

JOÃO BORTOLETTI FILHO<sup>1</sup>

LUCIANO MARCONDES

MACHADO NARDOZZA<sup>2</sup>

EDWARD ARAUJO JÚNIOR<sup>3</sup>

LÍLIAM CRISTINE RÔLO<sup>4</sup>

PAULO MARTIN NOWAK<sup>1</sup>

ANTONIO FERNANDES MORON<sup>5</sup>

# Volume do embrião estimado pela ultra-sonografia tridimensional entre a sétima e a décima semana de gestação

*Embryo volume estimated by three-dimensional ultrasonography at seven to ten weeks of pregnancy*

## Artigos originais

### Palavras-chave

Estruturas embrionárias  
Comprimento cabeça-cóccix  
Valores de referência  
Primeiro trimestre da gravidez  
Imagem tridimensional

### Keywords

Embryonic structures  
Crown-rump length  
Reference values  
Pregnancy trimester first  
Imaging, three-dimensional

## Resumo

**OBJETIVO:** avaliar a evolução do volume do embrião (VE) entre a sétima e a décima semana de gestação por meio da ultra-sonografia tridimensional. **MÉTODOS:** realizou-se um estudo de corte transversal com 63 gestantes normais entre a sétima e a décima semana. Os exames ultra-sonográficos foram realizados por meio de um transdutor endocavitário volumétrico. Para o cálculo do VE, utilizou-se o método VOCAL (Virtual Organ Computer-aided Analysis) com ângulo de rotação de 12°, com delimitação de 15 planos seqüenciais. Para o VE foram calculadas médias, medianas, desvios padrão e valores máximo e mínimo em todas as idades gestacionais. Para se avaliar a correlação entre o VE e o comprimento cabeça-nádega (CCN) foi criado gráfico de dispersão, sendo o ajuste realizado pelo coeficiente de determinação ( $R^2$ ). Para se determinarem intervalos de referência do VE em função do CCN, utilizou-se a seguinte fórmula: percentil =  $VE + K$  versus dp, com  $K=1,96$ . **RESULTADOS:** o CCN variou de 9,0 a 39,7 mm, com média de 23,9 mm ( $\pm 7,9$  mm), enquanto o VE variou de 0,1 a 7,6  $cm^3$ , com média de 2,7  $cm^3$  ( $\pm 3,2$   $cm^3$ ). O VE foi altamente correlacionado com o CCN, sendo que o melhor ajuste foi obtido com regressão quadrática ( $VE=0,165 - 0,055 \times CCN + 0,005 \times CCN^2$ ;  $R^2=0,853$ ). O VE médio variou de 0,1 (-0,3 a 0,5  $cm^3$ ) a 6,7  $cm^3$  (3,8 a 9,7  $cm^3$ ) no intervalo de 9 a 40 mm do CCN. Neste intervalo o VE aumentou 67 vezes, enquanto o CCN aumentou apenas 4,4 vezes. **CONCLUSÕES:** o VE é um parâmetro mais sensível que o CCN para avaliar o crescimento embrionário entre a sétima e a décima semana de gestação.

## Abstract

**PURPOSE:** to evaluate the embryo's volume (EV) between the seventh and the tenth gestational week, through tridimensional ultrasonography. **METHODS:** a transversal study with 63 normal pregnant women between the seventh and the tenth gestational week. The ultrasonographical exams have been performed with a volumetric abdominal transducer. Virtual Organ Computer-aided Analysis (VOCAL) has been used to calculate EV, with a rotation angle of 12° and a delimitation of 15 sequential slides. The average, median, standard deviation and maximum and minimum values have been calculated for the EV in all the gestational ages. A dispersion graphic has been drawn to assess the correlation between EV and the craniogluteal length (CGL), the adjustment being done by the determination coefficient ( $R^2$ ). To determine EV's reference intervals as a function of the CGL, the following formula was used: percentile =  $EV + K$  versus SD, with  $K=1.96$ . **RESULTS:** CGL has varied from 9.0 to 39.7 mm, with an average of 23.9 mm ( $\pm 7.9$  mm), while EV has varied from 0.1 to 7.6  $cm^3$ , with an average of 2.7  $cm^3$  ( $\pm 3.2$   $cm^3$ ). EV was highly correlated to CGL, the best adjustment being obtained with quadratic regression ( $EV=0.2-0.055$  versus  $CGL+0.005$  versus  $CGL^2$ ;  $R^2=0.8$ ). The average EV has varied from 0.1 (-0.3 to 0.5  $cm^3$ ) to 6.7  $cm^3$  (3.8 to 9.7  $cm^3$ ) within the interval of 9 to 40 mm of CGL. EV has increased 67 times in this interval, while CGL, only 4.4 times. **CONCLUSIONS:** EV is a more sensitive parameter than CGL to evaluate embryo growth between the seventh and the tenth week of gestation.

### Correspondência:

Edward Araujo Júnior  
Rua Carlos Weber, 950, apto. 113 – Visage – Vila Leopoldina  
CEP 05303-000 – São Paulo/SP  
Fone: (11) 3294-3220/Fax: (11) 3294-3220  
E-mail: araujojed@terra.com.br

### Recebido

11/6/08

### Aceito com modificações

3/10/08

Setor de Ultra-sonografia Tridimensional do Departamento de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>1</sup> Pós-graduando do Departamento de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Professor Adjunto e Chefe da Disciplina de Medicina Fetal do Departamento de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Professor Afiliado do Departamento de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>4</sup> Mestre pelo Departamento de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>5</sup> Professor Titular do Departamento de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

## Introdução

O período embrionário é crítico para o desenvolvimento humano, pois todos os sistemas orgânicos são formados nesta fase<sup>1</sup>. O entendimento do desenvolvimento normal da gestação inicial e a observação deste processo permitem-nos monitorar efetivamente a gestação de primeiro trimestre e reconhecer sinais precoces de gestações anormais<sup>2</sup>. Tradicionalmente, a medida do comprimento cabeça-nádega (CCN) por meio da ultra-sonografia bidimensional tem sido o método mais acurado para determinação da idade gestacional<sup>3</sup> e, em alguns casos para o diagnóstico precoce de restrição do crescimento em fetos com anomalias cromossômicas<sup>4</sup>.

O advento da ultra-sonografia tridimensional (US3D) possibilitou uma aferição volumétrica mais acurada de objetos com formatos irregulares<sup>5</sup>. Em relação à aferição do volume do embrião (VE), os estudos publicados utilizaram tanto o software EchoPac3D<sup>6</sup> quanto o VOCAL (Virtual Organ Computer-aided Analysis)<sup>7-9</sup>. O método VOCAL apresenta como vantagem a possibilidade de modificação do contorno em cada plano, o que permite que pequenos ajustes sejam realizados, de forma a tornar a aferição volumétrica mais acurada<sup>10</sup>.

A determinação do VE parece ser um método mais preciso do que o CCN, para a detecção precoce de restrição do crescimento no primeiro trimestre de gestação. Em recente estudo, o volume fetal entre a 7<sup>a</sup> e a 12<sup>a</sup> semana de gestação aumentou 35 vezes, ao contrário do CCN, que aumentou apenas 4,5 vezes<sup>7</sup>. A mensuração do volume da cabeça e do tronco se mostrou um método mais acurado que o CCN para a detecção precoce de restrição do crescimento em fetos com cromossomopatias<sup>11</sup>.

O objetivo deste estudo é avaliar a evolução do VE entre a sétima e a décima semanas de gestação, como base para futuros estudos em gestações com risco aumentado para restrição precoce do crescimento.

## Métodos

Realizou-se um estudo do tipo corte transversal, entre novembro de 2005 e março de 2007, com 63 gestantes entre a sétima e a décima semana de gestação. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM) sob o n. 1492/06, sendo que as pacientes que concordaram com a participação voluntária assinaram o termo de consentimento.

Todas as pacientes foram selecionadas no setor de pré-natal de baixo risco do Departamento de Obstetrícia da UNIFESP-EPM, sendo estas oriundas do Sistema Único de Saúde do município e da região metropolitana de São Paulo. Os critérios de inclusão foram os seguintes: gestação única com embrião vivo e idade gestacional determinada pela data

da última menstruação e confirmada por ultra-sonografia realizada até a décima semana utilizando como parâmetro o CCN. Os critérios de exclusão foram: gestantes portadoras de doenças crônicas (*diabetes mellitus*, hipertensão arterial e colagenoses), tabagistas e usuárias de drogas ilícitas na atual gestação e sangramento vaginal na atual gestação.

Todos os exames foram realizados no setor de US3D do Departamento de Obstetrícia da UNIFESP-EPM, sendo estes realizados por apenas dois examinadores com experiência em US3D em Obstetrícia. As análises off-line para a mensuração do VE foram realizadas por apenas um examinador utilizando o software SonoView Pro versão 1.03 (Medison, Seoul, Korea). Todas as pacientes foram avaliadas uma única vez (corte transversal), sendo os exames realizados em dois aparelhos da marca Medison (SA-8000LIVE e Accuvix XQ) equipados com transdutores endocavitários volumétricos e multifrequenciais.

Inicialmente, realizou-se uma avaliação bidimensional em tempo real de forma a se medir o CCN, o diâmetro médio do saco gestacional (média aritmética dos três maiores diâmetros) e avaliar a frequência cardíaca embrionária. Em seguida, ativou-se a tecla 3D, aparecendo a janela (BOX) tridimensional. Utilizou-se um ângulo de abertura de 30° e velocidade de varredura normal, diminuindo os artefatos de transmissão em decorrência da movimentação embrionária. O BOX foi posicionado de forma a englobar apenas o embrião (ROI – região de interesse). Após a varredura tridimensional, a imagem foi apresentada na tela na forma de três planos ortogonais: axial, sagital e coronal. Selecionou-se como referencial o plano sagital, sendo este magnificado em 50%. Em seguida, a imagem do embrião foi deslocada para o centro do plano e rodada em torno do eixo “y” de forma que o embrião se dispusesse verticalmente. Em seqüência, ativou-se a tecla VOCAL com ângulo de 12° e modo de delimitação manual dos planos. Os calibradores de medida foram posicionados nos pólos do embrião e após a delimitação de 15 planos seqüenciais, o aparelho fornecia a imagem reconstruída da estrutura com o seu volume em cm<sup>3</sup>.

Os dados foram armazenados em planilha do programa Excel (Microsoft, USA) e analisados por meio de um programa estatístico SPSS for Windows versão 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Para o CCN e o VE foram calculadas médias, medianas, desvios padrão (dp) e valores máximo e mínimo para a idade materna. Para se avaliar a correlação entre o VE e o CCN, foi criado diagrama de dispersão, sendo o ajuste da equação determinado pelo coeficiente de determinação (R<sup>2</sup>). Para a determinação de intervalos de referência do VE em função do CCN, utilizou-se o método proposto por Royston e Wright<sup>12</sup>. Este método consiste em se ajustar um modelo de regressão para as medidas do VE considerando o CCN como variável independente. Em seguida, ajusta-se um modelo para os

dp segundo o CCN, considerando-se como resposta os resíduos absolutos do modelo anterior. A partir do VE e dp ajustados para cada valor de CCN, calculam-se os percentis de acordo com a fórmula: percentil=VE + K versus dp. Para se obterem os intervalos de referência de 95%, calculam-se os percentis 2,5 e 97,5 em que o valor de K=1,96. Em todas as análises, utilizou-se nível de significância (p) de 0,05.

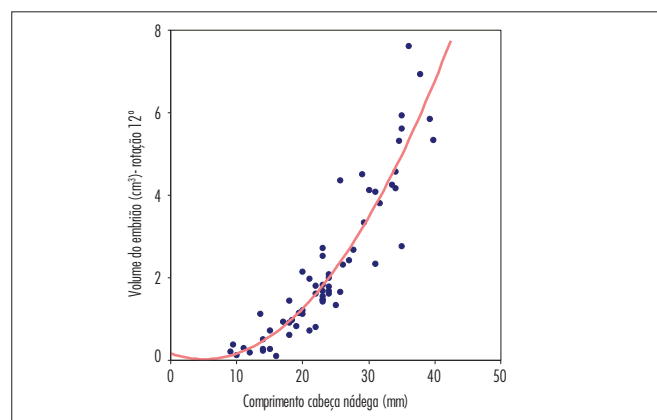
## Resultados

Foram selecionadas 63 gestantes entre a sétima e a décima semana, sendo que todas preencheram os critérios de inclusão, não sendo excluídas gestantes que inicialmente foram incluídas. A idade materna variou de 20 a 41 anos, com média de 30,1 anos ( $\pm 5,8$  anos). O número de gestações variou de um a nove, com média de 2,3 gestações ( $\pm 1,7$  gestação). A idade gestacional variou de sete a dez semanas, com média de 8,7 semanas ( $\pm$  uma semana). O CCN variou de 9,0 a 39,7 mm, com média de 23,9 mm ( $\pm 7,9$  mm). O VE variou de 0,1 a 7,6 cm<sup>3</sup>, com média 2,70 cm<sup>3</sup> ( $\pm 1,7$ ). O VE médio variou de 0,4 ( $\pm 0,3$  cm<sup>3</sup>) a 4,9 cm<sup>3</sup> ( $\pm 1,5$  cm<sup>3</sup>) entre a sétima e a décima semana. A Tabela 1 mostra a média, mediana, dp e valores máximo e mínimo do VE em cada idade gestacional avaliada. O VE mostrou-se altamente correlacionado com o CCN, sendo que o melhor ajuste foi uma regressão quadrática ( $R^2=0,853$ ). A equação que melhor expressa esta correlação é a seguinte:

**Tabela 1 - Médias, medianas, desvios padrão e valores máximos e mínimos para o volume do embrião entre a sétima e a décima semana de gestação**

	IG	n	Média	dp	Mediana	Mínimo	Máximo
Volume do embrião (cm <sup>3</sup> )	7	10	0,4	0,3	0,3	0,1	1,1
	8	17	1,1	0,5	1,0	0,1	2,1
	9	22	2,3	1,0	1,9	1,3	4,5
	10	14	4,9	1,5	4,9	2,3	7,6

IG=idade gestacional; n=número de gestantes em cada idade gestacional; dp=desvio padrão.



**Figura 1 - Gráfico de dispersão do volume do embrião em função do comprimento cabeça-nádega, com o ajuste da regressão quadrática (linha vermelha).**

$VE=0,2-0,055$  versus  $CCN+0,005$  versus  $CCN^2$ . A Figura 1 mostra o gráfico de dispersão do VE em função do CCN. Observa-se a forte correlação entre ambos, com a maioria dos pontos próximos à diagonal do gráfico.

A Figura 2 mostra o gráfico de ajuste da regressão quadrática incluindo os valores de referência do VE entre os percentis 2,5 e 97,5. Observou-se nesta figura que a maioria dos pontos se dispuseram em torno da média. A Tabela 2 mostra os valores médios esperados, com os respectivos limites inferior e superior do VE entre 9 e 40 mm de CCN. Observou-se que a média do VE variou de 0,1 (-0,3 a 0,5 cm<sup>3</sup>) a 6,7 cm<sup>3</sup> (3,8 a 9,7 cm<sup>3</sup>) nesse intervalo do CCN, ou seja, houve um aumento de 67 vezes do VE, enquanto que o CCN aumentou apenas 4,4 vezes.

**Tabela 2 - Volumes médios do embrião com os respectivos limites inferior e superior em função do comprimento cabeça-nádega**

CCN (mm)	Volume esperado do embrião (cm <sup>3</sup> )	Intervalo de referência	
		Limite inferior	Limite superior
9	0,1	-0,3	0,5
10	0,2	-0,3	0,6
11	0,2	-0,2	0,7
12	0,3	-0,2	0,7
13	0,4	-0,1	0,9
14	0,5	0	1,0
15	0,6	0	1,1
16	0,7	0,1	1,3
17	0,8	0,2	1,4
18	0,9	0,3	1,6
19	1,1	0,3	1,8
20	1,3	0,4	2,1
21	1,4	0,5	2,3
22	1,6	0,7	2,5
23	1,8	0,8	2,8
24	2,0	0,9	3,1
25	2,2	1,0	3,4
26	2,4	1,2	3,7
27	2,7	1,3	4,0
28	2,9	1,5	4,4
29	3,2	1,6	4,7
30	3,4	1,8	5,1
31	3,7	2,0	5,5
32	4,0	2,1	5,9
33	4,3	2,3	6,3
34	4,6	2,5	6,8
35	5,0	2,7	7,2
36	5,3	2,9	7,7
37	5,6	3,1	8,2
38	6,0	3,3	8,7
39	6,4	3,5	9,2
40	6,7	3,8	9,7

CCN=comprimento cabeça-nádega.

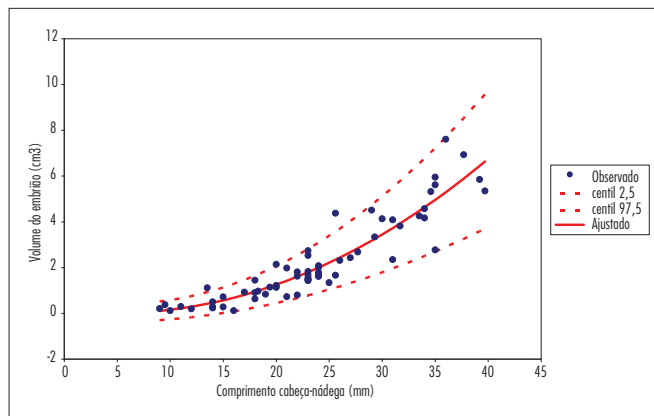


Figura 2 - Gráfico da regressão quadrática incluindo os intervalos de referência 2,5 e 97,5 entre 9 e 45 mm do comprimento cabeça-nádega.

## Discussão

O advento dos transdutores endocavitários de alta frequência permitiu a obtenção de imagens detalhadas das estruturas embrionárias<sup>13</sup>. O advento da US3D permitiu uma melhor avaliação das estruturas superficiais de embriões e fetos jovens nos modos de renderização<sup>14</sup> e multiplanar<sup>15</sup>. Os transdutores volumétricos endocavitários permitem uma avaliação em superfície pormenorizada do desenvolvimento do embrião<sup>16</sup>.

A primeira descrição de reconstrução tridimensional de embriões humanos foi publicada no final da década passada<sup>17</sup>. Utilizou-se um transdutor endocavitário volumétrico de 7,5 MHz para a aquisição dos volumes, sendo o processamento realizado com o software EchoPAC-3D. Para a reconstrução tridimensional das estruturas embrionárias, as imagens foram segmentadas pela delimitação manual de múltiplos planos bidimensionais paralelos. A partir destes contornos, poliedros foram criados para definir a superfície e o volume das estruturas. Concluiu-se que aquele sistema é capaz de reconstruir estruturas com menos de 10 mm, permitindo monitorizar o desenvolvimento embrionário.

Neste estudo, optamos pelo uso do software VOCAL que, diferentemente do EchoPAC-3D, está disponível em diversos aparelhos de US3D. Os métodos VOCAL e multiplanar se mostraram concordantes na avaliação volumétrica de objetos com medidas e formas diferentes<sup>18</sup>; além do mais, recentemente nosso grupo comprovou que ambas as técnicas, VOCAL com rotação de 12 e 30° e multiplanar com intervalo de 1,0 mm, se mostraram concordantes quanto à medida volumétrica da placenta entre a sétima e a décima semana<sup>19</sup>. Além disso, o método VOCAL mostrou-se uma técnica reproduzível para a avaliação do volume do tronco e da cabeça fetal entre a 11ª semana e 13 semanas e seis dias<sup>8</sup>. A opção pela técnica VOCAL se deveu ao fato de ser uma técnica mais rápida e

menos dependente do operador que a multiplanar e, com condições de ser aplicada à prática clínica. Em relação ao ângulo de rotação, optamos pela rotação em 12° com delimitação de 15 planos consecutivos, apesar de a maioria das publicações utilizar rotação em 30° com delimitação de seis planos<sup>7,8,11</sup>. O software presente em nossos aparelhos de US3D (SonoView Pro) permite a rotação pelo método VOCAL em apenas 12, 18 e 30°. A opção por 12° se deveu ao maior número de planos a serem delimitados, de forma a aumentar a acurácia da medida. Na avaliação do volume do endométrio<sup>20</sup>, os volumes médios obtidos com rotação em 30° e pelo método multiplanar foram significativamente menores que os obtidos pelas rotações em 6 e 15°. Recentemente, o método VOCAL com rotação em 15°, com delimitação de 12 planos consecutivos, foi utilizado para a determinação volumétrica da cabeça e do tronco de fetos únicos e gemelares provenientes de fertilização *in vitro*<sup>9</sup>.

Neste estudo, foi incluída a medida do volume dos membros juntamente com a cabeça e o tronco, pois após a décima semana torna-se muito difícil a delimitação adequada dos membros fetais. Além do mais, o método VOCAL permite o cálculo de apenas um volume por vez, tornando desnecessária a segmentação do corpo. Em estudo realizado com o *software* EchoPac3D, os autores segmentaram o corpo fetal (cabeça, tronco e membros) de 44 fetos entre 7 e 12 semanas e observaram que entre a sétima e a décima semana o volume dos membros aumentou apenas de 5 a 8% como proporção do corpo inteiro<sup>6</sup>. Em estudos realizados entre a 11ª semana e 13 semanas e seis dias, os autores avaliaram apenas o volume da cabeça e do tronco fetais pelo método VOCAL, pois neste período gestacional os membros estão cruzados e as mãos frequentemente estão em contato com a face, o que poderia tornar a medida volumétrica menos reproduzível<sup>8,11</sup>.

Neste estudo, observamos uma forte correlação entre o VE e o CCN, sendo esta do tipo exponencial. Esta mesma correlação foi obtida por Aviram et al.<sup>7</sup>, os quais utilizaram o método VOCAL com rotação em 30°, e por Blaas et al.<sup>6</sup>, que utilizaram o EchoPac3D. Recentemente, comprovou-se também correlação exponencial entre os volumes da cabeça e do tronco fetais, obtidos pelo método VOCAL com rotação em 15° e, o CCN tanto para fetos únicos quanto gemelares concebidos por fertilização *in vitro*<sup>9</sup>.

Na comparação das médias do VE, observou-se que os valores obtidos neste estudo (0,4 cm<sup>3</sup> na sétima semana e 4,9 cm<sup>3</sup> na décima semana) se aproximaram muito de outro estudo que utilizou a mesma técnica volumétrica (0,4 mL na sétima semana e 4,6 mL na décima semana). Entretanto, em comparação ao estudo que utilizou o *software* EchoPac3D, as medidas foram superestimadas<sup>6</sup>. A explicação para isso pode ser que no presente estudo foi realizada a mensuração do volume dos membros juntamente

com o do corpo, pois o método VOCAL não permite o cálculo volumétrico preciso por segmentos (cabeça, tronco e membros), diferentemente do EchoPac3D.

Neste estudo, optou-se por determinar intervalos de referência para o VE em função do CCN, pois este é o principal parâmetro para se avaliar a idade gestacional e o crescimento embrionário no primeiro trimestre. Esta correlação foi avaliada em todos os estudos sobre volumetria do embrião/fetos jovens, de forma a pesquisar se o VE é um parâmetro mais sensível que o CCN para o diagnóstico de distúrbios precoces do crescimento no primeiro trimestre<sup>6-9</sup>.

Neste estudo, o CCN variou de 9,0 a 40 mm (aumento de 4,4 vezes), enquanto que no mesmo período o VE variou de 0,1 a 6,7 cm<sup>3</sup> (aumento de 67 vezes), comprovando ser o VE um parâmetro mais sensível que o CCN para o diagnóstico precoce de distúrbios do crescimento

no primeiro trimestre de gestação. Em estudo realizado por Aviram et al.<sup>7</sup>, no período entre a 7<sup>a</sup> e a 12<sup>a</sup> semanas, enquanto o CCN aumentou 4,5 vezes o VE aumentou 35 vezes. Em estudo realizado em fetos com 11 a 13 semanas e seis dias, com a mesma técnica utilizada no presente estudo, o volume da cabeça e do tronco aumentou cinco a seis vezes, enquanto o CCN apenas dobrou o seu valor<sup>8</sup>. Tal resultado mostra que o VE é um parâmetro promissor na avaliação do desenvolvimento do embrião no primeiro trimestre, podendo futuramente ser aplicado na prática clínica em gestações com risco aumentado de resultados adversos, como a restrição do crescimento intra-uterino ou cromossomopatias.

A maior sensibilidade do VE em relação ao CCN para avaliar o crescimento embrionário determinada neste estudo necessita ser comprovada em estudos futuros com maiores casuísticas.

## Referências

- Harkness LM, Rodger M, Baird DT. Morphological and molecular characteristics of living human fetuses between Carnegie stages 7 and 23: ultrasound scanning and direct measurements. *Hum Reprod Update*. 1997;3(1):25-33.
- Jurkovic D, Gruboeck K, Campbell S. Ultrasound features of normal early pregnancy development. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1995;7(6):493-504.
- Hadlock FP, Shah YP, Kanon DJ, Lindsey JV. Fetal crown-rump length: reevaluation of relation to menstrual age (5-18 weeks) with high-resolution real-time US. *Radiology*. 1992;182(2):501-5.
- Kuhn P, Brizot ML, Pandya PP, Snijders RJ, Nicolaides KH. Crown-rump length in chromosomally abnormal fetuses at 10 to 13 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(1 Pt 1):32-5.
- Riccabona M, Nelson TR, Pretorius DH. Three-dimensional ultrasound: accuracy of distance and volume measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;7(6):429-34.
- Blaas HG, Taipale P, Torp H, Eik-Nes SH. Three-dimensional ultrasound volume calculations of human embryos and young fetuses: a study on the volumetry of compound structures and its reproducibility. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27(6):640-6.
- Aviram R, Shpan DK, Markovitch O, Fishman A, Tepper R. Three-dimensional first trimester fetal volumetry: comparison with crown rump length. *Early Hum Dev*. 2004;80(1):1-5.
- Falcon O, Peralta CF, Cavoretto P, Faiola S, Nicolaides KH. Fetal trunk and head volume measured by three-dimensional ultrasound at 11+0 to 13+6 weeks of gestation in chromosomally normal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26(3):263-6.
- Martins WP, Ferriani RA, Nastro CO, Filho FM. First trimester fetal volume and crown-rump length: comparison between singletons and twins conceived by in vitro fertilization. *Ultrasound Med Biol*. 2008;34(9):1360-4.
- Peralta CF, Cavoretto P, Csapo B, Falcon O, Nicolaides KH. Lung and heart volumes by three-dimensional ultrasound in normal fetuses at 12-32 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27(2):128-33.
- Falcon O, Peralta CF, Cavoretto P, Auer M, Nicolaides KH. Fetal trunk and head volume in chromosomally abnormal fetuses at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26(5):517-20.
- Royston P, Wright EM. How to construct 'normal ranges' for fetal variables. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998;11(1):30-8.
- Timor-Tritsch IE, Farine D, Rosen MG. A close look at early embryonic development with the high-frequency transvaginal transducer. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;159(3):676-81.
- Hata T, Aoki S, Manabe A, Hata K, Miyazaki K. Three-dimensional ultrasonography in the first trimester of human pregnancy. *Hum Reprod*. 1997;12(8):1800-4.
- Hull AD, James G, Salerno CC, Nelson T, Pretorius DH. Three-dimensional ultrasonography and assessment of the first-trimester fetus. *J Ultrasound Med*. 2001;20(4):287-93.
- Zanforlin Filho SM, Araujo Júnior E, Guimarães Filho HA, Pires CR, Nardoza LM, Moron AF. Sonoembryology by three-dimensional ultrasonography: pictorial essay. *Arch Gynecol Obstet*. 2007;276(2):197-200.
- Blaas HG, Eik-Nes SH, Berg S, Torp H. In-vivo three-dimensional ultrasound reconstructions of embryos and early fetuses. *Lancet*. 1998;352(9135):1182-6.
- Raine-Fenning NJ, Clewes JS, Kendall NR, Bunkheila AK, Campbell BK, Johnson IR. The interobserver reliability and validity of volume calculation from three-dimensional ultrasound datasets in the in vitro setting. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(3):283-91.
- Nowak PM, Nardoza LM, Araujo Júnior E, Rolo LC, Moron AF. Comparison of placental volume in early pregnancy using multiplanar and VOCAL methods. *Placenta*. 2008;29(3):241-5.
- Raine-Fenning N, Campbell B, Collier J, Brincat M, Johnson I. The reproducibility of endometrial volume acquisition and measurement with the VOCAL-imaging program. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;19(1):69-75.