

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

RICARDO DITZEL DELLE DONNE

ANÁLISE DA CONCORDÂNCIA DO DIAGNÓSTICO HISTEROSCÓPICO DE
ENDOMETRITE COMPARATIVAMENTE A OUTROS ACHADOS ENCONTRADOS
EM PACIENTES INFÉRTEIS

CURITIBA

2019

RICARDO DITZEL DELLE DONNE

ANÁLISE DA CONCORDÂNCIA DO DIAGNÓSTICO HISTEROSCÓPICO DE
ENDOMETRITE COMPARATIVAMENTE A OUTROS ACHADOS ENCONTRADOS
EM PACIENTES INFÉRTEIS

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Tocoginecologia.

Orientador: Newton Sergio de Carvalho

CURITIBA

2019

Delle Donne, Ricardo Ditzel

Análise da concordância do diagnóstico histeroscópico de endometrite comparativamente a outros achados encontrados em pacientes inférteis [recurso eletrônico] / Ricardo Ditzel Delle Donne. – Curitiba, 2019.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Newton Sergio de Carvalho

1. Endometrite. 2. Histeroscopia. 3. Infertilidade. 4. Implantação do embrião. I. Carvalho, Newton Sergio de. II. Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia. Setor de Ciências da Saúde Universidade Federal do Paraná. III. Título.

NLMC: WP 440

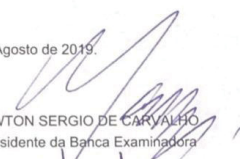


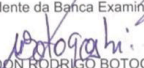
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO TOCOGINECOLOGIA E
SAÚDE DA MULHER - 40001016084P2

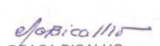
TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em TOCOGINECOLOGIA E SAÚDE DA MULHER da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **RICARDO DITZEL DELLE DONNE**, intitulada: **ANÁLISE DA CONCORDÂNCIA DO DIAGNÓSTICO HISTEROSCÓPICO DE ENDOMETRITE COMPARATIVAMENTE A OUTROS ACHADOS ENCONTRADOS EM PACIENTES INFÉRTEIS.**, sob orientação do Prof. Dr. NEWTON SERGIO DE CARVALHO, após terem inquirido o aluno e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.
A outorga do título de Mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 23 de Agosto de 2019.


NEWTON SERGIO DE CARVALHO
Presidente da Banca Examinadora


SHELDON RODRIGO BOTOGOSKI
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)


MARIA DA GRAÇA BICALHO
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

A Deus, por iluminar meu caminho e me dar força sempre.
A minha esposa Camila e ao meu filho Fabrício, pelo apoio e compreensão.
Aos meus pais, Sonia e Helio e minha Irmã Christine e a toda minha família, meus
exemplos de amor e união.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Newton Sergio de Carvalho, pela disponibilidade, profissionalismo e ética, durante a orientação desta dissertação.

Aos colegas, chefes e orientadores da especialização em Endoscopia Ginecológica, pelos ensinamentos durante os procedimentos e auxílio na coleta dos dados, sem os quais a confecção do presente estudo não seria possível.

Ao Dr. Rafael Tedeschi Pazello, chefe, professor e grande amigo, pela paciência e auxílio na coleta dos dados e confecção do estudo.

Aos meus colegas de pós-graduação, pelos momentos agradáveis de convívio e estímulo nesta caminhada.

A todos aqueles que de alguma forma participaram da viabilização deste trabalho.

“Se há algum segredo de sucesso, consiste ele na habilidade de apreender o ponto de vista da outra pessoa e ver as coisas tão bem pelo ângulo dela como pelo seu”

Henry Ford

RESUMO

Introdução: As alterações endometriais estão associadas ao aumento das taxas de infertilidade e falhas de implantação embrionária. Dentre essas patologias, a endometrite é uma entidade de difícil diagnóstico, que na histeroscopia se apresenta de formas muitas vezes sutil e depende da interpretação do cirurgião. **Objetivo:** Avaliar a concordância inter e intraobservador da análise da presença de alterações intrauterinas em comparação ao diagnóstico de endometrite em vídeos de histeroscopias realizadas em pacientes com infertilidade. **Material e Método:** Foram selecionados 36 vídeos de histeroscopias realizadas em pacientes inférteis, com 6 diagnósticos diferentes possíveis. Os vídeos foram analisados em relação aos diagnósticos histeroscópicos de lesões intrauterinas em dois momentos diferentes por 10 especialistas em endoscopia ginecológica e por 10 médicos residentes do 3º ano na especialidade médica de Ginecologia e Obstetrícia. Foi calculada a concordância interobservador e intraobservador, dos diagnósticos de lesões endometriais mais comuns em comparação ao diagnóstico de endometrite crônica. Na análise estatística foi utilizado o índice de *kappa*. **Resultados:** O índice de concordância interobservador entre os histeroscopistas experientes foi $k=0,654$ ($p<0,001$). Já entre os residentes foi $k=0,428$ ($p<0,001$). Entre os médicos experientes a concordância para o diagnóstico de endometrite ($k=0,425$) foi menor em relação a todos os outros diagnósticos possíveis. Os índices de concordância intraobservador variaram entre $k=0,597$ e $k=0,963$. **Conclusão:** Avaliadores experientes mostraram concordância boa para os achados apresentados, porém a concordância para “endometrite” foi apenas moderada. O mesmo ocorreu em relação aos médicos residentes. Os resultados de concordância entre os médicos residentes foram mais baixos em relação aos profissionais com mais experiência.

Descritores: Endometrite crônica; Histeroscopia. Infertilidade. Falhas de implantação embrionária. Concordância. Interobservador. Intraobservador. *Kappa*.

ABSTRACT

Introduction: Endometrial pathologies are associated with increased rates of infertility and failures of embryo implantation. Among these pathologies, endometritis is an entity difficult to diagnose, which in hysteroscopy is presented in many ways subtle and depends on the interpretation of the surgeon. **Objective:** To evaluate the inter and intraobserver agreement of the analysis of the presence of intrauterine alterations in comparison to the diagnosis of endometritis in videos of hysteroscopies performed in patients with infertility. **Material and Method:** We selected 36 videos of hysteroscopies performed in infertile patients, with 6 different possible diagnoses. The videos were analyzed for hysteroscopic diagnoses of intrauterine lesions at two different times by 10 specimen specialists in gynecological endoscopy and by 10 resident physicians of the 3rd year in gynecology in obstetrics. The interobserver and intraobserver agreement was calculated from the most common diagnosis of lesions in comparison to the diagnosis of chronic endometritis, using the kappa index. **Results:** The interobserver agreement index among experienced hysteroscopists was $k = 0.654$ ($p < 0.001$). Among the residents, $k = 0.428$ ($p < 0.001$). Among the experienced physicians the agreement for the diagnosis of endometritis ($k = 0.425$) was lower in relation to all other possible diagnoses. The intraobserver agreement indices varied between $k = 0.597$ and $k = 0.963$. **Conclusion:** Experienced assessors showed good agreement for the findings, but concordance for "endometritis" was only moderate. The same was true of residents. The results of concordance among the residents were lower than the professionals with more experience.

Keywords: Chronic endometritis. Hysteroscopy. Infertility. Embryonic implantation failures. Agreement; Interobserver. Intraobserver. Kappa.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1: IMAGEM HISTEROSÓPICA DE ENDOMETRITE, EVIDENCIANDO MICROPÓLIPOS (A E B) E EDEMA ENDOMETRIAL COM SUFUSÕES HEMORRÁGICAS (B).....19

FIGURA 2: ANÁLISE DA CONCORDÂNCIA DO DIAGNÓSTICO HISTEROSCÓPICO DE ENDOMETRITE E OUTRAS PATOLOGIAS UTERINAS ASSOCIADAS COM PACIENTES INFÉRTEIS – FLUXOGRAMA DO ESTUDO.....28

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - DISTRIBUIÇÃO DO NUMERO DE RESPOSTAS PARA CADA DIAGNÓSTICO DE ACORDO COM O OBSERVADOR COM EXPERIÊNCIA EM HISTEROSCOPIA (JUIZ) EM VÍDEOS DE HISTEROSCOPIAS AVALIADOS PELA PRIMEIRA VEZ	32
QUADRO 2 - ÍNDICES DE CONCORDÂNCIA (<i>KAPPA</i>) ESTRATIFICADOS POR DIAGNÓSTICO DA ANÁLISE INTEROBSERVADOR REALIZADA POR 10 MÉDICOS EXPERIENTES COMPARATIVAMENTE A AVALIAÇÃO INICIAL...	33
QUADRO 3 - ÍNDICES DE CONCORDÂNCIA (<i>KAPPA</i>) DA AVALIAÇÃO DE VIDEOS DE HISTEROSCOPIA DE PACIENTES INFÉRTEIS ESTRATIFICADOS POR DIAGNÓSTICO DA ANÁLISE INTEROBSERVADOR REALIZADA POR MÉDICOS EXPERIENTES:.....	33
QUADRO 4 - DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE RESPOSTAS ENTRE OS MÉDICOS RESIDENTES PARA CADA DIAGNÓSTICO DE ACORDO COM O OBSERVADOR (JUIZ):	34
QUADRO 5 -ÍNDICES DE CONCORDÂNCIA (<i>KAPPA</i>) DA AVALIAÇÃO DE VIDEOS DE HISTEROSCOPIA DE PACIENTES INFÉRTEIS ESTRATIFICADOS POR DIAGNÓSTICO DA ANÁLISE INTEROBSERVADOR REALIZADA POR MÉDICOS RESIDENTES DO 3º ANO EM GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA:	35

LISTA DE SIGLAS

FEBRASGO - Federação Brasileira Das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

UFPR - Universidade Federal do Paraná

K – *Kappa*

p – Probabilidade de Significancia

Sup – Superior

Inf – Inferior

AV – Avaliador

Loop – Exibição repetida e contínua

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	15
3	OBJETIVOS	22
4	MATERIAL E MÉTODO	24
4.1	POPULAÇÃO ANALISADA	25
4.2	MÉTODOS UTILIZADOS	25
4.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA	29
5	RESULTADOS	30
6	DISCUSSÃO.....	36
6.1	LIMITAÇÕES.....	39
6.2	PERSPECTIVAS E NOVIDADES	39
7	CONCLUSÕES.....	41
	REFERÊNCIAS	43
	ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	47
	ANEXO 2 - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	52
	ANEXO 3 - ARTIGO ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO (<i>FERTILITY E STERILITY</i>).....	58

1 INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

As afecções que acometem o endométrio estão intimamente relacionadas à infertilidade e as falhas de implantação embrionária. Dentre as diversas afecções que acometem esse tecido tão sensível e imprescindível à implantação embrionária e evolução da gestação, pode-se citar miomas, pólipos, malformações uterinas, sinéquias e a endometrite. Todas essas alterações, com exceção da última podem ser diagnosticadas com facilidade por exames relativamente comuns como ultrassonografia e histerossalpingografia.

A endometrite é uma entidade de difícil diagnóstico, que depende de uma imagem histeroscópica que pode se mostrar sutil, assim como sua apresentação histológica na anatomia patológica, considerando que a histeroscopia é um exame imprescindível para realização do diagnóstico e trata-se de um exame operador dependente, as interpretações também podem variar de acordo com o realizador do procedimento e sua experiência.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

A histeroscopia vem se tornando importante ferramenta para o auxílio no diagnóstico e tratamento das alterações que acometem a cavidade uterina. Com o avanço da tecnologia empregada nos materiais cirúrgicos e maior experiência em sua realização, mostrou ser um procedimento extremamente seguro para ser realizado em nível ambulatorial, reduzindo a morbidade, taxas de complicações e custos quando comparada a procedimentos como a curetagem uterina. (EMERY, 2015)

O procedimento é considerado “padrão ouro” no diagnóstico de patologias uterinas como pólipos, miomas, sinéquias, hiperplasia e câncer do endométrio, já que a visualização da cavidade em sua plenitude é possível. (EMERY, 2015) Alguns estudos já comprovaram a superioridade desse procedimento quando comparada a técnicas realizadas “as cegas” no diagnóstico de hiperplasia e câncer do endométrio. Tal fato decorre da possibilidade de se realizar uma biópsia dirigida à área suspeita. (CLARK, 2002; GARUTI, 2005)

Outra grande vantagem da utilização do método é a oportunidade não só de diagnosticar lesões, mas também tratá-las em um mesmo tempo cirúrgico. O desenvolvimento de ferramentas como *graspers* e tesouras e o uso da energia bipolar permitiu que o procedimento seja realizado ambulatorialmente com segurança e efetividade. (EMERY, 2015)

Durante a investigação da infertilidade a avaliação da cavidade uterina é imprescindível pois, associada a receptividade do endométrio e a qualidade embrionária, é fator para a implantação embrionária. Portanto o diagnóstico de lesões que possam influenciar nos resultados de fertilidade se mostra de grande importância. Exames como a histerossonografia, ultrassonografia e histerossalpingografia podem auxiliar na detecção dessas anomalias, porém a histeroscopia é o exame padrão ouro na detecção das anomalias da cavidade uterina, além disso ainda possibilita o tratamento destas em um mesmo tempo. (KASIUS, 2011)

Alguns estudos inclusive sugerem a realização rotineira de histeroscopias em pacientes que têm plano de serem submetidas a fertilização *in vitro*. O procedimento possibilitaria a identificação de lesões ocultas (assintomáticas ou não identificadas por outros métodos) e o tratamento dessas condições. Além disso, a realização do procedimento nessas pacientes traria um incremento nas taxas de gestação.

(HINCKLEY, 2004; RAJU, 2006) Corroborando com o fato de a histeroscopia apresentar maior capacidade de diagnosticar lesões não identificadas por outros métodos, o estudo de Shocker *et al*/ mostrou uma incidência de 26% de lesões ocultas em pacientes com histerossalpingografias normais. (SHOKEIR, 2004)

Uma revisão sistemática publicada em 2014 mostrou um aumento nas taxas de gestação e de nascidos vivos em pacientes submetidos a histeroscopia pré fertilização *in vitro*, porém a falta de estudos prospectivos randomizados não permitiu a conclusão de que o método deva ser realizado rotineiramente nessas pacientes. (PUNDIR, 2014). Por outro lado, é sugerido que em pacientes com repetidas falhas de implantação pós fertilização *in vitro*, a realização de uma histeroscopia para avaliar a condição da cavidade endometrial estaria recomendada. (PALSHETKAR, 2009; PUNDIR, 2014). Apesar disso, nenhum estudo prospectivo randomizado envolvendo a histeroscopia rotineira pré fertilização *in vitro* havia sido realizado até a publicação dos estudos TROPHY e inSIGHT. (EL-TOUKHY, 2016; SMIT, 2016).

THOPHY (EL-TOUKHY, 2016) foi um estudo randomizado que envolveu mais de 700 mulheres com falhas repetidas de implantação pós fertilização *in vitro* e concluiu que a realização do procedimento em pacientes sem alterações nos exames de rotina não aumentou as taxas de gestação. Assim sendo, o procedimento estaria indicado somente para as pacientes com suspeita de lesões intrauterinas em exames como a histerossalpingografia ou a ultrassonografia, isto porque a histeroscopia apesar de ser segura é um exame invasivo e não está isento de riscos. (EL-TOUKHY, 2016)

InSIGHT (SMIT, 2016) também foi um estudo randomizado controlado realizado com 750 mulheres na Holanda. Os resultados mostraram que a realização de histeroscopia em pacientes com ultrassonografia normal não melhorou os resultados das fertilizações *in vitro*. (SMIT, 2016)

A presença de diversas alterações da cavidade uterina podem levar ou agravar os quadros de infertilidade. Os pólipos poderiam causar essa influência devido a sua localização, associação com endometriose ou produção de aromatase, por exemplo. Já os miomas que invadem a cavidade poderiam reduzir o aporte vascular e dificultar o implante embrionário. Os septos, por serem relativamente avasculares também dificultariam a implantação do embrião. Além destas, sinéquias, endometrite, estenose do canal cervical e cervicites também estão associadas à infertilidade.

(PALSHEKTAR, 2009)

O estudo prospectivo de Pérez-Medina (2005) avaliou a influência dos pólipos endometriais em pacientes inférteis e comparou as taxas de gestação em pacientes submetidas a polipectomia histeroscópica com mulheres onde foi realizado somente a biópsia dos pólipos previamente diagnosticados por ultrassonografia. A conclusão foi de que a exérese das lesões aumentou as taxas de fertilidade no grupo estudo. Sendo assim, as lesões parecem influenciar negativamente esses casos.

Em relação aos miomas, a revisão sistemática realizada por Pritts (2001) concluiu que apenas os miomas submucosos exercem influência negativa sobre a fertilidade feminina. Os miomas intramurais e subserosos não modificaram as taxas de gestação. Além disso, a exérese dessas lesões que atingem a cavidade endometrial causou melhora nas taxas de gestação, principalmente em pacientes que tinham o mioma como causa única da infertilidade. Cravello (2004) concluiu que a histeroscopia é o procedimento “padrão ouro” para a ressecção de miomas submucosos.

A influência do septo uterino na fertilidade também foi largamente estudada. Mollo (2009) realizou um estudo prospectivo que avaliou mulheres com septo uterino identificado com única causa da infertilidade (grupo intervenção) e comparou esse grupo com o de pacientes com infertilidade sem causa aparente. Após a ressecção do septo as taxas de gestação e de nascidos vivos no grupo intervenção foi significativamente maior. A conclusão foi de que os septos também trazem influência negativa na fertilidade feminina. (MOLLO, 2009)

A endometrite crônica é uma patologia de prevalência bastante variável de acordo com a população estudada, variando de 0,8 a 20% de acordo com o estudo de Cicinelli e chegando a até 72% em pacientes com histórico de infecções genitais segundo Paavonen. (CICINELLI, 2008) (PAAVONEN, 1985). Trata-se de uma inflamação crônica do tecido endometrial, que na maior parte das vezes não leva ao aparecimento de sintomas, ou em uma menor proporção de casos leva a formas leves de dor pélvica, sangramento uterino anormal, dispareunia e leucorréia. (CRAVELLO, 1996; GREENWOOD, 1981; KIVIAT, 1990)

Apesar disso, alguns estudos mostraram a associação entre a endometrite e a redução das taxas de fertilidade tanto natural quanto *in vitro* (FEGHALI, 2003), além de aumentar também as taxas de aborto e trabalho de parto prematuro (ESPINOZA,

2006; GRAVETT, 2000; ROMERO, 2003)

Alguns estudos mostraram evidências de que o tratamento da endometrite com ciclos de antibióticoterapia melhoraram as taxas de implantação dos embriões em pacientes inférteis. (PARK, 2016; CICINELLI, 2018)

O fato de normalmente não ser sintomática torna o diagnóstico dessa afecção mais difícil, a análise histológica do tecido endometrial com suspeita de inflamação crônica mostra sinais como edema superficial do estroma, densidade estromal aumentada e infiltrado estromal pleomórfico com domínio de linfócitos e células do plasma. (CICINELLI, 2008). A histeroscopia se mostrou de grande valia no diagnóstico dessa afecção chegando a apresentar uma acurácia de 93% no diagnóstico da endometrite crônica.

Alguns sinais clínicos observados durante o exame histeroscópico são considerados característicos da inflamação do tecido endometrial (FIGURA 1), são eles: afinamento, edema e hiperemia do endométrio, presença de sufusões hemorrágicas, além da presença de micropólipos menores que 1mm flutuando na cavidade. (CICINELLI, 2005), (SARDO, 2016)

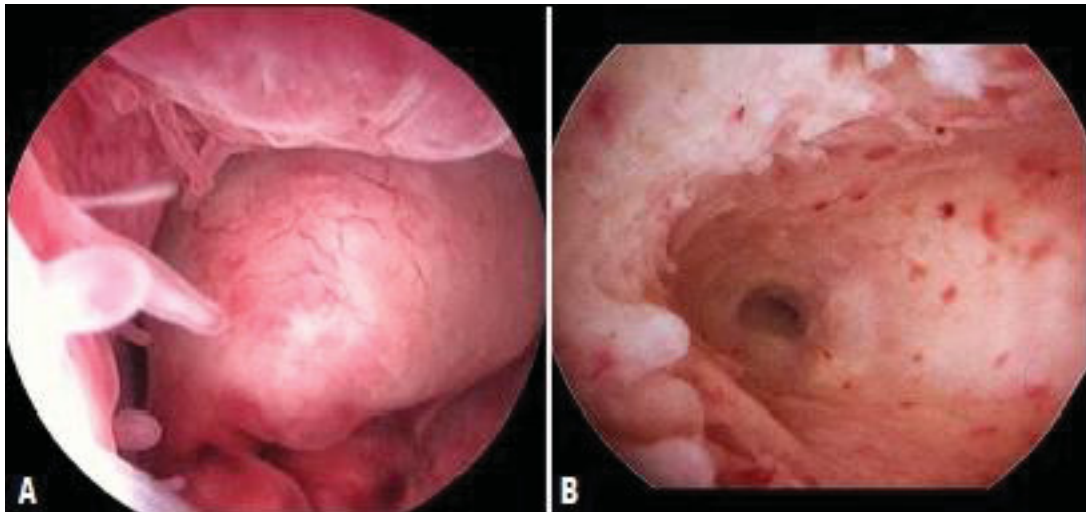


FIGURA 1: IMAGEM HISTEROSÓPICA DE ENDOMETRITE, EVIDENCIANDO MICROPÓLIPOS (A E B) E EDEMA ENDOMETRIAL COM SUFUSÕES HEMORRÁGICAS (B) . FONTE: SARDO, 2016.

A histeroscopia se mostrou um método confiável no diagnóstico da endometrite crônica, onde a concordância entre o diagnóstico histeroscópico e anatomopatológico de endometrite chega a 94,7% dos casos. (GUO, 2013)

Os estudos que quantificam as lesões diagnosticadas por histeroscopia em pacientes com infertilidade apresentam resultados bastante variáveis (11-40%). A grande variação dos resultados pode ter relação com a validade do exame, visto que é um procedimento operador-dependente e as interpretações das lesões menores ou mais sutis pode variar. (KASIUS, 2011) Isso pode ocorrer com mais frequência quando as lesões são de diagnóstico mais difícil ou quando são mais sutis. Apesar do fato de alguns estudos (KASIUS, 2011; DUEHOLM, 2002; SMIT, 2006) já terem avaliado a concordância dos histeroscopistas no diagnóstico de lesões uterinas como pólipos, quanto as sinéquias ou miomas, nenhum estudo avaliou até então a reprodutibilidade da histeroscopia no diagnóstico de endometrite em pacientes com infertilidade. Tampouco comparou a concordância do diagnóstico da endometrite em relação a outras lesões da cavidade uterina.

Além disso, a experiência do examinador também poderia influenciar os resultados de reprodutibilidade do exame, sendo que a quantidade de histeroscopias já realizadas poderia aumentar a reprodutibilidade do procedimento.

Dueholm avaliou a reprodutibilidade da histeroscopia no diagnóstico de lesões cavitárias e encontrou concordância apenas moderada entre os avaliadores quando o diagnóstico foi de pólipo endometrial. (DUEHOLM, 2002) Estudos de concordância utilizam o índice de *kappa* (k) para avaliar os resultados, os valores variam de 0 a 1, sendo que k=1 significa concordância total e k=0 significa que nenhuma das avaliações foi igual.

Apenas um estudo que avaliou a reprodutibilidade da histeroscopia em pacientes com infertilidade, pré fertilização *in vitro* foi publicado por Kasius (2011). Neste trabalho a concordância interobservador para o diagnóstico de pólipo endometrial foi apenas moderada (k=0.51). Quando consideraram miomas, septo e sinéquias a concordância foi ruim, porém o autor ressalva que esse resultado pode ter sido influenciado pela baixa prevalência dessas lesões entre os casos utilizados no estudo. Considerando todas as lesões a concordância interobservador também foi moderada (k=0,49), já a concordância intraobservador foi considerada boa (k=0,71).

Outro trabalho, publicado por Smit avaliou a concordância entre os observadores na identificação de septo uterino e útero arqueado. Os resultados mostraram concordância na detecção das lesões entre os avaliadores foi de apenas 0,27 (considerada ruim). Quando questionados sobre a necessidade de correção das lesões observadas os índices foram ainda mais baixos ($k=0,17$). (SMIT, 2013)

Dado o fato de que o diagnóstico histeroscópico das lesões intrauterinas é dependente do profissional que realiza o procedimento, além de que algumas situações podem apresentar-se de forma mais sutil, a identificação de algumas lesões mostra-se mais difícil. A endometrite é um exemplo de patologia em que essa situação poderia ocorrer, sendo que o diagnóstico poderia ser menos evidente e dependeria de ser lembrado e identificado pelo realizador do procedimento.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

Objetivo primário:

Avaliar a concordância inter e intraobservador da análise da presença de alterações em vídeos de histeroscopias realizadas em pacientes com infertilidade.

Objetivos secundários:

Avaliar o grau de concordância entre os observadores para cada lesão em comparação com a concordância no diagnóstico de endometrite e identificar se o grau de reprodutibilidade do procedimento para alguma das lesões observadas seria menor.

Avaliar se o grau de experiência do avaliador influencia a reprodutibilidade dos resultados das histeroscopias e em relação ao achado de endometrite.

4 MATERIAL E MÉTODO

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 POPULAÇÃO ANALISADA:

Dez histeroscopistas habilitados e que realizam regularmente histeroscopias em diversos serviços na Cidade de Curitiba – Paraná (com título em Endoscopia Ginecológica) e 10 médicos residentes do 3º ano em Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas da UFPR realizaram a análise e classificação das imagens. Foi definido como médico experiente em histeroscopia e incluídos no estudo somente os que possuíam título em Endoscopia Ginecológica pela FEBRASGO. Os 10 médicos com experiência em histeroscopia, denominado como juizes responderam aos questionários. (ANEXO 2)

4.2 MÉTODOS UTILIZADOS:

Estudo transversal em que foram coletados do arquivo pessoal dos pesquisadores os vídeos e laudos de histeroscopias realizadas durante o período de Julho de 2014 a Setembro de 2016 pelo histeroscopista mais experiente da equipe (com título em Endoscopia Ginecológica pela FEBRASGO, professor da disciplina de Reprodução Humana na UFPR e mais de 2000 histeroscopias realizadas). Dentre esses arquivos foram incluídos somente os de procedimentos indicados para pacientes em tratamento para infertilidade, sendo a indicação da cirurgia feita por alteração em exame (ultrassonografia ou histerossalpingografia) ou para investigação da infertilidade, de acordo com a história clínica da paciente. Nestes arquivos não é possível realizar a identificação das pacientes, pois estão classificados apenas por códigos e data do procedimento.

Desses arquivos selecionados, foram incluídos um total de 36 vídeos, sendo 6 com cada um dos seguintes diagnósticos: Endometrite, Normal, Septo, Sinéquia, Mioma e Pólipo. O diagnóstico de todas as lesões foi baseado no laudo realizado pelo histeroscopista mais experiente da equipe, sendo que o mesmo que realizou os procedimentos e em concordância com os resultados anatomopatológicos das peças cirúrgicas. As imagens compatíveis com endometrite obrigatoriamente continham todos os seguintes achados: edema e hiperemia do endométrio, pontos hemorrágicos endometriais e micropólipos.

Para se evitar um viés em relação à endometrite, que é o foco do estudo e a patologia em que dados sobre a concordância são escassos na literatura, foram incluídos vídeos de outras afecções com o intuito de se realizar a comparação da reprodutibilidade do diagnóstico dessas lesões em relação à endometrite. Os outros diagnósticos escolhidos para comparação são os mais comuns em pacientes com infertilidade que são submetidas a histeroscopia, de acordo com a literatura.

Os vídeos foram editados pelos pesquisadores e sob supervisão do realizador dos procedimentos e dos laudos, para que durassem entre 10 e 30 segundos e mostrassem a maior extensão possível da cavidade uterina, incluindo os óstios tubários quando possível (isso não ocorreu somente nos casos em que sinéquias ou outras lesões de maior dimensão que recobriam um ou os dois óstios tubários isso não ocorreu). Os vídeos foram apresentados em um mesmo formato e tamanho de tela para todos os observadores, sendo esses isolados em ambiente calmo e sem interrupção para que não sofressem intervenções externas.

Dez histeroscopistas habilitados e que realizam regularmente histeroscopias em diversos serviços na Cidade de Curitiba – Paraná (com título em Endoscopia Ginecológica) e 10 médicos residentes do 3º ano em Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas da UFPR realizaram a análise e classificação das imagens de acordo com a presença das seguintes lesões pré-definidas: Normal, Pólipo, Mioma, Sinéquia, Endometrite, Septo e Não Classificável. Nos casos em que dois ou mais avaliadores definiram uma mesma imagem como "Não classificável" em qualquer das avaliações, o vídeo foi excluído da análise do estudo. A experiência dos observadores foi avaliada de acordo com o número de procedimentos já realizados por ele sendo definida de acordo com as seguintes categorias arbitradas para o estudo: 0-30 histeroscopias realizadas, 31-100, 101-500 e >500 procedimentos. (FIGURA 2)

Os observadores, que foram cegados até a apresentação dos vídeos, não se encontraram antes do momento da análise para discutir os critérios diagnósticos, não foi possível a identificação das pacientes e os vídeos mostraram apenas a imagem da cavidade uterina. Os vídeos foram apresentados em forma de *loop* (repetição contínua) e os avaliadores não tiveram tempo definido para classificar a imagem e puderam dar pausa no vídeo no momento em que desejaram.

Com intervalo de um mês, os mesmos arquivos foram novamente analisados pelos mesmos profissionais, seguindo a mesma metodologia, porém os vídeos foram apresentados em ordem distinta e com diferentes códigos gerados randomicamente. Os profissionais que fizeram a análise foram cegados em relação à análise realizada anteriormente. Foi avaliada a concordância inter e intraobservador da avaliação da cavidade uterina e no diagnóstico de endometrite em relação as demais lesões pré-definidas. Os dados coletados foram salvos em tabelas no Excel para posterior análise estatística.

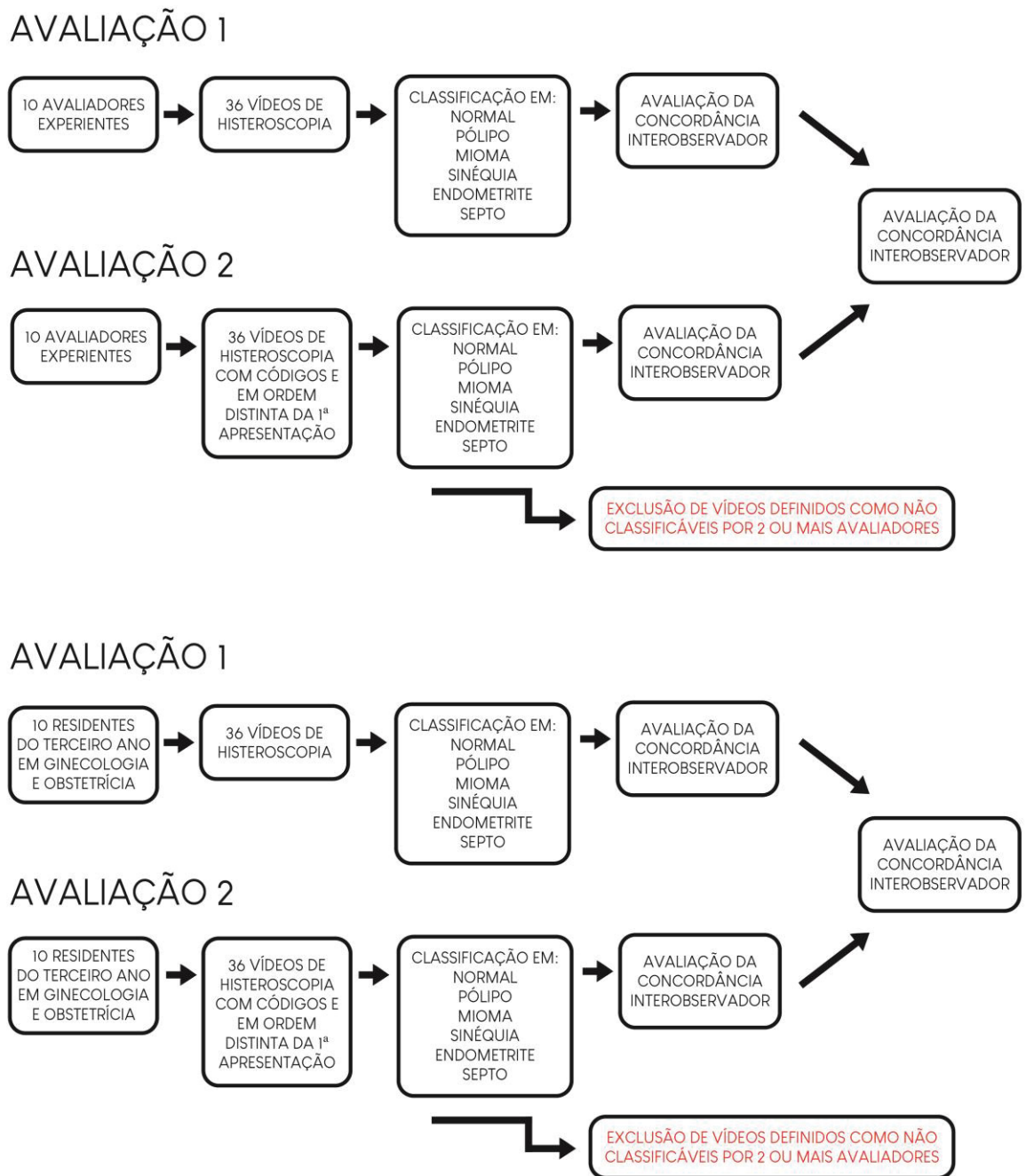


FIGURA 2 - ANÁLISE DA CONCORDÂNCIA DO DIAGNÓSTICO HISTEROSCÓPICO DE ENDOMETRITE E OUTRAS PATOLOGIAS UTERINAS ASSOCIADAS COM PACIENTES INFÉRTEIS – FLUXOGRAMA DO ESTUDO.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná na data de 03 de Março de 2017, sob o parecer número 1.948.275 e cadastrado na Plataforma Brasil sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética número 61977416.0.0000.0096.

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA:

A concordância foi avaliada através do índice de *Kappa* (k) que varia de 1.0 a -1.0, sendo que valores positivos indicam uma concordância maior que o acaso e valores negativos correspondem a concordância menor que o acaso. Para a interpretação dos valores de *Kappa* utilizamos a classificação de Landis e Koch, em que $k < 0$ significa uma concordância péssima, k entre 0 e 0,2 denota um índice de concordância ruim, k entre 0,2 e 0,4 concordância fraca, k entre 0,4 e 0,6 moderada, k entre 0,6 e 0,8 boa e k entre 0,8 e 1 excelente.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

Os 10 médicos com experiência em histeroscopia (Juizes) responderam aos questionários (ANEXO 2) e não foram relatadas dificuldades técnicas ou de compreensão do método do estudo e do preenchimento dos formulários. Todos relataram uma experiência mínima de 31 procedimentos, o número máximo relatado foi de mais de 500 cirurgias. A maior parte deles referiu já ter realizado entre 31 e 100 histeroscopias.

Dentre os especialistas, a maior parte (seis) referiu ter realizado 2 cursos de aperfeiçoamento relacionados à área nos últimos 12 meses. Um deles esteve em mais de 4 cursos e três especialistas realizaram 3 cursos.

O número médio de horas teóricas referido foi de 29,1 horas nos últimos 24 meses, sendo o máximo 50 e o mínimo de 3 horas. Em relação às horas práticas de aperfeiçoamento a média entre os 10 avaliadores foi de 39,2 horas, sendo que 3 examinadores não fizeram cursos práticos no último ano e outros três relataram um máximo de 100 horas. Em média, os histeroscopistas experientes realizaram 68,3 horas de aperfeiçoamento nos últimos 12 meses, entre atividades teóricas e práticas.

Em relação aos 10 residentes que participaram do estudo, todos estavam no 3º. Ano da residência médica em Ginecologia e Obstetrícia e já haviam completado mais da metade do programa em diversos serviços da cidade de Curitiba – Paraná. Todos os residentes afirmaram que realizaram entre 0 e 30 histeroscopias durante suas vidas. Nenhum deles teve algum curso de aperfeiçoamento ou treinamento em horas teóricas ou práticas nos últimos 12 meses antes da aplicação do questionário.

Levando em conta todas as avaliações (residentes e experientes nas duas oportunidades) três dentre os trinta e seis vídeos foram avaliados mais de uma vez como “não classificável” por dois ou mais avaliadores, que consideraram as imagens tecnicamente insuficientes para que um dos diagnósticos possíveis fosse firmado. Portanto, esses três vídeos não foram considerados para a análise estatística.

Os resultados da análise interobservador realizada pelos histeroscopistas experientes demonstram uma distribuição variada entre os diagnósticos apontados. O diagnóstico apontado com maior frequência foi a classificação “normal”, sendo que um dos avaliadores apontou 10 vídeos com esse diagnóstico. A alternativa menos lembrada pelos examinadores foi “endometrite”, sendo que metade dos avaliadores

apontou esse diagnóstico para dois vídeos e um deles classificou somente um dos 33 vídeos dessa maneira. A distribuição das respostas de acordo com o avaliador pode ser observada no QUADRO 1.

	JUÍZES									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
NORMAL	7	7	7	6	6	9	8	10	6	5
SEPTO	6	5	7	6	7	5	7	8	9	7
SINÉQUIA	5	7	5	2	5	5	5	4	5	6
MIOMA	5	6	6	5	6	2	5	5	6	6
ENDOMETRITE	2	2	2	5	4	3	3	2	2	1
PÓLIPO	8	6	6	9	5	9	5	5	7	8
TOTAL	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33

QUADRO 1 -DISTRIBUIÇÃO DO NUMERO DE RESPOSTAS PARA CADA DIAGNÓSTICO DE ACORDO COM O OBSERVADOR COM EXPERIÊNCIA EM HISTEROSCOPIA (JUIZ) EM VÍDEOS DE HISTEROSCOPIAS AVALIADOS PELA PRIMEIRA VEZ. FONTE: (O AUTOR, 2019)

A avaliação da concordância interobservador entre os avaliadores experientes mostrou um índice geral de concordância bom com $k= 0,654$ ($p<0,001$). Quando estratificados os resultados de acordo com as categorias de resposta possíveis, o k mostrou uma boa concordância para os diagnósticos de “Septo” ($k= 0,737$), “Mioma” ($k=0,721$), “Sinéquia” ($k=0,667$), “Pólipo” ($k=0,654$) e “Normal” ($k=0,611$). Entretanto, para o diagnóstico de “Endometrite” a concordância entre esses observadores foi

moderada ($k=0,425$). Os resultados foram significantes para todos os diagnósticos. Esses dados podem ser observados no QUADRO 2.

	NORMAL	SEPTO	SINÉQUIA	MIOMA	ENDOMETRITE	PÓLIPO
KAPPA DA CATEGORIA	0,611	0,737	0,667	0,721	0,425	0,654
P-VALOR DO KAPPA DA CATEGORIA	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
INTERVALO DE 95% DE CONFIANÇA DO KAPPA DA CATEGORIA	sup: 0,662 inf: 0,56	sup: 0,788 inf: 0,686	sup: 0,718 inf: 0,616	sup: 0,772 inf: 0,67	sup: 0,476 inf: 0,374	sup: 0,705 inf: 0,603

QUADRO 2 - ÍNDICES DE CONCORDÂNCIA (*KAPPA*) ESTRATIFICADOS POR DIAGNÓSTICO DA ANÁLISE INTEROBSERVADOR REALIZADA POR 10 EXPERIENTES. FONTE: (O AUTOR, 2019)

A análise da concordância intraobservador entre os histeroscopistas experientes mostrou uma concordância muito boa para 6 avaliadores, a concordância foi boa para 3 deles e em um caso o índice de *kappa* foi moderado. Os dados dessa análise podem ser observados no QUADRO 3.

	AV.1	AV.2	AV.3	AV.4	AV.5	AV.6	AV.7	AV.8	AV.9	AV.10
KAPPA GERAL	0,853	0,669	0,814	0,815	0,963	0,597	0,815	0,737	0,853	0,592
P=VALOR DE KAPPA	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
INTERVALO DE 95% DE CONFIANÇA	sup: 1,0 inf: 0,697	sup: 0,825 inf: 0,514	sup: 0,975 inf: 0,653	sup: 0,972 inf: 0,657	sup: 1,0 inf: 0,808	sup: 0,748 inf: 0,446	sup: 0,973 inf: 0,657	sup: 0,899 inf: 0,576	sup: 1,0 inf: 0,695	sup: 0,75 inf: 0,447

QUADRO 3 - ÍNDICES DE CONCORDÂNCIA (*KAPPA*) INTRA OBSERVADOR DA AVALIAÇÃO DE VIDEOS DE HISTEROSCOPIA DE PACIENTES INFÉRTEIS REALIZADA POR MÉDICOS EXPERIENTES. FONTE: (O AUTOR, 2019)

Nenhum dos avaliadores apresentou uma concordância total entre as duas avaliações para todos os vídeos. Porém, quando estratificados os resultados de acordo com o diagnóstico, ao menos um observador concordou totalmente com ele mesmo nas duas avaliações quando o diagnóstico foi “Normal”, “Septo”, “Sinéquia”, “Mioma” e “Pólipo”. Para a categoria “Endometrite” não houve concordância total para nenhum avaliador. A concordância total ocorreu mais vezes para a categoria “Pólipo” em relação às outras.

Quanto a avaliação interobservador realizada pelos médicos residentes, a distribuição das frequências de respostas por diagnósticos mostrou uma tendência de lembrança maior para a categoria “normal”, sendo que um dos avaliadores classificou dessa maneira 12 dos 33 vídeos. A categoria classificada menos vezes foi “endometrite”, como pode-se observar no QUADRO 4:

	JUÍZES									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
NORMAL	7	9	5	7	9	12	7	4	9	8
SEPTO	5	7	6	5	5	4	8	8	6	5
SINÉQUIA	6	3	3	5	5	7	6	8	3	4
MIOMA	4	5	9	7	6	4	7	5	5	4
ENDOMETRITE	5	3	6	5	2	2	2	4	5	5
PÓLIPO	6	6	4	4	6	4	3	4	5	7
TOTAL	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33

QUADRO 4 -DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE RESPOSTAS ENTRE OS MÉDICOS RESIDENTES PARA CADA DIAGNÓSTICO DE ACORDO COM O OBSERVADOR (JUIZ). FONTE: (O AUTOR, 2019)

O índice geral de concordância entre os médicos residentes foi moderado com $k=0,428$ ($p<0,001$). Quando os resultados foram estratificados de acordo com as categorias, com exceção do diagnóstico “Mioma” com $k=0,608$, os índices foram moderados e ruins. Esses dados podem ser observados no QUADRO 5. A concordância intraobservador entre os residentes foi boa para 8 avaliadores e muito boa para 2 deles, com k variando entre 0,631 e 0,852. Todos os resultados foram significativos com $p<0,001$.

	NORMAL	SEPTO	SINÉQUIA	MIOMA	ENDOMETRITE	PÓLIPO
KAPPA DA CATEGORIA	0,339	0,42	0,434	0,608	0,409	0,374
P-VALOR DO KAPPA DA CATEGORIA	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
INTERVALO DE 95% DE CONFIANÇA DO KAPPA DA CATEGORIA	sup: 0,39 inf: 0,288	sup: 0,471 inf: 0,369	sup: 0,485 inf: 0,383	sup: 0,659 inf: 0,557	sup: 0,46 inf: 0,358	sup: 0,425 inf: 0,323

QUADRO 5 - ÍNDICES DE CONCORDÂNCIA (KAPPA) DA AVALIAÇÃO DE VIDEOS DE HISTEROSCOPIA DE PACIENTES INFÉRTEIS ESTRATIFICADOS POR DIAGNÓSTICO DA ANÁLISE INTEROBSERVADOR REALIZADA POR MÉDICOS RESIDENTES DO 3º. ANO EM GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. FONTE: (O AUTOR, 2019)

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

O estudo contou com uma amostra heterogênea de observadores, principalmente quando se trata de histeroscopistas com título de especialista, pois dentre estes estavam profissionais mais ativos em relação a atualização científica e outros menos ativos nesse aspecto. Em relação ao número de procedimentos já realizados também houve uma heterogeneidade de dados. Já entre os residentes, observou-se maior homogeneidade, sendo que todos apresentavam menor experiência e pouca atualização no assunto abordado. Esses dados representam a população de histeroscopistas e residentes em geral, porém não há estudos publicados abordando o tema para comparação e análise.

A análise interobservador entre os profissionais titulados mostrou uma grande variação entre os diagnósticos apontados. A classificação apontada mais vezes foi a de cavidade “normal”, enquanto o diagnóstico menos definido pelos avaliadores foi o de “endometrite”. Esses resultados corroboram com a hipótese de que a endometrite muitas vezes não é cogitada ou lembrada pelos profissionais que realizam as histeroscopias em pacientes inférteis, o que pode dificultar o diagnóstico da situação.

O estudo de Kasius mostrou resultados semelhantes em relação à prevalência das patologias indicadas, sendo as imagens classificadas como “normal” na maior parte das vezes, porém a endometrite não foi citada na publicação. (KASIUS, 2011)

Em relação a concordância entre os histeroscopistas experientes os índices gerais foram considerados bons. Quando estratificados de acordo com as respostas indicadas, a concordância pode ser considerada muito boa para os diagnósticos de “Septo” e “Mioma, enquanto para “endometrite” os índices foram os menores entre todos os diagnósticos, sendo considerados apenas moderados de acordo com a classificação de Landis e Koch. Esses resultados corroboram com a hipótese de que a definição diagnóstica histeroscópica para endometrite é mais difícil em relação às outras entidades estudadas.

O estudo de Kasius mostrou uma concordância geral moderada, corroborando com os resultados aqui encontrados. A estratificação dos resultados por diagnóstico não foi levada em consideração pelo estudo, pois haviam diferentes prevalências das patologias a serem diagnosticadas. Isso não ocorreu neste estudo, visto que as prevalências dos vídeos escolhidos para cada entidade eram iguais. (KASIUS, 2011)

Os resultados da análise da concordância intraobservador mostraram índices gerais considerados bons, assim como no estudo publicado por Kasius. (KASIUS, 2011) Quando comparados a si mesmos em dois momentos diferentes houve correspondência total dos diagnósticos nos dois momentos em todas as categorias, exceto “endometrite”, sendo que a concordância total ocorreu mais vezes quando o diagnóstico apontado foi “pólipo”. Novamente esses dados mostram menor chance de os profissionais concordarem (mesmo quando comparados a si mesmos em duas situações diferentes) quando o diagnóstico era endometrite, dando força à hipótese de que esse diagnóstico histeroscópico é mais difícil em relação aos outros achados.

Quando os vídeos foram analisados pelos residentes do 3º ano em Ginecologia e Obstetrícia, a tendência em apontar mais vezes a categoria “Normal” e “Endometrite” em um menor número de vezes se repetiu (assim como ocorreu quando observadores experientes realizaram a avaliação).

A análise interobservador mostrou um índice geral de concordância apenas moderado. A concordância de acordo com o diagnóstico foi moderada ou ruim para todas as categorias, com exceção de “Mioma”, quando a concordância foi boa. Em relação a concordância intraobservador entre os residentes os índices foram bons para a maior parte deles.

O estudo de Gonzalez-Becerra, realizado no México, avaliou a concordância para o diagnóstico histeroscópico de afecções intrauterinas entre residentes e encontrou índices bons, diferentemente do que encontramos no presente estudo. entretanto, é importante salientar que o estudo Mexicano não incluiu apenas pacientes inférteis e que o diagnóstico de endometrite também não foi utilizado nas comparações. (GONZALEZ-BECÉRRRA, 2015)

O estudo de Bourdel comparou a avaliação de hiperplasias do endométrio por histeroscopia entre residentes e profissionais com experiência, mostrando um aumento da sensibilidade do diagnóstico de lesões malignas de acordo com o maior grau de experiência do avaliador. Apesar de o estudo abordar outro aspecto do diagnóstico histeroscópico de patologias uterinas, nossos resultados também mostraram uma substancial melhora dos índices de concordância quando as imagens foram avaliadas por profissionais de maior experiência. (BOURDEL, 2016)

Acreditamos que os resultados mostraram claramente que o diagnóstico de endometrite por histeroscopia nem sempre é lembrado e causa muita controvérsia,

levando a uma concordância menor em relação a situações mais comuns no dia-a-dia do histeroscopista, como miomas, septos e pólipos. O fato de a histeroscopia ser um método operador-dependente também certamente afeta a eficácia diagnóstica do método. Os dados mostram que o diagnóstico de endometrite foi menos lembrado e também onde menos houve concordância entre os profissionais avaliadores. Essa análise leva a crer que a patologia estudada tem diagnóstico histeroscópico mais difícil em relação as outras patologias presentes no estudo.

6.1 LIMITAÇÕES:

Apesar de realizado com uma gama heterogênea de avaliadores o presente estudo ocorreu em apenas uma região, sendo que os resultados podem variar de acordo com o lugar em que os procedimentos são realizados, experiência e atualização dos observadores. Acreditamos que o pequeno número de procedimentos realizados pelos residentes participantes e a falta de atualização científica no assunto afetou os índices de concordância apresentados. Não há estudos publicados na literatura que apontem tal associação. O fato de a histeroscopia ser um método operador-dependente também certamente afeta a eficácia do método.

6.2 PERSPECTIVAS E NOVIDADES:

Visto que outros estudos que avaliaram concordância no diagnóstico histeroscópico de lesões intrauterinas não abordaram a endometrite como possível diagnóstico, procuramos salientar da importância do achado principalmente quando nos referimos ao tratamento de casais inférteis e casos de falha de implantação além da necessidade de que se estabeleça e divulgue critérios diagnósticos mais bem definidos para estes achados.

Na prática, a dificuldade da realização do diagnóstico da endometrite pode levar a realização de novos procedimentos eventualmente desnecessários ou até ao aumento dos casos de falha de implantação embrionária e redução dos níveis de fertilidade das pacientes afetadas.

Além disso, o treinamento dos profissionais e residentes que realizam a histeroscopia, principalmente em relação a pacientes com infertilidade e suas afecções associadas se mostra evidente. A endometrite é uma afecção que compromete a fertilidade, tem diagnóstico de imagem de anatomia patológica difíceis

e precisa ser lembrado dentre as hipóteses diagnósticas dos histeroscopistas, visto que o procedimento pode ser fundamental na difícil definição desta afecção.

Os resultados de concordância entre os residentes foram mais baixos em relação aos profissionais com mais experiência, o que era esperado e corrobora com outros estudos. Entretanto, além dos índices de concordância baixos, o pequeno número de procedimentos realizados e o baixo índice de atualização em relação ao assunto parece ter levado a esses resultados.

Podemos referir que em termos de novos conhecimentos a concordância no diagnóstico histeroscópico de endometrite em pacientes inférteis se mostrou baixa. Esse foi o diagnóstico menos lembrado entre os profissionais histeroscopistas, o que destaca a importância do treinamento com foco no diagnóstico do achado.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

A concordância geral interobservador entre histeroscopistas experientes foi boa. Enquanto a concordância intraobservador foi muito boa para a maior parte dos casos em relação aos médicos residentes, a concordância geral foi moderada na análise interobservador, assim como ocorreu na maior parte dos casos na avaliação intraobservador.

Quando estratificados por diagnóstico a concordância foi moderada ou ruim para a maior parte dos diagnósticos, entre eles o de endometrite, entre os médicos residentes. Quando estratificados os resultados por diagnósticos a concordância foi moderada para endometrite e boa para o restante das patologias, entre os médicos experientes.

Endometrite foi o diagnóstico menos lembrado tanto entre médicos experientes quanto entre médicos residentes. A concordância para endometrite foi menor em relação a todos os outros achados para histeroscopistas titulados. O grau de experiência aumentou os índices de concordância.

Enfatizamos que a endometrite pode afetar a fertilidade e a histeroscopia pode ser a única e valiosa oportunidade de realização deste diagnóstico. Portanto a lembrança da endometrite durante a realização do exame (principalmente em casais inférteis) e a divulgação, treinamento e atualização dos profissionais em relação aos critérios diagnósticos de endometrite na histeroscopia se mostram imprescindíveis.

REFERÊNCIAS

SARDO, Attilio Di Spiezio et al. Chronic Endometritis. In: **Genital Infections and Infertility**. IntechOpen, 2016.

BOURDEL, Nicolas et al. Does experience in hysteroscopy improve accuracy and inter-observer agreement in the management of abnormal uterine bleeding?. **Surgical endoscopy**, v. 30, n. 12, p. 5558-5564, 2016.

CICINELLI, Ettore et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. **Fertility and sterility**, v. 89, n. 3, p. 677-684, 2008.

CICINELLI, Ettore et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 79, n. 1, p. e12782, 2018.

CICINELLI, Ettore et al. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy. **Journal of minimally invasive gynecology**, v. 12, n. 6, p. 514-518, 2005.

CLARK, T. Justin et al. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. **Jama**, v. 288, n. 13, p. 1610-1621, 2002.

CRAVELLO, L. et al. Identification and treatment of endometritis. **Contraception, fertilité, sexualité** (1992), v. 25, n. 7-8, p. 585-586, 1996.

CRAVELLO, L. et al. Results of hysteroscopic myomectomy. **Gynecologie, obstetrique & fertilité**, v. 32, n. 9, p. 825-828, 2004.

DUEHOLM, Margit et al. Reproducibility of evaluation of the uterus by transvaginal sonography, hysterosonographic examination, hysteroscopy and magnetic resonance imaging. **Human Reproduction**, v. 17, n. 1, p. 195-200, 2002.

EL-TOUKHY, Tarek et al. Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilisation failure (TROPHY): a multicentre, randomised controlled trial. **The Lancet**, 2016.

EMERY, Jonathan D. Office-based Gynecologic Surgical Procedures. New York: Springer, 2015.

ESPINOZA, Jimmy; EREZ, Offer; ROMERO, Roberto. Preconceptional antibiotic treatment to prevent preterm birth in women with a previous preterm delivery. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 194, n. 3, p. 630-637, 2006.

FEGHALI, J. et al. Systematic hysteroscopy prior to *in vitro* fertilization. **Gynecologie, obstetrique & fertilité**, v. 31, n. 2, p. 127-131, 2003.

GARUTI, Giancarlo et al. Accuracy of hysteroscopic diagnosis of endometrial hyperplasia: a retrospective study of 323 patients. **Journal of minimally invasive gynecology**, v. 12, n. 3, p. 247-253, 2005.

GONZÁLEZ-BECERRA, Juan Enrique et al. Interobserver diagnostic agreement on digital images of hysteroscopic studies. **Ginecologia y obstetricia de Mexico**, v. 83, n. 07, p. 414-421, 2015.

GRAVETT, Michael G. et al. Intrauterine infection and preterm delivery: evidence for activation of the fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axis. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 182, n. 6, p. 1404-1413, 2000.

GREENWOOD, Steven M.; MORAN, John J. Chronic endometritis: morphologic and clinical observations. **Obstetrics & Gynecology**, v. 58, n. 2, p. 176-184, 1981.

GUO, G. L. et al. Diagnosis value of hysteroscopy for chronic endometritis. **Clin Exp Obstet Gynecol**, v. 40, p. 250-2, 2013.

HINCKLEY, Mary D.; MILKI, Amin A. 1000 office-based hysteroscopies prior to *in vitro* fertilization: feasibility and findings. **Journal-society of laparoendoscopic surgeons**, v. 8, n. 2, p. 103-108, 2004.

KASIUS, J. C. et al. Observer agreement in the evaluation of the uterine cavity by hysteroscopy prior to *in vitro* fertilization. **Human reproduction**, v. 26, n. 4, p. 801-807, 2011.

KIVIAT, Nancy B. et al. Endometrial histopathology in patients with culture-proved upper genital tract infection and laparoscopically diagnosed acute salpingitis. **The American journal of surgical pathology**, v. 14, n. 2, p. 167-175, 1990.

MOLLO, Antonio et al. Hysteroscopic resection of the septum improves the pregnancy rate of women with unexplained infertility: a prospective controlled trial. **Fertility and sterility**, v. 91, n. 6, p. 2628-2631, 2009.

PAAVONEN, Jorma et al. Chlamydial endometritis. **Journal of clinical pathology**, v. 38, n. 7, p. 726-732, 1985.

PALSHETKAR, Nandita; PAI, Hrishikesh; PISAT, Suchita. Role of hysteroscopy prior to assisted reproductive techniques. **Journal of gynecological endoscopy and surgery**, v. 1, n. 1, p. 27, 2009.

PARK, Hyun Jong et al. Chronic endometritis and infertility. **Clinical and experimental reproductive medicine**, v. 43, n. 4, p. 185-192, 2016.

PÉREZ-MEDINA, Tirso et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. **Human Reproduction**, v. 20, n. 6, p. 1632-1635, 2005.

PRITTS, Elizabeth A. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. **Obstetrical & gynecological survey**, v. 56, n. 8, p. 483-491, 2001.

PUNDIR, Jyotsna et al. Hysteroscopy prior to the first IVF cycle: a systematic review and meta-analysis. **Reproductive biomedicine online**, v. 28, n. 2, p. 151-161, 2014.

RAJU, GA Rama et al. Assessment of uterine cavity by hysteroscopy in assisted reproduction programme and its influence on pregnancy outcome. **Archives of gynecology and obstetrics**, v. 274, n. 3, p. 160-164, 2006.

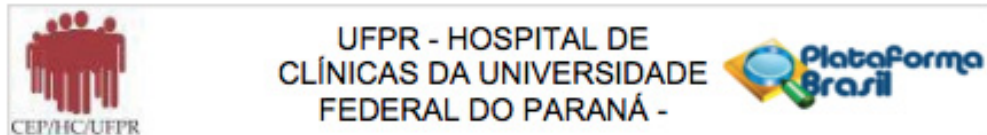
ROMERO, Roberto; MAZOR, Moshe. Infection and preterm labor. **Clinical obstetrics and gynecology**, v. 31, n. 3, p. 553-584, 1988.

SHOKEIR, Tarek A.; SHALAN, Hesham M.; EL-SHAFEI, Mohamed M. Significance of endometrial polyps detected hysteroscopically in eumenorrhic infertile women. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 30, n. 2, p. 84-89, 2004.

SMIT, Janine G. et al. The international agreement study on the diagnosis of the septate uterus at office hysteroscopy in infertile patients. **Fertility and sterility**, v. 99, n. 7, p. 2108-2113. e2, 2013.

SMIT, Janine G. et al. Hysteroscopy before in-vitro fertilisation (inSIGHT): a multicentre, randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 387, n. 10038, p. 2622-2629, 2016.

ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DA CONCORDÂNCIA NO DIAGNÓSTICO HISTEROSCÓPICO DE ENDOMETRITE EM PACIENTES COM INFERTILIDADE

Pesquisador: newton sergio de carvalho

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 61977416.0.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.948.275

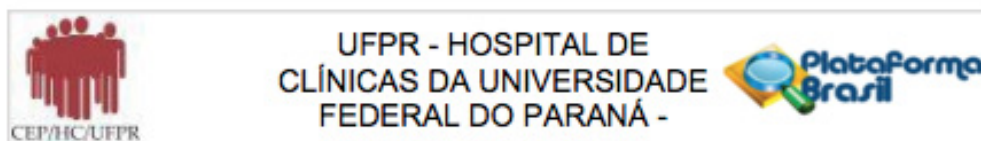
Apresentação do Projeto:

Estudo transversal em que trinta e seis vídeos de histeroscopias de pacientes em que realizaram acompanhamento por infertilidade serão coletados do arquivo pessoal dos pesquisadores. Dez histeroscopistas habilitados e dez residentes do terceiro ano em Ginecologia e Obstetrícia realizarão a análise dos vídeos classificando-os de acordo com as alterações observadas. Com intervalo mínimo de quarenta dias, os mesmos arquivos serão novamente analisados pelos mesmos profissionais, porém os vídeos serão apresentados em ordem distinta e com diferentes códigos. Será analisada a concordância inter e intraobservador no diagnóstico histeroscópico das lesões da cavidade uterina, esses resultados serão comparados entre si e em relação a concordância no diagnóstico de endometrite.

Metodologia Proposta:

Estudo transversal em que serão coletados do arquivo pessoal dos pesquisadores os vídeos e laudos de histeroscopias realizadas durante o período de Julho de 2014 a Setembro de 2016 pelo histeroscopista mais experiente da equipe. Dentre esses arquivos serão incluídos somente os de procedimentos que foram indicados para pacientes em tratamento para infertilidade, sendo a indicação da cirurgia feita por alteração em exame (ultrassonografia ou histerossalpingografia) ou para investigação da infertilidade, de acordo com a

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 1.948.275

historia clínica da paciente. Nestes arquivos não é possível realizar a identificação das pacientes, pois estão classificados apenas por códigos e data do

procedimento. A partir daí será definida a prevalência de endometrite diagnosticada por histeroscopia nestas pacientes. Desses arquivos selecionados, serão incluídos um total de 36 vídeos, sendo 6 com cada um dos seguintes diagnósticos: Normal, Septo, Sinéquia, Mioma, Pólipo e Endometrite. O diagnóstico será baseado no laudo realizado pelo histeroscopista mais experiente da equipe, sendo o mesmo que realizou os procedimentos.

Os vídeos serão editados para que durem entre 10 e 30 segundos e mostrem a maior extensão possível da cavidade uterina, incluindo os óstios tubários quando possível. Dez

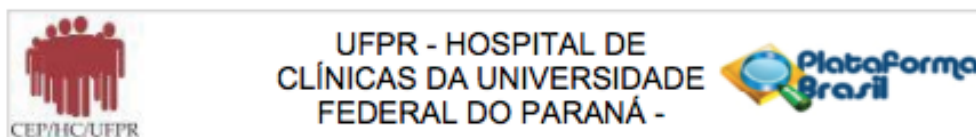
histeroscopistas habilitados, com experiência mínima de 5 anos e 10 residentes do 3o ano em Ginecologia e Obstetrícia realizarão a análise e classificação das imagens de acordo com a presença das seguintes lesões pré definidas: Normal, Septo, Sinéquia, Mioma, Pólipo e Endometrite. A experiência dos observadores será avaliada de acordo com o número de procedimentos já realizados por ele sendo definida de acordo com as seguintes categorias: 0-30 histeroscopias realizadas, 31-100, 101-500 e >500 procedimentos. Os observadores não se encontrarão antes do momento da análise para discutir os critérios diagnósticos, não será possível a identificação das pacientes e os vídeos mostrarão apenas a imagem

da cavidade uterina. Os vídeos serão apresentados em forma de loop (repetição contínua) e os avaliadores não terão tempo definido para classificar a imagem e poderão dar pausa no vídeo no momento em que desejarem. Os médicos que aceitarem responder aos questionários deverão assinar o termo de consentimento livre e esclarecido em anexo. Com intervalo de um mês, os mesmos arquivos serão novamente analisados pelos mesmos profissionais, porém os vídeos serão apresentados em ordem distinta e com diferentes códigos. Os profissionais que farão a análise serão cegados em relação à análise realizada anteriormente. Será avaliada a concordância inter e intraobservador da avaliação da cavidade uterina e no diagnóstico das lesões pré definidas. A concordância na realização do diagnóstico de endometrite será comparada em relação às outras classificações propostas. Os dados coletados serão salvos em tabelas no Excel para posterior análise estatística. A

concordância será avaliada através do Índice de Kappa (k) que varia de 1.0 a -1.0, sendo que valores positivos indicam uma concordância maior que o acaso e valores negativos correspondem a concordância menor que o acaso.

Critério de Inclusão: Serão incluídos um total de 36 vídeos, sendo 6 com cada um dos seguintes diagnósticos: Normal, Septo, Sinéquia, Mioma, Pólipo e Endometrite. O

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 1.948.275

diagnóstico será baseado no laudo realizado pelo histeroscopista mais experiente da equipe, sendo o mesmo que realizou os procedimentos. Os vídeos serão editados para que durem entre 10 e 30 segundos e mostrem a maior extensão possível da cavidade uterina, incluindo os óstios tubários quando possível. Dez histeroscopistas habilitados, com experiência mínima de 5 anos e 10 residentes do 3o ano em Ginecologia e Obstetrícia realizarão a análise e classificação das imagens de acordo com a presença das seguintes lesões pré definidas: Normal, Septo, Sinéquia, Mioma, Pólipo e Endometrite.

Critério de Exclusão:

Vídeos com imagens inadequadas ou que não mostrem as lesões e a cavidade uterina em sua totalidade.

Observadores que não assinarem o TCLE.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a concordância inter e intraobservador da análise da presença de alterações em vídeos de histeroscopias realizadas em pacientes com infertilidade.

Objetivo Secundário:

Definir a prevalência de endometrite comparativamente aos outros diagnósticos em histeroscopias realizadas em pacientes em tratamento para infertilidade. Avaliar o grau de concordância entre os observadores para cada lesão em comparação com a concordância no diagnóstico de endometrite e identificar se o grau de reprodutibilidade do procedimento para alguma das lesões observadas seria menor. Avaliar se o grau de experiência do avaliador influencia a reprodutibilidade dos resultados das histeroscopias

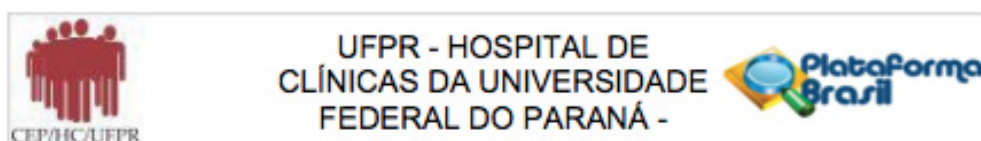
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Atendida a pendência referente a introdução no texto do projeto com relação a existência de risco de perda da confidencialidade dos dados em virtude do manuseio dos prontuários e respectivas providências .

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto para defesa de Mestrado junto ao Departamento de Tocoginecologia da UFPR, devidamente orientado por docente qualificado. Propõe analisar o valor do exame de histeroscopia na avaliação da infertilidade fazendo o estudo da concordância intra e interobservador, com observação de imagens de vídeo de arquivo sem intervenção ou risco de identificação das

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 1.948.275

pacientes. Os examinadores serão selecionados entre profissionais com experiência de vários níveis que concordarem em participar do estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Solicitada e aceita dispensa de TCLE referente às pacientes cujos vídeos em arquivo, não identificáveis, serão estudados por 20 examinadores para os quais será apresentado TCLE com compromisso de confidencialidade. Questionário para coleta de dados da experiência dos profissionais e conclusões quanto aos exames foi apresentado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendências atendidas de forma adequada. Não há novas recomendações.

Considerações Finais a critério do CEP:

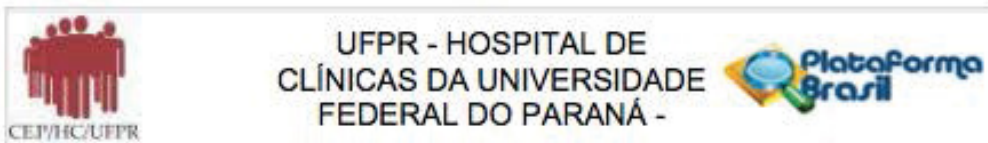
Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_823154.pdf	24/01/2017 19:00:38		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	carta_resposta_a_pendencia_cep.pdf	24/01/2017 19:00:00	Ricardo Ditzel Delle Donne	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_de_pesquisa_mestrado_modificado.docx	24/01/2017 18:57:30	Ricardo Ditzel Delle Donne	Aceito
Outros	Formulario_de_pesquisa.docx	14/11/2016 14:15:08	Ricardo Ditzel Delle Donne	Aceito
Outros	dispensa_do_termo_de_consentimento	14/11/2016	Ricardo Ditzel Delle	Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 1.948.275

Outros	o.pdf	14:13:32	Donne	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_de_consentimento_livre_e_esclarecido.pdf	14/11/2016 14:12:22	Ricardo Ditzel Delle Donne	Aceito
Outros	qualificacao_dos_pesquisadores.pdf	14/11/2016 14:11:06	Ricardo Ditzel Delle Donne	Aceito
Outros	termo_de_responsabilidade_com_a_pesquisa.pdf	14/11/2016 14:10:21	Ricardo Ditzel Delle Donne	Aceito
Outros	declaracao_de_compromisso_dos_pesquisadores.pdf	14/11/2016 14:09:43	Ricardo Ditzel Delle Donne	Aceito
Outros	termo_de_compromisso_para_utilizacao_de_dados_de_arquivos.pdf	14/11/2016 14:09:05	Ricardo Ditzel Delle Donne	Aceito
Outros	declaracao_de_uso_especifico_do_material.pdf	14/11/2016 14:08:16	Ricardo Ditzel Delle Donne	Aceito
Outros	declaracao_de_tomar_publicos_os_resultados.pdf	14/11/2016 14:07:26	Ricardo Ditzel Delle Donne	Aceito
Outros	termo_de_confidencialidade.pdf	14/11/2016 14:06:44	Ricardo Ditzel Delle Donne	Aceito
Outros	concordancia_dos_servicos_envolvidos.pdf	14/11/2016 14:05:51	Ricardo Ditzel Delle Donne	Aceito
Outros	declaracao_do_orientador_do_aluno.pdf	14/11/2016 14:05:19	Ricardo Ditzel Delle Donne	Aceito
Outros	carta_de_encaminhamento_do_pesquisador_ao_cep.pdf	14/11/2016 14:04:40	Ricardo Ditzel Delle Donne	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	14/11/2016 14:02:49	Ricardo Ditzel Delle Donne	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 03 de Março de 2017

Assinado por:
maria cristina sartor
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
UF: PR Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br

ANEXO 2 - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS**EXPERIÊNCIA EM HISTEROSCOPIA:****Grau de formação:**

- Residente do 3º. Ano em Ginecologia e Obstetrícia.
 Título em Endoscopia Ginecológica (Histeroscopia).

Número de procedimentos que já realizou:

- 0-30 31-100 101-500 > 500

Cursos / Congressos / Aperfeiçoamento relacionados à área realizados nos últimos 12 meses:

- 0 1 2 3 4 ou mais

DIAGNÓSTICO DAS IMAGENS DE HISTEROSCOPIAS:**Vídeo 1:**

- Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 2:

- Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 3:

- Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 4:

- Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 5:

- Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 6:

- Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 7:

- Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 8:

- Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 9:

- Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 10:

- Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 11:

- Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 12:

Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 13:

Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 14:

Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 15:

Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 16:

Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 17:

Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 18:

Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 19:

Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 20:

Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 21:

Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 22:

Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 23:

Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 24:

Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 25:

Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 26:

- Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 27:

- Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 28:

- Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 29:

- Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 30:

- Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 31:

- Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 32:

- Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 33:

- Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 34:

- Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 35:

- Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

Vídeo 36:

- Normal Septo Uterino Sinéquias
 Mioma Endometrite Pólipo

ANEXO 3 - ARTIGO ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO (*FERTILITY E STERILITY*)

**ANALYSIS OF THE CONCORDANCE OF THE HYSTEROSCOPIC DIAGNOSIS OF
ENDOMETRITIS COMPARED WITH THOSE OF OTHER CONDITIONS IN WOMEN
WITH INFERTILY**

Capsule

Experienced assessors showed good agreement for the findings, but concordance for "endometritis" was only moderate. The same was true of resident doctors.

Abstract

Objective: To evaluate the inter and intraobserver agreement of the analysis of the presence of intrauterine alterations in comparison to the diagnosis of endometritis in videos of hysteroscopies performed in patients with infertility. **Material and Method:** We selected 36 videos of hysteroscopies performed in infertile patients, with 6 different possible diagnoses. The videos were analyzed for hysteroscopic diagnoses of intrauterine lesions at two different times by 10 specimen specialists in gynecological endoscopy and by 10 resident physicians of the 3rd year in Gynecology in Obstetrics. The interobserver and intraobserver agreement was calculated from the most common diagnosis of lesions in comparison to the diagnosis of chronic endometritis. The statistical method to evaluate the results was the kappa index

. **Results:** The interobserver agreement index among experienced hysteroscopists was $k = 0.654$ ($p < 0.001$). Among the residents, $k = 0.428$ ($p < 0.001$). Among the experienced physicians the agreement for the diagnosis of endometritis ($k = 0.425$) was lower in relation to all other possible diagnoses. The intraobserver agreement indices varied between $k = 0.597$ and $k = 0.963$. **Conclusion:** Experienced assessors showed good agreement for the findings, but concordance for "endometritis" was only moderate. The same was true of residents... The results of concordance among the residents were lower than the professionals with more experience.

Keywords

Chronic endometritis; Hysteroscopy; Infertility; Embryonic implantation failures; Agreement; Interobserver; Intraobserver; Kappa.

Introduction

Hysteroscopy is an important tool for the diagnosis and treatment of uterine cavity pathologies (EMERY, 2015). During the investigation of infertility, uterine cavity assessment is essential because both endometrial receptivity and embryo quality are determining factors for embryo implantation. Hysteroscopy is the gold standard exam in the detection of uterine cavity abnormalities, and it also allows for their treatment at the same time. (KASIUS, 2011)

Abnormalities in the uterine cavity may lead to or aggravate infertility. For example, polyps may be detrimental due to their location, association with endometriosis, or aromatase production. Fibroids that invade the cavity may reduce the vascular supply and hinder embryo implantation. Also, the septa, being relatively avascular, make embryo implantation difficult. In addition to these, synechiae, endometritis, cervical canal stenosis, and cervicitis are also associated with infertility. (PALSHEKTAR, 2009)

According to the study by Cicinelli, chronic endometritis is a prevalent pathology depending on the study population, varying from 0.8% to 20% (2008) and reaching up to 72% in patients with a history of genital infections (1985). It is a chronic inflammation of the endometrial tissue that in most cases does not lead to the appearance of symptoms or in a smaller proportion of cases, leads to mild forms of pelvic pain, abnormal uterine bleeding, dyspareunia, and leucorrhea. (1995)

Studies have demonstrated the association between endometritis and the reduction of both natural and *in vitro* fertility rates (FEGHALI, 2003), as well as increased rates of abortion and preterm labor (GRAVETT, 2000; ROMERO, 2003).

On the other hand, other studies have shown evidence that the treatment of endometritis with cycles of antibiotic therapy improved embryo implantation rates in patients with infertility (PARK, 2016, CICINELLI, 2018).

The diagnosis of endometritis is complicated due to its mostly asymptomatic presentation. However, the histological analysis of the endometrial tissue suspected of chronic inflammation shows signs such as stroma superficial edema, increased stromal density, and pleomorphic stromal infiltrate with lymphocytes and plasma cells (CICINELLI, 2008). Hysteroscopy has proven of great value in the diagnosis of chronic endometritis, reaching an accuracy of 93%. Some clinical signs observed during the hysteroscopic examination are considered pathognomonic: thinning, edema,

hyperemia of the endometrium, and micro-polyps (<1 mm in size) floating in the cavity. (CICINELLI, 2005)

Because hysteroscopy is an observer-dependent exam, the outcome for identifying lesions may vary, and this is especially true in cases with subtle signs. Therefore, physicians need to suspect the diagnosis and have a clear understanding of its hysteroscopic signs. Studies have assessed hysteroscopists' consistency in the diagnoses of uterine lesions such as polyps, synechia, or fibroids, but no studies have evaluated the reproducibility of hysteroscopic findings for the diagnoses of endometritis in patients with infertility. Additionally, studies are needed to find the rate of endometritis cases that present other concurrent uterine lesions.

This study was designed to evaluate interobserver and intraobserver agreement on the detection of alterations in hysteroscopic videos performed in patients with infertility. We compared the examiners' agreement for each lesion with the predefined finding and determined the years of examiners' experience to observe if that impacted their responses.

Material and methods

This was a cross-sectional study with videos and hysteroscopy reports collected during the period from July 2014 to September 2016 in a single service by a single professional. The procedures indicated for the treatment of infertility were included, and the patients' identities were kept confidential. We analyzed a total of 36 videos, six of them with each of the most prevalent diagnoses in population: endometritis, normal, septum, synechia, myoma, and polyp.

The diagnoses of all lesions were based on the hysteroscopists report and the anatomopathological results of the surgical specimens. Endometritis compatible images required the following findings: endometrial edema and hyperemia, endometrial hemorrhagic points, and micro-polyps. To avoid biases regarding endometritis as the focus of the study, we included videos of other conditions to compare the reproducibility of the diagnosis of these lesions in relation to that of endometritis. The other diagnoses chosen for comparison are those that are most commonly submitted for hysteroscopy in patients with infertility, according to the literature.

The videos were edited and presented with the same format and screen size to all isolated examiners in a calm and uninterrupted environment.

Ten hysteroscopists qualified in gynecological endoscopy and 10 resident physicians from the third year in Gynecology and Obstetrics at the Hospital de Clínicas of the Federal University of Paraná UFPR analyzed and classified the images according to the presence of the following predefined findings: endometritis, normal, septum, myoma, polyp, or unclassifiable. In cases where two or more reviewers defined the same image as unclassifiable, we excluded the video from the study analysis.

The observers' experiences were evaluated according to the number of procedures carried out in their career, and their informed consent was signed before the start of the study. The research ethics committee of the Clinical Hospital of the Federal University of Paraná approved the study on March 03, 2017 (approval number 1,948,275). The examiners were blinded to the patients' histories and did not meet each other until the moment of the analysis. The videos were presented in a loop, and the evaluators had no set times to sort the images and were allowed to pause the video at any time. The 10 physicians experienced in hysteroscopy reported a minimum experience of 31 procedures, with the maximum number being reported as >500. Most of the physicians reported having performed around 100 hysteroscopies. The 10 residents who participated in the study had completed more than half of the program and reported having attended between 0 and 30 hysteroscopies during their lives.

Considering all evaluations (both experienced and inexperienced), three of the 36 videos were rated more than once as "unclassifiable" by two or more evaluators. Therefore, we excluded these three videos for statistical analyses. After one month, the same professionals analyzed the same videos again, following the same methodology, but the videos were presented in a different order and with different randomly generated codes. The professionals who did the analysis were blinded to the previous results. We evaluated interobserver and intraobserver agreement of the uterine cavity evaluation and the diagnosis of endometritis in relation to the same predefined findings.

We collected data in tables in Excel for later statistical analysis. The concordance was assessed using the Kappa (k) index, which ranged from 1.0 to -1.0,

with positive values indicating agreement greater than chance and negative values corresponding to agreement lower than chance. For the interpretation of the Kappa values, we used the Landis and Koch classification, where $k < 0$ denotes a poor agreement, k between 0 and 0.2 a poor agreement index, k between 0.2 and 0.4 weak agreement, k between 0.4 and 0.6 moderate agreement, k between 0.6 and 0.8 good agreement, and k between 0.8 and 1 excellent agreement.

Results

The results of the interobserver analysis carried out by the experienced hysteroscopists demonstrated a varied distribution among the diagnoses indicated. The most frequently reported diagnosis was the “normal” classification. The least remembered alternative was “endometritis.” Half of the reviewers identified endometritis in two videos, and one identified endometritis in only one of 33 videos.

The interobserver agreement evaluation among the experienced evaluators showed a general good agreement index with $k = 0.654$ ($p < 0.001$). When we stratified the results according to the possible response categories, we found good concordance for the diagnoses of “septum” ($k = 0.737$), “myoma” ($k = 0.721$), “synechia” ($k = 0.677$), “polyp” ($k = 0.654$), and “normal” ($k = 0.611$). However, the concordance for the diagnosis of “endometritis” was only moderate ($k = 0.425$). The differences were significant for all diagnoses (Table 1).

Table 1: Consistency indices (Kappa) of the interobserver analysis for 10 experienced examiners between their two evaluations stratified by diagnosis. The analysis of intraobserver agreement among experienced hysteroscopists showed a very good agreement for six evaluators, good concordance for three of them, and moderate concordance in one case. None of the evaluators showed a total agreement between the two evaluations for all videos.

	Regular	Septum	Synechia	Myoma	Endometritis	Polypus
Kappa da category	0.611	0.737	0.667	0.721	0.425	0.654
P-kappa value of the category	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Break of 95% confidence of kappa category	sup: 0,662 inf: 0,56	sup: 0,788 inf: 0,686	sup: 0,718 inf: 0,616	sup: 0,772 inf: 0,67	sup: 0,476 inf: 0,374	sup: 0,705 inf: 0,603

However, when we stratified the results according to the findings, at least one examiner totally agreed with herself in the two evaluations when the findings were “normal,” “septum,” “synechia,” “myoma,” or “polyp.” For the category “endometritis” no examiner showed total agreement between the two readings. Total agreement occurred more often for the category “polyp” than for the other categories. Regarding the interobserver evaluation performed by the resident physicians, the distribution of the frequencies of findings in their responses showed a trend for greater recall for the “normal” category, and one of the evaluators classified 12 of the 33 videos as “normal”. Despite only six was defined as “normal” at the time of the selection of the videos.

The overall agreement index among resident physicians was moderate with $k = 0.428$ ($p < 0.001$). With results stratified according to the finding categories, the intraobserver agreement between the residents was good for eight evaluators and very good for two of them, with k varying between 0.631 and 0.852 (with an exception for the “myoma” finding) ($p < 0.001$).

Discussion

We included a heterogeneous sample of examiners, with some having more experience or knowledge than others. We believe that our group of examiners represents the population of hysteroscopists and residents in general, but we found no published studies for comparison.

The interobserver analysis among the titled professionals greatly varied according to the predefined findings. The most common finding was that of “normal” cavity, whereas the least common finding by the examiners was that of “endometritis.”

Our results support the hypothesis that endometritis is often not considered by the professionals who perform hysteroscopies in patients with infertility, and this may lead to several undiagnosed cases. A study by Kasius et al. (2011) showed similar results in relation to the prevalence of the indicated pathologies, with images being classified as “normal” in most cases, but endometritis was not mentioned in the publication.

The agreement between experienced hysteroscopists was good. When stratified according to the predefined responses, the agreement was very good for the findings of “septum” and “myoma,” whereas it was moderate for “endometritis” (the Kappa indices were the lowest among all the categories), according to the Landis and Koch classification.

These results support the hypothesis that the hysteroscopic diagnostic criteria for endometritis are more difficult to detect than those for the other entities studied. The study by Kasius et al. showed a moderate general agreement, similarly to our results. However, they did not stratify the results because of different prevalences of the pathologies to be diagnosed. In this study, we chose equivalent prevalences of the pathologies in the videos (6 videos of each possible diagnosis). The results of our intraobserver agreement analysis showed general indices considered to be good, as in the study published by Kasius et al.

When the findings of the examiners were compared to our previous findings, we found that the total correspondence of the responses for all categories studied, except for “endometritis,” and the total agreements occurred more often for the finding of “polyps.” Moreover, these data show a lower chance of professionals agreeing (even

with themselves) when the diagnosis was endometritis, suggesting that in comparison with other findings, this hysteroscopic diagnosis is more difficult.

When the videos were analyzed by third year residents in Gynecology and Obstetrics, the tendency to point to the “normal” category more often and to “endometritis” in fewer cases was repeated. The interobserver analysis showed a moderate overall agreement index. The concordance according to the predefined finding was moderate or poor for all categories, except for “myoma,” where the agreement was good.

Regarding the intraobserver agreement among residents, the indices were good for most of them. A study by González-becerra et al. (2015) evaluated the agreement for the hysteroscopic diagnosis of intrauterine affections (miomas, synechias, septum, polyps) among residents and found good indices, which were different from what we found in our study. However, the Mexican study included patients other than only those with infertility, and they did not include endometritis cases in their comparisons.

Bourdel et al. (2016) compared the evaluation of endometrial hyperplasia by hysteroscopy between residents and experienced professionals, showing an increased sensitivity for the correct diagnosis with more examiner experience. Although the study addressed different aspects of the hysteroscopic diagnosis of uterine pathologies, our results also showed a substantial improvement in agreement indices when the images were evaluated by more experienced professionals.

Our results clearly show that the endometritis diagnosis by hysteroscopy is not always considered and generates controversy, leading to less concordance among hysteroscopists. Moreover, the fact that hysteroscopy is an operator-dependent method certainly affects the overall efficacy of the method.

Our data showed that the diagnosis of endometritis was less considered, and its diagnosis less agreed upon by professional examiners. This suggests that compared with other pathologies in the study, this pathology is harder to diagnose. We believe that the small number of procedures performed by the participating residents and the lack of scientific literacy on the subject affected the agreement indices. We are not aware of publications of studies on that association. We sought to emphasize the importance of endometritis, especially when referring to the treatment of couples with

infertility and cases of implantation failure, besides the need to establish more clear criteria for these findings.

In practice, the complexity of the diagnosis of endometritis may lead to new or possibly unnecessary procedures or to an increase in cases of embryonic implantation failure and the reduction of fertility levels of the affected patients. In addition, the lack of training of professionals and residents performing hysteroscopy is evident. Endometritis is a condition that compromises fertility, has a difficult anathomopathological diagnosis, and must be suspected among the diagnostic hypotheses by hysteroscopists because the procedure may be fundamental for the identification of the condition.

Conclusion

Although some diagnostic criteria for endometritis have been established, we found that it was the least considered diagnosis in the evaluation of hysteroscopic images of patients with infertility. In addition, experienced evaluators showed good overall agreement for the findings presented, but when stratified according to the predefined findings, the concordance for “endometritis” was only moderate. The same was true of the residents who evaluated the images.

Even in the results of the intraobserver evaluation, the evaluators agreed less often with themselves on the two evaluations when the diagnosis was that of endometritis. The concordance results among residents were lower than those among professionals with more experience, as expected and corroborated by other studies.

Acknowledgments

We emphasize that endometritis can affect fertility, and hysteroscopy may provide the only opportunity for its diagnosis. Therefore, medical practitioners should be aware of the possibility of endometritis during their examinations (especially in couples with infertility), and the hysteroscopic diagnostic criteria need to be widely known by the medical profession

