

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA
INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**ECOGRAFIA DO CORPO LÚTEO EM GESTAÇÕES INICIAIS:
MORFOLOGIA E VASCULARIZAÇÃO**

CURITIBA

2008

OCTÁVIO SILVEIRA PAREJA

**ECOGRAFIA DO CORPO LÚTEO EM GESTAÇÕES INICIAIS:
MORFOLOGIA E VASCULARIZAÇÃO**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre, pelo Programa de Pós-graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Almir Antonio Urbanetz.

CURITIBA

2008

A DEUS

... pela vida.

**À minha esposa *ING*,
Aos meus filhos *FAEL* e *LARA*,**

... pelo incentivo dos dias presentes.

**Aos meus pais *LUIZ* e *NILCE*,
À professora e amiga *Dra AILEMA* (*in memoriam*)**

... pelo incentivo dos anos idos.

AGRADECIMENTOS

Através de um fraterno ***muito obrigado*** , agradeço :

pela oportunidade oferecida : à instituição Universidade Federal do Paraná e à Clínica de Ecografia Santa Cruz

pela orientação amiga : Prof. Dr. Almir Antônio Urbanetz

pelo prestimoso incentivo : Prof. Dr. Anibal Faundes

pela confiança atribuída : à todas as pessoas que colaboraram como sujeitos de pesquisa

O meu ***muito obrigado*** também àqueles não citados que, direta ou indiretamente, enriqueceram este trabalho e impulsionaram o autor.

LISTA DE ABREVIATURAS

BFGF	- Basic Fibroblastic Growth Factor
CCN	- Comprimento Céfalo/Nádega
CL	- Corpo Lúteo
CLs	- Corpos Lúteos
cm/seg	- Centímetro por segundo
EP	- Erro Padrão
FDA	- Food and Drug Administration
FIGO	- Federation International of Gynecology and Obstetrics
hCG	- Hormônio Gonadotrofina Coriônica Humana
IR	- Índice de Resistência
MHz	- Megahertz
mm	- Milímetro
n	- Número de casos
P	- Progesterona
p	- Nível de Significância
PGF	- Prostaglandina
PGF2α	Prostaglandina F2 alfa
PSP60	- Pregnancy Specific Protein 60
PSPB	- Pregnancy Specific Protein B
PVS	- Pico de Velocidade Sistólica
SPTA	- Situ Spatial Peak Temporal Average
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
VD	- Velocidade Diastólica
VEGF	- Fator de Crescimento Endotelial Vascular
VS	- Velocidade Sistólica

LISTA DE FIGURAS

- Figura 01** - Comprimento céfalo/nádega (CCN) na avaliação da idade gestacional.
- Figura 02** - Avaliação do aspecto morfológico do CL e aferição de seu maior diâmetro
- Figura 03** - Mapeamento com Doppler Colorido
- Figura 04** - Mapeamento com Doppler Colorido
- Figura 05** - Doppler pulsátil – curva de fluxo
- Figura 06** - Doppler pulsátil – curva de fluxo
- Figura 07** - Doppler pulsátil – curva de fluxo

LISTA DE TABELAS

- Tabela 01** - Valores descritivos para a idade.
- Tabela 02** - Distribuição porcentual do tipo morfológico do corpo lúteo.
- Tabela 03** - Valores descritivos para o maior diâmetro do corpo lúteo.
- Tabela 04** - Valores descritivos para o volume do corpo lúteo.
- Tabela 05** - Valores descritivos para o índice de resistência do corpo lúteo.
- Tabela 06** - Valores descritivos para o pico de velocidade sistólica do corpo lúteo.
- Tabela 07** - Distribuição porcentual das mulheres segundo diversas medidas e idade gestacional.
- Tabela 08** - Distribuição porcentual das mulheres segundo as medidas do maior diâmetro do CL, o volume deste e a idade das gestantes.
- Tabela 09** - Distribuição porcentual das mulheres segundo o índice de resistência do corpo lúteo, o pico de velocidade sistólica do CL e a idade das gestantes.
- Tabela 10** - Porcentagem de mulheres com aborto segundo o maior diâmetro, o volume e o tipo morfológico do CL.
- Tabela 11** - Valores médios do maior diâmetro e do volume do corpo lúteo segundo a ocorrência ou não de abortamento.
- Tabela 12** - Porcentagem de mulheres com aborto segundo o índice de resistência e o pico de velocidade sistólica do CL.
- Tabela 13** - Valores médios do índice de resistência e do pico de velocidade sistólica segundo a ocorrência ou não de abortamento

RESUMO

Introdução: A tarefa mais importante do corpo lúteo (CL) é a produção suficiente de progesterona durante a gestação inicial e a ultra-sonografia com color Doppler é uma ferramenta útil para examinar alterações vasculares do corpo lúteo durante essa fase.

Objetivo: O propósito deste estudo foi o de avaliar os aspectos morfológicos e vasculares do corpo lúteo por parâmetros ultra-sonográficos durante a gestação inicial assim como sua associação com o abortamento. **Métodos:** Estudo coorte, prospectivo com 90 gestantes entre 6 e 8 semanas mais 6 dias. O diâmetro, volume, aspectos morfológicos, índice de resistência e pico de velocidade sistólica do corpo lúteo foram medidos pela ultra-sonografia transvaginal. **Resultados:** O estudo compreendia 90 pacientes. A idade materna variou entre 15 e 41 anos (com média de $28,6 \pm 5,8$ anos). O corpo lúteo foi visualizado em 87 pacientes (96,7%) e 79 pacientes tiveram gestações normais (90,1%), enquanto 08 delas abortaram (9,9%). A comparação entre as gestantes normais e as que sofreram aborto não mostraram diferenças em relação ao diâmetro médio do CL ($21,8 \times 20,0$ mm; $p= 0,108$), volume médio do CL ($4,2 \times 3,0$ cm³; $p= 0,076$), índice de resistência médio ($0,55 \times 0,58$; $p = 0,220$) e velocidade do pico sistólico (15×15 cm/s; $p = 0,757$), utilizando-se o teste de Mann Whitney.

Observou-se uma correlação positiva entre a idade materna e o índice de resistência.

Conclusão: Nenhuma correlação aparente foi encontrada entre as características morfológicas e vasculares do corpo lúteo nas gestações iniciais normais e nas que evoluíram para o abortamento.

Palavras-chave: Gravidez; Corpo Lúteo; Estudo Comparativo; Ecografia, Estudo ultra-sonográfico por Doppler.

ABSTRACT

Introduction: The most important task of the corpus luteum (CL) is to produce sufficient progesterone during early pregnancy and colour Doppler ultrasound is an useful tool to examine changes in blood flow in the corpus luteum and during this phase. Objective: The purpose of this research was to evaluate the the CL morphological aspects and vasculature by ultrasound parameters during early pregnancy and evaluated their relationship to early pregnancy loss. Methods: This was a cohort prospective study of 90 pregnant patients between 6 and 8+6 weeks' gestation. The corpus luteum size, volume, morphological aspects, resistive index, and peak systolic velocity were measured on transvaginal sonography. Results: There were 90 study patientes. Maternal age ranged from 15 to 41 years (mean $28,6 \pm 5,8$ years). The corpus luteum could be visualized in 87 patients (96,7%) and there were 79 first-trimester survivors (90,1%) and 08 spontaneus losses (9,9%). In a comparison of the survivors and losses, there was no difference in mean CL diameter (21,8 versus 20,0 mm; $p= 0,108$), mean CL volume (4,2 versus 3,0 cm^3 ; $p= 0,076$), mean resistive index (0,55 versus 0,58; $p = 0,220$), peak systolic velocity (15 versus 15 cm/s; $p = 0,757$) in the Mann Whitney test . There was a positive relationship between maternal age and resistive index. Conclusion: No apparent relationship was found between the corpus luteum morphological aspects and vasculatures in early normal pregnancies and first-trimester pregnancy losses.

Key- words: Pregnancy ; Corpus luteum ; Comparative study ; Echography ; Doppler ultrasound study ;

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	v
LISTA DE FIGURAS.....	vi
LISTA DE TABELAS.....	vii
RESUMO.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1 INTRODUÇÃO.....	01
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	05
2.1 Aspectos Fisiológicos do CL.....	05
2.1.1. Fatores Luteotróficos.....	06
2.1.2. Fatores Luteolíticos.....	07
2.2 Avaliação Ecográfica do CL – Parâmetros Morfológicos.....	08
2.3 Avaliação Ecográfica do CL – Parâmetros Vasculares.....	11
2.4 Avaliação Ecográfica do CL em Abortamentos.....	13
3 OBJETIVOS.....	15
3.1 Objetivo Geral.....	15
3.2 Objetivos específicos.....	15
4 SUJEITOS E MÉTODOS.....	16
4.1 Desenho.....	16
4.2 Tamanho Amostral.....	16
4.3 Seleção de Sujeitos.....	16
4.4 Critérios de Inclusão.....	17
4.5 Critérios de Exclusão.....	17
4.6 Variáveis e Conceitos.....	17
4.6.1 Variáveis de Controle.....	17
4.6.2 Variáveis Independentes.....	17
4.6.3 Variável Dependente.....	18
4.7 Procedimentos.....	19
4.8 Instrumento para Coleta de Dados.....	23

4.9 Coleta de Dados.....	23
4.10 Acompanhamento de Sujeitos.....	23
4.11 Processamento e Análise dos Dados.....	23
4.12 Aspectos Éticos.....	24
5 RESULTADOS.....	26
5.1 Idade das Voluntárias.....	26
5.2 Descrição morfológica do Corpo Lúteo.....	27
5.2.1 Tipo morfológico segundo o aspecto ecográfico do CL.....	27
5.2.2 Diâmetro máximo do CL.....	27
5.2.3 Volume do Corpo Lúteo.....	27
5.3 Descrição vascular do Corpo Lúteo pelos parâmetros estudados.....	29
5.3.1 Índice de Resistência do vaso periférico do CL	29
5.3.2 Pico de Velocidade Sistólica (PVS) do vaso periférico do CL.....	29
5.4 Comparação dos parâmetros estudados para características morfológicas e vasculares do CL entre um grupo de mulheres com gestações 42 a 52 dias e outro grupo com gestações de 53 a 62 dias.....	30
5.5 Avaliação da existência de associação entre as características morfológicas e vasculares do CL e a idade da paciente.....	31
5.6 Avaliação de associação entre as características morfológicas e vasculares do CL e abortamento.....	33
5.6.1 Associação entre as características morfológicas do CL e abortamento...	33
5.6.2 Associação entre as características morfológicas do CL e abortamento.....	34
6 DISCUSSÃO.....	36
7 CONCLUSÕES.....	42
REFERÊNCIAS.....	43
ANEXOS.....	51

1 INTRODUÇÃO

O corpo lúteo (*Corpora lutea*) foi nomeado por Marcello Malpighi (1628-1694) e descrito primeiramente por Regnier de Graaf (1641-1673), o qual notou que, após o coito, um “corpo globular” aparecia no ovário de coelhas e um resíduo era encontrado até depois do parto. De Graaf também observou que o número de corpos lúteos (CLs) estava relacionado com o número da prole dos animais (SHORT, 1977).

Em 1898, Prenant, depois de examinar a histologia do CL, sugeriu que este deveria produzir substâncias que regulassem a gestação, concluindo que sua ação seria semelhante ao de uma glândula de secreção interna. Subseqüentemente, as conclusões de Prenant foram confirmadas por Magnus, em 1901, e Fraenkel, em 1903, quando demonstraram que a remoção dos ovários ou dos CLs de coelhas grávidas resultava em abortamentos ou reabsorção dos embriões (NISWENDER et al., 2000).

Ainda em 1901, Magnus sugeriu o tratamento de coelhas grávidas ooforectomizadas com extratos luteínicos para estudar um fator biologicamente ativo produzido pelo corpo lúteo. Em 1934, esse fator foi cristalizado e caracterizado como um hormônio esteróide por quatro grupos de pesquisadores independentes, recebendo o nome de Progesterona (NISWENDER et al., 2000).

Atualmente sabe-se que o CL produz diversos hormônios, como o estradiol, a progesterona, a relaxina, a inibina A e B, além de produtos como citocinas e prostaglandinas (OON e JOHNSON, 2000). A síntese de progesterona pelo CL é de extrema importância para a manutenção da gestação normal nas primeiras sete semanas. Do mesmo modo, a produção de progesterona pelo sinciciotrofoblasto placentário aumenta progressivamente durante as primeiras semanas de gestação, de forma que, em 8 semanas e meia, a placenta e o CL contribuem em quantias iguais de progesterona. Contudo, a partir da 8ª semana, a contribuição placentária é suficiente para manter a gestação (KRATZER, 1990; PARSONS, 2001; TANIGUCHI et al., 2007).

Até meados do século XX, os estudos acerca da função luteínica eram feitos a partir de dosagens de concentrações séricas hormonais, já que as possibilidades de observação anatômica eram muito limitadas. Com o advento da ultra-sonografia, e mais ainda com a ecografia endovaginal, o ovário passou a ser estudado com maior

detalhamento, tanto do ponto de vista das alterações patológicas como das alterações fisiológicas durante o ciclo menstrual (DILLON et al., 1993; VALENTIN, 2006).

Atualmente, é possível estudar ecograficamente o crescimento folicular, a ovulação e a formação do corpo lúteo, correlacionando-os com as modificações endometriais. Do mesmo modo, é possível a identificação ultra-sonográfica do CL gravídico, sendo possível estudá-lo no período gestacional. Os estudos de CLs gestacionais buscam definir parâmetros ecográficos como morfologia, tamanho e volume, além de avaliarem a vascularização com doppler colorido, sempre em busca da definição de um CL normal e de uma associação entre sua morfologia e função. (ALCAZAR et al., 1996a; VALENTIN, 2006).

A morfologia do CL em gestações iniciais é variável conforme a sua aparência ecográfica em escalas de cinzas, sendo mais freqüentemente descrito como uma estrutura hipocogênica (DURFEE e FRATES, 1999).

O tamanho do CL pode ser aferido com precisão, embora seu significado seja bastante controverso. Embora o aumento do CL na gestação seja visto como um indicador de normalidade, os CLs císticos maiores que 3cm de diâmetro apresentam diminuição de tecido luteínico e estão mais associados com abortamentos espontâneos (PARSONS, 2001). Do mesmo modo, CLs pequenos e retraídos em gestações iniciais também são mais encontrados em abortamentos (GLOCK et al., 1995).

As mudanças vasculares ocorridas no ovário durante o ciclo menstrual são bastante evidentes. Durante a fase folicular evidencia-se a presença de vasos intraovarianos com fluxos de alta resistência e pequeno componente diastólico. Em contrapartida, a fase luteínica exhibe vasos com fluxos de baixa resistência e maior componente diastólico, particularmente durante a formação do CL. Essa baixa resistência também é encontrada nos CLs de gestações iniciais (BARBER, 1988; KURJAK e ZALUD, 1991; VALENTIN, 2006).

O mapeamento com Doppler colorido do sítio ovariano permite observar e estimar quantitativamente as mudanças da vascularização intraovariana. As curvas das ondas de velocidades de fluxo do vaso desejado permitem o cálculo do Índice de Resistência e a aferição de Pico de Velocidade Sistólica (ZALUD e KURJAK, 1991; SALIM et al., 1994; SUGINO et al., 2008).

O pico de velocidade sistólica (PVS) é um bom indicador da função do CL, refletindo o nível da progesterona (PARSONS, 2001). O PVS decresce da 6ª para a 8ª semana, assim como as concentrações plasmáticas de progesterona. Após esse período, como resultado da produção placentária, o PVS permanece estável e os níveis de progesterona aumentam (GUERRIERO et al., 1999).

O índice de resistência (IR) dos vasos do CL apresenta-se aparentemente constante durante a gestação inicial, sem mudanças significativas (SALIM et al., 1994; ALCAZAR et al., 1996a; SUGINO et al., 2008). Isso pode ser explicado pela ausência de túnica muscular nos vasos dos CLs, o que propicia uma mínima resistência, fluxo bastante cheio e incapacidade de autorregulação (PARSONS, 2001). Quando comparado com gestações patológicas, o IR do fluxo do CL é significativamente mais alto em aborto retido e abortamento incompleto do que em gestações normais, não se encontrando diferenças estatísticas nos casos de prenhez ectópica, mola hidatiforme e gestações anembrionadas (SALIM et al., 1994; MOSTAFA, 2003).

O insucesso de uma gestação inicial é um evento freqüente, ocorrendo em mais de 50% de todas as concepções, embora apenas em aproximadamente 15% dos casos o final da gestação seja reconhecido clinicamente como aborto (STIRRAT, 1990). Essa incidência situa-se entre 2 e 6 % depois de documentação da atividade cardíaca (GOLDSTEIN, 1994).

Muitos fatores ecográficos tem sido descritos como associados a abortamentos, incluindo bradicardia embrionária, hematoma subcoriônico, saco gestacional irregular, atraso de crescimento no primeiro trimestre e discrepância entre o tamanho do embrião e o saco gestacional. Outrossim, um número alto de gestações aparentemente normais desde o ponto de vista ecográfico, ainda terminam em aborto (LEIBLE et al., 1998).

Em decorrência, no intuito de buscar outras causas possíveis para o abortamento, cresce o número de estudos que buscam correlacionar a aparência ecográfica do corpo lúteo como indicador de gestação viável (PARSONS, 2001; FRATES et al., 2001b).

O presente estudo foi realizado com o objetivo de verificar a existência de correlação entre os parâmetros ultra-sonográficos do corpo lúteo e a manutenção da gravidez ou abortamento. Com a utilização do exame ultra-sonográfico endovaginal com Doppler colorido, foram avaliados os aspectos morfológicos do corpo lúteo, bem como o índice de resistência e pico de velocidade sistólica de suas vascularizações, em mulheres

com idade gestacional entre 6 e 8 semanas mais 6 dias. Dessa forma, acredita-se estar contribuindo para a determinação da relevância da avaliação ultra-sonográfica do corpo lúteo na gestação inicial.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Aspectos fisiológicos do CL

A principal função do CL é a secreção de hormônios que preparam o útero para a gestação e auxiliam na manutenção inicial da gravidez. A duração e função do CL para a manutenção da gestação é a razão de inúmeros estudos encontrados na literatura (ALFIREVIC e KURJAK, 1990; GOLDSTEIN, 1994; FRATES et al., 2001b; MOSTAFA, 2003; BAIRDE et al., 2003; TANIGUCHI et al., 2007).

Durante a gravidez inicial, a tarefa mais importante do corpo lúteo é produzir progesterona suficiente para manter um ambiente uterino ideal para o desenvolvimento, bem como a receptividade uterina ao conceito e a secreção endometrial necessária para o desenvolvimento inicial do embrião e adesão placentária, além de regular a contratilidade miometrial (TANIGUCHI et al., 2007; La PAZ et al., 2007).

Entretanto, descreve-se na literatura gestações humanas que chegaram ao termo apesar da retirada precoce do corpo lúteo. Em um desses trabalhos, foram retirados corpos lúteos de 14 mulheres que solicitaram esterilização e aborto terapêutico, ocorrendo aborto espontâneo em apenas duas pacientes, sendo as demais interrompidas por curetagem (TULSKY e KOFF, 1957).

A regulação da função luteínica é feita por um complexo grupo de agentes que interagem na busca da homeostasia da glândula. Os fatores de crescimento, principalmente o VEGF (vascular endothelial growth factor) e o BFGF (Basic Fibroblastic Growth Factor), são responsáveis pelo desenvolvimento e manutenção da densa rede de capilares neoformados, além de contribuírem de maneira parácrina e autócrina para a produção de progesterona. Secundariamente, o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio do crescimento (GH), possuem uma ação efetiva na regulação da atuação dos fatores de crescimento e estímulo à produção da progesterona; outros agentes, como peptídeos, esteróides e prostaglandinas, são responsáveis pela modulação da função luteínica e regulação da glândula (SUGINO et al., 2000; SCHAMS e BERISHA, 2004).

2.1.1 Fatores luteotróficos

Os agentes luteotróficos têm sido bastante estudados. Inicialmente, foi observado que a gonadotrofina coriônica humana – hCG, administrada em fase lútea de mulheres não grávidas, prolongava a vida do corpo lúteo e aumentava a produção de progesterona (STROTT et al., 1969).

Atualmente, acredita-se que a hCG prolonga a vida do corpo lúteo por estimular a expressão de uma proteína recentemente identificada, denominada Fator de Crescimento Endotelial Vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor* – VEGF). Esse fator tem o potencial de regular o crescimento endotelial, a angiogênese e a permeabilidade vascular. Através destes efeitos, consegue exercer uma ação parácrina/autócrina na regulação do CL. Entretanto, ainda são necessários maiores estudos referentes aos diferentes papéis do VEGF na regulação da angiogênese, permeabilidade vascular e apoptose do CL humano (SUGINO et al., 2000; SUGINO et al., 2008).

Em outros mamíferos, como os bovinos, por exemplo, alguns estudos mostram que o concepto é capaz de produzir proteínas trofoblásticas, entre elas o interferon tau (interferon-t), glicoproteína associada à gestação (Pags), proteína específica da prenhez (*Pregnancy Specific Protein B* - PSPB) e proteína soro-prenhez 60KDa (*Pregnancy Specific Protein 60* - PSP60). (SPELL et al., 2001; LA PAZ et al., 2007). O interferon-t, por exemplo, é uma glicoproteína sintetizada por células mononucleares do trofoectoderma de bovinos, exclusivamente secretada no lúmen uterino e que atua como uma molécula anti-luteolítica (ROBERTS et al., 1992; MANN et al., 2006).

Há relatos em humanos que demonstram que pacientes tratadas com hCG na fase luteínica do ciclo menstrual apresentam uma segunda onda de angiogênese com estabilização vascular, evidenciando a associação deste hormônio com o aumento de células endoteliais e do VEGF (WULFF et al., 2001).

Apesar da ação luteotrófica evidente do hCG, durante a gestação o papel desse hormônio tem vida curta. Sugere-se que a gestação viável bloqueia o efeito da hCG no CL ao produzir um fator que o substitui (OON e JOHNSON, 2000).

2.1.2 Fatores luteolíticos

Devido à sua função, o corpo lúteo é considerado uma glândula transitória importante e inúmeros estudos tem sido realizados com o objetivo de decifrar os fatores luteolíticos que controlariam sua angiogênese e apoptose (PARSONS, 2001).

Entre os fatores luteolíticos, muito se discute sobre a real ação das células imunitárias. Os primeiros trabalhos descrevendo a presença de leucócitos em células do CL de bovinos foram publicados em 1968. Nesses trabalhos, foram individualizados, entre o 15º e o 17º dia do ciclo, agregados de linfócitos ao redor dos vasos, junto ao tecido conjuntivo, com aumento no número de macrófagos ao redor do 19º dia do ciclo (BARREIRO et al., 2003).

Atualmente, existem duas teorias que tentam explicar a presença de células imunes no CL, principalmente de linfócitos T e macrófagos. A primeira defende a idéia de que essas células participam diretamente na diminuição da esteroidogênese, na morte das células luteínicas e do tecido. Outra teoria refere que estas células são encontradas como resposta a uma reação inflamatória prévia causada pela morte celular (PATE e KEYES, 2001).

Durante a gestação inicial, a inibição das células imunes no corpo lúteo pode ser devida à manutenção de altas concentrações de progesterona no tecido luteínico. Esse hormônio é um agente imunossupressor efetivo, inibindo a proliferação dos linfócitos e a sua função (GROSSMAN, 1984; KELLY, 1994).

Em estudo de revisão sobre os fatores que promovem a luteólise, os autores concluíram que a regressão luteínica é iniciada pela produção uterina de prostaglandinas F2 alfa (PGF2 α), que inibe a esteroidogênese e leva a uma sucessão de eventos que causam morte tecidual no corpo lúteo (PATE e KEYES, 2001).

2.2 Avaliação ecográfica do CL – parâmetros morfológicos

2.2.1 Avaliação do tamanho do Corpo Lúteo

O tamanho do corpo lúteo permanece estável entre a 5^a e 9^a semanas gestacionais e então diminui ou desaparece em torno da 10^a à 13^a semanas (ROWAN et al., 2007).

Alguns estudos foram realizados para conhecer se o decréscimo do corpo lúteo estava associado à diminuição da produção de progesterona. Embora haja estudos que tenham encontrado associação entre o tamanho do corpo lúteo e a concentração sérica de progesterona (SEVINGA et al., 1999), a maioria dos autores não encontrou essa relação (GLOCK e BRUMSTED, 1995; MIYAZAKI et al. 1998).

Em estudo onde foram avaliados os batimentos cardíacos embrionários, o tamanho da vesícula vitelínica e o tamanho do corpo lúteo em 164 gestações com menos de 10 semanas, acompanhando esses parâmetros ao longo da gestação, não se encontrou correlação estatisticamente significativa que permitisse relacionar um destes elementos com o prognóstico da gestação. Embora esse estudo tivesse um número considerável de gestantes e fosse realizado seguimento da evolução gestacional, os autores visualizaram o corpo lúteo em apenas 50 gestantes (CASTAÑEDA et al., 1997), porcentagem bem abaixo do encontrado pela maioria dos autores, que varia entre 75,2% (ALCAZAR et al., 1996) e 98% (DURFEE e FRATES, 1999; FRATES et al., 2001a).

Ao tentar identificar o corpo lúteo, podem ser encontradas grandes massas anexiais. Descreve-se na literatura a hiperreação luteínica, que promove aumento ovariano expressivo, com a formação de múltiplos cistos teca luteínicos e elevação sérica acentuada de gonadotrofina coriônica humana, em nível semelhante ao da mola hidatiforme e do coriocarcinoma (LANGER et al., 2006).

A detecção dos cistos ovarianos durante a gravidez não é incomum, mas a maioria dos pequenos cistos detectados no início da gestação se resolve espontaneamente e não colocam em risco sua evolução. Num estudo efetuado com uma amostra de 10.830 gestantes, os autores estudaram a prevalência incidental de cistos ovarianos simples maiores que 3cm em gestações iniciais e encontraram um declínio progressivo na frequência de cistos ovarianos benignos, que variavam de 5,1% (entre 6 a 8 semanas) a 1,5% (entre 12 e 14 semanas) (GLANC et al., 2007).

Estudo prospectivo para observar a evolução de massas anexiais na gestação concluiu que a incidência de câncer nesses casos é mais baixa do que se tem relatado e complicações agudas em cistos estáveis são extremamente incomuns depois do primeiro trimestre. A remoção rotineira de cistos persistentes não se justifica e a conduta expectante deveria ser considerada mais vezes (ZANETTA et al., 2003).

2.2.2 Aparência ecográfica do Corpo Lúteo

Em animais, o corpo lúteo normalmente é classificado morfológicamente pela presença ou não de cavidade. Estudo conduzido para avaliar a taxa de prenhez em novilhas com CL cavitário e compacto não encontrou diferenças significativas nessas taxas após transferência embrionária (BARREIROS et al., 2006). Outro estudo encontrou semelhança na concentração de progesterona em animais com CLs cavitários e compactos (SPELL et al., 2001). Não foram encontradas relações entre morfologia do corpo lúteo e teores de progesterona plasmática em estudo com receptoras de embriões eqüinos que se tornaram ou não gestantes após a transferência de embriões (ARRUDA, 2001).

Em humanos, a grande variabilidade de formas do CL à ultra-sonografia pode simular inúmeras doenças ovarianas. A progressão e regressão do corpo lúteo levam a mudanças macroscópicas que podem ser identificadas pela ecografia endovaginal com diversas aparências, devido a combinações de sangue coagulado e conteúdo líquido.

Um estudo com amostra de 55 mulheres com gestações entre 4 e 8 semanas descreveu três tipos morfológicos de corpo lúteo que podem ser identificados no exame ultra-sonográfico: macrocísticos (mais que 50% císticos), microcísticos (menos que 50% cístico) e não cístico (GLOCK et al., 1995).

Em estudo realizado para detectar as variações morfológicas ecográficas do corpo lúteo por escalas de cinza, os autores encontraram uma estrutura hipocogênica na maioria dos casos (34%). Outras aparências incluíram corpo lúteo com centro anecóico e paredes hiperecogênicas e espessas (27%), cisto com porções mais densas em seu interior (23%) e cistos com paredes finas e conteúdo anecóico/ cisto puro (15%). Os autores destacaram que as variações morfológicas ecográficas do corpo lúteo gestacional

não devem ser confundidas com outras anormalidades ovarianas verdadeiras (DURFEE e FRATES, 1999).

2.3 Avaliação ecográfica do CL – parâmetros vasculares

A distensibilidade arterial ovariana modifica-se durante os ciclos menstruais normais. Na fase folicular, em ambos os ovários, identificam-se ondas de fluxo ao Doppler de alta impedância com praticamente ausência de componente diastólico ou um componente diastólico muito pequeno de fluxo intra-ovariano. Os sinais de alta impedância de um ovário inativo persistem através do ciclo (GLOCK e BRUMSTED, 1995).

Em um ovário ativo identifica-se um destacado componente diastólico e, por conseqüência, sinais ao Doppler de baixa impedância à medida que se aproxima da ovulação e, em especial, durante a formação do corpo lúteo (SUGINO et al., 2008).

A angiogênese do corpo lúteo ocorre em condições fisiológicas em cada ciclo menstrual e pode ser observada durante os primeiros dias da gestação. A utilização do Doppler colorido via transvaginal permite um reconhecimento simples e preciso do ovário ativo que contém o corpo lúteo. A intensidade do sinal colorido tem correlação direta com a velocidade de fluxo sanguíneo nos vasos intra-ovarianos recém formados. Este sinal constitui-se em um guia essencial para a exploração mediante o Doppler pulsátil destes pequenos e dispersos vasos (ZALUD e KURJAK, 1991; PARSONS, 2001; ALCAZAR et al., 1996a; BAIRD et al., 2003).

Estudo onde foram avaliadas pacientes submetidas a laparotomia por condições benignas nas quais foi obtido tecido ovariano, concluiu que existe alta concordância na densidade de vasos e aspectos morfológicos encontrados nos CLs ao exame de ecografia em relação às aferições encontradas em peças cirúrgicas (OTTANDER et al., 2004).

Entre os aspectos vasculares, o Índice de Resistência (IR) é um dos mais estudados, encontrando-se valores em gestações iniciais normais que variam entre 0,41 (DILLON et al. 1993) a 0,53 (ZALUD e KURJAK, 1991). Foi relatado que, após uma fecundação *in vitro* – transferência de embriões (FIV-TE), em nenhuma gestante foi identificado um IR superior a 0,50 na neovascularização do corpo lúteo, concluindo que há uma atividade normal do CL quando o IR é menor que 0,50 (BARBER, 1988).

Segundo alguns autores, durante o primeiro trimestre da gestação, pode ser verificado um fluxo sanguíneo dentro do CL de muito baixa impedância (BABER et al, 1988; ZALUD e KURJAK, 1990; TANIGUCHI et al., 2007).

Estudo com o objetivo de descrever o fluxo luteínico em mulheres gestantes e não gestantes, incluindo gestações normais e ectópicas e não gestantes com menstruação normal, concluiu que o fluxo de baixa impedância luteínica foi detectado em 82,8% das gestações normais, 80,8% das gestações ectópicas e 69,3% das não gestantes. O menor IR foi encontrado em não gestantes (0,41) e o maior foi encontrado nas gestações normais (0,53) (ZALUD e KURJAK, 1991).

Parece consenso que o IR seja constante com o evoluir da idade gestacional no primeiro trimestre (SALIM et al., 1994; KURJAK et al. 1993; ALCAZAR et al. 1996a).

Na investigação da vascularização do CL em gestantes entre 5 e 12 semanas através do Power Doppler, os autores estudaram o PVS da arteríola tecal proximal e a concentração plasmática de progesterona. Nas gestantes que prosseguiram com a gestação normal, o PVS diminuiu da sexta para a oitava semana, assim como a concentração de progesterona. Após esse período, o PVS permanecia constante enquanto a concentração de progesterona aumentava como resultado da produção placentária (GUERRIERO et al., 1999).

Muito embora a maioria dos autores considere que o nível de progesterona supostamente reflita a função do corpo lúteo e sua angiogênese (ALCAZAR et al., 1996a; CASTAÑEDA et al., 1997. NISWENDER et al., 2000; ARRUDA, 2001; BAIRD et al., 2003; TANIGUCHI et al., 2007), existem estudos em mulheres com ciclos menstruais regulares que não demonstram relação entre os índices de fluxo vasculares do CL e a produção de progesterona (CABRAL et al., 2005; JOKUBKIENE et al. 2006).

2.4 Avaliação ecográfica do CL em abortamentos

Alguns artigos publicados na literatura demonstram que a combinação de marcadores séricos com o Doppler anormal das artérias uterinas pode potencializar a identificação das mulheres de risco e prevenir o desenvolvimento de complicações na gravidez (ELSANDABESE et al., 2006; COSTA et al., 2008).

O aumento da resistência do fluxo da artéria uterina pode ser um fator contribuinte para alguns casos de abortamento espontâneo recorrente e deveriam ser incluídos na rotina de pesquisa destas situações (LAZZARIN et al., 2006).

Assim como é grande o número de pesquisas que avaliam o fluxo das artérias uterinas na tentativa de identificar e prevenir complicações gestacionais, estudos têm sido realizados procurando relacionar o fluxo dos vasos do CL com gestações anormais, como gestações anembrionadas, ameaça de abortamento, abortamentos retidos, abortamentos incompletos e prenhez ectópica (ZALUD e KURJAK, 1991; SALIM et al. 1994; GLOCK et al. 1995; ALCAZAR et al. 1996; FRATES e PARSONS, 2001; MOSTAFA, 2003).

A ausência de fluxo luteínico parece ser inconsistente com uma gestação viável, assim como com uma gravidez ectópica. Uma vez que um aumento do IR reflete certo grau de diminuição de fluxo distal ao ponto em que houve avaliação pelo Doppler no vaso do CL, poderia postular-se que isso refletiria diminuição da função do CL, o que seria incompatível com a gestação (MOSTAFA, 2003).

A vascularização luteínica pode diminuir em casos de aborto retido, mas não em ameaças de aborto ou gestações anembrionadas. Estudo prospectivo para avaliar o fluxo sanguíneo do CL envolveu mulheres com gestações precoces patológicas que incluíam a gestação anembrionada, o aborto retido e a ameaça de aborto. Foi encontrado fluxo no interior do CL em 78,9% dos casos, em comparação com 76,4% no grupo controle. Os valores médios de IR foram de 0,52 nos casos de ameaça de aborto, de 0,42 nos de gestação anembrionada e de 0,57 nos casos de aborto retido. Embora o IR médio dos abortos retidos fossem maiores quando comparados ao grupo controle, os resultados não mostraram diferenças significativas entre as mulheres com ameaça de aborto e gestações anembrionadas com as do grupo controle (ALCAZAR et al. 1996b).

Os tipos morfológicos dos CLs não se correlacionam com abortamento e também não foi encontrada associação entre o volume do CL e níveis hormonais de progesterona

em gestantes entre 4 e 8 semanas (GLOCK et al., 1995). Entretanto, estes autores encontraram relação entre abortamentos e diminuição do CL na gestação inicial.

Estudo conduzido para a verificação do PVS da arteríola proximal tecal do CL gestacional concluiu que, entre 6 e 8 semanas, o PVS neste vaso foi mais baixo nas gestantes que evoluíram com abortamento (GUERRIERO et al., 1999).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Descrever o aspecto morfológico e a circulação do corpo lúteo, por parâmetros encontrados no exame ultra-sonográfico transvaginal com doppler colorido, de pacientes em gestação inicial normal entre 6 semanas e 8 semanas e 6 dias.

3.2 Objetivos específicos

- 3.2.1 Avaliar a morfologia do corpo lúteo normal por parâmetros ecográficos entre a 6^a e a 8^a semana mais 6 dias de gestação;
- 3.2.2 Avaliar a vascularização do corpo lúteo normal por parâmetros ecográficos entre a 6^a e a 8^a semana mais 6 dias de gestação;
- 3.2.3 Verificar se há diferenças nas características morfológicas e vasculares dos CLs de gestantes com idades gestacionais entre 42 e 52 dias e gestantes entre 53 e 62 dias.
- 3.2.4 Avaliar se existe alguma associação entre as características morfológicas e vasculares do CL com a idade da gestante.
- 3.2.5 Verificar se há associação entre os parâmetros ecográficos avaliados e abortamento no seguimento das pacientes até a 20^a semana de gestação.

4 SUJEITOS E MÉTODOS

4.1 Desenho

Estudo prospectivo tipo coorte, longitudinal, descrevendo a morfologia e a vascularização de corpos lúteos entre a 6^a e 8^a semana de gestação mais 6 dias e comparação com a presença de abortamento até a 20^a semana.

4.2 Tamanho Amostral

Para o cálculo do tamanho amostral, considerou-se a incidência média de abortamento de 15% (STIRRAT, 1990). Tomando-se como base um erro padrão de 8% na taxa de abortos e um erro α de 5%, seria necessária uma amostra de 77 casos para a obtenção de resultados significativos (KISH, 1965). Considerando possíveis perdas, 90 gestantes foram incluídas neste estudo. Após a aplicação dos critérios de exclusão, 03 gestantes foram excluídas do estudo por não ter sido possível a visualização ecográfica do corpo lúteo, restando 87 casos para análise.

4.3 Seleção de Sujeitos

Foram examinadas mulheres com gestação entre seis e oito semanas e seis dias, estimada pelo tempo de amenorréia, que realizaram ecografia obstétrica endovaginal de rotina no Serviço de Ultra-sonografia da Clínica de Ecografia Santa Cruz, na cidade de Curitiba, encaminhadas de consultórios médicos e do ambulatório de pré-natal do Hospital Nossa Senhora das Graças, em Curitiba, Paraná, no período de janeiro a dezembro de 2003.

Foram convidadas pelo autor a participar deste estudo as gestantes que respondiam aos critérios de inclusão e que, após a leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, aceitaram participar do estudo.

4.4 Critérios de inclusão

Gestantes com feto único, idade gestacional entre 6 semanas e 8 semanas e seis dias, confirmadas posteriormente pelo tamanho do embrião no exame ecográfico e que, após a leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, aceitaram voluntariamente participar do estudo.

4.5 Critérios de exclusão

- Presença de doença sistêmica aguda e crônica prévias;
- Uso de medicações durante a gestação ou tabagismo;
- Uso de drogas indutoras de ovulação para a gestação em estudo;
- História prévia de mais de um abortamento;
- Ausência de batimento cardíaco visível no embrião;
- Gestantes em cujo exame ecográfico não foi possível a visualização do corpo lúteo.

4.6 Variáveis e conceitos

4.6.1 - Variáveis independentes

- Idade gestacional, com duas categorias: entre 42 e 52 dias e entre 53 e 62 dias.
- Idade: variável contínua, considerando-se a idade em anos completados até o dia do primeiro exame.

4.6.2 - Variáveis dependentes¹.

- Tamanho do corpo lúteo: variável contínua, medida pela ultra-sonografia endovaginal no seu maior diâmetro, em milímetros.

¹

Essas variáveis tornam-se independentes quando estudada a sua relação com abortamento.

- Morfologia do corpo lúteo: característica morfológica, avaliada através da escala de cinzas da ultra-sonografia endovaginal, seguindo variações morfológicas ecográficas descritas por DURFEE e FRATES, 1999. Categorias desta variável:

Tipo	Morfologia
a	CL homogêneo e hipoecogênico
b	CL cístico com parede espessa e densa com centro hipoecogênico
c	CL cístico com porções mais densas em seu interior
d	CL cístico de parede fina com conteúdo anecóico/ cisto puro
e	outras apresentações morfológicas

Fonte: DURFEE e FRATES, 1999.

- Volume Ovariano: variável contínua medida pela ultra-sonografia endovaginal. O cálculo do volume foi realizado pela multiplicação das medidas longitudinal x antero-posterior x transversa por uma constante de 0,52, obtendo-se o valor em centímetros cúbicos (BATTAGLIA et al., 1998).
- Valor do índice de resistência (IR): variável contínua. O IR é a razão entre a diferença da velocidade sistólica e diastólica e a velocidade sistólica:

$$IR = \frac{(VS-VD)}{VS}$$

- Realizou-se amostragem do maior vaso captado ao mapeamento com Doppler colorido.

- Pico da velocidade sistólica (PVS): variável contínua, medido na curva de fluxo obtida do melhor vaso amostrado no Doppler colorido e registrada em cm/segundo.

4.6.3 Variável dependente

- Abortamento Espontâneo: término da gestação, de forma espontânea, até a 20^a semana de gestação.

4.7 Procedimentos

As 90 gestantes foram submetidas a exame ultra-sonográfico endovaginal de rotina, em equipamento da marca TOSHIBA - modelo SSH 140/A, proveniente de Tochigi - Ken, Japão, que atua em modo B, de tempo real, com sonda endovaginal de frequência de 5MHz.

As pacientes, vestidas com camisolas descartáveis, foram examinadas em posição ginecológica, com a introdução endovaginal de uma sonda ultra-sonográfica revestida com gel e preservativo.

Foram avaliadas as condições gestacionais, a presença de batimentos cardíacos fetais e medido o embrião pelo comprimento em milímetros, realizando-se cálculo da idade gestacional através de tabelas de comprimento céfalo/nádega (Figura 01).

Figura 01: Comprimento céfalo/nádega (CCN) na avaliação da idade gestacional.



FONTE: Arquivo do Autor.

Após esse exame de rotina, orientou-se o transdutor para ambas as fossas ilíacas, individualizando-se o corpo lúteo. Avaliou-se seu aspecto morfológico e aferiu-se suas medidas antero-posteriormente, transversalmente e cranio-caudalmente, utilizando-se os

bordos mais externos encontrados (Figura 02). Observou-se o maior diâmetro e calculou-se o seu volume.

Figura 02: Avaliação do aspecto morfológico do CL e aferição de seu maior diâmetro



FONTE: Arquivo do Autor

- (1) Aspecto morfológico: CL com parede espessada e mais ecogênica e com centro anecóico aparente .
 (2) Setas: Bordos externos do CL usados para aferição de seu maior diâmetro.

Realizou-se mapeamento com Doppler Colorido para a identificação dos maiores vasos periféricos (Figuras 03 e 04) e selecionou-se a melhor e mais nítida curva de fluxo obtida através do Doppler Pulsátil, onde foram medidos o IR e o PVS (Figuras 05 e 06).

Figura 03: Mapeamento com Doppler Colorido



FONTE: Arquivo do Autor

(1) Vasos periféricos.

Figura 04: Mapeamento com Doppler Colorido

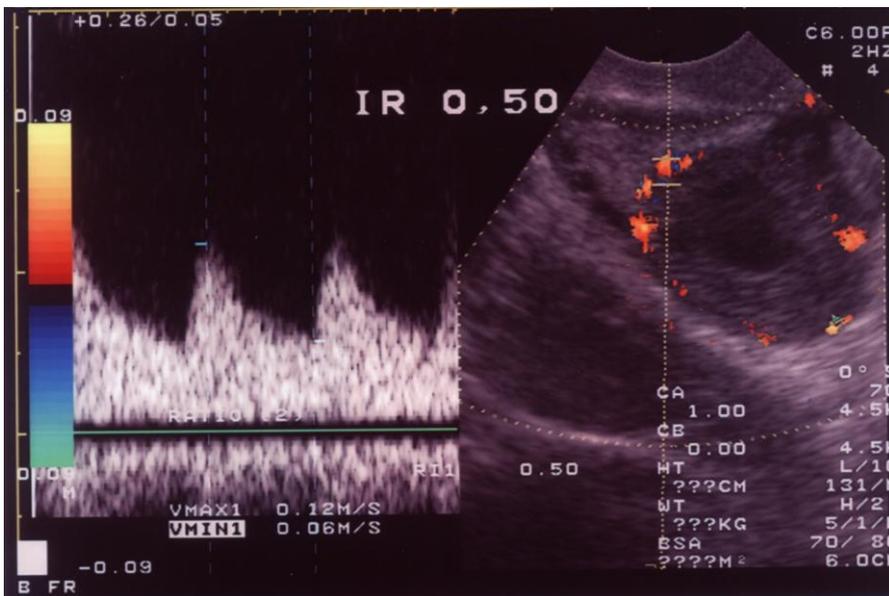


FONTE: Arquivo do Autor

(1) Vasos periféricos

(2) Aspecto morfológico: Hipoeecogênico.

Figura 05: Doppler pulsátil – curva de fluxo



FONTE: Arquivo do Autor

- (1) Curva de fluxo para obtenção do IR e PVS .
- (2) Local de pesquisa do fluxo.
- (3) Aspecto morfológico: parede espessa e mais ecogênica e com centro anecóico aparente

Figura 06: Doppler pulsátil – curva de fluxo



FONTE: Arquivo do Autor

- (1) Curva de fluxo para obtenção do IR e PVS.
- (2) Local de pesquisa do fluxo.
- (3) Aspecto morfológico: estrutura hipoecogênica.

4.8 Instrumentos para Coleta de Dados

Utilizou-se um formulário para registro de informações concernentes às diversas variáveis estudadas, dividido em três partes (Anexo 01).

Na primeira parte constavam os dados de identificação e os critérios de exclusão; na segunda, as informações referentes às variáveis independentes, colhidas pelo próprio pesquisador através de entrevista e durante a realização do exame ecográfico. A última parte continha a informação sobre a presença ou não de abortamento, dado colhido pelo autor através de contato telefônico no seguimento.

4.9 Coleta de Dados

Os dados foram colhidos pelo próprio pesquisador que aplicou os instrumentos de coleta, realizou as entrevistas, os exames ecográficos e preencheu os formulários citados. Foram realizadas quatro fotografias de cada exame ecográfico como documentação. O formulário e a documentação fotográfica de cada paciente foram arquivados em pastas, especialmente identificadas para esse propósito. Esses arquivos permanecem de posse do pesquisador.

4.10 Acompanhamento de sujeitos

O contato telefônico posterior foi estabelecido com as gestantes para conhecer a evolução da gestação e a presença de abortamento espontâneo até a 20ª. semana gestacional. O contato foi obtido com todas as pacientes. Após a coleta dos dados, foi preenchida a parte III do formulário.

4.11 Processamento e análise de dados

Os formulários foram revisados pelo próprio pesquisador. Foi criado um banco de dados através de digitação dupla realizada por dois digitadores diferentes, para verificação de possíveis erros. Realizou-se uma análise descritiva e bivariada. Para as variáveis dependentes, realizou-se estudo descritivo com cálculo de mediana e percentis 10 e 90. Foram avaliadas ainda, as médias e desvios padrões de cada variável.

Estabelecidos os valores médios normais para cada variável, comparou-se a idade das gestantes com as essas variáveis utilizando-se o teste do Qui-quadrado de Yates. A porcentagem de gestantes que evoluíram para o aborto foi comparada segundo as diversas variáveis utilizando-se o Teste Exato de Fisher e o teste não-paramétrico de Mann Whitney. Estabeleceu-se como nível de significância $p < 0,05$.

4.12 Aspectos éticos

A participação das gestantes no estudo foi voluntária, tendo sido esclarecido que sua participação acarretaria um acréscimo de alguns minutos na duração do exame. A confidencialidade das informações e o anonimato das participantes foram assegurados.

Sabe-se que o aquecimento dos tecidos pelo ultra-som poderia teoricamente resultar num aumento da temperatura fetal, suficiente para ocasionar efeitos teratogênicos. Embora tais efeitos não tenham sido demonstrados sob condições diagnósticas, qualquer risco potencial dessas ocorrências pode ser minimizado pela limitação do tempo de exame e diminuição da intensidade de insonação do feixe sonoro.

Algumas medidas da intensidade do feixe sonoro estão correntemente em uso. O parâmetro mais relevante em relação aos bioefeitos do Doppler pulsátil e colorido é o "situ spatial peak temporal average" (SPTA). Este parâmetro reflete a intensidade do pico de insonação do feixe sonoro no órgão-alvo, no caso específico, o feto. A Food and Drug Administration (FDA) determinou que a exposição fetal não pode exceder a um valor de SPTA de 94 mW/cm². Em 1991, a International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), na tentativa de estabelecer normas para as padronizações dos principais exames diagnósticos nessa área, elevou o valor do SPTA para 100 mW/cm², para os exames com doppler pulsátil e colorido no primeiro trimestre da gestação, baseados no tempo médio de realização do exame nos centros de treinamento em Ginecologia e Obstetrícia (FLEISHER et al, 2000).

Nesta pesquisa, utilizou-se o Doppler contínuo que emprega intensidades de SPTA que variam de 9 a 80 mW/cm². O doppler colorido opera na mesma faixa do ultra-som convencional e, assim, está dentro dos padrões da FDA (CERRI et al., 1996).

Após o risco potencial de o exame ter sido esclarecido às gestantes e todas as dúvidas dirimidas, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 02) foi lido e assinado pela gestante ou por seu responsável legal.

O projeto de pesquisa foi aprovado em reunião do Departamento de Tocoginecologia do Setor de Ciências da Saúde da UFPR e pelo Comitê de Ética em Pesquisa sobre Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná sob o número 586.0005/203-01.

5 RESULTADOS

5.1 Idade das voluntárias

Neste estudo, das 90 gestantes selecionadas, foi possível a visualização do corpo lúteo em 87 delas (96,7%).

A idade das gestantes nas quais foi possível individualizar os corpos lúteos, encontrava-se na faixa dos 15 aos 41 anos. A idade média foi de 28,6 anos, com desvio - padrão de $\pm 5,8$ anos (Tabela 01).

Tabela 01 - Valores descritivos para a idade

Idade das Gestantes	
(anos)	
Mínimo	15
Percentil 10	20
Mediana	28
Percentil 90	36
Máximo	41
Média (DP)	28,6 (5,8)

5.2 Descrição morfológica do Corpo Lúteo

5.2.1 Tipo morfológico segundo o aspecto ecográfico do CL

O tipo morfológico mais comum foi o de CL com a parede espessa e densa com o centro hipoecogênico (48,3%), seguido pelo CL com aspecto hipoecogênico (42,5%). (Tabela 02)

Tabela 02 - Distribuição percentual do tipo morfológico do Corpo Lúteo

Tipo morfológico do Corpo Lúteo	(n)	%
Tipo 1: cisto com a parede espessa, densa e com o centro hipoecogênico	42	48,3
Tipo 2: hipoecogenicidade	37	42,5
Tipo 3: cisto de parede fina /cisto puro	05	5,8
Tipo 4: cisto com porções mais densas em seu interior	02	2,3
Tipo 5: outro #	01	1,1
Total	87	100

Corpo lúteo hiperecogênico .

5.2.2 Diâmetro máximo do CL

O valor médio para o maior diâmetro do CL de gestantes que não abortaram foi de 21,8mm, com desvio-padrão de $\pm 3,2$ mm (Tabela 03).

Foi excluído, para esta análise, um corpo lúteo com diâmetro máximo de 65,9mm por ser considerado "*outliers*"² na análise estatística. Este CL apresentava paredes finas, bem delimitadas e com conteúdo exclusivamente líquido - classificado neste estudo como do tipo 3.

² Outliers: medida que apresenta discrepância significativa com o conjunto em que é analisada.

Tabela 03 - Valores descritivos para o maior diâmetro do Corpo Lúteo em gestações normais

Maior diâmetro do corpo lúteo (mm)	
Mínimo	15,5
Percentil 10	17,3
Mediana	21,2
Percentil 90	26,4
Máximo	28,3
Média (DP)	21,8 (3,2)
(n)	(78) #

* Excluiu-se um caso com valor extremo para a medida do maior diâmetro do corpo lúteo.

** 08 medidas foram excluídas posteriormente porque as gestantes evoluíram para o abortamento.

5.2.3 Volume do Corpo Lúteo

O CL apresentou, em média, volume de 4,2 cm³ com desvio-padrão de $\pm 1,9$ cm³. O menor CL apresentou volume de 1,4 cm³ e o maior tinha volume de 9,4 cm³ (Tabela 04).

Foi excluído desta análise um corpo lúteo com volume de 117,2 cm³ por ser considerado "outliers".

Tabela 04 - Valores descritivos para o volume do Corpo Lúteo em gestações normais

Volume do corpo lúteo (cm ³)	
Mínimo	1,4
Percentil 10	2,1
Mediana	4,0
Percentil 90	6,9
Máximo	9,4
Média (DP)	4,2 (1,9)
(n)	(78) #

* Excluiu-se um caso com valor extremo para a medida do volume do corpo lúteo.

** 08 medidas foram excluídas posteriormente porque as gestantes evoluíram para o abortamento.

5.3 Descrição vascular do Corpo Lúteo pelos parâmetros estudados

5.3.1 Índice de Resistência do vaso periférico do CL

O valor médio do IR encontrado em gestantes que não abortaram foi de 0,55 (DP \pm 0,06). O décimo percentil foi amostrado em 0,47 e o percentil 90 em 0,64 (Tabela 05).

Tabela 05 - Valores descritivos para o Índice de Resistência do Corpo Lúteo

Índice de Resistência do Corpo Lúteo	
Mínimo	0,44
Percentil 10	0,47
Mediana	0,55
Percentil 90	0,64
Máximo	0,67
Média (DP)	0,55 (0,06)
(n)	(79)

* 08 medidas foram excluídas posteriormente porque as gestantes evoluíram para o abortamento.

5.3.2 Pico de Velocidade Sistólica (PVS) do vaso periférico do CL.

Encontrou-se, como média para o PVS o valor de 15cm/seg, com desvio-padrão de \pm 4 cm/seg (Tabela 06).

Tabela 06: Valores descritivos para Pico de Velocidade Sistólica do Corpo Lúteo

Pico de velocidade sistólica (cm/s)	
Mínimo	8
Percentil 10	10
Mediana	14
Percentil 90	21
Máximo	27
Média (DP)	15 (4)
(n)	(79)

** 08 medidas foram excluídas posteriormente porque as gestantes evoluíram para o abortamento.

5.4 Comparação dos parâmetros estudados para características morfológicas e vasculares do CL entre um grupo de mulheres com gestações 42 à 52 dias e outro grupo com gestações de 53 à 62 dias - CCN.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores encontrados nos dois grupos em relação aos parâmetros de características morfológicas e de características vasculares (Tabela 07).

Tabela 07: Distribuição percentual das mulheres segundo diversas medidas e idade gestacional

Variável	Idade gestacional (dias) *		p**
	42-52	53-62	
Maior diâmetro do corpo lúteo (mm) *			>0,999
≤ 21,2	51,3	48,7	
> 21,2	48,7	51,3	
Volume do corpo lúteo (cm ³)*			0,649
≤ 4,0	59,0	51,3	
> 4,0	41,0	48,7	
(n)	(39) #	(39)	
Índice de resistência do corpo lúteo*			0,414
≤ 0,55	52,5	64,1	
> 0,55	47,5	35,9	
Pico de velocidade sistólica (cm/s)*			0,559
≤ 14	52,5	61,5	
> 14	47,5	38,5	
(n)	(40)	(39)	

* Ponto de corte: mediana

** Teste qui-quadrado de Yates

Excluiu-se um caso com valor extremo para as medidas do maior diâmetro do corpo lúteo e seu volume.

08 medidas foram excluídas posteriormente porque as gestantes evoluíram para o abortamento.

5.5 Avaliação da existência de associação entre as características morfológicas e vasculares do CL e a idade da paciente

Ao comparar-se os parâmetros morfológicos dos CLs estudados entre dois grupos separados pela mediana das idades das gestantes (28 anos), não se encontrou diferenças estatisticamente significativas (Tabela 08).

Tabela 08: Distribuição percentual das mulheres segundo as medidas do maior diâmetro do CL, o volume deste e a idade das gestantes.

Parâmetros morfológicos	Idade (anos)*		p**
	≤ 28	> 28	
Maior diâmetro do corpo lúteo (mm)*			0,493
≤ 21,2	54,5	44,1	
> 21,2	45,5	55,9	
Volume do corpo lúteo (cm ³)**			0,911
≤ 4,0	56,8	52,9	
> 4,0	43,2	47,1	
(n)	(44)	(34)	

*Ponto de corte: mediana

**Teste qui-quadrado de Yates

*** 08 medidas foram excluídas posteriormente porque as gestantes evoluíram para o abortamento e 01 medida foi excluída por ser outlier.

Ao comparar-se os aspectos vasculares dos CLs nesses dois grupos, verificou-se que quase 60% das gestantes com mais de 28 anos apresentam corpos lúteos com Índices de Resistência (IR) maiores que a mediana, representando o dobro da frequência encontrada no outro grupo. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p = 0,015$). Entretanto, não se observou, em ambos os grupos, associação entre a idade da gestante e o valor do PVS do CL (Tabela 09).

Tabela 09: Distribuição percentual das mulheres segundo o Índice de Resistência e o Pico de Velocidade Sistólica do CL e a idade das gestantes.

Parâmetros vasculares	Idade (anos)*		p**
	≤ 28	> 28	
Índice de resistência do corpo lúteo*			0,015
≤ 0,55	71,1	41,2	
> 0,55	28,9	58,8	
Pico de velocidade sistólica (cm/s)*			>0,999
≤ 14	57,8	55,9	
> 14	42,2	44,1	
(n)***	(45)	(34)	

* Ponto de corte: mediana

** Teste qui-quadrado de Yates

*** 08 medidas foram excluídas posteriormente porque as gestantes evoluíram para o abortamento.

5.6 Avaliação de associação entre as características morfológicas e vasculares do CL e abortamento

5.6.1 - Associação entre as características morfológicas do CL e abortamento

As gestantes que apresentaram o maior diâmetro do CL abaixo da mediana abortaram com freqüência 50% maior que as que apresentaram CL com o maior diâmetro acima desta referência. Não houve, entretanto, diferença significativa (Tabela 10).

Ainda, observou-se que as gestantes com CLs de volume igual ou abaixo da mediana (4,0 cm³) abortaram com o dobro de freqüência em relação às com CL com volume acima deste valor. No entanto, essa diferença também não se mostrou estatisticamente significativa.

Quanto ao tipo morfológico, verificou-se que o CL hipoecogênico foi o mais freqüente entre as mulheres que abortaram, embora não apresentando diferença significativa em relação aos outros tipos (Tabela 10).

Tabela 10: Porcentagem de mulheres com aborto segundo o maior diâmetro, o volume e o tipo morfológico do CL.

Parâmetros morfológicos	%	N	p*
Maior diâmetro do corpo lúteo (mm)** #			0,714
≤ 21,2	11,4	44	
> 21,2	7,1	42	
Volume do corpo lúteo (cm ³)** #			0,457
≤ 4,0	12,2	49	
> 4,0	5,4	37	
Tipo morfológico do corpo lúteo			0,277
Hipoecogenicidade	13,5	37	
Outro	6,0	50	

* Teste Exato de Fisher

**Ponto de corte: mediana

Excluída uma medida por ser *outlier*.

Ao compararmos as médias do maior diâmetro e do volume dos CLs das pacientes normais e das que abortaram, verificamos que estas últimas apresentaram CLs menores e no parâmetro de volume esta diferença chegou próximo da significância estatística ($p=0,076$) (Tabela 11).

Tabela 11: Valores médios do maior diâmetro e do volume do corpo lúteo segundo ocorrência ou não de abortamento

Variável/Grupo	Média	Erro Padrão (EP)	n	p*
Maior diâmetro do Corpo Lúteo (mm)#				0,108
Sem aborto	21,8	0,36	78	
Com aborto	20,0	0,86	8	
Volume do Corpo Lúteo (cm ³)#				0,076
Sem aborto	4,2	0,21	78	
Com aborto	3,0	0,37	8	

* Teste não-paramétrico de Mann-Whitney

Excluída uma medida por ser *outlier*.

5.6.2 Associação entre as características vasculares do CL e abortamento

Ao pesquisar-se possíveis associações entre abortamentos e aspectos vasculares do CL, verificou-se que a frequência de abortamento foi semelhante, aproximadamente 9%, em todos os grupos, tanto nos abaixo como nos acima da mediana de cada parâmetro (IR e PVS) (Tabela 12).

Tabela 12: Porcentagem de mulheres com aborto segundo o Índice de Resistência e o Pico de Velocidade Sistólica do CL.

Parâmetros vasculares	%	N	p*
Índice de resistência do corpo lúteo**			0,718
≤ 0,55	8,0	50	
> 0,55	10,8	37	
Pico de velocidade Sistólica (m/s)**			0,725
≤ 0,14	8,2	49	
> 0,14	10,5	38	

* Teste exato de Fisher

**Ponto de corte: mediana

Ainda, pesquisando possíveis associações entre aspectos vasculares e abortamento, comparou-se os valores médios de IR e PVS dos CLs de gestantes normais e de gestantes que abortaram, não tendo sido encontrada diferenças estatisticamente significativas (Tabela 13).

Tabela 13 - Valores médios do Índice de Resistência e do Pico de Velocidade Sistólica segundo ocorrência ou não de abortamento

Variável/ Grupo	Média	EP	N	p*
Índice de resistência do corpo lúteo				0,220
Sem aborto	0,55	0,006	79	
Com aborto	0,58	0,025	8	
Pico de velocidade Sistólica (m/s)				0,757
Sem aborto	0,15	0,004	79	
Com aborto	0,15	0,015	8	

* Teste não-paramétrico de Mann-Whitney

6 DISCUSSÃO

Neste estudo descreveram-se as características morfológicas e vasculares do CL no início de gestações normais e de alguns casos que posteriormente evoluíram para abortamento. A detecção do CL neste estudo foi de 96,7% e está entre os melhores resultados publicados na literatura, que relatam taxas entre 75,2% (ALCAZAR et al., 1996b) e 98% (DURFEE e FRATES, 1999; FRATES et al., 2001), sendo que estudos mais recentes apontam para uma taxa média de 82% (ROWAN et al., 2007).

O tipo morfológico do CL foi descrito por poucos autores. Os tipos morfológicos mais comuns identificados neste estudo, o CL com centro anecóico e paredes hiperecogênicas e espessas (48%) e o hipoecogênico (42,5%) são também descritos por como os mais comuns, 27% e 34%, respectivamente (DURFEE e FRATES, 1999). Os CLs apresentam essas características porque, entre 2 e 4 dias após a ovulação, forma-se um coágulo em seu interior que é reabsorvido dando origem a uma cavidade central, proliferando as células secretoras de esteróides em suas paredes espessas. Assim, a elevação dos níveis de progesterona estariam relacionados com o aumento da morfoecogenicidade do CL (ARRUDA, 2001).

Poucos trabalhos descrevem o tamanho do CL. O volume médio do CL encontrado nesta pesquisa, de $4,2 \pm 1,9 \text{ cm}^3$, se mostra próximo dos valores encontrados por GLOCK et al. (1995) de $3,7 \pm 1,73 \text{ cm}^3$. O valor do maior diâmetro aferido teve média de 21,8 mm e inclui-se entre valores descritos por DURFEE e FRATES (1999), de $19,0 \pm 0,6 \text{ mm}$.

A importância do tamanho do CL é algo discutível. Sabe-se que o aumento das células periféricas promove aumento do diâmetro e do volume do CL, que cresce entre 4 e 6 semanas de gestação e, entre 8 e 16 semanas, passa a decrescer (ROWAN et al., 2007). A maioria dos autores não encontraram relação entre o aumento da glândula e o aumento da concentração sérica de progesterona (GLOCK et al., 1995; MIYAZAKI et al., 1998; ARRUDA, 2001; BAIRD et al., 2003).

Entre os aspectos vasculares, o Índice de Resistência é o mais estudado entre os diversos autores. O CL apresenta uma neovascularização, com vasos de maiores diâmetros, de fluxo cheio e com baixa resistência. O IR de 0,55 observado neste estudo encontra-se no limite superior entre os valores encontrados na literatura que aponta uma

variação do IR entre $0,41 \pm 0,10$ (DILLON et al., 1993; MOSTAFA, 2003) e $0,53 \pm 0,09$ (ZALUD e KURJAK, 1991, FRATES et al., 2001).

Parece consenso que o IR se mostra constante com o evoluir da idade gestacional no primeiro trimestre (SALIM et. al., 1994; ALCAZAR et al.,1996b). Em concordância com a literatura, neste trabalho foram encontrados valores semelhantes de IR nas diferentes semanas estudadas. Apenas um pesquisador relatou uma diminuição do IR com o evoluir da gestação (KURJAK et al., 1993a) sendo que, em outro trabalho publicado no mesmo ano e com um número maior de gestantes, tenha encontrado valores constantes para o IR durante o primeiro trimestre (KURJAK et al.; 1993b).

Outro parâmetro vascular é o PVS, que foi descrito com valores entre 17 ± 10 cm/seg (DURFEE e FRATES,1999) e 41 ± 17 cm/seg (DILLON et al.,1993) . Em nosso estudo a média encontrada foi de 15cm/seg , no limite inferior dos valores descritos pelos autores acima.

Uma diferença encontrada em nossa pesquisa em relação a alguns autores é quanto à evolução do PVS no decorrer do primeiro trimestre. Em nosso estudo, os valores do PVS foram semelhantes em diferentes idades gestacionais. GUERRIERO et al. (1999), avaliando 23 gestantes, observaram um decréscimo do PVS entre a sexta e oitava semanas de gestação, assim como da concentração sérica da progesterona. Depois desse período o PVS continuava a diminuir e a concentração de progesterona sérica aumentava em virtude da produção placentária (GLOCK, e BRUMSTED, 1995). A diminuição do PVS, embora controversa, poderia refletir uma diminuição da função lútea. O melhor método para esclarecer a evolução do PVS seria o seguimento prospectivo das mesmas gestantes.

Nesta pesquisa, buscou-se também comparar os parâmetros vasculares do CL com a idade materna. Observou-se que as pacientes com mais idade apresentaram mais freqüentemente CLs com vasos periféricos de IR mais alta. Aproximadamente 60% das gestantes com mais de 28 anos apresentaram vasos periféricos com IR acima da mediana (0,55) enquanto apenas 30% das gestantes abaixo dessa idade apresentaram essa característica. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,015$), mas não foram encontrados estudos na literatura que avaliassem a associação desses parâmetros.

Em nossa população, 9,9% das gestantes evoluíram para o abortamento, índice semelhante ao registrado na literatura, que é de $15 \pm 8\%$ (STIRRAT, 1990). A tentativa de identificar as características associadas a um maior risco de evolução para o abortamento foi limitada pelo baixo número de gestantes que tiveram essa condição. Apesar disso, ao comparar os valores médios do maior diâmetro e volume dos CLs das gestantes normais com os das que abortaram, encontramos menor volume nos casos com abortamento, valor que se aproximou da significação estatística. Embora esse resultado não permita afirmar que houve diferença, também não se pode sustentar que ela não exista e que poderia ter sido evidenciada numa amostra um pouco maior.

Muitos estudos tentam relacionar parâmetros morfológicos ou vasculares do CL com abortamento, em busca de algum valor que, refletindo a função lútea, pudesse servir de prognóstico gestacional. Vários autores estudaram os parâmetros do CL em gestações anormais, como gestações anembrionadas, ameaça de abortamento, abortamento retidos, abortamentos incompletos e prenhez ectópica. (ZALUD e KURJAK,1991; SALIM et al.,1994; GLOCK et al.,1995; ALCAZAR et al.,1996a; FRATES e PARSONS, 2001, MOSTAFA, 2003; BAIRD et al., 2003). Entre esses estudos, apenas um deles encontrou associação entre a diminuição do volume do CL antes da oitava semana de gestação e abortamento (GLOCK et al., 1995).

Em relação à existência de associação entre a vascularização do corpo lúteo e abortamento, um estudo encontrou aumento do índice de resistência em gestantes com abortamento retido e incompleto (SALIM et al., 1994) e outro encontrou uma diminuição da vascularização em abortamentos retidos (ALCAZAR et al., 1996a). Por outro lado, alguns autores não encontraram diferenças no índice de resistência de CLs de gestantes normais e as com abortamento espontâneo (FRATES e PARSONS, 2001; MOSTAFA, 2003; BAIRD et al., 2003), em concordância com este estudo que também não encontrou associação entre os valores de IR de gestantes normais e de gestantes que apresentaram abortamento espontâneo. Entretanto, seria necessário aumentar a casuística para afirmar com segurança que essa associação não existe.

Ainda, em referência à correlação entre aspectos vasculares do CL e abortamento, GUERRIERO et al. (1999) observaram que o PVS foi mais baixo em gestantes que abortaram entre 5 e 7 semanas. PARSONS (2001) considera que o valor do PVS nesse período reflete bem o valor da progesterona e poderia servir de valor prognóstico. Neste

estudo não se verificou associação entre PVS e abortamento, mas seria necessária uma casuística maior para descartar a existência de associação entre esses parâmetros.

Nesta pesquisa não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os parâmetros morfológicos e vasculares dos CLs das gestantes normais e das gestantes que abortaram. Entretanto, o número pequeno de gestantes da amostra que abortaram no seguimento (n=8) não permitiu avaliar com segurança a existência de associação entre esses parâmetros.

Nos resultados desta pesquisa reconhece-se uma limitação do tamanho amostral. A amostra não foi maior, ao menos em parte, devido ao rigor da seleção de sujeitos, escolhendo-se apenas gestações absolutamente normais, com gestantes não tabagistas, sem queixas de cólicas fortes ou sangramento, sem uso prévio de indutores de ovulação, progesterona ou outras medicações que pudessem alterar os resultados. Contudo, quando se compara o tamanho amostral deste estudo com a literatura mundial, encontram-se estudos com amostras bastante diversas, variando entre n= 19 (PARSONS, 2001) e n= 1806 (ROWAN et al., 2007). Os trabalhos com maiores amostras incluem mulheres com gestações normais e anormais (ZALUD e KURJAK, 1991; SALIM et al.,1994; FRATES et al., 2001a; ROWAN et al., 2007). Outros trabalhos incluem gestantes com até 12/13 semanas gestacionais, quando a função do corpo lúteo é irrelevante (DILLON et al.,1993;. SALIM et al.,1994; ALCAZAR et al.,1996). O número restrito de casos em todos os estudos reflete a dificuldade em que as gestantes aceitem voluntariamente participar de um estudo deste tipo.

Outra limitação encontrada é a forma de aferição dos parâmetros do CL. Nesta pesquisa pode ter ocorrido erros interobservador, uma vez que apenas um examinador observou e mediu o CL e seus parâmetros morfológicos e vasculares. Associa-se também o erro intra-observador, uma vez que se optou pela aferição única após a coleta da melhor imagem. Nos trabalhos revisados, a metodologia variou bastante: alguns selecionaram a melhor imagem da onda de fluxo para a aferição única (SALIM et al.,1994); outros mediram duas vezes cada parâmetro (ARRUDA, 2001), enquanto outros realizaram três cálculos (DURFEE et al., 1999; FRATES et al., 2001). Apenas dois estudos avaliaram a variação intra-observador, com resultados de 4% (ALCAZAR et al.,1996) e 9% no cálculo do PVS (MIYAZAKI et al.,1998). Alguns autores não fizeram comentários acerca da metodologia utilizada em seus estudos (ALFIREVIC e

KURJAK,1990; TINKANEN,1994; GLOCK et al., 1995; GUERRIERO et al.,1999; PARSONS, 2001).

Apenas dois trabalhos pesquisados repetiram a ecografia para observação do corpo lúteo em momentos diversos (GLOCK et al.,1995; PARSONS, 2001) e ambos incluíam o estudo de gestações anormais.

Embora seja crescente o número de autores que avaliam ecograficamente o CL de gestação inicial, a maioria conclui que este não é um indicador de gestação viável. Entretanto, existe uma discrepância entre estes autores que pode ser explicada por dois fatores: as dificuldades técnicas e o tempo de observação, uma vez que muitos incluem gestações até 12 semanas quando o CL já é irrelevante (PARSONS. 2001).

Embora pesquisas desse tipo não tenham uma utilidade prática imediata, este estudo, ao descrever os parâmetros do corpo lúteo na gravidez inicial em nossa população, contribui para definir os valores de normalidade. À medida que se acumule uma maior experiência sobre o tema, tornar-se-á possível que algumas das características do CL venham a servir de indicadores de normalidade ou anormalidade da gestação.

A ultra-sonografia tem sido muito utilizada para explorar diferentes elementos que caracterizam a normalidade da gestação e seus desvios. Interessantemente, o corpo lúteo da gravidez, apesar de ser elemento fundamental no processo da gestação inicial, não tem merecido a mesma atenção que outros parâmetros. Não temos conhecimento de outros estudos, no Brasil, destinados a conhecer a anatomia ultra-sonográfica e as características vasculares do CL da gestação inicial.

Esta pesquisa acompanhou a evolução de gestações cujos CLs foram estudados em uma fase inicial e a gestação era considerada normal, permitindo verificar dados de CLs de algumas gestações que ainda não se sabia que evoluiriam para abortamento.

Acreditamos que este é um caminho a ser seguido se realmente se quer encontrar um parâmetro que possa ser descrito como possível fator de risco. Os trabalhos da literatura revisados incluem gestantes com sintomatologia e até com diagnóstico de gestações anormais, fase em que seria mais fácil encontrar algum parâmetro alterado, mas sem real valor prognóstico.

Propõe-se que, no futuro, com uma amostra maior, se possa estabelecer valores para os percentis 10 e 90 para cada parâmetro estudado. Definido um padrão de

normalidade, outras pesquisas poderão ser realizadas observando apenas os CLs com parâmetros fora destes percentis e comparando, por exemplo, com a evolução da gestação ou com dosagens hormonais. Muitos estudos dentro desse campo ainda poderão ser realizados. Por enquanto, acreditamos ter realizado uma contribuição original ao estudarmos somente gestantes normais durante o exame ecográfico do CL e ao acompanharmos estas gestações para verificarmos a sua evolução.

7 CONCLUSÕES

7.1 O tipo morfológico mais comum foi o CL com centro anecóico e bordos hiperecogênicos e espessos. A média do maior diâmetro dos CLs foi de 21,8mm e a do volume de 4,2cm³.

7.2 Os vasos periféricos pesquisados nos CLs apresentaram fluxo com média de IR de 0,55 e de PSV de 15cm/seg.

7.3 Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os aspectos morfológicos e vasculares dos CLs de gestantes entre 42 e 52 dias e de gestantes entre 53 e 62 dias.

7.4 A proporção de gestantes que apresentaram CLs com IRs acima de 0,55 foi duas vezes maior nas mulheres com mais de 28 anos do que naquelas com menor idade (60 e 30% respectivamente). Não se encontrou diferença segundo a idade nos outros parâmetro estudados.

7.5 Não se verificou nesta pesquisa associação entre os parâmetros morfológicos e vasculares do CL e evolução para abortamento, embora a proporção de gestantes que evoluíram para abortamento foi duas vezes maior entre as que apresentaram volume do CL ≤ 4cm³ (12%) que naquelas com maior volume de CL (5%).

REFERÊNCIAS

- ALCAZAR, J.L.; ACOSTA, M.J.; LAPARTE, C.; RUIZ, M.L. Assesment of luteal blood flow in normal early pregnancy. **J Ultrasound Med.** 1996a; 15 (1): 53-6.
- ALCAZAR, J.L.; LAPARTE, C.; LOPEZ – GARCIA, J. Corpus luteum blood flow in abnormal early pregnancy. **J Ultrasound Med.**1996b;15(9): 645-9.
- ALFIREVIC, Z.; KURJAK, A. Transvaginal Color Doppler ultrasound in normal and abnormal early pregnancy. **J Perinat Med.** 1990;18 (3):173-80.
- ARRUDA, R. P. Existem relações entre tamanho e morfoecogenicidade do corpo lúteo detectados pelo ultra-som e os teores de progesterona plasmática em receptoras de embriões eqüinos. **Braz J Vet Res Anim Sci.** 2001; 38(5):233-9.
- BAIRD, D.D; WEINBERG, C.R.; McCONNAUGHEY, D.R.; WILCOX, A.J. Rescue of the corpus luteum in human pregnancy. **Biol Reprod.** 2003; 68(2):448-56.
- BARBER, R.J. Transvaginal pulsed Doppler ultrasound assessment of blood flow of the corpus luteum in IVF patients following embryo transfer. **Br J Obstet Gynaecol.** 1988; 95:1226-30.
- BARREIRO, T.R.R.; BLASCHI, W.; BORSATO, E.A.; LUDWIG, H.E.; SILVA D.R.M.; SENEDA, M.M. Comparação das taxas de prenhez entre receptoras com corpos lúteos cavitários ou compactos após protocolo de sincronização com cloprostenol ou transferência de embriões em tempo fixo. **Semina Cienc Agrar.** 2006; 27(4) :657-64.
- BATTAGLIA, C.; ARTINI, P.G.; SALVATORI, M. Ultrasonographic patterns of polycystic ovaries: color Doppler and hormonal correlations. **Ultrasound Obstet Gynecol.** 1998; 11:332-6.

CABRAL, Z.A.; RAMOS, L.O.; FONSECA, A.M.; MEDEIROS, S.F. Função lútea em adolescentes normais com ciclos menstruais regulares. **Rev Bras Ginecol Obstet**. 2005; 27(9):1-9.

CASTAÑEDA, J.; ROJAS, M.; SAMIENTO, A.; CARMONA, V. Correlación entre embriocardia, saco vitelino y cuerpo lúteo en embarazo menor de diez semanas para evaluar su viabilidad y evolución. **Rev Colomb Obstet Ginecol**.1997; 48(1):47-49.

CERRI, G.G.; MÓLNAR, L.J.; VEZOZZO, D.C.P. Doppler. São Paulo: Sarvier, 1996, p. 194-7.

COSTA, F.S.; ROCHA, R. S.; CUNHA, S. P.; REIS, F.C.; BEREZOWSKI, A.T.; RODRIGUES, J.A. Doppler e marcadores séricos maternos na predição de complicações da gestação. **Radiol Bras**. 2008; 41(1):7-12.

DILLON, E.H.; CASEY, C.K.; RAMOS, I.M.; HOLLAND, C.K.; TAYLOR, K.J. Endovaginal pulsed and Color Doppler in first-trimester pregnancy. **Ultrasound Med Biol**. 1993;19(7): 517-25.

DURFEE, S.M.; FRATES, M.C. Sonographic spectrum of the corpus luteum in early pregnancy: gray scale, color and pulsed doppler appearance. **J Clin Ultrasound**. 1999; 27(2): 55-9.

ELSANDABESEEE, D.; SRINIVAS, M.; KODAKKATTIL, S. The clinical value of combining maternal serum screening and uterine artery Doppler in prediction of adverse pregnancy outcome. **J Obstet. Gynaecol**. 2006; 26(2):115-7.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – FDA (2003). Disponível em <<http://www.fda.gov/cder/news/pubpress.htm>>, acesso em 01/03/2008.

FLEISHER, A.C.; MANNING, F.A.; JEANTY, P.; ROMERO, R. Ultra-Sonografia em Obstetrícia e Ginecologia. 5ª ed. Rio de Janeiro Revinter, 2000, p. 62-7.

FRATES, M.C.; VISWESWARAN, A.; LAING, F.C. Comparison of tubal ring and corpus luteum echogenicities. A useful differentiating characteristic. **J Ultrasound Med.** 2001a; 15(1): 27-31.

FRATES, M.C.; DOUBILET, P.M.; DURFEE, S.M.; DI SALVO, D.N.; LAING, F.C.; BROWN, D.L.; BENSON, C.B.; HILL, J.A. Sonographic and Doppler characteristics of the corpus luteum: can they predict pregnancy outcome? **J Ultrasound Med.** 2001b; 20(8): 821-7.

GLANC, P.; BROFMAN, N.; SALEM, S.; KORNECKI, A.; ABRAMS, J.; FARINE, D. The prevalence of incidental simple ovarian cysts >3cm detected by transvaginal sonography in early pregnancy. **J Obstet Gynaecol Can.** 2007; 29(5):502-6.

GLOCK, J.L.; BLACKMAN, J.A.; BADGER, G.J.; BRUMSTED, J.R. Prognostic significance of morphologic changes of the corpus luteum by transvaginal ultrasound in early pregnancy monitoring. **Obstet Gynecol.** 1995; 85(1):37-41.

GLOCK, J.L.; BRUMSTED, J.R. Color flow pulsed Doppler ultrasound in diagnosing luteal phase defect. **Fertil Steril.** 1995; 64(3): 500-4.

GOLDSTEIN, S. Embryonic death in early pregnancy: a new look at the first trimester. **Obstet Gynecol.** 1994; 84 (1): 294-7.

GROSSMAN, C.J. Regulation of the immune system by sex steroids. **Endocrine Reviews.** 1984; 5 (4):435-55.

GUERRIERO, S.; AJOSSA, S.; LAI, M.P.; MAIS, V.; PAOLETTI, A.M.; MELIS, G.B. Clinical applications of colour Doppler energy imaging in the female reproductive tract and pregnancy. **Human Reprod.** 1999; 5(5): 515-29.

INTERNATIONAL FEDERATION OF GYNECOLOGY & OBSTETRICS – FIGO. Disponível em <<http://www.figo.org>>, acesso em 01.03.2008.

JOKUBKIENE, L.; SLADKEVICIUS, P.; ROVAS, L.; VALENTIN, L. Assessment of changes in volume and vascularity of the ovaries during the normal menstrual cycle using three-dimensional power Doppler ultrasound. **Hum Reproduction**. 2006; 21(10):2661-8.

KELLY, R.W. Pregnancy maintenance and parturition: the role of prostaglandin in manipulating the immune and inflammatory response. **Endocrine Reviews**. 1994; 15 (8):684-706.

KISH, L. Survey Sampling. New York: John Wiley, 1965.

KURJAK, A.; CRVENKOVIC, G.; SALIHAGIC, C.; ZALUD, I.; MILJAN, M. The assessment of normal early pregnancy by transvaginal color Doppler ultrasonography. **J Clin Ultrasound**. 1993a; 21(1): 3-8.

KURJAK, A.; ZUDENIGO, D.; PREDANIC, M. Kupesic S. Recent advances in the Doppler study of early fetomaternal circulation. **J Perinat Med**. 1993b; 21(6) 419-39.

LA PAZ, M.N.; FONSECA, V.U.; CAMPOS, D.B.; ARTONI, L.P.; SOUSA, L.M.M.C.; PAPA, P.C. Produção de progesterona in vitro pelas células do corpo lúteo bovino ao longo da gestação. **Pesq Vet Bras**. 2007; 27(9):370-376.

LANGER, J.E.; COLEMAN, B.G. Diagnosis: Hyperreactio Luteinalis complicating a normal pregnancy. **Ultrasound Quartely**. 2007; 23(1):63-6.

LAZZARIN, N.; VAQUERO, E.; EXACOUSTOS, C.; ROMANINI, E.; AMADIO, A.; ARDUINI, D. Midluteal phase Doppler assessment of uterine artery blood flow in nonpregnant women having a history of recurrent spontaneous abortions: correlation to different etiologies. **Fertil Steril**. 2007; 87(6):1383-7.

LEIBLE, S.; CUMSILLE, F.; WALTON, R.; MUÑOZ, H.; JANKELEVICH, J.; SEPULVEDA W. Discordant uterine artery velocity waveforms as a predictor of subsequent miscarriage in early viable pregnancies. **Am J Obstet Gynecol.** 1998; 179(6):1587-93.

MANN, G.E.; FRAY, M.D.; LAMMING, G.E. Effects of time of progesterone supplementation on embryo development and interferon tau production in the cow. **Vet J.** 2006; 17(1): 500-3.

MIYAZAKI, T.; TANAKA, M.; MIYAKOSHI, K.; MINEGISHI, K.; KASAI, K.; YOSHIMURA, Y. Power and Colour Doppler ultrasonography for the evaluation of the vasculature of the human corpus luteum. **Hum Reprod.**1998; 13 (10): 2836-41.

MOSTAFA A. Ectopic pregnancy versus corpus luteum cyst revisited: Best Doppler predictors. **J Ultrasound Med.**2003; 22(11): 1181-84.

NISWENDER, G.D.; JUENGEL, J.L.; SILVA, P.J.; ROLLYSON, M.K.; MCINTUSH, E.W. Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. **Physiol Rev.** 2000; 80(1): 1-25.

OON, V.J.H.; JOHNSON, M.R. The regulation of the human corpus luteum steroidogenesis: a hypothesis? **Human Reprod Update.** 2000; 6(5): 519-29.

OTTANDER, U.; SOLENSTEN, N.G.; BERGH, A.; OLOFSSON, J.I. Intraovarian blood flow measured with color Doppler ultrasonography inversely correlates with vascular density in the human corpus luteum of the menstrual cycle. **Fertil Steril.** 2004; 81(1):154-9.

PARSONS, A.K. Imaging the human corpus luteum. **J Ultrasound Med.** 2001; 20(3): 811-9.

PATE, J.L.; KEYES, P.L. Immune cells in the corpus luteum: friends or foes? **Reproduction.** 2001; 12(2):665- 76.

ROBERTS, R.M.; CROSS, J.C.; LEAMAN, D.W. Interferons as hormones of pregnancy. **Endocr Rev.** 1992; 13 (2):432-52.

ROWAN, K.; MEAGHER, S.; TEOH, M.; VOLLENHOVEN, B.; CHOONG, S.; TONG, S. Corpus luteum across the first trimester: size and laterality as observed by ultrasound. **Fertil Steril.** 2007; 4(2): 181-5.

SALIM, A.; ZALUD, I.; FARMAKIDES, G.; SCHULMAN, H.; KURJAK, A.; LATIN, V. Corpus luteum blod flow in normal and abnormal early pregnancy: evaluation with transvaginal color and pulsed Doppler sonography. **J Ultrasound Med.** 1994; 13(12) :971-5.

SCHAMS, D.; BERISHA, B. Regulation of Corpus Luteum function in cattle: an overview. **Reprod Domest Anim.** 2004; 39 (3):241-51.

SEVINGA, M.; SCHUKKEN, Y.H.; HESSELINK, J.W.; JONKER, F.H. Relationship between ultrasonic characteristics of the Corpus Luteum, plasma progesterone concentration and early pregnancy diagnosis in friesland mares. **Theriogenol.**1999; 52 (7):585-92.

SHORT, R.V. The discovery of the ovaries. In: Zuckerman S, Weir, BJ. (Coords) *The Ovary I. General Aspects.* New York: Academic, 1977. p.1-39.

SPELL, A.R.; BEAL, W.E.; CORAH, L.R.; LAMB, G.C. Evaluating recipient and embryo factors that affect pregnancy rates of embryo transfer in beef cattle. **Theriogenol.**2001; 56(2):287-97.

STIRRAT, G.M. Recurrent miscarriage I: definition and epidemiology. **Lancet.**1990; 336(3):673-5.

STROTT, C.A.; YOSHIMIT, C.; ROSS, G.T.; LIPSETT, M.D. Ovarian physiology: relationship between plasma LH and steroidogenesis by follicle and corpus luteum; effect of hCG. **J Clin Endocrinol Metab.**1969; 29 (9) :1157-67.

SUGINO, N.; SUZUKI, T.; KASHIDA, S.; KARUBE, A.; TAKIGUCHI, S.; KATO, H. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in the human corpus luteum during the menstrual cycle and in early pregnancy. **J Clin Endocrinol Metab.**2000; 85(10) :3919-24.

SUGINO, N.; NORIHIRO, M.; MATSUOKA, A.; TANIGUCHI, K.; KEN, I.; TAMURA, H.; HIROSHI, N. Angiogenesis in the human corpus luteum. **Reprod Med Biol.**2008; 7(2): 91-103.

TANIGUCHI, I.; TAMURA, H.; MIWA, I.; SHIMAMURA, K.; TAKASAKI, A.; SUGINO, N. Changes in blood flow in the human corpus luteum throughout the menstrual cycle and during early pregnancy . **Fertil Steril.** 2007; 86(3): 291-3.

TINKANEN, H. The role of vascularisation of the corpus luteum in the short luteal phase studied by Doppler ultrasound. **Acta Obstet Gynecol Scand.**1994; 73(4) :321-3.

TULSKY, A.S.; KOFF, A.K. Some observation on the role of the corpus luteum in early human pregnancy. **Fertil Steril.** 1957; 8(1):118-22.

VALENTIN, L. Imaging in gynecology. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.** 2006; 20(6):881-906.

WULFF, C.; DICKSON, S.E.; DUNCAN, W.C.; FRASER, H.M. Angiogenesis in the human corpus luteum: simulated early pregnancy by HCG treatment is associated with both angiogenesis and vessel stabilization. **Human Reproduction.**2001; 3(12) :2515-24.

ZALUD, I.; KURJAK, A. The assessment of luteal blood flow in pregnant and non-pregnant women by transvaginal Color Doppler. **J Perinat Med.**1991; 18(2):215-19.

ZANETTA, G.; MARIANI, E.; LISSONI, A.; CERUTI, P.; TRIO, D.; STROBELT, N.; MARIANI, S. A prospective study of the role of ultrasound in the management of adnexal masses in pregnancy. **Br J Obstet Gynaecol**. 2003; 1(10): 578-83.

ANEXOS

Anexo 01 - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Formulário - Parte I: dados de identificação e dados que correspondem aos critérios de exclusão.

Dados de identificação:

Nome _____

Grau de instrução _____

Profissão _____

Endereço residencial _____

Fone residencial _____

Endereço comercial _____

Fone comercial _____

Telefone de terceiros para contato _____

Dados Coletados:

a) Idade: _____

b) Paridade: G____, P____, C____, A____, Ectópica_____.

c) Abortamento espontâneo? Não () Sim () em que semana _____

d) Uso de indutores de ovulação : Sim _____ Não _____

e) Presença de doença sistêmica prévia : Sim _____ Não _____

Qual? _____

f) Uso de medicação atual: Sim _____ Não _____

Qual ? _____

Formulário – parte II: Dados de coleta das variáveis independentes.

a) Comprimento crânio nádega (CCN): _____ mm.

Correspondendo _____ semanas e _____ dias.

b) Maior diâmetro do Corpo Lúteo: _____ mm.

c) Morfologia:

____hipoecogenicidade homogênea

____cisto com parede espessa, mais ecogênica e com centro hipoecogênico.

____cisto de paredes finas e regulares e com pontos mais densos em seu interior.

____cisto com parede fina e conteúdo anecóico.

____outros.

d) Volume do corpo lúteo: _____cm³.

e) Índice de Resistência: _____

f) Pico da Velocidade Sistólica: _____cm/seg .

Formulário - parte III: dados de coleta para a variável independente .

Abortamento: Sim _____ Não _____ Tipo _____

Anexo 02 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Devido ao fato de estar no início da gestação, você está sendo convidada a participar de um estudo médico intitulado "Comparação entre o aspecto ecográfico do corpo lúteo em gestação inicial e a ocorrência de abortamento até a 20^a semana de gestação". É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina, e sua participação é de fundamental importância.

O corpo lúteo é uma estrutura que se forma em um dos ovários após a ovulação e sabe-se que ele produz substâncias que ajudam a manter a gestação em boas condições.

Estudos atuais indicam que uma parte dos abortamentos espontâneos (perdas espontâneas das gestações) são causados por falta destas substâncias por apresentarem um corpo lúteo não adequado. Isto nos leva a querer estabelecer, através da ecografia, quais as características de um corpo lúteo normal e adequado.

Seu embrião encontra-se dentro do útero. O corpo lúteo se encontra dentro do ovário que é um órgão vizinho ao útero.

Caso você participe desta pesquisa, além de realizarmos ecografia para visualizar as condições de seu embrião no útero, também realizaremos exame do ovário que contenha o corpo lúteo. O aparelho será colocado dentro da vagina e não entrará em contato direto com a gestação e nem com o corpo lúteo.

Você poderá experimentar algum desconforto, principalmente por ser um exame realizado com o aparelho dentro da vagina. Este aparelho tem o formato cilíndrico e é colocado dentro da vagina com luva descartável, semelhante ao exame de toque do ginecologista. O fato de querermos estudar também o ovário vai aumentar o tempo deste exame em 60 segundos aproximadamente.

A exposição de riscos do embrião por este tempo a mais é semelhante ao de uma ecografia gestacional habitual, não excedendo aos parâmetros de exposição fetal utilizados nos exames amplamente difundidos em nosso meio.

Salientamos que qualquer ecografia pode causar aquecimento do local examinado, embora tal efeito nas ecografias gestacionais não tenham revelado complicações para o embrião.

Além do exame ecográfico, quando você estiver com aproximadamente 14 semanas de gestação realizaremos uma entrevista por telefone ou pessoalmente, para saber se houve alguma intercorrência clínica neste período.

Estão garantidas todas as informações que você queira, antes durante e depois do estudo.

A sua participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar participar do estudo, ou se aceitar a participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado.

As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida.

Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa não são da responsabilidade do paciente.

Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Em casos de dúvidas relacionadas ao seu exame e ao estudo, você poderá entrar em contato com o autor da pesquisa - Dr. Octávio Silveira Pareja - pelo telefone comercial 3342-7132 ou celular 9964-8787 e necessitando de esclarecimentos da parte legal da pesquisa poderá se comunicar com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC/UFPR pelo telefone 3360-1896.

Eu, _____

li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo e os tratamentos alternativos. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no

estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Assinatura do paciente

Dr Octávio S. Pareja - CRM12781

Data ____/____/____

Data ____/____/____

Assinatura do responsável legal para paciente menor de idade*.

Data ____/____/____

* As pacientes menores de idade só poderão participar deste estudo mediante a presença da assinatura de seu responsável legal neste consentimento.

Anexo 03 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos