DS, Brown DL. Ultrasound of the fetal thymus. *J Ultrasound Med.* 1989; 8(12):669-73.

Ferguson AC. Prolonged impairment of cellular immunity in children with intrauterine growth retardation. *J Pediatr*. 1978; 93(1):52-6.

Fraker PJ, Osati-Ashtiani F, Wagner MA, King LE. Possible roles for glucocorticoids and apoptosis in the suppression of lymphopoiesis during zinc deficiency: a review. *J Am Coll Nutr*. 1995; 14(1):11-7.

Gamez F, De Leon-Luis J, Pintado P, Perez R, Robinson JN, Antolin E, et al. Fetal thymus size in uncomplicated twin and singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010; 36(3):302-7.

Gardiner H, Chaoui R. The fetal three-vessel and tracheal view revisited *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013; 18(5):261-8.

Godfrey KM, Barker DJ, Osmond C. Disproportionate fetal growth and raised IgE concentration in adult life. *Clin Exp Allergy*. 1994; 24(7):641-8.

Gutiérrez MM, Bravo Arribas C, Gámez-Alderete F, Fernández-Pacheco RP, Ortiz-Quintana L, De León-Luis J. Evaluación ecográfica Del timo fetal. *Ginecol Obstet Mex*. 2014; 82(1):43-9.

Haeryfar SM, Berczi I. The thymus and the acute phase response. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2001; 47(1):145-56.

Howard JK, Lord GM, Matarese G, Vendetti S, Ghatei MA, Ritter MA, et al. Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellularity in ob/ob mice. *J Clin Invest*. 1999; 104(8):1051-9.

Jondal M, Pazirandeh A, Okret S. Different roles for glucocorticoids in thymocyte homeostasis? *Trends Immunol*. 2004; 25(11):595-600.

Karl K, Heling KS, Sarut Lopez A, Thiel G, Chaoui R. Thymic-thoracic ratio in fetuses with trisomy 21, 18 or 13. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 40(4):412-7.

Lang U, Baker RS, Khoury J, Clark KE. Effects of chronic reduction in uterine blood flow on fetal and placental growth in the sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000; 279(1):R53-9.

Lansdown AB. Histological observations on thymic development in fetal and newborn mammals subject to intrauterine growth retardation. *Biol Neonate;* 1977; 31(5-6):252-9.

Li L, Bahtiyar MO, Buhimschi CS, Zou L, Zhou QC, Copel JA. Assessment of the fetal thymus by two- and three-dimensional ultrasound during normal human gestation and in fetuses with congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37(4):404-9.

Mohamed N, Eviston DP, Quinton AE, Benzie RJ, Kirby AC, Peek MJ et al. Smaller fetal thymuses in pre-eclampsia: a prospective cross-sectional study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37(4):410-5.

Miller JF. The golden anniversary of the thymus. *Nat Rev Immunol.* 2011; 27;11(7):489-95.

Musilova I, Hornychova H, Kostal M, Jacobsson B, Kacerovsky M Ultrasound measurement of the transverse diameter of the fetal thymus in pregnancies complicated by the preterm prelabor rupture of membranes *J Clin Ultrasound.* 2013; 41(5):283-9.

Olearo E, Oberto M, Oggè G, Botta G, Pace C, Gaglioti P, Todros T. Thymic volume in healthy, small for gestational age and growth restricted fetuses. *Prenat Diagn.* 2012; 32(7):662-7.

Paladini D. How to identify the thymus in the fetus: the thy-box. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37(4):488-92.

Phillips DI, Cooper C, Fall C, Prentice L, Osmond C, Barker DJ, et al. Fetal growth and autoimmune thyroid disease. *Q J Med.* 1993; 86(4):247-53.

Steibel G. Alterações do timo fetal secundárias ao uso de corticoide para maturação pulmonar. Tese de doutorado. PUCRS. 2011. 60p. http://tede.pucrs.br/tde_arquivos/18/TDE-2011-09-23T183650Z 3440/Publico/433664.pdf

Toti P, De Felice C, Stumpo M, Schürfeld K, Di Leo L, Vatti R, et al. Acute thymic involution in fetuses and neonates with chorioamnionitis. *Hum Pathol.* 2000; 31(9):1121-8.

Van Baarlen J, Schuurman HJ, Huber J. Acute thymus involution in infancy and childhood: a reliable marker for duration of acute illness. *Hum Pathol.* 1988; 19(10):1155-60

Warby AC, Amler S, Jacobi AM, Hammer K, Möllmann U, Falkenberg MK, et al. Imaging of fetal thymus in pregnant women with rheumatic diseases. *J Perinat Med.* 2014 Feb 19. pii: /j/jpme-ahead-of-print/jpm-2013-0314/jpm-2013-0314.xml.

Yinon Y, Zalel Y, Weisz B, Mazaki-Tovi S, Sivan E, Schiff E, Achiron R. Fetal thymus size as a predictor of chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 29(6):639-43.

Zalel Y, Gamzu R, Mashiach S, Achiron R. The development of the fetal thymus: an in utero sonographic evaluation. *Prenat Diagn.* 2002; 22(2):114-7.

2. Objetivos

- Avaliar o timo fetal de gestantes com hipertensão gestacional entre 28 e 34 semanas.
- Comparar três técnicas ecográficas para obtenção de medidas do timo fetal (perímetro, diâmetro transverso e a razão timo-tórax).

3. Artigo científico redigido em inglês

**ULTRASOUND ASSESSMENT OF THYMUS MEASUREMENTS IN FETUSES OF
PREGNANT WOMEN WITH GESTATIONAL HYPERTENSION**

Paulo Renato Krahl Fell

Patrícia El Beitune

Envio para publicação na Revista “**International
Journal of Gynecology & Obstetrics**”

Paulo Renato Krahl Fell¹, Patrícia El Beitune²

ULTRASOUND ASSESSMENT OF THYMUS MEASUREMENTS IN FETUSES OF
PREGNANT WOMEN WITH GESTATIONAL HYPERTENSION

¹ M.D., M.Sc., Programa de Pós-Graduação (PPG) em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Médico concursado do Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas (HMIPV) de Porto Alegre.

² M.D., Ph.D., PPG em Patologia da UFCSPA. Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFCSPA. Preceptora do Setor de Obstetrícia e Medicina Fetal do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (ISCOMPA).

Adress:

Dr. Paulo R. K. Fell, Setor de Medicina Fetal, Hospital Materno Infantil Presidente Vargas, Av Independência, 661 – Independência, Porto Alegre – RS, Brasil, CEP: 90035-074 e-mail: prkfell@uol.com.br

Abstract

Introduction: Currently, the accurate prediction of pre-eclampsia is still a challenge. It has been hypothesized that in *in-utero* morbidity conditions such as pre-eclampsia there might be alterations in the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis, which lead to a reduction of the fetal thymus.

Objectives: To compare the analysis of fetal thymus measurements obtained by three assessment methods using two-dimensional ultrasound, and to determine their applicability in cases of gestational hypertension.

Methods: In a prospective cohort study, 40 pregnant women with gestational age between 28 and 34 weeks were assigned to two groups: control (n=13) and gestational hypertension (n=27). The assessment of the fetal thymus was obtained by three methods, measuring the perimeter (P), transverse diameter (TD) and thymic-thoracic ratio (TT-ratio). Results were considered significant when $p < 0.05$.

Results: No significant differences were observed in the measurements of fetal thymus transverse diameter and thymic-thoracic ratio between the control and the gestational hypertension groups ($p > 0.05$). There was a significant association between the measurements of thymus TD and P ($r = 0.698$; $p < 0.001$), with elevated values for thymus TD also elevated in thymus P. For thymic-thoracic ratio, there was no significant association with either thymus TD ($r = 0.164$; $p = 0.386$) or thymus P ($r = 0.291$; $p = 0.118$). Thymus P mean was 71.4, whereas the control group mean was 60.3 ($p = 0.002$).

Conclusion: Significantly lower values of thymus P were observed in the control group in comparison with the gestational hypertension group. This parameter cannot be used to predict pre-eclampsia.

Keywords: Fetal thymus; ultrasonography; gestational hypertension; echographic evaluation

Introduction

The reduction of the fetal thymus, identified in some situations of prenatal morbidity, indicate the presence of alterations in the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis. Such alterations lead to increased levels of circulating cortisol, which results in thymus involution, as part of the fetal adaptive response (ECONOMIDES et al., 1988; MOHAMED et al., 2011, MUSILOVA et al., 2012).

Studies assessing structural changes in the fetal thymus due to obstetric diseases that cause fetal stress have described in 2011, indicating the reduction of the thymus size could be a useful tool to diagnose pre-eclampsia (MOHAMED et al., 2011). However, the ultrasound assessment of the thymus is not feasible in clinical practice, since it is demanding due to the heterogeneity of methods employed in such assessment, and there is no consensus among the authors (GUTIÉRREZ et al., 2014). Therefore, the present study aims to compare the analysis of fetal thymic measurements obtained by three assessment technics using two-dimensional ultrasound, and also to determine their applicability in cases of pregnant woman at risk for pre-eclampsia through prospective assessment of the fetal thymus in pregnant woman with hypertensive disorders and gestational age between 28 and 34 weeks.

Methods

Prospective longitudinal study with 40 patients assigned to two groups: control (n=13) and gestational hypertension (n=27). Gestational hypertension is defined as systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure

≥90 mmHg in a previously normotensive pregnant woman who is ≥20 weeks of gestation and has no proteinuria or new signs of end-organ dysfunction. The blood pressure readings should be documented on at least two occasions at least four hours apart (ACOG, 2013). Patients were pregnant women with gestational age between 28 and 34 weeks, receiving medical care in the high-risk gestation division at Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV). The patients that consented to participate signed a post-informed consent form. This study was approved by the Institutional Ethics Committee. A single examiner (P.R.K.F.) measured the fetal thymus size using a Toshiba Xario scanner with a 3-5 MHz convex transabdominal probe (Toshiba, Tokyo, Japan). The assessment of the fetal thymus was obtained by measurements of the perimeter, transverse diameter, and thymic-thoracic ratio. The groups were followed up for diagnosis of pre-eclampsia, and the statistical analysis was performed with SPSS 21.0 software, assessing the means and standard deviations. Differences between groups were assessed with Student's t test and considered as significant when $p < 0.05$.

Results

Regarding demographic data, the mean age in the gestational hypertension group was 26.9 years old, with standard deviation of ± 7.1 years. The control group presented, respectively, mean age and standard deviation of 26.5 (± 8.8 years), with no significant differences between the groups ($p > 0.05$).

Pregnant women included in this study presented gestational ages of 30.6 +/- 1.7 weeks in the study group, and 31.7 +/- 1.8 weeks in the control group ($p>0.05$).

Table 1 shows the comparative analyses of different methods for assessment of the fetal thymus. There were no significant differences between the measurements of thymus TD and TT-ratio when comparing the study group to the control ($p>0.05$). As shown, there was a significant difference between study and control groups regarding thymus perimeter, with a lower result in the control group ($p=0.002$).

Within the total sample, there was a significant association between the measurements of thymus TD and P ($r=0.698$; $p<0.001$), with elevated values for thymus TD also being elevated for thymus P (Figure 1). Regarding TT-ratio, there was no significant association with either thymus TD ($r=0.164$; $p=0.386$) or thymus P ($r=0.291$; $p=0.118$).

Discussion

The comparison between different methods of measuring the fetal thymus may be useful, as it helps to correlate these data with diseases that may have an influence on thymus size. Although the perimeter may theoretically correspond to a more accurate measurement of the thymus, such measurement might be difficult and time-consuming, as the whole perimeter of this organ is not always well-defined in ultrasonography. The techniques that assess only the diameter have limited accuracy due to the irregular shape of the thymus (ZALEL et al., 2002). However, such measurement of the latero-lateral diameter seems

easier to reproduce when compared to the measurement of the perimeter, since the lateral interface between the thymus and the lungs is more defined than its anterior and posterior walls (CHO et al., 2007; GUTIÉRREZ et al., 2014). Many causes account for imprecise assessment of this organ in the fetus. Besides drug-induced causes, technical artifacts can also play a part in an incomplete assessment of thymic size. Among such factors, can be highlighted obese pregnant women, with thick abdominal wall; fetuses with an anterior back; and fetal breathing movements during ultrasonographic examination (CHAOUI et al., 2011). Recently, it was published that the thymic-thoracic ratio (TT-ratio) can be precise, accurate and reproducible in assessing thymus development (CHAOUI et al., 2011). Such measurement would be more practical than the thymic diameter, perimeter or volume, since it does not require comparison with reference ranges. The researchers point out that the ratio between the fetal anteroposterior thymic diameter and the anteroposterior thorax diameter remains constant during pregnancy (0.44 ± 0.043), and a ratio below 0.3 would be a strong indication of fetal heart defects. Based on these data, the authors suggest that such measurement could be useful for the identification of pathologies related to thymic hypoplasia, such as intrauterine infection, intrauterine growth restriction (IUGR) and pre-eclampsia (CHAOUI et al., 2011).

Based on these assertions, the present study aimed to evaluate the applicability of three sonographic techniques to assess the fetal thymus in pregnant women with gestational hypertension.

In this study, despite having assessed the fetal thymus perimeter, we are reluctant to accept it as a reliable source for accurate assessment of this organ. Our results demonstrate that the control group, low-risk pregnant women,

presented measurements similar to those of the gestational hypertension group regarding thymus transverse diameter and thymic-thoracic ratio, with a significantly lower thymic perimeter in low-risk pregnant women.

Our study showed a thymic-thoracic ratio of 0.38/0.39, and the result obtained with this method did not show a correlation with the measurement of the thymus diameter, demonstrating that the assessment using a combination of these two methods may be useful.

In 2009, Cromi et al. were the first authors to demonstrate that IUGR was associated with smaller fetal thymus. The mechanisms by which IUGR induces thymic involution remain unknown. In our study, cases of IUGR were excluded to avoid this potential confounding factor.

Studies in humans suggest that intrauterine adversities, including food deprivation, are associated with alterations in the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis (ECONOMIDES et al., 1988). It is hypothesized that the increased levels of circulating cortisol following the disequilibrium of the HPA axis may lead to thymic involution as part of the fetal adaptive response in order to survive.

More recently, Mohamed et al. (2011) suggested that the thymus is smaller in patients with pre-eclampsia when compared to normal pregnancies. These authors performed a case-control study with 39 patients with pre-eclampsia and 70 healthy patients. In their study, the fetal thymus in patients with pre-eclampsia was reduced when compared to normal pregnancies, regardless of gestational age, fetal weight and use of corticosteroids. In a small subgroup, thymic hypoplasia preceded the development of pre-eclampsia,

suggesting the thymus as a potential marker to predict such condition prior to its onset. It remains to be investigated whether the hypoplastic thymus is a cause or a consequence of pre-eclampsia. Based on this premise, the present study aimed to investigate whether the assessment of the fetal thymus could be useful in pregnant women at high risk for pre-eclampsia, as is the case in patients with gestational hypertension. Different from other pathologies that cause thymic hypoplasia, pre-eclampsia does not present an obvious stimulus to justify the thymic involution through activation of the HPA axis. Thus, the mechanism by which thymic involution could occur in pre-eclampsia is still unknown. Studies assessing structural changes in fetal thymus upon obstetric pathologies that cause fetal stress describe the HPA axis as one of the possible factors to account for thymic hypoplasia. Future studies must assess whether such alterations are beneficial, helping the fetus to cope with *in-utero* pathologies, or harmful, causing sequelae in the long run (STEIBEL, 2011).

In our study, among 27 pregnant women followed up in this prospective cohort, there were no cases with diagnosis of pre-eclampsia, and the results obtained in the measurement of the fetal thymus by assessment of the transverse diameter and of the thymic-thoracic ratio have shown an excellent specificity, with no significant difference between control and gestational hypertension groups.

One of the positive aspects of our work is that it is a prospective cohort study, allowing the homogeneity between the study groups regarding gestational age, since this is an important factor for fetal thymus size (MUSILOVA et al., 2010)

Another positive factor is the employment of distinct methods for the assessment of fetal thymus size. In most of the previous studies, the authors assessed the thymus with only one or two methods. Our study is the only one that presents a detailed assessment with three different methods, allowing us to corroborate the studies that define the thymus perimeter as difficult to assess (GUTIÉRREZ et al., 2014).

In spite of the limited causality presented here, one of the potential applications of this method in pregnant women with gestational hypertension may be the prediction of pre-eclampsia. In this study we did not identify smaller thymic sizes, indicating that the development of pre-eclampsia may be an exception when the results are normal in comparison to those of the control group among the selected patients. The fitting of a reference curve for fetal thymus measurement in distinct assessed populations may be relevant information.

Table 1 – Comparison of different THYMUS measurements between groups

Variables	Gestational Hypertension Group n=27 Mean ± SD	Control Group n=13 Mean ± SD	P*
Thymus TD	23.4 ± 4.8	22.6 ± 3.4	0.626
Thymus P	71.4 ± 14.9	60.3 ± 6.7	0.002
TT-ratio	0.39 ± 0.11	0.38 ± 0.09	0.792

*Student's t test

Data presented in cm.

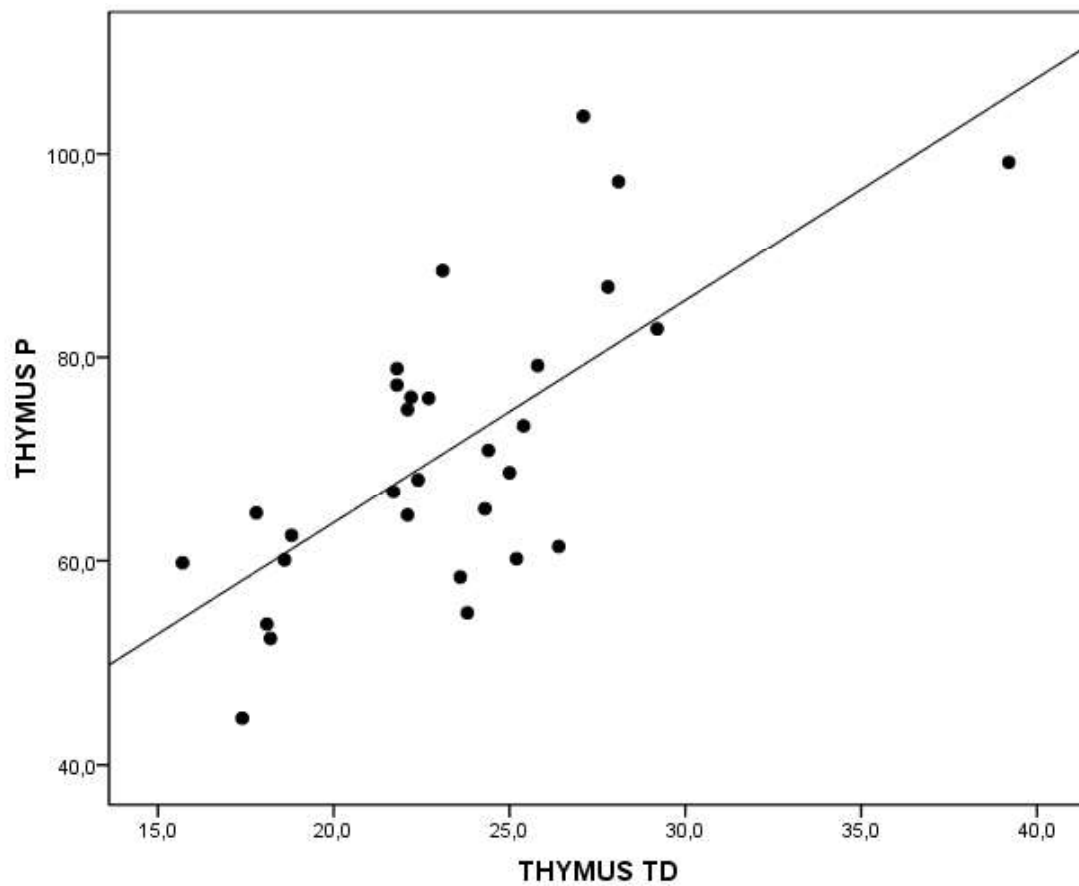


Figure I: Association between the measurements of Thymus TD and P in patients with gestational hypertension. Each circle in the graph is shown of an individual sample and the line demonstrates the linear relationship between the variables. As the line is increasing, it represents a direct association, that is, the higher the value of Thymus TD, the greater the value of P Thymus.

References

American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122:1122.

Chaoui R, Heling KS, Lopez AS, Thiel G, Karl K. The thymic-thoracic ratio in fetal heart defects: a simple way to identify fetuses at high risk for microdeletion 22q11. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Apr;37(4):397-403.

Cho JY et al. Diameter of the normal fetal thymus on ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007; 29:634-38.

Cromi A, Ghezzi F, Raffaelli R, Bergamini V, Siesto G, Bolis P. Ultrasonographic measurement of thymus size in IUGR fetuses: a marker of the fetal immunoendocrine response to malnutrition. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Apr;33(4):421-6.

Economides DL, Nicolaides KH, Linton EA, Perry LA, Chard T. Plasma cortisol and adrenocorticotropin in appropriate and small for gestational age fetuses. *Fetal Ther*. 1988;3(3):158-64.

Gutiérrez MM, Bravo Arribas C, Gámez-Alderete F, Fernández-Pacheco RP, Ortiz-Quintana L, De León-Luis J. Evaluación ecográfica Del timo fetal. *Ginecol Obstet Mex*. 2014 Jan;82(1):43-9.

Mohamed N, Eviston DP, Quinton AE, Benzie RJ, Kirby AC, Peek MJ, Nanan RK. Smaller fetal thymuses in pre-eclampsia: a prospective cross-sectional study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Apr;37(4):410-5.

Musilova I, Hornychova H, Kostal M, Jacobsson B, Kacerovsky M. Ultrasound measurement of the transverse diameter of the fetal thymus in pregnancies complicated by the preterm prelabor rupture of membranes. *J Clin Ultrasound*. 2013 Jun;41(5):283-9. doi: 10.1002/jcu.22027.

Steibel G. Alterações do timo fetal secundárias ao uso de corticoide para maturação pulmonar. Tese de doutorado. PUCRS. 2011. 60p.

Zalel Y, Gamzu R, Mashiach S, Achiron R. The development of the fetal thymus: an in utero sonographic evaluation. Prenat Diagn. 2002 Feb;22(2):114-7.

4. Considerações finais

Casos de hipertensão gestacional apresentam medidas de timo pelo método de aferição do diâmetro transverso e da razão timo-tórax semelhantes ao do grupo controle.

A medida do perímetro do timo fetal é de questionável confiabilidade e reprodutibilidade face a dificuldade técnica maior em relação aos outros dois métodos, presumivelmente requerendo uma maior curva de aprendizagem o que seria inviável para a sua implementação na prática clínica.

Com base no exposto, apesar da limitada casuística aqui apresentada, os nossos resultados acenam para mais uma possível aplicabilidade do método. Em gestantes com hipertensão, a utilização adicional desta ferramenta pode auxiliar na predição da pré-eclâmpsia. Em nosso estudo não se identificaram timos de tamanho reduzido sinalizando para a possibilidade de exceção o desenvolvimento de pré-eclâmpsia frente a um resultado normal, comparado aos resultados do grupo controle, nas pacientes selecionadas. A realização de uma curva de normalidade da medida do timo fetal pode ser uma informação relevante frente a diferentes populações avaliadas.

5. Anexos

5.1 ANEXO A – Figuras

Figura I: Timo fetal

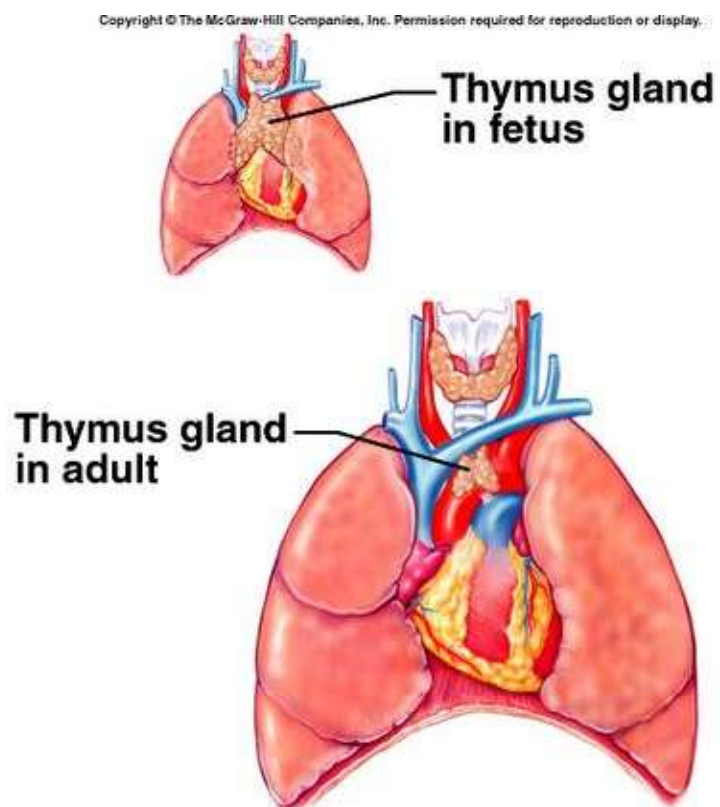


Figura III: Razão Timo-Tórax



Figura IV: Perímetro do Timo



Figura V: Diâmetro transverso do Timo



Figura VI: Razão Timo-Tórax

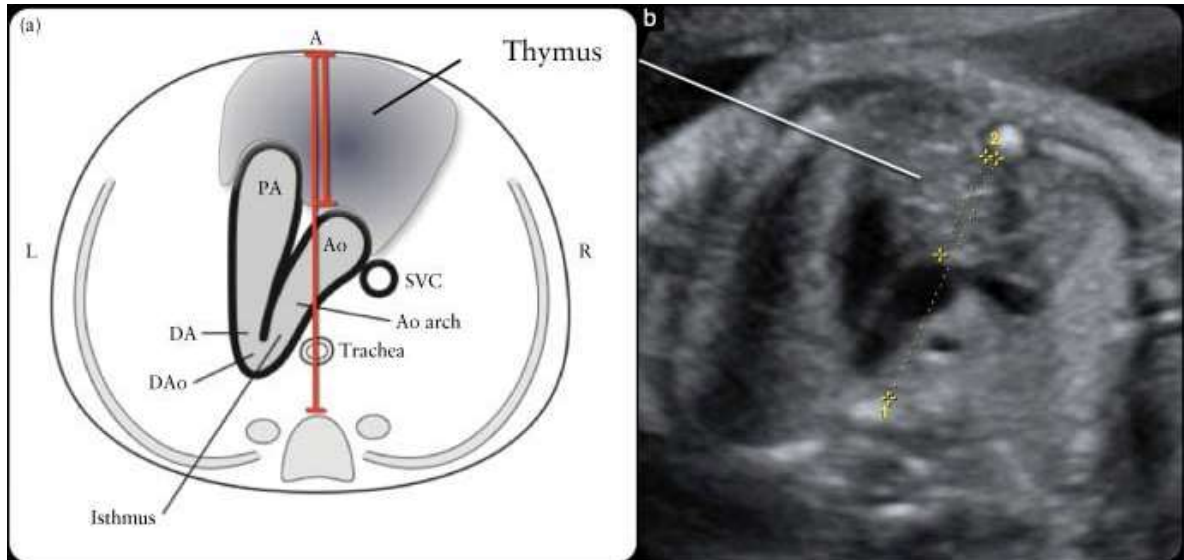
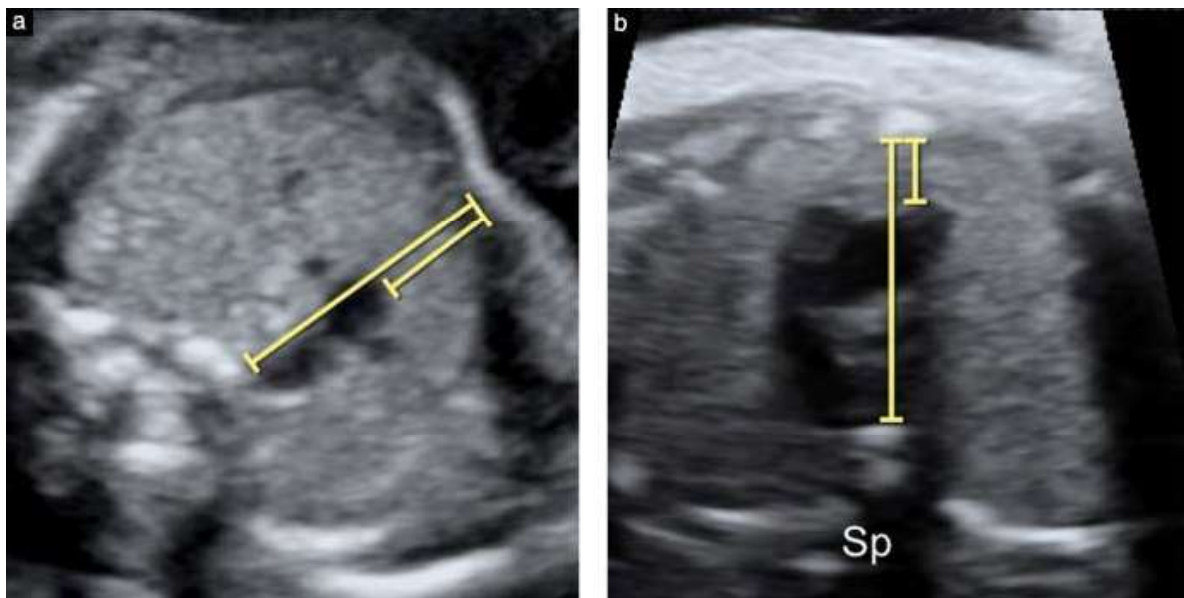


Figura VII: Razão Timo-Tórax



5.2 ANEXO B - Parecer do Comitê de Ética da UFCSPA

Parecer Consubstanciado de Projeto de Pesquisa

Parecer Consubstanciado de Projeto de Pesquisa																			
Título do Projeto: Avaliação do diâmetro transverso, circunferência do tórax fetal e relação tórax por meio da ultrassonografia e sua aplicabilidade no diagnóstico da pré-eclâmpsia																			
Pesquisador Responsável Patricia El Beilune Parecer 1836/12																			
Data da Versão 15/06/2012	Cadastro 032/12																		
Data do Parecer 27/09/2012																			
Grupo e Área Temática	Classificação utilizada pela CONEP																		
Objetivos do Projeto																			
<ul style="list-style-type: none"> - Avaliar o tórax fetal de gestantes com hipertensão arterial entre 28 e 34 semanas - Subdividir os achados obtidos da mensuração do tórax de acordo com o diagnóstico de pré-eclâmpsia e hipertensão crônica - Comparar três métodos de análise da avaliação do tórax fetal (perímetro, diâmetro transverso e a razão tórax). 																			
Sumário do Projeto																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Itens Metodológicos e Éticos</th> <th>Situação</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Título</td> <td>Adequado</td> </tr> <tr> <td>Autores</td> <td>Adequados</td> </tr> <tr> <td>Local de Origem na Instituição</td> <td>Adequado</td> </tr> <tr> <td>Projeto elaborado por patrocinador</td> <td>Não</td> </tr> <tr> <td>Aprovação no país de origem</td> <td>Não necessária</td> </tr> <tr> <td>Local de Realização</td> <td>Outro (citar no comentário)</td> </tr> <tr> <td>Outras instituições envolvidas</td> <td>Sim</td> </tr> <tr> <td>Condições para realização</td> <td>Adequadas</td> </tr> </tbody> </table> <p>Comentários sobre os itens de identificação Realização no Serviço de Medicina Fetal do Hospital Materno-infantil Presidente Vargas</p>		Itens Metodológicos e Éticos	Situação	Título	Adequado	Autores	Adequados	Local de Origem na Instituição	Adequado	Projeto elaborado por patrocinador	Não	Aprovação no país de origem	Não necessária	Local de Realização	Outro (citar no comentário)	Outras instituições envolvidas	Sim	Condições para realização	Adequadas
Itens Metodológicos e Éticos	Situação																		
Título	Adequado																		
Autores	Adequados																		
Local de Origem na Instituição	Adequado																		
Projeto elaborado por patrocinador	Não																		
Aprovação no país de origem	Não necessária																		
Local de Realização	Outro (citar no comentário)																		
Outras instituições envolvidas	Sim																		
Condições para realização	Adequadas																		
Introdução	Adequada																		
Objetivos	Adequados																		
Pacientes e Métodos																			
Delimitação	Adequado																		
Tamanho de amostra	Total 50 Local 50																		
Cálculo do tamanho da amostra	Adequado																		
Participantes pertencentes a grupos especiais	Gestantes																		
Seleção equitativa dos indivíduos participantes	Adequada																		
Critérios de inclusão e exclusão	Adequados																		
Relação risco-benefício	Não se aplica																		
Uso de placebo	Não utiliza																		
Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Não utiliza																		
Monitoramento da segurança e dados	Adequado																		
Avaliação dos dados	Adequada - quantitativa																		
Privacidade e confidencialidade	Adequada																		
Termo de Consentimento	Adequado																		
Adequação as Normas e Diretrizes	Sim																		
Comentários sobre os itens de Pacientes e Métodos																			
Cronograma	Adequado																		
Data de início prevista	07/2012																		
Data de término prevista	12/2015																		
Orçamento	Adequado																		

Fonte de financiamento externa Não

Comentários sobre o Cronograma e o Orçamento

Referências Bibliográficas Adequadas

Comentários sobre as Referências Bibliográficas

Recomendação

Aprovar

Comentários Gerais sobre o Projeto

