

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

LILIANE SILVESTRE

Avaliação da confiabilidade e concordância intra e interobservador de índices vasculares utilizando-se a amostra tecidual esférica virtual por angiossonografia tridimensional no estudo de massas anexiais

Ribeirão Preto

2010

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

LILIANE SILVESTRE

Avaliação da confiabilidade e concordância intra e interobservador de índices vasculares utilizando-se a amostra tecidual esférica virtual por angiossonografia tridimensional no estudo de massas anexiais.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ginecologia e Obstetrícia.

Área de concentração: Ginecologia e Obstetrícia.
Orientador: Prof. Dr. Francisco José Candido dos Reis.

Ribeirão Preto

2010

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

Catlogação da Publicação

Serviço de Documentação Médica

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Univesidade de São Paulo

Silvestre, Liliane.

Avaliação da confiabilidade e concordância intra e interobservador de índices vasculares utilizando-se a amostra tecidual esférica virtual por angiossonografia tridimensional no estudo de massas anexiais./ Liliane Silvestre; orientador Francisco José Candido dos Reis. – Ribeirão Preto, 2010

55f : fig. 30cm.

Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Medicina. Área de Concentração: Área de Ginecologia e Obstetrícia) – Faculdade Medicina da Universidade de São Paulo.

1. massas anexiais.
2. angiossonografia tridimensional.
3. amostra tecidual esférica virtual.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Liliane Silvestre.

Avaliação da confiabilidade e concordância intra e interobservador de índices vasculares utilizando-se a amostra tecidual esférica virtual por angiossonografia tridimensional no estudo de massas anexiais.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Ginecologia e Obstetrícia.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais, Og Coutinho Silvestre e Maria Dalvina Silvestre, principais responsáveis por minha formação ética e estímulo ao desenvolvimento intelectual. Obrigada por me tornarem uma pessoa livre e principalmente pelo amor incondicional.

Ao meu amado irmão Luciano Silvestre (*in memoriam*), exemplo de ser humano, por me ensinar a valorizar o hoje e a vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Francisco José Candido dos Reis, pela oportunidade de realização do curso de mestrado e pela orientação de forma pragmática, elucidativa e serena ao longo de toda a pesquisa, minha eterna admiração, respeito e amizade.

Ao Prof. Dr. Wellington de Paula Martins, profundo conhecedor da ultrassonografia tridimensional, por me ensinar o “caminho das pedras” no método e também pela fundamental ajuda na criação e condução do projeto.

Ao Prof. Dr. Aderson Tadeu Berezowski, por autorizar minha inserção no setor de ultrassonografia para o desenvolvimento deste estudo.

Ao Prof. Dr. Antônio Alberto Nogueira, pela confiança, apoio e estímulo.

Aos residentes e médicos assistentes do setor de Oncologia Ginecológica, por auxiliarem na seleção das pacientes.

Aos funcionários do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Suelen, Ricardo e Reinaldo, pela disponibilidade em ajudar sempre.

Aos amigos Geraldo Henrique Neto e Fabrício Gustavo Henrique, por colaborarem na formatação da dissertação.

Às pacientes, pela generosidade e paciência.

RESUMO

SILVESTRE, L. Avaliação da confiabilidade e concordância intra e interobservador de índices vasculares utilizando-se a amostra tecidual esférica virtual por angiossonografia tridimensional no estudo de massas anexiais. 2010. 55f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

Para se avaliar a confiabilidade e concordância intra e interobservador dos índices de vascularização obtidos por meio de uma amostra tecidual esférica virtual realizada em massas anexiais, utilizando-se a angiossonografia tridimensional, foram analisadas 67 pacientes, das quais 25 (37,3%) apresentavam tumores ovarianos malignos e 42 (62,7%) possuíam massas ovarianas benignas. Foram calculados três índices de vascularização: índice de vascularização, índice de fluxo e índice de vascularização e fluxo. O coeficiente de correlação intraclassa (CCI) foi calculado para a análise da confiabilidade. A concordância das medidas foi verificada pelos limites de concordância de 95% ou método de Bland e Altman. O CCI foi 0,93 (IC95% 0,88 a 0,95) para a confiabilidade intra-observador do índice de vascularização, 0,75 (IC95% 0,62 a 0,83) para a confiabilidade intra-observador do índice de fluxo e 0,89 (IC95% 0,84 a 0,93) para a confiabilidade intra-observador do índice de vascularização e fluxo. O CCI foi 0,89 (IC95% 0,83 a 0,93) para a confiabilidade interobservador do índice de vascularização, 0,76 (IC95% 0,64 a 0,85) para a confiabilidade interobservador do índice de fluxo e 0,90 (IC95% 0,84 a 0,93) para a confiabilidade interobservador do índice de vascularização e fluxo. Os limites de concordância de 95% intra-observador foram: -8,4 a 8,4 para o índice de vascularização, -14,5 a 13,7 para o índice de fluxo e -5,3 a 5,6 para o índice de vascularização e fluxo. Os limites de concordância de 95% interobservador foram: -9,8 a 10,9 para o índice de vascularização, -14,0 a 13,3 para o índice de fluxo e -5,0 a 5,3 para o índice de vascularização e fluxo. Concluiu-se que há excelente confiabilidade intra e interobservador para VI e VFI e boa confiabilidade intra e interobservador para FI. Foi boa a concordância entre as medidas dos índices vasculares VI e VFI intra e interobservador.

Palavras-chave: Massas anexiais. Amostra tecidual esférica virtual. Angiossonografia tridimensional. Confiabilidade e concordância intra e interobservador.

SUMMARY

SILVESTRE, L. Intraobserver and interobserver reliability and concordance evaluation of the three-dimensional angiography vascular indices obtained through a virtual spherical tissue sampling from adnexal masses. 2010.55f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

The reliability and concordance intraobserver and interobserver of the three-dimensional angiography vascular indices obtained through a virtual spherical tissue sampling from adnexal masses were evaluated. Twenty-five (37.3%) malignant ovarian tumors and 42 (62.7%) benign ovarian masses were included. We calculated vascularization index, flow index, and vascularization-flow index. The intraclass correlation coefficient (ICC) was calculated for the analysis of reliability, and the concordance of the measures was verified by the Bland and Altman's method. The intraobserver reliability ICC were: 0.93 (95% CI 0.88 to 0.95) for the vascularization index, 0.75 (95% CI 0.62 to 0.83) for the flow index, and 0.89 (95% CI 0.84 to 0.93) for the vascularization-flow index. The interobserver reliability ICC was 0.89 (95% CI 0.83 to 0.93) for the vascularization index, 0.76 (95% CI 0.64 to 0.85) for the flow index, and 0.90 (95% CI 0.84 to 0.93) for the vascularization-flow index. The 95% intraobserver limits of agreement were: -8.4 to 8.4 for the vascularization index, -14.5 to 13.7 for flow index and -5.3 to 5.6 for vascularization-flow index. The 95% interobserver limits of agreement were: -9.8 to 10.9 for the vascularization index, -14.0 to 13.3 for flow index and -5.0 to 5.3 for the vascularity-flow index. We have found excellent intra and interobserver reliability for VI and VFI, and good intraobserver and interobserver reliability for FI. We also have found good concordance between measures of intraobserver and interobserver vascular indices.

Keywords: Adnexal masses. Virtual spherical tissue sampling. Three-dimensional angiography. Reliability and concordance intraobserver and interobserver.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Distribuição dos diagnósticos das massas ovarianas de acordo com a histologia.30
- Tabela 2** - Avaliação da confiabilidade intra-observador de índices vasculares utilizando-se a amostra tecidual esférica virtual por angiossonografia tridimensional no estudo de massas anexiais.32
- Tabela 3** - Avaliação da confiabilidade interobservador de índices vasculares utilizando-se a amostra tecidual esférica virtual por angiossonografia tridimensional no estudo de massas anexiais.....33
- Tabela 4** - Avaliação da confiabilidade intra e interobservador de índices vasculares utilizando-se a amostra tecidual esférica virtual por angiossonografia tridimensional no estudo de massas anexiais (avaliação geral e central).34
- Tabela 5** - Limites de concordância intra e interobservador de índices vasculares utilizando-se a amostra tecidual esférica virtual por angiossonografia tridimensional no estudo de massas anexiais (avaliação geral e central).34
- Tabela 6** - Limites de concordância intra e interobservador de índices vasculares utilizando-se a amostra tecidual esférica virtual por angiossonografia tridimensional no estudo de massas anexiais (massas anexiais benignas e malignas).35

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Exemplo de uma amostra tecidual esférica virtual obtida da região mais vascularizada da massa anexial.26
- Figura 2** - Histograma da amostra tecidual esférica virtual representada na Figura 1.26
- Figura 3** - Limites de concordância intra-observador de índices vasculares utilizando-se a amostra tecidual esférica virtual por angiossonografia tridimensional no estudo de massas anexiais. A. Total de massas anexiais. B. Massas anexiais benignas. C. Massas anexiais malignas.37
- Figura 4** - Limites de concordância interobservador de índices vasculares utilizando-se a amostra tecidual esférica virtual por angiossonografia tridimensional no estudo de massas anexiais. A. Total de massas anexiais. B. Massas anexiais benignas. C. Massas anexiais malignas.38

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVO	20
3. PACIENTES E MÉTODOS	22
3.1 Casuística.....	22
3.2 Ultrassonografia	22
3.2.1 Ultrassonografia bidimensional.....	23
3.2.2 Ultrassonografia tridimensional	24
3.3 Análise Estatística	27
4. RESULTADOS	30
5. DISCUSSÃO	40
6. CONCLUSÕES.....	46
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
ANEXOS	52

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Massa anexial pode ser definida como aumento do volume dos anexos uterinos: trompas, ovários, ligamentos redondos e largos. Fazem parte do diagnóstico diferencial das massas anexiais os processos inflamatórios e infecciosos dessas estruturas, bem como alterações funcionais, doenças benignas e tumores malignos dos ovários (DRAKE, 1998). Na maior parte dos casos, para o diagnóstico dos processos inflamatórios, infecciosos e das alterações funcionais, são necessários apenas a anamnese detalhada e exame físico cuidadoso. A ultrassonografia nestes casos é utilizada para registrar e confirmar o diagnóstico. A avaliação clínica, por outro lado, tem valor limitado nas doenças ovarianas benignas e malignas. Finkler et al.(1998), descreve sensibilidade do exame clínico em relação ao diagnóstico de neoplasia maligna do ovário de 17% e 68% na pré e pós-menopausa, respectivamente (FINKLER, BENACERRAF et al., 1988), de tal forma que a ultrassonografia é essencial no diagnóstico das neoplasias benignas e malignas dos ovários.

Em países desenvolvidos o câncer de ovário é a quinta doença maligna mais freqüente e a mais letal entre mulheres. Sua incidência anual é de aproximadamente 40 casos/100.000 mulheres acima dos 45 anos. O câncer de ovário é o câncer ginecológico mais difícil de ser diagnosticado: cerca de 3/4 dos tumores malignos de ovário apresentam-se em estágio avançado (III ou IV segundo estadiamento FIGO) no momento do diagnóstico inicial. A sobrevida global das pacientes com câncer de ovário varia drasticamente segundo o estadiamento do tumor: estadio I tem sobrevida de aproximadamente 95% em 5 anos, enquanto que nos estádios III e IV esta taxa cai para 12% no mesmo período. Devido à reduzida sobrevida das pacientes com lesões em estadio avançado, o diagnóstico precoce das neoplasias malignas do ovário é altamente desejável.

Um dos elementos comuns tanto em alterações fisiológicas quanto em alterações neoplásicas do ovário, benignas ou malignas, é a neoangiogênese, processo de formação de novos capilares a partir de vasos pré-existentes controlado por fatores endócrinos, parácrinos e autócrinos; que constitui fator importante no estabelecimento do crescimento celular (ABULAFIA, RUIZ et al., 2000; HAZZARD; STOUFFER, 2000; REYNOLDS; GRAZUL-BILSKA et al., 2000). Considerando-se que a angiogênese seja um evento essencial na manutenção e crescimento dos tumores ovarianos e, portanto, mais exuberante em lesões malignas, o estudo da vascularização tumoral pode ser aplicado ao diagnóstico diferencial das massas anexiais. Estudo com tumores epiteliais de ovário mostra elevadas concentrações de Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) no fluido intratumoral, notadamente mais elevadas nos tumores malignos. A sensibilidade na diferenciação entre tumores malignos e benignos atinge 100%, com especificidade de 90% em sua amostra, sendo a acurácia total de 97,5%. Ainda, a presença de concentrações elevadas mesmo em tumores iniciais faz crer que a indução de angiogênese seja um evento precoce associado ao fenótipo maligno (CANDIDO DOS REIS; MOREIRA DE ANDRADE et al., 2002). Outro estudo recente relata que o arranjo da arquitetura vascular da massa anexial, visibilizada por laparoscopia apresenta-se heterogêneo na maioria dos tumores malignos (NETO POLI, CANDIDO DOS REIS et al., 2005). Esta característica das lesões malignas é provavelmente secundária aos mecanismos de neoangiogênese anárquica e independente.

A ultrassonografia morfológica convencional é o exame menos invasivo e de menor custo, capaz de detectar alterações de pequeno volume na região anexial. Permite a definição do tamanho da lesão, de sua localização, de suas características arquiteturais e relação com demais estruturas pélvicas. Estudando características com valor preditivo no diagnóstico de massas anexiais na ultrassonografia transvaginal, Prompeler et al., definem que as características mais importantes na predição de malignidade são a presença de estrutura sólida

no tumor e de ascite, independentemente do estado menopausal da paciente. Conclui também que na pré-menopausa o diâmetro tumoral e na pós-menopausa as características da superfície tumoral são fatores relevantes. Com a avaliação destes parâmetros obteve sensibilidade de 86% e 93% e especificidade de 92% e 82%, respectivamente, na pré e pós-menopausa (PROMPELER; MADJAR et al., 1996).

A avaliação vascular tumoral com Doppler colorido e de amplitude mostra índice de resistência vascular semelhante em neoplasias de pacientes na pré e pós-menopausa, e tendência de ser menor em patologias malignas. Mas não há consenso na literatura em um valor limite entre tumores benignos e malignos (PROMPELER et al., 1996; GUERRIERO, ALCAZAR et al., 2001). Diferentes modelos de diagnóstico diferencial entre tumores ovarianos malignos e benignos são elaborados utilizando-se a combinação de achados ultrassonográficos morfológicos e mapeamento vascular, dosagem de CA 125, idade e estado menopausal da paciente. Porém, outros estudos que utilizam estes modelos não conseguem reproduzir a mesma performance relatada nos seus ensaios originais (MOL, BOLL et al., 2001). Recente estudo realizado por Marchesini et al, com o objetivo de avaliar a confiabilidade intra-tumoral dos parâmetros do Doppler colorido e a contribuição do Doppler à avaliação ultrassonográfica em escala de cinzas no diagnóstico diferencial de massas ovarianas, conclui que o menor valor do índice de resistência, avaliado em pelo menos dois sítios distintos do tumor, é capaz de melhorar a performance da ultrassonografia em escala de cinzas no diagnóstico diferencial de massas ovarianas (MARCHESINI, MAGARIO et al., 2008).

A diversidade da arquitetura e da distribuição da vascularização nos tumores ovarianos pode se justificar pela presença de tecido ovariano normal em neoplasias malignas do ovário. Um estudo realizado por Puls et al. mostra presença de epitélio benigno adjacente a áreas de tumor borderline e de epitélio com transformação maligna em 79% das neoplasias epiteliais

malignas do ovário; e a presença de um epitélio de transição em 40% dos casos. Este achado é mais comum em tumores borderline e tumores malignos em estágio inicial (PULS, POWELL et al., 1992).

Uma nova ferramenta para a avaliação de massas anexiais é a ultrassonografia tridimensional. Desde sua introdução, vários estudos têm evidenciado potencial contribuição para o diagnóstico diferencial entre massas ovarianas benignas e malignas. A maioria destes estudos, usando critérios morfológicos ou a presença de vascularização central ou caótica para definir malignidade, mostra um aumento da especificidade na caracterização de lesões malignas com a adição da ultrassonografia tridimensional e da angiossonografia tridimensional (Doppler de amplitude com reconstrução tridimensional). Com o uso da angiossonografia tridimensional é possível a visualização e a quantificação de vasos em três planos (coronal, sagital e frontal), o que facilita a avaliação espacial. A morfologia vascular que pode ser estudada por meio do Doppler de amplitude (*Power-Angio*) 2D, é mais bem avaliada quando complementada por meio da angiossonografia tridimensional (GEOMINI, KLUIVERS et al., 2006). Entretanto, Alcázar e Castilho, ao avaliarem a localização do fluxo em uma massa anexial tanto por Doppler de amplitude (*Power Angio*) 2D, como por angiossonografia tridimensional, concluem que o último não obtém uma melhor performance diagnóstica em relação ao Doppler de amplitude 2D na discriminação de uma massa anexial complexa maligna de uma benigna (ALCAZAR; CASTILLO, 2005).

Outra vantagem da ultrassonografia tridimensional em relação à bidimensional é que a ultrassonografia tridimensional pode avaliar parâmetros como índice de escala de cinzas e índice de fluxo, os quais são parâmetros potencialmente importantes na distinção entre massas anexiais benignas e malignas, de maneira quantitativa, portanto, objetiva, baseando-se no número de voxels e color voxels. Contrariamente, em uma ultrassonografia bidimensional a ecogenicidade da massa anexial e a quantidade de fluxo são sempre descrições subjetivas do

examinador. (GEOMINI et al., 2006). Em concordância com estes achados, outro recente estudo (GEOMINI, COPPUS et al., 2007) evidencia que o uso da ultrassonografia tridimensional na avaliação de massas ovarianas melhora significativamente a predição de malignidade quando comparada às características clínicas das pacientes e à ultrassonografia bidimensional. Neste estudo foram incluídas 181 mulheres com massas anexiais, das quais 144 eram benignas e 37 malignas à histopatologia. Foram criados dois modelos para prever malignidade: um modelo baseado nas características clínicas das pacientes, nível de CA 125 e ultrassonografia bidimensional e um segundo modelo baseado nas características clínicas das pacientes, nível de CA 125 e ultrassonografia tridimensional. O modelo que incluiu a ultrassonografia tridimensional discriminou melhor massas anexiais benignas de malignas em relação ao modelo que incluiu a ultrassonografia bidimensional.

Alguns estudos têm avaliado o papel da “amostra vascular” para discriminar massas anexiais benignas de malignas utilizando-se a angiossonografia tridimensional. “Amostra vascular” corresponde a um volume 3D com sinal Doppler obtido de áreas sugestivas de malignidade do tumor, por exemplo, projeções papilares espessas, áreas sólidas ou no caso da maioria dos tumores sólidos, o volume total do tumor. “Amostras vasculares” das áreas mais vascularizadas do tumor são obtidas e com o auxílio de um programa de análise computadorizado de órgãos virtuais (VOCAL), índices vasculares como índice de vascularização (VI), índice de fluxo (FI) e índice de vascularização e fluxo (VFI) são calculados. Estes têm sido significativamente maiores em tumores malignos que em benignos, concluindo-se, portanto, que a análise de “amostras vasculares” obtidas por meio da angiossonografia tridimensional parece ser uma promissora ferramenta para prever câncer ovariano em massas anexiais complexas vascularizadas (ALCAZAR; MERCE et al., 2005). Entretanto, outros estudos, como o de Guerriero et al., com o objetivo de investigar a quantificação da vascularização tumoral por meio da ultrassonografia tridimensional no

diagnóstico diferencial de massas anexiais complexas mostrando vascularização central ao Doppler de amplitude (*Power Angio*) 2D conclui ser este um método de baixa acurácia diagnóstica na detecção de malignidade, embora um aumento na acurácia tenha sido relatado em massas com uma porção sólida maior que 10 ml (GUERRIERO, AJOSSA et al., 2007)

Uma nova proposta para a avaliação da vascularização de ovários normais ou patológicos é a utilização da amostra tecidual esférica virtual, obtida por meio da angiossonografia tridimensional e de um software apropriado, que consiste em uma amostra esférica tomada da região mais vascularizada do tumor. Recente estudo compara índices de vascularização obtidos tanto por meio de amostras teciduais esféricas de 1 cm³ quanto por meio de volumes sólidos totais dos ovários, nos seguintes grupos: (1) tumores ovarianos x controles, (2) ovários normais na fase proliferativa x fase secretora, (3) cânceres invasivos x tumores borderlines, (4) cânceres invasivos x ovários normais e (5) tumores borderline x ovários normais. A amostra tecidual esférica de 1 cm³ alcança um maior grau de discriminação entre os grupos quando comparada à avaliação da parte sólida total, concluindo-se, portanto, ser a amostra tecidual esférica virtual de 1 cm³ obtida por meio da angiossonografia tridimensional um sensível e promissor avanço na diferenciação entre tumores ovarianos e ovários normais (KUDLA, TIMOR-TRITSCH et al., 2008).

Vários estudos sobre confiabilidade intra e interobservador, utilizando-se a ultrassonografia tridimensional e a angiossonografia tridimensional têm sido realizados. Um deles, no qual se avalia a confiabilidade intra e interobservador de parâmetros da resposta ovariana e qualidade oocitária, mostra que há excelente confiabilidade intra e interobservador referente a volume ovariano, contagem de folículos e índices vasculares da angiossonografia (MERCE, GOMEZ et al., 2005). Em se tratando de massas anexiais, alguns estudos têm avaliado a confiabilidade intra e interobservador da ultrassonografia tridimensional para classificá-las em benignas ou malignas, como o de Alcázar, o qual conclui ser esta técnica

confiável para a avaliação morfológica de massas anexiais (ALCAZAR; GARCIA-MANERO et al., 2007). Outro estudo de Alcázar et al. mostra ser moderada a confiabilidade intra e interobservador para a avaliação vascular tumoral obtida por meio da angiossonografia tridimensional na discriminação de massas anexiais benignas e malignas (ALCAZAR, CABRERA et al., 2008).

Alguns estudos têm ainda avaliado a confiabilidade intra e interobservador de índices vasculares utilizando-se a angiossonografia tridimensional, na avaliação de massas anexiais, porém é escasso o número de casos em tais estudos. Alcázar e Rodriguez avaliando doze massas anexiais vascularizadas por meio da angiossonografia tridimensional concluem que esta técnica apresenta boa confiabilidade para a avaliação de volumes 3D gravados (ALCAZAR, RODRIGUEZ et al., 2008). Porém, estudos com uma maior casuística, utilizando-se novas técnicas para a obtenção dos índices vasculares por meio da angiossonografia, como a utilização da biópsia tecidual esférica virtual, se fazem necessários para testar a confiabilidade do método.

Adicionalmente, outra vantagem da ultrassonografia 3D e angiossonografia 3D é que volumes de interesse podem ser armazenados e avaliados posteriormente tanto pelo observador que realizou a coleta do volume quanto por outros observadores. A boa confiabilidade do método se faz necessária para justificar esta afirmativa, a qual pode mudar a rotina de nossa prática clínica no futuro.

OBJETIVO

2. OBJETIVO

Avaliar a confiabilidade e concordância intra e interobservador dos índices de vascularização obtidos por meio de uma amostra tecidual esférica virtual, utilizando-se a angiossonografia tridimensional, na avaliação de massas anexiais.

PACIENTES E MÉTODOS

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Casuística

Foram incluídas consecutivamente 71 pacientes atendidas nos serviços de endoscopia e oncologia ginecológica que apresentaram massa anexial e indicação de abordagem cirúrgica para definição diagnóstica e terapêutica, no período de setembro de 2008 a março de 2010.

Foram excluídas 4 pacientes após a abordagem cirúrgica, pois em 3 casos as massas anexiais se tratavam de leiomiomas e em 1 caso a massa anexial correspondia a pseudocisto peritoneal.

3.2 Ultrassonografia

As pacientes foram submetidas à ultrassonografia bidimensional e tridimensional, incluindo-se a avaliação por Doppler de amplitude (*Power-Angio*) bidimensional e a angiossonografia tridimensional. O equipamento utilizado foi o Voluson 730; Kretztechnik, Zipf, Áustria. Todos os exames ultrassonográficos foram realizados via transvaginal, utilizando-se transdutor endovaginal de 5-9 MHz, sendo que alguns foram também complementados pela via abdominal, utilizando-se transdutor dinâmico convexo de 4-8 MHz.

A configuração do Doppler de amplitude foi mantida constante para todas as pacientes: frequência de 7 MHz, frequência de repetição de pulso de 0,6 kHz, ganho de 0 dB, filtro de parede “*low 1*” e qualidade do Doppler de amplitude alta. Todos os exames foram realizados pelo primeiro examinador (LS), durante a internação da paciente, no período máximo de uma semana para a realização da cirurgia. Foram colhidos dois blocos de volume 3D para cada massa anexial. Tais blocos foram posteriormente analisados por um *software* especializado (4D View version 5.0; GE Medical Systems, Kretz Ultrasound). O primeiro examinador realizou a análise dos dois blocos de volume 3D adquiridos. Um segundo

examinador (WM) realizou a análise do segundo bloco de volume 3D adquirido pelo primeiro examinador.

3.2.1 Ultrassonografia bidimensional

A avaliação ultrassonográfica morfológica bidimensional e por Doppler de amplitude (*Power-Angio*) foi realizada previamente à angiossonografia tridimensional. Apesar do presente estudo não ter por objetivo a análise de tais dados, esta avaliação se fez pertinente para a definição da área mais representativa da massa anexial (áreas sólidas, vegetações e/ou septos em massas anexiais complexas), onde foi então realizada a captura do bloco tridimensional. Isto ocorreu nos casos em que foi impossível incluir toda a massa anexial em uma caixa de volume devido ao seu tamanho.

O exame ultrassonográfico iniciou-se com a avaliação uterina, sendo anotados o volume uterino, a espessura endometrial e a presença de alterações da textura miometrial. Foi observada a presença ou não de líquido livre na cavidade peritoneal. A avaliação dos anexos foi o passo seguinte com a medida dos ovários normais, descrição de sua morfologia e localização em relação ao útero. A massa anexial foi caracterizada quanto ao anexo em que se encontra (direito ou esquerdo), e a posição em relação ao útero (lateral, superior, anterior, posterior, súpero-lateral, póstero-lateral, ou abdominal quando extrapolava os limites da pelve). O volume da massa anexial foi aferido em centímetros cúbicos, com base nas medidas longitudinal (L), ântero-posterior (AP) e transversa (T), multiplicadas entre si e pelo fator 0,523 automaticamente fornecido pelo equipamento ultrassonográfico no momento do exame. Quanto à forma as massas foram classificadas em regulares, lobuladas ou alongadas. A correlação das massas anexiais com as demais estruturas pélvicas classificaram-nas como lesões com limites bem definidos e lesões com limites mal definidos. A medida da espessura da cápsula das lesões foi aferida em centímetros no ponto subjetivamente julgado pelo

examinador como o mais espesso, ou naquele ponto onde a mesma se destacou em relação às estruturas vizinhas. A presença de septos também foi assinalada, assim como a medida da espessura do septo único ou do septo considerado mais espesso nas lesões multisseptadas. A presença de vegetações ou papilas internas nas paredes da lesão também foi assinalada.

O estudo dopplervelocimétrico das lesões foi realizado com o Doppler colorido e Doppler de amplitude (*Power-Angio*). Para cada vaso insonado, foram obtidas pelo menos 4 ondas pulsadas para os cálculos do Pico de Velocidade Sistólica (PVS), que é a velocidade máxima da onda durante a sístole; Velocidade Diastólica Final (VDF), que é a velocidade mínima antes da próxima sístole; Índice de Pulsatilidade (IP), que é a diferença entre a velocidade sistólica máxima e a velocidade diastólica dividida pela média de velocidade na sístole e na diástole; Índice de Resistência (IR), que é a diferença entre a velocidade sistólica máxima e a velocidade diastólica dividida pela média de velocidade na sístole; e a razão PVS/VDF. Toda a massa foi rastreada a fim de caracterizá-la como: vascularização abundante ou escassa, com distribuição homogênea ou heterogênea, ou ausência de vascularização. Para amostragem vascular foi escolhida a área com o maior risco de malignidade na seguinte ordem preferencial: área sólida, vegetação, septo espesso ou espessamentos da cápsula.

3.2.2 Ultrassonografia tridimensional

Todos os volumes examinados foram gravados e analisados com um software especializado (4D View version 5.0; GE Medical Systems, Kretz Ultrasound, Áustria). Com o “histograma” do 4D View foram calculados três índices de vascularização: índice de vascularização, índice de fluxo e índice de vascularização e fluxo.

Foram obtidos para cada paciente os seguintes parâmetros da ultrassonografia tridimensional e angiossonografia tridimensional: o índice de escala de cinzas, que é o valor médio dos voxels em escala de cinzas (voxel = menor medida de volume), é calculado pela

função de “histograma” do 4D View e permitirá a quantificação da ecogenicidade em uma massa anexial; o índice de vascularização, que é a razão entre o número de color voxels (voxels com um sinal de *Power Doppler*) e o número de todos os voxels em um contorno definido e é expresso em porcentagem; o índice de fluxo, que é o valor médio de color voxels e é utilizado para expressar a intensidade média de fluxo no vaso; o índice de vascularização e fluxo, que é a razão entre o valor médio de color voxels e todos os voxels em um contorno definido ($[\text{índice de vascularização} \times \text{índice de fluxo}] / 100$). Para a avaliação destes três índices de vascularização uma amostra tecidual esférica virtual de 4,0 cm³, com variação de 3,8 a 4,2 cm³, foi tomada do local de maior densidade vascular da massa anexial, independentemente se esta área se encontrava na região central ou na periferia da massa. Na maioria dos casos procuramos obter esta biópsia vascular de uma região não mais distante que 4,0 cm do transdutor.

Em uma segunda avaliação, com a finalidade de eliminarmos a possibilidade de se incluir na amostra esférica virtual vasos pré-existentes de órgãos periféricos como sendo vasos tumorais verdadeiros, fizemos também a obtenção da amostra vascular da área de maior densidade vascular, restringindo-se apenas à região central da massa. Entende-se por região central da massa, toda região da massa que seguramente não fazia parte da vascularização pré-existente de órgãos adjacentes. Incluem-se áreas sólidas, vegetações e/ou septos em massas anexiais complexas. Excluem-se espessamentos da cápsula.

Os dados foram armazenados no banco de dados FileMaker Pro 8 Advanced.

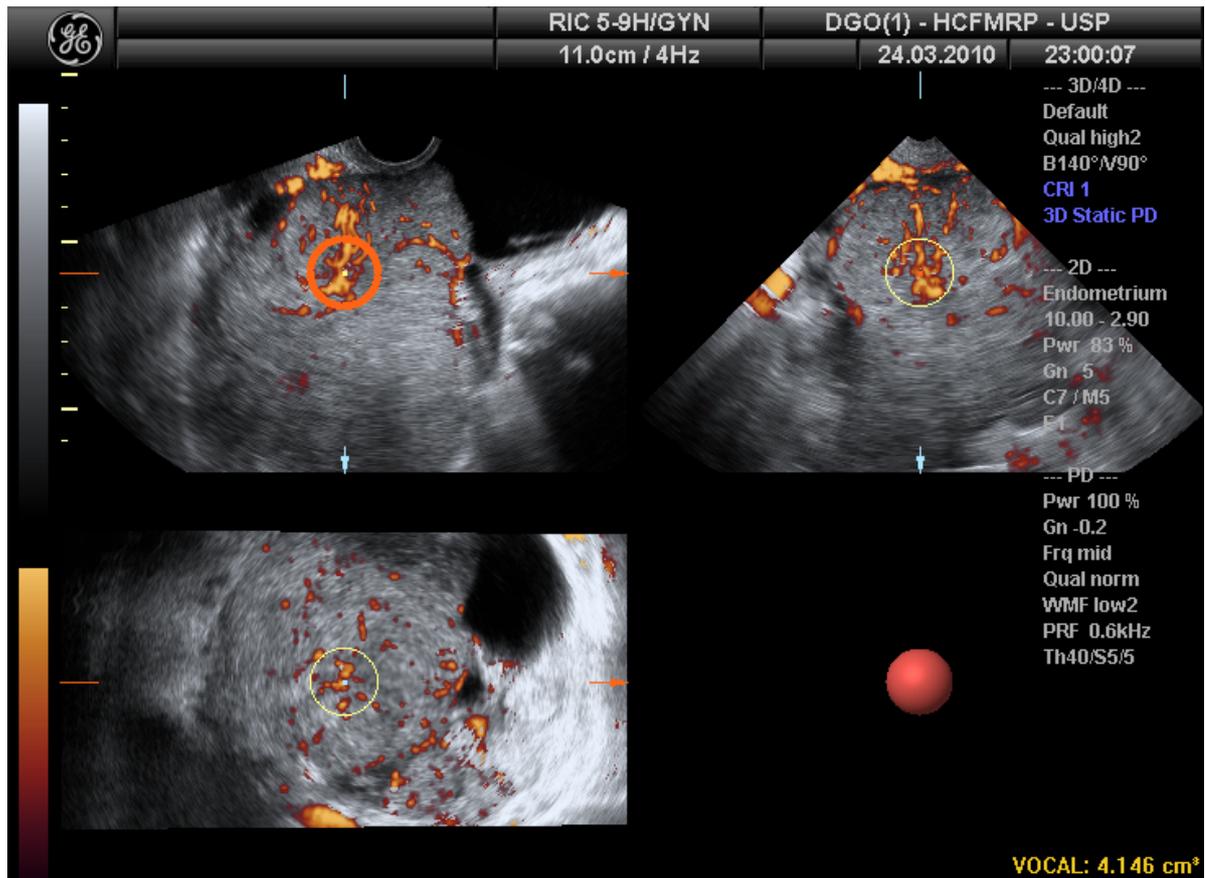


Figura 1 - Exemplo de uma amostra tecidual esférica virtual obtida da região mais vascularizada da massa anexial.

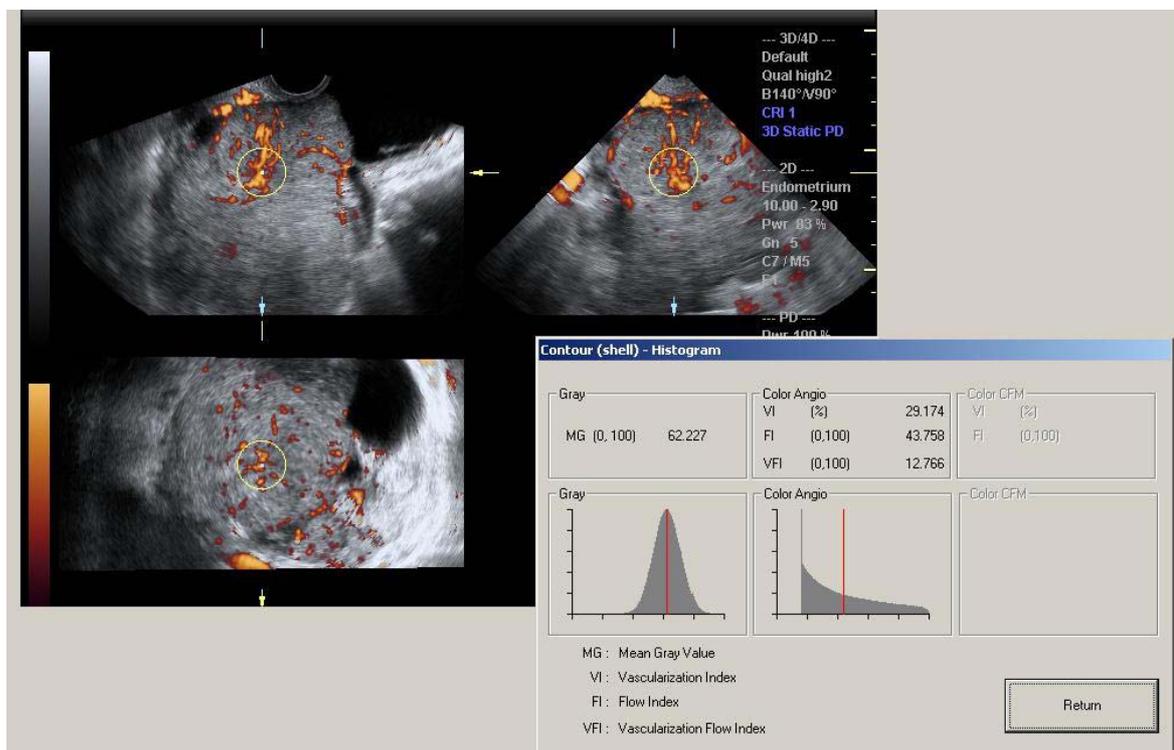


Figura 2 - Histograma da amostra tecidual esférica virtual representada na Figura 1.

3.3 Análise Estatística

Para a análise da confiabilidade dos índices de vascularização da amostra vascular, calculamos o coeficiente de correlação intraclassa para medidas simples (CCI). A concordância das medidas foi verificada pelos limites de concordância de 95% ou Método de Bland e Altman.

A confiabilidade relata a magnitude do erro da medida, levando-se em conta a inerente variabilidade real das medidas, observada entre sujeitos. Se a confiabilidade é alta, os erros de medidas são pequenos em comparação às diferenças reais nas medidas entre os sujeitos. Contrariamente, se a confiabilidade é baixa, os erros de medidas tendem a ser grandes quando comparados às diferenças reais nas medidas entre os sujeitos. O parâmetro confiabilidade é também conhecido como correlação intraclassa (ICC), o que equivale à correlação entre quaisquer duas medidas efetuadas em um mesmo sujeito e toma valores entre zero e um, no qual o valor de um corresponde à ausência total de erro e o valor de zero significa que a variabilidade nas medidas seja devido basicamente ao erro da medida. Como se trata de um valor estimado a partir de uma amostra, em geral deve ser apresentado juntamente com seu intervalo de confiança de 95%. A confiabilidade de um método de medida depende da heterogeneidade da população na qual as medidas são efetuadas. A heterogeneidade dos valores verdadeiros (“livres de erro”) dos sujeitos na população, medida pelo desvio-padrão entre sujeitos, afeta os valores de confiabilidade. Não existe consenso sobre pontos de corte, sendo mais comumente aceitos os limites de 0,75 a 0,80 acima do qual se considera o método confiável, e muitos ainda fazem um paralelo com os valores descritos para o valor de *Kappa*: 0,00-0,20 correspondendo à mínima confiabilidade, 0,21-0,40 à pobre confiabilidade, 0,41-0,60 à moderada confiabilidade, 0,61-0,80 à boa confiabilidade e 0,81-0,99 à excelente confiabilidade (SIM; WRIGHT, 2005).

A concordância quantifica quão próximas são duas medidas efetuadas em um mesmo sujeito. Concordância entre medidas é uma característica do método ou instrumento (assumindo-se que a distribuição dos erros das medidas seja uniforme através da extensão dos valores verdadeiros), independentemente da heterogeneidade da população envolvida. Um modo popular de quantificar concordância é estimar o limite de concordância de 95%, como proposto por Bland e Altman (BARTLETT; FROST, 2008).

Os dados foram analisados utilizando-se o software GraphPad Prism version 5

RESULTADOS

4. RESULTADOS

Foram avaliadas 67 pacientes, das quais 25 apresentavam tumores ovarianos malignos (idade média: 53,2 anos \pm 13,5) e 42 possuíam massas ovarianas benignas (idade média: 44,7 anos \pm 14,8). A distribuição de diagnósticos histológicos está representada na Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição dos diagnósticos das massas ovarianas de acordo com a histologia.

Histologia	Número de Casos
Malignos	
Carcinoma Ovariano Seroso	8
Metástase	4
Adenocarcinoma Endometrióide	3
Tumor de Células da Granulosa Tipo Adulto	3
Tumor Seroso Borderline	2
Tumor Epitelial Misto	2
Carcinoma Ovariano Mucinoso	1
Adenocarcinoma de Células Claras	1
Tumor estromal-cordão sexual	1
Benignos	
Cisto Dermóide	8
Endometrioma	8
Cistadenoma Mucinoso	8
Cistadenoma Serosos	5
Fibroma	4
Cisto Luteínico	3
Tumor de Brenner Benigno	1
Tumor Epitelial Misto	1
Cisto de Inclusão do Epitélio Seroso Ovário	1
Ooforite Crônica Inespecífica Exudativa	1
Lesão Cortical Mixóide Benigna	1
Lesão Proliferativa Benigna Fuso celular	1

Em primeira análise, a amostra vascular para o cálculo dos índices vasculares foi obtida da área de maior densidade vascular da massa, independentemente se esta se encontrava na região central ou periférica (avaliação geral). Para a análise da confiabilidade intra-observador do índice de vascularização (VI), índice de fluxo (FI) e índice de vascularização e fluxo (VFI), calculamos o coeficiente de correlação intraclassa (CCI) para medidas simples. Obtivemos CCI= 0,93 (IC95%= 0,88 a 0,95) para a confiabilidade intra-observador do índice de vascularização, CCI= 0,75 (IC95%= 0,62 a 0,83) para a confiabilidade intra-observador do índice de fluxo e CCI= 0,89 (IC95%= 0,84 a 0,93) para a confiabilidade intra-observador do índice de vascularização e fluxo.

Subdividimos o conjunto total de massas anexiais em dois grupos: massas anexiais benignas e massas anexiais malignas. Para a análise da confiabilidade intra-observador do índice de vascularização (VI), índice de fluxo (FI) e índice de vascularização e fluxo (VFI), para massas anexiais benignas, calculamos o coeficiente de correlação intraclassa para medidas simples. Obtivemos CCI= 0,86 (IC95%= 0,76 a 0,92) para a confiabilidade intra-observador do índice de vascularização, CCI= 0,64 (IC95%= 0,42 a 0,79) para a confiabilidade intra-observador do índice de fluxo e CCI= 0,80 (IC95%= 0,66 a 0,88) para a confiabilidade do índice de vascularização e fluxo.

Para a análise da confiabilidade intra-observador do índice de vascularização (VI), índice de fluxo (FI) e índice de vascularização e fluxo (VFI), para massas anexiais malignas, calculamos o coeficiente de correlação intraclassa para medidas simples. Obtivemos CCI= 0,90 (IC95%= 0,79 a 0,95) para a confiabilidade intra-observador do índice de vascularização, CCI= 0,75 (IC95%= 0,51 a 0,88) para a confiabilidade intra-observador do índice de fluxo e CCI= 0,84 (IC95%= 0,69 a 0,93) para a confiabilidade do índice de vascularização e fluxo. Tais dados estão agrupados na tabela 2.

Tabela 2 - Avaliação da confiabilidade intra-observador de índices vasculares utilizando-se a amostra tecidual esférica virtual por angiossonografia tridimensional no estudo de massas anexiais.

Parâmetro	Total		Benignas		Malignas	
	CCI	95%IC	CCI	95%IC	CCI	95%IC
VI	0,93	0,88-0,95	0,86	0,76-0,92	0,90	0,79-0,95
FI	0,75	0,62-0,83	0,64	0,42-0,79	0,75	0,51-0,88
VFI	0,89	0,84-0,93	0,80	0,66-0,88-	0,84	0,69-0,93

Para a análise da confiabilidade interobservador do índice de vascularização (VI), índice de fluxo (FI) e índice de vascularização e fluxo (VFI), também calculamos o coeficiente de correlação intraclassa para medidas simples. Obtivemos CCI= 0,89 (IC95%= 0,83 a 0,93) para a confiabilidade interobservador do índice de vascularização, CCI= 0,76 (IC95%= 0,64 a 0,85) para a confiabilidade interobservador do índice de fluxo e CCI= 0,90 (IC95%= 0,84 a 0,93) para a confiabilidade do índice de vascularização e fluxo.

Para a análise da confiabilidade interobservador do índice de vascularização (VI), índice de fluxo (FI) e índice de vascularização e fluxo (VFI), para massas anexiais benignas, calculamos o coeficiente de correlação intraclassa para medidas simples. Obtivemos CCI= 0,76 (IC95%= 0,59 a 0,86) para a confiabilidade intra-observador do índice de vascularização, CCI= 0,70 (IC95%= 0,50 a 0,82) para a confiabilidade intra-observador do índice de fluxo e CCI= 0,78 (IC95%= 0,63 a 0,88) para a confiabilidade do índice de vascularização e fluxo.

Para a análise da confiabilidade interobservador do índice de vascularização (VI), índice de fluxo (FI) e índice de vascularização e fluxo (VFI), para massas anexiais malignas, calculamos o coeficiente de correlação intraclassa para medidas simples. Obtivemos CCI= 0,86 (IC95%= 0,71 a 0,93) para a confiabilidade intra-observador do índice de vascularização, CCI= 0,71 (IC95%= 0,45 a 0,86) para a confiabilidade intra-observador do índice de fluxo e CCI= 0,84 (IC95%= 0,68 a 0,93) para a confiabilidade do índice de vascularização e fluxo.

Tais dados estão agrupados na tabela 3.

Tabela 3 - Avaliação da confiabilidade interobservador de índices vasculares utilizando-se a amostra tecidual esférica virtual por angiossonografia tridimensional no estudo de massas anexiais.

Parâmetro	Total		Benignas		Malignas	
	CCI	95%IC	CCI	95%IC	CCI	95%IC
VI	0,89	0,83-0,93	0,76	0,59-0,86	0,86	0,71-0,93
FI	0,76	0,64-0,85	0,70	0,50-0,82	0,71	0,45-0,86
VFI	0,90	0,84-0,93	0,78	0,63-0,88-	0,84	0,68-0,93

Em uma segunda avaliação, a amostra vascular para o cálculo dos índices vasculares foi obtida da área de maior densidade vascular localizada na região central da massa (avaliação central). Para a análise da confiabilidade intra-observador do índice de vascularização (VI), índice de fluxo (FI) e índice de vascularização e fluxo (VFI), calculamos o coeficiente de correlação intraclassa (CCI) para medidas simples. Obtivemos CCI= 0,95 (IC95%= 0,92 a 0,97) para a confiabilidade intra-observador do índice de vascularização, CCI= 0,73 (IC95%= 0,59 a 0,82) para a confiabilidade intra-observador do índice de fluxo e CCI= 0,82 (IC95%= 0,72 a 0,89) para a confiabilidade intra-observador do índice de vascularização e fluxo.

Para a análise da confiabilidade interobservador do índice de vascularização (VI), índice de fluxo (FI) e índice de vascularização e fluxo (VFI), também calculamos o coeficiente de correlação intraclassa para medidas simples. Obtivemos CCI= 0,85 (IC95%= 0,77 a 0,91) para a confiabilidade interobservador do índice de vascularização, CCI= 0,69 (IC95%= 0,54 a 0,80) para a confiabilidade interobservador do índice de fluxo e CCI= 0,81 (IC95%= 0,71 a 0,88) para a confiabilidade do índice de vascularização e fluxo. Tais dados estão agrupados na tabela 4.

Tabela 4 - Avaliação da confiabilidade intra e interobservador de índices vasculares utilizando-se a amostra tecidual esférica virtual por angiossonografia tridimensional no estudo de massas anexiais (avaliação geral e central).

Parâmetro	Intra-observador		Interobservador	
	CCI	95%IC	CCI	95%IC
VI G	0,93	0,88-0,95	0,89	0,83-0,93
FI G	0,75	0,62-0,83	0,76	0,64-0,85
VFI G	0,89	0,84-0,93	0,90	0,84-0,93
VI C	0,95	0,92-0,97	0,85	0,77-0,91
FI C	0,73	0,59-0,82	0,69	0,54-0,80
VFI C	0,82	0,72-0,89	0,81	0,71-0,88

A concordância das medidas foi verificada pelos limites de concordância de 95% ou método de Bland e Altman. Os limites de concordância de 95% para as avaliações intra-observador foram: -8,4 a 8,4 para o índice de vascularização (VI), -14,5 a 13,7 para o índice de fluxo (FI) e -5,3 a 5,6 para o índice de vascularização e fluxo (VFI). Os limites de concordância de 95% para as avaliações interobservador foram: -9,8 a 10,9 para o índice de vascularização (VI), -14,0 a 13,3 para o índice de fluxo (FI) e -5,0 a 5,3 para o índice de vascularização e fluxo (VFI). Tais dados estão agrupados na tabela 5.

Tabela 5 - Limites de concordância intra e interobservador de índices vasculares utilizando-se a amostra tecidual esférica virtual por angiossonografia tridimensional no estudo de massas anexiais (avaliação geral e central).

	Intra-observador		Interobservador	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior
VI G	-8,4	8,4	-9,8	10,9
FI G	-14,5	13,7	-14,0	13,3
VFI G	-5,3	5,6	-5,0	5,3
VI C	-6,5	6,6	-12,4	11,8
FI C	-22,3	20,7	-24,1	31,4
VFI C	-4,1	4,6	-6,7	6,2

Subdividimos o conjunto total de massas anexiais em dois grupos: massas anexiais benignas e massas anexiais malignas. Os limites de concordância de 95% para as avaliações intra-observador no grupo de massas anexiais benignas foram: -6,9 a 6,0 para o índice de vascularização (VI), -16,6 a 14,6 para o índice de fluxo (FI) e -3,6 a 3,2 para o índice de vascularização e fluxo (VFI). Os limites de concordância de 95% para as avaliações interobservador foram: -7,4 a 10,0 para o índice de vascularização (VI), -14,5 a 14,4 para o índice de fluxo (FI) e -2,8 a 3,8 para o índice de vascularização e fluxo (VFI). Tais dados estão agrupados na tabela 5.

Os limites de concordância de 95% para as avaliações intra-observador no grupo de massas anexiais malignas foram: -10,3 a 11,4 para o índice de vascularização (VI), -10,4 a 11,6 para o índice de fluxo (FI) e -6,9 a 8,4 para o índice de vascularização e fluxo (VFI). Os limites de concordância de 95% para as avaliações interobservador foram: -13,2 a 11,9 para o índice de vascularização (VI), -13,3 a 11,7 para o índice de fluxo (FI) e -7,7 a 6,6 para o índice de vascularização e fluxo (VFI). Tais dados estão agrupados na tabela 6.

Tabela 6 - Limites de concordância intra e interobservador de índices vasculares utilizando-se a amostra tecidual esférica virtual por angiossonografia tridimensional no estudo de massas anexiais (massas anexiais benignas e malignas).

	Intra-observador		Interobservador	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior
VI B	-6,9	6,0	-7,4	10,0
FI B	-16,6	14,6	-14,5	14,4
VFI B	-3,6	3,2	-2,8	3,8
VI M	-10,3	11,4	-13,2	11,9
FI M	-10,4	11,6	-13,3	11,7
VFI M	-6,9	8,4	-7,7	6,6

Quando a amostra vascular para o cálculo dos índices vasculares foi obtida da área de maior densidade vascular localizada na região central da massa (avaliação central), os limites de concordância de 95% para as avaliações intra-observador foram: -6,5 a 6,6 para o índice de vascularização (VI), -22,3 a 20,7 para o índice de fluxo (FI) e -4,1 a 4,6 para o índice de vascularização e fluxo (VFI). Os limites de concordância de 95% para as avaliações interobservador foram: -12,4 a 11,8 para o índice de vascularização (VI), -24,1 a 31,4 para o índice de fluxo (FI) e -6,7 a 6,2 para o índice de vascularização e fluxo (VFI). Tais dados estão agrupados na tabela 5.

A mediana, percentil 5% e percentil 95% dos índices vasculares utilizando-se a amostra tecidual esférica virtual por angiossonografia tridimensional no estudo de massas anexiais benignas foram respectivamente 3,40, 0,25 e 17,56 para o índice de vascularização (VI), 37,90, 25,35 e 50,16 para o índice de fluxo (FI) e 1,46, 0,06 e 7,47 para o índice de vascularização e fluxo (VFI). Na avaliação de massas anexiais malignas a mediana, percentil 5% e percentil 95% dos índices vasculares foram respectivamente 20,76, 4,36 e 41,32 para o índice de vascularização (VI), 46,63, 36,29 e 59,71 para o índice de fluxo (FI) e 10,18, 2,04 e 23,99 para o índice de vascularização e fluxo (VFI).

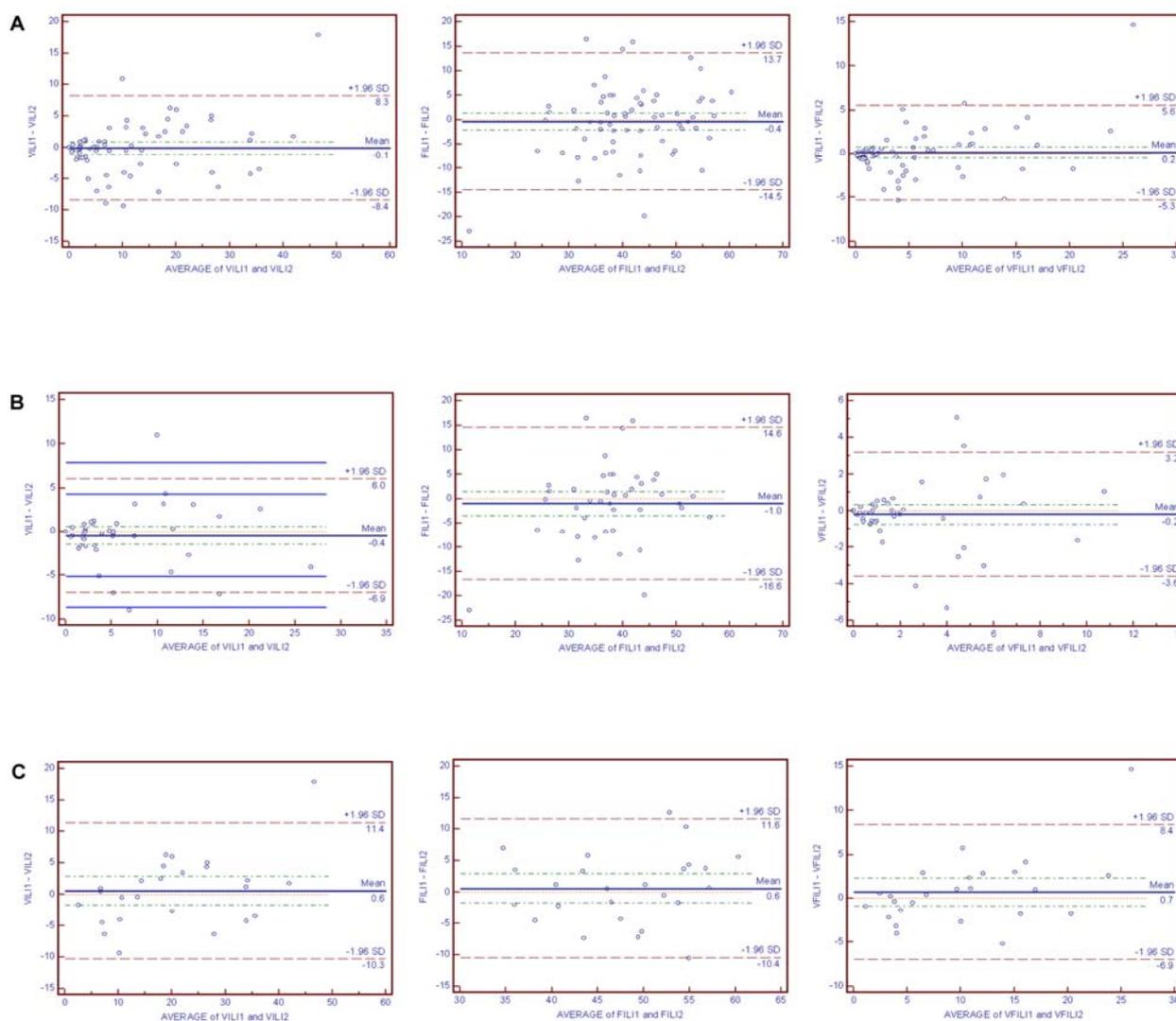


Figura 3 - Limites de concordância intra-observador de índices vasculares utilizando-se a amostra tecidual esférica virtual por angiossonografia tridimensional no estudo de massas anexiais. A. Total de massas anexiais. B. Massas anexiais benignas. C. Massas anexiais malignas.

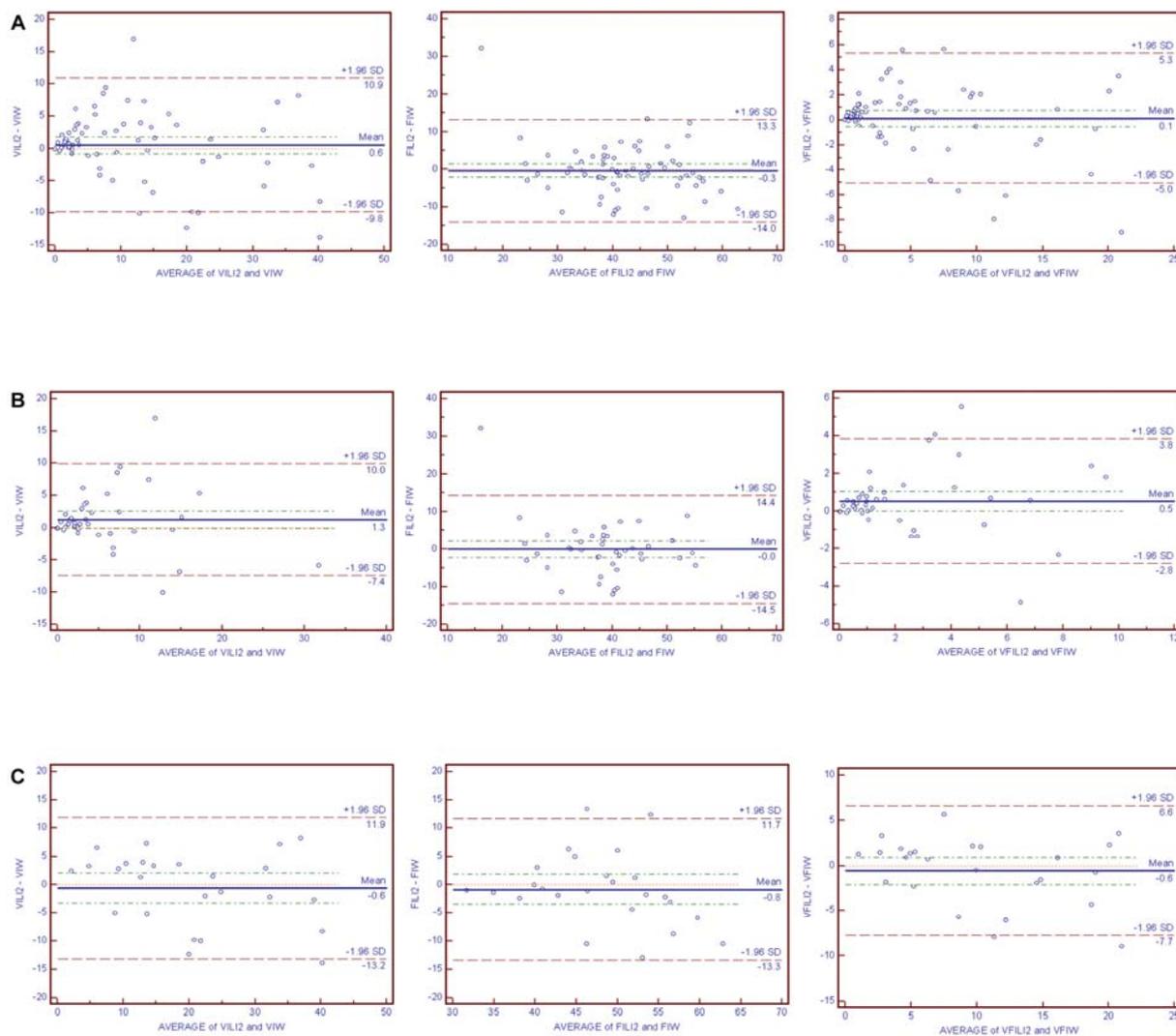


Figura 4 - Limites de concordância interobservador de índices vasculares utilizando-se a amostra tecidual esférica virtual por angiossonografia tridimensional no estudo de massas anexiais. A. Total de massas anexiais. B. Massas anexiais benignas. C. Massas anexiais malignas.

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que há excelente confiabilidade intra e interobservador para os índices vasculares VI e VFI, com Coeficientes de Correlação Intraclassa (ICC) variando entre 0,81 e 0,95 e boa confiabilidade intra e interobservador para o índice vascular FI, com Coeficientes de Correlação Intraclassa (ICC) variando entre 0,69 e 0,76. Alguns estudos obtiveram achados semelhantes, como o de Alcázar et al., em que analisaram 12 massas anexiais complexas malignas (6 sólidas e 6 cístico-sólidas) e onde os cálculos foram realizados por dois examinadores utilizando-se o VOCAL para a avaliação do volume e vascularização (VI, FI, VFI) de áreas sólidas no interior do tumor. A confiabilidade intra-observador para ambos examinadores e a confiabilidade interobservador foi alta para todos os índices (ICC > 0,95) (ALCAZAR et al., 2008).

Entretanto, existem algumas diferenças metodológicas entre o estudo descrito e o nosso. Primeiramente em nosso estudo foram utilizadas amostras teciduais esféricas virtuais de 4,0 cm³, com variação de 3,8 a 4,2 cm³, obtidas das áreas mais vacularizadas da massa anexial para o cálculo dos índices de vascularização, enquanto que no estudo de Alcázar et al. foram analisadas todas as porções sólidas dos tumores para a obtenção dos índices de vascularização, o que explicaria índices de correlação intraclassa mais elevados que em nosso estudo, pois a avaliação de todas as porções sólidas das massas evitaria as diferenças geradas pela seleção de diferentes áreas. Assim sendo, a seleção de apenas uma amostra tecidual esférica virtual ao invés de todas as porções sólidas da massa anexial pode ser fonte adicional de variabilidade. Porém, a avaliação de apenas uma amostra tecidual esférica virtual é tecnicamente mais adequada, pois muitas vezes a massa anexial é muito grande para ser totalmente incluída, com perda de seus limites ou fica a uma distância muito grande da sonda, onde mais artefatos são encontrados. Além disso, ao se avaliarem todas as porções sólidas da

massa anexial, podem ser incluídos no cálculo dos índices vasculares artefatos gerados por reflexões não atenuadas (sinais Doppler colorido verticais), o que é mais facilmente evitado ao se selecionar apenas uma amostra.

No entanto, parece ser a avaliação dos índices vasculares por meio da angiossonografia tridimensional confiável independentemente de como a amostra foi adquirida. Corrobora com tal afirmativa, outro estudo recente, realizado por Alcázar e Prka, no qual se analisaram dois diferentes métodos para obtenção da amostra vascular em massas anexiais sólidas e cístico-sólidas por meio da angiossonografia tridimensional. Foram analisados 21 volumes de 18 massas anexiais sólidas e cístico-sólidas (13 malignas e 5 benignas) por dois diferentes observadores (um inexperiente e outro experiente). Inicialmente amostras manuais foram realizadas e uma semana mais tarde amostras esféricas de 5 cm³ foram obtidas das áreas sólidas tumorais mais vascularizadas. Os índices vasculares VI, FI e VFI foram calculados. Os observadores fizeram um relato de todas as dificuldades que eles encontraram em delinear as áreas sólidas do tumor ou na distinção de vasos tumorais verdadeiros de vasos pré-existentes. O tempo gasto para a realização de cada análise foi gravado. Em 4 (19%) dos 21 volumes a amostra esférica não pode ser obtida devido à impossibilidade de se conseguir uma esfera menor que 5,5 cm³. Isto ocorreu nos casos em que o zoom foi usado na aquisição do volume 3D. O observador inexperiente encontrou mais dificuldades, mas não significativamente mais que o observador experiente, quando da análise por ambos os métodos: amostra manual (29% x 14% dos casos) e amostra esférica de 5 cm³ (35% x 18% dos casos). O tempo médio gasto pelo observador inexperiente foi significativamente maior ($p < 0.001$) que pelo observador experiente: amostra manual (6,11 min. x 1,85 min.) e amostra esférica de 5 cm³ (2,93 min. x 2,15 min). Contrariamente aos achados para o observador experiente, o observador inexperiente gastou menos tempo para a obtenção da amostra esférica em relação à amostra manual. A confiabilidade interobservador

foi alta para ambos os métodos: ICC para volume manual foi de 0,993, VI manual 0,908, FI manual 0,913, VFI manual 0,914, volume esfera 0,949, VI esfera 0,954, FI esfera 0,850, VFI esfera 0,953. A confiabilidade intra-observador também foi alta, com todos ICCs acima de 0,99. Concluiu-se, portanto, que ambos os métodos são confiáveis e que as dificuldades encontradas na aquisição das amostras vasculares, tanto pela forma manual quanto pela amostra esférica não parecem afetar significativamente a confiabilidade dos índices vasculares (ALCAZAR; PRKA, 2009). Em nosso estudo, na avaliação em que obtivemos a amostra vascular da área de maior densidade vascular, restringindo-se apenas à região central da massa, a confiabilidade intra e interobservador também se mostrou excelente para VI e VFI e boa para FI.

Considerando o estudo de Alcázar et al., 2008, observamos que outra diferença em relação ao nosso estudo foi que no primeiro foram incluídas apenas massas sólidas ou cístico-sólidas e no nosso foram incluídas também massas totalmente císticas, apesar de termos em mente que a ultrassonografia convencional no modo B e a angiossonografia bidimensional pode classificar corretamente em benignas ou malignas a maioria das massas anexiais, devendo-se a utilização da angiossonografia tridimensional se restringir apenas aos casos questionáveis de massas pélvicas sólidas e cístico-sólidas (ALCAZAR et al., 2008).

Na maioria dos estudos sobre confiabilidade intra e interobservador, utilizando-se a ultrassonografia tridimensional e angiossonografia tridimensional, apenas um volume 3D foi obtido por um único observador, sendo então posteriormente este volume analisado por dois observadores (ALCAZAR et al., 2007; ALCAZAR et al., 2008; ALCAZAR et al., 2008). A falta de inclusão do efeito de aquisição sobre a confiabilidade poderia, portanto, superestimá-la, visto que ao se utilizar apenas uma aquisição a informação é fixa, sem sofrer interferência de movimentos respiratórios, fluxo sistólico ou diastólico, movimentos intestinais, os quais podem ser fonte de variabilidade e deveriam ser incluídos. Em nosso estudo foram obtidos,

por único observador, dois volumes 3D para cada massa ovariana analisada, introduzindo-se o efeito de aquisição sobre a confiabilidade, o que justificaria Coeficientes de Correlação Intraclasse ligeiramente mais baixos.

Mercé et al, em um estudo para avaliar a confiabilidade intra e interobservador de parâmetros da resposta ovariana e qualidade oocitária, utilizando-se a ultrassonografia tridimensional e angiossonografia também encontraram uma alta confiabilidade para os índices vasculares VI, FI e VFI, porém, como em nosso estudo, ICC para FI foi também ligeiramente mais baixo que ICC para VI e VFI. Estes resultados podem ser explicados por inúmeras limitações metodológicas. O sinal de *Power Doppler* pode sofrer atenuação quando a distância entre a região de interesse e o transdutor aumenta. Artefatos no *Power Doppler* também podem ser causados por movimentos externos e alterações no ganho do aparelho. Flutuações no fluxo sanguíneo ovariano podem influenciar a confiabilidade do índice de fluxo e a duração da aquisição do volume pode afetar a quantidade de informação *Power Doppler* adquirida (MERCÉ et al., 2005).

Martins et al, em um estudo para avaliar a presença de falso fluxo em modelos “livres de fluxo” utilizando-se a angiossonografia tridimensional concluíram que sinais de artefatos Doppler são vistos em *phantoms* livres de fluxo, sendo estes artefatos relacionados ao ganho e à distância do transdutor. Em situações *in vivo*, o menor ganho que permita a detecção do fluxo sanguíneo e a adequada definição da arquitetura vascular deve ser usado (MARTINS, RAINE-FENNING et al., 2010). Em nosso estudo procuramos obter, na maioria dos casos, a amostra vascular de uma região não mais distante que 4,0 cm do transdutor e mantivemos o ganho do aparelho fixo em 0 dB.

Como a heterogeneidade dos valores verdadeiros (“livres de erro”) dos sujeitos na população, medida pelo desvio-padrão entre sujeitos, afeta os valores de confiabilidade, analisamos a confiabilidade dos índices de vascularização distintamente no grupo de massas

anexiais benignas e malignas. Observamos que houve queda da confiabilidade intra e interobservador para os índices vasculares VI e VFI, com Coeficientes de Correlação Intraclassa (ICC) variando entre 0,76 e 0,90, porém mantendo-se ainda boa confiabilidade, levando-se em conta os limites mais comumente aceitos de 0,75 ou 0,80 acima dos quais se considera o método como confiável. Houve também queda da confiabilidade intra e interobservador para o índice vascular FI, com Coeficientes de Correlação Intraclassa (ICC) variando entre 0,64 e 0,75, porém mantendo-se ainda boa confiabilidade.

Para a avaliação da concordância entre medidas não existe um teste estatístico, sendo esta avaliação dependente do contexto clínico. No presente estudo analisamos a concordância confrontando-se os limites de concordância com a mediana e percentis 5% e 95% dos índices vasculares VI, FI e VFI de massas anexiais malignas e benignas. A diferença entre as medianas do VI de massas anexiais malignas e benignas foi em torno de 17. Como os limites de concordância intra-observador para VI foram de -8,4 a 8,4, infere-se que há boa concordância. Já os limites de concordância interobservador para VI foram de -9,8 a 10,9, concluindo-se que há também boa concordância. A diferença entre as medianas do VFI de massas anexiais malignas e benignas foi em torno de 8,5. Como os limites de concordância intra-observador e interobservador para VFI foram respectivamente -5,3 a 5,6 e -5,0 a 5,3, infere-se que há também boa concordância entre as medidas. Já a concordância intra-observador e interobservador para FI não foi boa, pois a diferença entre as medianas do FI de massas anexiais malignas e benignas foi em torno de 8,5 e os limites de concordância intra-observador e interobservador para FI foram respectivamente -14,5 a 13,7 e -14,0 a 13,3.

Confrontando-se os limites de concordância e as diferenças entre as medianas dos casos malignos e benignos podemos inferir que eventuais discordâncias intra e interobservadores não são suficientes para afetar o desempenho do método no diagnóstico diferencial.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Concluiu-se que há excelente confiabilidade intra e interobservador para VI e VFI e boa confiabilidade intra e interobservador para FI, mesmo quando analisadas isoladamente as massas anexiais benignas e malignas. Também foi boa a concordância entre as medidas dos índices vasculares VI e VFI intra e interobservador. A boa confiabilidade do método oferece a possibilidade de um único ultrassonografista poder realizar a aquisição do volume de interesse e posteriormente vários outros ultrassonografistas serem capazes de processá-los com resultados confiáveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABULAFIA, O.; RUIZ, J. E.; HOLCOMB, K.; DIMAIO, T. M.; LEE, Y. C.; SHERER, D. M. Angiogenesis in early-invasive and low-malignant-potential epithelial ovarian carcinoma. **Obstet Gynecol**, Cyty, v. 95, n. 4, p. 548-552, 2000.
- ALCAZAR, J. L.; CABRERA, C.; GALVAN, R.; GUERRIERO, S. Three-dimensional power Doppler vascular network assessment of adnexal masses: intraobserver and interobserver agreement analysis. **J Ultrasound Med**, Cyty, v. 27, n. 7, p. 997-1001, 2008.
- ALCAZAR, J. L.; CASTILLO, G. Comparison of 2-dimensional and 3-dimensional power-Doppler imaging in complex adnexal masses for the prediction of ovarian cancer. **Am J Obstet Gynecol**, Cyty, v. 192, n. 3, p. 807-812, 2005.
- ALCAZAR, J. L.; GARCIA-MANERO, M.; GALVAN, R. Three-dimensional sonographic morphologic assessment of adnexal masses: a reproducibility study. **J Ultrasound Med**, Cyty, v. 26, n. 8, p. 1007-1011, 2007.
- ALCAZAR, J. L.; MERCE, L. T.; GARCIA MANERO, M. Three-dimensional power Doppler vascular sampling: a new method for predicting ovarian cancer in vascularized complex adnexal masses. **J Ultrasound Med**, Cyty, v. 24, n. 5, p. 689-696, 2005.
- ALCAZAR, J. L.; PRKA, M. Evaluation of two different methods for vascular sampling by three-dimensional power Doppler angiography in solid and cystic-solid adnexal masses. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Cyty, v. 33, n. 3, p. 349-354, 2009.
- ALCAZAR, J. L.; RODRIGUEZ, D.; ROYO, P.; GALVAN, R.; AJOSSA, S.; GUERRIERO, S. Intraobserver and interobserver reproducibility of 3-dimensional power Doppler vascular indices in assessment of solid and cystic-solid adnexal masses. **J Ultrasound Med**, Cyty, v. 27, n. 1, p. 1-6, 2008.
- BARTLETT, J. W.; FROST, C. Reliability, repeatability and reproducibility: analysis of measurement errors in continuous variables. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Cyty, v. 31, n. 4, p. 466-475, 2008.
- CANDIDO DOS REIS, F. J.; MOREIRA DE ANDRADE, J.; BIGHETTI, S. CA 125 and vascular endothelial growth factor in the differential diagnosis of epithelial ovarian tumors. **Gynecol Obstet Invest**, Cyty, v. 54, n. 3, p. 132-136, 2002.

- DRAKE, J. Diagnosis and management of the adnexal mass. **Am Fam Physician**, Cyty, v. 57, n. 10, p. 2471-2476, 2479-2480, 1998.
- FINKLER, N. J.; BENACERRAF, B.; LAVIN, P. T.; WOJCIECHOWSKI, C.; KNAPP, R. C. Comparison of serum CA 125, clinical impression, and ultrasound in the preoperative evaluation of ovarian masses. **Obstet Gynecol**, Cyty, v. 72, n. 4, p. 659-664, 1988.
- GEOMINI, P. M.; COPPUS, S. F.; KLUIVERS, K. B.; BREMER, G. L.; KRUITWAGEN, R. F.; MOL, B. W. Is three-dimensional ultrasonography of additional value in the assessment of adnexal masses? **Gynecol Oncol**, Cyty, v. 106, n. 1, p. 153-159, 2007.
- GEOMINI, P. M.; KLUIVERS, K. B.; MORET, E.; BREMER, G. L.; KRUITWAGEN, R. F.; MOL, B. W. Evaluation of adnexal masses with three-dimensional ultrasonography. **Obstet Gynecol**, Cyty, v. 108, n. 5, p. 1167-1175, 2006.
- GUERRIERO, S.; AJOSSA, S.; PIRAS, S.; GERADA, M.; FLORIS, S.; GARAU, N.; MINERBA, L.; PAOLETTI, A. M.; MELIS, G. B. Three-dimensional quantification of tumor vascularity as a tertiary test after B-mode and power Doppler evaluation for detection of ovarian cancer. **J Ultrasound Med**, Cyty, v. 26, n. 10, p. 1271-1278, 2007.
- GUERRIERO, S.; ALCAZAR, J. L.; AJOSSA, S.; LAI, M. P.; ERRASTI, T.; MALLARINI, G.; MELIS, G. B. Comparison of conventional color Doppler imaging and power doppler imaging for the diagnosis of ovarian cancer: results of a European study. **Gynecol Oncol**, Cyty, v. 83, n. 2, p. 299-304, 2001.
- HAZZARD, T. M.; STOUFFER, R. L. Angiogenesis in ovarian follicular and luteal development. **Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**, Cyty, v. 14, n. 6, p. 883-900, 2000.
- KUDLA, M. J.; TIMOR-TRITSCH, I. E.; HOPE, J. M.; MONTEAGUDO, A.; POPIOLEK, D.; MONDA, S.; LEE, C. J.; ARSLAN, A. A. Spherical tissue sampling in 3-dimensional power Doppler angiography: a new approach for evaluation of ovarian tumors. **J Ultrasound Med**, Cyty, v. 27, n. 3, p. 425-433, 2008.
- MARCHESINI, A. C.; MAGARIO, F. A.; BEREZOWSKI, A. T.; NETO, O. B.; NOGUEIRA, A. A.; CANDIDO DOS REIS, F. J. A critical analysis of Doppler velocimetry in the differential diagnosis of malignant and benign ovarian masses. **J Womens Health (Larchmt)**, Cyty, v. 17, n. 1, p. 97-102, 2008.
- MARTINS, W. P.; RAINE-FENNING, N. J.; FERRIANI, R. A.; NASTRI, C. O. Quantitative three-dimensional power Doppler angiography: a flow-free phantom experiment to

- evaluate the relationship between color gain, depth and signal artifact. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Cyty, v. 35, n. 3, p. 361-368, 2010.
- MERCE, L. T.; GOMEZ, B.; ENGELS, V.; BAU, S.; BAJO, J. M. Intraobserver and interobserver reproducibility of ovarian volume, antral follicle count, and vascularity indices obtained with transvaginal 3-dimensional ultrasonography, power Doppler angiography, and the virtual organ computer-aided analysis imaging program. **J Ultrasound Med**, Cyty, v. 24, n. 9, p. 1279-1287, 2005.
- MOL, B. W.; BOLL, D.; DE KANTER, M.; HEINTZ, A. P.; SIJMONS, E. A.; OEI, S. G.; BAL, H.; BROLMANN, H. A. Distinguishing the benign and malignant adnexal mass: an external validation of prognostic models. **Gynecol Oncol**, Cyty, v. 80, n. 2, p. 162-167, 2001.
- NETO POLI, O. B.; CANDIDO DOS REIS, F. J.; ROSA E SILVA, J. C.; DE ANDRADE, J. M.; NOGUEIRA, A. A. Vascular atypia and irregularity on surface as signs of malignant adnexal mass: a complementary method of laparoscopic assessment. **J Minim Invasive Gynecol**, Cyty, v. 12, n. 4, p. 351-354, 2005.
- PROMPELER, H. J.; MADJAR, H.; SAUERBREI, W. Classification of adnexal tumors by transvaginal color Doppler. **Gynecol Oncol**, Cyty, v. 61, n. 3, p. 354-363, 1996.
- PULS, L. E.; POWELL, D. E.; DEPRIEST, P. D.; GALLION, H. H.; HUNTER, J. E.; KRYSCIO, R. J.; VAN NAGELL, J. R., JR. Transition from benign to malignant epithelium in mucinous and serous ovarian cystadenocarcinoma. **Gynecol Oncol**, Cyty, v. 47, n. 1, p. 53-57, 1992.
- REYNOLDS, L. P.; GRAZUL-BILSKA, A. T.; REDMER, D. A. Angiogenesis in the corpus luteum. **Endocrine**, Cyty, v. 12, n. 1, p. 1-9, 2000.
- SIM, J.; WRIGHT, C. C. The kappa statistic in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements. **Phys Ther**, Cyty, v. 85, n. 3, p. 257-268, 2005.

ANEXOS

ANEXOS



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

www.hcrp.fmrp.usp.br



Ribeirão Preto, 05 de agosto de 2008

Ofício nº 2835/2008
CEP/MGV

Prezado Professor,

O trabalho intitulado **“AVALIAÇÃO DA ULTRASONOGRAFIA TRIDIMENSIONAL NO DIAGNÓSTICO DE MASSAS PÉLVICAS”**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 271ª Reunião Ordinária realizada em 04/08/2008 e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 6811/2008.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.


DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimo Senhor
PROF. DR. FRANCISCO JOSÉ CÂNDIDO DOS REIS
Depto. de Ginecologia e Obstetrícia

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidada para participar, como voluntária, em uma pesquisa. Após ser esclarecida sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizada de forma alguma. Em caso de dúvida você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo ou pelo telefone (16) 3602-2228.

Título do Projeto:

Avaliação da Ultra-Sonografia Tridimensional no Diagnóstico de Massas Pélvicas

Pesquisador Responsável:

Prof. Dr. Francisco José Candido dos Reis (16) 3602-2589 / 2311

Dra. Liliane Silvestre

1) Este projeto pretende basicamente estudar as características de uma tumoração pélvica através da ultra-sonografia bidimensional e tridimensional; e também a presença e quantidade de algumas substâncias chamadas Fator VIII, CD31 e CD34 no sangue e nas tumorações pélvicas em pessoas com determinados tipos de tumores ovarianos, a fim de ajudar a diferenciar tumores epiteliais benignos e malignos do ovário.

2) Sua participação neste estudo será permitir a realização da ultra-sonografia e a coleta de material durante a cirurgia: sangue, fluido intra-tumoral e fragmento do tumor. A cirurgia será realizada para diagnóstico e tratamento de seu problema, que foi encontrado em seus exames ultra-sonográficos; e não em função deste estudo. A coleta de material para estudo ocorrerá durante a cirurgia para retirada da tumoração pélvica. Para o estudo retiraremos uma pequena amostra de sangue venoso, e durante a cirurgia um fragmento do tumor e líquido que se encontra dentro do tumor. Depois estudaremos este material em laboratório. Este procedimento não acrescenta riscos adicionais a sua cirurgia e não atrapalhará no diagnóstico e no tratamento de sua doença.

Se você tiver menos de 18 anos precisaremos da autorização de um de seus pais ou responsável(is) que deve assinar no final desse termo.

- 3) Você não terá gastos financeiros adicionais.
- 4) Teremos o compromisso de que você será devidamente acompanhada e assistida durante todo o período de sua participação no projeto, bem como de que lhe será garantida a continuidade do seu tratamento, após a conclusão dos trabalhos da pesquisa.
- 5) Caso haja dano comprovadamente decorrente da pesquisa você terá direito à indenização.
- 6) Os resultados da pesquisa serão importantes para diagnosticar melhor a doença em questão (tumores ovarianos) e, certamente trarão informações que podem facilitar o tratamento de mulheres com a doença ou que, futuramente, venham a desenvolvê-la.
- 7) Você terá a segurança de não ser identificada e ter mantido o caráter confidencial da informação relacionada à sua privacidade.
- 8) Nos comprometemos a prestar-lhe informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar a sua vontade de continuar dele participando.
- 9) Você pode retirar o seu consentimento para participar deste estudo a qualquer momento, inclusive sem justificativas e sem qualquer prejuízo para você.
- 10) Você terá a garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, riscos, benefícios e de outras situações relacionadas com a pesquisa. Qualquer questão a respeito do estudo ou de sua saúde deve ser dirigida aos responsáveis pelo projeto, designados no início deste termo, o que poderá ser realizada no Ambulatório AONC (que ocorre às 5ª feiras) ou AGDE (que ocorre às 6ª feiras) no período da manhã no balcão 1 – verde claro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ambulatório de Ginecologia ou pelos telefones de contato informados no início desse termo. O Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP pode lhe oferecer informações caso você não queira falar com nenhum dos pesquisadores responsáveis por este estudo.

Eu, _____,
abaixo assinado, concordo em participar do estudo “Avaliação da Ultra-Sonografia Tridimensional no Diagnóstico de Massas Pélvicas”, como sujeito. Fui devidamente informada em detalhes pelo(s) pesquisador(es) responsável(is) no que diz respeito ao objetivo da pesquisa, aos procedimentos que serei submetida, aos riscos e benefícios, à forma de ressarcimento no caso de eventuais despesas, bem como à indenização se houver danos decorrentes da pesquisa. Declaro que tenho pleno conhecimento dos direitos e das condições que me foram asseguradas e que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem

que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/ tratamento.

Declaro, ainda, que concordo inteiramente com as condições que me foram apresentadas e que, livremente, manifesto a minha vontade de participar desse estudo.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____.

Assinatura do voluntário

Assinatura do entrevistador/ testemunha

Assinatura do responsável caso o sujeito seja menor de 18 anos

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](#)