

Flávio Nunes Sivini



**UFPE**

Doppler das Artérias e Veias Uterinas e Ovarianas na Fase  
Lútea do Ciclo Menstrual em Portadoras de Esquistossomose  
Mansônica na forma Hepatoesplênica.

Recife  
2008

Flávio Nunes Sivini



Doppler das Artérias e Veias Uterinas e Ovarianas na Fase  
Lútea do Ciclo Menstrual em Portadoras de Esquistossomose  
Mansônica na forma Hepatoesplênica.

Tese apresentada ao Colegiado do Programa de  
Pós-Graduação em Cirurgia do Centro de Ciências  
Da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco,  
como parte dos requisitos para obtenção do título de  
Doutor em Cirurgia

Orientador  
Prof. Dr. Carlos Teixeira Brandt  
Prof. Titular de Cirurgia Pediátrica do  
Departamento de Cirurgia, CCS-UFPE

Recife  
2008

# **UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**

## **REITOR**

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

## **VICE-REITOR**

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

## **PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

## **CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

### **DIRETOR**

Prof. José Thadeu Pinheiro

## **HOSPITAL DAS CLÍNICAS**

### **DIRETOR SUPERINTENDENTE**

Prof. George da Silva Telles

## **DEPARTAMENTO DE CIRURGIA**

### **CHEFE**

Prof. Marcelo Salazar da Veiga Pessoa

## **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA NÍVEL MESTRADO E DOUTORADO**

### **COORDENADOR**

Prof. Carlos Teixeira Brandt

### **VICE-COORDENADOR**

Prof. José Lamartine de Andrade Aguiar

### **CORPO DOCENTE**

Prof. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

Prof. Carlos Teixeira Brandt

Prof. Cláudio Moura Lacerda de Melo

Prof. Edmundo Machado Ferraz

Prof. Fernando Ribeiro de Moraes Neto

Prof. Frederico Teixeira Brandt

Prof. José Lamartine de Andrade Aguiar

Prof. Salvador Vilar Correia Lima

Prof. Sílvio Caldas Neto

# DEDICATÓRIA

**DEDICO**  
cada página desta tese, cada pensamento,  
ao meu muito amado neto,  
Eduardo Luís

# AGRADECIMENTOS

Ao professor Doutor Carlos Teixeira Brandt, pela incansável dedicação ao curso de pós-graduação em cirurgia, aos alunos que o compõem, a Faculdade de Medicina, e, particularmente, por ter acreditado na minha capacidade de enfrentar esse grande desafio que é uma tese de doutorado.

Ao professor Hélio Lima Ferreira Fernandes Costa, pelo grande apoio e por ter me proporcionado o tempo requerido para uma dedicação maior à elaboração desta pesquisa.

Ao professor Arinaldo Vasconcelos de Alencar, grande companheiro de jornada no doutorado, grande estimulador do conhecimento, pesquisador incansável e grande exemplo a ser seguido.

Ao professor Cícero Ferreira Fernandes Costa, fonte perene de inspiração. Despertou em mim o interesse pela pesquisa, dando um sentido maior a minha vida acadêmica.

A professora Ana Lúcia Coutinho Domingues, que facilitou o acesso as pacientes esquistossomóticas que a procuravam para serem submetidas à ultra-sonografia do abdome superior. Muitas vezes participávamos do exame com explicações inerentes ao diagnóstico.

Ao professor Olimpio de Moraes, que acreditou e se prontificou a ser o orientador externo da pesquisa, mas sempre assoberbado de trabalho foi poupado por mim e, particularmente, pelo professor Brandt, que assumiu todos os espaços.

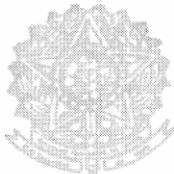
# EM ESPECIAL

A minha querida mulher, Virginia, companheira inseparável. Quantas vezes disputávamos o mesmo computador, ela dedicando-se ao seu mestrado em lingüística, eu ao meu doutorado, apesar de termos um outro computador à disposição.

Ao amigo Djalma Belo, grande responsável pela parte operacional do estudo, realizando todos os exames ultra-sonográficos. Consultório lotado, sempre arranjava tempo para atender as nossas pacientes e ainda tentava me ensinar, “sem muita paciência”, alguns princípios básicos do exame.

Agora, ao amigo Carlos Teixeira Brandt, que do alto de sua cobertura, na Avenida Boa Viagem, me recebia nos fins de semana para orientar este trabalho, que sem a sua ajuda jamais sairia do simples projeto.

Aos meus queridos filhos, Fabrício e Flávio razão da minha existência. Moldaram a minha vida.



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA  
PROGRAMA DE PÓS-PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA  
**AVALIAÇÃO DE TESE**

DATA: 30/12/2008 - 8:00 HORAS - LOCAL: AUDITÓRIO MURILO LA GRECA  
— CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UFPE.

MEMBROS DA COMISSÃO EXAMINADORA:

PROFESSORES: FERNANDO RIBEIRO DE MORAES NETO, SÁLVIO FREIRE, JOSEMBERG MARINS CAMPOS, AURÉLIO MOLINA DA COSTA E CLÁUDIO BARROS LEAL RIBEIRO.

CANDIDATO: **FLÁVIO NUNES SIVINI**

TÍTULO DA TESE:

“DOPPLER DAS ARTÉRIAS E VEIAS UTERINAS E OVARIANAS NA FASE LÚTEA DO CICLO MENSTRUAL EM PORTADORAS DE ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA NA FORMA HEPATOESPLÊNICA”.

CONCEITO EMITIDO PELOS PROFESSORES:

Pres.- SÁLVIO FREIRE

CONCEITO Aprovado

2- FERNANDO RIBEIRO DE MORAES NETO

CONCEITO Aprovado

3- JOSEMBERG MARINS CAMPOS

CONCEITO APROVADO

4- AURÉLIO MOLINA DA COSTA

CONCEITO Aprovado

5- CLÁUDIO BARROS LEAL RIBEIRO

CONCEITO Aprovado

Sivini, Flávio Nunes

Doppler das artérias e veias uterinas e ovarianas na fase lútea do ciclo menstrual em portadoras de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica / Flávio Nunes Sivini. – Recife : O Autor, 2008.

xiv+ 127 folhas : Il.; fig. e tab.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Cirurgia, 2008.

Inclui bibliografia e anexos.

1. *Ginecologia e obstetícia.* 2. Ultra-sonografia transvaginal. 3. Doppler colorido. 4. Esquistossomose hepatoesplênica. \*5. Vascularização ovariana. I. Título.

618.071  
618.07543

CDU (2.ed.)  
CDD (22.ed.)

UFPE  
CCS2008-145

# SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas.....	X
Lista de tabelas.....	XI
Lista de figuras.....	XII
Resumo.....	XIII
Abstract.....	XIV
1. Introdução.....	01
1.1 Objetivos.....	05
1.1.1 Geral.....	05
1.1.2 Específicos.....	05
2. Literatura.....	06
2.1 A esquistossomose.....	07
2.2 A esquistossomose genital.....	13
2.3 O endométrio.....	18
2.4 Os sintomas que caracterizam o ciclo ovulatório.....	22
2.5 O corpo lúteo.....	23
2.6 A ultra-sonografia transvaginal.....	25
2.7 A ultra-sonografia com Doppler colorido (ecodoppler).....	28
2.8 A vascularização arterial da pelve.....	34

2.9 A drenagem venosa normal da pelve.....	35
2.10 Varizes e síndrome de congestão pélvica.....	39
2.11 A veia porta.....	45
3. Material e Métodos.....	47
3.1 Local do estudo.....	48
3.2 tipo de estudo.....	48
3.3 Seleção da amostra.....	48
3.3.1 Critérios de inclusão.....	49
3.3.2 Critérios de exclusão.....	49
3.4 Procedimentos.....	50
3.4.1 Procedimentos técnicos.....	50
3.4.2 Variáveis analisadas com a ultra-sonografia e a dopplerfluxometria.....	51
3.5 Procedimentos analíticos.....	53
3.6 Procedimentos éticos.....	53
4. Resultados.....	54
5. Discussão.....	61
5.1 Aspectos relacionados à epidemiologia da esquistossomose.....	63
5.2 Aspectos relacionados às repercussões da hipertensão porta no aparelho genital feminino.....	68
5.2.1 Aspectos relacionados à função reprodutora e a caracterização da ovulação.....	66
5.3 Aspectos relacionados ao local do estudo.....	73

5.4 Aspectos relacionados aos critérios de inclusão e exclusão.....	73
5.5 Aspectos relacionados aos procedimentos técnicos.....	74
5.5.1 Aspectos relacionados à ultra-sonografia transvaginal com Doppler....	74
5.5.2 Aspectos relacionados à ultra-sonografia abdominal.....	77
5.6 Aspectos relacionados à amostra. Seleção, tamanho e características.....	78
5.7 Aspectos relacionados aos resultados.....	80
6. Conclusão.....	85
7. Sugestões.....	87
8. Referências.....	90
9. Anexos.....	118

# LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AOD	artéria ovariana direita
AOE	artéria ovariana esquerda
CCS	Centro de Ciências da Saúde
CISAM	Centro de Saúde Amaury Medeiros
CL	corpo lúteo
EHE	esquistossomose hepatoesplênica
EMHE	esquistossomose mansônica hepatoesplênica
HC	Hospital das Clínicas
IP	índice de pulsatilidade
IR	índice de resistência
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
UST	ultra-sonografia transvaginal
VOD	veia ovariana direita
VOE	veia ovariana esquerda

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Médias dos índices de resistência das artérias ovariana direita e Esquerda.....	60
Tabela 2 Médias dos índices de resistência das artérias uterina direita e esquerda.....	61
Tabela 3 Médias dos calibres das veias ovariana direita e esquerda.....	62
Tabela 4 Médias dos calibres das veias uterina direita e esquerda.....	63
Tabela 5 Médias dos índices de resistência arterial na periferia do corpo lúteo e nos ovários contra-laterais.....	64
Tabela 6 Médias dos calibres das veias ovarianas e uterinas do lado esquerdo versus lado direito.....	65

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Zona da Mata de Pernambuco (região onde há uma prevalência importante de esquistossomose).....	9
Figura 2 Ovo de <i>S. mansoni</i> com espinho (esporão) característico.....	12
Figura 3 Endométrio secretor. Paciente do grupo I (operada).....	23
Figura 4 Índice de Resistência (Pourcelot).....	32
Figura 5 Índice de resistência na periferia do corpo lúteo .....	34
Figura 6 Artéria uterina e ovariana.....	38
Figura 7 Plexo venoso uterino e vaginal.....	40
Figura 8 Varizes pélvicas.....	43
Figura 9 Veias arcuadas dilatadas cruzando o miométrio.....	47

## RESUMO

A fim de avaliar a repercussão da hipertensão porta nos índices de resistência arterial e na drenagem venosa ovariana e uterina, foram estudadas vinte portadoras de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica submetidas à esplenectomia e ligadura da veia gástrica esquerda (grupo I) e um grupo similar de pacientes não submetidas à cirurgia (grupo II). Os parâmetros foram comparados com vinte voluntárias sadias (grupo III). Todos os grupos foram submetidos a um exame ultra-sonográfico transvaginal com Doppler colorido pelo mesmo observador, no 22º dia do ciclo menstrual (fase lútea média). O índice de resistência de Pourcelot foi usado como referencia ( $RI=S-D/S$ ). Não houve diferença significativa no que diz respeito às médias dos índices de resistência arterial ovariano entre os grupos. A média dos índices de resistência da artéria uterina direita foi significativamente maior no grupo II. Observou-se também uma tendência, no que diz respeito à artéria uterina esquerda. As médias dos calibres das veias ovarianas foram significativamente maiores nos grupos com a doença esquistossomótica (operadas ou não) quando comparadas com o controle. As pacientes operadas (grupo I) tiveram as médias dos calibres das veias uterinas significativamente maiores do que os outros grupos. Índices de resistência arterial significativamente mais baixos foram observados na periferia do corpo lúteo, quando comparados com as artérias ovarianas contra laterais. A média dos calibres das veias ovarianas foi significativamente maior no lado esquerdo do grupo II. Os resultados mostram que a irrigação arterial ovariana de portadoras de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica é similar quando comparada com o grupo sadio. A hipertensão portal em portadoras de doença esquistossomótica na forma hepatoesplênica não altera o fenômeno natural do aumento de fluxo sanguíneo arterial no ovário onde ocorre a ovulação. A drenagem venosa ovariana é feita com maior dificuldade nas pacientes esquistossomóticas quando comparada com o controle. A estase venosa é significativamente maior nos ovários do lado esquerdo no grupo II. Na irrigação arterial uterina, os índices de resistência são significativamente mais altos no grupo II. Existe maior estase venosa uterina no grupo I, quando comparada com os outros grupos.

Descritores: Ultra-sonografia transvaginal; Doppler colorido; Esquistossomose hepatoesplênica; Vascularização ovariana; corpo lúteo; Índice de resistência.

## ABSTRACT

In order to evaluate the repercussion of the portal hypertension on ovarian and uterine arterial resistance indexes (RIs) and venous drainage, twenty patients suffering from hepatosplenic *S. mansoni* disease who underwent splenectomy and ligation of the left gastric vein (group I) and a twenty-two similar group of patients who had not undergone surgery were studied (group II). A twenty healthy volunteers had the parameters compared (group III). All of them underwent to a transvaginal color Doppler ultrasonographic examination performed by the same observer on menstrual cycle day 22 (midluteal phase). The Pourcelot resistance index was used as reference ( $RI = S-D/S$ ). There was no significant difference concerning to ovarian arterial RI means among the three groups. Right uterine artery RIs mean was significantly greater in the group II. It was observed a trend concerning to the left uterine artery too. Ovarian vein caliber averages were significantly greater in the group of *Schistosomiasis mansoni* disease (operated or not) when compared with control. Operated patients (group I) had the uterine vein caliber means significantly greater than the other groups. Significantly lower Arterial RIs were seen on the periphery of the corpus luteum compared with contralateral ovarian arteries. Left ovarian vein calibers average was significantly greater in the group II. Outcomes show that ovarian arterial irrigation from patient bearers of mansonic schistosomiasis in its hepatosplenic form is similar when compared with healthy group. Portal hypertension in hepatosplenic *S. mansoni* disease patients does not alter the natural phenomenon of blood artery flow increased in the ovary where the ovulation occurred. Ovarian venous drainage is done with more difficulty in the schistosomiasis patients when compared with control. Venous stasis is significantly greater in the left side ovaries of group II. Uterus arterial irrigation resistance indexes show significantly greater in group II. A greater uterus venous stasis is observed in group I when compared with the other ones.

Keywords: Transvaginal ultrasonography; Colour Doppler; Hepatosplenic schistosomiasis; Ovarian vascularization; Corpus luteum; Resistance index

*Vós trabalhais para acompanhar o  
ritmo da terra, e da alma da terra.  
Porque ser indolente é tornar-se  
um estranho às estações e afastar-se  
do cortejo da vida, que avança com  
majestade e orgulhosa submissão  
rumo ao infinito.*

(Gibran Kalil Gibran)

INTRODUÇÃO

Desde os primórdios da civilização, a espécie humana convive com a infecção pelo trematódeo *Schistosoma mansoni*, agente causal da esquistossomose<sup>1</sup>. Endêmica no mundo<sup>2</sup> persiste como um problema médico-social no Nordeste do Brasil<sup>3-7</sup>. Em Pernambuco, apresenta-se com grande importância epidemiológica evidenciada pelo número de óbitos e pelo número de pacientes internados na sua rede hospitalar<sup>5-7</sup>.

As manifestações genitais das infecções pelo *Schistosoma mansoni* têm sido negligenciadas como uma entidade patológica, em um período no qual considerável progresso tem sido alcançado no diagnóstico e manuseio de outras complicações da doença como a fibrose hepática. O conhecimento da fisiopatologia e patologia, especialmente dos órgãos genitais internos, é apenas rudimentar, ferramentas simples e acessíveis para o diagnóstico não estão disponíveis, estudos epidemiológicos de base comunitária nunca foram feitos e a história natural das lesões genitais não é bem conhecida, sendo necessários estudos controlados<sup>8</sup>. Nos casos graves observa-se infertilidade, abortamento, restrição do crescimento intra-uterino, trabalho de parto pré-termo e prematuridade<sup>9-13</sup>.

Uma das conseqüências hemodinâmicas da Hipertensão porta, devido à fibrose periportal esquistossomótica, consiste no aparecimento do fluxo reverso ou hepatofugal, levando à recanalização de veias e desvios porto-sistêmicos entre as tributárias do sistema porta e a circulação venosa sistêmica. Entre essas comunicações, destacam-se aquelas com a veia renal e a veia cava inferior, fazendo com que ocorra um aumento da resistência à drenagem venosa das veias gonadais para a veia renal esquerda e cava inferior<sup>14-16</sup>.

Há uma maior freqüência de varizes ovarianas em pacientes com esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica quando comparadas a um grupo controle sem essa doença<sup>17</sup>. A varicocele ovariana pode acarretar alterações funcionais das trompas e da função endócrina e exócrina ovariana<sup>18</sup>. A congestão e conseqüentemente a estase venosa do plexo

pampiniforme pode provocar alteração da secreção ovariana<sup>19</sup>. O refluxo, nessas circunstâncias, está presente predominantemente no lado esquerdo, mas o efeito pode se estender para o ovário contra lateral por causa das anastomoses uterinas e ovarianas<sup>18</sup>.

Existem evidências experimentais e clínicas para uma relação causal entre esquistossomose genital e diminuição da fertilidade<sup>9-11,13,20-22</sup>.

Se a reação granulomatosa desenvolve-se próximo ao hilo ovariano, obstrução hilar e aderências paraovarianas podem ser responsáveis pela anovulação<sup>23</sup>. Ovários de ratos infectados com *S. mansoni* e examinados histopatologicamente e histoquimicamente mostraram alteração estrutural. Não foram encontrados ovos, vermes ou granulomas, sugerindo um possível mecanismo imunológico produzindo tais mudanças. Sugere-se a presença de imunocomplexos nesses achados<sup>24</sup>.

Ovos, larvas ou depósitos de imunocomplexos antígeno-anticorpo do *Schistosoma* podem ser encontrados em praticamente qualquer órgão ou tecido do organismo<sup>25-30</sup>. Localizações insólitas são encontradas frequentemente na forma hepatoesplênica desta parasitose<sup>28</sup>. As lesões repercutem na hemodinâmica da circulação venosa portal, arterial pulmonar e venosa sistêmica<sup>31-33</sup>.

A redução no fluxo das artérias uterinas e ovarianas pode associar-se à infertilidade. Índices de resistência significativamente mais baixos foram observados nas artérias uterinas, ovarianas, arcuadas, radiais e espirais na fase média luteal do ciclo menstrual em pacientes que ovulam<sup>34-37</sup>.

Consegue-se uma imagem de alta resolução, fácil reprodutividade e rápida, na avaliação hemodinâmica dos vasos pélvicos femininos com o Doppler. Em virtude de sua alta sensibilidade, especificidade e acurácia, a ultra-sonografia transvaginal com Doppler colorido é a imagem de escolha, no procedimento diagnóstico<sup>37,38</sup>.

A inexistência de estudos a respeito de prováveis repercussões hemodinâmicas a nível ovariano e uterino em portadoras de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica, na fase lútea do ciclo menstrual, motivou a presente pesquisa.

## 1.1 Objetivos

### 1.1.1 Geral

Avaliar, usando dopplerfluxometria colorida, o fluxo sanguíneo das artérias e veias do útero e ovários, na fase lútea do ciclo menstrual, em portadoras de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica.

### 1.1.2 Específicos

- Comparar as médias dos índices de resistência das artérias uterinas e ovarianas (na periferia do corpo lúteo, quando ele estiver presente) no grupo de esquistossomóticas operadas com o grupo controle.
- Comparar as médias dos índices de resistência das artérias uterinas e ovarianas (na periferia do corpo lúteo, quando ele estiver presente) no grupo de esquistossomóticas não-operadas com o grupo controle.
- Comparar o calibre das veias uterinas e ovarianas nos três grupos (operadas, não-operadas e controle)
- Observar nos grupos estudados a presença ou não de varizes pélvicas e sua associação com uma maior frequência de anovulação.
- Comparar as médias dos índices de resistência arterial ovariano na periferia do corpo lúteo, quando ele estiver presente, com as médias de resistência arterial nos ovários contra-laterais.
- Comparar as médias dos calibres das veias ovarianas e uterinas do lado esquerdo com as do lado oposto.

*É melhor tentar e falhar, que se preocupar e ver a vida  
passar. É melhor tentar, ainda em vão,  
que se sentar fazendo nada até o final.  
Eu prefiro na chuva caminhar, que em dias tristes  
em casa me esconder.  
Prefiro ser feliz, embora louco,  
que em conformidade viver.*

(Martin Luther King)

LITERATURA

## 2.1 A esquistossomose

Apesar de sua atual baixa morbidade no Brasil, esta parasitose continua a constituir importante problema de saúde pública, tendo em vista seu potencial de expansão. Observa-se ampliação de sua área de transmissão, com o surgimento de focos de esquistossomose em áreas antes consideradas indenes. Nos últimos anos, tem-se relatado a urbanização da doença, com surgimento de casos autóctones nas regiões periurbanas das grandes cidades brasileiras<sup>1,4,7,39</sup>.

A esquistossomose é uma doença parasitária debilitante, afetando milhões de pessoas em vários países<sup>2,40,41</sup>. Ocupa o segundo lugar em prevalência, próximo a malária. As conseqüências econômicas e de saúde pública são significantes, especialmente, naqueles países que se encontram em fase de desenvolvimento. Desenvolvimento econômico e melhora nos padrões de vida nessas regiões endêmicas dependem da eliminação ou erradicação dessa doença. Embora tenha sido proposta atenção no que diz respeito ao seu controle por agências internacionais, nacionais e privadas, efetivo, absoluto e permanentes resultados não têm sido alcançados. Faz-se necessário a aplicação de métodos eficazes para controle, em conjunção com quimioterápicos ou o desenvolvimento de vacinas<sup>41,42</sup>.

Das espécies que infectam o homem, apenas o *S. mansoni* é encontrado no Brasil, em virtude da presença do seu mais eficiente hospedeiro intermediário, o planorbídeo do gênero *Biomphalaria glabrata*<sup>7,29,43-45</sup>. Estima-se que exista entre 4 a 6 milhões de pessoas infectadas pelo *Schistosoma mansoni* no Brasil<sup>46</sup>.

Dados estatísticos demonstram que a endemia se mantém preferencialmente nos estados de Alagoas, Pernambuco, Sergipe, Bahia e Minas Gerais. Em Pernambuco, concentra-

se na Zona da Mata, de prevalência crônica, principalmente nos municípios de Timbaúba, Nazaré da Mata e Rio Formoso<sup>7,29,43-45</sup>. Figura 1.



Figura 1. Zona da Mata de Pernambuco

Mais recentemente vem ocorrendo casos de infecção aguda, também no litoral, em virtude da presença da *B. glabrata* e a falta de saneamento básico<sup>7,29,43-45</sup>.

As cercárias existentes em águas contaminadas penetram na pele, conjuntivas ou mucosas e assim inicia-se o contágio. Transformam-se em esquistossômulos e por via sangüínea ou linfática chegam ao coração e pulmões, e definitivamente, alojam-se no sistema porta<sup>7,45,47</sup>. O esquistossoma é platelminto (do grego, verme plano), da classe Trematoda (do grego, perfurado com ventosas oral e ventral). Caracterizam-se pelo dimorfismo sexual (macho tem menor comprimento e é mais robusto que a fêmea), pela presença de ventosas (que possibilitam fixação à parede dos vasos) e por serem digenéticos (necessitam de hospedeiros definitivos e intermediários para completar seu ciclo vital)<sup>48</sup>.

O *S. mansoni* produz no sistema venoso portal e no sistema arterial pulmonar lesões que vão repercutir nesses sistemas<sup>49,50</sup>. Na fase crônica da doença, a impactação dos ovos do parasito carreados para a pequena circulação vai produzir lesões granulomatosas arteriais, parenquimatosas e alveolares. A diminuição do leito vascular pela embolização, arterite, arteriolite, formação de granulomas intra-arteriais e parenquimatosas pode levar a um aumento pressórico no sistema arterial pulmonar, com repercussões posteriores para o coração direito, constituindo o “cor pulmonale”<sup>25,50-52</sup>. No entanto, a avaliação cardiológica em um grupo de trinta jovens portadores de esquistossomose hepatoesplênica, previamente tratados clínica e cirurgicamente, em seguimento pós-operatório médio de cinco anos, não confirmou alterações cardíacas significantes resultantes de possível comprometimento pulmonar pelo *S. mansoni*. Provavelmente, houve regressão das lesões pulmonares devido aos tratamentos clínico e cirúrgico instituídos precocemente<sup>53</sup>.

A esquistossomose mansônica é uma das doenças hepáticas crônicas a qual se acompanha de maiores esplenomegalias. Esse aumento de volume do baço, de início, é causado por hiperplasia retículo-endotelial devido à estimulação antigênica e, posteriormente, concomitante ao aparecimento da fibrose hepática e da hipertensão porta ocorre congestão venosa (fase fibrocongestiva). Tem sido mostrado que são necessários de 5 a 15 anos, a partir do início da infestação, para que essa forma se manifeste; e de 3 a 5 anos para a progressão da forma intestinal para a forma hepato-esplênica<sup>54</sup>. A fibrose hepática representa o fenômeno essencial na doença crônica do fígado. Como em outros órgãos parenquimatosos, a fibrose é nociva e sua prevenção e remoção é a meta de qualquer terapia racional da doença hepática, ainda que nem sempre possível<sup>55</sup>. O acúmulo de tecido conectivo no fígado determina alteração estrutural e funcional. A reação inflamatória dos ramos intra-hepáticos da veia porta determina fibrose dos espaços porta, descrita por Symmers (1904) como em haste de cachimbo (clay pipe stem fibrosis). Essa fibrose causa retração da cápsula de Glisson, que proporciona o aspecto pseudonodular da superfície hepática, e distúrbios da circulação, que culminam com a instalação da hipertensão portal<sup>52</sup>.

A resposta do hospedeiro aos antígenos do verme adulto é o ponto básico que determina o desenvolvimento tanto da resistência quanto à gravidade da doença<sup>56</sup>. Para Abouel-Nour<sup>40</sup>, entretanto, a patologia dessa infecção parasitária está associada com uma demorada reação de sensibilidade ao ovo do parasito e a seus produtos. A patogenia relaciona-se principalmente com ovos vivos que detêm um forte poder antigênico e determinam a formação de granulomas e também pela existência de imunocomplexos, resultando em reação inflamatória e fibrose, com posterior diminuição de calibres de vasos intra-hepáticos e aumento da pressão porta<sup>44,45</sup>. Figura 2.



**Figura 2.** Ovo de *S. mansoni* com espinho (esporão) lateral característico

A fibrose hepática ocorre a princípio em três localizações: no espaço porta, em torno dos hepatócitos e ao redor dos ductos biliares localizados no espaço porta, mas também se estende ao parênquima<sup>55</sup>. A fibrose nos espaços porta produz, como resultado, aumento da resistência ao fluxo sanguíneo intra-hepático, e tem, como principal consequência, a hipertensão porta pré-sinusoidal<sup>44</sup>. A pressão porta também se eleva pelo hiper-fluxo secundário à esplenomegalia<sup>54</sup>. Considera-se hipertensão quando a medida da pressão porta é superior a 12mm de Hg e o calibre superior a 1,2 cm ao ultra-som. Em relação à veia esplênica, o calibre deve ser superior a 0,9 cm.<sup>54,56</sup>.

A inflamação granulomatosa é uma reação de hipersensibilidade celular mediada por antígeno-específico do ovo. Pacientes infectados com *S. mansoni* adaptam ou montam uma resposta imunológica celular e humoral aos antígenos do ovo. Dessa maneira, a fibrose avançada periportal com denso depósito de colágeno no fígado, por exemplo, é o resultado da resposta do hospedeiro aos ovos do Schistosoma<sup>40,57-59</sup>. A patogênese da infecção pelo *S. mansoni* é dependente da interação parasito-hospedeiro. Com relação ao patógeno, são

importantes a cepa, a fase evolutiva, a intensidade e o número de infecções. No que se refere ao hospedeiro, participam a constituição genômica, órgão predominantemente lesado, padrão alimentar, cor, reativação da doença, tratamento específico, infecções associadas e, sobretudo, o perfil imunitário antes, durante e após a infecção - talvez o fator mais importante na determinação e evolução das formas anatomoclínicas<sup>54,60</sup>. Em termos imunológicos, ainda na fase de dermatite cercariana, surge uma resposta com perfil Th2 (secreção de interleucinas 4, 5, 6 e 10). Ao contrário, esquistossômulos produzem potente resposta Th1, com produção de interleucinas 2 e  $\gamma$ -interferon. Estas estruturas parecem evocar, igualmente, aumento da expressão das moléculas de adesão (ICAM-1) do endotélio, permitindo assim maior afluxo de células inflamatórias. Curiosamente, os vermes adultos e os ovos induzem uma resposta Th2, com produção de interleucinas 10 (IL-10). A produção de interleucinas 5 (IL-5) estimula a produção e maturação de eosinófilos, parecendo haver importante participação dessas células na resposta ao helminto, enquanto a interleucinas 4 parece estar implicada no estímulo à produção de IgE<sup>60-62</sup>.

As formas e as características clínicas fundamentais são: Na forma aguda ou toxêmica, as manifestações cutâneas do tipo urticária estão presentes. Surtos febris, fenômenos pulmonares e outras manifestações alérgicas. Pode-se encontrar diarreia e hipotensão. Na forma Intestinal pode haver diarreia, dor abdominal e no hipocôndrio direito. O Fígado e o baço não são palpáveis. Na forma Hepato-intestinal os sintomas podem ser semelhantes a intestinal, mas o fígado torna-se palpável. Na forma hepatoesplênica compensada, além da sintomatologia intestinal o fígado apresenta-se aumentado com tendência aos grandes fígados. Baço palpável sem tendência aos grandes baços. Na forma hepatoesplênica descompensada evidencia-se as grandes esplenomegalias. O fígado pode se encontrar pequeno, contraído. Em geral há circulação colateral e ascite, e o paciente pode apresentar hematêmese. Observa-se

magreza e desnutrição acentuada<sup>52,63,64</sup>. Considerar ainda os portadores assintomáticos, a forma glomerular<sup>24,28,65-67</sup>, a ectópica e a pseudoneoplásica<sup>52</sup>. O diagnóstico de certeza da esquistossomose se baseia no achado de ovos viáveis do *S. mansoni* nas fezes, exame direto ou técnica de Kato-Katz, que quantifica os ovos em relação ao peso fecal - oograma). Quando o parasitológico resultar negativo, procede-se a biópsia da mucosa retal, em pacientes com forte suspeita da doença (procedência de zona endêmica, que apresenta hepatoesplenomegalia e hipertensão porta)<sup>52</sup>. Estudos mais recentes indicam a potencialidade da RIF-IgM (reação de imunofluorescência para pesquisa de IgM) contra antígenos presentes no tubo digestivo do parasita como método de triagem, para posterior confirmação exaustiva por método parasitológico, e recomendam sua possível incorporação nos programas de controle da esquistossomose em áreas de baixa endemicidade. A baixa eficiência diagnóstica dos métodos parasitológicos, quando aplicados em indivíduos com carga parasitária pequena, estimulou a pesquisa de metodologias alternativas de diagnóstico<sup>1</sup>.

A mais temível complicação, hemorragia por rotura de varizes esofagogástricas em virtude da hipertensão portal<sup>68-71</sup> é a principal causa de morbidade e mortalidade por essa doença<sup>69,72,73</sup>.

## 2.2 A esquistossomose genital

A esquistossomose mansônica tem sido mais conhecida através de suas repercussões em vísceras relacionadas direta ou indiretamente ao sistema venoso portal<sup>74</sup>, porém lesões induzidas pelos ovos no aparelho reprodutivo feminino alto e baixo são importantes complicações da infecção pelo *Schistosoma mansoni*<sup>8,11,13,75-77</sup>. No entanto, o entendimento da fisiopatologia e patologia das lesões genitais é simplesmente rudimentar, ferramentas simples e acessíveis para o diagnóstico não estão disponíveis, dados epidemiológicos não existem

não se sabe como tratar da melhor maneira a mulher infectada. Estima-se que 6% a 27% de meninas e mulheres com esquistossomose intestinal, pelo menos temporariamente, sofram de doença induzida pelos ovos seqüestrados em algum lugar nos seus órgãos genitais. É um assunto que preocupa e merece mais investigação no que diz respeito à epidemiologia, patologia, diagnóstico e tratamento dessa doença<sup>8</sup>.

Existem evidências convincentes de que infecções pelo *S. haematobium* causem lesões genitais em 50 a 80% das mulheres parasitadas por essa espécie<sup>78-80</sup>. A relevância das manifestações genitais como consequência da infecção intestinal não é conhecida com precisão. Quanto ao *S. mansoni* a situação é ainda menos clara: na África a distribuição geográfica do *S. haematobium* e *S. mansoni*, por exemplo, sobrepõe-se largamente, e a diferenciação histológica entre as espécies não é facilmente obtida<sup>8</sup>. Para Gelfand<sup>81</sup>, no entanto, ovos de *S. haematobium* são mais comumente encontrados no trato genital do que os de *S. mansoni*, relativamente raros. Além do mais, pouco se sabe a respeito dos padrões da doença associados ao trato genital, pois a maioria das publicações se limita a relatos de casos<sup>74,81,82</sup>. Chaves<sup>74</sup>, em um estudo retrospectivo observou e teceu considerações sobre 14 casos de esquistossomose mansônica genital femininos assim distribuídos: colo do útero (5), corpo do útero (2), endométrio (1), parede vaginal (1), vulva (1), ovário (3) e lesão pélvica difusa (1). Faz referências especiais aos casos nos quais as lesões esquistossomóticas tiveram repercussões clínicas, mas pondera que, na maioria das vezes, os achados foram ocasionais.

Depois de se desenvolverem no fígado os vermes do *S. mansoni* deixam à circulação da veia porta contra a corrente sangüínea para eventualmente alcançarem as veias hemorroidárias superiores, médias e inferiores. Como essas veias têm numerosas anastomoses com as veias que drenam os órgãos genitais internos e a área da vulva, e porque as válvulas

dessas veias em questão são imperfeitamente desenvolvidas, não há maior obstáculo que impeça a migração dos vermes adultos do território portal para a veia cava inferior<sup>8</sup>.

Que a migração de vermes é, de fato, responsável pela deposição de ovos em órgãos ectópicos mais do que uma simples embolização passiva a sítios aberrantes, foi, claramente, evidenciado pela identificação de cópula entre vermes adultos, em secções histológicas de órgãos genitais internos<sup>20</sup>.

Considerando as comunicações existentes entre as veias espermáticas direita e esquerda com as veias mesentéricas superiores e inferiores, as veias ovarianas, que a elas correspondem, oferecem assim um outro canal à migração esquistossomótica no sentido de invadirem os órgãos genitais internos. Finalmente, como os plexos ovarianos e uterinos são interligados por anastomoses, isso explica porque os ovos do *S. mansoni* podem ser encontrados na cervix e na vagina igualmente<sup>8</sup>.

O quadro histopatológico da esquistossomose genital é apenas imperfeitamente entendido. No exame de secções histológicas de material cirúrgico, conclui-se que os ovos seqüestrados estão sempre cercados por tecido granulomatoso, mas o tipo de reação tecidual depende essencialmente do sítio topográfico afetado. Um espectro de respostas inflamatórias caracterizadas por uma difusa infiltração de células plasmáticas, linfócitos, eosinófilos e macrófagos são observadas. Esse tipo de reação ocorre principalmente na proximidade dos ovos viáveis, e macroscopicamente corresponde a tumores polipóides. Uma segunda reação é caracterizada por uma infiltração celular mínima melhor descrita como um tecido cicatricial. Esse padrão é predominantemente observado ao redor dos ovos não viáveis ou fragmentos de ovos calcificados. Surpreendentemente, os diferentes tipos histológicos podem estar presentes

simultaneamente no mesmo paciente<sup>8,23,83,84</sup>. Uma outra possibilidade é a de que os granulomas sejam a expressão morfológica da deposição de imunocomplexos e não de reação inflamatória frente à presença de ovos de *S. mansoni*, como tem sido relatados nos glomérulos renais<sup>24,28,65-67</sup>. A glomerulopatia esquistossomótica é definida como uma doença de imunocomplexos. Aparece em 12% a 15% de indivíduos com esquistossomose hepatoesplênica. A hipertensão porta com a formação de circulação colateral ajuda no processo onde os antígenos parasitários ligam-se aos anticorpos da circulação e são levados aos glomérulos renais. A glomerulonefrite membranosa-proliferativa crônica é a lesão presente mais comum e a síndrome nefrótica é a forma usual de apresentação clínica<sup>65</sup>. A enfermidade pode ser experimentalmente produzida, antígenos e anticorpos esquistossomóticos, tanto quanto complemento, podem ser demonstrados nas lesões glomerulares. Tratamento esquistossomótico específico não parece alterar o curso da doença<sup>65</sup>.

Do exposto, é possível afirmar que os padrões de reação do tecido genital são complexos e modulados pelo hospedeiro (sitio topográfico, estágio da doença, competência imunológica, etc.) tanto quanto por fatores derivados do parasito<sup>8</sup>. Os mecanismos associados com a modulação da resposta imune na fase crônica da esquistossomose mansônica humana são complexos e envolve muitos tipos de células<sup>85</sup>.

Do ponto de vista clínico, localizações ectópicas do verme adulto e a deposição de ovos em tecidos adjacentes são de considerável importância. Ovos depositados em sítios inadequados encontram-se num impasse anatômico, são seqüestrados e induzem a formação de granulomas na sua periferia que ventualmente permite a destruição dos tecidos moles, fibrose ou formação de cicatrizes<sup>8</sup>.

Existem suspeitas clínicas e experimentais para uma relação causal entre esquistossomose e infertilidade<sup>9-11,20</sup>. Existem relatos documentando a associação espúria entre esquistossomose, infertilidade e complicações durante a gestação<sup>78,86-89</sup>. Na verdade, existem vários caminhos nos quais a esquistossomose pode influenciar a fertilidade. Se granulomas estão situados nas trompas de falópio eles induzem a salpingite seguida de fibrose e eventualmente oclusão tubária. A consequência disso pode ser infertilidade ou gravidez ectópica devido a um peristaltismo alterado<sup>8,78</sup>.

Se a reação granulomatosa desenvolve-se próximo ao hilo, obstrução hilar e aderências paraováricas podem também ser responsáveis por anovulação<sup>23</sup>. Tem sido descrito na retina, por exemplo, dificuldade de irrigação arterial em face ao aumento da pressão nos capilares devido à diminuição da drenagem venosa deste órgão para a circulação sistêmica em esquistossomóticos hepatoesplênicos<sup>31,90,91</sup>.

Alterações hormonais em mulheres com esquistossomose genital podem também explicar a infertilidade e a subfecundidade<sup>92</sup>. Na esquistossomose mansônica experimental observou-se baixa concentração de progesterona<sup>10</sup>, provavelmente dando uma explicação a mais para a infertilidade observada em mulheres portadoras dessa doença. Sugere-se que os níveis baixos de progesterona podem ser explicados pela atrofia do corpo lúteo e descontinuidade em seu desenvolvimento como observado nas pesquisas em ratos de laboratório<sup>10</sup>.

Considerando a distribuição anatômica das lesões induzidas pelo *S. mansoni* os achados são bem precisos. Dados de 83 casos nos quais a topografia foi bem detalhada revelaram que os ovários são os órgãos mais afetados<sup>8,22</sup>. Por outro lado, em estudo histopatológico retrospectivo, realizado em 423 espécimes de diferentes órgãos foi observado a predominância da patologia no tecido cervical (71 casos) dos 125 casos de esquistossomose

genital em mulheres<sup>78</sup>. Desconhecimento clínico da existência da esquistossomose genital pode levar a erros diagnósticos e, conseqüentemente, a terapia ineficaz e inadequada<sup>78</sup>.

Em áreas endêmicas a esquistossomose cervical deve ser considerada como diagnóstico diferencial de câncer de colo. Esquistossomose genital diagnosticada como câncer pode ter um efeito devastador se for tratada cirurgicamente. Indicações de que a esquistossomose cervical pode influenciar o curso de doenças sexualmente transmissíveis (HIV, HPV, por exemplo) estão acessíveis<sup>78</sup>. Mutações no gene supressor tumoral p53 que codifica uma proteína envolvida no crescimento e regulação das células e de componentes de controle da resposta do DNA lesado, é uma das mais freqüentes alterações genéticas em uma variedade de neoplasias malignas. Esse fenômeno tem sido observado com maior freqüência em esquistossomóticos<sup>78</sup>.

Múltiplos sintomas e sinais têm sido descritos, nenhum específico (patognomônico) da doença esquistossomótica genital. Podem estar presentes, dor pélvica, dispareunia, corrimento vaginal, corrimento cervical sanguinolento, alterações menstruais, tumores abdomino-pélvicos e infertilidade<sup>20,78,82,93,94</sup>. Se ovos de *Schistosoma* estão presentes nos órgãos genitais internos, o quadro clínico e, presumivelmente, também, a patologia associada é semelhante, independentemente de ser o *S. mansoni* ou *S. haematobium* o parasita responsável<sup>23</sup>.

### 2.3 O endométrio

O endométrio é uma membrana mucosa que reveste a cavidade uterina e deriva do epitélio celômico dos canais de Müller e do mesênquima adjacente que dará origem ao estroma. Sua espessura varia conforme a idade e a fase do ciclo menstrual. Seu papel é fornecer um local adequado para a implantação e nutrição do ovo<sup>95</sup>.

A maturação endometrial, importante no diagnóstico da infertilidade, vem sendo avaliada histologicamente desde 1950 usando-se os critérios de Noyes (1950). Muito embora, não há consenso a respeito do melhor período da fase lútea para fazer a biópsia<sup>96</sup>. A avaliação da fase lútea de mulheres com ciclos regulares queixando-se de infertilidade é diretamente dirigida à avaliação da atividade do corpo lúteo e da ação da progesterona no endométrio. A maturação endometrial, cujo papel na reprodução foi reconhecida pela primeira vez por Jones<sup>97</sup>, é avaliada pelos critérios de Noyes. Todavia, progressos na fisiologia reprodutiva fizeram surgir controvérsias a respeito desse critério, relacionados a referencia cronológica da amostra<sup>98</sup>, a melhor região da parede uterina para obtê-la e a análise histológica por si só, cuja subjetividade pode causar bastante variações interobservadores<sup>99</sup>. Além do mais, não há concordância a respeito da fase mais apropriada para se fazer a biópsia<sup>100</sup>.

Apesar de se tratar de um processo invasivo, afastando ou tratando previamente processos infecciosos, avaliando o posicionamento uterino e descartando uma gravidez em evolução, as complicações de uma biópsia do endométrio são raras. Estariam relacionadas à doença inflamatória pélvica, perfuração uterina, interrupção de uma gravidez não diagnosticada e a reações vagais ou dolorosas<sup>101</sup>.

Um bom suporte sangüíneo para o endométrio é considerado, usualmente, uma exigência essencial para a implantação<sup>102,103</sup>. Alguns estudos, consideram que o fluxo sangüíneo uterino reflete o fluxo sangüíneo endometrial<sup>104,105</sup>. Cabe ressaltar que a avaliação da resistência vascular a nível das artérias uterinas não avalia necessariamente apenas os fenômenos envolvidos no território uterino. Devido ao arco arterial formado pela anastomose com a artéria ovariana, fenômenos ovarianos como desenvolvimento folicular e síntese de esteróides também podem influenciar o comportamento do fluxo nesses vasos<sup>106</sup>. O sucesso na implantação depende de um diálogo íntimo entre o blastocisto e o endométrio receptivo<sup>106</sup>.

A receptividade endometrial pode ser avaliada histologicamente por biópsia; através de proteínas endometriais no fluxo uterino ou mais comumente com a ultra-sonografia, um exame não invasivo, acessível, de fácil utilização, além de proporcionar análise imediata da imagem pélvica<sup>103,107-116</sup>.

O ciclo reprodutivo feminino é dividido em fases: menstrual, proliferativa e secretora. O endométrio é composto de uma camada funcional e uma basal. A camada funcional torna-se espessa ao longo do ciclo e é desprendida a cada menstruação. A basal permanece intacta e contém vasos que se alongam para suprir a camada funcional que se espessa ao longo do ciclo. A aparência ultrassonográfica do endométrio é baseada nas mudanças dinâmicas, histológicas e fisiológicas. O endométrio pós-menstrual tem uma estrutura simples consistindo em uma única linha ecogênica. O endométrio proliferativo (peri-ovulatório) é caracterizado pelo aparecimento de linhas triplas correndo longitudinalmente no centro do útero<sup>113,114,117-19</sup>. A linha central ecogênica é produzida pelo canal endometrial uterino. As estruturas morfológicas ou histológicas que fazem aparecer às linhas de fora não são conhecidas com exatidão. Podem representar a camada basal ou a interface entre o endométrio e o miométrio. O miométrio normalmente tem um nível médio de ecogenicidade, que permanece imutável ao longo do ciclo e serve como referência as mudanças de ecogenicidade endometriais. Os sinais ultra-sonográficos de um endométrio secretor incluem a ausência do sinal da linha tripla (presente no endométrio proliferativo), camada funcional hiperecogênica e forte acentuação acústica posterior<sup>113,114,117</sup>. Figura 3.



**Figura 3.** Endométrio secretor. Paciente do grupo I (operada)

O aumento da espessura e ecogenicidade na fase secretora seria decorrente do desenvolvimento de múltiplas interfaces refletivas, como as glândulas endometriais repletas de secreção, associadas ao edema do estroma<sup>107,113,115-117,120</sup>.

Três critérios podem ser usados para determinar o tipo de endométrio ao ultra-som. O primeiro é a relativa ecogenicidade da camada funcional endometrial comparada com aquela do miométrio. Uma camada hipocogênica é vista no endométrio proliferativo; depois da ovulação o endométrio torna-se progressivamente mais ecogênico. O segundo critério é o sinal da linha tripla, que é visto no corte longitudinal. O terceiro critério usado no estadiamento é uma sombra acústica posterior<sup>113</sup>.

Os dados pertinentes à espessura, nos diferentes dias do ciclo variam de 3,00, 5,73, 9,46 e 13,00mm, respectivamente, no primeiro, sétimo, décimo-quarto e vigésimo- primeiro (fase lútea) dias do ciclo<sup>107</sup>. A espessura pode chegar a 16 mm e a hiperecogenicidade mantém-se durante toda a fase lútea<sup>114</sup>. A mensuração dos ecos endometriais é feita no sentido antero-posterior, em secções longitudinais do útero, após congelar a imagem. A medida é realizada na maior espessura possível, desde o limite miometrial de uma parede uterina até o limite miometrial da outra<sup>107,113,120</sup>. A espessura do endométrio usualmente é expressa como a espessura dupla da parede incluindo tanto a parede anterior como a posterior<sup>114</sup>.

A espessura mínima compatível com a gravidez é de 6.9<sup>112</sup>, podendo variar de 6 a 8 mm<sup>111</sup>. Quando a espessura endometrial permanecer abaixo de 8 mm no meio do ciclo o prognóstico para a concepção é ruim<sup>121</sup>.

## 2.4 Os sintomas que caracterizam o ciclo ovulatório

Embora as cólicas menstruais possam aparecer com o primeiro ciclo menstrual, em uma proporção surpreendentemente ampla de pacientes a dor menstrual só se apresenta muitos meses ou anos depois da menarca. Uma das explicações é que os ciclos iniciais de muitas jovens são do tipo anovulatório ou oligoluteínico, sendo estes indolores. Quando começam a ovulação e a função normal do corpo amarelo, pode surgir a dismenorréia primária<sup>122</sup>.

Existem duas observações clínicas que parecem implicar na ação da progesterona no estabelecimento das cólicas menstruais. A primeira é o fato de que nos casos de hemorragia disfuncional, associada geralmente a um hiperestrogenismo relativo e uma deficiência ou ausência completa de progesterona, a dor menstrual está caracteristicamente ausente. A segunda é o fato de que a dismenorréia primária não tem frequentemente sua origem na menarca (ciclos anovulatórios), mas aparece mais tarde, variando de alguns meses a talvez dois anos depois da puberdade<sup>123,124</sup>.

Pickles encontrou, no extrato de sangue menstrual, uma substância que estimula a contração dos músculos lisos e chamou de “estimulante menstrual” a prostaglandina. Fez a hipótese que a síntese da prostaglandina era regulada pela progesterona, considerando que a concentração de prostaglandina era muito maior durante os ciclos ovulatórios comparados com os ciclos anovulatórios<sup>125-127</sup>.

Sob a influência da progesterona, o endométrio secretor sintetiza a prostaglandina F<sup>2α</sup>, um neuro-hormônio que produz contração dos músculos lisos. Esta é liberada quando o endométrio se desintegra na menstruação, e a ação sobre a musculatura e a vascularização uterinas produz contração e dor associadas. Se uma quantidade excessiva é liberada na circulação, ocorrem os efeitos sistêmicos, diarreia, náuseas, ondas de calor e síncope<sup>124</sup>. De fato, a síntese de prostaglandinas no endométrio e sua liberação na menstruação atuam no miométrio provocando contratilidade uterina aumentada, isquemia e subsequente dor<sup>128</sup>.

Sintomas que caracterizam a TPM, como irritabilidade, depressão, cefaléia e o edema pré-menstrual ocorrem geralmente no ciclo ovulatório, associando-se pelo menos circunstancialmente, à secreção de progesterona<sup>128</sup>. Por outro lado, várias evidências apontam o endométrio como responsável pela dismenorréia, devido ao aumento na produção e secreção de prostanóides e também pelo desequilíbrio entre seus componentes (prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos e prostaciclina). Uma grande evidência é que, excisando-se ou destruindo-se o endométrio por histeroscopia cirúrgica, há melhora acentuada da dismenorréia<sup>129</sup>.

## 2.5 O corpo lúteo

A função ovariana incluindo a maturação folicular, ovulação e a formação do corpo lúteo é regulada por um sistema complexo composto de hipotálamo, hipófise e o próprio ovário. Esses órgãos se comunicam via um circuito de feedback e podem ser considerados como uma unidade funcional. Após ligar-se aos seus receptores específicos no ovário, o FSH (hormônio folículo estimulante) e o LH (hormônio luteinizante) induzem a maturação folicular, ovulação e a formação do corpo lúteo<sup>130</sup>. O corpo lúteo é constituído de células

tecais e granulosas à semelhança do folículo. Produz estrogênios, progesterona, androgênios e inibina que mantêm as gonadotrofinas hipofisárias em níveis baixos, durante toda a fase lútea e depende fundamentalmente de LH e PRL (prolactina) para sua função. A transição de células granulosas para células lúteas apresenta significado funcional de grande importância no sentido de produzir grandes quantidades de progesterona (via delta 4 da esteroidogênese), hormônio dominante desta fase do ciclo. Ao atuar sobre os folículos pré-ovulatórios ou terciários, o LH ao mesmo tempo em que determina a luteinização reduz o número de  $R_E$  (receptores estrogênicos),  $R_{FSH}$  e  $R_{LH}$ , ou seja, o LH atua na célula granulosa diminuindo a concentração de seus próprios receptores. O único receptor estimulado pelo LH é o  $R_{PRL}$ . A PRL atua sobre a célula lútea induzindo novamente a formação de  $R_{LH}$  explicando a LH-dependência do corpo lúteo. Além disso, o pico do LH induz a uma neoangiogênese que permite o seu crescimento e desenvolvimento. Fatores de crescimento e citocinas estão também implicados<sup>130</sup>. Embora vários estimuladores e inibidores endógenos tenham sido identificados, a molécula que liga o sistema endócrino e vascular não está totalmente compreendida. A regressão do corpo lúteo ainda é objetivo de controvérsias. A sua duração na ausência de fecundação é de aproximadamente 12 a 14 dias<sup>131-133</sup>.

Do ponto de vista ultrassonográfico, logo depois da ovulação, com o desenvolvimento do corpo lúteo, poderá ser observada uma imagem borrada em torno do folículo. Os sinais de modificação da forma na ovulação são os seguintes: ecos internos com diminuição do diâmetro do folículo; colapso; cisto com estruturas ecogênicas em seu interior podendo ser sangue, invasão vascular, células luteinizantes, fibroblastos, sendo todos estes sinais da imagem do corpo lúteo. Formam-se três camadas, a primeira mais ecogênica formada de parênquima ovariano, a segunda concêntrica menos ecogênica formada pela granulosa e a teca luteinizada, a terceira mais intensa menos refringente e mais irregular constituída de restos de

sangue. Pode aparecer logo após a ovulação, líquido livre no fundo de saco peritoneal posterior (Douglas), podendo aumentar por reação peritoneal ao líquido folicular, mas não é considerado sinal específico da ovulação<sup>118</sup>.

Houve falha da ovulação quando o folículo continua a crescer aumentando seu diâmetro acima de 30 a 40mm<sup>114,118</sup>.

## **2.6 A ultra-sonografia transvaginal**

Ultra-som é o termo aplicado a ondas de pressão mecânica transmitidas como vibrações mecânicas através de um meio. Essas vibrações não são ao acaso, mas ondas de pressão oscilatória geradas ordenadamente por um transdutor (probe) ultrassonográfico. O termo ultra-som é aplicado quando a frequência das oscilações (isto é, o número de oscilações completas que uma partícula desempenha por segundo) é maior do que 20 MHz, que está além da capacidade auditiva humana<sup>37</sup>.

As ondas de pressão mecânica ultrassônicas são geradas por simples aparelhos chamados transdutores. Toda a informação a respeito dos tecidos e órgãos que são processados e finalmente mostrados como imagem na tela origina-se das ondas ultrassônicas, que são refletidas de volta do corpo para o transdutor. Os pulsos originados do transdutor são transmitidos as regiões de interesse, e após atingir os limites dos órgãos ou interfaces dos tecidos, interagem com essas interfaces para produzir um pulso de retorno ou eco. Esses ecos são uma rica fonte de informação diagnóstica. Um eco é gerado quando um pulso alcança uma interface entre tecidos com diferentes propriedades acústicas. Essas propriedades são definidas como impedâncias acústicas, que são determinadas pela densidade do tecido e a velocidade do som naquele tecido. O tamanho do eco ou intensidade é determinado pela

diferença entre a impedância acústica de dois tecidos formando a interface. Maior a diferença, mais alta a intensidade e vice versa. A maioria dos tecidos biológicos tem uma impedância acústica similar, assim só uma fração de ultra-som retorna de cada interface, com o resto da energia transmitida para níveis mais profundos. Como resultado, ecos das mais distantes estruturas são também refletidos. Isso torna possível analisar muitas interfaces sucessivas para propósitos diagnósticos. Uma exceção típica é o tecido mole e a interface óssea. Desde que os ossos têm uma impedância acústica bem maior do que os tecidos moles, um eco muito forte é produzido, enquanto a energia do transmissor é fortemente atenuada. A imagem de estruturas que ficam abaixo da parte óssea é, conseqüentemente, difícil e uma sombra acústica é formada na imagem. Esse fenômeno, chamado atenuação, também ocorre em tecidos moles que têm uma impedância acústica similar. Quando o ultra-som transmitido (e os ecos produzidos) passa através de um tecido, tanto sua amplitude como sua intensidade são reduzidas. O resultado óbvio é que ecos de órgãos profundos são mais fracos do que os de regiões mais superficiais. Os aparelhos de ultra-sonografia são produzidos para, parcialmente, corrigirem esse desequilíbrio<sup>37</sup>.

Uma grande atenuação também ocorre entre interfaces de tecido mole e o ar. Quando um transdutor é aplicado à vagina ou a pele, um meio de conexão (isto é, gel) é usado para prover um bom caminho para o som, da fonte ao tecido<sup>37</sup>.

Um outro importante fator que determina atenuação é a frequência das ondas de ultra-som. Maior a frequência (isto é, menor comprimento de onda), mais alta a atenuação. Isso é, particularmente, significativo, na ultra-sonografia transvaginal (UST), onde são usados transdutores de alta frequência<sup>37</sup>.

A penetração prática do feixe de ultra-som na UST é limitada, de maneira que, somente estruturas relativamente perto ao transdutor podem ser exploradas<sup>37</sup>.

Resolução é o termo aplicado para descrever a qualidade da imagem. Em cada órgão explorado, ecos são refletidos de estruturas muito seletas, que são geralmente referidas como textura. A menor separação entre duas superfícies dando lugar a dois sinais identificáveis determina a resolução da imagem. Quanto menor a distância, maior a resolução. Geralmente fala-se de dois tipos de resolução: axial (ou linear) e lateral (azimutal). A primeira é determinada pela mínima separação do reflexo ao longo da direção a qual o som viaja, e que ainda dá origem a reflexos separados. Uma importante maneira de controlar a resolução axial é aumentar a frequência da fonte de ultra-som, tendo em mente a limitação do aumento da atenuação. A regra é: quanto mais perto o objeto de interesse do probe, mais alta a frequência que pode ser aplicada. Esse é talvez o mais importante aspecto da ultra-sonografia transvaginal<sup>37</sup>.

A pelve feminina contém várias estruturas de tecido mole com impedância (propriedade) acústica similar, e são, consequentemente, refletores pobres. A principal vantagem de usar o transdutor vaginal é a pequena distância entre ele e o órgão pélvico explorado. A proximidade ao transdutor torna possível aumentar a sua frequência, tipicamente entre 6 MHz e 7 MHz, enquanto a atenuação é ainda aceitável nessa distância. Como a vagina é um órgão elástico, o transdutor pode ser manipulado e trazido bem próximo a estrutura a ser estudada. Thaler 1990. Em obstetrícia e ginecologia é geralmente empregada uma frequência entre 3 a 5 MHz. Na imagem transvaginal, é empregada uma variação de frequência de 5 MHz a 7 MHz. Isso tem um efeito direto na qualidade da imagem<sup>37</sup>. O fato do exame via vaginal ser realizado com a bexiga vazia, elimina o desconforto de conservá-la cheia, necessário no exame transabdominal. Atualmente, é indispensável realizá-la, quando possível, em todo exame pélvico<sup>118</sup>.

## 2.7 A ultra-sonografia com o Doppler colorido (ecodoppler)

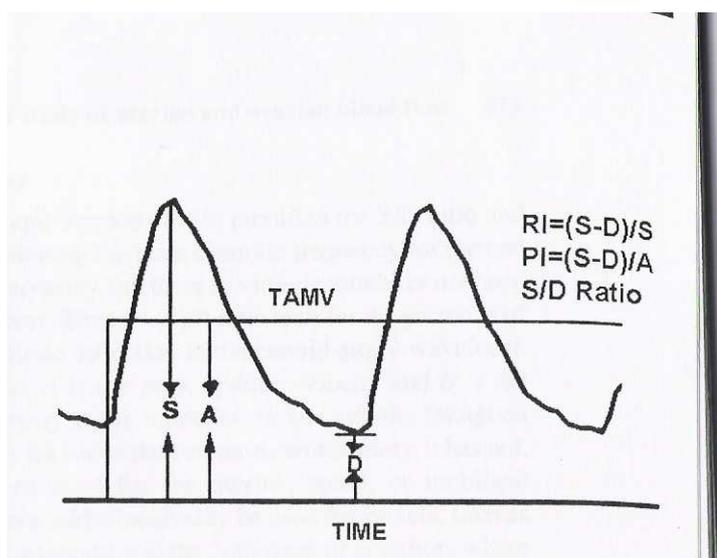
A análise ultra-sonográfica com Doppler foi usada primariamente em ginecologia para determinar o fluxo sanguíneo nos tumores ovarianos com características neoplásicas, e em obstetrícia para examinar a relação do fluxo sanguíneo na artéria uterina e umbilical com o prognóstico fetal adverso. A relação do fluxo sanguíneo uterino com a ovulação, implantação e o desenvolvimento normal na gravidez inicial têm sido menos extensivamente estudados. Porque esses eventos representam a continuação da pré-ovulação ao desenvolvimento da circulação placentária, eles são sujeitos a muitas das mesmas influencias fisiológicas e hormonais<sup>104</sup>.

O artigo embrionário em relação ao uso do Doppler em infertilidade foi de Goswamy e Steptoe (1988). Aqueles autores foram os primeiros a sugerirem que o fluxo sanguíneo anormal na artéria uterina podia estar associado com infertilidade. Subsequentemente, outros autores confirmaram uma relação do fluxo uterino e ovariano com infertilidade inexplicada<sup>134-136</sup>.

O efeito Doppler é baseado no princípio Doppler, descrito, em 1842, por Christian Andreas Doppler: Ondas sonoras e luminosas mudam de frequência quando a fonte ou o receptor está se movendo. Mudanças nos ecos do Doppler (Doppler shift) são geradas quando as paredes dos vasos ou o sangue estão em movimento. Mais especificamente: Quando uma onda é refletida por um alvo em movimento, a frequência da onda transmitida difere da frequência da onda refletida. Esta diferença é chamada de Doppler shift (shift = mudança de direção), e depende, entre outros fatores, da velocidade do alvo em movimento e do sentido do movimento (se este é a favor ou contrario ao receptor)<sup>104,137</sup>. A frequência das ondas sonoras é expressa em Hertz (Hz). Um Hertz (Hz) é uma onda sonora ou pulso que ocorre em

1 segundo. O Som com frequência maior ou igual a 20.000 Hz é chamado de ultra-som, porque está além do alcance da frequência da audição humana<sup>37,104,137</sup>.

O Doppler pode analisar o fluxo sanguíneo de três maneiras: a forma de onda, o índice de resistência e o volume de fluxo ou velocidade. Os índices de resistência medem a impedância ao fluxo sanguíneo e são independentes ao ângulo de insonação, mas são sempre estimativas indiretas do volume de fluxo<sup>104</sup>. Também conhecido como índice de Pourcelot (1974), examina a diferença entre o pico sistólico e o final da diástole e é expresso por:  $RI = (S - D) / S$ , onde, S é a velocidade do pico sistólico e D é o mínimo ou o final da velocidade diastólica<sup>104</sup>. Figura 4.



**Figura 4.** Índice de resistência (Pourcelot)

A velocidade do sangue nas artérias não é constante durante o ciclo cardíaco. Na sístole, a contração cardíaca faz com que haja um aumento rápido de velocidade sanguínea que diminui na fase diastólica. A manutenção do fluxo sanguíneo da diástole é proporcionada pela complacência das artérias: durante a sístole aumenta de calibre e na diástole a volta ao

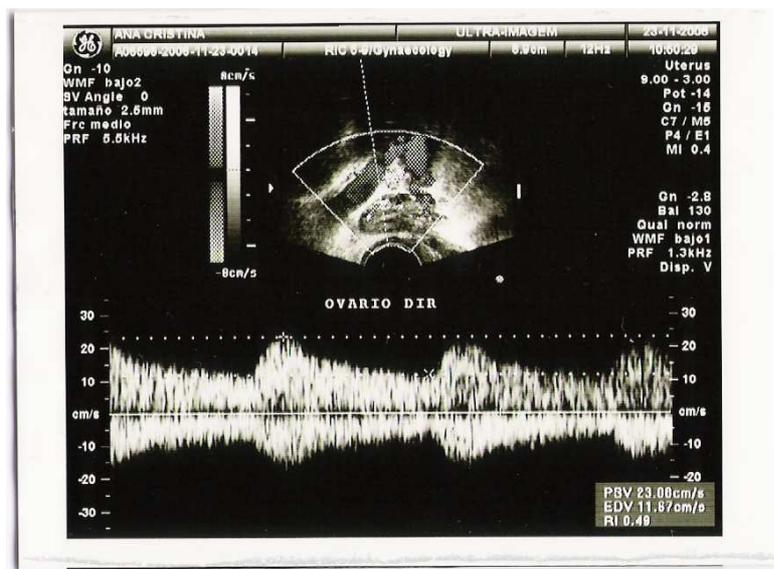
calibre original promove o fluxo diastólico. Portanto, o fluxo sistólico é um fenômeno ativo (contração ventricular) e o fluxo diastólico fenômeno passivo (complacência vascular). Quando existe vasoconstricção ou aumento da resistência periférica há uma redução do fluxo, primeiramente, repercutindo sobre o fluxo diastólico que é o componente passivo. Em situação oposta, quando há vasodilatação ou quando há aumento da vascularização (por exemplo, em tumores) há aumento do fluxo diastólico já que há redução da resistência vascular periférica<sup>134,138,139</sup>.

A avaliação do fluxo sanguíneo uterino é feito com o Doppler colorido e é usualmente expresso em termos de resistência ao fluxo, porque a medida de seu volume é difícil e sem acuracidade<sup>140</sup>. O índice de pulsatilidade (IP) não é tão acurado como o índice de resistência (IR) por causa da variabilidade inerente em medir a média de velocidade do fluxo ( $IP = S - D / M$ ) com os programas de software atuais<sup>104</sup>.

A ultra-sonografia com Doppler colorido pode avaliar a vascularização uterina de maneira não invasiva *in vivo*<sup>38,104,105,134,136,138,141-145</sup>. Pode, inclusive, detectar mudanças fisiológicas no fluxo sanguíneo no ovário, na fase lútea, e avaliar sua função<sup>145</sup>.

Investigadores usando-a concluíram que a hemodinâmica uterina apresenta alterações cíclicas através de todo o ciclo menstrual<sup>104,105,134,136,138,141-144</sup>. A mais dramática alteração ocorre na fase lútea, quando a resistência na artéria uterina decresce em associação com o aumento do fluxo sanguíneo no útero. Essas mudanças coincidem com a janela de implantação, entre os dias 19-25 do ciclo, quando o endométrio prepara-se para receber o concepto. O mecanismo de controle dessas mudanças pode estar associado ao ambiente hormonal. O estradiol (E2) tem um efeito vasodilatador<sup>146,147</sup>, o qual pode ser modulado pela progesterona<sup>110,135</sup>. A vascularização uterina e ovariana varia muito durante o ciclo menstrual<sup>36,134,136,138,144</sup>.

O fluxo sanguíneo aumenta significativamente nas artérias uterinas e seus ramos e mesmo nas artérias ovarianas ativas na fase lútea. Assim, na artéria uterina, o índice de resistência (IR) foi de 0.43 na fase folicular, 0.50 durante o pico ovulatório, e 0.41 na fase lútea. Essas variações foram significantes ( $p=0.04$ )<sup>36</sup>. Figura 5.



**Figura 5.** IR na periferia do corpo lúteo

Em um ciclo menstrual anovulatório, o fluxo sanguíneo permanece sem mudança e a complacência arterial permanece estável<sup>36,134,144</sup>. Índices de resistência significativamente mais baixos são vistos nas artérias uterinas de mulheres que ovulam na fase lútea média<sup>34-36,104,136,138,148,149</sup> e no período de peri-implantação, naquelas que irão se submeter com sucesso a fertilização in-vitro e transferência de embrião<sup>150</sup>.

Por outro lado, alguns autores não observaram diferença nos índices de resistência das artérias uterinas em relação ao lado do folículo ovariano dominante<sup>136,148</sup>. Entretanto, existem referências<sup>141,142</sup> a uma diminuição nos índices de resistência na artéria uterina ipsilateral ao lado onde ocorreu à ovulação, ou simplesmente, um envolvimento pequeno (marginal) nas mudanças de impedância durante a fase lútea do ciclo menstrual<sup>143</sup>. Ao contrário, nos ovários

os índices de resistência e de pulsatilidade são significativamente mais baixos no ovário ipsilateral sugerindo um aumento do fluxo sanguíneo<sup>37,136,142-144,152,155,156</sup>. Índices de resistência significativamente mais baixos foram observados nos ovários onde ocorreu a ovulação em relação ao ovário contralateral, em um grupo de pacientes estudadas, no Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)<sup>157</sup>. Em ciclos menstruais ovulatórios normais, os índices de resistência e de pulsatilidade arterial ovariano são significativamente mais baixos na fase lútea, quando comparados com a fase folicular<sup>145,153</sup>. Esse aspecto também foi observado em ciclos artificialmente estimulados<sup>158</sup>. Um aspecto interessante é que, o estudo da resistência ao fluxo sanguíneo arterial a nível do corpo lúteo auxilia, inclusive, na avaliação de sua adequabilidade funcional<sup>154,158-160</sup>. A gravidez não ocorre com índices de resistência maior do que 0,5<sup>159</sup>. Uma redução na resistência dos vasos sanguíneos intraovarianos é necessária para alcançar uma gravidez em um ciclo menstrual natural<sup>160</sup>.

As artérias radiais não acompanham paralelamente essas mudanças, que independem do lado da ovulação. Identifica-se diferença na resposta hemodinâmica da artéria uterina comparada com a artéria radial durante o ciclo menstrual. A diferença indica controle regional distinto da resposta vascular<sup>148</sup>. Um aumento de resistência ao fluxo nas artérias uterinas durante a fase média luteal tem sido associado com infertilidade sem causa aparente<sup>14,110,135</sup>. A implantação em ciclos de fertilização in vitro diminui quando o índice de resistência (IR) é  $\geq 0.95$ <sup>102,104,105,140</sup>.

Diversos autores comprovaram que a angiogênese é um importante componente em ambas as fases, folicular e luteal, do ciclo ovariano e a correlaciona bem com a maturação do endométrio secretor. Os novos capilares formados ao redor do folículo em crescimento e no corpo lúteo explicam a baixa impedância ao fluxo nos ovários na fase folicular tardia e lútea

media<sup>134,146,152</sup>. A angiogênese dependente do fator de crescimento vascular endotelial é essencial para o desenvolvimento normal do corpo lúteo<sup>161</sup>. A fase lútea deficiente (LPD) e a luteinização do folículo não roto (LUF) têm deficiente angiogênese e formação inadequada do corpo lúteo<sup>162</sup>, resultando em uma alta impedância ao fluxo quando comparado com os casos em que há ovulação<sup>136</sup>. A análise da impedância do fluxo sanguíneo ao nível do corpo lúteo com o Doppler pulsátil colorido pode ajudar na avaliação de uma fase lútea adequada<sup>154,163</sup>.

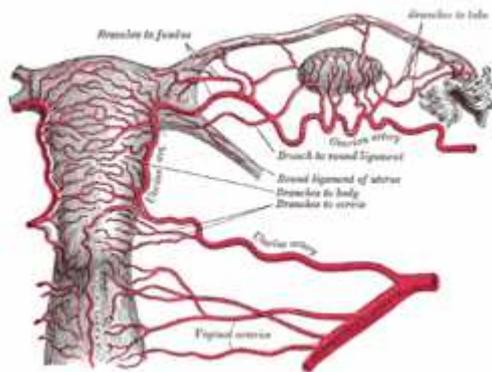
Todas as medidas do fluxo sanguíneo, independentemente de ser do útero ou ovário, aorta ou da artéria carótida, estão sujeitas as muitas causas de erro. Certamente, a mais importante fonte de erro em relação ao útero e ovário é o julgamento do operador em selecionar o vaso a ser examinado e a particular parte do vaso onde focar o Doppler. A seleção da particular forma de onda ou formas de onda para analisar, entre muitas acessíveis, é uma decisão igualmente importante. Precisa ser decidido se seleciona uma com o maior pico sistólico ou velocidade diastólica, menor velocidade ou um “exemplo de média”. Erros operador dependentes acontecem nos índices de pulsatilidade e de resistência se for mal interpretado breves lacunas no fluxo diastólico, como ausência de fluxo. Análise do índice de resistência de uma única artéria uterina, ao invés das duas, pode dar margem a uma falsa interpretação do fluxo uterino em virtude das características da circulação uterina (intersecção). O ângulo de insonação é de grande importância quando se mede velocidade e volume (valores reais de velocidade podem ser obtidos somente se o ângulo Doppler não exceder 60°; se o eixo do ângulo de insonação entre o vaso sanguíneo e o feixe ultra-sônico estiver perpendicular um em relação ao outro, então não haverá sinal Doppler detectável: “Ausência de sinal Doppler”). Essa importância é anulada quando se usa índices de resistência que não incorporam velocidade nos seus cálculos<sup>104,105,164</sup>.

Na esquistossomose hepatoesplênica, o eco-doppler possibilitou o estudo não invasivo da circulação porta e o avanço no conhecimento de sua dinâmica através da análise dos parâmetros: direção e velocidade do fluxo e diâmetro dos vasos portais<sup>52,165</sup>. Mostra detalhes do parênquima hepático, da morfologia esplênica, determina a direção (hepatopetal/hepatofugal) e quantifica o fluxo sanguíneo, além de mostrar colaterais porto-sistêmicas<sup>52,166</sup>. Por outro lado, a dopplerfluxometria não apresenta padrão de curva de velocidades da hemodinâmica portal bem definidos. Vários métodos podem ser usados para o cálculo do volume de fluxo da veia porta e o índice de congestão portal havendo discordância entre eles<sup>165</sup>. A ultra-sonografia abdominal, entretanto, tem sido largamente usada na avaliação dos pacientes esquistossomóticos e representa um importante método indireto de diagnóstico e classificação da doença. Tem sido usada, inclusive, para avaliar a resposta terapêutica e a regressão da fibrose periportal (decorrente de um processo dinâmico de síntese e degradação do colágeno)<sup>3,52,167-169</sup>. Existe um padrão ultra-sonográfico característico em portadores da forma hepatoesplênica da esquistossomose que é um espessamento ecogênico das paredes da veia porta e seus ramos. Estudos de campo em regiões endêmicas mostraram que o resumo da espessura total de três ramos periféricos da veia porta, espessamento da parede da vesícula biliar, aumento do lobo esquerdo do fígado e espessamento da veia porta na sua bifurcação são as melhores variáveis para o diagnóstico ultra-sonográfico de esquistossomose mansônica<sup>52,167,170,171</sup>. O fígado é o órgão que mostra as mais importantes mudanças causadas pela doença<sup>52,171,172</sup>.

## 2.8 A vascularização arterial da pelve

As artérias hipogástricas irrigam toda a pelve e os órgãos nela contidos: bexiga, útero, ovários, vagina, vulva, toda a região glútea e o períneo. São os ramos mediais da bifurcação

das ilíacas comuns ou primitivas, que por sua vez, são oriundas da bifurcação da aorta abdominal. A artéria ilíaca interna (ou hipogástrica) dá origem a artéria uterina. Os ovários são irrigados pela artéria ovariana, ramo direto da aorta abdominal e de importante arco anastomótico formado entre a uterina e a ovariana<sup>173</sup>. Figura 6.



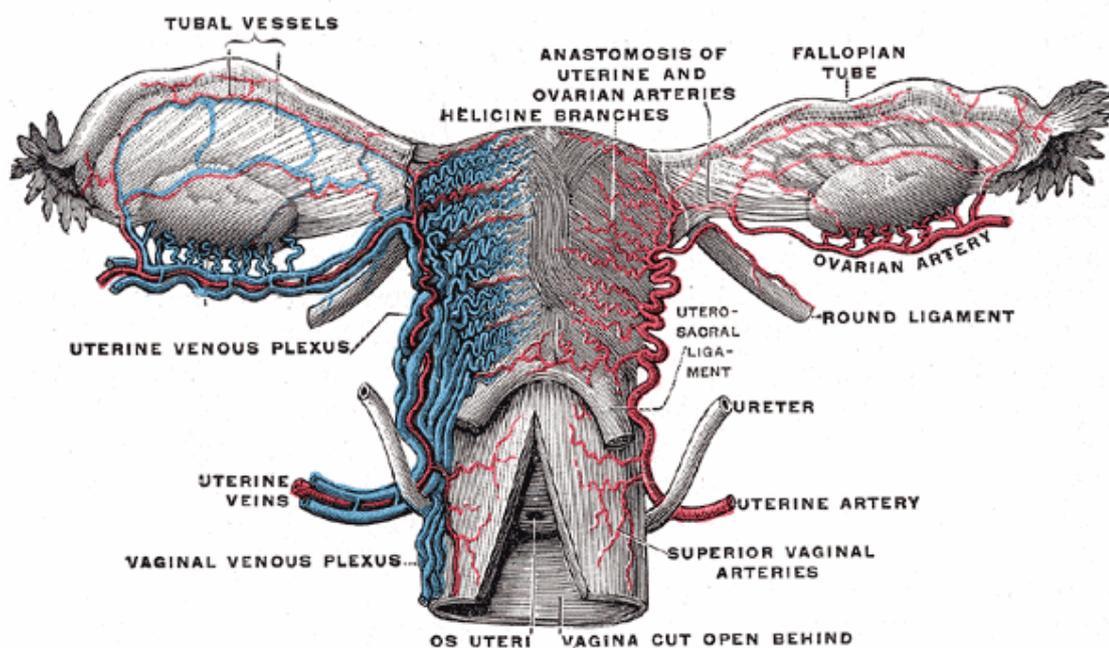
**Figura 6.** Artéria uterina e ovariana

## 2.9 A Drenagem venosa da pelve.

A fim de interpretar os resultados de diferentes modalidades de exames por imagem, e compreender como facilmente na mulher pode haver a formação de uma varicocele pélvica, é necessário ter uma compreensão de sua drenagem venosa normal<sup>16,19</sup>, apesar de sua complexidade anatômica<sup>174-177</sup>. Ela é feita pelas veias ilíacas comuns, externa e interna<sup>16</sup>.

O sangue venoso pélvico é drenado por plexos de três sistemas coletores principais: o da íliaca interna, o gonadal, e o das veias hemorroidárias. A Veia íliaca interna coleta sangue de territórios parietais (glúteo inferior e superior, sacral, ileolombar, obturador e veias hemorroidárias) e de territórios viscerais (vesical, vaginal, uterino, pudendo interno e retal). O plexo gonadal drena sangue do paramétrio, cérvix, mesossalpinge, plexo pampiniforme e sempre tem quatro ou cinco troncos em sua origem<sup>174</sup>.

Os ramos viscerais das veias ilíacas internas consistem em vários plexos que se intercomunicam: O plexo vesical. O plexo vaginal em continuidade cranial com o plexo uterino que, por sua vez, drena o paramétrio. Os plexos vaginais e uterinos drenam através das veias uterinas, usualmente três de cada lado, que se formam a nível da cérvix e correm para a parede pélvica lateral e dali para a veia ilíaca interna. A parte básica do plexo uterino drena parcialmente para as veias uterinas e, em parte, para o plexo venoso ovariano<sup>16</sup>. Figura 7.



**Figura 7.** Plexo venoso uterino e vaginal.

Ramos retais se comunicam com o plexo útero-vaginal. As veias labiais, clitoriana profunda e retal inferior drenam para a pudenda interna e daí para as veias glúteas inferiores<sup>16</sup>.

As veias obturadoras, por outro lado, podem drenar total ou parcialmente para o sistema venoso da ilíaca externa<sup>16,178</sup>.

Em relação às veias ovarianas, o plexo ovariano esquerdo drena para a veia ovariana esquerda que quase invariavelmente drena para a veia renal esquerda e dali para a veia cava inferior. A veia ovariana direita usualmente drena diretamente para a veia cava inferior<sup>16</sup>.

A drenagem venosa das veias ovarianas ocorre via plexos ovarianos, que se conectam com os plexos uterinos a nível do ligamento redondo. Geralmente, uma única veia ovariana deixa o plexo ovariano e ascende superiormente ao longo do curso do músculo psoas e drena para a veia renal esquerda no lado esquerdo, e para a veia cava inferior no lado direito<sup>179</sup>. Algumas vezes mais de uma veia ovariana deixa o plexo ovariano e unem-se antes de drenarem para a veia cava inferior ou para a veia renal esquerda.

À esquerda pode haver uma incomum, mas bem reconhecida comunicação entre a veia gonadal e a veia mesentérica inferior e daí para a veia porta<sup>16,178</sup>. O estudo da anatomia das veias gonadais mostra diversas anomalias em relação às descrições clássicas<sup>174-177</sup>.

As veias ovarianas são investigadas com cateterização seletiva via veias basílica, femoral direita ou jugular interna. O refluxo é demonstrado com manobra de Valsalva ou com inclinação da mesa de exame. O contraste da veia ovariana enche grandes varizes em ambos os ligamentos largos do útero e então passa através das veias obturadoras e pudendas internas para preencher varizes nas coxas podendo mesmo se estender para as panturrilhas. As complicações de qualquer tipo de flebografia são: dor, extravasamento de contraste, alterações da função renal, infecção local, reações idiossincrásicas, e trombose venosa<sup>180</sup>. Assim sendo, A ultra-sonografia transvaginal com Doppler colorido tem sido largamente aceita e utilizada de rotina como alternativa não invasiva, rápida, de baixo custo e relativamente fácil de realizar, para diagnóstico de veias varicosas pélvicas e é a ferramenta mais comumente usada<sup>16,180,181</sup>, apesar de ter a limitação de ser um exame operador dependente<sup>180</sup>.

O diâmetro normal da veia ovariana em mulheres nulíparas em idade reprodutiva é discutível<sup>16,174,178,179,182-185</sup>. Tem sido relatado valor médio em torno de 2,6mm para as nulíparas e 3,4mm para as múltiparas. O calibre médio de 6,7mm tem sido observado em mulheres com síndrome de congestão pélvica. Nenhuma diferença estatisticamente significativa tem sido encontrada nos calibres das veias gonadais direita e esquerda. Tem se observado que a veia ovariana é significativamente maior que a veia espermática<sup>174,178,182,183</sup>.

A ausência e incompetência das válvulas na porção cranial da veia gonadal ocorrem na metade dos casos, tanto no sexo masculino, quanto no sexo feminino<sup>186</sup>. No homem branco, as válvulas das veias gonadais são mais ausentes; na mulher são mais incompetentes. A veia ovariana é mais larga que a veia espermática, provavelmente, devido à influência da gestação. (A ausência de válvulas nas veias gonadais femininas é duas vezes mais frequentes à esquerda do que à direita<sup>178,186</sup>).

Quando se trata de insuficiência venosa crônica dos membros inferiores, as causas mais frequentes são anormalidades primárias das paredes das veias e válvulas (incompetência) e alterações secundárias devido à trombose venosa prévia que leva ao refluxo, obstrução, ou ambos<sup>180</sup>.

O aumento do calibre da veia gonadal parece estar associado a mais de duas gestações, havendo significância estatística quando se comparam mulheres múltiparas e nulíparas<sup>182</sup>. “Durante a gravidez, a capacidade vascular das veias ovarianas aumenta consideravelmente em virtude do aumento de fluxo sanguíneo em até 60 vezes os valores normais e permanece dessa maneira por meses”<sup>18,174,187</sup>. Entretanto, não há significância, quando se comparam nulíparas com primíparas<sup>182</sup>. Também é verdadeiro o encontro de doença venosa crônica com maior frequência em múltiparas<sup>188</sup>.

## 2.10 Varizes e síndrome de congestão pélvica.

Desde a primeira descrição de uma varicocele tubo-ovariana feita por Richet (1857), a dor pélvica em mulheres tem sido reconhecida por clínicos com uma frequência crescente. Em 1949 Taylor introduziu o termo “síndrome de congestão pélvica”<sup>174</sup>. O calibre normal da veia ovariana é controverso na literatura. Entretanto, a presença na ultra-sonografia transvaginal, de estruturas anecóicas circulares ou lineares com o diâmetro maior que 5 mm em cortes transversos e oblíquos nos fundos-de-saco laterais, são indicativos de varizes pélvicas<sup>16,179,184,185</sup>. Correspondem a segmentos vasculares tortuosos e dilatados para uterinos ou para ovarianos<sup>179</sup>. A natureza vascular dessas estruturas é confirmada com a manobra de Valsalva e na posição vertical<sup>184,185</sup>. Figura 8.



**Figura 8.** Varizes pélvicas

Por outro lado, restringindo-se o diagnóstico de congestão pélvica aos casos em que o diâmetro venoso é maior que 5 mm podem-se perder outros casos cujas manifestações são mais insidiosas dessa condição<sup>189</sup>.

A varicocele do plexo pampiniforme se desenvolve geralmente em indivíduos que tenham incompetência valvular venosa congênita das veias espermáticas testiculares. Essa

condição apresenta uma frequência média na população adulta de 15% a 20%, aproximando-se de 40% nos homens subférteis<sup>186,190</sup>.

A incidência de varicocele foi igual a 61,5% em um grupo de vinte e duas crianças, adolescentes e adultos jovens, do sexo masculino, portadores de esquistossomose na forma hepatoesplênica grave, que tinham sido submetidos, quando crianças (idade entre oito e dezesseis anos), a esplenectomia, ligadura da veia gástrica esquerda e auto-implante de tecido esplênico no omento maior<sup>191</sup>. Nas mulheres, entretanto, as varizes de ovários constituem-se em uma condição pouco diagnosticada. Quando isto ocorre, geralmente é resultado de exames complementares. Conseqüentemente, a prevalência média populacional em adultos e jovens ainda é um dado pouco definido<sup>174,176,186,192</sup>. Mas, devem existir em uma frequência bem maior do que mostram as estatísticas, como resultado de um sistema venoso anatomicamente deficiente pela falta de válvulas e fisiologicamente exposto às variações circulatórias determinadas pelo ciclo menstrual, à gravidez e as relações sexuais<sup>19,174</sup>.

A fisiopatologia da síndrome de congestão pélvica não está completamente esclarecida<sup>179,193</sup>. Existem evidências de uma associação entre varizes pélvicas e variações anatômicas da veia renal esquerda e refluxo na veia ovariana esquerda, em uma população, predominantemente, de múltiparas<sup>194</sup>. Acredita-se que a incompetência e a dilatação da veia ovariana levam à progressiva varicosidade do ligamento largo e do plexo pampiniforme. Essas alterações poderiam justificar o quadro clínico de dor pélvica<sup>178,195</sup>. Varizes pélvicas estiveram presentes em todas as pacientes com essa síndrome<sup>181</sup>. A importância das válvulas na hemodinâmica da circulação venosa e na fisiopatologia das veias varicosas é conhecida a longo tempo. Existe evidencia clínica e flebográfica que correlaciona à presença de varizes da vulva, coxas e síndrome de congestão pélvica com insuficiência do sistema venoso da íliaca interna (pelvic dumping syndrome). Na literatura médica moderna as informações com

respeito à anatomia das veias ilíacas internas e suas tributárias são limitadas<sup>175</sup>. A escassez de válvulas nas veias pélvicas, todavia, leva-nos a considerar que veias varicosas desenvolvem-se não somente por causa de insuficiência valvular, mas também por causa de anormalidades estruturais genéticas da parede venosa, tanto quanto fatores hormonais e hemodinâmicos presentes durante a gravidez<sup>175</sup>. As veias pélvicas são expostas a altas doses de hormônios ovarianos. O estrógeno é um potente vasodilatador e a existência de receptores estrogênicos nas células vasculares humanas é perfeitamente conhecida. Seu efeito ocorre por vários mecanismos, entre eles, determina a secreção de ácido nítrico, relaxando a musculatura lisa via estímulo da óxido nítrico sintetase<sup>179</sup>. Por outro lado, a relativa escassez de válvulas reconhecida nos plexos pélvicos pode ser benéfica e contribuir com o desenvolvimento de colaterais, assim o sangue pode circular em praticamente qualquer direção. A veia ilíaca interna e suas numerosas tributárias viscerais e parietais servem de importante passagem colateral nos casos de obstrução no seguimento íleo - cava<sup>175</sup>.

A deficiência do sistema venoso pélvico pode estar ligada à disposição das veias do ligamento largo, sem tecido de sustentação adequado que as cerquem, na variação de calibre, de comprimento e do resultado a que é dependente das várias contingências da vida sexual da mulher<sup>19</sup>. A condição anatômica representa somente um fator predisponente genérico, mas um fator predisponente indubitavelmente de primária importância. As causas são multifatoriais, envolvendo tanto fatores mecânicos como hormonais<sup>174,187,193</sup>.

A congestão pélvica é diagnosticada com maior frequência, em mulheres múltiparas<sup>174,178</sup>. Ultimamente, entretanto, essa condição também tem sido descrita afetando nulíparas<sup>178</sup>. Em uma série de autópsias, válvulas na porção superior das veias ovarianas estiveram ausentes em 6% no lado direito e em 15% no lado esquerdo na população estudada. A presença de congestão pélvica em nulíparas está associada a esse fato<sup>178</sup>.

A síndrome de congestão pélvica é uma condição de dor pélvica crônica que afeta tipicamente jovens multíparas na pré-menopausa; sua etiologia não está totalmente definida, traduz-se clinicamente por dor abdominal em baixo ventre, de intensidade e duração variáveis, que pode irradiar-se para a face posteromedial das coxas e das nádegas. Pode, ainda, acompanhar-se de irritação vesical, urgência miccional, dismenorréia e dispareunia<sup>174,187,192,196,197</sup>. Há visível congestão das veias pélvicas e uma história de dor que persiste por mais de 6 meses<sup>187</sup>. A dor pode se apresentar ainda de forma contínua, sendo agravada na segunda fase do ciclo menstrual (Fase lútea)<sup>198</sup>, onde é maior a congestão pélvica sob a ação vasodilatadora da progesterona<sup>36,198,199,200-202</sup>. A duração de mais de 6 meses como critério de duração da dor é arbitrária. Tem sido sugerido que uma duração de 3 meses pode ser melhor aplicável e mais facilmente lembrada pela paciente<sup>193</sup>.

A severidade da dor é multifatorial. Não pode ser explicada, simplesmente, pelo tamanho e pela incompetência das veias, porque veias incompetentes e dilatadas têm sido identificadas em exames ultrassonográficos, em pacientes multíparas completamente assintomáticas<sup>174</sup>.

Devido à falta de sinais clínicos patognomônicos, a tentativa de diagnóstico é freqüentemente feita pela história clínica e pelo cuidadoso exame físico. A ultra-sonografia transabdominal ou endovaginal é usada para excluir outras doenças pélvicas e revelam veia ovariana esquerda dilatada com fluxo reverso, varicocele, veias arcuadas dilatadas cruzando o miométrio uterino e variável onda de dupla forma durante a manobra de valsalva<sup>181,187,192,196,203</sup>. Figura 9.



**Figura 9.** Veias arcuadas dilatadas cruzando o miométrio

O diagnóstico diferencial deve incluir doenças inflamatórias crônicas da pelve, endometriose, tumores pélvicos, cistite intersticial, processos aderenciais, doenças inflamatórias intestinais e problemas psicossociais<sup>181,187,192,196,203</sup>. A compressão da veia renal esquerda entre a aorta abdominal e a artéria mesentérica superior (síndrome de nutcracker) produz tanto obstrução como refluxo das veias gonadais, determinando também sintomas de congestão pélvica. Um importante achado nesta síndrome é a presença de hematúria microscópica, que em algumas ocasiões pode se tornar grave<sup>203</sup>.

Mulheres que referem dor pélvica intermitente e não têm doença aparente, têm sido consideradas candidatas potenciais para síndrome de congestão pélvica. Muitas pacientes têm varizes nos membros inferiores e vulva associadas à síndrome de dor pélvica crônica. Acredita-se que algumas entidades como varicocele feminina, síndrome da veia ovariana, síndrome da congestão pélvica, dor pélvica crônica, varicosidade pélvica, varicosidade vulvar e algumas varicosidades gestacionais de membros inferiores podem ser englobadas como uma

única entidade clínica, com etiologia, fisiopatologia, apresentação clínica e tratamento comum<sup>176</sup>. Considerar ainda a possibilidade de um componente psicológico. Dor pélvica sem achados patológicos parece ser causada por espasmo neuromuscular em pessoas psicologicamente vulneráveis. Dor pélvica com diferentes graus de congestão pélvica não pode ser inteiramente dissociada da possibilidade de comprometimento psicológico, que pode, todavia, ser de natureza secundária<sup>193,204</sup>.

O manejo clínico dessa afecção é por demais complexo, diante da natureza multifatorial de sua etiopatogenia. Tem se obtido melhora dos sintomas com a supressão farmacológica da função ovariana<sup>192,193,196,202</sup>.

As varizes pélvicas podem ser divididas em primárias e secundárias. A etiologia das varizes pélvicas primárias é desconhecida e está associada com a síndrome de dor pélvica crônica. A presença das varizes pélvicas primárias tem relação direta com a ausência ou incompetência das válvulas da veia ovariana e também com a frequência da paridade. A ocorrência desta síndrome em mulheres na fase reprodutiva sugere que os hormônios ovarianos podem contribuir para o estado de congestão venosa, observado nesta condição clínica. Também tem sido sugerido que as varizes pélvicas desenvolvem-se em consequência de quadros supra-tentoriais associados<sup>192,196</sup>.

A frequência de queixas de dor em região pélvica acometendo mulheres jovens, onde são afastadas as causas orgânicas, é levada em consideração nos atendimentos em ginecologia. Em um estudo realizado em 5.263 mulheres, com idade entre 18 e 50 anos, nos Estados Unidos, foi diagnosticada uma frequência de 15% de dor pélvica crônica<sup>185</sup>.

As varizes pélvicas primárias e a síndrome de dor pélvica estão associadas, embora as duas possam ocorrer independentemente; quando há concomitância, em alguns casos a embolização venosa pode ser uma opção terapêutica<sup>185,186,206-208</sup>.

Na etiologia das varizes pélvicas secundárias estão incluídas: a obstrução da veia cava, a hipertensão porta, o aumento do fluxo sanguíneo pélvico (gestação, tumores) e malformações vasculares. As varizes pélvicas secundárias são raramente associadas à dor pélvica, e sugerem que as varizes por si só não causam dor<sup>185,186,209</sup>.

As varizes perivulvares aparecem durante a gravidez e usualmente desaparecem após o parto, mas se tornam mais proeminentes na gravidez subsequente. Elas podem estar associadas com varizes nas nádegas ou com varizes recorrentes nos membros inferiores. Essas varizes são encontradas entre 2% a 10% das mulheres gestantes, aparecem subitamente após o 2º mês da 2ª ou 3ª gestação e tornam-se marcantes e persistentes nas gestações posteriores<sup>196</sup>.

Quase metade das veias perivulvares aparece em função da incompetência da veia safena, via veia pudenda externa superficial ou veias tributárias posteromediais. Aquelas são abordadas e tratadas no intercâmbio da junção safeno-femural e veias das pernas. Raramente as veias perivulvares podem estar associadas a malformações venosas ou a tumores uterinos. Em muitas mulheres também, os sintomas pélvicos são mínimos e as veias são vistas originando-se da veia íliaca interna, via pudenda interna, obturadora ou veia glútea inferior. Flebólitos podem estar presentes, sugerindo a possibilidade de trombose venosa prévia. Raramente as veias originam-se do ligamento largo, sugerindo varicocele em mulheres<sup>196</sup>.

## **2.11 A veia porta**

A veia porta (vena portarum, veia do hilo do fígado) leva ao fígado o sangue dos órgãos digestivos abdominais. Seu território compreende todo o tubo digestivo

infradiafragmático e os órgãos anexos: fígado, baço, pâncreas. É formada pela reunião de três veias volumosas: a mesentérica superior, a mesentérica inferior e a esplênica, se dirige para o fígado e se capilariza nesse órgão como se fosse uma artéria<sup>14</sup>.

O sistema porta não é um sistema absolutamente fechado. Comunica-se por grande número de suas ramificações com redes venosas que são tributárias das veias cavas. A comunicação do sistema porta com o sistema venoso geral tem grande importância em patologia<sup>14</sup>.

As veias ováricas ou útero-ováricas são análogas às veias espermáticas do homem. Nascem por sua vez: 1º, do útero, onde se anastomosam com as veias uterinas, tributárias da epigástrica; 2º, das trompas de falópio; 3º, do ligamento redondo; 4º, do ovário; 5º do ligamento largo. Situadas a princípio na espessura desse último ligamento, as veias útero-ováricas se separam bem perto do mesmo para dirigir-se para a pelve. Formam também seu plexo pampiniforme, se fundem a cada lado em um tronco comum e terminam exatamente como as veias espermáticas: a útero-ovárica do lado esquerdo, na veia renal correspondente; a útero-óvarica do lado direito, na veia cava inferior<sup>14</sup>.

*The treatment of a disease  
may be entirely impersonal; the care  
of a patient must be totally personal.*

(S. Leon Israel)

MATERIAL E MÉTODOS

### 3.1 Local de estudo

O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas (HC) do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e no Serviço de Ultra-sonografia (Ultra-Imagem).

### 3.2 Tipo de estudo

O estudo é observacional, prospectivo e analítico, com corte transversal.

### 3.3 Seleção da amostra

As pacientes portadoras de Esquistossomose hepatoesplênica (EHE) que participaram do estudo foram selecionadas no Hospital das Clínicas (HC) do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Todas tiveram seu diagnóstico firmado através de acompanhamento no ambulatório de gastroenterologia, com exames de fezes, avaliação da função hepática e ultra-sonografia abdominal (constatando a presença de fibrose de Symmers). Algumas já haviam sido submetidas à endoscopia e, quando necessário, esclerose de varizes de esôfago. Todas procediam de área endêmica, com história sugestiva de familiares também com a doença. O grupo controle (sem a doença) foi proveniente também do HC. Eram provenientes da mesma área endêmica e foram submetidas a exame clínico e ultra-sonográfico, desta feita, para afastar o comprometimento hepático característico da EHE. Todas foram submetidas a um questionário dirigido, onde foram abordados aspectos pertinentes, relacionados à doença (esquistossomose) e fatores reprodutivos (anexo 1).

Desta forma, foram selecionadas e avaliadas 62 mulheres, divididas em três grupos:

Grupo I: 20 pacientes portadoras de Esquistossomose, na forma hepatoesplênica, tratadas clinicamente e submetidas à descompressão do sistema porta.

Grupo II: 22 pacientes esquistossomóticas, na forma hepatoesplênica, tratadas clinicamente, mas não operadas.

Grupo III: 20 mulheres não esquistossomóticas oriundas da mesma zona endêmica e de condição sócio-econômica semelhante (grupo controle).

### 3.3.1 Critérios de inclusão

- Mulheres portadoras de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica, que já haviam sido operadas (esplenectomia, ligadura da veia gástrica esquerda e auto-implante de tecido esplênico, em bolsa, no omento maior (em alguns casos), acompanhadas no serviço de gastroenterologia do HC-CCS da UFPE (grupo I).
- Mulheres portadoras de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica não operadas, também acompanhadas no serviço de gastroenterologia do HC-CCS da UFPE (grupo II).
- Mulheres sem a doença (grupo III).

Todos os grupos demonstraram interesse em investigar a possibilidade da existência de varizes pélvicas e de ciclos menstruais ovulatórios (mantendo, dessa forma, a sua capacidade reprodutora em relação à função hormonal ovariana).

### 3.3.2 Critérios de Exclusão

- Pacientes fora do período reprodutivo (menacme).
- Uso de anticoncepcionais hormonais nos últimos 3 meses.
- História de esterilidade e irregularidade do ciclo menstrual (intervalos maiores ou menores do que 26-30 dias).
- Antecedentes de doenças sistêmicas (hipertensão arterial, diabetes mellitus, acidente vascular cerebral, cardiopatias, etc.) ou ginecológicas.

Foi excluída uma paciente no grupo de operadas que ao ultra-som foi constatado a presença de mioma.

### 3.4 Procedimentos

.

#### 3.4.1 Procedimentos técnicos.

A ultra-sonografia transvaginal com Doppler colorido foi realizada no 22º dia do ciclo menstrual (fase luteal média), para a constatação da fase lútea do ciclo menstrual (ausência de linha tripla, camada funcional hiperecogênica e acentuação acústica posterior a nível endometrial) e/ou imagem sugestiva de corpo lúteo (área cística de paredes finas, de contornos pouco regulares, com ecos em seu interior). Nesse momento, verificou-se a existência ou não de varizes pélvicas. Foram determinados os índices de resistência das artérias uterinas, ovarianas, na periferia do corpo lúteo (quando presente) e nos vasos endometriais acessíveis. Como referencia foi usado o índice de resistência de Pourcelot ( $RI = S - D/S$ ). A Ultra-sonografia transvaginal foi realizada com a bexiga vazia para que os órgãos pélvicos ficassem na zona focal do transdutor e evitar o efeito da distensão vesical sobre as artérias uterinas. O exame foi realizado com a paciente em posição supina, joelhos fletidos e

quadris ligeiramente elevados. Foi usado um transdutor de banda larga multifrequencial (variação da frequência 5-9 MHz), que tem um efeito direto na qualidade da imagem (quanto mais próximo o objeto de interesse estiver do transdutor, mais alta a frequência que pode ser usada). Colocou-se um preservativo com gel no transdutor, antes de inseri-lo na vagina, protegendo-se, desse modo, a paciente e o transdutor. Obtinham-se cortes longitudinais, oblíquos e transversais dos órgãos pélvicos. A pesquisa de varizes pélvicas foi melhor estudada por esta técnica, utilizando-se as medidas do calibre dos vasos ovarianos e uterinos com o Doppler pulsátil (pulsado) e o mapeamento colorido para a avaliação do tipo de fluxo. A presença de refluxo foi avaliada com a manobra de Valsalva. Foram consideradas como varizes pélvicas (ovarianas, uterinas e do plexo pampiniforme) as de diâmetro igual ou maior que 5,0mm. Escolhia-se o melhor traçado a nível do ramo ascendente da artéria uterina e em relação aos ovários a artéria ovariana quando acessível ou a artéria intraovárica. Quando da existência de corpo lúteo, o IR arterial era medido na periferia do mesmo.

Todos os exames ultra-sonográficos foram realizados pelo mesmo examinador para assegurar uma interpretação uniforme, na Clínica Ultra-Imagem, localizada na Rua Amélia, 652, Graças – Recife – Pe. Foi utilizado o aparelho GE modelo Voluson 730, com transdutor transvaginal (endocavitário) multifrequencial de 5 a 9 MHz.

Dependendo da direção do fluxo em relação ao transdutor, as cores do Doppler podem ser arbitrariamente escolhidas. Neste estudo, convencionou-se que o fluxo em direção ao transdutor teria cor vermelha (arterial) e, se ao contrário, afastava-se, a cor azul (venoso). Nas artérias havia modificação das velocidades sanguíneas durante o ciclo cardíaco com velocidades maiores na sístole que na diástole, ao passo que nas veias o fluxo era contínuo.

#### 3.4.2 Variáveis analisadas com a ultra-sonografia e a dopplerfluxometria

- Presença de fibrose periportal esquistossomótica nas pacientes do grupo controle

- Índices de resistência das artérias uterinas e ovarianas
- Calibre das veias uterinas e ovarianas com e sem valsalva
- Padrão do endométrio (secretor ou não)
- Presença de corpo lúteo
- Índice de resistência na periferia do corpo lúteo
- Presença de varizes

### 3.5 Procedimentos analíticos

Na análise estatística, os dados quantitativos foram resumidos através de suas médias e desvio padrão. Foi usado o teste ANOVA para avaliação de possíveis diferenças entre médias de variáveis contínuas, nos três grupos estudados, quando a distribuição dos parâmetros passou no Teste da Normalidade. Em caso contrário, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis. Na avaliação entre dois grupos foi usado o teste t de Student quando a distribuição dos parâmetros passou no teste de normalidade, e, em caso contrário, o teste de Mann-Whitney. As comparações entre o grupo de doentes operadas e não operadas com o grupo controle foram realizadas através do teste paramétrico de Tukey-Kramer e o não paramétrico de Dunn's (teste de comparação múltipla).

Foi adotado o intervalo de confiança de 95% e o nível de significância quando o valor de p foi menor ou igual a 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

A análise estatística foi realizada com o software GRAPHPAD INSTAT 3.06

### 3.6 Procedimentos éticos

O protocolo usado nesse estudo foi aprovado pelo Comitê de ética do CISAM (Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros – UPE). Foram seguidos os preceitos da Resolução 196/96 do MS sobre pesquisa em seres humanos. Os sujeitos do estudo foram informados, em linguagem simples e acessível, que estariam participando de uma pesquisa clínica e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2).

*Se alguém de vós precisa de sabedoria,  
peça-a a Deus que a todos dá deliberadamente  
com simplicidade e sem recriminação.  
Mas peça-a com fé, sem nenhuma vacilação,  
porque o homem que vacila assemelha-se à onda do mar, levantada pelo vento  
agitada de um lado para outro.*

(Tiago 1,1 - 11)

RESULTADOS

#### 4. Resultados

Os índices de resistência nas artérias ovariana direita (AOD) e esquerda (AOE) variaram respectivamente entre 0,40 e 0,71, e 0,39 e 0,69 no grupo de pacientes não operadas; entre 0,39 e 1,0, e 0,39 e 1,0 no grupo de pacientes operadas; e entre 0,41 e 1,0, e 0,42 e 1,0 no grupo controle. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, em relação às médias dos índices de resistência das artérias ovariana direita (Anova –  $p = 0,2511$ ) e esquerda (Kruskal-Wallis –  $p = 0,7860$ ). Tabela 1.

**Tabela 1** – Médias dos índices de resistência das artérias ovariana direita e esquerda.

Grupo	n	$\bar{x} \pm DP$	p
AOD			0,2511
Grupo I	20	0,58±0,17	
Grupo II	22	0,51±0,08	
Grupo III	20	0,53±0,14	
Total	62		
AOE			0,7860
Grupo I	20	0,56±0,15	
Grupo II	22	0,52±0,08	
Grupo III	20	0,61±0,20	
Total	62		

$\bar{x}$  =média; DP=desvio padrão; AOD=artéria ovariana direita; AOE=artéria ovariana esquerda

Os índices de resistência nas artérias uterinas direita (AUD) e esquerda (AUE) variaram respectivamente entre 0,70 e 0,96, e 0,71 e 1,0 no grupo de pacientes não operadas; entre 0,64 e 0,86, e 0,57 e 0,87 no grupo de pacientes operadas; e entre 0,70 e 0,84, e 0,71 e 1,0 no grupo controle. A média dos índices de resistência da artéria uterina direita foi significativamente maior no grupo de pacientes não tratadas (Kruskal-Wallis –  $p < 0,0023$ ). De forma similar, houve tendência de que a média dos índices de resistência da artéria uterina esquerda fosse maior nas pacientes não operadas (Kruskal-Wallis –  $p < 0,0637$ ). Tabela 2. Esse achado foi confirmado quando se comparou a média dos índices de resistência da artéria uterina direita do grupo de pacientes não operadas (grupo II) com o de operadas (grupo I) - (Dunn's -  $p < 0,01$ ).

**Tabela 2** – Médias dos índices de resistência das artérias uterina direita e esquerda.

Grupo	n	$\bar{x} \pm DP$	p
AUD			0,0023
Grupo I	20	0,75±0,05	
Grupo II	22	0,81±0,05	
Grupo III	20	0,79±0,06	
Total	62		
AUE			0,0637
Grupo I	20	0,78±0,06	
Grupo II	22	0,83±0,06	
Grupo III	20	0,81±0,06	
Total	62		

$\bar{x}$  = média; DP=desvio padrão; AUD=artéria uterina direita; AUE=artéria uterina esquerda

Os calibres das veias ovariana direita (VOD) e esquerda (VOE) variaram respectivamente entre 0,20 e 0,34cm, e 0,20 e 0,36cm no grupo de pacientes não operadas; entre 0,20cm e 0,37cm, e 0,24 e 0,41cm no grupo de pacientes operadas; e entre 0,18 e 0,34cm, e 0,20 e 0,36cm no grupo controle. As médias dos calibres das veias ovariana direita e esquerda foram significativamente maiores no grupo de pacientes operadas e não operadas quando comparadas com as do grupo controle (Anova –  $p < 0,0001$  - Tukey-Kramer –  $p < 0,001$  e Tukey-Kramer –  $p < 0,05$ ). Por outro lado, ao se comparar a média dos calibres das veias ovariana direita e esquerda do grupo de pacientes operadas com o de não operadas não se evidenciou diferença estatisticamente significativa (Tukey-Kramer -  $p > 0,05$ ). Tabela 3.

**Tabela 3** – Médias dos calibres das veias ovariana direita e esquerda.

Grupo	n	$\bar{x} \pm DP$	p
VOD			0,0001
Grupo I	20	0,30±0,05	
Grupo II	22	0,27±0,04	
Grupo III	20	0,23±0,04	
Total	62		
VOE			0,0001
Grupo I	20	0,32±0,05	
Grupo II	22	0,30±0,05	
Grupo III	20	0,25±0,03	
Total	62		

$\bar{x}$  =média; DP=desvio padrão; VOD=veia ovariana direita; VOE=veia ovariana esquerda

Os calibres das veias uterina direita (VUD) e esquerda (VUE) variaram respectivamente entre 0,22 e 0,37cm, e 0,26 e 0,38cm no grupo de pacientes não operadas; entre 0,30 e 0,50cm, e 0,37 e 0,56cm no grupo de pacientes operadas; e entre 0,25 e 0,39cm, e 0,26 e 0,40cm no grupo controle. As médias dos calibres das veias uterina direita e esquerda das pacientes operadas foram significativamente maiores quando comparadas com as do grupo controle e não operadas (Kruskal-Wallis –  $p < 0,0001$  - Dunn´s -  $p < 0,001$ ). Tabela 4.

**Tabela 4** – Médias dos calibres das veias uterina direita e esquerda.

Grupo	n	$\bar{x} \pm DP$	p
VUD			0,0001
Grupo I	20	0,39±0,05	
Grupo II	22	0,31±0,05	
Grupo III	20	0,32±0,05	
Total	62		
VUE			0,0001
Grupo I	20	0,39±0,04	
Grupo II	22	0,33±0,04	
Grupo III	20	0,32±0,04	
Total	62		

$\bar{x}$  =média; DP=desvio padrão; VUD=veia uterina direita; VUE=veia uterina esquerda

Os índices de resistência nas artérias ovarianas na periferia do corpo lúteo e nos ovários contra-laterais variaram respectivamente entre 0,39 e 0,49, e 0,50 e 0,71 no grupo de pacientes não operadas; entre 0,39 e 0,46, e 0,51 e 1,0 no grupo de pacientes operadas; e entre 0,41 e 0,47, e 0,44 e 1,0 no grupo controle. As médias dos índices de resistência arterial foram significativamente mais baixas nas artérias na periferia do corpo lúteo do que nos ovários contra-laterais em todos os grupos (Mann-Whitney –  $p < 0,0001$ ). Tabela 5.

**Tabela 5** – Médias dos índices de resistência arterial na periferia do corpo lúteo e nos ovários contra-laterais

Grupo	n	Ovário com C Lúteo $\bar{x} \pm DP$	Ovário Contra-lateral $\bar{x} \pm DP$	p
Grupo I	15	0,43±0,02	0,61±0,13	0,0001
Grupo II	17	0,45±0,05	0,56±0,07	0,0001
Grupo III	15	0,43±0,02	0,68±0,18	0,0001

$\bar{x}$  =média; DP=desvio padrão; C lúteo =corpo lúteo

A média dos calibres das veias ovarianas do lado esquerdo foi significativamente maior nas pacientes não operadas ( $0,30 \pm 0,05\text{cm}$  versus  $0,27 \pm 0,04\text{cm}$  – t de Student –  $t = 2,483$  –  $p = 0,0171$ ). O mesmo achado não foi observado no grupo de operadas (GI) e no controle (GIII) (GI –  $0,32 \pm 0,05\text{cm}$  versus  $0,30 \pm 0,05\text{cm}$  – t de Student –  $t = 1,417$  –  $p = 0,1647$ ) e controle (GIII  $0,25 \pm 0,03\text{cm}$  versus  $0,23 \pm 0,04\text{cm}$  t de Student –  $t = 1,132$  -  $p = 0,2647$ ). Tabela 6.

A média dos calibres das veias uterinas do lado esquerdo mostrou uma tendência a um maior calibre nas pacientes não operadas ( $0,33 \pm 0,04\text{cm}$  versus  $0,31 \pm 0,05\text{cm}$  - t de Student  $t = 1,708$  –  $p = 0,0950$ ). Nos grupos operados (GI) e no controle (GIII) não houve diferença estatisticamente significativa (GI –  $0,39 \pm 0,04\text{cm}$  versus  $0,39 \pm 0,05\text{cm}$  - Mann-Whitney -  $p = 0,1587$ ) e controle (GIII  $0,32 \pm 0,04\text{cm}$  versus  $0,32 \pm 0,05\text{cm}$  - t de Student -  $t = 1,38$  –  $p = 0,9179$ ). Tabela 6.

**Tabela 6** – Médias dos calibres das veias ovarianas e uterinas do lado esquerdo versus lado direito

Grupos	$\bar{x} \pm \text{DP}$		p
	lado esquerdo	versus lado direito	
VO			
Grupo I	$0,32 \pm 0,05\text{cm}$	$0,30 \pm 0,05\text{cm}$	0,1647
Grupo II	$0,30 \pm 0,05\text{cm}$	$0,27 \pm 0,04\text{cm}$	0,0171
Grupo III	$0,25 \pm 0,03\text{cm}$	$0,23 \pm 0,04\text{cm}$	0,2647
VU			
Grupo I	$0,39 \pm 0,04\text{cm}$	$0,39 \pm 0,05\text{cm}$	0,1587
Grupo II	$0,33 \pm 0,04\text{cm}$	$0,31 \pm 0,05\text{cm}$	0,0950
Grupo III	$0,32 \pm 0,04\text{cm}$	$0,32 \pm 0,05\text{cm}$	0,9179

$\bar{x}$  = média; DP = desvio padrão; VO = veia ovariana; VU = veia uterina

*Tese não é trabalho de um só dia,  
nem de um só homem.  
É a caminhada mais longa de uma existência,  
onde há o registro em maior ou menor grau  
de tudo aquilo que foi acumulado no intelecto  
sob a forma de conhecimento,  
através dos tempos e através dos outros.*

(Cícero Ferreira Fernandes Costa – Tese de Titular, 1980)

DISCUSSÃO

### 5.1 Aspectos relacionados à epidemiologia da esquistossomose

A esquistossomose tem ampla distribuição geográfica mundial. O *S. mansoni*, particularmente, é, atualmente, a espécie mais difundida e prevalente em todo o mundo. Endêmica em várias partes do mundo, a esquistossomose está presente em 52 países. Da América do Sul ao Caribe, África e região oriental do mediterrâneo<sup>2,210</sup>. A relevância do estudo e combate a essa parasitose, por outro lado, não deve se restringir a esse aspecto, mas, particularmente, ao impacto econômico provocado, pois atinge uma população em uma faixa etária produtiva (mais de 50% dos infectados têm entre 20 e 60 anos)<sup>7</sup>. No estudo atual, a idade variou entre 18 e 48 anos (média  $34,9 \pm 7,4$  anos). No grupo I a média das idades foi de  $37,7 \pm 7,1$  anos, no grupo II  $32,4 \pm 7,6$  anos, e no grupo controle  $33,7 \pm 7,0$  anos. Fato observado em outros estudos<sup>210</sup>, não houve participação da raça negra na amostra em questão. Foi constatada predominância nítida da raça branca (78% dos casos) sobre uma pequena participação dos pardos. Os negros, inclusive, têm maior resistência em desenvolver a forma hepatoesplênica. O grau de infecção e reinfecção e a fibrogênese são regulados por um componente genético e imunológico, por isso, apenas 2 a 7% das populações infectadas desenvolvem a forma hepatoesplênica<sup>211</sup>.

O controle da esquistossomose torna-se difícil pela ampla difusão dos hospedeiros intermediários. O *Biomphalaria glabrata*, existente no Brasil, é considerado o mais eficiente hospedeiro intermediário<sup>7,29,43-45</sup>.

A frequência do contato humano com a água contaminada por puro lazer ou em atividades domésticas ou agrícolas, a falta de água potável, a escassez de serviços de saneamento básico, as limitações do tratamento medicamentoso individual e em massa, a falta

de métodos preventivos associados aos curativos no planejamento e execução de ações médico-sanitárias, contribuem, de forma inequívoca, para a manutenção da endemia<sup>7,43</sup>.

As áreas de prevalência da esquistossomose em Pernambuco estão concentradas na Zona da Mata. Esta região possui condições mais favoráveis à endemia<sup>7</sup>. Neste estudo, corroborando com os dados da literatura pertinente, a maioria das pacientes também era proveniente desta região. Por outro lado, a urbanização da esquistossomose é um fato notório que tem sido observada mais recentemente<sup>1,4,7,39</sup>; nesse sentido, na presente amostra, existem algumas poucas pacientes oriundas da região metropolitana do Recife e duas que já haviam se estabelecido na capital, alterando, de alguma maneira, o perfil epidemiológico desta parasitose.

## **5.2 Aspectos relacionados às repercussões da hipertensão porta no aparelho genital feminino**

As manifestações genitais das infecções pelo *Schistosoma mansoni* têm sido negligenciadas como entidade patológica, em um período no qual considerável progresso tem sido alcançado no diagnóstico e manuseio de outras complicações da doença como a fibrose hepática. O conhecimento da fisiopatologia e patologia, especialmente dos órgãos genitais internos, é apenas rudimentar, ferramentas simples e acessíveis para o diagnóstico não estão disponíveis, estudos epidemiológicos de base comunitária nunca foram feitos e a história natural das lesões genitais não é bem conhecida, sendo necessários estudos controlados<sup>8</sup>.

Nos casos graves observa-se infertilidade, abortamento, restrição do crescimento intra-uterino, trabalho de parto pré-termo e prematuridade<sup>9-12,78</sup>.

O comprometimento pélvico feminino em pacientes esquistossomóticas, quanto a possível formação de massas anexiais, algumas vezes mencionado na literatura por vários autores<sup>8,20,23,24,74-76,78,82,86,93,94,212,213</sup>, não foi observado nas pacientes estudadas pelo método proposto nesta pesquisa. É oportuno considerar que, tal fato, além de não constituir objeto de pesquisa, poderia sim, comprometer, de alguma maneira, os resultados dos índices de resistência arterial e seria motivo de exclusão de pacientes. Uma paciente do grupo de operadas (grupo I) foi excluída, após se submeter à ultra-sonografia, por apresentar mioma uterino.

Uma das conseqüências hemodinâmicas da hipertensão porta, devido à fibrose de Symmers, é o aparecimento do fluxo reverso ou hepatofugal, levando à recanalização de veias e desvios porto-sistêmicos entre as tributárias do leito portal e a circulação venosa sistêmica. Entre essas comunicações, destacam-se aquelas com a veia renal e a veia cava inferior, fazendo com que ocorra aumento da resistência à drenagem venosa das veias gonadais para a veia renal esquerda e veia cava inferior<sup>15,16</sup>. O aumento da pressão no sistema porta se estendendo para a circulação sistêmica através de colaterais teria como conseqüência à dilatação desses vasos, a diminuição da velocidade de fluxo sanguíneo e a formação de varizes ovarianas obedecendo ao principio dos vasos comunicantes (o sangue flui do território de alta pressão para o território de baixa pressão<sup>17,175,214,215</sup>).

Apesar da inexistência de estudos a respeito de prováveis repercussões hemodinâmicas a nível ovariano e uterino em portadoras de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica, na fase lútea do ciclo menstrual, no presente estudo, não foi encontrado uma associação significativa, ou mesmo maior, de varizes pélvicas, nas portadoras de esquistossomose na forma hepatoesplênica, operadas ou não, e no grupo controle (apenas 1 caso de varizes pélvicas foi observado no grupo de operadas). Com a manobra de Valsalva,

constatou-se mais duas pacientes com calibre maior que 5 mm (6 mm e 5,1 mm, na veia uterina direita e veia ovariana esquerda respectivamente) também no grupo de operadas. Fato similar, porém com maior intensidade, são os achados de Chagas<sup>17</sup> (2002), que mostrou maior frequência de varizes ovarianas em um grupo de pacientes esquistossomóticas na forma hepatoesplênica não operadas, em relação a um grupo controle sem a doença. Por outro lado, pode-se considerar, naquele estudo, a existência de uma incomum, mas bem reconhecida comunicação entre a veia gonadal esquerda e a veia mesentérica inferior e daí para a veia porta, justificando, assim, os seus achados<sup>16,178</sup>. Em estudo da anatomia das veias gonadais observa-se diversas anomalias em relação às descrições clássicas<sup>176,177</sup>. Outro aspecto a ser considerado, naquele estudo, é o fato de que a média das idades no grupo de estudo (EHE não operadas) foi de  $42,2 \pm 13,5$  anos e a paridade  $3,4 \pm 1,3$ , enquanto no atual a média das idade no grupo de não operadas foi de  $32,4 \pm 7,6$  anos e a paridade  $2,4 \pm 1,3$ .

O calibre normal da veia ovariana é assunto controvertido. Predomina o limite de 5 mm como índice de normalidade<sup>16,174,178,179,182-185</sup>. No presente estudo, o maior calibre observado foi de 4,1mm no grupo de pacientes operadas, no ovário do lado esquerdo, cuja drenagem é feita quase invariavelmente para a veia renal esquerda<sup>16,179</sup>. Fato também observado por Chagas<sup>17</sup>, que encontrou um calibre médio estatisticamente maior nas veias ovarianas do lado esquerdo em um grupo de EHE não operadas ( $0,43 \pm 0,18$ cm versus  $0,30 \pm 0,11$ cm -  $p < 0,05$ ), em relação a um grupo controle. A veia ovariana direita usualmente drena diretamente para a veia cava inferior<sup>16</sup>. É pertinente lembrar, mais uma vez, que em estudo da anatomia das veias gonadais observa-se diversas anomalias em relação às descrições clássicas<sup>174-177</sup>. À esquerda pode haver uma incomum, mas bem reconhecida comunicação entre a veia gonadal e a veia mesentérica inferior e daí para a veia porta<sup>16,178</sup>. É conveniente insistir que, o fluxo reverso, conseqüente à hipertensão porta, determina desvios porto-

sistêmicos, entre eles, aqueles com a veia renal e cava inferior repercutindo, portanto nas veias gonadais<sup>15,16</sup>. Existem referências evidenciando que a ausência de válvulas na veia gonadal esquerda é duas vezes maior do que na veia do lado direito<sup>182,186</sup>, contribuindo, de alguma maneira, para justificar esses achados.

No presente estudo, o maior diâmetro observado, em relação às veias uterinas, foi de 0,56cm, em uma paciente, no grupo de operadas. Apesar de ter sido encontrado também no lado esquerdo, o fato não parece ter relevância em virtude das veias uterinas drenarem para as ilíacas internas, parecendo não haver, portanto, maiores implicações hemodinâmicas em relação à hipertensão porta. É oportuno lembrar que os plexos uterinos drenam através das veias uterinas, usualmente três de cada lado, que se formam a nível da cérvix, e correm para a parede pélvica lateral e dali para a veia ilíaca interna. Entretanto, a parte básica do plexo uterino drena parcialmente para as veias uterinas e, em parte, para o plexo venoso ovariano<sup>16</sup>. Testut<sup>14</sup> (1951), refere-se às veias útero-ováricas, que formam também seu plexo pampiniforme, se fundem a cada lado em um tronco comum e terminam exatamente como as veias espermáticas: a útero-ovárica do lado esquerdo, na veia renal correspondente; a útero-ovárica do lado direito, na veia cava inferior. A drenagem venosa das veias ovarianas ocorre via plexos ovarianos, que se conectam com os plexos uterinos a nível do ligamento redondo<sup>179</sup>.

A presença, na ultra-sonografia transvaginal, de estruturas anecóicas circulares ou lineares com o diâmetro maior que 5 mm em cortes transversos e oblíquos nos fundos-de-saco laterais, são indicativos de varizes pélvicas<sup>16,179,184,185</sup>. Correspondem a segmentos vasculares tortuosos e dilatados para uterinos ou para ovarianos<sup>179</sup>. A natureza vascular dessas estruturas é confirmada com a manobra de Valsalva e na posição vertical<sup>184,185</sup>. Constatou-se no presente estudo, a formação de varizes no plexo pampiniforme unicamente na paciente n<sup>o</sup> 7, do grupo

de operadas. Como era de se esperar, mais pronunciada no lado esquerdo. O estudo atual parece corroborar com a hipótese de que a ausência e/ou incompetência valvular venosa congênita parece predominar em relação à condição anatômica ou hemodinâmica na formação de varizes pélvicas<sup>19,178,186</sup>. Por outro lado, restringindo-se o diagnóstico de congestão pélvica (varizes) unicamente aos casos em que o diâmetro venoso é maior que 5 mm pode-se deixar de registrar uma outra situação: pacientes com manifestação de dor pélvica – o aspecto mais relevante no estudo dessa condição - onde o calibre desses vasos não atingem essa dimensão, mas que chegam a um patamar muito próximo<sup>189</sup>. No presente estudo, foi observado calibres de 0,45, 0,47, 0,48 e 0,50 cm, por exemplo, em algumas das pacientes esquistosomóticas.

Não foi possível determinar a associação existente entre varizes pélvicas e a multiparidade descrita na literatura<sup>174,178,184</sup>, nas pacientes do estudo atual, pela simples inexistência de um número de casos importante de veias varicosas (apenas um caso foi descrito no grupo de operadas). Esta paciente era tercípara e não múltípara, como é o mais freqüente, apesar dessa condição ter sido descrita, inclusive, em nulíparas por outros pesquisadores<sup>19,174,176,178,186,192</sup>. A presença de congestão pélvica em nulíparas parece estar associada à ausência congênita de válvulas na porção superior das veias ovarianas<sup>19,174,176,178,186,192</sup>. Em estudo recente, Chagas<sup>17</sup> não observou associação entre paridade e maior frequência de varizes pélvicas. No presente estudo, a maior paridade foi encontrada no grupo de pacientes não operadas,  $2,4 \pm 1,3$  versus  $1,9 \pm 1,8$  e  $1,6 \pm 2,0$  no grupo de operadas e controle respectivamente.

Acompanhando o quadro de hipertensão no sistema porta, pode surgir, concomitantemente, o aumento do calibre das veias do território mesentérico-portal e o desenvolvimento de circulação venosa colateral (vasos dilatados no hilo hepático, veia gástrica esquerda e anastomoses venosas espleno-renais) espontânea<sup>171</sup>. Apesar de não ter

sido objeto de estudo (o que pode, eventualmente, justificar a ausência de informação a esse respeito), a observação ou não desse fato, poderia estar associada ou justificar a ausência ou a pouca frequência de varizes pélvicas no estudo atual, levando em consideração o conceito de que varizes pélvicas são veias com calibres maiores do que 5 mm.

### 5.2.1 Aspectos relacionados à função reprodutora e a caracterização da ovulação

A associação de hipertensão porta levando não só à repercussão da função gonadal masculina, bem como, ao aumento da frequência de varicocele no homem, já foi estudada e confirmada por alguns autores<sup>216,217</sup>. Por outro lado, a varicocele ovariana associada à hipertensão porta ainda está sendo melhor definida<sup>17,18,184</sup>.

A varicocele ovariana pode acarretar alterações funcionais das trompas e da função endócrina e exócrina ovariana<sup>18,184</sup>. A congestão e conseqüentemente a estase venosa do plexo pampiniforme pode provocar alteração da secreção ovariana<sup>19</sup>. O refluxo, nessas circunstâncias, esta presente predominantemente no lado esquerdo, mas o efeito pode se estender para o ovário contra lateral por causa das anastomoses uterinas e ovarianas<sup>18</sup>.

No único caso de varizes pélvicas presente no estudo, ocorreu ovulação com índice de resistência de 0,39 na periferia do corpo lúteo versus 0,52 no ovário contra-lateral. A paciente pertencia ao grupo de esquistossomóticas que haviam sido operadas. O endométrio era secretor, corroborando com a condição de um ciclo ovulatório normal.

Poder-se-ia questionar a importância da repercussão desse fato (varizes), em relação à função reprodutora ovariana, particularmente, quando existem evidências para uma relação causal entre esquistossomose genital e infertilidade<sup>8-11,113,20,21,218,219</sup>.

Se a reação granulomatosa desenvolve-se próximo ao hilo ovariano, obstrução hilar e aderências paraovarianas podem ser responsáveis pela anovulação, além de distúrbios hormonais<sup>23</sup>. Nos casos graves, observa-se infertilidade, abortamento, restrição do crescimento intra-uterino, trabalho de parto pré-termo e prematuridade<sup>9-12</sup>. No estudo atual, ocorreu um caso de gravidez ectópica no grupo de pacientes não operadas (abortamento tubário). Na verdade, existem vários caminhos nos quais a esquistossomose pode influenciar a fertilidade. Se granulomas estão situados nas trompas de falópio eles induzem a salpingite seguida de fibrose e eventualmente oclusão tubária. A consequência disso pode ser infertilidade ou gravidez ectópica devido a um peristaltismo alterado<sup>8,11-13,74,76,86</sup>.

O abortamento espontâneo é a complicação mais comum na gravidez inicial<sup>220,221</sup>. O número de abortamentos espontâneos, clinicamente reconhecidos, numa frequência de 22,7% nas pacientes não operadas, no estudo atual, é bem mais alto do que o esperado na população geral sem a doença (6,5-15%)<sup>222</sup>. Por outro lado, a frequência de 13,5%, no grupo de operadas, encontra-se dentro da média esperada na população geral sem a doença. Muito embora, os abortamentos subclínicos podem chegar a 30%, quando baseados, unicamente, na detecção da subunidade beta de HCG<sup>220-223</sup>.

A idade materna é o principal fator de risco para abortamento em mulheres sadias. O aumento na frequência de abortos é proporcional à idade materna. Na idade de 42 anos, mais da metade das gestações resultam em perdas<sup>223</sup>. No presente estudo, a idade média das pacientes foi de  $34,9 \pm 7,4$  anos.

No grupo controle, os abortamentos aconteceram numa frequência de 30%. Estas pacientes aparecem, portanto, com maior número de abortamentos, acima dos limites estabelecidos para a população de modo geral. O fato é que existem várias causas de abortamento. Uma das pacientes desse grupo abortou 3 vezes em 4 gestações. Esse grupo foi

o que menos engravidou: 33 vezes, contra 41 e 39 nos grupos de não operadas e operadas respectivamente. Também neste grupo, foram encontradas duas pacientes com 48 anos de idade e maior paridade (8 gestações).

De fato, a presença de grandes múltiparas (> 5 gestações)<sup>224</sup> ocorreu no grupo III (controle, 1 caso) e no grupo de operadas, também um único caso. A multiparidade, além da idade, é considerada também um fator de risco importante para abortamento.

Não foi possível associar cronologicamente a idade em que ocorreram as gestações nos grupos de pacientes estudados, para tentar uma associação idade versus número de abortamentos, considerando que a idade materna é um fator de risco para abortamento, muito embora esse aspecto não fizesse parte dos objetivos do estudo.

O fígado desempenha papel central no metabolismo dos hormônios sexuais e torna-se óbvio que essas substâncias podem agir direta ou indiretamente neste órgão para produzir uma variedade de efeitos biológicos, tanto fisiológicos como patológicos significantes<sup>201,225-229</sup>. No estudo atual, foi encontrada maior frequência de abortamentos no grupo de pacientes não operadas (grupo II). Por outro lado, no grupo de operadas (grupo I) esse fato não foi observado. Os partos prematuros e a dificuldade para engravidar não foram observados nos dois grupos de pacientes esquistossomóticas. Diferente, portanto, das observações feitas por outros autores<sup>8-13,74,76,86</sup>.

Pacientes com hipertensão do sistema porta, na ausência de cirrose, têm fertilidade normal e bons resultados gravídicos<sup>230</sup>. O paciente com esquistossomose, diferente do cirrótico, apresenta boa reserva funcional hepática e mesmo com a progressão da fibrose de Symmers e estabelecimento da hipertensão porta a disfunção hepatocelular é mínima<sup>172,231-236</sup>.

O processo inflamatório não invade o lóbulo hepático e, portanto, preserva funcionalmente os hepatócitos<sup>73,235,237</sup>, a não ser na fibrose periportal muito grave<sup>238</sup>. Episódios de sangramentos devido a varizes<sup>172,230,239</sup> não são comuns e a escleroterapia endoscópica é efetiva e indicada na gestação.

A gravidez pode ser permitida e acompanhada com sucesso<sup>230,239</sup>. Por outro lado, os resultados da presente pesquisa podem não refletir a real situação dessas pacientes no momento da concepção até o parto, talvez pelo número insuficiente da amostra ou ainda considerando a época em que as gravidezes ocorreram. Provavelmente, todo o processo aconteceu, no momento em que havia menor comprometimento do trato genital feminino (função ovariana, particularmente, e trompas) e presença de varizes esofagogástricas, o que não constituiu, de qualquer maneira, objeto de pesquisa.

Vários métodos e indicadores clínicos têm sido utilizados para a caracterização da fase folicular, ovulação e função lútea. Dá-se maior importância à ultra-sonografia, dopplervelocimetria, biópsia do endométrio e dosagem das gonadotrofinas hipofisárias, além do estradiol e progesterona. No entanto, a precisão no diagnóstico do dia da ocorrência da ovulação permanece limitada e os complexos mecanismos envolvidos nas disfunções das fases folicular ou lútea ainda não estão completamente entendidos. Para melhor precisão diagnóstica das disfunções das fases folicular ou lútea, recomenda-se a associação de vários métodos propedêuticos. A insuficiência da fase lútea, considerada uma das mais enigmáticas e sutis anormalidades ovulatórias, caracteriza-se pela ocorrência de ovulação com luteólise precoce e/ou produção deficiente de progesterona pelo corpo lúteo, dificultando a concepção e/ou manutenção da gravidez<sup>152</sup>.

Para obter-se evidência de ovulação monitoriza-se o ciclo menstrual com ultra-som e níveis plasmáticos de LH seriados. A fase lútea inicia-se (LH+1) no dia seguinte ao pico de

LH<sup>96</sup>. Todos esses procedimentos implicariam em custos elevados e impossíveis de serem conseguidos com as pacientes do estudo atual, a maioria vinda do interior e com grande dificuldade de locomoção e acesso aos serviços especializados. Por isso, foi usado um critério eminentemente clínico (cronológico) de determinação do 22º dia do ciclo menstrual, quando, provavelmente, já deveria ter ocorrido a ovulação e assim uma única ultra-sonografia com Doppler colorido era realizada. Esse exame pode determinar com sucesso se houve ou não ovulação e ainda demonstrar a receptividade endometrial ao blastocisto<sup>102,109,140</sup>. Outro aspecto a ser considerado é que, na fase lútea, há maior congestão pélvica<sup>36,198-202,240</sup> e, conseqüentemente, maior expectativa em relação ao achado de varizes, objeto de estudo.

Segundo os critérios estabelecidos no estudo (caracterização ultra-sonográfica de formação do corpo lúteo e endométrio secretor, no 22º dia do ciclo menstrual), foi observado ciclo ovulatório em 80% das pacientes esquistossomóticas operadas (grupo I), 80% das pacientes do grupo controle (grupo III) e 77% no grupo II (pacientes esquistossomóticas não operadas). O fato de quatro (20%) pacientes no grupo I, quatro (20%) pacientes no grupo III, e sete (22,7%) no grupo II, não terem a comprovação ultra-sonográfica de corpo lúteo formado em um dos ovários estudados e endométrio secretor correspondente sugerindo a não ovulação, pode ser explicado pela possibilidade da anovulação acontecer esporadicamente mesmo em mulheres normais. Na prática, só se considera haver anovulação quando há persistência do fenômeno por três ciclos consecutivos. Quando assintomáticos, os ciclos anovulatórios passam despercebidos<sup>136,241</sup>. Das 22 mulheres estudadas no grupo II, cinco (22,5%) não apresentaram endométrio secretor, além de ausência de corpo lúteo, embora em duas delas os índices de resistência estavam nitidamente mais baixos em relação aos ovários contra laterais: 0,55 e 0,54 versus 0,69 e 0,67. Não foi encontrada explicação para esse fato. De qualquer maneira, os índices encontrados (0,55 e 0,54) são de média resistência. Foi

constatado, no grupo controle, um único caso de índice de baixa resistência no ovário esquerdo, onde existia a imagem sugestiva de corpo lúteo e o endométrio correspondente com padrão não secretor. Em contra partida, uma paciente do grupo I (operadas), apesar de apresentar índices de alta resistência em ambos os ovários (0,82 no ovário direito e 0,85 no ovário esquerdo) o endométrio correspondente mostrou-se com padrão secretor.

### **5.3 Aspectos relacionados ao local do estudo**

O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas (HC) do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) onde os doentes foram recrutados. A ultra-sonografia com Doppler colorido, por outro lado, foi realizada no Serviço de Ultra-sonografia (Ultra-Imagem) fora do hospital. O HC é o hospital de referência para o tratamento da esquistossomose no estado de Pernambuco. Em 1990 foi criada uma linha de pesquisa para estudar essa enfermidade. É grande a quantidade de esquistossomóticos que ainda procuram o hospital vindos do interior, particularmente, da Zona da Mata, apesar do Programa de Estudo e Controle da Esquistossomose (PECE), de caráter nacional, ter tido relativo sucesso no sentido de diminuir a prevalência da infecção, sem todavia interromper a sua transmissão. Por outro lado, observa-se que a maioria dos doentes que procuram atendimento em outros serviços, são do sexo masculino, provavelmente como resultado da maior exposição a esta doença infecto-parasitária em suas atividades agrícolas<sup>7</sup>. Entretanto, não é infrequente a constatação da doença em mulheres, objeto de pesquisa no presente estudo.

### **5.4 Aspectos relacionados aos critérios de inclusão e exclusão.**

O fato de só pacientes do sexo feminino e de uma determinada faixa etária (menacme) ser um requisito básico no processo de inclusão na pesquisa, dificultou sobremaneira a seleção da amostra. Outro aspecto a ser considerado, diz respeito ao fato de que muitas pacientes que procuravam ou que já eram acompanhadas no Serviço de Gastroenterologia do HC, já tinham idade mais avançada do que a exigida no estudo. Se encontravam, portanto, em plena fase de insuficiência ovariana (menopausadas). No menacme, muitas pacientes encontram-se fazendo uso de anticoncepcionais hormonais, tornando-as também inelegíveis para participarem do estudo. Em uma das pacientes selecionadas o ultra-som detectou um mioma insuspeito clinicamente o que motivou a sua exclusão. Por outro lado, um aspecto importante, agora no que diz respeito à motivação das pacientes em participarem da pesquisa, foi o fato de poderem saber se estavam ovulando ou não, e desse modo, conhecerem, embora parcialmente, a sua capacidade reprodutora naquele momento, obviamente, do ponto de vista hormonal.

## **5.5 Aspectos relacionados aos procedimentos técnicos**

### **5.5.1 Aspectos relacionados à ultra-sonografia transvaginal com Doppler colorido**

Com o Doppler, um exame não invasivo, consegue-se uma imagem de alta resolução, fácil reprodutividade e rápida, na avaliação hemodinâmica dos vasos pélvicos femininos. Em virtude de sua alta sensibilidade, especificidade e acurácia, a ultra-sonografia transvaginal com Doppler colorido é a imagem de escolha, no procedimento diagnóstico<sup>37,38,103,107-115</sup>.

Em ginecologia, uma investigação ultra-sonográfica consiste em usar tanto a via vaginal como a abdominal. Um exame ginecológico através do ultra-som não é recomendável

se a via vaginal não for acessível. Por outro lado, tumores pélvicos grandes podem ser mal interpretados, se somente a via vaginal for usada, considerando que a resolução do transdutor de alta frequência vaginal é boa até uma profundidade de 60 a 80 milímetros<sup>114</sup>. No presente estudo, se tumores pélvicos fossem, eventualmente, encontrados no exame, seria motivo de exclusão da paciente, por esse motivo, somente a via vaginal foi usada, com exceção do grupo controle que foi submetido à ultra-sonografia abdominal para avaliar o fígado e as vias biliares.

A pelve feminina contém várias estruturas de tecido mole com impedância (propriedade) acústica similar, e são, consequentemente, refletores pobres. A proximidade ao transdutor torna possível aumentar a sua frequência, tipicamente entre 6 MHz e 7 MHz. A penetração prática do feixe de ultra-som na TVS é limitada, de maneira que, somente estruturas relativamente perto ao transdutor podem ser exploradas. É o que acontece no exame ginecológico, onde o objeto de interesse encontra-se muito perto do transdutor<sup>37</sup>. A regra é: quanto mais perto o objeto de interesse do transdutor, mais alta a frequência que pode ser aplicada. A principal vantagem de usar o transdutor vaginal é, portanto, a pequena distância entre ele e o órgão pélvico explorado. Esse é talvez o mais importante aspecto da ultra-sonografia transvaginal<sup>37</sup>.

No presente estudo, o transdutor vaginal colocado a uma pequena distância do órgão pélvico a ser explorado permitiu uma imagem de alta resolução. A proximidade ao transdutor torna possível aumentar a sua frequência, tipicamente entre 6 MHz e 7 MHz. Foi usado durante o exame das pacientes da amostra transdutor de banda larga multifrequencial (frequência entre 5 e 9 MHz). Como a vagina é um órgão elástico, o transdutor pode ser manipulado e trazido bem próximo à estrutura a ser estudada<sup>37</sup>.

Em obstetrícia e ginecologia é geralmente empregada uma frequência entre 3 a 5 MHz. Na imagem transvaginal, é empregada uma variação de frequência de 5 MHz a 7 MHz. Isso tem um efeito direto na qualidade da imagem<sup>37</sup>.

A ultra-sonografia transvaginal com Doppler pode avaliar a vascularização uterina de maneira não invasiva in vivo. Investigadores usando-a concluíram que a hemodinâmica uterina apresenta alterações cíclicas através de todo o ciclo menstrual<sup>104,134,136,138,141-144</sup>. A alteração mais intensa ocorre na fase lútea, quando a resistência na artéria uterina decresce em associação com o aumento do fluxo sanguíneo no útero.

Nos ovários os índices de resistência são significativamente mais baixos no ovário onde ocorreu a ovulação, sugerindo um aumento do fluxo sanguíneo<sup>37,136,142-144,152</sup>. No estudo em questão, o procedimento foi usado na segunda fase do ciclo menstrual (Fase lútea)<sup>198</sup>, onde é maior a congestão pélvica sob a ação vasodilatadora da progesterona<sup>36,198-202,240</sup>, possibilitando, talvez, o achado de varizes pélvicas com maior frequência, objeto de estudo.

O Doppler pode analisar o fluxo sanguíneo de três maneiras: a forma de onda, o índice de resistência e o volume de fluxo ou velocidade. Os índices de resistência (IR) medem a impedância ao fluxo sanguíneo e são independentes ao ângulo de insonação, mas são sempre estimativas indiretas do volume de fluxo<sup>104</sup>. Também conhecido como índice de Pourcelot (1974), o IR examina a diferença entre o pico sistólico e o final da diástole e é expresso por:  $IR = (S - D) / S$ , onde, S é a velocidade do pico sistólico e D é o mínimo ou o final da velocidade diastólica<sup>104</sup>.

A avaliação do fluxo sanguíneo uterino é feito com o Doppler colorido e é usualmente expresso em termos de resistência ao fluxo, porque a medida de seu volume é difícil e sem acuracidade<sup>102,140</sup>. O índice de pulsatilidade (IP) não é tão acurado como o índice de resistência (IR) por causa da variabilidade inerente em medir a média de velocidade do fluxo

( $IP = S - D / M$ ) com os programas de software atuais<sup>104,105</sup>. Por essa razão, no presente estudo, foi usado o IR como forma de expressar o fluxo sanguíneo.

Todas as medidas do fluxo sanguíneo, independentemente de ser do útero ou ovário, aorta ou da artéria carótida, estão sujeitas a muitas causas de erro. Certamente, a mais importante fonte de erro em relação ao útero e ovário é o julgamento do operador em selecionar o vaso a ser examinado e a particular parte do vaso onde focar o Doppler<sup>104,105</sup>.

A seleção da particular forma de onda ou formas de onda para analisar, entre muitas acessíveis, é uma decisão igualmente importante. Precisa ser decidido se seleciona uma com o maior pico sistólico ou velocidade diastólica, menor velocidade ou um “exemplo de média”. Erros operador dependentes acontecem nos índices de pulsatilidade e de resistência se for mal interpretado breves lacunas no fluxo diastólico como ausência de fluxo<sup>104,105</sup>.

A análise do índice de resistência de uma única artéria uterina, ao invés das duas, pode dar margem a uma falsa interpretação do fluxo uterino em virtude das características da circulação uterina (intersecção). No estudo atual, verificou-se o índice de resistência nas duas artérias uterinas, direita e esquerda. A importância do ângulo de insonação foi anulada porque não se mediu a velocidade ou volume do fluxo, mas o índice de resistência que não incorpora velocidade nos seus cálculos<sup>104,105</sup>.

### 5.5.2 Aspectos relacionados à ultra-sonografia abdominal

A ultra-sonografia abdominal tem sido largamente usada na avaliação dos pacientes esquistossomóticos e representa um importante método indireto de diagnóstico e classificação da doença. Tem substituído com vantagens os métodos diagnósticos invasivos utilizados na definição da fibrose hepática e da hipertensão porta. Tem sido usada, inclusive, para avaliar a

resposta terapêutica e a regressão da fibrose periportal (decorrente de um processo dinâmico de síntese e degradação do colágeno)<sup>3,167,168,210</sup>. Observa-se ainda relação entre as formas clínicas da doença e o grau de fibrose hepática, avaliado pela ultra-sonografia<sup>210</sup>.

Existe um padrão ultra-sonográfico característico em portadores da forma hepatoesplênica da esquistossomose<sup>167</sup>. O fígado é o órgão que mostra as mais importantes mudanças causadas pela doença<sup>172</sup>. Com base nesses estudos, as pacientes do grupo controle foram submetidas a estudo ultra-sonográfico do fígado e vias biliares, com a finalidade precípua de afastar a doença esquistossomótica na forma hepatoesplênica.

#### 5.6 Aspectos relacionados à amostra. Seleção, tamanho e características.

As pacientes selecionadas no presente estudo (grupo I e II) já tinham o diagnóstico de esquistossomose na forma hepatoesplênica firmado de maneira inequívoca no ambulatório de gastroenterologia. A dificuldade encontrada dizia respeito a algumas características especiais da amostra exigidas na pesquisa, como por exemplo: as pacientes deveriam encontra-se no menacme, com ciclos regulares, sem uso de anticoncepcionais hormonais há pelo menos 3 meses, com história de vida sexual pregressa ou ativa e sem outras doenças, ginecológicas ou endócrinas que por ventura pudessem comprometer os resultados; a ultra-sonografia deveria ser feita no 22º dia do ciclo menstrual, o que implicou, na maioria quase absoluta das vezes, em novo retorno ao Recife.

Na literatura pesquisada não foram encontrados estudos relacionados aos índices de resistência arterial a nível uterino e ovariano em portadoras de esquistossomose

hepatoesplênica e hipertensão porta, particularmente, na fase lútea do ciclo menstrual. Ao mesmo tempo, não há disponibilidade de dados atualizados, exatos, para estimar o número de doentes neste estágio da doença, dificultando e limitando o cálculo do tamanho da amostra. Um estudo recente avaliando os dados do Programa de Controle da Esquistossomose do Sistema Único da Saúde (PCE-SUS) sobre a Zona da Mata Pernambucana identificou apenas seis municípios, de um total de 43, com estimativas minimamente fidedignas; isso impede qualquer avaliação confiável sobre a atual situação da esquistossomose naquela importante área endêmica<sup>242</sup>.

Apesar destas limitações, os resultados obtidos podem ser valorizados, considerando as características peculiares da população estudada (oriunda do interior e com grande dificuldade de locomoção e, conseqüentemente, acesso aos serviços especializados). Foram entrevistadas 82 pacientes que se mostraram receptivas em participar da pesquisa, mas apenas 62 chegaram a fazer o exame no dia pré-determinado (22 dia do ciclo menstrual), corroborando com o fato mencionado anteriormente em relação à dificuldade de locomoção do grupo de estudo.

As áreas de prevalência da esquistossomose em Pernambuco estão concentradas na Zona da Mata. Esta região possui condições mais favoráveis à endemia em virtude da escassez de serviços de saneamento básico e a presença do *Biomphalaria glabrata* (considerado o mais eficiente hospedeiro intermediário)<sup>7</sup>. Por outro lado, epidemia de esquistossomose aguda foi detectada no litoral, na praia de Porto de Galinhas, especificamente, ponto turístico importante do estado<sup>243</sup>. Entretanto, neste estudo, similar aos dados da literatura pertinente, a maioria das pacientes era proveniente da Zona da Mata.

A idade das 62 pacientes estudadas variou entre 18 e 48 anos (média de idade  $34,90 \pm 7,42$ ). No grupo I a média de idade foi de  $37,7 \pm 7,16$ , no grupo II  $32,4 \pm 7,64$ , e no grupo controle  $33,7 \pm 7,02$ .

Em relação à paridade, houve uma predominância de nulíparas no total de pacientes estudadas, 23 (37%) casos. A multiparidade (mais de cinco gestações, segundo Sobande)<sup>224</sup>, esteve presente em uma paciente do grupo controle e outra no grupo de operadas. Houve predominância da raça branca em 72% dos casos, seguido de 28% de pardas.

## 5.7 Aspectos relacionados aos resultados

Nos ovários de mulheres sadias, com ciclos menstruais normais, os índices de resistência arterial são significativamente mais baixos no ovário onde ocorre a ovulação. Fenômeno compatível com aumento do fluxo sanguíneo<sup>36,37,134,136,142-144,146,152</sup>.

Observação semelhante ocorreu no estudo atual, tanto em relação às portadoras de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica, operadas ou não, quanto nas mulheres que constituíram o grupo controle (sem a doença), mostrando, dessa maneira, essa similaridade. O fato de não ter havido diferença estatisticamente significativa entre os grupos, em relação às médias dos índices de resistência das artérias ovariana direita e esquerda, não impediu de, ao se comparar às médias dos índices de resistência arterial nos ovários onde ocorreu a ovulação (periferia do corpo lúteo), em relação às médias dos índices de resistência nas artérias dos ovários contra-laterais, observar-se, em concordância com outros autores<sup>36,37,134,136,142-144,146,152</sup>, diferença significativa em todos os grupos.

A diminuição nos índices de resistência arterial é determinada pela neovascularização formada ao redor do folículo dominante, subseqüentemente do corpo lúteo, e pela vasodilatação induzida pelo estradiol nas artérias ovarianas<sup>146,162,244</sup>.

A Hipertensão porta em portadoras de esquistossomose hepatoesplênica não parece impedir que os novos capilares desenvolvidos ao redor do folículo em crescimento, e no corpo lúteo formado posteriormente, diminuam a impedância ao fluxo nos ovários na fase folicular tardia e lútea média<sup>134,146,157</sup>.

Vários estudos permitiram conhecer as modificações na vascularização útero-ovariana com o uso do Doppler pulsado colorido, quer seja por via transvaginal ou abdominal<sup>36-38,134</sup>. O fluxo sangüíneo aumenta significativamente nas artérias uterinas e seus ramos na fase lútea<sup>36</sup>. De fato, índices de resistência significativamente mais baixos são vistos nas artérias uterinas de mulheres que ovulam na fase lútea média<sup>14,34,35,104,136,138,141,148</sup>. Esse declínio na resistência arterial uterina durante a fase lútea pode refletir uma adequada vascularização para a implantação do blastocisto<sup>245</sup>.

Por outro lado, alguns autores fazem referência, especificamente, a diminuição nos índices de resistência na artéria uterina ipsilateral ao lado onde ocorreu à ovulação<sup>141,142,245</sup>, ou simplesmente, envolvimento pequeno (marginal) nas mudanças de impedância durante a fase lútea do ciclo menstrual<sup>143</sup>, também observada, no presente estudo. Essa variação nos índices de resistência das artérias uterinas durante o ciclo menstrual normal se constitui em assunto contraditório, considerando que a diferença nesses índices em relação ao lado do folículo ovariano dominante também não foi observada por Dal J et al.(2005)<sup>136</sup>. De fato, no presente estudo, as pacientes não operadas (grupo II), por exemplo, apesar de apresentaram média de índices de resistência mais baixa na artéria uterina ipsilateral ao ovário que ovulou, em relação à artéria uterina contralateral, a diferença não alcançou significância estatística.

Fato similar foi observado no grupo controle. Nas pacientes operadas, entretanto, a diferença nos índices de resistência arterial, entre artérias ipsi e contralaterais ao ovário que apresentou corpo lúteo, foi significante estatisticamente.

O fato é que, nas pacientes esquistossomóticas e naquelas pertencentes ao grupo controle, no estudo atual, os índices de resistência nas artérias uterina direita e esquerda, ipsi ou contra laterais ao ovário onde ocorreu a ovulação, variaram dentro de parâmetros considerados altos, apesar de que alguns estudos considerem que o fluxo sangüíneo uterino reflete o fluxo sangüíneo endometrial<sup>104</sup> e que um bom suporte sangüíneo para o endométrio é considerado, usualmente, uma exigência essencial para a implantação do blastocisto<sup>102,103,140,246</sup>.

Nas pacientes esquistossomóticas do grupo II (não operadas) foram observados índices de resistência significativamente maiores nas artérias do lado direito e tendência de que esses índices também fossem maiores nas artérias do lado esquerdo, quando comparados aos demais grupos (operadas e controle), porém sem nenhuma relação com o lado do ovário onde ocorreu a ovulação.

Quando se estudou somente as pacientes esquistossomóticas, esses achados foram confirmados no momento em que se comparou a média dos índices de resistência da artéria uterina direita do grupo de pacientes não operadas (grupo II) com o de operadas (grupo I).

Por outro lado, cabe ainda ressaltar que o estudo da resistência vascular a nível das artérias uterinas não avalia necessariamente apenas os fenômenos envolvidos no território uterino. Devido ao arco arterial formado pela anastomose com a artéria ovariana, fenômenos ovarianos como desenvolvimento folicular e síntese de esteróides também podem influenciar o comportamento do fluxo nesses vasos<sup>106</sup>. O sucesso na implantação depende de um diálogo íntimo entre o blastocisto e o endométrio receptivo<sup>106</sup>.

O fato do fluxo reverso (hepatofugal), decorrente da hipertensão porta, com subsequente recanalização de veias e desvios portos-sistêmicos, poder repercutir na drenagem venosa das veias gonadais, observado por diversos autores<sup>15-17,175,214,215</sup>, foi também constatado, no presente estudo. As médias dos calibres das veias ovarianas foram significativamente maiores no grupo de pacientes esquistossomóticas (operadas ou não) quando comparadas com as do grupo controle. Ficou também evidenciado, neste estudo, que a média dos calibres das veias ovarianas do lado esquerdo foi significativamente maior nas pacientes não operadas quando comparada à média dos calibres das veias ovarianas do lado direito. Fato similar foi descrito por Montoro (2002)<sup>17</sup>, que observou que o calibre médio das veias ovarianas no lado esquerdo, em um grupo de EHE não operadas, foi significativamente maior, em relação ao grupo controle. A explicação pode ser puramente anatômica, e diz respeito à drenagem do ovário esquerdo, que é feita quase invariavelmente para a veia renal esquerda<sup>16,179</sup>. O fenômeno pode ser de maior intensidade em portadoras de hipertensão porta por esquistossomose na forma hepatoesplênica.

No que diz respeito à drenagem venosa uterina, é pertinente lembrar que a parte básica do plexo uterino drena parcialmente para as veias uterinas e, em parte, para o plexo venoso ovariano. Conectam-se a nível do ligamento redondo através de anastomoses. A congestão e conseqüentemente a estase venosa do plexo pampiniforme determina refluxo, que nessas circunstâncias, esta presente predominantemente no lado esquerdo, mas o efeito pode se estender para o lado direito por causa das anastomoses uterinas e ovarianas.<sup>8,16,18,19,179</sup>.

Em portadoras de hipertensão porta por esquistossomose, esses aspectos anatômicos merecem ser lembrados. No estudo atual, verificou-se que as médias dos calibres das veias uterina direita e esquerda, das pacientes operadas, foram significativamente maiores quando comparadas com as do grupo controle. Quando se estudou o calibre das veias, em relação ao

lado em que esse aumento predominava, verificou-se que a média dos calibres das veias uterinas do lado esquerdo mostrou uma tendência de um maior calibre nas pacientes não operadas, quando comparada à média do lado direito.

Parece existir uma correlação significativa e inversa entre a velocidade média do fluxo sanguíneo e o nível de hemoglobina presente<sup>247,248</sup>. Apesar de não ter se constituído objeto de estudo, as pacientes do grupo de esquistossomóticas operadas, que puderam ser avaliadas, em relação a este aspecto, apresentaram índice médio de Hg igual a  $10,4 \pm 1,89$ g/dl. Não foi encontrado referencia se esses achados poderiam de alguma maneira interferir nos índices de resistência das artérias uterinas e ovarianas na fase lútea do ciclo menstrual. Por outro lado, sabe-se que há uma tendência de que as pacientes esquistossomóticas operadas, por exemplo, aumentem os índices hematimétricos. Na esquistossomose hepatoesplênica há represamento sanguíneo em um baço sem alterações funcionais evidentes<sup>236</sup>.

*Uma geração só será  
feliz se fizer a outra geração mais  
feliz do que ela própria o fora.*

(Nietzsche)

CONCLUSÃO

## **6. Conclusão**

A análise dos resultados da pesquisa, usando dopplerfluxometria colorida, em portadoras de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica (EMHE), na fase lútea do ciclo menstrual, permite concluir:

A irrigação arterial dos ovários de portadoras de EMHE se mostrou semelhante ao do grupo controle.

Na irrigação arterial do útero os índices de resistência se mostraram significativamente maiores no grupo de não operadas.

A drenagem venosa dos ovários foi feita com maior dificuldade nas pacientes com EMHE quando comparadas ao grupo controle.

Houve maior estase venosa uterina nas pacientes operadas quando comparadas aos demais grupos.

Em todos os grupos estudados, as médias dos índices de resistência arterial foram significativamente menores nas artérias na periferia do corpo lúteo quando comparadas com as dos ovários contralaterais.

Nas pacientes não operadas a estase venosa foi significativamente maior nos ovários do lado esquerdo.

A hipertensão porta em portadoras de EMHE, embora dificulte a drenagem venosa dos ovários, não parece interferir no fenômeno natural de aumento de irrigação do órgão quando da ovulação; pois a mesma ocorreu em proporções semelhantes nos três grupos estudados.

*When I approach a child he inspires  
me in two sentiments: tenderness  
for what he is, and respect for what  
he may become.*

(Louis Paster)

SUGESTÕES

## **7. Sugestões**

O uso do Doppler (tecnologia não invasiva), em pacientes portadoras de esquistossomose hepatoesplênica, para estudar a hemodinâmica ovariana durante o ciclo menstrual, seria de grande relevância clínica e abriria o caminho para mais investigações.

Estudos associando cronologicamente o aparecimento da gestação com a fase da doença esquistossomótica poderiam esclarecer melhor a relação da doença com infertilidade, abortos, partos prematuros e crescimento intra-uterino retardado descritos na literatura.

Seria recomendável o estudo dopplerfluxométrico do aparelho reprodutor feminino nas pacientes esquistossomóticas, em qualquer fase da doença, mesmo naqueles casos de esquistossomose intestinal.

*Teacher development is a  
continuous process of transforming  
human potential into human  
performance, a process that is never  
finished.*

(Adrian Underhill)

REFERÊNCIAS

**8. Referências**

1. Gargioni Cybele, Silva RM, Thomé CM, Quadros CMS, Kanamura H Y. Serology as a diagnostic tool for surveillance and control of schistosomiasis in Holambra, São Paulo State, Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2008;24(2):46-49.
2. OMS. Organización Mundial de la Salud. Prevención y control de la esquistosomiasis y las geohelminCIAS. Informe de un Comité de Expertos de la OMS. 2005; Serie de informes Técnicos 912. Ginebra, Suiza.
3. Amaral RS, Porto MAS. Evolução e situação atual do controle da esquistossomose no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1994;27:73-90.
4. Katz N, Peixoto SV. Análise crítica da estimativa do número de portadores de Esquistossomose mansônica no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2000;33(3):303-8.
5. Coura JR. Epidemiological and control aspects of schistosomiasis in Brazilian endemic areas. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004;99(1Suppl):13-19.
6. Barbosa CS, Favre TC, Callou AC, Wanderley TN, Pieri OS. Assessment of schistosomiasis, through school surveys, in the forest zone of Pernambuco, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2006 oct;101(1 Suppl):55-62.
7. Resendes APC, Santos RS, Barbosa CS. Internação hospitalar e mortalidade por esquistossomose mansônica no estado de Pernambuco, Brasil (1992/2000). *Cad Saúde Pública*. 2005; 21(5):1392-1401.
8. Feldmeir H, Daccal RC, Martins MJ, Soares V, Martins R. Genital manifestations of Schistosomiasis mansoni in women: important but neglected. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1998; 93(1 Supl):127-133.
9. Bullough CHW. Infertility and bilharziasis of the female genital tract. *Brit J Obstet*

- Gynecol. 1976; 83: 819-822.
10. Tiboldi T. Ovaries and adrenals in murine schistosomiasis mansoni. I.  
Histopathological changes of the ovaries in acute and chronic infection. *Am J Trop Med Hyg.* 1979; 28:670-6.
  11. Krolkowski A, Janowski K, Larsen JV. Asherman syndrome caused by  
Schistosomiasis. *Obstet Gynecol.* 1995;85:898-899.
  12. Duarte G. Diagnóstico e conduta nas infecções ginecológicas e obstétricas. 2<sup>a</sup>ed.  
Ribeirão Preto: FUNPEC; 2004. Parasitoses intestinais e gravidez; p. 193-200.
  13. Swai B, Poggensee G, Mtweve S, Krant A. Female genital schistosomiasis as an  
evidence of a neglected cause for reproductive ill-health: a retrospective  
histopathological study from Tanzania. *BMC Infectious Diseases.* 2006;6:134-9.
  14. Testut L & Latarget A. Anatomia Humana. 9<sup>a</sup>ed. Barcelona: Salvat Editores, S.A;  
1951. Angiologia; p. 490-502.
  15. McGee JOD, Grases P. Cirrhosis and portal hypertension – Pathological aspects.  
In: Blumgart LH. Surgery of the liver and the biliary tract. London, New York:  
Churchil Livingstone. 1988;15:1301-12.
  16. Kennedy A, Hemingway A. Radiology of ovarian varices. *Br J Hosp Méd.* 1990;44:  
38-43.
  17. Chagas HM. Varizes de ovário em portadoras de esquistossomose hépato-esplênica.  
[dissertação]. Recife: Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de  
Pernambuco; 2002.
  18. Giacchetto G, Catizone F, Cotroneo GB, Carvallaro V, Cammisuli F, Minutolo V,  
Rodolico G. Radiologic anatomy of the genital venous system in female patients  
with varicocele. *Surgery, Gynecology & Obstetrics.* 1989;169:403-407.

19. Spanio P. Importanza del varicocele pelvico nella patologia dell'apparato genitale femminile. *Min Gin.* 1975;27(3):262-7.
20. Costa Froes AG. Contribuição ao estudo da esquistossomose nos genitais femininos. *Arquivos de Oncologia.* 1957;2:37-50.
21. Amano T. Reduced reproductive efficiency in mice with schistosomiasis mansoni and in uninfected pregnant mice injected with antibodies against schistosoma mansoni soluble egg antigens. *Am J Trop Med Hyg.* 1990;43:180-85.
22. Feldmeier H, Krantz I, Poggensee G. Female genital schistosomiasis. A neglected risk factor for the transmission of HIV. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1955;89:237-43.
23. Helling-Giese G, Sjaastad A, Poggensee G et al. Female genital schistosomiasis FGS. Relationship between gynecological and histopathological findings. *Acta Tropica.* 1996;62:257-67.
24. Abaza H, Asser L, Abdel Reheim SM, Shaaban N, Marei SK, Hagra MA. A histopathological and histochemical study of the ovaries of mice experimentally infected with *Schistosoma mansoni*. *Br J Exp Pathol.* 1983;64(1):100-2.
25. Oliveira JRW, Salazar LF, Aguiar MA, Lima FL, Pina CR, Pereira R, Pontes R, Assi N. Esquistossomose cardiopulmonar. *AC Cardiologia.* 1983;10:25-46.
26. Oréfice F, Simal CJ, Pittela JE. Schistosomotic choroiditis. I. Funduscopic changes and differential diagnosis. *Br J Ophthalmol.* 1985;69(4):294-9.
27. Pittella JEH, Oréfice F. Schistosomotic choroiditis. II. Report of first case. *British Journal of Ophthalmology.* 1985;69:300-2.
28. Oréfice F, Pittella JEH, Simal CJR, Coscarelli G. Uveíte esquistossomótica.

- Alterações fundoscópicas; achados histológicos do ovo do *S.mansoni*; abordagem da etiologia e tratamento. *Arq Bras Oftalmol.* 1988;51(3):123-34.
29. Milligan A, Burns DA. Ectopic cutaneous schistosomiasis and schistosomal ocular inflammatory disease. *Br J Dermatol* 1988;119(6):793-8.
30. Victor EG, Lira V, Arruda A, Monteiro I, Lima R. Granulomas cardíacos devido a ovos de schistosoma e fibrose endomiocárdica. *Arq Bras Cardiol.* 1996;67(4):259-61.
31. Dickinson AJ, Rosenthal AR, Nicholson KE. Inflammation of the retinal pigment epithelium: a unique presentation of the ocular schistosomiasis. *Br J Ophthalmol.* 1990;74:440-2.
32. Matos MAG, Brandt CT, Ventura LMVO, Dantas Hellmann, Carmo CM. Camada de fibras nervosas da retina em portadoras de Esquistossomose hepatoesplênica: análise com laser confocal polarizado. *An Fac Med Univ Fed Pernamb.* 2003; 48(2):117-123.
33. Delgado AC, Brandt CT, Ventura CCM, Lacerda CM. Hemodinâmica ocular em portadores de esquistossomose hepatoesplênica : avaliação dopplerfluxométrica. *An Fac Med Univ Fed de Pernamb.* 2005;50:45-50.
34. Goswamy RK, William G, Steptoe PC. Decreased uterine perfusion-a case of infertility. *Hum Reprod.* 1988;3(8):955-9.
35. Goswamy RK; Steptoe PC. Doppler ultrasound studies of the uterine artery in spontaneous ovarian cycles. *Hum Reprod.*1988; 3(6):721:6.
36. Salle B, Gaucherand P, Rudigoz RC. Le Doppler pulsé couleur par voie transvaginal dans l'étude du cycle menstruel. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 1994;23:767-71.
37. Thaler I; Manor D; Rottem S; Timor-Tritsch IE; Brandes JM; Itskovitz J.

- Hemodynamic evaluation of the female pelvis vessels using a high-frequency transvaginal image-directed Doppler system. *J Clin Ultrasound*. 1990; 18(4):364-9.
38. Kurjak A, Zalud I. Transvaginal color Doppler for evaluating gynecologic pathology of the pelvis. *Ultraschall Med*. 1990;11(4):164-8.
39. Graeff-Teixeira C, Anjos CB, Oliveira VC, Velloso CFP, Fonseca MBS, Valar C, et al. Identification of a transmission focus of *Schistosoma mansoni* in the southernmost Brazilian State, Rio Grande do Sul. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1999; 94:9-10.
40. Abouel-Nour MF, Lotfy M, Attallah AM, Dought BL. *Schistosoma mansoni* major egg antigen Smp40: molecular modeling and potential immunoreactivity for anti-pathology vaccine development. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2006;101(4):365-372.
41. Gazzinelli MF, Reis DC, Kloos H, Velásquez-Melendez G, Dutra IR, Gazzinelli A. The impact of two education methods on knowledge of schistosomiasis transmission and prevention among schoolchildren in rural community in northern Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2006;101(1 Suppl):45-53.
42. Abdel-Hamid Z A-H, Rawi SM, Arafa AF. Identification of a genetic marker associated with the resistance to *Schistosoma mansoni* infection using random amplified polymorphic DNA analysis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2006;101(8):863-68.
43. Souza AMG, Brandt CT, Almeida F. Densidade mineral óssea (BMD) em crianças esquistossomóticas na forma hepatoesplênica com indicação cirúrgica. *An Fac Med Univ Fed Pernamb*. 1993; 38(2):9-11.
44. Coutinho AD, Domingues ALC. Esquistosomose mansoni. In: Dani R, Castro LP. *Gastroenterologia clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1993. p. 1697-728.

45. Huggins DW, Siqueira-Batista R, Medeiros LB, Ramos Júnior NA. Esquistossomose Mansonii. São Paulo: Moreira Júnior Editora; 1998.
46. Drummond SC, Silva LCS, Amaral RS, Pereira SRS, A CM, Lambertucci JR. Morbidity of schistosomiasis mansonii in the state of Minas Gerais, Brasil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2006; 101(1 Suppl):37-44.
47. Brandt CT, Sá HP, Frei Caneca AO, Santana JV, Miranda P, Carvalheira R. Esquistossomose hepatoesplênica em adolescentes: carga parasitária residual após tratamento clínico-cirúrgico. An Fac Med Univ Fed Pernamb. 1998;43:123-6.
48. Moysés Minsis. Gastroenterologia & Hepatologia. Diagnóstico e Tratamento. São Paulo: Lemos editorial; 1997. Esquistossomose mansônica; p. 851-60.
49. Marques RJ. Esquistossomose mansônica pulmonar (Estudo Clínico) [Tese de livre-docência]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, Faculdade de Medicina; 1951.
50. Malta J, Malta FBL, Malta LBL. Hipertensão arterial pulmonar esquistossomótica. Rev Bras Med. 1997;54:897-910.
51. Coura JR. Esquistossomose pulmonar. Estudo clínico e experimental. Rio de Janeiro: Editora Cultura Médica Ltda; 1979.
52. Chehter L, Lobato LC, Mincis M. Esquistossomose mansônica. In: Moysés Minsis. Gastroenterologia & Hepatologia. Diagnóstico e Tratamento. São Paulo: Lemos editorial; 1997. p. 851-60.
53. Caneca OAF, Brandt CT, Figueirêdo E. Esquistossomos hepatoesplênica cirúrgica na adolescência: Avaliação cardíaca. An Fac Med Univ Fed Pernamb. 2001; 46(1):41-4.
54. Domingues ALC, Domingues LAW. Forma intestinal, hepatointestinal e

- hepatoesplênica. In: Malta J. Esquistossomose mansônica. Recife: Editora Universitária – UFPE; 1994. p. 91-109.
55. Popper H, Uenfriend S. Hepatic fibrosis. Correlation of biochemical and morphologic investigations. *Am J Med.* 1970;49:707-21.
56. Bahia-Oliveira LM, Simpson AJ, Alves-Oliveira LF, Carvalho-Queiroz C, Silveira AM et al. Evidence that cellular immune responses to soluble and membrane associated antigens are independently regulated during human schistosomiasis mansoni. *Parasite Immunol.* 1996;18(2):53-63.
57. Wyler DJ. Why does liver fibrosis occur in schistosomiasis? *Parasitol Today.* 1992; 8(8):277-9.
58. Cheever AW, Lenzi JA, Lenzi HL, Andrade ZA. Experimental models of *Schistosoma mansoni* infection. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2002;97(7):917-40.
59. Santos OC, Silva FJ, Silveira MJC, Montenegro LT, Brandt CT, Evangelista J, Meira MRL. The splenic follicle in human hepatosplenic schistosomiasis mansoni: a histological, immunohistochemical and morphometric study. *An Fac Med Univ Fed Pernamb.* 2000;45(2):94-9.
60. Gomes AP. Imunologia e patogênese da infecção pelo “*Shistosoma mansoni*”. *J B M.* 2007;92(1/2):18-20.
61. Boros DL & Whitfield JR. Enhanced Th1 and dampened Th2 responses synergize to inhibit acute granulomatous and fibroid response in murine schistosomiasis mansoni. *Infect Immun.* 1999;67:1187-93.
62. Wilson MS, Mentink-Kane M, Pesce JT, Ramalingam TR, Thompson R, Wynn TA. Immunopathology of schistosomiasis. *Immunol Cell Biol.* 2007;85(2):148-54.
63. Pessoa SB. *Parasitologia médica.* 7<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Koogan; 1969.

- Esquistossomose mansônica; p. 431-455.
64. Coutinho A. Hemodynamic studies of portal hypertension in schistosomiasis. *Am J Med.* 1968;44:547-56.
65. Andrade ZA, Van Marck E. Schistosomal glomerular disease (a review). *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1984; 79(4):499-506.
66. Sobh MA, Moustafa FE; el-Housseini F, Basta MT, Deelder AM, Ghoniem MA. Schistosomal specific nephropathy leading to end-stage renal failure. *Kidney Int.* 1987; 31(4):1006-11.
67. Falcão HA, Gould DB. Immune complex nephropathy schistosomiasis. *Ann Intern Méd.* 1975; 83(2):148-54.
68. Pinto RA. Hipertensão portal e gravidez gemelar: relato de caso. *Gastroenterol Endosc.* 2000;19(3):141-5.
69. Evangelista JN, Pereira FS, França ST, Amaral FJ, Brandt CT, Lacerda CM. Esplenectomia e ligadura da veia gástrica esquerda na esquistossomose mansônica: efeitos sobre a pressão das varizes do esôfago e os indicadores endoscópicos de risco de sangramento por varizes esofagogástricas. *An Fac Med Univ Fed Pernamb.* 2004;23-33.
70. Silva LC, Carrilho FJ. Hepatosplenic schistosomiasis: Pathophysiology and treatment. *Gastroenterol Clin North Am.* 1992;21:163-77.
71. Haddad CM, Richieri TS, Fabbro Neto AD, Goldenberg S. Tratamento cirúrgico da hemorragia aguda por varizes esofagogástricas. *Rev Assoc Med Brás.* 1975;21:81-4.
72. Strauss E. Hipertensão portal esquistossomótica: análise evolutiva de intercorrências clínicas, dados endoscópicos e laboratoriais em estudo randomizado comparando três tipos de cirurgia. *Rev Pat Trop.* 1992;21:37-188.

73. Lacerda CM. Alterações angiográficas e hemodinâmicas determinadas pela esplenectomia e ligadura interna de varizes de esôfago na esquistossomose mansônica [tese]. São Paulo. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1991.
74. Chaves E. Esquistossomose genital feminina: estudo clínico e patológico de 14 casos. CCS. 1987;9(2):25-30.
75. Kunin j, Bejar J, Eldar S. Schistosomiasis as a cause of rectovaginal fistula: a brief case report. Isr J Med Sci 1996;32(11):1109-11.
76. Gouzouv A, Baldassini B, Opa JF. Anatomicopathological aspects of genital bilharziasis in women. Med Trop. 1984;44(4):331-7.
77. Bac DJ, Teichler MJ, Jonker LC, Van der Merwe CF. Schistosomiasis in ectopic or unusual sites. A report of 5 cases. S Afr Med J. 1987;72(10):717-8.
78. Renaud G, Devidas A, Develoux M, Lamothe F, Bianchi G. Prevalence of vaginal schistosomiasis caused by *S. haematobium* in an endemic village in Niger. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1989;38:797.
79. Kjetland E, Poggensee G, Helling-Giese, Richter J, Sjaastad A. Female genital schistosomiasis due to *Schistosoma haematobium*. Clinical and parasitological findings in women in rural Malawi. Acta Tropica. 1996; 62:239-255.
80. Leutscher P, Raharisolo C, Pecarrere JL, Ravaoalimalala VE, Serieye L, Rasendramino M, Vennervald B, Feldmeier H, Esterre P. *Schistosoma haematobium* induced lesions in female genital tract in a village in Madagascar. Acta Tropica. 1997;66:27-34.
81. Gelfand M, Ross MD, Blair DM, Weber MC. Distribution and extent of schistosomiasis in female pelvic organs, with special reference to the genital tract, as

- determined at autopsy. *The Am J Trop Med Hyg.* 1971;20(6):846-9.
82. Leutscher P, Raharisolo C, Ravaoalimalala VE, Rasendramino M, Vennervald B, Feldmeier H, Esterre P. Clinical findings in female genital schistosomiasis in Madagascar. *Tropical Medicine and International Health* 1998; 3(4):327-32.
83. Nosny Y. La bilharziose genitor-urinaire: etude anatomopathologique. *Bul Soc Pathologie Exotique.* 1963;56:999-1.048.
84. Balasch J, Martinez-Roman S, Creus M et al. Schistosomiasis: na unusual cause of tubal infertility. *Human Reproduction.* 1995;10:1725-7.
85. Silva-Teixeira DN, Doughty BL, Goes AM. Human schistosomiasis: modulation of in vitro granulomatous hypersensitivity and lymphocyte proliferative response by macrophages undergoing differentiation. *Scand J Immunol.* 1996;44(5):522-9.
86. Cabral ACV, Miranda S, Monteiro JB. Associação salpingite esquistossomótica e gravidez ectópica: relato de caso. *J Bras Ginecol.* 1992;102:27-8.
87. Cunha AA, Silva Filho AR, Setti YB, Araújo MCD D'Oro ACC. Esquistossomose e gravidez. *Folha Méd* 1988; 97(5):313-4.
88. Peres LC. *Schistosoma mansoni* eggs in the placenta: an unusual finding. *Rev Hosp São Paulo Esc Pau Med.* 1994; 5(3):44-7.
89. Badiale GB, Brandão DF, Silva RA. Esquistossomose endocervical. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005; 38(4):351-2.
90. Delgado AC, Brandt CT, Ventura CCM, Oréface F. Achados oftalmológicos em pacientes jovens submetidos à esplenectomia, ligadura da veia gástrica esquerda e auto-implante de tecido esplênico em jovens portadores de estado avançado de esquistossomose mansônica. *An Fac Med Univ Fed Pernamb.* 2001;44:15-20.
91. Delgado AC, Brandt CT, Ventura CCM, Oréface F. Retinal fluorescent contrast

- arrival time of young patients with the hepatosplenic form of schistosomiasis mansoni. *Mem Inst Oswal Cruz.* 2002;97:161-94.
92. Bindseil E, Anderson ILL, Krog LN, Hau J. Effect of extra genital schistosoma Mansoni and schistosoma caproni infections on serum levels of pregnancy associated murine protein – 1 during murine pregnancy. *In vivo.* 1991;5:175-8.
93. Camara A. Esquistossomose genital feminina. *Rev de Ginecologia e Obstetrícia.* 1959;3:23-32.
94. Arean VM. Manson's schistosomiasis of the female genital tract. *Am J Obstet Gynecol.* 1956;72:1038-1053.
95. Machado LV. Controle local da menstruação. In: Halbe HW. *Tratado de Ginecologia.* 2ªed. São Paulo: Roca; 1994. p. 305-18.
96. Haddad FJ, Cedenho AP, Freitas V. Correlation between endometrial dating of luteal phase days 6 and 10 of teh same menstrual cycle. *São Paulo Med J.* 1998; 116(3):23-7.
97. Jones GES. Some newer aspects of the management of infertility. *Jama.* 1949;141(16):1123-9.
98. Li TC, Rogers AW, Lenton EA, Dockery P, Cook I. A comparison between two methods of chronological dating of human biopsies during the luteal phase, and their correlation with histologing dating. *Fertil Steril.* 1987;48(6):928-32.
99. Scott RT, Snyder RR, Strickland DM, et al. The effect of interobserver variation in dating endometrial histology on the diagnosis of luteal phase defects. *Fertil Steril.* 1988;50(6):888-92.
100. Castelbaum AJ, Wheeler J, Countifarís CB, Mastroianni Jr L, Lessey BA. Timing Of the endometrial biopsy may be critical for the accurate diagnosis of luteal phase

- deficiency. *Fertil Steril*. 1994;61(3):443-7.
101. Lopes JRC, Donadio N. Infertilidade Conjugal – Manual de Orientação – FEBRASGO. 1997; 20-1.
102. Ng EH, Chan CC, Tang OS, Yeung WS, Ho PC. The role of endometrial and subendometrial blood flows measured by three-dimensional power Doppler ultrasound in the prediction of pregnancy during IVF treatment. *Hum Reprod*. 2006; 21(1):164-70.
103. Chien LW, Tzeng CR; Chang SR, Chen AC. The correlation of the embryo implantation rate with uterine arterial impedance in in vitro fertilization and embryo transfer. *Early Pregnancy*. 1995;1(1):27-32.
104. Dickey RP, Hower JF, Matulich EM, Brown GT. Effect standing on non-pregnant uterine blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1994;4:480-7.
105. Dickey RP. Doppler ultrasound investigation of uterine and ovarian blood flow in infertility and early pregnancy. *Hum Reprod Update*. 1997;3(5):467-503.
106. Groutz A, Wolman I, Jaffa A, Lessing JB, Yovel I, Amit A. Influence of ovulation induction with human menopausal gonadotropin on uterine blood flow: comparison of unexplained and mechanical infertility. *J Ultrasound Med*. 1997;16(7):455-8.
107. Gonçalves WJ, Dolnikoff M, Lima GR, Baracat EC, Nicolau SM, Girão MJBC et al. Ultra-sonografia seriada do endométrio e da endocérvice durante o ciclo menstrual normal da mulher. *Rev Ass Med Brasil*. 1995;41(3):197-202.
108. Turnbull LW, Lesny P, Killick SR. Assessment of uterine receptivity prior to embryo transfer: a review of currently available imaging modalities. *Hum Reprod Update*. 1995; 1:505-14.

109. Friedler S, Schenker JG, Herman A, Lewin A. The role of ultrasonography in the evaluation of endometrial receptivity following assisted reproductive treatments: a critical review. *Hum Reprod Update*. 1996;2:323-35.
110. Coulam CB, Bustillo M, Soenksen DM, Britten S. Ultrasonographic predictors of implantation after assisted reproduction. *Fertil Esteril* 1994;62:1004-10.
111. Damon VB, Bessai K, Gregor J. Using ultrasound imaging in implantation. *Zentralbl Gynakol*. 2001;123(6):340:3.
112. Schild RL, Knobloch C, Dorn C, Fimmers R, Van der Ven H, Hansmann M. Endometrial receptivity in an in vitro fertilization program as assessed by spiral artery blood flow, endometrial thickness, endometrial volume, and uterine artery blood flow. *Fertil Steril*. 2001;75(2):361-6.
113. Forrest TS, Elyaderani MK, Muilenburg MI, Bewtra C, Kable WT, Sullivan P. Cyclic endometrial changes: US assessment with histologic correlation. *Radiology*. 1988;167(1):233-7.
114. Finland. Finnish Medical Society Duodecim. Gynaecological ultrasound examination. In: EBM guidelines. Evidence-Based Medicine (Internet). Helsinki. 2005. Disponível em: <http://www.duodecim.fi/english>. <http://ebmg.wiley.com>.
115. Morgan PM, Hutz RJ, Kraus EM, Bavister BD. Ultrasonographic Assessment of the endometrium in Rhesus monkeys during normal menstrual cycle. *Biology of Reproduction*. 1987;463-9.
116. Nalaboff KM, Pellerito JS, Ben-Levi E. Imaging the endometrium: Disease and normal variants. 2001; *Radiographics*. 2001;21:1409-24.
117. Bakos O, Lundkvist O, Bergh T. Transvaginal sonographic evaluation of endometrial growth and texture in spontaneous ovulatory cycle – a descriptive

- study. *Hum Reprod.* 1993;8(6):799-806.
118. Abrão N. Ultra-Sonografia. In: Halbe HW. *Tratado de Ginecologia.* 2<sup>a</sup>ed. São Paulo: Roca; 1994. p.383-415.
119. Pastore AR, Pastore D, Cerri GG. Dopplervelocimetria em ginecologia. In: Pastore, AR (Org). *Ultra-sonografia em Ginecologia e Obstetrícia.* 1<sup>a</sup>ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2003. p.665-679.
120. Fleischer AL, Kalemeris GC, Entman SS. Sonographic depiction of the endometrium during normal cycles. *1986;12:271-7.*
121. Martins WP, Araújo CHM, Nastri CO, Reis RM, Ferriane RA, Mauad-Filho F. Tratamento da infertilidade em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. *Femina.* 2007;35(4):229-34.
122. Novak ER. *Tratado de Ginecologia.* 10<sup>a</sup>ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1977. Dismenorréia – Tensão pré-menstrual e doenças afins; p. 706-15.
123. Clitheroe HJ, Pickles VR. The separation of the smooth muscle stimulants in menstrual fluid. *J Physiol.* 1961;156:225.
124. Clitheroe HJ. The etiology of primary dysmenorrhea. A review. *Obstet Gynec Survey.* 1964;19:649.
125. Pickles VRA. A plain muscle stimulant in the menstruum. *Nature.* 1957;180:1198.
126. Pickles VRA. Prostaglandin in the human endometrium. *Int J Fertil.* 1967;12(3):335-8.
127. Ylikorkala O, Dawood MY. New concepts in dysmenorrhoea. *Am J Obstet Gynecol.* 1978; 130: 833.
128. Fonseca AM, Bagnoli VR. Dismenorréia. In: Halbe HW. *Tratado de Ginecologia.* 2<sup>a</sup>ed. São Paulo: Roca; 1994. p.609-14.

129. Borges PCG, Ramos JFD, Depes DB, Yatabe S, Damião RS, Lopes RGC, et al. Dismenorréia e endométrio. *Femina*. 2007;35(12):789-95.
130. Karck U & Keck C. Physiology of ovarian function. *Ther Umsch*. 2002;59(4):153-8.
131. Halbe H W, Bedone AJ, Cunha DC. Controle neuroendócrino do ciclo menstrual. In: Halbe HW. *Tratado de Ginecologia*. 2<sup>a</sup>ed. São Paulo: Roca; 1994. p.292-304.
132. Costa HLFF. Ciclo menstrual. In: Costa HLFF & Moraes OB. *Ginecologia & Obstetrícia*. Recife: Adupe; 2006. p.29-34.
133. Espinosa CMC & Rosado GA. Angiogenesis in reproductive physiology. Follicular development, formation and maintenance of the corpus luteum. *Ginecol Obstet Mex*. 2002;70:17-27.
134. Kurjak A; Kupesic-Urek s; Schulman H; Zalud I. Transvaginal color flow Doppler in the assessment of ovarian and uterine blood flow in infertile women. *Fertil Steril*. 1991;56(5):870-3.
135. Steer CV, Campbell S, Tan SL, Crayford T, Mills C, Maon BA, et al. The use of transvaginal color flow imaging after in Vitro fertilization to identify optimum uterine conditions before embryo transfer. *Fertil Steril*. 1992;57:372-6.
136. Dal J, Vural B, Caliskan E, Ozkan S, Yucesoy I. Power Doppler ultrasound studies of ovarian, uterine, and endometrial blood flow in regularly menstruating women with respect to luteal phase defects. *Fertil Steril*. 2005;84(1):224-7.
137. Taylor KJ, Holland S. Doppler US. Part I. Basic principles, instrumentation, and pitfalls. *Radiology* 1990;174(2):297-307.
138. Steer CV, Campbell S, Pampiglione JS, Kingsland CR, Mason BA, Collins WP. Transvaginal colour flow imaging of the uterine arteries during ovarian menstrual cycles. *Hum Reprod*. 1990;5:391-5.

139. Maia CR, Silveira GPG. Ultra-sonografia com Doppler colorido. In: Halbe HW. Tratado de Ginecologia. 2<sup>a</sup>ed. São Paulo: Roca; 1994. p.415-420.
140. Ng EHY, Chan CCW, Tang OS, Yeung WSB, Ho PC. Relationship between uterine blood flow and endometrial and subendometrial blood flows during stimulated and natural cycles. *Fertil Steril*. 2006;85(3):721-7.
141. Santolaya-Forgas J. Physiology of the menstrual cycle by ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1992;11:139-42.
142. Sladkevicius P; Valentin L, Marsál K. Blood flow velocity in the uterine and ovarian arteries during the normal menstrual cycle. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1993;3(3):199-208.
143. Scholtes MC, Wladimiroff JW, Van Rijen HJ, Hop WC. Uterine and ovarian flow velocity waveforms in the normal menstrual cycle: a transvaginal Doppler study. *Fertil Steril*. 1989;52(6):981-5.
144. Hata K, Hata T, Senoh D, Makihara K, Aoki S, Takamiya O, Kitao M. Change in ovarian arterial compliance during the human menstrual cycle assessed by Doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990;97(10):963-4.
145. Miyazaki T; Tanaka M; Miyakoshi K; Minegishi K; Kasai K; Yoshimura Y. Power and colour Doppler ultrasonography for the evaluation of the vasculature of the human corpus luteum. *Hum Reprod*. 1998;13(10):2836-41.
146. Schurz B; Schon HJ; Wenzl R; Eppel W; Huber J; Reinold E. Endovaginal Doppler flow measurements of the ovarian artery in patients with a normal menstrual cycle and with polycystic ovary during in vitro fertilization. *J Clin Ultrasound*. 1993;21(1):19-24.
147. Ziegler D, Bessis R, Frydman R. Vascular resistance of uterine arteries:

- physiological effects of estradiol and progesterone. *Fertil Esteril*. 1991;55(4):775-9.
148. Ziegler WF, Bernstein I, Badger G, Leavitt T, Cerrero ML. Regional hemodynamic adaptation during the menstrual cycle. *Obstet Gynecol*. 1999;94:695-9.
149. Steer CV, Tan SL, Mason BA, Campbell S. Midluteal-phase vaginal color Doppler assessment of uterine artery impedance in a subfertile population. *Fertil Steril*. 1994;61(1):53-8.
150. Chien LW; Lee WS; Au HK; Tzeng CR. Assessment of changes in utero-ovarian arterial impedance during the peri-implantation period by Doppler sonography in women undergoing assisted reproduction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23(5):496-500.
152. Cabral ZAF, Ramos LO, Fonseca AM, Medeiros SF. Função lútea em adolescentes normais com ciclos menstruais regulares. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;27(9):1-11.
153. Mercé LT, Bau S, Bajo JM. Doppler study of arterial and venous intraovarian blood flow in stimulated cycles. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(5):505-10.
154. Kupesic S, Kurjak A, Vujisic S, Petrovic Z. Luteal phase defect: comparison between Doppler velocimetry, histological and hormonal markers. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997; 9(2):105-12.
155. McSweeney MB, Baber RJ, Gill RW, Kossoff G, Saunders D, Porter R, et al. Prediction of IVF and Gift outcome using transvaginal Doppler assesement of ovarian blood flow. *J Ultrasound Med*. 1988;(7):73-7.
156. Jokubkiene L, Sladkevicius P, Rovas L, Valentin L. Assesement of changes in volume and vascularity of the ovaries during the normal menstrual cycle using

- three-dimensional power Doppler ultrasound. *Hum Reprod.* 2006; 21(10):2661-8.
157. Sivini FN, Brandt CT, Belo Filho Djalma. Índice de resistência arterial ovariano em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica. *An Fac Med Univ Fed Pernamb.* 2007; 52(1):24-9.
158. Deutinger J, Reinthaller A, Bernaschek G. Transvaginal pulsed Doppler measurement of blood flow velocity in the ovarian arteries during cycle stimulation and after follicle puncture. *Fertil Steril.* 1989;51(3):466-70.
159. Baber RJ, McSweeney MB, Gill RW, Porter RN, Picker RH, Warren PS, et al. Transvaginal pulsed Doppler ultrasound assesment of blood flow to the corpus luteum in IVF patients following embryo transfer. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991; 98(1):112-3.
160. Nakagawa K, Ozawa N, Takamatsu K, Takahashi Y, Irahara M, Yoshimura Y, et al. A reduction in intraovarian arterial blood flow resistance after ovulation is necessary to achieve pregnancy in natural cycle. *J Assist Reprod Genet.* 2005;22(1):9-14.
161. Van den Driesche S, Myers M, Gay E, Thong KJ, Duncan WC. HCG up-regulates hypoxia inducible factor-1 alpha in luteinized granulosa cells:implications for the hormonal regulation of vascular endothelial growth factor A in the human corpus luteum. *Mol Hum Reprod.* 2008; 14(8):455-64.
162. Abulafia O, Sherer DM. Angiogenesis of the ovary. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:240-6.
163. Glock JL & Brumsted JR. Color flow pulsed Doppler ultrasound in diagnosing luteal phase defect. *Fertil Steril.* 1995;64(3):500-4.
164. Carvalho CF, Chammass MC, Cerri GG. Princípios físicos do Doppler em ultra-

- sonografia. *Ciência Rural*, Santa Maria. 2008;38(3):872-9.
165. Lemos RS, Ferraz AB, Oliveira IRS, Ferraz EM. Dopplerfluxometria em portadores de esquistossomose hepatoesplênica (EHE): aspectos técnicos relacionados ao cálculo do fluxo portal e índice de congestão. *Arq Bras Cir Dig*. 2003;16(3):134-8.
166. Silva RAP, Lambertucci JR. O valor da ultrassonografia na avaliação da esquistossomose mansoni hepatoesplênica. *An Fac Med Univ Fed Minas Gerais* 1986;35:28-38.
167. Silva LCS, Pereira ACF, Queiroz LC, Andrade LM, Antunes CMF, Lambertucci JR. Disagreement between ultrasound and magnetic resonante imaging in the identification of schistosomal periportal fibrosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2006; 101(suppl.1):279-282.
168. Aguiar JLA, Domingues ALC, Santana JV, Santos PDA, Vasconcelos MM, Oliveira LKB. Correlação da hidroxiprolina urinária com a carga parasitária na esquistossomose mansônica. *An Fac Med Univ Fed Pernamb*. 2004;49(1):56-9.
169. Wyszomirska RMAF, Nishimura NF, Almeida JRS, Yamanaka A, Soares EC. High serum laminin and type IV collagen levels in schistosomiasis mansoni. *Arq Gastroenterol*. 2005;42(4):1-11.
170. Marinho CC, Voieta I, Azeredo LM, Nishi MP, Batista TS, Pereira ACF et al. Clinical versus ultrasound examination in the evaluation of hepatosplenic schistosomiasis mansoni in endemic areas. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2006; 101(Suppl. 1):317-21.
171. Machado MM, Rosa ACF, Oliveira IRS, Cerri GG. Aspectos ultra-sonográficos da esquistossomose hepatoesplênica. *Radiol Bras*. 2002; 35(1):41-45.

172. Sarvel AK, Kusel JR, Araújo N, Coelho PMZ, Katz N. Comparison between morphological and staining characteristics of live and dead eggs of *Schistosoma mansoni*. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2006; 101(Suppl.1): 289-92.
173. Machado FA, Conde S, Rocha CC, Assunção R, Muller PA, Muller PA, Hidalgo WV, Zajdhaft. Ligadura da artéria hipogástrica: alternativa nas hemorragias ginecológicas incontroláveis. Femina. 2006; 34(1):35-39.
174. Anke HS, Leonel VJ, David LG, Tzu CK, Norman MR. The pelvic venous syndrome: Analysis of our experience with 57 patients. Journal of Vascular Surgery. 2002; 36(5):1-12.
175. LePage PA, Villavicencio JL, Sheridan MN, Rich NM. The valvular anatomy of the iliac venous system and its clinical implications. J Vasc Surg. 1991;14(5):678-83.
176. Fernández-Samos R, Zorita A, Ortega JM, Morán C, Morán O, Vázquez J, Vaquero F. Female gonadal venous insufficiency. Angiologia. 1993;45(6):203-9.
177. Gardner E, Gray DJ, O'Rahilly R. Anatomia. 3ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1971. Angiologia; p. 443-157.
178. Rozenblit AM; Ricci ZJ; Tuvia J, Amis Jr. ES. Incompetent and dilated Ovarian veins: A common CT finding in asymptomatic parous women. Am J Roent. 2001; 176:119-122.
179. Gültasli NZ, Kurt A, Ipek A, Gümüs M, Yazicioğlu KR, Dilmen G, Taş I. The relation between pelvic varicose veins, chronic pelvic pain and lower extremity venous insufficiency in women. Diagn Interv Radiol. 2006;12:34-8.
180. Nicolaides AN. Investigation of chronic venous insufficiency. A consensus statement [clinical investigation and reports]. Circulation. 2000;1-38.

181. Park SJ, Lim JV, Ko YT, et al. Diagnosis of pelvic congestion syndrome using transabdominal and transvaginal sonography. *Am J Roentgenol.* 2004;182:683-8.
182. Ahlberg NE, Bartley O, Chidekel N. Right and left gonadal veins. An Anatomical And statistical study. *Acta Radial Diagn.* 1996;4:593-6.
183. Beard RW, Higgman JH, Pearce S, Reginald PW. Diagnosis of pelvic varicosities in women with chronic pelvic pain. *Lancet.* 1984;27:946-9.
184. Giacchetto G, Cotroneo GB, Marincolo F, Cammisuli F, Caruso G, Catizone F. Ovarian varicocele: Ultrasonic and Phlebographic evaluation. *J Clin Ultra.* 1990; 18:551-5.
185. Coakley FV, Shaju L, Varghese A, Hedvig H. CT and MRI of pelvic varices in women. *J Comp Assis Tomog.* 1999;23:429-34.
186. Tarazov Pg, Prozorovskij KV, Ryzhkov VK. Pelvic pain syndrome caused by ovarian varices. *Acta Radiol.* 1997;38:1023-7.
187. Seong JP, Joo W L, Young Tae Ko, Dong HL, Yup Yoon. Diagnosis of pelvic congestion syndrome using transabdominal and transvaginal sonography. *A J R.* 2004;182:683-8.
188. Labropoulus N, Tiongson J, Pryor Landon, Tassiopoulus AK, Kang SS, Mansour A, Baker WH. Nonsaphenous superficial vein reflux. *J Vasc Surg.* 2001; 34(5):872-7.
189. Halligan S, Campbel D, Bartram CI, Rogers V, El-Haddad C, Patel S, Beard RW. Transvaginal ultrasound examination of women with and without pelvic venous congestion. *Clinical Radiology.* 2000; 55:954-8.
190. Esteves SC. Infertilidade masculine: propedêutica e diagnóstico. In: Netto Junior NR. *Urologia Prática.* São Paulo: Editora Atheneu; 1990. p.307-15.

191. Brandt FT, Albuquerque CDC, Brandt CT, Barbosa CD. Varicocele e volume testicular em adolescentes e adultos jovens portadores de esquistossomose hepatoesplênica cirúrgica. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2003; vol 18(4):342-6.
192. Mathis BV, Miller JS, Lukens MI, Paluzzi MW. Pelvic congestion syndrome. A new approach to an usual problem. *Am Surg*. 1995;61:1016-9.
193. Ghaly AFF & Chien PFW. Chronic pelvic pain: clinical dilemma or clinician's nightmare. *Sex Transm Inf*. 2000;76:419-25.
194. Koc Z, Uluhan S, Oguzkurt L. Association of left renal vein variations and pelvic varices in abdominal MDTC. *Eur Radiol*. 2007;17(5):1267-74.
195. Tropeano G, Di Stasi C, Amoroso S, Cina A, Scambia G. Ovarian vein incompetence: a potential cause of chronic pelvic pain in women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;139(2):215-21.
196. Hobbs JT. The pelvic congestion syndrome. *Br J Hosp Med* 1990; 43:200-6.
197. Giannoukas AD, Dacie JE, Lumley JSP. Recurrent varicose veins of both lower limbs due bilateral ovarian vein incompetence. *An Vasc Sur* 2000; 4:397-400.
198. Alencar AV. Dor pélvica crônica. In: Costa HLFF & Moraes OB. *Ginecologia Obstetrícia*. 1ªed. Recife: Adupe; 2006. p. 303-14.
199. Greiss FC, Anderson SG. Effects of ovarian hormones on the uterine vascular bed. *Am J Obstet Gynecol*. 1970;107:829-36.
200. Calatroni CJ, Ruiz Vicente. *Terapeutica Ginecologica*. 8ªed. Buenos Aires: Libreria El Ateneo; 1970. Madurez sexual; p. 25-57.
201. Botella-Llusiá J. *Endocrinology of woman*. 5ªed. Washington: Saunders; 1973. The sex hormones. Estrogens; p. 13-37.
202. Machado LV. Controle local da menstruação. In: Halbe HW. *Tratado de*

- Ginecologia. 2<sup>a</sup>ed. São Paulo: Roca; 1994. p. 305-18.
203. Scultetus AH, Villavicencio JL, Gillespie DL. The nutcracker syndrome: its role in the pelvic venous disorders. *Journal of Vascular Surgery* 2001; 34(5):812-19.
204. Hackl H, Lindstrom B, Orstam S, Palm O, Stafnes H. Pelvic pain syndrome in women – a psychiatric-gynaecological study. *Wien Klin Wochenschr.* 1980; 92(7):252-5.
205. Nascimento AB, Mitchell DG, Holland G. Ovarian Veins: magnetic Resonance imaging finding in a asymptomatic populations. *J Mag Res Imag.* 2002;15:551-6.
206. Sigman M, Jarow JP. Male infertility. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. *Urology.* USA: Saunders; 2002. p.1507-17.
207. Karl-Olof E. Pelvic varisocities in women. *Acta Obst & Ginec Sandinav.* 1964; 43:399-406.
208. Geert M, Luc S, Guy W, Guy M. Ovarian vein embolization for the treatment of pelvic congestion syndrome: long-term technical and clinical results. *J Vasc Interv Radiol.* 2000;11:859-64.
209. Abdel-Wahab MF, Esmat G, Milad M, Abdel-Razek S, Strickland GT. Characteristic sonographic pattern of schistosomal hepatic fibrosis. *Am J Trop Med Hyg.* 1989;40:72-6.
210. Domingues ALC. Ultra-sonografia na esquistossomose mansônica hepato-esplênica: avaliação da intensidade da fibrose peri-porta e da hipertensão porta [tese]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde; 1998.
211. Catapani WR, Parise ER, Mor MM, Sadigursky M, Andrade ZA, Sant'anna AO, et al. Parasite and egg burden, hepatic collagen and histologic pattern of liver

- granulomas in Selection III high and low antibody responder mice infected with *Schistosoma mansoni*. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 1994;89(1):63-67.
212. Berry A. Multispecies schistosomal infections of the female genital tract detected in cytology smears. Acta Cytologica. 1976;20:361-365.
213. Chen MG & Mott KE. Progress in the assessment of morbidity due to *S. mansoni*. A review of the recent literature. Trop Dis Bull. 1989;1-35.
214. Barbosa FS, Gonçalves JF, Melo MCV. Formas hepatoesplênicas da esquistossomose mansônica no interior do Nordeste do Brasil. Cad Saúde Pública 1995;11:325-331.
215. Souza ACD, Brandt CT, Ventura L. Retinal fluorescein contrast arrival time of young patients with the hepatosplenic form of the schistosomiasis mansoni. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2002;97:161-64.
216. Albuquerque CDC, Brandt CT, Brandt Ft, Ávila L, Sá HP. Varicocele em jovens portadores de esquistossomose na forma hepatoesplênica cirúrgica. An Fac Méd Univ Fed Pernamb. 2000;45:18-20.
217. Sá HP, Brandt CT, Ávila L. Varicocele em portadores de esquistossomose cirúrgica: avaliação das repercussões testiculares [Conic/Facep] 2001.
218. Tiboldi T, De Semet M, Colfs B, Van Soom H. Ovaries and adrenals in murine schistosomiasis mansoni. III. Morphology and function of adrenals in acute infection. Am J Trop Med Hyg. 1979;28(5):873-5.
219. Tiboldi T, De Semet M, Colfs B, Van Soom H. Ovaries and adrenals in murine schistosomiasis mansoni. II. Some observations on the function of the ovaries in acute infection. Am J Trop Med Hyg. 1979;28(5):871-2.
220. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human

- fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril*. 1996;65(3):503-509.
221. Albuquerque RM & Surita FGC. Abortamento. In: Costa HLFF & Moraes OB, editores. *Ginecologia & Obstetrícia*. Recife: Adupe; 2006. p. 365-74.
222. Pontes MD. Abortamento. In: Halbe HW. *Tratado de Ginecologia*. 2<sup>a</sup>ed. São Paulo: Roca; 1994. p.1215-19.
223. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000; 320:1708-12.
224. Sobande AA, Al-Bar HM, Archibong EL. A comparison of spontaneous labor with induced vaginal tablets prostaglandin E2 in grand multiparae. *Saudi Med J*. 2001; 22(8):698-701.
225. Darj E, Axelsson O, Carlström K, Nilsson S, Schoultz B von. Liver metabolism during treatment with estradiol and natural progesterone. *Gynecol Endocrinol*. 1993;7(2):111-4.
226. Hargreaves T. Oral contraceptives and liver function. *J Clin Pathol*. 1969;3:1-10.
227. Parini P, Angelin B, Stavréus-Evers A, Freyschuss B, Eriksson H. Metabolism in intact female rats. Biphasic effects of the natural estrogen 17 $\beta$ -estradiol on hepatic cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1817-23.
228. Gustafsson J A, Stenberg A. Biochemistry on the obligatory role of the hypophysis in sexual differentiation of hepatic metabolism in rats. *Proc Natl Acad Sci*. 1976; 73(5):1462-5.
229. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Endocrinologia ginecológica. Clínica e Infertilidade*. 2<sup>a</sup>ed. São Paulo: Manole; 1980. Biossíntese hormonal, metabolismo, e mecanismo de ação. p. 1-26.
230. Kochhar R, Kumar S, Goel RC, Sriram PV, Goenka MK, Singh K. Pregnancy and

- its outcome in patients with noncirrhotic portal hypertension. *Dig Dis Sci* 1999; 44(7):1356-61.
231. Brandt CT, Maciel DST, Caneca OAF. Splenectomy associated with ligation of the left gastric vein in children with surgical schistosomiasis: analysis of the hepatic functional reserve. *Acta Cir Bras.* 1997;12(3):150-3.
232. Brandt CT, Braga MVM, Melo KL, Sá HP, Carvalheira R. Surgical hepatosplenic mansonic schistosomiasis in adolescents: repercussions of the post-treatment schistosomotic burden on hepatic functional reserve. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2001;96(Suppl):113-5.
233. Lacerda CM, Ramos H, Raia S, Kelner S. Fisiopatologia da hipertensão porta esquistossomótica e efeitos da esplenectomia com ligadura de varizes de esôfago. *Acta Cir Brás.* 1993;8:113-117.
234. Lacerda CM, Neto JE, Melo PSV. Hemorragia por varizes esofágicas: aspectos atuais. *An Fac Med Univ Fed Pernamb.* 2000;45:57-68.
235. Mousa AH, Ata AA, El-Rooby A. Clinico-pathological aspects of hepatosplenic bilharziasis. In: Mostofi FK. *Bilharziasis.* Berlin: Springer; 1967. p. 201-7.
236. Petroianu A, Oliveira AE, Alberti LR. “Hiperesplenismo” em hipertensão porta por esquistossomose mansônica. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2004;26(3):195-201.
237. Cerri GG, Alves VAF, Magalhães A. Hepatosplenic schistosomiasis mansoni: ultrasound manifestations. *Radiology.* 1984;153:777—80.
238. Mesquita GV, Brandt CT, Filho Pontes NT, Ribeiro MH, Muniz JS, Silveira DO. Repercussões histológicas da esquistossomose mansônica em fêmur de camundongos. *An Fac Med Univ Fed Pernamb Recife.* 2006;51(2):131-138.
239. Aggarwal N, Sawhney H, Vasishta K, Dhiman RK, Chawla Y. Non-cirrhotic portal hypertension in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;72(1):1-7.

240. Greiss FC, Anderson SG. Uterine vascular changes during the ovarian cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 103:629-40.
241. Costa JS, Pina H. Anovulação crônica. In: Halbe HW. *Tratado de Ginecologia*. 2º ed. São Paulo. Roca, 1994.p.1215-19.
242. Pieri OS, Favre TC. Scaling up the Brazilian Schistosomiasis Control Program. *Cad Saúde Pública*. 2007; 23(7) (letter).
243. Barbosa CS, Domingues ACL, Abath F, Montenegro SML, Guida U, Carneiro J, et al. Epidemia de esquistossomose aguda na praias de Porto de Galinhas, Pernambuco, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2001;17:725-8.
244. Ardaens Y, Gougeon A, Lefebvre C, Thomas P, Leroy M, Leroy JL, Dewailly D. Contribution of ovarian and uterine color Doppler in medically assisted reproduction techniques. *Gynecol Obstet Fertil*. 2002;30(9):663-72.
245. Tan SL, Zaidi J, Campbell S, Doyle P, Collins W. Blood flow changes in the ovarian and uterine arteries during the normal menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(3):625-31.
246. Lilic V; Tubic-Pavlovic A; Radovic-Janosevic D; Petric A; Stefanovic M; Zivadinovic R. Assessment of endometrial receptivity by color Doppler and ultrasound imaging. *Med Pregl*. 2007;60(5-6):237-40.
247. Taveira MR, Cabral ACV, Leite HV. Avaliação da velocidade média na aorta torácica descendente em fetos com anemia. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2001; 23(10):653-7.
248. Lopes APBM, Rezende CAL, Cabral ACV. Avaliação de índices dopplerfluxométricos da veia cava inferior e do ducto venoso em fetos submetidos à transfusão intravascular. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2002;24(10):663-8.

*The teacher gives not of his  
wisdom, but rather of his faith and  
lovingness.*

(Kahlil Gibran)

ANEXOS

**Anexo 1**

## Ficha Clínica.

Nome..... Endereço .....

Telefone.....Natural de ..... Procedência .....

Prontuário nº. .... HUOC/HC ..... Data / / Idade .....

Menarca ..... UM / / CM .....reg .....Irreg. Fase do ciclo .....° Cor.....Casada .....

Solteira ..... Outros .....Diagnóstico: coprológico ..... USG ..... outros .....

Banhos de rio? \_\_\_ sim \_\_\_ não. Tipo de água consumida \_\_\_ Filtrada\_\_\_ Fervida

\_\_\_ outros. Sangramentos medicamentos Tab Etil

Paridade tratamento p/ engravidar?\_\_\_ UG \_\_\_

Abortamentos \_\_\_ espontâneos? \_\_\_ com quantos meses? \_\_\_ meses

Filhos vivos saudáveis \_\_\_

Tratamento \_\_\_ clínico \_\_\_ cirúrgico data / / Local \_\_\_

Método Anticoncepcional há quanto tempo? \_\_\_\_\_

Cólicas menstruais? \_\_\_\_\_ Sintomas pré-menstruais?

Quais?

Mastalgia	
Edema	
Irritação	
outros	

Dor pélvica crônica? \_\_\_\_\_

USG dia / / Comentários:

Antecedentes pessoais (outras doenças) diabetes \_\_\_ Hipertensão \_\_\_ endocrinopatias \_\_\_  
Outras \_\_\_ Fígado padrão\_\_\_\_\_varizes esôfago

**Anexo 2**

## Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Meu nome é Flávio Sivini, sou médico e professor da UPE e trabalho com uma pesquisa que envolve pessoas como vocês: “portadoras de esquistossomose na forma hepatoesplênica”.

Sabemos que as mulheres portadoras dessa doença podem apresentar problemas hormonais, têm mais dificuldade de engravidar, abortam com mais frequência e têm maior possibilidade de ter varizes pélvicas. Estamos lhe convidando para participar desta pesquisa na qual será feito o seguinte exame: um ultra-som com Doppler colorido, na Clínica de Ultra-Imagem, na Rua Amélia, 652, Bairro das Graças – Recife, para avaliar o seu útero e ovários. O ultra-som permite saber se houve ovulação (explicar) e assim, indiretamente, avalia os seus hormônios. A posição adotada para fazer esse exame é a ginecológica (explicar). A sua colaboração vai contribuir para provar ou não se realmente quem tem esquistossomose perde ou mantém seus níveis hormonais normais e a capacidade de ter filhos. Para isso necessito de sua autorização. Seu atendimento no HC não depende desta autorização, o que significa que a senhora concordando ou não em nos ajudar, terá a mesma atenção de todas as outras frequentadoras desse hospital. A senhora poderá suspender o seu consentimento a qualquer momento desta pesquisa. Em caso de dúvida telefone para mim (99723567) ou para o Comitê de Ética em Pesquisa (33021716). Obrigado.

---

Voluntária

## Anexo 3

**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO CISAM-UPE****Nº do Protocolo:** CEP/CISAM 044/06

CAAE: 0027.0.250.000-06

**Data da Avaliação do CEP/CISAM:** 03.10.2006

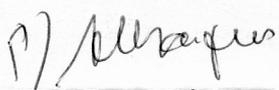
**Título do Projeto:** Avaliação ultra-sonográfica com Doppler colorido das artérias uterinas e ovarianas na fase secretora ou lútea do ciclo menstrual em portadoras de esquistossomose mansônica na sua forma hépato-esplênica.

**Pesquisador:** Dr. Flávio Nunes Sivini

Análise: Estudo prospectivo, analítico, descritivo com comparação de grupos. A pesquisa pretende constatar se existe, ou não, relação causal entre esquistossomose genital e infertilidade com base em avaliações ultra-sonográficas com Doppler colorido nas artérias uterinas e ovarianas, na sua forma hepato-esplênica. No que diz respeito às questões éticas o projeto está de acordo com a Resolução 196/96 da CONEP/MS.

**Parecer Final do CEP/CISAM: APROVADO**

Recife, 14 de dezembro de 2006

  
Dr. José Carneiro Leão  
Coordenador do CEP/CISAM**CEP / CISAM - UPE**  
Dr<sup>a</sup>. Ana Maria Marques  
Vice-Coordenadora

## Anexo 4

0.53	<b>0.45</b>	0.79	0.81	1	20.27	0.36	0.31	0.45	0.33	0.36	0.40	0.41
<b>0.49</b>	0.54	0.77	0.85	1	20.24	0.34	0.38	0.45	0.31	0.34	0.37	0.41
0.55	0.69	0.83	0.71	2	20.25	0.27	0.30	0.32	0.22	0.31	0.24	0.34
<b>0.40</b>	0.69	0.88	0.86	1	20.24	0.26	0.28	0.30	0.36	0.34	0.39	0.37
<b>0.42</b>	0.54	0.77	0.79	1	20.30	0.34	0.34	0.39	0.36	0.38	0.39	0.41
0.52	<b>0.39</b>	0.78	0.84	1	20.28	0.30	0.32	0.35	0.37	0.36	0.40	0.40
0.54	0.67	0.96	0.94	2	20.25	0.27	0.30	0.31	0.22	0.32	0.26	0.35
0.54	0.52	0.81	0.79	2	20.26	0.25	0.31	0.29	0.25	0.27	0.27	0.31
<b>0.41</b>	0.46	0.81	0.83	1	20.31	0.33	0.34	0.37	0.31	0.33	0.35	0.36
<b>0.43</b>	0.51	0.78	0.80	1	20.25	0.29	0.35	0.40	0.29	0.31	0.34	0.37
0.51	0.54	0.79	0.75	2	20.22	0.21	0.25	0.24	0.26	0.27	0.29	0.31
0.71	<b>0.60</b>	0.80	0.87	1	20.27	0.32	0.32	0.44	0.35	0.35	0.39	0.40
0.52	<b>0.41</b>	0.80	0.76	1	20.22	0.20	0.24	0.23	0.24	0.26	0.27	0.29
0.56	<b>0.48</b>	0.81	0.84	1	20.33	0.36	0.37	0.41	0.35	0.37	0.39	0.32
0.59	<b>0.49</b>	0.88	1.0	1	20.28	0.31	0.32	0.36	0.33	0.34	0.36	0.37
0.67	<b>0.49</b>	0.83	0.75	1	20.27	0.29	0.31	0.36	0.29	0.28	0.36	0.35
0.52	<b>0.47</b>	0.84	0.80	1	20.20	0.34	0.31	0.36	0.31	0.32	0.35	0.34
0.52	<b>0.46</b>	0.80	0.83	1	20.26	0.35	0.30	0.44	0.32	0.35	0.39	0.40
<b>0.42</b>	0.50	0.75	0.82	1	20.26	0.31	0.37	0.42	0.30	0.33	0.36	0.39
0.55	0.55	0.82	0.84	2	20.34	0.35	0.38	0.39	0.34	0.36	0.37	0.40
<b>0.43</b>	0.57	0.70	0.87	1	20.33	0.29	0.39	0.32	0.34	0.36	0.36	0.39
<b>0.42</b>	0.51	0.83	0.85	1	20.21	0.22	0.24	0.25	0.26	0.27	0.29	0.31

art.ov.d art.ov.e art.ut.dart.ut.e end  
 sec=1 variz=1 cal.v.o cal.v.ov. cal.v.ov. cal.v.ov.  
 v.d e d e cal.v.ut.dcal.v.ut.ecal.v.ut.dcal.v.ut.e  
 n/sec=2 n/variz=2 s/vals. s/vals c/vals. c/vals. s/vals. s/vals. c/vals. c/vals.

**negrito=c.lúteo ovário onde ocorreu a ovulação**  
**Pacientes não operadas**

s/vals e c/vals significa com e sem manobra de **VALSALVA**

0.66	0.60	0.74	0.84	2	2	0.25	0.24	0.30	0.31	0.30	0.37	0.35	0.41
0.52	<b>0.39</b>	0.86	0.73	1	2	0.37	0.41	0.43	0.51	0.50	0.38	0.41	0.43
0.82	0.85	0.80	0.87	1	2	0.30	0.30	0.38	0.37	0.33	0.37	0.40	0.52
1.0	<b>0.46</b>	0.76	0.70	1	2	0.34	0.38	0.42	0.42	0.38	0.38	0.41	0.43
<b>0.43</b>	0.69	0.80	0.82	1	2	0.33	0.34	0.37	0.38	0.36	0.38	0.40	0.43
0.62	0.51	0.81	0.83	2	2	0.35	0.40	0.38	0.46	0.39	0.41	0.41	0.44
<b>0.39</b>	0.52	0.72	0.80	1	<b>1</b>	0.37	0.42	0.43	0.51	0.50	0.56	0.56	0.61
<b>0.43</b>	0.68	0.72	0.81	1	2	0.22	0.29	0.37	0.38	0.36	0.38	0.39	0.42
0.71	<b>0.44</b>	0.75	0.79	1	2	0.32	0.34	0.36	0.38	0.37	0.39	0.41	0.42
0.56	<b>0.46</b>	0.76	0.74	1	2	0.20	0.30	0.26	0.36	0.38	0.37	0.40	0.41
<b>0.46</b>	0.56	0.79	0.81	1	2	0.27	0.25	0.29	0.28	0.36	0.37	0.39	0.41
<b>0.45</b>	0.58	0.75	0.79	1	2	0.27	0.25	0.30	0.29	0.38	0.40	0.41	0.43
0.61	0.57	0.78	0.81	2	2	0.23	0.25	0.26	0.28	0.34	0.41	0.38	0.45
0.55	<b>0.43</b>	0.80	0.82	1	2	0.27	0.28	0.29	0.31	0.36	0.38	0.39	0.40
0.51	<b>0.44</b>	0.72	0.78	1	2	0.31	0.33	0.40	0.43	0.48	0.38	<b>0.60</b>	0.44
<b>0.42</b>	0.53	0.72	0.79	1	2	0.29	0.31	0.32	0.35	0.37	0.39	0.40	0.42
0.86	1.0	0.64	0.57	2	2	0.35	0.34	0.39	0.40	0.40	0.41	0.45	0.47
0.61	<b>0.43</b>	0.76	0.79	1	2	0.29	0.30	0.31	0.33	0.37	0.40	0.41	0.45
0.55	<b>0.43</b>	0.74	0.76	1	2	0.24	0.29	0.28	0.23	0.45	0.41	0.49	0.46
<b>0.40</b>	0.54	0.66	0.77	1	2	0.33	0.35	0.38	0.39	0.38	0.34	0.43	0.45

art.ov.D art.ov.E art.ut.Dart.ut.E end  
sec=1 variz 1 cal.v.ov.D cal.v.ov.E cal.v.ov.Dcal.v.ov.Ecal.v.ut D cal.v.ut E cal.v.ut D cal.v.ut E

operadas ã sec=2 ñ variz=2s/valsalva s/valsalva c/valsalvac.valsalvas/valsalvas/valsalvac/valsalvac/valsalva  
negrito=c.lúteo ovário onde ocorreu a ovulação

\*varizes pélvicas à esq=0.73; à D 0.65

pac 18 corpo lúteo hemorrágico



**Anexo 5****NORMAS ADOTADAS PARA ESTA TESE**

Esta tese seguiu as normas estabelecidas pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas, que são denominadas Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomed Journals, e conhecidas como o estilo de Vancouver. Atualmente, mais de 500 periódicos em todo o mundo seguem essas normas, podendo ser localizado na Internet nos endereços:

<http://www.imtsp.fm.usp.br/biblioteca.htm>

<http://www.cma.ca/publications/mwc/uniform.htm>

**Anexo 6**

## Leitura complementar

1. Barbosa CS, Silva CB. Epidemiologia da esquistossomose mansônica no engenho Bela Rosa, Município de São Lourenço da Mata, Pe. *Cad Saúde Pública*. 1992;8:83-7.
2. Barbosa CS, Silva CB, Barbosa FS. Esquistossomose: reprodução e expansão da endemia no estado de Pernambuco, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 1996;30:609-16.
3. Brandt CT. Esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica em crianças. *An Fac Med Univ Fed Pernamb*. 2007;52(1):67-75.
4. Du B, Takahashi K, Ishida GM, Nakahara K, Saito H, Kurachi H. Usefulness of intraovarian artery pulsatility and resistane indices measurement on the day of follicle aspiration for the assesement of oocyte quality. *Fertil Steril*. 2006;85(2):366-70.
5. Duffield SE & Picker RH. Ultrasonic evaluation of the uterus in the normal menstrual cycle. *Medical Ultrasound*. 1981;5:70-4.
6. Farrell AM, Woodrow D, Bryceson AD, Bunker CB, Cream JJ. Ectopic cutaneous schistosomiasis: extragenital involvement with progressive upward spread. *Br J Dermatol*. 1996;135(1):110-2.
7. Favre TC, Ximenes RAA, Galvão AF, Pereira APB, Wanderley TN, Barbosa CS, et al. Reliability of current estimates of schistosomiasis prevalence in the Rainforest Zone of the state of Pernambuco, Northeastern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2006;101 Suppl 1:73-8.
8. Kelner S. Avaliação crítica da cirurgia na hipertensão porta esquistossomótica. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1992; 87:357-68.

9. Lage EM, Cabral ACV, Leite HV. Fluxo no ducto venoso e na veia cava inferior dos fetos em gestações isoimunizadas. *Rev Assoc Med Brás.* 2006;52(5):328-332.
10. Melo AAR, Almeida AMR, Cavalcanti MTD, Figueiredo EJR, Brandt CT, Diniz JR. Achados oftalmológicos em pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose na cidade de Timbaúba-PE. *An Fac Méd Univ Fed Pernamb.* 2003; 48(2):134-7.
11. Menezes HL, Jucá MJ, Brandt CT, Gomes EGA, Patrício AR, Maior PMS. Dopplerfluxometria o sistema porta em portadores de esquistossomose submetidos à esplenectomia e ligadura da veia gástrica esquerda. *Na Fac Med Univ Fed Pernamb.* 2001;46(1):23-27.
12. Petracco A. Síndrome da tensão pré-menstrual. In: Halbe HW. *Tratado de Ginecologia.* 2<sup>a</sup>ed. São Paulo: Roca; 1994. p.615-21.
13. Raper AB. Cerebral schistosomiasis. *East Afr Med J.* 1948;25:262-3.
14. Richards JS & Midgley Jr AR. Protein hormone action. A Key to understanding ovarian follicular and luteal cell development. *Biol Reprod.* 1976;14:82-5.
15. Richter J, Domingues ALC, Barata CH, Prata AR, Lambertucci JR 2001. Report of the second satellite symposium on ultrasound in schistosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2001;96 (Suppl.):151-156.
16. Rushemer RF, Baker DW, Stegall HF. Transcutaneous Doppler flow as nondestructive technique. *J Appl Physical Principles.* 1996;2:554-6.