

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

WELLINGTON DE PAULA MARTINS

ULTRA-SONOGRAFIA TRIDIMENSIONAL PARA ANÁLISE DE VOLUME
ENDOMETRIAL DE PACIENTES SUBMETIDAS À FERTILIZAÇÃO *IN VITRO* UMA
SEMANA APÓS A TRANSFERÊNCIA DE EMBRIÕES

Ribeirão Preto

2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

WELLINGTON DE PAULA MARTINS

Ultra-sonografia tridimensional para análise de volume endometrial de pacientes submetidas à fertilização *in vitro* uma semana após a transferência de embriões

Dissertação de Mestrado apresentada no curso de Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Tocoginecologia

Área de Concentração: Tocoginecologia
Orientador: Professor Doutor Rui Alberto Ferriani

Ribeirão Preto

2006

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Martins, Wellington de Paula

Ultra-sonografia tridimensional para análise de volume endometrial de pacientes submetidas à fertilização *in vitro* uma semana após a transferência de embriões. RIBEIRÃO PRETO, 2006.

109.p:il;30cm

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – Área de concentração: Tocoginecologia.

Orientador: Ferriani, Rui Alberto

1. Endométrio, 2. Fertilização *in vitro*, 3. Reprodução assistida, 3. Ultra-sonografia

FOLHA DE APROVAÇÃO

Wellington de Paula Martins

Ultra-sonografia tridimensional para análise de volume endometrial de pacientes submetidas à fertilização *in vitro* uma semana após a transferência de embriões

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de mestre.
Área de Concentração: Tocoginecologia

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof (a). Dr (a).: _____

Instituição _____ Assinatura _____

Prof (a). Dr (a).: _____

Instituição _____ Assinatura _____

Prof (a). Dr (a).: _____

Instituição _____ Assinatura _____

DEDICATÓRIAS

Dedico este trabalho ao caminho.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, pela sabedoria.

Ao meu pai, pelo incentivo (enquanto vivo).

A minha filha, pela alegria.

À minha avó, pela disposição.

A toda minha família, pela confiança.

Ao Prof. Dr. Rui Alberto Ferriani, pelo ensinamento.

Ao Prof. Dr. Francisco Mauad Filho, por ser pai.

À Prof^a. Dr^a. Rosana Maria dos Reis, pela força.

À Carolina, pela intensidade.

A todos do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia e da EURP, pela amizade.

Epígrafe

“...deve se ter idéia a respeito do uso adequado das coisas. Assim, com relação ao alimento e à roupa, não se deve pensar em relação ao conforto e prazer, mas sim, em termos da necessidade do corpo. A roupa é necessária para proteger dos extremos do calor e do frio; o alimento é necessário para a nutrição.”

Siddharta Gautama

RESUMO

Martins, W. P. Ultra-sonografia tridimensional para análise de volume endometrial de pacientes submetidas à fertilização *in vitro* uma semana após a transferência de embriões. 2006. 109 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

Objetivo: Determinar se, uma semana após a transferência de embrião (TE), a medida da espessura ou volume endometrial através da ultra-sonografia tridimensional (US3D) pode prever gravidez.

Métodos: A espessura e o volume endometrial foram medidos de 40 pacientes, uma semana após a TE. O volume endometrial foi obtido pelo *software* VOCAL™. Estes resultados foram comparados com o teste de detecção da fração beta da gonadotrofina coriônica humana (β -hCG) no soro, executado uma semana após.

Resultados: Uma diferença significativa entre os dois grupos foi notada tanto para a espessura quanto para o volume endometrial: grávida (n=18): 11,15 \pm 2,75mm; 6,49 \pm 1,97mL, não grávida (n=22): 9,77 \pm 1,85mm; 3,40 \pm 1,11mL (média \pm desvio padrão). A análise da curva ROC (*receiver operating characteristic*) mostrou que o melhor ponto de corte para a espessura endometrial foi de 10,3 mL (sensibilidade de 72,2% e especificidade de 77,3%) e para o volume endometrial foi de 3,48 mL (sensibilidade de 100% e especificidade de 68,2%). A área sob a curva ROC foi significativamente mais alta (p= 0,027) para o volume de endometrial. Nenhuma gravidez foi encontrada em mulheres que tiveram um volume de endometrial abaixo de 3,8mL (15 pacientes) ou espessura abaixo de 7,9mm (3 pacientes).

Conclusões: O volume e a espessura endometrial uma semana após a TE são significativamente maiores em mulheres grávidas, e esta diferença foi mais evidente para o volume de endometrial. É provável que esta diferença ocorra devido ao ingurgitamento endometrial que ocorre no período próximo à implantação.

Unitermos: endométrio, fertilização *in vitro*, reprodução assistida, ultra-sonografia.

ABSTRACT

Martins, W. P. Endometrial volume and thickness evaluated by three dimensional ultrasound one week after embryo transfer. 2006. 109 p. Dissertation (Master's degree) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

Objective: Determine if, one week after embryo transfer (ET), the measurement of endometrial volume or thickness by three-dimensional ultrasonography (3DUS) is able to predict pregnancy.

Methods: Endometrial volume and thickness were measured in 40 patients one week after ET. The endometrial volume was obtained by the VOCAL™-software. Endometrial thickness was measured from central part of endometrium. These results were compared to the detection of serum beta portion of human chorionic gonadotropin (β -hCG) one week after.

Results: A significant difference between the two groups was found in endometrial volume and thickness, respectively; pregnant (n=18): 6.49 ± 1.97 mL; 11.15 ± 2.75 mm, not pregnant (n=22): 3.40 ± 1.11 mL; 9.77 ± 1.85 mm (mean \pm standard deviation). The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis shows that the best cutoff was endometrial volume of 3.48mL: sensitivity of 100% and a specificity of 68.2% and endometrial thickness of 10.3 mL: sensitivity of 72.2% and specificity of 77.3%. The area under the ROC curve was significant higher (p = 0.027) to the endometrial volume. No pregnancy was achieved in women who had an endometrial volume < 3.8mL (15 patients) or thickness < 7.9mm (3 patients).

Conclusions: The endometrial volume and thickness one week after ET were significant higher in pregnant women, and this difference was more evident in endometrial volume. It is possible that this difference occurred due to an endometrial engorgement caused by implantation.

Keywords: assisted reproduction, endometrium, in vitro fertilization, ultrasonography.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1.1** Uso do VOCAL® para determinar o volume endometrial (medida de volume de órgãos e tecidos irregulares). 21
- Figura 1.2:** Análise multi-planar de um ovário com hiperestimulo controlado e o modo renderização de superfície (melhor entendimento da irregularidade dos folículos e de sua disposição espacial). 25
- Figura 2.1:** Coeficientes de correlação intra-classe e inter-classe entre os diferentes passos de rotação. 42
- Figura 3.1** Modelo de endométrio feito de uma porção de peito de frango - 1. Fígado bovino contendo o modelo de endométrio - 2. 54
- Figura 3.2** Apresentação multi-planar do modelo experimental: fígado bovino na periferia e peito de frango na região central - 1; e de um útero: miométrio na periferia e endométrio na região central – 2. 55
- Figura 3.3** Coeficientes de correlação (r de Pearson) obtidos entre as médias das medidas de volume pela US3D do observador 1 e 2 e o volume “real”. 58
- Figura 4.1** Comparação das curves ROC para as medidas da espessura e volume endometrial uma semana após a TE e a presença de gravidez. 74

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 Média e desvio padrão da média (DPM) para os valores obtidos para o volume endometrial pelos dois observadores e pelos diferentes graus de rotação.	41
Tabela 3.1 Resultados das medidas de volume obtidos pelo deslocamento de água (volume “real”) e pela US3D por cada observador para os sete modelos de endométrio.	57
Tabela 4.1 Valores basais para os dois grupos (grávidas <i>versus</i> não grávidas).	70
Tabela 4.2 Espessura e volume endometrial uma semana após a TE	72
Tabela 4.3 Sensibilidade e especificidade da medida da espessura e do volume endometrial uma semana após a TE para prever gravidez.	73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D - tridimensional

aGnRH - análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas

CCI – coeficiente de correlação intra-classe

FI – flow index

FIV – Fertilização *in vitro*

FSH – hormônio estimulador de folículos

GnRH - hormônio liberador de gonadotrofinas

LH - hormônio luteinizante

hCG – gonadotrofina coriônica humana

IMC – índice de massa corporal

MPF – músculo de peito de frango

ROC - *receiver-operating characteristics*

SHO – síndrome de hiperestimulação ovariana

TE – transferência de embriões

US3D – ultra-sonografia tridimensional

USG – ultra-sonografia

VFI - vascularization flow index

VI – vascularization index

VOCAL® - *virtual organ computer aided analysis*

SUMÁRIO

1	Revisão bibliográfica:	14
1.1	Resumo	15
1.2	Abstract	16
1.3	Ultra-sonografia tridimensional e reprodução assistida.	17
1.4	Referências	29
2	A reprodutibilidade da medida do volume endometrial	33
2.1	Resumo	34
2.2	Abstract	35
2.3	A reprodutibilidade da medida do volume endometrial através do VOCAL – a importância do passo de rotação.	36
2.4	Referências	46
3	A validade da ultra-sonografia tridimensional na medida do volume de tecidos.	50
3.1	Resumo	51
3.2	Abstract	52
3.3	A validade e reprodutibilidade da medida do volume de tecidos pela ultra-sonografia tri-dimensional.	53
3.4	Referências	62
4	Manuscrito	65
4.1	Resumo	66
4.2	Abstract	67
4.3	Ultra-sonografia tridimensional para análise de volume endometrial de pacientes submetidas à fertilização <i>in vitro</i> uma semana após a transferência de embriões.	68
4.4	Referências	77
5	Hipóteses	80
6	Anexos	81

1- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Aceito para publicação: FEMINA

1.1 RESUMO

A ultra-sonografia é essencial para a condução de casos que irão ser submetidos aos tratamentos de reprodução assistida. Apesar de inúmeras pesquisas, não se mostrou capaz de prever o sucesso do procedimento e apenas a medida da espessura endometrial tem algum valor prognóstico. Com a introdução da ultra-sonografia tridimensional, cresceu o interesse no assunto, na esperança que a possibilidade de melhor avaliação espacial dos tecidos e da vascularização pudesse melhorar nossa habilidade de prever a resposta à estimulação ovariana ou determinar a receptividade do meio endometrial. Objetivamos nesta revisão apresentar os resultados dos trabalhos envolvendo a ultra-sonografia tridimensional e a reprodução assistida, e suas possíveis aplicações nestes procedimentos.

Unitermos: Doppler, reprodução assistida, ultra-sonografia.

1.2 ABSTRACT

Ultrasonography is essential to guide the cases that will be submitted to assisted reproduction. In spite of the great amount of researchs, it is not able to predict the sucess of the treatment and only the endometrial thickness has some prognostic value. With the introduction of three-dimensional ultrasound, there was a new curiosity incoming, in the expectancy that the possibility of volume assessment of tissues and its vascularization could improve our ability to determine endometrial receptivity or to predict the patient response to ovarian stimulation. In this review we intend to present the results of researchs about three-dimensional ultrasound and assisted reproduction as well as its possible clinical applications.

Keywords: assisted reproduction, Doppler, ultrasonography.

1.3 ULTRA-SONOGRAFIA TRIDIMENSIONAL E REPRODUÇÃO ASSISTIDA

THREE-DIMENSIONAL ULTRASONOGRAPHY AND ASSISTED REPRODUCTION

Introdução

A ultra-sonografia (USG) é essencial para a condução de casos que irão ser submetidos aos tratamentos de reprodução assistida. Tem utilidade para a monitoração da resposta à indução da ovulação, para aspiração transvaginal de óocitos e para posterior transferência transcervical de embriões para a cavidade uterina. Um grande número de trabalhos utilizando a USG convencional foi realizado tendo como alvo melhorar o sucesso das taxas de gestação nos ciclos de fertilização in vitro (FIV), com aplicação nas diferentes etapas do processo, como avaliação da supressão ovariana prévia a estimulação, avaliação da resposta ovulatória ovariana, avaliação endometrial, avaliação da vascularização uterina e ovariana e a orientação para transferência embrionária. Entretanto, a USG convencional não se mostrou capaz de prever o sucesso do procedimento e apenas a medida da espessura endometrial tem algum valor prognóstico. Desta forma, a USG vem sendo utilizada principalmente para monitoração de todo o processo da FIV e transferência de embriões, e menos para definir prognóstico.

Com a introdução da ultra-sonografia tridimensional (US3D), cresceu o interesse no assunto, na esperança que a possibilidade de melhor avaliação espacial dos tecidos e da vascularização pudesse melhorar nossa habilidade de prever a resposta à estimulação ovariana ou determinar a receptividade do meio endometrial. Nos últimos anos, várias publicações a respeito foram realizadas, enfocando as várias etapas da reprodução assistida, e apresentando resultados animadores. Objetivamos nesta revisão apresentar criticamente

os trabalhos envolvendo US3D e a Reprodução Assistida, e suas possíveis aplicações nestes procedimentos.

Confirmação da supressão do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano

O primeiro passo de muitos procedimentos de reprodução assistida, anterior à estimulação ovariana, é a supressão deste eixo através do uso de análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas (aGnRH). Esta etapa visa prevenir o recrutamento precoce de folículos e o pico espontâneo de liberação do hormônio luteinizante (luteinizing hormone – LH), que são prejudiciais ao sucesso do ciclo. Torna-se então essencial que se avalie se a supressão do eixo foi adequada antes do início da indução da ovulação, o que é realizado através da combinação dos níveis séricos de estradiol, da avaliação ecográfica da espessura do endométrio (menor que cinco milímetros) e da ausência de estimulação ovariana (nenhum folículo maior que nove milímetros de diâmetro médio).

Em 2000, Yaman *et al.* publicaram o resultado do estudo do papel da avaliação volumétrica do endométrio, pela US3D, para prever a supressão do eixo em 46 mulheres que foram submetidas a FIV. Usando a curva receiver-operating characteristics (ROC) reportaram uma supressão adequada do eixo com 100% de sensibilidade e 93,2% de especificidade com o volume endometrial abaixo de 1,9 cm³ e níveis séricos de estradiol abaixo de 80pg/mL. Já quando utilizado o mesmo volume endometrial, mas utilizando-se como corte o estradiol com valores abaixo de 60pg/mL houve queda tanto na sensibilidade (95,2%) quanto na especificidade (75,0%). Entretanto, apesar de oferecerem uma nova ferramenta para a confirmação da supressão do eixo, a avaliação do volume não se mostrou melhor que a ultra-sonografia convencional para avaliação da espessura endometrial. Child *et al.*, em 2002, demonstraram o resultado obtido na supressão do eixo em 144 mulheres que foram

submetidas a 164 ciclos de FIV, mostrando que a avaliação do volume endometrial foi superior à avaliação da espessura endometrial nas mulheres que apresentavam níveis séricos de estradiol acima de 200 pmol/L.

Schild *et al.*, em 2000, sugerem que a US3D possa ser útil em uma melhor avaliação da supressão hipofisária após o uso de agonistas do GnRH, que se refletiria em melhores taxas de gravidez e poderia assim ser utilizado em fator prognóstico de gestação. A taxa de gravidez foi de 20% (15/75) por ciclo e 23.8% (15/63) por embrião transferido. Neste estudo o resultado da FIV não variou significativamente com a idade da paciente, índice de massa corporal, causa da infertilidade, número de FIV anteriores, dose total de FSH, concentração sérica de estradiol, número de oócitos aspirados ou fertilizados, concentração do esperma, e número médio de embriões transferidos. Entretanto todas as medidas de fluxo tridimensionais (VI – vascularization index, FI – flow index e VFI - vascularization flow index, que são calculados a partir de histogramas de US3D e estudo Doppler colorido) realizadas antes do início da indução da ovulação, na região endometrial e sub-endometrial (definida arbitrariamente neste estudo como a região de 5 mm de espessura localizada na transição entre endométrio e miométrio) mostraram-se significativamente mais baixas nas pacientes que engravidaram posteriormente. Estes achados sugerem que pode ter havido uma supressão mais adequada do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal nestas pacientes, mas há necessidade de outros estudos para comprovação científica.

Desta forma, quanto à avaliação da supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, pouco foi feito até o momento utilizando-se a análise do fluxo endometrial e sub-endometrial, tendo os estudos se restringido apenas às medidas de volume, com poucas contribuições além daquelas obtidas com a análise convencional de espessura endometrial. Apenas um estudo mostrou melhores taxas de gestação em pacientes com fluxo sub-endometrial mais

baixo no dia do início da indução da ovulação (Schild *et al.*, 2000) e mais dados são necessários para uma eventual extrapolação clínica.

Receptividade endometrial

A chance de ocorrer implantação não depende somente do estágio e da qualidade do embrião, mas também do endométrio. A importância da receptividade endometrial no processo mantém-se incerta, mas é um dos principais fatores para o sucesso do procedimento, o que é evidenciado pelo fato da implantação quase não ocorrer em endométrios com menos de seis milímetros de espessura (Friedler *et al.*, 1996). Entretanto a taxa de gravidez não aumenta proporcionalmente com a espessura do endométrio, limitando o método. Estudos com US3D têm sido realizados comparando o volume endometrial (que pode ser obtido com a ajuda de softwares como o VOCAL® demonstrado na Figura 1.1) e sua vascularização com as medidas convencionais de espessura endometrial e estudo Doppler dos vasos uterinos.

Schild *et al.*, em 1999, compararam a espessura endometrial com o volume endometrial no dia da captação de oócitos em 47 ciclos de FIV. Não houve diferença significativa entre as mulheres que engravidaram e as que não engravidaram, tanto na espessura do endométrio ($10,8 \pm 2,3$ mm versus $11,8 \pm 3,4$ mm (média \pm desvio padrão)) quanto no seu volume ($4,9 \pm 2,2$ cm³ versus $5,8 \pm 3,4$ cm³). Além disso, a espessura e volume endometrial variaram amplamente, tanto no grupo de mulheres que engravidaram (6,9 mm - 16,0 mm), quanto no grupo das que não engravidaram (6,5 - 21,1 mm), o que não justificaria o uso do método como preditor de chance de gravidez. Raga *et al.*, em 1999, mostraram que no dia da transferência de embriões, em um estudo envolvendo 72 mulheres que foram submetidas a

FIV e US3D, o grupo de mulheres com volume endometrial inferior a 2 cm^3 teve menos sucesso de gestação e que nenhuma mulher com volume endometrial menor que 1 cm^3 conseguiu engravidar. Em 2000, Yaman *et al.*, publicaram resultados semelhantes aos de Schild *et al.*, estudando 65 mulheres no dia da administração da gonadotrofina coriônica humana (hCG), das quais 21 engravidaram, mas notaram que um volume mínimo de $2,5 \text{ cm}^3$ favorecia o sucesso do procedimento e concluíram que as medidas tridimensionais têm um valor preditivo melhor que a USG convencional.

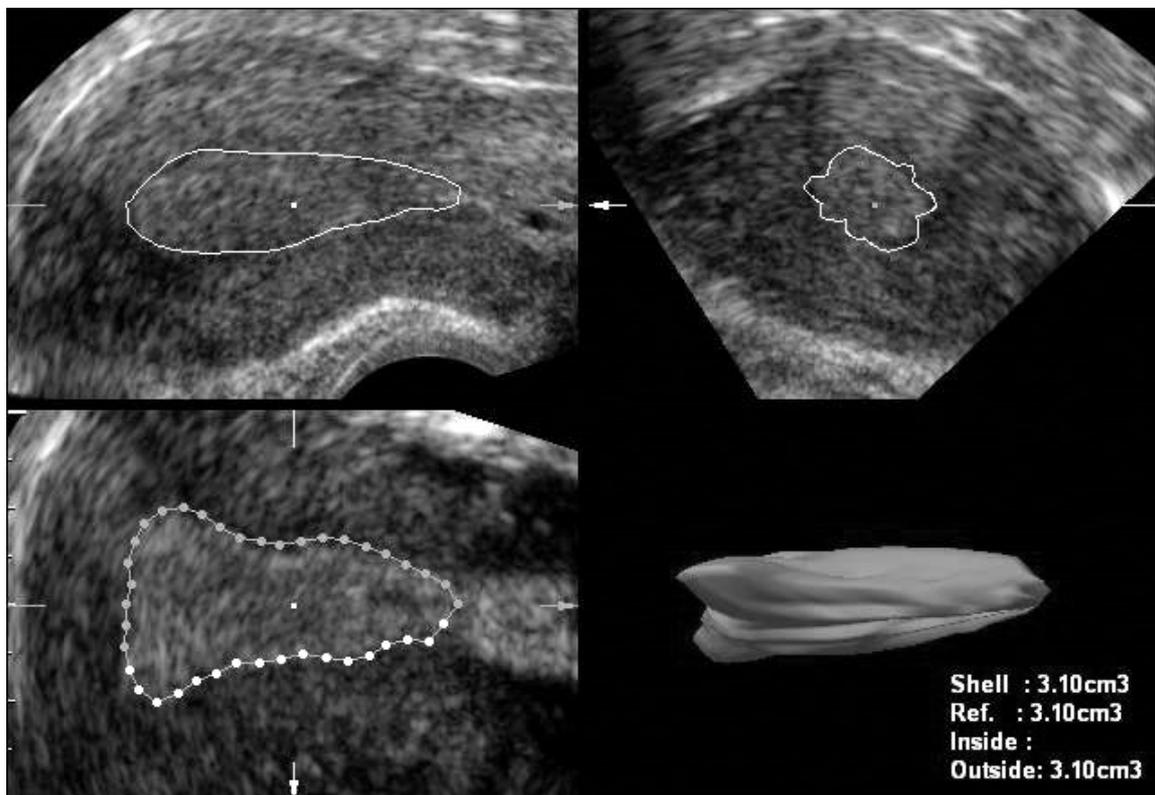


Figura 1.1: Uso do VOCAL® para determinar o volume endometrial (medida de volume de órgãos e tecidos irregulares).

Kupesic *et al.*, em 2001, avaliaram 89 pacientes que realizaram FIV sendo avaliados a espessura, volume endometrial e morfologia endometrial e a perfusão sub-endometrial no dia da transferência de embriões. Notou-se diferença entre o grupo de mulheres que engravidaram e as que não, apenas no índice de resistência mais baixo obtido de vasos da região sub-endometrial obtido pela USG clássica associada ao Doppler colorido (índice de resistência = 0.53 ± 0.04 versus 0.64 ± 0.04 , grávidas versus não grávidas respectivamente), e por aumento do índice de fluxo (FI) desta mesma região (13.2 ± 2.2 versus 11.9 ± 2.4). A avaliação tridimensional do fluxo da região sub-endometrial em 54 ciclos de FIV no dia da administração do hCG, a partir da curva ROC, mostrou que o VFI é o melhor preditor de meio endometrial favorável quando acima de 0,24, com sensibilidade de 83,3% e especificidade de 88,9%, valor preditivo positivo de 93,8% e valor preditivo negativo de 72,7% (superando as análises de VI, FI e volume endometrial) (Wu *et al.*, 2003).

Assim, a US3D parece fornecer informações importantes sobre a vascularização endometrial, que associadas às medidas do volume endometrial, podem ter aplicações relevantes sobre a avaliação da receptividade endometrial. Uma menor chance de engravidar, estimada pela US3D, poderia indicar um congelamento de embriões no ciclo atual com posterior transferência em ciclos com endométrios mais favoráveis. Outra possibilidade seria considerar o fluxo sub-endometrial para ajustar a dose ou duração da estimulação ovariana, ou tentar aumentar esta perfusão com o uso concomitante de drogas, como ácido acetil-salicílico, gliceril trinitrato e citrato de sildenafil, avaliando a eficácia destas drogas para aumentar o fluxo endometrial e subendometrial e as taxas de gestação. Tais dados necessitam estudos prospectivos para sua eventual aplicação.

Avaliação da reserva ovariana

A duração e a dose da indução da ovulação com gonadotrofinas depende da resposta individual da paciente e pode ser ajustada pela avaliação ecográfica do desenvolvimento dos folículos e dos níveis séricos de estradiol. Predizer a reserva ovariana é importante para escolher a dose inicial de FSH, tanto para evitar um crescimento de um grande número de folículos (que em casos mais graves pode levar à síndrome de hiperestimulação ovariana - SHO) quanto a uma falha na indução, que pode ocorrer quando baixas doses são usadas em pacientes com baixa reserva. O padrão comumente utilizado é a avaliação do FSH durante a fase folicular inicial (2^o a 4^o dia do ciclo) e a relação com a idade da paciente, que apresenta resultados não muito satisfatórios (Bancsi *et al.*, 2003), então a possibilidade de prever a resposta ovariana tem atraído atenção de vários pesquisadores, pois a dose ideal de FSH reduz os custos e evita a SHO. Vários marcadores potenciais têm sido estudados, como testes de estimulação com clomifeno (Jain *et al.*, 2004), dosagens de inibina (Erdem *et al.*, 2004), de fator inibidor muleriano (van Rooij *et al.*, 2002) e estimativas ultra-sonográficas do volume ovariano (Wallace & Kelsey, 2004), número de folículos antrais (Pellicer *et al.*, 1998) e vascularização ovariana (Jarvela *et al.*, 2003).

Pellicer *et al.*, em 1998, publicaram o primeiro artigo que relacionou o uso da US3D com a avaliação de reserva ovariana, comparando 10 pacientes com má resposta à indução da ovulação com menos de 35 anos de idade e níveis séricos normais de FSH, com 8 pacientes com resposta normal (demostrado pela ultra-sonografia tri-dimensional na figura 1.2), como grupo controle, à indução da ovulação no terceiro dia de um ciclo de FIV. As pacientes com má resposta apresentavam níveis séricos de FSH mais elevados, embora normais, que as pacientes do grupo controle, menor número de folículos recrutáveis (definidos neste trabalho como folículos com diâmetro médio de 2 a 5 mm), e menor

número de folículos antrais. Pohl *et al.*, em 2000, utilizando a US3D observaram em 113 pacientes após 19 dias de uso de aGnRH o número e o tamanho dos folículos antrais. Foi demonstrado que as mulheres que apresentavam um maior número de folículos entre 5 e 10 mm de diâmetro na fase de supressão pré-estimulação ovariana, obtiveram um maior número de folículos aspirados e tiveram taxa mais alta de gestação. Notou-se também que o número destes folículos caía progressivamente com a idade, e que as pacientes que apresentavam folículos com 11 mm de diâmetro ou mais nesta fase, tiveram uma taxa de cancelamento de ciclo mais alta devido a má resposta. Dumesic *et al.*, em 2001, também observaram, estudando 25 mulheres com ciclos ovulatórios, que a contagem do número de folículos antrais no início da fase folicular relaciona-se com uma resposta mais elevada à indução com FSH, e também se correlaciona a níveis mais elevados de androstenediona e a níveis séricos menos elevados de insulina após o teste de tolerância oral à glicose (75g). Observaram também que os níveis séricos de FSH, LH, inibina A e B, testosterona, DHEAS, estradiol e volume uterino não se correlacionaram com a resposta à indução da ovulação.

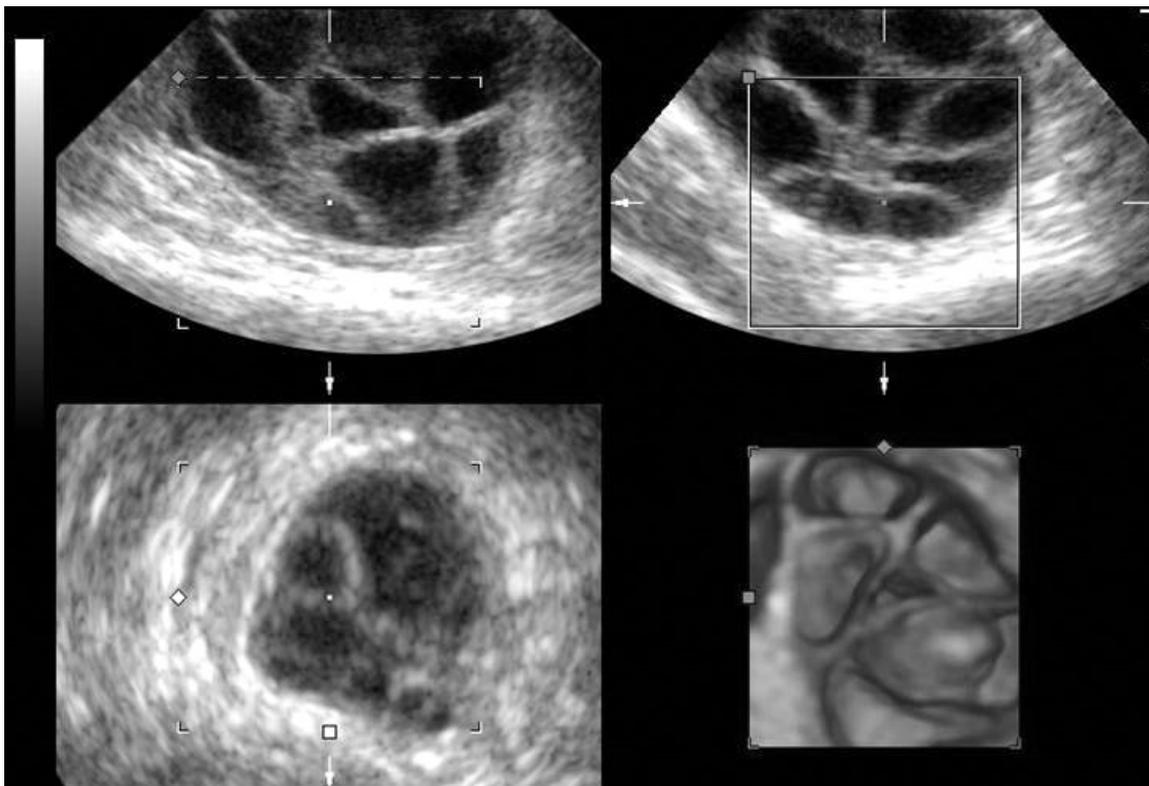


Figura 1.2: Análise multi-planar de um ovário com hiperestimulo controlado e o modo renderização de superfície (melhor entendimento da irregularidade dos folículos e de sua disposição espacial).

Kupesic *et al.*, em 2002, observaram 56 pacientes sem patologias ovarianas e em seu primeiro ciclo de FIV, e realizaram US3D após a supressão do eixo utilizando o esquema longo de aGnRH. O número total de folículos antrais teve melhor correlação com sucesso da FIV, seguido pelo FI do estroma ovariano, pico de estradiol no dia da administração do hCG, volume ovariano, área do estroma e idade. Correlacionando estes dados, tiveram um valor preditivo positivo de 50% (11/22) e um valor preditivo negativo de 85% (29/34) para gravidez (β HCG > 100UI). Já em 2003, também Kupesic *et al.*, estudando 56 mulheres com idade entre 22 a 43 anos e níveis séricos basais normais de FSH que iriam submeter-se

ao primeiro ciclo de FIV, mostraram que, conforme a idade aumenta, há diminuição significativa no volume ovariano, no número de folículos e na vascularização do estroma. Além disto notaram que para grupos de mesma idade, quanto maior o número de folículos antrais, o volume ovariano e a vascularização estromal, maior foi o número de folículos aspirados e maiores as taxas de gestação. Jarvela *et al.*, em 2003, estudando 45 mulheres divididas em 2 grupos (baixa reserva =12 e reserva normal =33) mostraram que o número de folículos aspirados correlacionou-se com o número de folículos antrais e com o volume ovariano observados no primeiro exame, mas não com o VI, FI, VFI ou com a ecogenicidade do ovário. Entretanto foi observado, após a estimulação com gonadotrofinas, um aumento no VI, FI e no VFI nas pacientes com reserva normal, mas não nas pacientes com baixa reserva, e estes valores relacionavam-se isoladamente com o número de folículos aspirados.

A análise Doppler 3D também se mostra eficaz para predizer qual paciente tem mais probabilidade de desenvolver uma resposta exagerada à indução com gonadotrofinas. Pan *et al.*, em 2003, estudando 58 pacientes que foram submetidas a FIV e separadas em 2 grupos: resposta aumentada (23 pacientes, com pico de estradiol maior que 3000 pg/dL ou 15 ou mais óocitos aspirados) e resposta normal (as demais 35 pacientes). No dia da administração do hCG as pacientes foram submetidas a dosagem sérica de estradiol, medida do volume ovariano e análise Doppler 3D dos ovários (fluxo estromal ovariano). O VFI, FI e VI foram significativamente maiores no grupo de pacientes com resposta aumentada (1,18 +/- 0,60, 50,23 +/- 2,81 e 2,27 +/- 1,08, respectivamente) que no grupo de pacientes com resposta normal (0,63 +/- 0,61, 43,19 +/- 7,81 e 1,25 +/- 1,18, respectivamente).

O inverso também se mostra verdadeiro, pois as pacientes com má resposta apresentam vascularização reduzida ao estudo Doppler 3D. Em outro estudo, os mesmos autores analisaram 40 pacientes submetidas a FIV, dividindo-as em 2 grupos: más respondedoras (pico de estradiol < 600pg/dL ou menos de 3 folículos aspirados, com 17 pacientes) e resposta normal (as outras 23 pacientes) (Pan *et al.*, 2004). Comparado ao grupo de más respondedoras, o grupo controle apresentou maior número de folículos aspirados, de embriões transferidos, e melhores taxas de gestação. Os VI, FI e VFI foram significativamente mais baixos no grupo de más respondedoras (0.13 +/- 0.11, 30.89 +/- 10.35, e 0.05 +/- 0.04, respectivamente) comparado ao grupo controle (1.20 +/- 1.10, 43.88 +/- 7.77, e 0.61 +/- 0.57, respectivamente).

Pan *et al.*, também em 2003, realizaram estudo Doppler 3D de dois grupos de pacientes no terceiro dia do ciclo menstrual, antes do uso de agonistas do GnRH para a supressão da hipófise, sendo um grupo de 54 mulheres com ciclos ovulatórios regulares e outro grupo com 25 mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP). Eles observaram um fluxo estromal aumentado nas pacientes com SOP em relação ao grupo controle, evidenciado pela presença de aumento significativo no VI, FI e no VFI destas pacientes.

Portanto, em relação à análise do ovário, parece evidente que a US3D pode auxiliar na distinção de pacientes que apresentarão má resposta à indução da ovulação com gonadotrofinas, daquelas que apresentarão uma resposta exacerbada. Dessa forma, torna-se possível melhor individualização da dosagem de FSH que deverá ser utilizada para estimular a produção de oócitos, diminuindo a incidência de SHO, bem como de falhas de indução. Além disso, lança expectativas de que o seguimento da mensuração do fluxo estromal possa servir de parâmetro para o ajuste fino da dosagem de gonadotrofinas exógenas a ser utilizada para indução da ovulação.

Considerações Finais

A utilização da ultra-sonografia tri-dimensional em reprodução assistida começa a ser melhor entendida e os avanços constantes na velocidade dos processadores e nos softwares de imagem, tornam esta tecnologia mais viável. A associação do Doppler a esta metodologia permite obter dados que não são possíveis pela ultra-sonografia convencional, como os índices de fluxo tri-dimensionais (VI, FI e VFI) que permitem a semiquantificação de fluxo de órgãos com um todo.

Poucos estudos foram realizados até o momento em parte por se tratar de uma nova metodologia e em parte por ser cara e não disponível em todos os aparelhos. Entretanto as avaliações iniciais no campo da reprodução humana já mostraram que a semiquantificação do fluxo em tecidos com endométrio, sub-endométrio e ovários é possível e apresenta pequena variação intra e inter observador e mostra sinais de conseguir prever a resposta aos tratamentos propostos (hiperestimulação ovariana, receptividade endometrial, supressão do eixo). Desta maneira não podemos subestimar esta metodologia que num futuro próximo pode ser utilizada em vários campos da medicina substituindo exames mais caros e invasivos (como os de medicina nuclear para avaliação da vascularização cardíaca, por exemplo). Para tanto, devemos nos esforçar no intuito de pesquisar e verificar novas utilidades para a ultra-sonografia tri-dimensional e análise Doppler.

1.4 Referências

- Buckettt WM. A meta-analysis of ultrasound-guided versus clinical touch embryo transfer. *Fertil Steril* 2003; 80: 1037–1041.
- Child TJ, Sylvestre C, Tan SL. Endometrial volume and thickness measurements predict pituitary suppression and non-suppression during IVF. *Hum Reprod* 2002; 17: 3110–3113.
- Dumesic DA, Damario MA, Session DR, *et al.* Ovarian morphology and serum hormone markers as predictors of ovarian follicle recruitment by gonadotropins for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2538–2543.
- Erdem M, Erdem A, Gursoy R, Biberoglu K. Comparison of basal and clomiphene citrate induced FSH and inhibin B, ovarian volume and antral follicle counts as ovarian reserve tests and predictors of poor ovarian response in IVF. *J Assist Reprod Genet.* 2004; 21: 37-45.
- Friedler S, Schenker JG, Herman A, Lewin A. The role of ultrasonography in the evaluation of endometrial receptivity following assisted reproductive treatments: a critical review. *Hum Reprod Update* 1996; 2: 323–335.
- Jain T, Soules MR, Collins JA. Comparison of basal follicle-stimulating hormone versus the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening. *Fertil Steril.* 2004; 82: 180-185.
- Jarvela IY, Sladkevicius P, Kelly S, *et al.* Effect of pituitary down-regulation on the ovary before in vitro fertilization as measured using three-dimensional power Doppler ultrasound. *Fertil Steril* 2003; 79: 1129–1135.

- Jarvela IY, Sladkevicius P, Kelly S, *et al.* Quantification of ovarian power Doppler signal with three-dimensional ultrasonography to predict response during in vitro fertilization. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 816–822.
- Kupescic S, Bekavac I, Bjelos D, Kurjak A. Assessment of endometrial receptivity by transvaginal color Doppler and three-dimensional power Doppler ultrasonography in patients undergoing in vitro fertilization procedures. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 125–134.
- Kupescic S, Kurjak A. Predictors of IVF outcome by three-dimensional ultrasound. *Hum Reprod* 2002; 17: 950–955.
- Kupescic S, Kurjak A, Bjelos D, Vujisic S. Three-dimensional ultrasonographic ovarian measurements and in vitro fertilization outcome are related to age. *Fertil Steril* 2003; 79: 190–197.
- Pan HA, Wu MH, Cheng YC, *et al.* Quantification of Doppler signal in polycystic ovary syndrome using three-dimensional power Doppler ultrasonography: a possible new marker for diagnosis. *Hum Reprod.* 2002; 17: 201-206.
- Pan HA, Wu MH, Cheng YC, *et al.* Quantification of ovarian Doppler signal in hyperresponders during in vitro fertilization treatment using three-dimensional power Doppler ultrasonography. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 921–927.
- Pan HA, Wu MH, Cheng YC, *et al.* Quantification of ovarian stromal Doppler signals in poor responders undergoing in vitro fertilization with three-dimensional power Doppler ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190: 338-344.
- Pellicer A, Ardiles G, Neuspiller F, *et al.* Evaluation of the ovarian reserve in young low responders with normal basal levels of follicle-stimulating hormone using three-dimensional ultrasonography. *Fertil Steril* 1998; 70: 671–675.

- Pohl M, Hohlagschwandtner M, Obruca A, *et al.* Number and size of antral follicles as predictive factors in vitro fertilization and embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 2000; 17: 315–318.
- Raga F, Bonilla-Musoles F, Casan EM, *et al.* Assessment of endometrial volume by three-dimensional ultrasound prior to embryo transfer: clues to endometrial receptivity. *Hum Reprod* 1999; 14: 2851–2854.
- Raine-Fenning N, Campbell B, Collier J, *et al.* The reproducibility of endometrial volume acquisition and measurement with the VOCAL-imaging program. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 19: 69-75.
- Schild RL, Indefrei D, Eschweiler S, *et al.* Three-dimensional endometrial volume calculation and pregnancy rate in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod* 1999; 14: 1255–1258.
- Schild RL, Holthaus S, d'Alquen J, *et al.* Quantitative assessment of subendometrial blood flow by three-dimensional ultrasound is an important predictive factor of implantation in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod* 2000; 15: 89–94.
- Schwartz LB, Chiu AS, Courtney M, *et al.* The embryo versus endometrium controversy revisited as it relates to predicting pregnancy outcome in in-vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Hum Reprod* 1997; 12: 45–50.
- van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, *et al.* Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod.* 2002; 17: 3065-3071.
- Wallace WH, Kelsey TW. Ovarian reserve and reproductive age may be determined from measurement of ovarian volume by transvaginal sonography. *Hum Reprod.* 2004; 19: 1612-1617.

Wu HM, Chiang CH, Huang HY, *et al.* Detection of the subendometrial vascularization flow index by three-dimensional ultrasound may be useful for predicting the pregnancy rate for patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2003; 79: 507–511.

Yaman C, Ebner T, Sommergruber M, *et al.* Role of three-dimensional ultrasonographic measurement of endometrium volume as a predictor of pregnancy outcome in an IVF-ET program: a preliminary study. *Fertil Steril* 2000; 74: 797–801.

Yaman C, Ebner T, Sommergruber M, *et al.* Three-dimensional endometrial volume estimation as a predictor of pituitary down-regulation in an IVF-embryo transfer programme. *Hum Reprod* 2000; 15: 1698–1702.

2. A REPRODUTIBILIDADE DA MEDIDA DO VOLUME ENDOMETRIAL

Enviado para publicação: RBGO

2.1 RESUMO

Objetivos: Determinar a reprodutibilidade intra-observador e inter-observador da medida do volume endometrial utilizando ultra-sonografia tridimensional (3D) e o programa VOCAL® (*Virtual Organ Computer-aided AnaLysis*).

Métodos: Um bloco ultra-sonográfico 3D do endométrio foi obtido de cinco pacientes inférteis voluntárias que apresentavam diferentes volumes endometriais. Para cada bloco 3D, o volume endometrial foi calculado utilizando o modo manual em quatro diferentes passos de rotação (30°, 15°, 9° e 6°) por dois diferentes observadores. Dez medidas foram obtidas por cada rotação e por cada observador. Testamos a diferença entre as médias com o *One way* ANOVA e o pós-teste de Tukey e a reprodutibilidade através dos coeficientes de correlação intra-classe.

Resultados: As medidas realizadas com passo de rotação de 30° foram associadas médias significativamente menores nos endométrios com 5,2 mL ou menos, não havendo diferença entre os dois observadores. Para as medidas realizadas com passo de rotação de 15° ou menos, não houve diferença entre as médias obtidas pelos diferentes passos de rotação e entre os observadores. Os coeficientes de correlação intra-classe foram significativamente menores com o passo de rotação de 30° (todos abaixo de 0,984) que com os outros passos de rotação (todos acima de 0,996).

Conclusões: O uso de passos de rotação de 15° ou menos apresentou medidas confiáveis do volume endometrial: não houve diferença significativa entre as médias obtidas pelos dois observadores, associado ao alto coeficiente de correlação intra-classe (>0,996). É recomendável o uso do passo de rotação de 15°, pois demora menos para ser obtido em comparação com 6° e 9°.

Unitermos: endométrio, reprodutibilidade, ultra-sonografia.

2.2 ABSTRACT

Objectives: Determine the intra-observer and inter-observer reproducibility of endometrial volume measurements using the VOCAL®-imaging program (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis).

Methods: One three-dimensional (3D) ultrasound datasets of the endometrium were obtained from five infertile women that have different endometrial volumes. For every 3D dataset, the endometrial volume was calculated using manual mode in four different rotational steps (30°, 15°, 9° and 6°) by two different observers. Ten measurements were taken from each method and observer from each 3D-ultrasound datasets. We have used One Way ANOVA and Tukey post test to verify the differences among means and the intraclass correlation coefficient to test reliability.

Results: Rotational methods employing a rotation step of 30° were associated with lower endometrial volume readings in endometrial volumes of 5.2mL or less, by the two observers with no significant difference between them. In the measurements performed with 15° or less of step rotation there was no significant difference among the means of the different rotational steps and between the two observers. The intraclass correlation coefficients were significant lower with 30° of step rotation (all under 0.984) than with the other step rotation (all above 0.996).

Conclusions: The use of rotational step of 15° or less provides reliable readings of endometrial volume: there were no significant differences among the means performed by the two observers, associated with high intraclass correlation coefficient (>0.996). We recommend the 15° step rotation because it is faster than 6° e 9° to be performed.

Keywords: endometrium, reproducibility, ultrasonography.

**2.3 A REPRODUTIBILIDADE DA MEDIDA DO VOLUME ENDOMETRIAL
ATRAVÉS DO VOCAL – A IMPORTÂNCIA DO PASSO DE ROTAÇÃO.
THE REPRODUCIBILITY OF VOCAL ENDOMETRIAL VOLUME
MEASUREMENT – STEP ROTATION IMPORTANCE.**

Introdução:

O acesso ecográfico do endométrio é uma importante ferramenta diagnóstica empregada na rotina dos serviços de reprodução assistida, tanto para excluir alterações patológicas ¹, quanto para avaliar a receptividade endometrial ^{2,3}.

Tal acesso geralmente é limitado a uma descrição subjetiva do padrão endometrial e a quantificação da espessura endometrial ⁴. Estes marcadores apresentam alto valor preditivo negativo, mas baixa especificidade para avaliar o endométrio, o que é refletido em seu baixo valor preditivo positivo para a presença de patologias ^{5,6} ou em definir a chance de sucesso de uma transferência de embriões ⁷. Tal fato já era esperado, visto que o endométrio é um órgão muito vascularizado e que apresenta mudanças cíclicas organizadas durante todos os ciclos menstruais ⁸. A medida do volume endometrial torna-se então uma ferramenta mais apropriada para avaliar o endométrio, visto que seu valor faz representação de todo o endométrio e não apenas de uma de suas porções ⁹. A medida do volume endometrial, ou de outros órgãos que não apresentam formato globoso, foi possível com o advento da ultra-sonografia tri-dimensional (3D) e foi facilitada pela presença de softwares como o VOCAL®. O volume endometrial não apresenta alta correlação com a espessura endometrial, pois depende de outros fatores, sendo influenciada também pelo volume uterino ¹⁰. Estudos em mulheres que apresentaram sangramento na pós-menopausa sugerem que a medida do volume endometrial é um teste mais sensível e que apresenta maior valor

preditivo positivo na detecção da patologia ^{11, 12}. Entretanto o resultado do cálculo do volume endometrial, para prever o sucesso da transferência de embriões, mostrou poucas vantagens em relação à medida da espessura endometrial, mas apresentou melhor valor preditivo negativo para ciclos que não evoluíram para gravidez ¹³⁻¹⁵. O cálculo do volume endometrial só foi possível com o advento da ultra-sonografia tri-dimensional e se tornou mais confiável com o aparecimento do método rotacional da medida de volume, presente no software Virtual Organ Computer-aided AnaLysis (VOCAL®), que é uma extensão do 3D-VIEW® software (Kretz Technik, Zipf, Austria). Com o uso deste programa o bloco tri-dimensional pode ser rodado sobre um eixo fixo através de passos de rotação diferentes que são determinados pelo usuário. Há quatro passos de rotação diferentes neste programa: 30°, 15°, 9° e 6°. Como o todo o bloco é rodado em 180° estes passos de rotação vão resultar em seis, 12, 20 e 30 planos respectivamente que o observador vai ter que contornar manualmente o endométrio para obter o volume. Já foi previamente descrito que o principal determinante para a reprodutibilidade das medidas de volume é a técnica utilizada ^{16, 17}. Em estudo em que se utilizou apenas uma paciente, e com pequeno volume endometrial, sugere-se que a utilização do passo de rotação de 15° ou menos seja mais precisa para o cálculo do volume endometrial ¹⁸. Em nosso estudo, objetivamos avaliar, com dois observadores diferentes, os diversos graus de rotação em blocos endometriais de diferentes volumes (abrangendo desde endométrios finos até os espessos), a fim de determinar o melhor passo de rotação para a avaliação do volume endometrial através da medida da reprodutibilidade intra e inter-observador.

Pacientes e métodos:

Foram avaliadas pacientes com infertilidade uma semana após terem sido submetidas à transferência de embriões após Fertilização *in vitro* no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Quarenta pacientes foram submetidas, após consentimento informado e pesquisa aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa local, a exames ultra-sonográficos com um aparelho Medison Sonoacer 9900 (com recurso 3D-View®), com sonda endovaginal volumétrica, transdutor banda larga de 5 a 8 MHz, com 120° de campo visual, após esvaziamento vesical completo. Era então realizada a aquisição de um bloco tri-dimensional do endométrio, por um único observador (WPM) utilizando-se o modo de aquisição lento, com foco do transdutor no endométrio e ângulo de aquisição de 80° a partir do corte longitudinal do útero. Sem retirar a sonda da paciente, o bloco era analisado no modo multi-planar para assegurar que todo o endométrio havia sido capturado, com particular atenção na imagem coronal obtida no plano C. O bloco não adequado era excluído e nova aquisição realizada de modo a conter todo o endométrio. O tempo de captura do bloco tri-dimensional, após ajustes de ganho, profundidade, foco e tamanho da janela, era de aproximadamente 3-5 segundos, a depender do tamanho da janela de aquisição. Todos os dados eram armazenados para posterior análise.

Cinco blocos tri-dimensionais, de cinco diferentes pacientes que apresentavam volumes endometriais distintos, foram utilizados para a realização do cálculo do volume endometrial pelo modo rotacional utilizando-se o software VOCAL® (*Virtual Organ Computer Aided Analysis*), no modo manual, com ângulo de rotação de 30°, 15°, 9° e 6° por dois observadores (WPM e PS), que realizaram 10 medidas com cada passo de rotação, totalizando 80 medidas de volume endometrial a partir de cada bloco, sendo 400 medidas no total.

Para a realização destas medidas rotacionais, dois *calipers* eram colocados, um no orifício interno e outro no fundo da cavidade endometrial, a partir do corte coronal obtido no plano C. A partir desta imagem era selecionado o passo de rotação (30°, 15°, 9° e 6°) e então realizado o contorno endometrial no sentido horário utilizando o *track ball* do aparelho. Com um comando o programa realiza a rotação do bloco (30°, 15°, 9° ou 6°) para novo delineamento do contorno endometrial. Este processo era repetido então até completar 180° de rotação (6 passos para 30°, 12 passos para 15°, 20 passos para 9° e 30 passos para 6°). Foram executadas dez medidas de cada bloco 3D por cada examinador, mas só uma medida de cada bloco foi realizada por semana para evitar o efeito da memória na próxima medida. Com o mesmo intuito a medida do volume atual (que aparece no monitor durante o ajuste do contorno) era escondida colocando um rótulo na área específica. Este rótulo só era retirado após ter sido verificado a colocação correta de todos os marcadores, sendo então a medida obtida anotada. Foi escolhido o plano C para a rotação, pois neste modo os cornos uterinos, o orifício interno e o fundo endometrial são mais facilmente visualizados. O tempo para realizar a primeira medida do volume endometrial de cada bloco por cada passo de rotação e por cada observador foi mensurado para posterior comparação.

Para a análise estatística foi utilizado o software *SPSS 11.0.1 (SSPS, Chicago, IL, USA)* e o *GraphPad Prism® 4 (GraphPad Software Inc)*. Os valores encontrados foram testados pelo Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade das distribuições. Foram obtidos as médias, desvios padrões e coeficientes de variação para cada conjunto de dados. Após isso foi realizado o teste *One way ANOVA* para cada conjunto de dados que representava o mesmo endométrio, para verificar se havia diferença entre as variâncias e o pós-teste de Tukey de múltiplas comparações para verificar quais médias eram significativamente diferentes. A reprodutibilidade intra-observador, a habilidade de um teste para dar o mesmo

resultado em ocasiões diferentes pelo mesmo observador, foi avaliado utilizando o coeficiente de correlação intra-classe de uma só via com concordância absoluta (*one-way intraclass correlation coefficients with absolute agreement*) e seu intervalo de confiança (IC) de 95% (CCI 1 e CCI 2 – observador 1 e 2 respectivamente). A reprodutibilidade inter-observador, a habilidade de um teste para dar o mesmo resultado entre observadores diferentes, foi avaliada através do coeficiente de correlação de intra-classe de duas vias (CCI 1 & 2) com concordância absoluta (*two-way mixed intraclass correlation coefficient with absolute agreement*) e seu IC de 95%¹⁹.

Coeficiente de correlação intra-classe = $(qm_{inter} - qm_{intra}) / (qm_{inter} + (k-1) * qm_{intra})$; onde qm_{inter} é a estimativa do quadrado da média da variância inter-observadores e o qm_{intra} é a estimativa do quadrado da média da variância intra-observador para análise da variância no caso de um juiz experiente, e k é o número de juízes. Em estudos de confiança, um coeficiente de correlação intra-classe acima de 0,7 é comumente usado como um limiar de "suficientemente reprodutível"²⁰.

Resultados:

A média das medidas do volume endometrial foi significativamente menor ($p < 0,05$) quando utilizado passo de rotação de 30° para os endométrios de 2,4 mL, 3,4 mL e 5,2 mL, para as médias obtidas pelos dois observadores, não havendo nenhuma diferença significativa nos valores obtidos entre estes. Nos endométrios de volumes de 6,9 mL e 7,9 mL, não houve diferença significativa das médias obtidas entre os 4 passos de rotação e entre os dois observadores (ver Tabela 2.1). Os coeficientes de correlação intra-classe (e seus respectivos intervalos de confiança de 95%) foram significativamente mais baixos com o uso do passo de rotação de 30°, quando comparado com os outros passo de rotação

(Figura 2.1). O tempo gasto para a realização da medida do volume endometrial foi se tornando significativamente mais alto conforme se diminuía o passo de rotação (média \pm desvio padrão da média para observador 1 e 2 respectivamente): 30° (174 \pm 15 segundos; 186 \pm 17 segundos), 15° (297 \pm 42 segundos; 316 \pm 37 segundos), 9° (462 \pm 77 segundos; 515 \pm 47 segundos) e 6° (689 \pm 81 segundos; 757 \pm 62 segundos).

Tabela 2.1 Média e desvio padrão da média (em mililitros) para os valores obtidos para o volume endometrial pelos dois observadores e pelos diferentes graus de rotação

	Observador 1				Observador 2			
	30°	15°	9°	6°	30°	15°	9°	6°
P1 - Média	1,743 *	2,373	2,377	2,420	1,689 *	2,432	2,419	2,437
- DPM	0,123	0,079	0,054	0,046	0,171	0,088	0,090	0,054
P2 - Média	3,104 *	3,404	3,396	3,407	3,058 *	3,394	3,411	3,415
- DPM	0,193	0,051	0,058	0,047	0,219	0,085	0,083	0,083
P3 - Média	5,013 *	5,253	5,239	5,262	4,972 *	5,247	5,232	5,262
- DPM	0,234	0,105	0,096	0,089	0,243	0,120	0,094	0,088
P4 - Média	6,857	6,901	6,944	6,951	6,888	6,944	6,972	6,954
- DPM	0,422	0,130	0,103	0,108	0,321	0,161	0,159	0,165
P5 - Média	8,089	7,922	7,906	7,950	8,091	7,932	7,904	7,936
- DPM	0,312	0,135	0,138	0,153	0,308	0,163	0,177	0,164

DPM = desvio padrão da média

* = $p < 0,05$ (diferença significativa entre este valor e o valor obtido pelos demais passos de rotação – em nenhuma das comparações foi notada diferença significativa entre os 2 observadores)

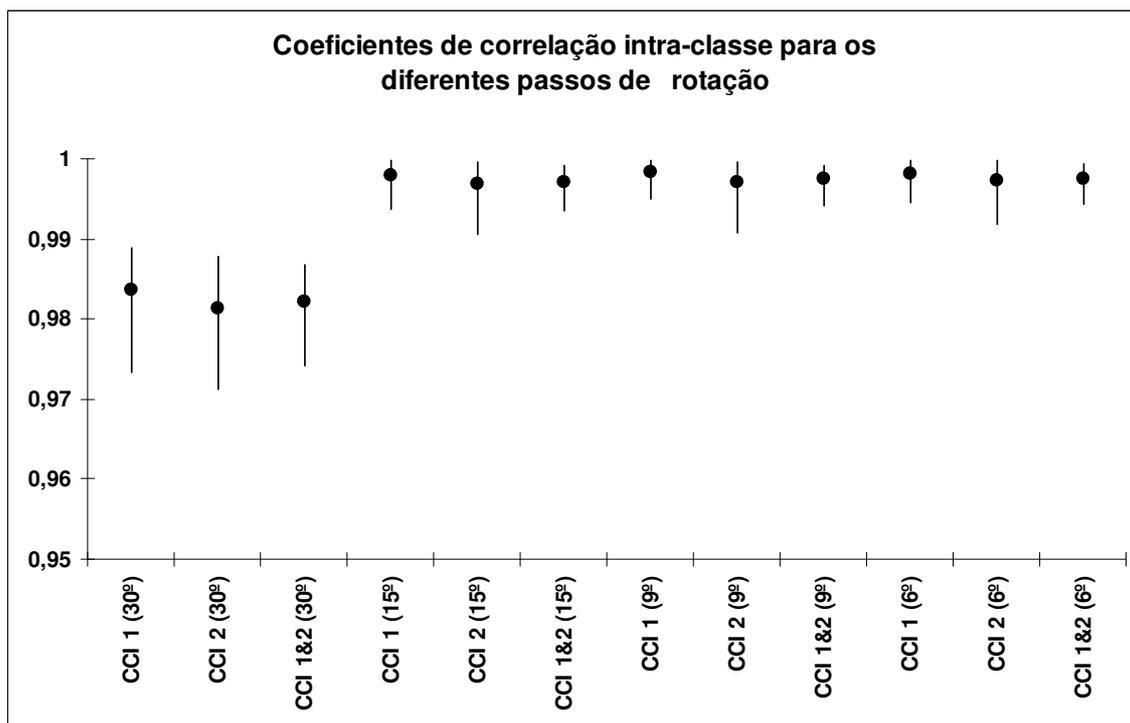


Figura 2.1: Coeficientes de correlação intra-classe e inter-classe entre os diferentes passos de rotação e seus respectivos intervalos de confiança de 95%.

CCI 1 = Coeficientes de correlação intra-classe para observador 1. CCI 2 = Coeficientes de correlação intra-classe para observador 2. CCI 1&2 = Coeficientes de correlação intra-classe para observador 1 e 2 (inter-classe).

Discussão:

O cálculo do volume utilizando a técnica rotacional com o auxílio do programa VOCAL® mostrou ser útil, preciso e informativo em relação às técnicas convencionais de avaliação

endometrial. Um aumento no número de medidas associado à redução no ângulo de rotação resultou em uma redução significativa no desvio padrão e no coeficiente de variação, o que já era esperado, devido a maior precisão dada ao contorno, e que também já era descrito em estudos prévios ¹⁸. Também foi demonstrado que para volumes endometriais até 5,2 mL o uso do passo de rotação de 30° subestima o volume endometrial, provavelmente devido às bordas uterinas ficarem mais afiladas, o que é possível verificar analisando o bloco 3D em rotação. Já com volumes endometriais maiores (6,9 mL e 7,9 mL) não houve diferença entre as médias, provavelmente devido ao endométrio apresentar formato mais globoso e a rotação de 30° não trazer muita mudança no contorno (endométrios menos volumosos alteram bruscamente o contorno endometrial com 30° de rotação, o que não ocorre com os mais volumosos e com órgão mais globosos como ovário e útero).

Um resultado interessante é o fato de não haver diferença estatística significativa entre as médias e coeficientes de correlação intra-classe e inter-classe das medidas realizadas usando os passos de rotação de 15°, 9° e 6°. Isto é importante porque a utilização do passo de rotação de 15° permite uma medida mais rápida do volume endometrial (durante o estudo gastou-se aproximadamente 5 minutos para o cálculo do volume endometrial utilizando passo de rotação de 15° contra 8 minutos com passo de rotação de 9° e 12 minutos com passo de rotação de 6°), o que garante praticidade ao método. Já a utilização do passo de rotação de 30° apesar de ser mais rápida (em média 3 minutos), o seu uso para volumes endometriais de 5,2 mL ou menos (que representam a grande maioria, pois medidas acima de 6 mL correspondem aproximadamente à espessura endometrial acima 12 mm) pode subestimar a medida além de ser menos confiável (menores coeficientes de correlação intra-classe).

O reforço acústico normalmente presente neste período (uma semana após a transferência de embriões – fase secretora) não atrapalhou a realização do cálculo do volume nem a sua reprodutibilidade, o que foi demonstrado pela grande semelhança dos dados obtidos pelos dois observadores. Tal resultado favorece a realização de mais estudos neste período, o que pode ser útil no estudo da implantação embrionária e de alterações endometriais que ocorrem neste período.

A acurácia do método não pode ser avaliada, mais é muito provável que as medidas realizadas com o passo de rotação de 15°, 9° e 6° sejam mais precisas, devido a sua menor variância. Quanto ao uso da ultra-sonografia 3D para a determinação precisa de volumes, isto já foi previamente validado utilizando-se balões e modelos de úteros com volumes pré-determinados (apesar de não ser pelo método rotacional) já sendo observado que os volumes tendem a ser subestimados, e que isto tende a diminuir conforme se aumenta o número de fatias observadas ²¹, fortalecendo ainda mais o resultado obtido com os passos de rotação menores, que observaram valores mais elevados do volume endometrial. Já se avaliou também *in vitro* que o método rotacional é mais preciso no cálculo de volume de objetos assimétricos ²² e no volume de úteros ²³ que o método tradicional e que a ultra-sonografia convencional, principalmente utilizando passo de rotação de 15 graus ou menos, o que também vai de acordo com nossos achados.

Outro resultado importante é alto coeficiente de correlação intra-classe obtido, principalmente utilizando passos de rotação de 15° ou menos. Tal resultado é maior que os encontrados na medida da espessura endometrial ^{24, 25}, que variam entre 0,88 e 0,95. Tal fato provavelmente pois pequena alteração na colocação do *caliper*, local de mensuração (distância do fundo e do centro) ou obliquidade na medida da espessura pode trazer variação relativamente grande à medida da espessura endometrial, o que não ocorre no

cálculo do volume. Isto dá mais confiabilidade para estudos que utilizam a medida do volume (já que pequenas alterações endometriais podem não ser detectadas no cálculo da espessura endometrial).

Sugerimos então, para o cálculo do volume endometrial, o passo de rotação de 15° a partir do endométrio no plano C (coronal ou frontal) devido a sua grande precisão e relativa facilidade e rapidez para se realizar. As possíveis aplicações clínicas dos resultados obtidos no presente estudo necessitam de trabalhos subseqüentes.

2.4 Referências:

1. Granberg S, Wikland M, Karlsson B, Norstrom A, Friberg LG. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:47-52.
2. Kovacs P, Matyas S, Boda K, Kaali SG. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. *Hum Reprod* 2003; 18:2337-41.
3. Friedler S, Schenker JG, Herman A, Lewin A. The role of ultrasonography in the evaluation of endometrial receptivity following assisted reproductive treatments: a critical review. *Hum Reprod Update* 1996; 2:323-335.
4. Leibovitz Z, Grinin V, Rabia R, et al. Assessment of endometrial receptivity for gestation in patients undergoing in vitro fertilization, using endometrial thickness and the endometrium/myometrium relative echogenicity coefficient. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14:194-199.
5. Weber G, Merz E, Bahlmann F, Rosch B. Evaluation of different transvaginal sonographic diagnostic parameters in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:265-70.
6. Langer RD, Pierce JJ, O'Hanlan KA, et al. Transvaginal ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *N Engl J Med* 1997; 337:1792-1798.
7. Yuval Y, Lipitz S, Dor J, Achiron R. The relationships between endometrial thickness, and blood flow and pregnancy rates in invitro fertilization. *Hum Reprod* 1999; 14:1067-1071.

8. Dijkhuizen FP, Brolmann HA, Potters AE, Bongers MY, Heinz AP. The accuracy of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial abnormalities. *Obstet Gynecol* 1996; 87:345-349.
9. Raga F, Bonilla-Musoles F, Casan EM, Klein O, Bonilla F. Assessment of endometrial volume by three-dimensional ultrasound prior to embryo transfer: clues to endometrial receptivity. *Hum Reprod* 1999; 14:2851-2854.
10. Lee A, Sator M, Kratochwil A, Deutinger J, Vytiska-Binsdorfer E, Bernaschek G. Endometrial volume change during spontaneous menstrual cycles: volumetry by transvaginal three-dimensional ultrasound. *Fertil Steril* 1997; 68:831-835.
11. Gruboeck K, Jurkovic D, Lawton F, Savvas M, Taylor A, Campbell S. The diagnostic value of endometrial thickness and volume measurements by three-dimensional ultrasound in patients with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8:272-276.
12. Stachowicz N, Czekierdowski A, Danilos J, Kotarski J. Three dimensional sonography in the endometrial volume measurement in women with perimenopausal irregular uterine bleeding *Ginekol Pol.* 2002; 73:970-5.
13. Schild RL, Indefrei D, Eschweiler S, Van der Ven H, Fimmers R, Hansmann M. Three-dimensional endometrial volume calculation and pregnancy rate in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod* 1999; 14:1255-1258.
14. Yaman C, Ebner T, Sommergruber M, Polz W, Tews G. Role of three-dimensional ultrasonographic measurement of endometrium volume as a predictor of pregnancy outcome in an IVF-ET program: a preliminary study. *Fertil Steril* 2000; 74:797-801.

15. Zollner U, Zollner KP, Blissing S, et al. Impact of three-dimensionally measured endometrial volume on the pregnancy rate after intrauterine insemination. *Zentralbl Gynakol.* 2003; 125:136-41
16. Riccabona M, Nelson TR, Pretorius DH, Davidson TE. Distance and volume measurement using three-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1995; 14:881-886.
17. Yaman C, Sommergruber M, Ebner T, Polz W, Moser M, Tews G. Reproducibility of transvaginal three-dimensional endometrial volume measurements during ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1999; 14:2604-2608.
18. Raine-Fenning N, Campbell B, Collier J, Brincat M, Johnson I. The reproducibility of endometrial volume acquisition and measurement with the VOCAL-imaging program. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19:69-75.
19. Khan KS, Chien PF. Evaluation of a clinical test. I: Assessment of reliability. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; **108**: 562–567.
20. Hripcsak G, Heitjan DF. Measuring agreement in medical informatics reliability studies. *J Biomed Inform.* 2002; **35**: 99-110.
21. Farrell T, Leslie J, Chien PFW, Agustsson P. The reliability and validity of 3 dimensional ultrasonic volumetric measurements using an in vitro balloon and in-vivo uterine model. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108:573-582.
22. Raine-Fenning NJ, Clewes JS, Kendall NR, Bunkheila AK, Campbell BK, Johnson IR. The interobserver reliability and validity of volume calculation from three-dimensional ultrasound datasets in the in vitro setting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:283-91.

23. Yaman C, Jesacher K, Polz W. Accuracy of three-dimensional transvaginal ultrasound. In uterus volume measurements; comparison with two-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29:1681-4.
24. Epstein E, Valentin L. Intraobserver and interobserver reproducibility of ultrasound measurements of endometrial thickness in postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 20:486-91.
25. Karlsson B, Granberg S, Ridell B, Wikland M. Endometrial thickness as measured by transvaginal sonography: interobserver variation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994; 4:320-5.

3. A VALIDADE E REPRODUTIBILIDADE DA MEDIDA DO VOLUME DE TECIDOS PELA ULTRA-SONOGRAFIA TRI-DIMENSIONAL.

**Enviado para publicação: Ultrasound Obstetrics and Gynecology
3º colocado: Prêmio Philips Jovem Médico – Novembro de 2005.**

3.1 RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo foi determinar a validade e a reprodutibilidade intra-observador e inter-observador da medida do volume de um modelo experimental de endométrio utilizando a ultra-sonografia tridimensional (US3D).

Métodos: Um bloco de US3D foi obtido de uma amostra de fígado bovino que continha uma porção de músculo de peito de frango (MPF). O processo foi repetido sete vezes usando modelos de MPF de diferentes tamanhos, resultando em sete blocos de US3D. Cada porção de MPF foi colocada então em uma proveta escalonada cheia de água e o volume “real” foi obtido através do deslocamento de água. Para cada bloco de US3D, dez volumes foram calculados por dois observadores utilizando 15° de passo de rotação através do software *VOCAL*TM. A reprodutibilidade foi avaliada através dos coeficientes de correlação intra-classe (CCI) e a validade através da diferença e da correlação entre a média dos volumes obtidos pela US3D e seus respectivos volumes “reais”.

Resultados: A medida de volume de tecidos orgânicos através do método rotacional da US3D (*VOCAL*TM) foi altamente reprodutível (CCI = 0.998, 0.997 e 0.997 - observadores 1, 2 e 1 & 2, respectivamente) e válido (a diferença máxima entre a média dos dois observadores e o volume “real” foi só de 3,35% e o r de Pearson foi acima de 0,999 para os dois observadores).

Conclusões: Nosso estudo demonstrou a reprodutibilidade e a validade para o cálculo do volume de tecidos irregulares através da US3D. Deste modo, acreditamos ser possível determinar o volume preciso de tecidos irregulares e pequenos como o endométrio.

Unitermos: endométrio, modelo experimental, ultra-sonografia.

3.2 ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to determine validity and the intraobserver and interobserver reliability of volume measurements of an experimental endometrial model using a three-dimensional ultrasonography (3DUS) rotational technique.

Methods: A 3DUS data set was obtained from a sample of cattle liver containing a portion of chicken chest muscle (CCM). The process was repeated seven times using different CCM sizes, resulting in seven 3DUS data sets. Each portion of CCM was then placed in a water-filled volume-scaled tube and the 'true' volumes were calculated by water displacement. For each 3DUS data set, ten volumes were calculated by two observers using a 15° rotation step. Reliability was assessed by calculating intraclass correlation coefficients (ICC) and validity by examining the percent difference and the correlation of their 'true' volume with the mean of 3DUS measurements.

Results: The volume measurement of organic tissues using the 3DUS rotational method (VOCAL™) was highly reliable (ICC = 0.998, 0.997 and 0.997 (observers 1, 2 and 1 & 2, respectively) and valid (the maximum difference between the mean of the two observers and the 'true' volume was only 3.35% and Pearson r was above 0.999 for the two observers).

Conclusions: Our study has demonstrated the reliability and validity of 15 degree step rotation 3DUS measurement of an irregular tissue volume. On this basis, we believe that is possible to determine the precise volume of irregular and small tissues such as the endometrium.

Keywords: endometrium, experimental model, ultrasonography.

3.3 A VALIDADE E REPRODUTIBILIDADE DA MEDIDA DO VOLUME DE TECIDOS PELA ULTRA-SONOGRAFIA TRI-DIMENSIONAL.

THE RELIABILITY AND VALIDITY OF TISSUE VOLUME MEASUREMENT BY THREE-DIMENSIONAL ULTRASONOGRAPHY.

Introdução

A avaliação ultra-sonográfica da espessura endometrial é utilizada amplamente na prática clínica em ginecologia. Atualmente, o volume endometrial está sendo estudado como um melhor marcador (porque provê uma análise de todo o tecido de endometrial) que a tradicional medida da espessura endometrial, tanto para excluir situações patológicas (principalmente câncer em mulheres menopausadas com sangramento genital) ¹ quanto para a avaliação da receptividade endométrio em centros de reprodução humana ^{2, 3}. A superioridade da ultra-sonografia tridimensional (US3D) para a medida precisa de volumes de objetos irregulares já foi bem documentado ⁴. Vários estudos relativos a medidas de volume de órgãos fetais pela US3D durante a gravidez como pulmões ⁵ e cérebro ⁶, foram realizados na expectativa que estas medidas pudessem ser usadas como melhores marcadores de anormalidades fetais.

A medida do volume de endométrio e de outros órgãos não simétricos foi possível com o advento da US3D e facilitada através do software *VOCAL™ (Virtual Organ Computer-aided Analysis)* que é uma extensão do *3D-VIEW™ (Kretz Technik, Zipf, Austria)*. Com este software, o bloco de US3D pode ser girado sobre um eixo fixo por vários passos de rotação. O eixo e o número de passos de rotação são determinados pelo operador. Até agora, os investigadores validaram esta tecnologia em modelos *in vitro* com boa precisão ⁷.
⁸. Porém, estes modelos não representam a realidade da medida dos volumes de órgãos e

tecidos. Outros estudos mostraram que as medidas de volume de tecidos orgânicos como endométrio e ovário através do *VOCAL*TM apresentavam boa reprodutibilidade intra-observador e inter-observador, mas não realizavam o cálculo do volume real para a validade do método^{9, 10}. No estudo presente desenvolvemos um modelo experimental que utiliza tecido de animais para determinar a validade e a reprodutibilidade da US3D na determinação de volume de tecidos orgânicos.

Métodos

Sete modelos que simulam o endométrio foram preparados de MPF utilizando faca e tesoura. Um pedaço de fígado bovino foi parcialmente cortado com uma faca para obter um sulco no qual podia se inserir o modelo de endométrio (Figura 3.1) em uma tentativa de simular espacialmente o tecido endometrial dentro do útero.



Figura 3.1 Modelo de endométrio feito de uma porção de peito de frango - 1. Fígado bovino contendo o modelo de endométrio - 2.

O modelo experimental foi colocado em um recipiente cheio de água para permitir aquisição de imagem (evitando gás entre o modelo e a sonda). Foram então executados exames de ultra-sonografia usando uma sonda vaginal de 8-5 MHz do aparelho *Sonoacer™* 9900 (*Medison Co., Ltd.*), por um único operador (WPM). Este procedimento foi repetido para cada modelo até que sete blocos de US3D de boa qualidade fossem obtidos (um bloco para cada modelo endometrial).

A aparência ultra-sonográfica de nosso modelo, feito com fígado bovino e MPF, foi semelhante ao obtido com o útero e endométrio (Figura 3.2). Isto nos fez confiante que nosso modelo pudesse representar o útero e as dificuldades encontradas na medida do volume do MPF seriam semelhantes às encontradas na medida do volume de endométrio. Os modelos de endométrio foram colocados individualmente dentro uma proveta escalonada (0,1 mL) para medir os seus volumes através do deslocamento de água.

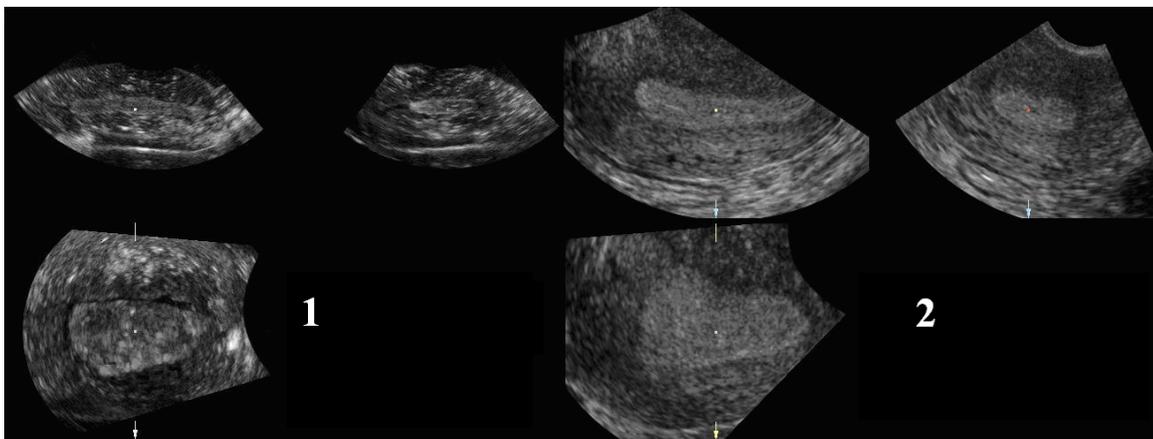


Figura 3.2 Apresentação multi-planar do modelo experimental: fígado bovino na periferia e peito de frango na região central - 1; e de um útero: miométrio na periferia e endométrio na região central - 2.

Os volumes dos modelos endometriais foram obtidos dos 7 blocos de US3D gravados usando *VOCAL*TM no modo manual, com um passo de rotação de 15 graus (previamente demonstrado como melhor correlação intra-classe ⁹), por dois observadores (WPM - Observador 1 e DAB - Observador 2). A medida do volume atual era escondida colocando um rótulo adesivo no monitor na área específica. O rótulo não era afastado até o volume ter sido reavaliado para assegurar colocação correta de todos os marcadores, isto era realizado para evitar o efeito da memória durante o cálculo do volume atual. Dez medidas de cada bloco de US3D foram executadas por cada observador, resultando em setenta medidas para cada observador.

Para a análise estatística foi utilizado o software *SPSS 11.0.1* (*SSPS, Chicago, IL, USA*). A reprodutibilidade intra-observador, a habilidade de um teste para dar o mesmo resultado em ocasiões diferentes pelo mesmo observador, foi avaliado utilizando o coeficiente de correlação intra-classe de uma só via com concordância absoluta (*one-way intraclass correlation coefficients with absolute agreement*) e seu intervalo de confiança (IC) de 95% (CCI observadores 1 e 2). A reprodutibilidade inter-observador, a habilidade de um teste para dar o mesmo resultado entre observadores diferentes, foi avaliada através do coeficiente de correlação de intra-classe de duas vias (CCI observadores 1 & 2) com concordância absoluta (*two-way mixed intraclass correlation coefficient with absolute agreement*) e seu IC de 95% ^{7, 11, 12}.

Coeficiente de correlação intra-classe = $(qm_{inter} - qm_{intra}) / (qm_{inter} + (k-1) * qm_{intra})$; onde qm_{inter} é a estimativa do quadrado da média da variância inter-observadores e o qm_{intra} é a estimativa do quadrado da média da variância intra-observador para análise da variância no caso de um juiz experiente, e k é o número de juízes. Em estudos de confiança, um

coeficiente de correlação intra-classe acima de 0,7 é comumente usado como um limiar de "suficientemente reprodutível" ^{13, 14}.

Validade, a correlação do resultado medido com o resultado “real”, foi avaliada pela comparação da diferença percentual entre a média obtida pelos observadores através da US3D e o volume “real” – obtido pelo deslocamento de água (uma 4% diferença seria considerada aceitável ⁸) e pelo coeficiente de correlação (r de Pearson) entre as mesmas medidas. O coeficiente de correlação foi proposto por Karl Pearson em 1896 e mede a força da associação entre dois grupos de variáveis ¹⁵. Um coeficiente de correlação de um (1) indica uma associação perfeita e um coeficiente de zero (0) indica que não há nenhuma associação. A diferença entre a média de tempo usado pelos dois observadores para obter as medidas de volume pela US3D foi analisada pelo teste t de *student* não-pareado.

Resultados

Os sete volumes obtidos através do deslocamento de água variaram de 2,2 mL até 12,7 mL e estão representados na Tabela 3.1, a qual também mostra a média obtida pelos dois observadores através da US3D. A diferença entre a média do volume obtida por cada observador pela US3D e o respectivo volume “real” foi calculada como porcentagem ($100 * (\text{Volume “real”} - \text{volume pela US3D}) / \text{Volume “real”}$) para uniformizar os resultados devido à diferença evidente entre os volumes dos modelos.

Tabela 3.1 Resultados das medidas de volume obtidos pelo deslocamento de água (volume “real”) e pela US3D por cada observador para os sete modelos de endométrio.

<i>Model</i> →	1	2	3	4	5	6	7
----------------	---	---	---	---	---	---	---

V (mL)	2,2	3,1	3,6	4,0	5,9	10,9	12,7
M1 (mL)	2,17	3,07	3,58	3,98	5,78	10,69	13,14
M2 (mL)	2,25	3,02	3,63	4,04	5,81	10,72	13,08
D1 (%)	1,38	0,98	0,56	0,50	2,08	1,96	3,35
D2 (%)	2,27	2,58	2,50	1,00	1,53	2,57	2,99

(V) = volume “real”; (M1) = média do observador 1 e (M2) = média do observador 2; (D1) = diferença entre o volume “real” e a média obtida pelo observador 1 e (D2) = diferença entre o volume “real” e a média obtida pelo observador 2.

Os coeficientes de correlação confirmaram a associação entre os dois métodos de determinação de volume e a reprodutibilidade da US3D na determinação de volume. O coeficiente de correlação (e seu respectivo IC de 95%) foi de 0,99903 (0,99312 a 0,99986) para a média do observador 1 e o volume “real”; 0,99915 (0,99397 a 0,99988) para a média do observador 2 e o volume “real”, e 0,99992 (0,99941 a 0,99999) para a média obtida entre os dois observadores (Figura 3.3).

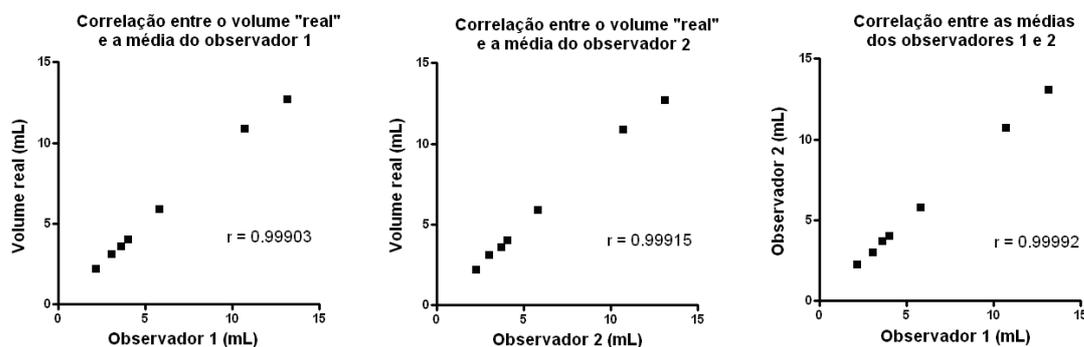


Figura 3.3 Coeficientes de correlação (r de Pearson) obtidos entre as médias das medidas de volume pela US3D do observador 1 e 2 e o volume “real”.

Os CCIs (e seus respectivos IC de 95%) obtidos para verificar a reprodutibilidade do método foram: Observador 1 = 0,998 (0.996 - 0.999); Observador 2 = 0.997 (0.995 - 0.999); Observadores 1 & 2 = 0.997 (0.995 - 0.998). O tempo gasto (média \pm desvio padrão) para se obter o bloco de US3D foi de 15 ± 4 segundos e o tempo gasto para se calcular a medida de volume pela US3D (através do *VOCAL*TM) foi de 197 ± 19 segundos para o observador 1 e 227 ± 26 segundos para observador 2 ($p < 0.001$).

Discussão

Desde 1971¹⁶, vários estudos mostraram que a espessura do endométrio não é altamente correlacionada com o volume de endométrio e que outros parâmetros influenciam seu valor, como o caso do volume uterino, o que raramente é considerado¹⁷. Se a medida do endométrio é importante, então pode ser esperado que cálculo de volume melhore a sensibilidade e a especificidade e então eleve o valor preditivo da avaliação endometrial.

Foram realizados vários estudos usando o volume do endométrio como variável principal¹⁸⁻²⁰, mas os modelos experimentais utilizados para determinar a validade deste método usaram apenas materiais inorgânicos^{7, 8} o que não reproduz a realidade da medida de volume de tecidos orgânicos. Além disso, os volumes dos modelos analisados nos outros estudos eram maiores que 19 mL, um valor bastante diferente do real volume do endométrio. Uma tentativa de determinação da validade do método na determinação de volume de tecidos orgânicos foi o cálculo do volume uterino por ultra-sonografia bi-dimensional e tri-dimensional feito em pacientes a serem submetidas à histerectomia e a posterior medida do volume destes úteros pelo deslocamento de volume de água (com todos os anexos removidos)^{7, 21}. A desvantagem deste método é a influência da cirurgia

(perda do sangue) e da remoção dos ligamentos na medida do volume uterino e o fato que este estudo só provou a validade de medidas acima de 50 mL. Porém, foi demonstrado claramente que a US3D é mais precisa na determinação de volumes que a ultra-sonografia convencional e que o método de rotacional (*VOCAL™*) é superior ao método convencional no cálculo de volumes pela US3D ^{8,21}.

Nosso trabalho confirma os achados prévios sobre a reprodutibilidade e validade do método rotacional de medida de volume pela US3D. A diferença em nosso trabalho foi confirmar a validade das medidas de volume pela US3D em tecidos mais semelhante ao endométrio real. Os volumes dos modelos variaram de 2,2 mL a 12,7 mL, valores normalmente encontrados em medidas do volume do endométrio ^{3, 19}, e a diferença de ecogenicidade entre os tecidos do nosso modelo experimental também foram semelhantes aos encontrados no cálculo do volume endometrial.

A validade da medida de volume pela US3D foi demonstrada uma vez que todas as diferenças foram menores que 4% ⁸ e que os coeficientes de correlação foram altos (r de Pearson acima de 0.999) entre a média dos observadores e o volume “real” obtido pelo deslocamento de água. A reprodutibilidade do método foi demonstrada pelos altos CCIs. Os valores encontrados foram semelhantes aos obtidos pelo *VOCAL™* para determinar o volume ovariano e do endométrio em estudos anteriores ^{9, 12} e bem mais altos que o limiar de 0,7 para ser “suficientemente reprodutível” ¹³. O alto coeficiente de correlação entre as médias dos dois observadores (r = 0.99992) também confirmou a alta reprodutibilidade do método.

Na medida da espessura do endométrio através da ultra-sonografia bi-dimensional os CCIs são mais baixos (0.88 - 0.99) ²², e a diferença até a medida “real” atinge 30% ²³. Ao medir a espessura do endométrio, um pequeno erro no posicionamento do *caliper*, no local (mais

central ou periférico) ou obliquidade na avaliação ultra-sonográfica pode produzir grandes variações na medida da espessura, um fato que não acontece no cálculo de volume, e que poderia explicar esta diferença encontrada.

O tempo normalmente gasto na medida de volume pela US3D geralmente preocupa os pesquisadores e clínicos. Utilizando 15 graus de passo de rotação, a média de tempo utilizada pelo observador 1 foi 197 segundos e pelo observador 2 foi de 227 segundos, uma diferença significativa que já era esperada uma vez que o observador 2 não utilizava a US3D – previamente ao estudo o observador 2 calculou apenas dez medidas de volume de endométrio (de blocos de US3D de útero gravados previamente) sob a supervisão do observador 1. Então quando uma medida precisa do endométrio se faz necessária (por exemplo em pesquisas no campo da reprodução assistida) um tempo inferior a 4 minutos (que é o tempo gasto até mesmo por um novato) parece razoável. Como uso o cálculo do volume do endométrio é mais preciso que a medida da espessura, o seu uso provavelmente pode evidenciar menores diferenças.

3.4 Referências

1. Gruboeck K, Jurkovic D, Lawton F, Savvas M, Taylor A, Campbell S. The diagnostic value of endometrial thickness and volume measurements by three-dimensional ultrasound in patients with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; **8**: 272-276.
2. Schild RL, Indefrei D, Eschweiler S, van der Ven H, Fimmers R, Hansmann M . Three dimensional endometrial volume calculation and pregnancy rate in an in-vitro fertilization program. *Hum Reprod* 1999; **14**, 1255–1258.
3. Yaman C, Ebner T, Sommergruber M, Polz W, Tews G. Role of three-dimensional ultrasonographic measurement of endometrium volume as a predictor of pregnancy outcome in an IVF-ET program: a preliminary study. *Fertil Steril* 2000; **74**: 797-801.
4. Riccabona M, Nelson TR, Pretorius DH, Davidson TE. Distance and volume measurement using three-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1995; **14**: 881-886.
5. Kalache KD, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Londono J, Schoen ML, Treadwell MC, Lee W, Romero R. Three-dimensional ultrasound fetal lung volume measurement: a systematic study comparing the multiplanar method with the rotational (VOCAL) technique. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003; **21**: 111–118.
6. Roelfsema NM, Hop WC, Boito SM, Wladimiroff JW. Three-dimensional sonographic measurement of normal fetal brain volume during the second half of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; **190**: 275-280.
7. Farrell T, Leslie J, Chien PFW, Agustsson P. The reliability and validity of 3 dimensional ultrasonic volumetric measurements using an in vitro balloon and in-vivo uterine model. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; **108**: 573-582.

8. Raine-Fenning NJ, Clewes JS, Kendall NR, Bunkheila AK, Campbell BK, Johnson IR. The interobserver reliability and validity of volume calculation from three-dimensional ultrasound datasets in the in vitro setting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **21**: 283-291.
9. Raine-Fenning N, Campbell B, Collier J, Brincat M, Johnson I. The reproducibility of endometrial volume acquisition and measurement with the VOCAL-imaging program. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; **19**: 69-75.
10. Bordes A, Bory AM, Benchaib M, Rudigoz RC, Salle B. Reproducibility of transvaginal three-dimensional endometrial volume measurements with virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) during ovarian stimulation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002; **19**: 76-80.
11. Khan KS, Chien PF. Evaluation of a clinical test. I: Assessment of reliability. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; **108**: 562–567.
12. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, Johnson IR. The interobserver reliability of ovarian volume measurement is improved with three-dimensional ultrasound, but dependent upon technique. *Ultrasound Med Biol*. 2003; **29**: 1685-1690.
13. Hripcsak G, Heitjan DF. Measuring agreement in medical informatics reliability studies. *J Biomed Inform*. 2002; **35**: 99-110.
14. Kramer MS, Feinstein AR. Clinical biostatistics. LIV. The biostatistics of concordance. *Clin Pharmacol Ther* 1981; **29**: 111–123.
15. Callegari-Jacques SM. Bioestatística Princípios e Aplicações. *Artmed* 2003 (in press).
16. Hasson HM. The wing sound. A new uterine measuring device. *Obstet Gynecol* 1971; **37**: 915-919.

17. Lee A, Sator M, Kratochwil A, Deutinger J, Vytiska-Binsdorfer E, Bernaschek G. Endometrial volume change during spontaneous menstrual cycles: volumetry by transvaginal three-dimensional ultrasound. *Fertil Steril* 1997; **68**: 831-835.
18. Raga F, Bonila-Musoles F, Casan EM, Klein O, Bonilla F. Assessment of endometrial volume by three-dimensional ultrasound prior to embryo transfer: clues to endometrial receptivity. *Hum Reprod* 1999; **14**: 2851–2854.
19. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, Kendall NR, Johnson IR. Defining endometrial growth during the menstrual cycle with three-dimensional ultrasound. *BJOG* 2004; **111**: 944-949.
20. Stachowicz N, Czekierdowski A, Danilos J, Kotarski J. Three dimensional sonography in the endometrial volume measurement in women with perimenopausal irregular uterine bleeding *Ginekol Pol.* 2002; **73**: 970-975.
21. Yaman C, Jesacher K, Polz W. Accuracy of three-dimensional transvaginal ultrasound in uterus volume measurements; comparison with two-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2003; **29**: 1681-1684.
22. Epstein E, Valentin L. Intraobserver and interobserver reproducibility of ultrasound measurements of endometrial thickness in postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; **20**: 486-491.
23. Karlsson B, Granberg S, Ridell B, Wikland M. Endometrial thickness as measured by transvaginal sonography: interobserver variation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994; **4**: 320-325.

4. MANUSCRITO

4.1 RESUMO

Objetivo: Determinar se, uma semana após a transferência de embrião (TE), a medida da espessura ou volume endometrial através da ultra-sonografia tridimensional (US3D) pode prever gravidez.

Métodos: A espessura e o volume endometrial foram medidos de 40 pacientes, uma semana após a TE. O volume endometrial foi obtido pelo *software* VOCAL™. Estes resultados foram comparados com o teste de detecção da fração beta da gonadotrofina coriônica humana (β -hCG) no soro, executado uma semana após.

Resultados: Uma diferença significativa entre os dois grupos foi notada tanto para a espessura quanto para o volume endometrial: grávida (n=18): 11.15 ± 2.75 mm; 6.49 ± 1.97 mL, não grávida (n=22): 9.77 ± 1.85 mm; 3.40 ± 1.11 mL (média \pm desvio padrão). A análise da curva ROC (*receiver operating characteristic*) mostrou que o melhor ponto de corte para a espessura endometrial foi de 10.3 mL (sensibilidade de 72,2% e especificidade de 77,3%) e para o volume endometrial foi de 3,48 mL (sensibilidade de 100% e especificidade de 68.2%). A área sob a curva ROC foi significativamente mais alta ($p=0,027$) para o volume de endometrial. Nenhuma gravidez foi encontrada em mulheres que tiveram um volume de endometrial abaixo de 3,8mL (15 pacientes) ou espessura abaixo de 7,9mm (3 pacientes).

Conclusões: O volume e a espessura endometrial uma semana após a TE são significativamente maiores em mulheres grávidas, e esta diferença foi mais evidente para o volume de endometrial. É provável que esta diferença ocorra devido ao ingurgitamento endometrial que ocorre no período próximo à implantação.

Unitermos: endométrio, fertilização *in vitro*, reprodução assistida, ultra-sonografia.

4.2 ABSTRACT

Objective: Determine if, one week after embryo transfer (ET), the measurement of endometrial volume or thickness by three-dimensional ultrasonography (3DUS) is able to predict pregnancy.

Methods: Endometrial volume and thickness were measured in 40 patients one week after ET. The endometrial volume was obtained by the VOCAL™-software. Endometrial thickness was measured from central part of endometrium. These results were compared to the detection of serum beta portion of human chorionic gonadotropin (β -hCG) one week after.

Results: A significant difference between the two groups was found in endometrial volume and thickness, respectively; pregnant (n=18): 6.49 ± 1.97 mL; 11.15 ± 2.75 mm, not pregnant (n=22): 3.40 ± 1.11 mL; 9.77 ± 1.85 mm (mean \pm standard deviation). The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis shows that the best cutoff was endometrial volume of 3.48mL: sensitivity of 100% and a specificity of 68.2% and endometrial thickness of 10.3 mL: sensitivity of 72.2% and specificity of 77.3%. The area under the ROC curve was significant higher ($p = 0.027$) to the endometrial volume. No pregnancy was achieved in women who had an endometrial volume < 3.8 mL (15 patients) or thickness < 7.9 mm (3 patients).

Conclusions: The endometrial volume and thickness one week after ET were significant higher in pregnant women, and this difference was more evident in endometrial volume. It is possible that this difference occurred due to an endometrial engorgement caused by implantation.

Keywords: assisted reproduction, endometrium, in vitro fertilization, ultrasonography

4.3 ULTRA-SONOGRAFIA TRIDIMENSIONAL PARA ANÁLISE DE VOLUME ENDOMETRIAL DE PACIENTES SUBMETIDAS À FERTILIZAÇÃO *IN VITRO* UMA SEMANA APÓS A TRANSFERÊNCIA DE EMBRIÕES.

ENDOMETRIAL VOLUME AND THICKNESS EVALUATED BY THREE DIMENSIONAL ULTRASOUND ONE WEEK AFTER EMBRYO TRANSFER.

Introdução

O período entre a transferência de embrião (TE) após a fertilização *in vitro* (FIV) e o teste de gravidez (β -hCG) no soro materno normalmente dura duas semanas ¹. Foi demonstrado que este período (entre a TE e o teste de gravidez) é a que a mulher que submetida a FIV fica mais vulnerável a tensão psicológica, e apresenta os níveis mais altos de hostilidade, depressão e ansiedade ² (comparado com o período antes do tratamento e antes da transferência de embrião).

Jones & Fazleabas ³ demonstraram que a infusão de doses fisiológicas de hCG no lúmen uterino de babuínos promove um aumento do número de vasos capilares sanguíneos no estroma do endométrio, o que é uma evidência que moléculas embrionárias influenciam o endométrio de uma maneira de parácrina para iniciar uma reação angiogênica. Foi demonstrada em macacas fecundas ^{4, 5} uma vascularização aumentada e angiogênese no local de implantação embrionária no endométrio. Um grande número de vasos sanguíneos pequenos foi identificado logo após a implantação no estroma, que fica logo abaixo do epitélio do lúmen. O endométrio funcional também estava repleto de vários micro-capilares e os vasos sanguíneos da camada basal tinham aumentado de número e estavam ingurgitados com sangue.

Talvez este ingurgitamento do endométrio possa ser identificado através da ultra-sonografia antes que o teste do β -hCG possa acusar gestação, minimizando então o tempo de tensão psicológica que as pacientes submetidas a FIV são expostas. A detecção do saco gestacional utilizando a ultra-sonografia é possível com pelo menos 3 semanas após a TE (Keith *et al.*, 1993). Foi demonstrado claramente que a US3D é mais precisa para determinar o volume endometrial que a ultra-sonografia convencional e que o método de rotacional (*VOCAL*TM) é superior às medidas convencionais de US3D tanto para modelos *in vitro*⁶ quanto *in vivo*⁷. Nós almejamos neste estudo determinar se, uma semana após a TE, a medida do volume endometrial (através de método de rotacional) ou da espessura endometrial através da US3D pode poder prever a ocorrência de gestação.

Métodos

Pacientes: Foram avaliadas quarenta pacientes sucessivas, submetidas à FIV, uma semana após a TE. Os critérios de inclusão foram: idade < 39 anos, índice de massa corporal (IMC) < 25 Kg/m², e pacientes submetidas ao primeiro ciclo de FIV. Mulheres que receberam suplementação com estrogênios, com patologias uterinas, com só um ovário ou que tiveram aborto (para o grupo de grávidas) foram excluídas. Todos os pacientes usaram agonistas de GnRH (gonadotropin releasing hormone) para a *down regulation* (protocolo longo) e foram estimuladas com FSH recombinante. Gonadotrofina de coriônica humana (hCG) foi administrada quando havia um folículo com diâmetro de pelo menos 18 mm e a captação de oócitos e a TE foram realizados 36 e 84-108 horas, respectivamente, após a administração de hCG. A fase lútea foi suplementada com gel de progesterona de 90 mg (8% Crinone[®], Fleet Laboratories Limited, Watford, UK, for Columbia Laboratories,

Livingston, US, importado e distribuído por Serono Produtos Farmacêuticos Ltda., São Paulo, Brasil). A determinação do β -hCG foi realizado duas semanas após a TE e as pacientes diagnosticadas como grávidas quando o resultado fosse superior à 100 mUI / ml. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Éticas de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicamento de Ribeirão Preto, e consentimento informado escrito foi obtido de todas as voluntárias. A taxa de gravidez global foi de 45% (18 de 40 pacientes, 10 gestações simples e 8 gemelares). Nenhuma diferença significativa em relação à idade, peso e índice de massa corporal foi notada entre as grávidas e não grávidas (Tabela 4.1).

Tabela 4.1 Valores basais para os dois grupos (grávidas *versus* não grávidas).

	<i>Grávidas</i>	<i>Não grávidas</i>	<i>p</i>
	<i>média (± DPM)</i>	<i>média (± DPM)</i>	
N	18	22	
Idade - anos	33,02 (± 4,52)	34,37 (± 3,74)	0,31
Peso - Kg	56,94 (± 4,04)	59,73 (± 6,54)	0,12
IMC - Kg/m ²	22,03 (±2,06)	22,9 (± 1,96)	0,18

DPM = desvio padrão da média

Valor de p foi obtido com o teste t de *student* não pareado

Ultra-sonografia: Todos os exames de US3D foram realizados exatamente uma semana após a TE através de uma sonda vaginal de 8-5 MHz do aparelho *Medison Sonoacer*TM 9900 (*Medison Co., Ltd.*) por um único operador (WPM). Todos os blocos tridimensionais foram armazenados em disco rígido e CDs, sendo todas as medidas realizadas logo após o

término do exame pelo mesmo observador (WPM). A espessura endometrial foi medida na parte central do endométrio através do modo multi-planar para evitar medidas oblíquas ou excêntricas, colocando os marcadores eletrônicos (*calipers*) nas bordas de junção miométrio-endométrio no terço superior da cavidade de endometrial.

As medidas rotacionais de volume endometrial foram obtidas com o uso do programa de imagem VOCAL™ (*Virtual Organ Computer-aided Analysis*) no modo manual utilizando passo de rotação de 15, descrito como o mais adequado ⁸ para medidas de volume de endometrial. Para estas medidas de volume, foram colocados dois marcadores eletrônicos, um no pólo superior e outro no pólo inferior da cavidade endometrial, sendo realizado então o contorno da junção entre o endométrio e o miométrio. O bloco era então girado quinze graus sobre o eixo determinado pelos dois marcadores eletrônicos e novo contorno realizado. Este processo era repetido doze vezes até a determinação do volume endometrial.

Análise estatística:

Análise estatística foi realizada com o auxílio do *GraphPad Prism™ 4* (*GraphPad Inc*) e *MedCalc®* Versão 7.2.1 para *Windows®* (*Frank Schoojans*). Os dados (espessura e volume endometrial) de cada grupo (grávida e não grávida) foram submetidos ao teste Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade de distribuição. Então a média, desvio padrão, coeficiente de variação e intervalo de confiança de 95% foram calculados. O teste F foi executado para comparar as variâncias. Foi realizado o teste t não pareado com correção de Welch (pois as variâncias foram significativamente diferentes) para comparar as médias dos dois grupos. A curva ROC (*receiver operating characteristic*) foi utilizada para determinar a sensibilidade e a especificidade dos métodos (medida da espessura e volume endometrial) para predizer gravidez, e para realizar uma comparação entre os métodos. Para o cálculo do tamanho amostral foi utilizada uma média do volume endometrial de 2,82 mL

e desvio padrão de 0.85 mL⁹. Usando $\alpha = 0,05$ e poder do teste de 80% uma diferença de 30% (0.82 mL) seria notada com 18 pacientes por grupo.

Resultados

Uma diferença significativa entre os dois grupos foi notada tanto para a espessura quanto para o volume endometrial (Tabela 4.2).

Tabela 4.2 Espessura e volume endometrial uma semana após a TE.

	<i>Grávidas</i>	<i>Não grávidas</i>	<i>p</i>
	<i>média (± DPM)</i>	<i>média (± DPM)</i>	
Espessura endometrial - mm	11,80 ± 2,75	9,77 ± 1,85	0,0083
Volume endometrial - mL	6,49 ± 1,97	3,40 ± 1,11	< 0,0001

DPM = desvio padrão da média

Valor de p foi obtido com o teste t não pareado com correção de Welch

A análise da curva ROC mostrou que as medidas realizadas uma semana após a TE, tanto da espessura quanto do volume endometrial, pela US3D foram capazes predizer a gestação (Tabela 4.3). A comparação entre as duas curvas ROC (Figura 4.1) mostrou uma área sob a curva significativamente mais alta para o volume que para a espessura endometrial (0,909 *versus* 0,745 - $p = 0,027$). Nenhuma gravidez foi detectada em mulheres que tiveram volume endometrial abaixo de 3,48 mL (15 pacientes das 22 que não estavam grávidas) ou espessura endometrial abaixo de 7,9 mm (3 pacientes das 22 que não estavam grávidas). A análise destes dados pelo teste exato de Fisher mostrou diferença significativa ($p = 0,0005$).

Tabela 4.3 Sensibilidade e especificidade da medida da espessura e do volume endometrial uma semana após a TE para prever gravidez.

	<i>Espessura endometrial</i>	<i>Volume endometrial</i>
Ponto de corte	> 10,3 mm	> 3,48 mL
Sensibilidade (IC 95%)	72,2% (46,5% - 90,2%)	100% (81,3% - 100,0%)
Especificidade (IC 95%)	77,3% (46,5% - 90,2%)	68,2% (45,1% - 86,1%)
p	0,0084	< 0,0001

IC 95% = Intervalo de confiança de 95%

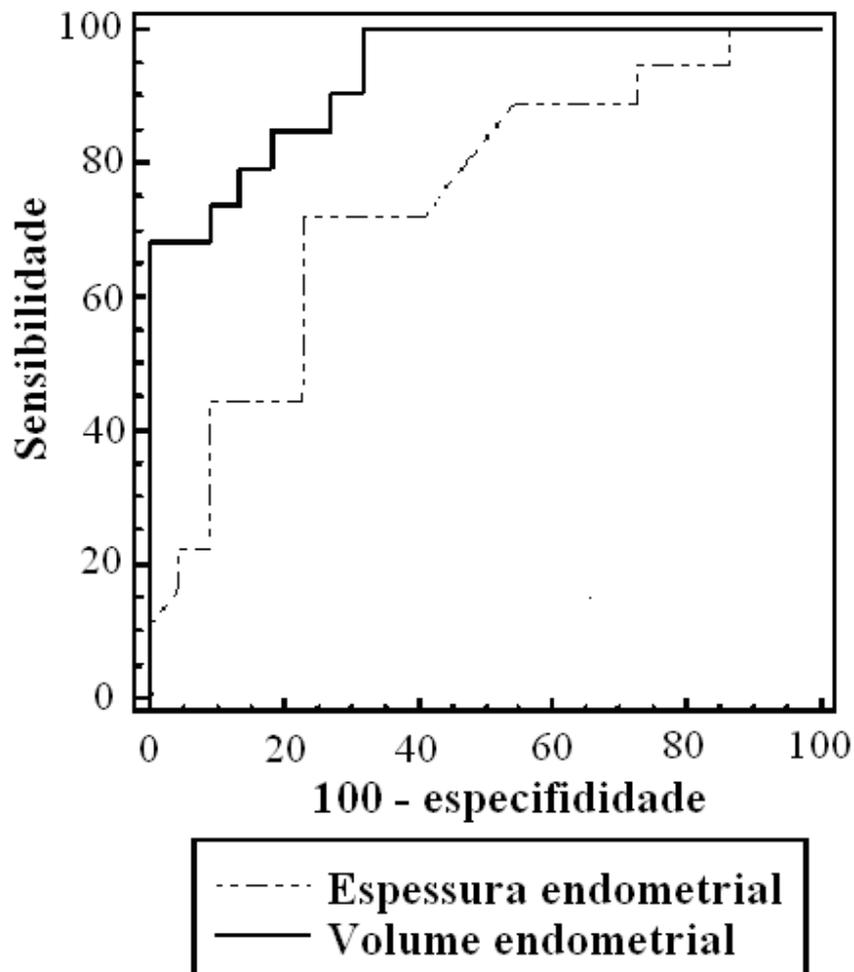


Figura 4.1 Comparação das curves ROC para as medidas da espessura e volume endometrial uma semana após a TE e a presença de gravidez.

Discussão

Alguns estudos mostraram que a espessura endometrial no dia da captação de oócitos ou no dia da transferência de embriões poderia prever o resultado de ciclos de FIV^{10, 11}; outros estudos, porém, não mostraram tal relação^{12, 13}. Usando US3D, Schild *et al.*¹³ não

encontraram correlação entre a espessura ou volume endometrial no dia da captação de oócitos e taxa de gravidez. Encontraram ainda que as médias da espessura e volume endometrial foram mais baixas nas pacientes grávidas que nas não grávidas, porém esta diferença não foi significativa. Estudos de prospectivos^{9, 14, 15} não demonstraram diferença significativa entre a média da espessura ou do volume endometrial, previamente à transferência, entre as pacientes que engravidaram e que não engravidaram.

Em nosso estudo, podemos especular que a diferença encontrada na medida da espessura e principalmente do volume endometrial entre as mulheres grávidas e não grávidas se deve ao ingurgitamento endometrial que ocorre durante o processo de implantação, o qual já foi demonstrado previamente em macacas fecundas^{4, 5}.

Nós encontramos em nosso estudo que a medida do volume endometrial foi mais acurada que a medida da espessura para predizer a gravidez. A implantação e o processo de ingurgitamento endometrial podem ocorrer em qualquer local no endométrio e deste modo a medida da espessura endometrial (que representa apenas uma pequena fatia longitudinal do endométrio) talvez não seja tão hábil em demonstrar este aumento quanto a medida do volume endometrial, que representa todo o endométrio.

Este estudo foi a primeira tentativa de realizar um diagnóstico mais precoce de gravidez, visando diminuir a angústia psicológica sofrida pelas pacientes que já é bem estabelecida neste período², que normalmente dura duas semanas (nosso estudo tentava reduzir este período em 50%: de duas semanas – que é normalmente o tempo que se espera para realizar o teste de β -hCG – para uma semana). Isto seria importante pois uma proporção considerável das pacientes com teste negativo de gravidez ainda apresenta problemas emocionais significativos mesmo após seis meses da realização da FIV¹⁶, que podem ser

decorrentes de uma duração prolongada de um período muito estressante. Além disso já é demonstrado que fatores psicológicos (principalmente altos níveis de ansiedade) são fatores independentes que interferem negativamente no resultado da FIV ¹⁷.

Porém, em nosso estudo, até mesmo para volume de endometrial, não foi encontrado um ponto de corte que permitisse o diagnóstico preciso de gravidez. Isto provavelmente ocorreu devido à grande diferença que pode ser encontrada nas medidas dos endométrios das pacientes previamente a TE, tanto nas que vão apresentar teste positivo (5,0 – 21,0 mm de espessura e 2,3 – 7,7 mL de volume) quanto nas que vão apresentar teste negativo (5,1 mm – 20,0 mm e 1,7 – 8,6 mL) ¹⁴. Os resultados de nosso estudo confirmam que o tecido de endometrial aumenta depois da implantação, mas outros estudos serão necessários para demonstrar se é possível detectar o pequeno aumento no volume e/ou na espessura endometrial que ocorrem neste curto período de tempo (uma semana depois da TE). Talvez a diferença entre o volume de endometrial uma semana após a TE e o volume prévio a TE seja uma ferramenta mais precisa para predizer gravidez.

4.4 Referências:

1. Kuivasaari P, Hippelainen M, Anttila M, Heinonen S. Effect of endometriosis on IVF/ICSI outcome: stage III/IV endometriosis worsens cumulative pregnancy and live-born rates. *Hum Reprod.* 2005; 20: 3130-3135.
2. Yong P, Martin C, Thong J. A comparison of psychological functioning in women at different stages of in vitro fertilization treatment using the mean affect adjective check list. *J Assist Reprod Genet.* 2000; 17: 553-556.
3. Jones CJP, Fazleabas AT. Ultrastructure of epithelial plaque formation and stromal cell transformation by post-ovulatory chorionic gonadotrophin treatment in the baboon (*Papio anubis*). *Hum Reprod.* 2001; 16: 2680-2690.
4. Sengupta J, Ghosh D. Blastocyst-endometrium interaction at the implantation in the rhesus monkey. *J Reprod Immunol.* 2002; 3: 227-239.
5. Rosario G, Modil ND, Sachdeval G, Manjramkar DD. Morphological events in the primate endometrium in the presence of a preimplantation embryo, detected by the serum preimplantation factor bioassay. *Hum Reprod.* 2005; 20: 61-71.
6. Raine-Fenning NJ, Clewes JS, Kendall NR, Bunkheila AK, Campbell BK, Johnson IR. The interobserver reliability and validity of volume calculation from three-dimensional ultrasound datasets in the in vitro setting. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 21: 283-291.
7. Yaman C, Jesacher K, Polz W. Accuracy of three-dimensional transvaginal ultrasound in uterus volume measurements; comparison with two-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2003; 29: 1681-1684.

8. Raine-Fenning N, Campbell B, Collier J, Brincat M, Johnson I. The reproducibility of endometrial volume acquisition and measurement with the VOCAL-imaging program. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 19: 69-75.
9. Raga F, Bonila-Musoles F, Casan EM, Klein O, Bonilla F. Assessment of endometrial volume by three-dimensional ultrasound prior to embryo transfer: clues to endometrial receptivity. *Hum Reprod.* 1999; 14: 2851–2854.
10. Dickey RP, Olar TT, Curole DN. Endometrial pattern and thickness associated with pregnancy outcome after assisted reproduction technologies. *Hum Reprod.* 1992; 7: 418–421.
11. Keith SC, London SN, Weitzman GA, O'Brien TJ, Miller MM (1993). Serial transvaginal ultrasound scans and beta-human chorionic gonadotropin levels in early singleton and multiple pregnancies. *Fertil Steril* 59, 1007-10.
12. Kovacs P, Matyas S, Boda K, Kaali SG. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. *Hum Reprod.* 2003; 18: 2337-2341.
13. Friedler S, Schenker JG, Herman A, Lewin A. The role of ultrasound in the evaluation of endometrial receptivity following assisted reproductive treatments: a critical review. *Hum Reprod Update.* 1996; 2: 323–325.
14. Schild RL, Indefrei D, Eschweiler S, van der Ven H, Fimmers R, Hansmann M. Three dimensional endometrial volume calculation and pregnancy rate in an in-vitro fertilization program. *Hum Reprod.* 1999; 14: 1255– 1258.
15. Yaman C, Ebner T, Sommergruber M, Polz W, Tews G. Role of three-dimensional ultrasonographic measurement of endometrium volume as a predictor of pregnancy outcome in an IVF-ET program: a preliminary study. *Fertil Steril.* 2000; 74: 797–801.

16. Wu HM, Chiang CH, Huang HY, Chao AS, Wang HS, Soong YK. Detection of the subendometrial vascularization flow index by three-dimensional ultrasound may be useful for predicting the pregnancy rate for patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 2003; 79: 507–511.
17. Verhaak CM, Smeenk JM, van Minnen A, Kremer JA, Kraaimaat FW. A longitudinal, prospective study on emotional adjustment before, during and after consecutive fertility treatment cycles. *Hum Reprod.* 2005; 20: 2253-2260.
18. Smeenk JM, Verhaak CM, Eugster A, van Minnen A, Zielhuis GA, Braat DD. The effect of anxiety and depression on the outcome of in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 2001; 16: 1420-1423.

5. HIPÓTESE

A medida do volume ou da espessura endometrial uma semana após a transferência de embriões talvez possa diagnosticar precocemente a ocorrência de gestação.

6. ANEXOS

ANEXO A – FOLHA DE ACOMPANHAMENTO

Nome: _____

Instituição de origem: _____ Registro: _____

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____

Cep: _____ Fone contato: _____

Altura: _____ cm. Peso: _____ Índice ponderal _____

Raça: () branca () parda () negra () amarela

Tabagismo: () sim () não _____ cigarros/dias, há ____ anos.

Etilismo: () sim () não tipo de bebida _____

Drogadição: () sim () não () maconha () cocaína () crack () outras

Patologia uterina: () sim () não endometrial: () sim () não

Idade: __ anos. G_ P_ () Normal () Ces. () Fórcepe () Aborto ()

DUM: _____ Drogas usadas pré-indução: _____

Drogas usadas na indução: _____

Embriões transferidos e qualidade: _____

Drogas usadas na fase lútea: _____

Sete dias após TE: Volume endometrial: _____ Espessura endometrial: _____

Beta HCG colhido 2 semanas após a TE:

ANEXO B – CONSENTIMENTO INFORMADO

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS- INFORMADO

Nome da pesquisa:

AVALIAÇÃO DO VOLUME ENDOMETRIAL PELA ULTRA-SONOGRAFIA TRIDIMENSIONAL UMA SEMANA APÓS A TRANSFERÊNCIA DE EMBRIÕES E PRESENÇA OU NÃO DE GESTAÇÃO.

Pesquisador responsável:

WELLINGTON DE PAULA MARTINS

CRM: 104946

1. Conteúdo

Este texto é direcionado às mulheres, entre 20 e 40 anos, pacientes da Clínica de Fertilização do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP (HCFMRP-USP), que estejam sendo submetidas a procedimento de reprodução assistida de alta complexidade (transferência de embriões). Essa é uma pesquisa que vai utilizar uma nova forma de ultra-som, chamado tridimensional, em exames realizados uma semana após a transferência de embriões, para ver se esse exame consegue dar o diagnóstico de gravidez mais cedo do que o exame de sangue tradicionais que é realizado duas semanas após a transferência de embriões.

2. Justificativa e objetivo da pesquisa:

Usualmente, o diagnóstico de gravidez é feito pela dosagem do beta-HCG do sangue duas semanas após a transferência de embriões. Durante este período de duas semanas muitos casais se queixam de extrema ansiedade e desejariam saber mais precocemente das chances de sucesso do procedimento. Desta forma, propõe-se realizar a avaliação do volume do endométrio (a parte interna do útero que vai receber o embrião) uma semana após a transferência de embriões pelo ultra-som tridimensional e compará-la com a medida da espessura do endométrio, que é medida pelo ultra-som bi-dimensional, a fim de testar se esse método pode ser usado para dar o diagnóstico de gravidez.

3. Os procedimentos que serão utilizados:

Para esse estudo, além do que é normalmente feito pelas pacientes submetidas a transferência de embriões, será feito um exame de ultra-sonografia endovaginal uma semana após a transferência de embriões para a avaliação do volume e espessura do endométrio e posterior correlação destes valores com a presença de gravidez.

Os resultados serão comparados com os testes de gestação e ultra-som bidimensional que são normalmente realizados 2 e 4 semanas após a transferência de embriões.

4. Os riscos esperados:

Não há nenhum risco descrito com o exame de ultra-som pela vagina, exceto o desconforto do exame.

5. Benefícios que se pode obter:

As mulheres que participarem deste estudo terão o benefício de contribuir para a evolução da medicina e da ciência podendo ajudar a desenvolver um marcador ainda mais precoce que o habitual para a detecção da gestação. Além disso, terão toda a assistência ginecológica necessária para o seu atendimento.

Wellington de Paula Martins
CRM: 104946
Pesquisador Responsável

Eu, _____,
RG Nº _____, abaixo assinada, tendo recebido as informações
acima, e ciente dos meus direitos abaixo relacionados, concordo em participar.

1. A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados com a pesquisa a que serei submetida;
2. A liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isso me traga prejuízo;
3. A segurança de que não serei identificada e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada com a minha privacidade;
4. O compromisso de me proporcionar informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar minha vontade de continuar participando.

Tenho ciência do exposto acima e desejo participar voluntariamente da pesquisa.

Ribeirão Preto (SP), ____ de _____ de _____

Assinatura da Voluntária

FORMAS DE RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO:

Não haverá recompensa financeira para os voluntários controles e pacientes que participarem do estudo.

Quanto à indenização, esclarecemos que se trata de um projeto sem financiamento externo e que será desenvolvido com recursos próprios da Instituição. Assim sendo, não há uma previsão de seguro para cobertura de indenização. Neste sentido, este projeto não se diferencia dos outros que não contam com financiamento externo, e que ainda assim, são regularmente desenvolvidos sob responsabilidade do pesquisador e da Instituição correspondente. Entretanto, em nenhum momento desconsidera-se o direito da paciente obter indenização por eventual dano que julgar pertinente.

Este trabalho foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 193ª Reunião Ordinária realizada em 22.11.2004, e enquadrado na categoria: APROVADO, de acordo com o Processo HCRP nº 12458/2004, Ofício nº 3262/2004

ANEXO C – TABELAS

Tabela 1: Espessura e volume endometrial uma semana pós-transferência de embriões e resultado do teste β -hCG sanguíneo quantitativo duas semanas pós-transferência de embriões.

<i>Paciente</i>	<i>Espessura endometrial (mm)</i>	<i>Volume endometrial (mL)</i>	<i>β-hCG sanguíneo</i>
1	10,1	2,61	neg
2	9,1	2,6	neg
3	11,4	5,03	neg
4	14,2	9,82	560
5	16,1	7,87	396
6	11,6	3,22	neg
7	11,1	9,43	1064
8	11,7	9,44	596
9	10,6	6,92	890
10	11,4	3,42	neg
11	10	5,6	neg
12	7,2	1,83	neg
13	13,7	4,35	neg
14	9,2	3,25	neg
15	10,4	7,12	750
16	14,2	4,46	neg
17	10,1	3,24	neg
18	9,9	7,99	322
19	8,8	6,12	345
20	9,1	4,23	neg
21	11,2	6,42	631
22	12,3	6,48	351
23	10,3	3,48	neg
24	8,7	2,87	neg
25	9,2	2,22	neg
26	9,4	2,81	neg
27	14	4,12	120
28	8,1	2,55	neg
29	9,5	5,23	neg
30	10,8	4,15	300
31	9,9	4,79	neg
32	7,9	4,78	688
33	7,1	2,35	neg
34	19,1	7,95	89
35	9,5	3,8	1593
36	7,4	2,11	neg
37	9,4	4,99	625

38	13	4,24	512
39	8,2	2,44	neg
40	12,4	5,12	912

Tabela 2: Análise paramétrica para as medidas obtidas de volume endometrial uma semana pós-transferência de embriões.

<i>β-hCG</i>	<i>negativo</i>	<i>positivo</i>
Número de valores	22	18
Mínimo	1,83	3,8
Percentil 25	2,495	4,51
Mediana	3,23	6,45
Percentil 75	4,405	7,97
Máximo	5,6	9,82
Média	3,395	6,487
Desvio padrão	1,107	1,969
Erro padrão	0,236	0,464
Limite superior do intervalo de confiança de 95%	2,904	5,508
Limite inferior do intervalo de confiança de 95%	3,886	7,466

Tabela 3: Análise paramétrica para as medidas obtidas de espessura endometrial uma semana pós-transferência de embriões.

<i>β-hCG</i>	<i>negativo</i>	<i>positivo</i>
Número de valores	22	18
Mínimo	7,1	7,9
Percentil 25	8,45	9,7
Mediana	9,45	11,15
Percentil 75	10,85	13,5
Máximo	14,2	19,1
Média	9,768	11,8
Desvio padrão	1,849	2,75
Erro padrão	0,3942	0,6482
Limite superior do intervalo de confiança de 95%	8,948	10,43
Limite inferior do intervalo de confiança de 95%	10,59	13,17

Tabela 4: Teste de normalidade (Kolmogorov Smirnov) para as medidas obtidas de volume endometrial uma semana pós-transferência de embriões.

<i>β-hCG</i>	<i>negativo</i>	<i>positivo</i>
Distância Kolmogorov Smirnov	0,1512	0,1451
Valor de P	P > 0.10	P > 0.10
Passa pelo teste de normalidade (*=0.05)?	Sim	Sim
Valor de p	Não significativo	Não significativo

Tabela 5: Teste de normalidade (Kolmogorov Smirnov) para as medidas obtidas de espessura endometrial uma semana pós-transferência de embriões.

<i>β-hCG</i>	<i>negativo</i>	<i>positivo</i>
Distância Kolmogorov Smirnov	0,1596	0,1419
Valor de P	P > 0.10	P > 0.10
Passa pelo teste de normalidade (*=0.05)?	Sim	Sim
Valor de P	Não significativo	Não significativo

Tabela 6: Teste F para comparação das variâncias (volume endometrial uma semana pós-transferência de embriões).

F, DF _n , Df _d	3.162
DF _n	17
Df _d	21
Valor de P	0,0069
São as variâncias significativamente diferentes?	Sim

Tabela 7: Teste F para comparação das variâncias (espessura endometrial uma semana pós-transferência de embriões).

F, DF _n , Df _d	2.212
DF _n	17
Df _d	21
Valor de P	0,0431
São as variâncias significativamente diferentes?	Sim

Tabela 8: Teste t não pareado com correção de Welch (volume endometrial uma semana pós-transferência de embriões).

Valor de P	P<0.0001
São as médias significativamente diferentes? (P < 0.05)	Sim
Valor de P uni-caudal ou bi-caudal?	bi-caudal
Valor de t com correção de Welch.	t=5.939
Valor de df com correção de Welch.	df=25

Tabela 9: Teste t não pareado com correção de Welch (espessura endometrial uma semana pós-transferência de embriões).

Valor de P	0,0122
São as médias significativamente diferentes? ($P < 0.05$)	Sim
Valor de P uni-caudal ou bi-caudal?	bi-caudal
Valor de t com correção de Welch.	t=2.678
Valor de df com correção de Welch.	df=28

Tabela 10: Diferença entre as médias dos volumes endometriais obtidos uma semana pós-transferência de embriões entre as pacientes que apresentaram teste positivo ou negativo de β -hCG duas semanas pós-transferência de embriões.

Média do volume endometrial para teste negativo de gravidez	3.395
Desvio padrão	0.2360
Número de pacientes	N=22
Média do volume endometrial para teste positivo de gravidez	6.487
Desvio padrão	0.4640
Número de pacientes	N=18
Diferença entre as médias dos volumes endometriais	3.092
Desvio padrão	0.5206
Limite inferior do intervalo de confiança de 95%	2.019
Limite superior do intervalo de confiança de 95%	4.164

Tabela 11: Diferença entre as médias das espessuras endometriais obtidos uma semana pós-transferência de embriões entre as pacientes que apresentaram teste positivo ou negativo de β -hCG duas semanas pós-transferência de embriões.

Média da espessura endometrial para teste negativo de gravidez	9.768
Desvio padrão	0.3942
Número de pacientes	N=22
Média da espessura endometrial para teste positivo de gravidez	11.80
Desvio padrão	0.6482
Número de pacientes	N=18
Diferença entre as médias dos volumes endometriais	2.032
Desvio padrão	0.7587
Límite inferior do intervalo de confiança de 95%	0.4781
Límite superior do intervalo de confiança de 95%	3.586

Tabela 12: Curva ROC (Receiver operating characteristic) para volume endometrial uma semana PTE.

Área sob a curva ROC	0,909
Desvio padrão	0,051
Limite inferior do intervalo de confiança de 95%	0,775
Limite superior do intervalo de confiança de 95%	0,976

Tabela 13: Ponto de corte para a medida do volume endometrial uma semana pós-transferência de embriões e sua sensibilidade e especificidade para teste positivo de gravidez.

<i>Critério (mL)</i>	<i>Sensibilidade (IC 95%)</i>	<i>Especificidade (IC 95%)</i>
>=1,83	100,0 (81,3-100,0)	0,0 (0,0- 15,6)
> 1,83	100,0 (81,3-100,0)	4,5 (0,8- 22,9)
> 2,11	100,0 (81,3-100,0)	9,1 (1,4- 29,2)
> 2,22	100,0 (81,3-100,0)	13,6 (3,1- 34,9)
> 2,35	100,0 (81,3-100,0)	18,2 (5,3- 40,3)
> 2,44	100,0 (81,3-100,0)	22,7 (7,9- 45,4)
> 2,55	100,0 (81,3-100,0)	27,3 (10,8- 50,2)
> 2,6	100,0 (81,3-100,0)	31,8 (13,9- 54,9)
> 2,61	100,0 (81,3-100,0)	36,4 (17,2- 59,3)
> 2,81	100,0 (81,3-100,0)	40,9 (20,7- 63,6)
> 2,87	100,0 (81,3-100,0)	45,5 (24,4- 67,8)
> 3,22	100,0 (81,3-100,0)	50,0 (28,2- 71,8)
> 3,24	100,0 (81,3-100,0)	54,5 (32,2- 75,6)
> 3,25	100,0 (81,3-100,0)	59,1 (36,4- 79,3)
> 3,42	100,0 (81,3-100,0)	63,6 (40,7- 82,8)
> 3,48 *	100,0 (81,3-100,0)	68,2 (45,1- 86,1)
> 3,8	94,4 (72,6- 99,1)	68,2 (45,1- 86,1)
> 4,12	88,9 (65,2- 98,3)	68,2 (45,1- 86,1)
> 4,15	83,3 (58,6- 96,2)	68,2 (45,1- 86,1)
> 4,23	83,3 (58,6- 96,2)	72,7 (49,8- 89,2)
> 4,24	77,8 (52,4- 93,5)	72,7 (49,8- 89,2)
> 4,35	77,8 (52,4- 93,5)	77,3 (54,6- 92,1)
> 4,46	77,8 (52,4- 93,5)	81,8 (59,7- 94,7)
> 4,78	72,2 (46,5- 90,2)	81,8 (59,7- 94,7)
> 4,79	72,2 (46,5- 90,2)	86,4 (65,1- 96,9)
> 4,99	66,7 (41,0- 86,6)	86,4 (65,1- 96,9)
> 5,03	66,7 (41,0- 86,6)	90,9 (70,8- 98,6)
> 5,12	61,1 (35,8- 82,6)	90,9 (70,8- 98,6)
> 5,23	61,1 (35,8- 82,6)	95,5 (77,1- 99,2)
> 5,6	61,1 (35,8- 82,6)	100,0 (84,4-100,0)
> 6,12	55,6 (30,8- 78,4)	100,0 (84,4-100,0)
> 6,42	50,0 (26,1- 73,9)	100,0 (84,4-100,0)
> 6,48	44,4 (21,6- 69,2)	100,0 (84,4-100,0)
> 6,92	38,9 (17,4- 64,2)	100,0 (84,4-100,0)
> 7,12	33,3 (13,4- 59,0)	100,0 (84,4-100,0)
> 7,87	27,8 (9,8- 53,5)	100,0 (84,4-100,0)
> 7,95	22,2 (6,5- 47,6)	100,0 (84,4-100,0)
> 7,99	16,7 (3,8- 41,4)	100,0 (84,4-100,0)
> 9,43	11,1 (1,7- 34,8)	100,0 (84,4-100,0)
> 9,44	5,6 (0,9- 27,4)	100,0 (84,4-100,0)
> 9,82	0,0 (0,0- 18,7)	100,0 (84,4-100,0)

Tabela 14: Curva ROC (Receiver operating characteristic) para espessura endometrial uma semana PTE.

Área sob a curva ROC	0,745
Desvio padrão	0,080
Limite inferior do intervalo de confiança de 95%	0,583
Limite superior do intervalo de confiança de 95%	0,869

Tabela 15: Ponto de corte para a medida do volume endometrial uma semana pós-transferência de embriões e sua sensibilidade e especificidade para teste positivo de gravidez.

<i>Critério (mm)</i>	<i>Sensibilidade (Intervalo de confiança de 95%)</i>	<i>de</i>	<i>Especificidade (Intervalo de confiança de 95%)</i>
>=7,1	100,0 (81,3-100,0)		0,0 (0,0- 15,6)
> 7,1	100,0 (81,3-100,0)		4,5 (0,8- 22,9)
> 7,2	100,0 (81,3-100,0)		9,1 (1,4- 29,2)
> 7,4	100,0 (81,3-100,0)		13,6 (3,1- 34,9)
> 7,9	94,4 (72,6- 99,1)		13,6 (3,1- 34,9)
> 8,1	94,4 (72,6- 99,1)		18,2 (5,3- 40,3)
> 8,2	94,4 (72,6- 99,1)		22,7 (7,9- 45,4)
> 8,7	94,4 (72,6- 99,1)		27,3 (10,8- 50,2)
> 8,8	88,9 (65,2- 98,3)		27,3 (10,8- 50,2)
> 9,1	88,9 (65,2- 98,3)		36,4 (17,2- 59,3)
> 9,2	88,9 (65,2- 98,3)		45,5 (24,4- 67,8)
> 9,4	83,3 (58,6- 96,2)		50,0 (28,2- 71,8)
> 9,5	77,8 (52,4- 93,5)		54,5 (32,2- 75,6)
> 9,9	72,2 (46,5- 90,2)		59,1 (36,4- 79,3)
> 10	72,2 (46,5- 90,2)		63,6 (40,7- 82,8)
> 10,1	72,2 (46,5- 90,2)		72,7 (49,8- 89,2)
> 10,3 *	72,2 (46,5- 90,2)		77,3 (54,6- 92,1)
> 10,4	66,7 (41,0- 86,6)		77,3 (54,6- 92,1)
> 10,6	61,1 (35,8- 82,6)		77,3 (54,6- 92,1)
> 10,8	55,6 (30,8- 78,4)		77,3 (54,6- 92,1)
> 11,1	50,0 (26,1- 73,9)		77,3 (54,6- 92,1)
> 11,2	44,4 (21,6- 69,2)		77,3 (54,6- 92,1)
> 11,4	44,4 (21,6- 69,2)		86,4 (65,1- 96,9)
> 11,6	44,4 (21,6- 69,2)		90,9 (70,8- 98,6)
> 11,7	38,9 (17,4- 64,2)		90,9 (70,8- 98,6)
> 12,3	33,3 (13,4- 59,0)		90,9 (70,8- 98,6)
> 12,4	27,8 (9,8- 53,5)		90,9 (70,8- 98,6)
> 13	22,2 (6,5- 47,6)		90,9 (70,8- 98,6)
> 13,7	22,2 (6,5- 47,6)		95,5 (77,1- 99,2)
> 14	16,7 (3,8- 41,4)		95,5 (77,1- 99,2)
> 14,2	11,1 (1,7- 34,8)		100,0 (84,4-100,0)
> 16,1	5,6 (0,9- 27,4)		100,0 (84,4-100,0)
> 19,1	0,0 (0,0- 18,7)		100,0 (84,4-100,0)

Tabela 16: Comparação de curvas ROC (Receiver operating characteristic) para espessura e volume endometrial uma semana PTE.

Área sob a curva ROC volume endometrial	0,909
Desvio padrão	0,051
Área sob a curva ROC espessura endometrial	0,745
Desvio padrão	0,080
Diferença entre as áreas	0,164
Desvio padrão	0,074
Limite inferior do intervalo de confiança de 95%	0,019
Limite superior do intervalo de confiança de 95%	0,309
Valor de P	P = 0,027

ANEXO E – GRÁFICOS

Gráfico 1: Valores obtidos de volume endometrial uma semana pós-transferência de embriões separados pelo teste do β -hCG.

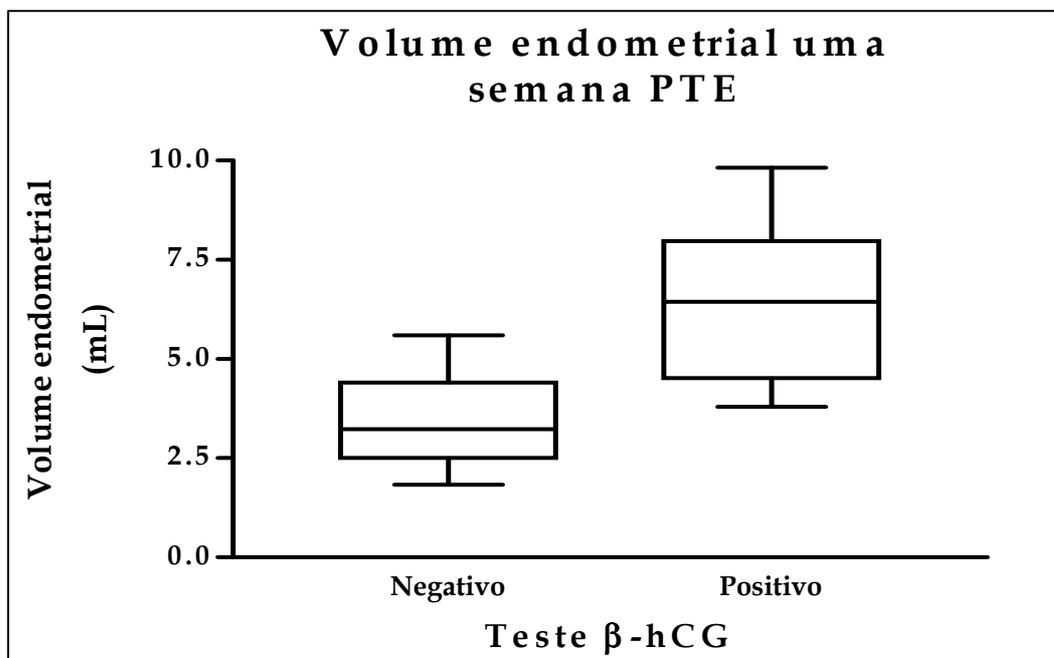


Gráfico 2: Valores obtidos de volume endometrial uma semana pós-transferência de embriões separados pelo teste do β -hCG.

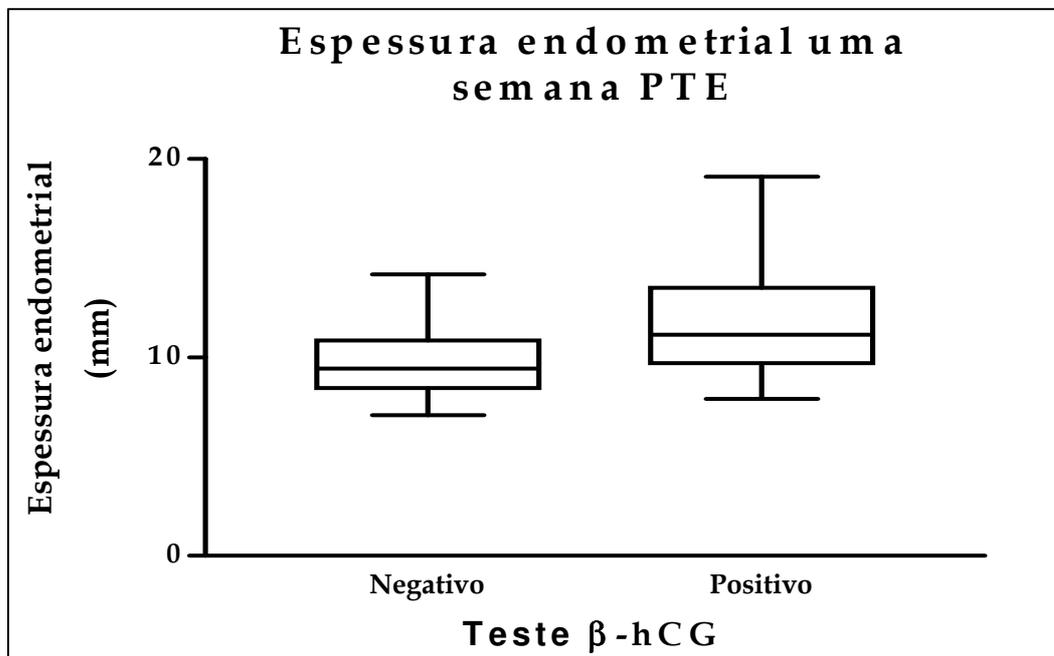


Gráfico 3: Valores obtidos de volume endometrial uma semana pós-transferência de embriões separados pelo teste do β -hCG.

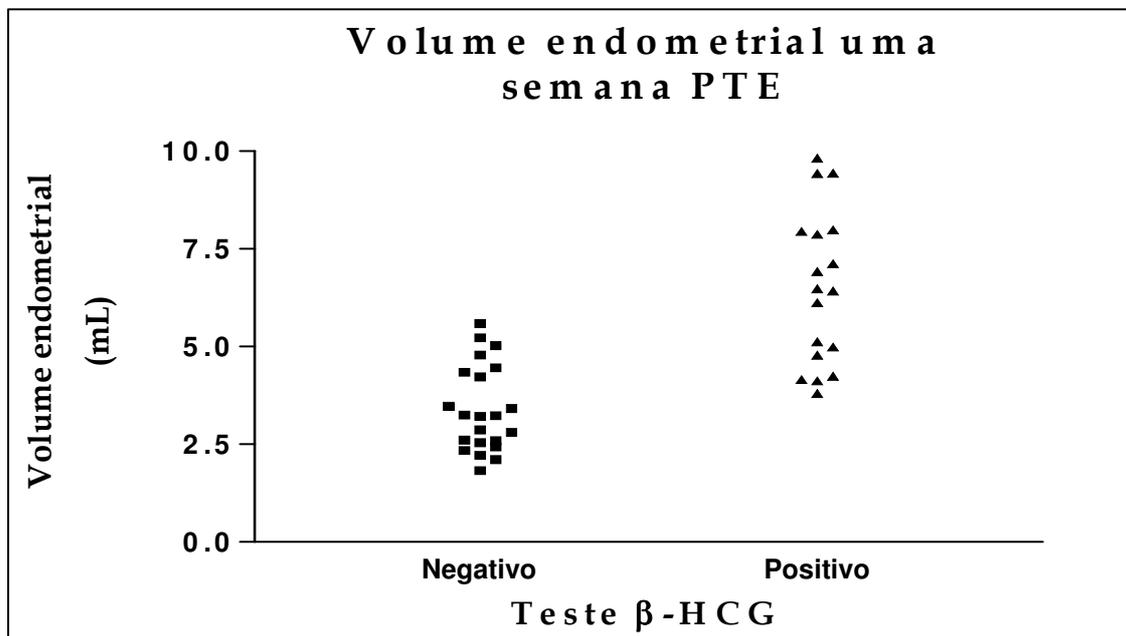


Gráfico 4: Valores obtidos de volume endometrial uma semana pós-transferência de embriões separados pelo teste do β -hCG.

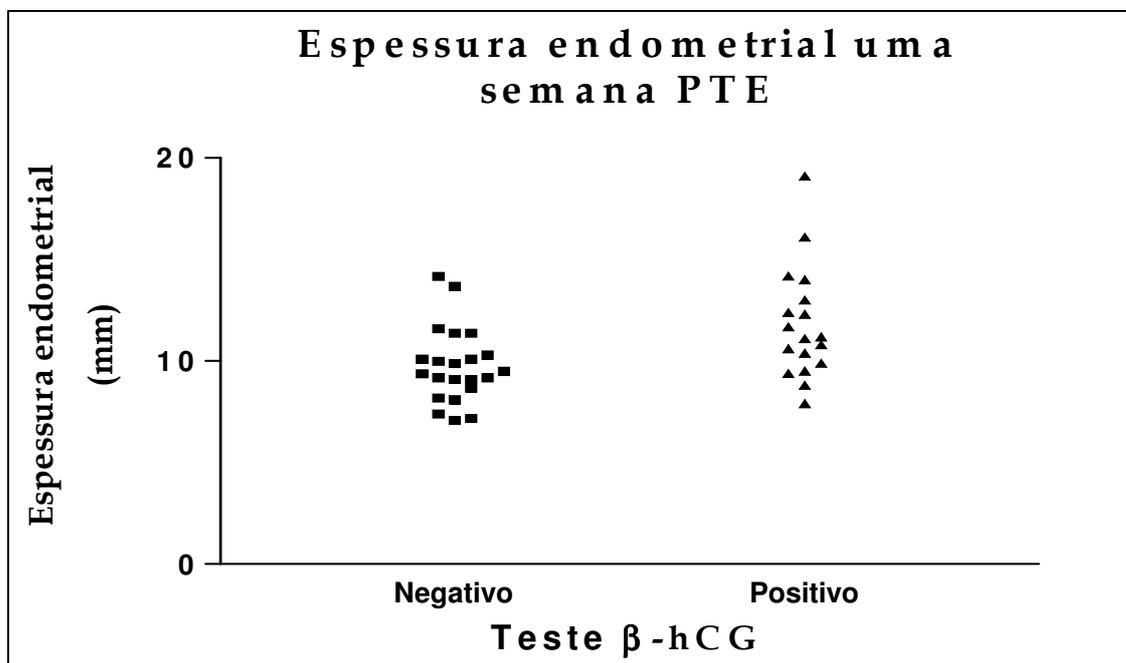


Gráfico 5: Curva ROC (Receiver operating characteristic) para volume endometrial uma semana PTE.

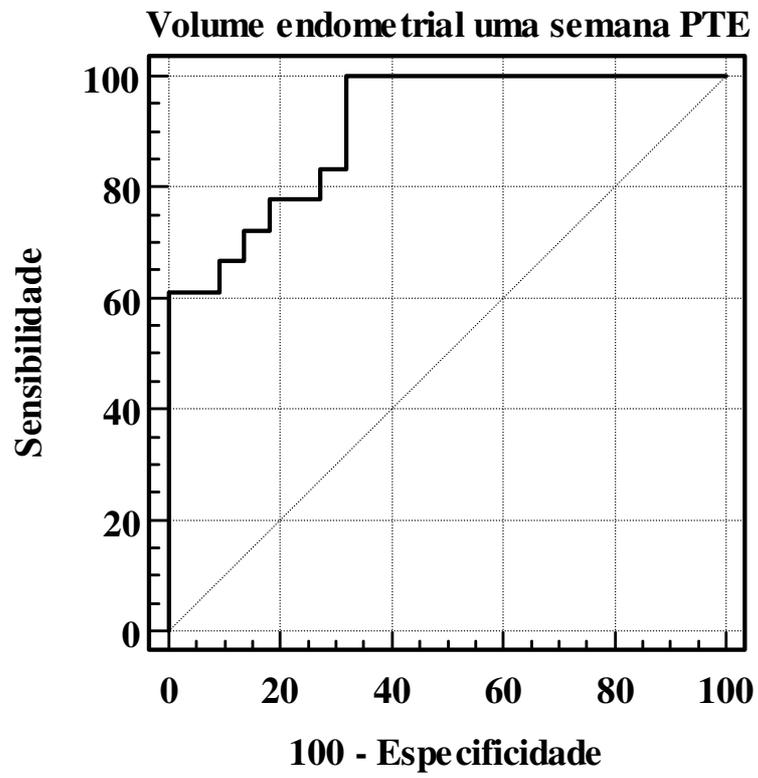


Gráfico 6: Curva ROC (Receiver operating characteristic) para espessura endometrial uma semana PTE.

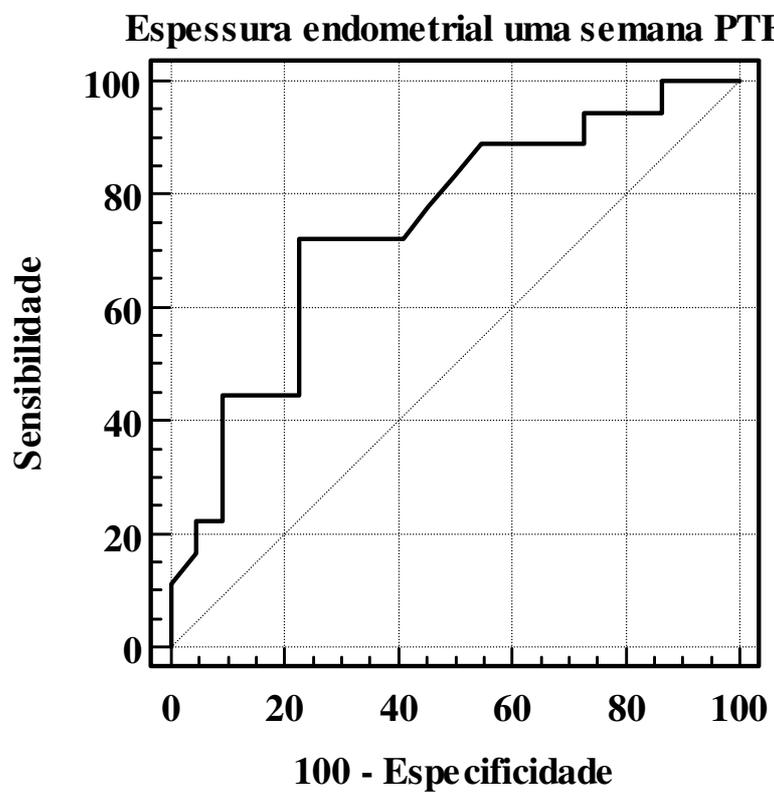
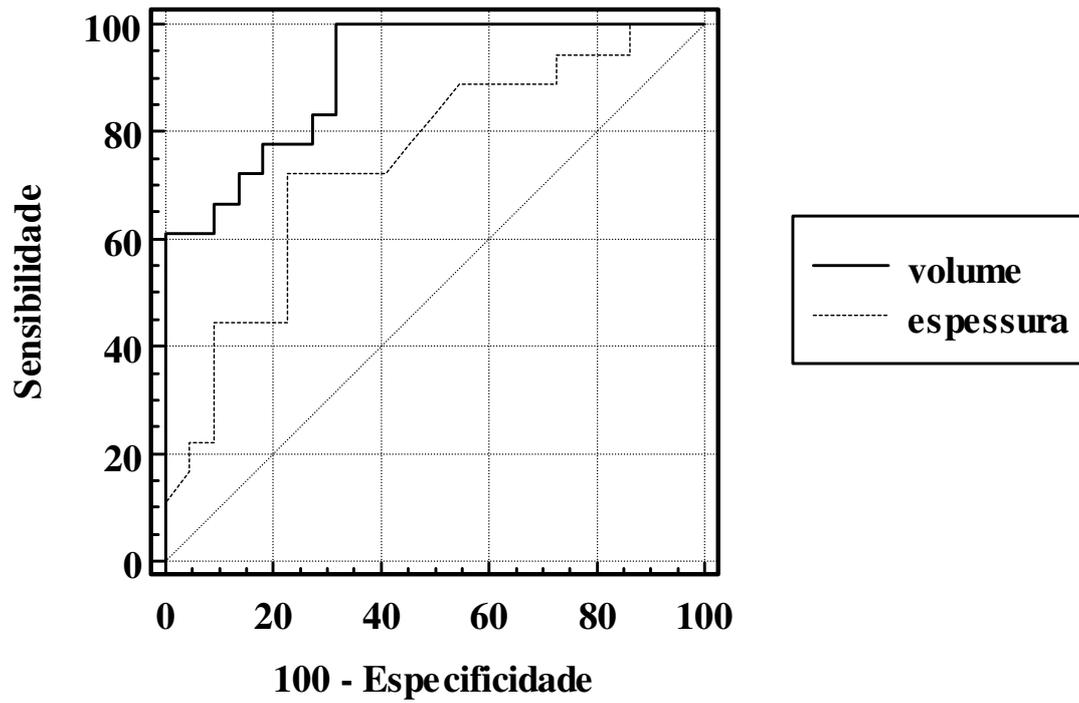


Gráfico 7: Comparação de curvas ROC (Receiver operating characteristic) para espessura e volume endometrial uma semana PTE.



Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)