

FLUXO NO DUCTO VENOSO E NA VEIA CAVA INFERIOR DOS FETOS EM GESTAÇÕES ISOIMUNIZADAS

EURA MARTINS LAGE*, ANTÔNIO CARLOS VIEIRA CABRAL, HENRIQUE VITOR LEITE

Trabalho realizado no Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG

RESUMO

OBJETIVO. Avaliar a velocidade de fluxo na veia cava inferior e no ducto venoso em fetos, nas gestações isoimunizadas.

MÉTODOS. De junho de 1999 a junho de 2004, foram avaliados 61 fetos, entre 27 e 35 semanas, de gestantes portadoras de isoimunização por antígenos eritrocitários. Em todos os fetos foram avaliadas as velocidades de fluxo na veia cava inferior e no ducto venoso. Obteve-se amostra de sangue fetal para determinação dos valores da hemoglobina e calculou-se o déficit da concentração de hemoglobina. Esses fetos foram divididos em quatro grupos, de acordo com o déficit da concentração de hemoglobina: fetos não anêmicos, anêmicos leves, anêmicos moderados e anêmicos graves. Utilizou-se o teste Qui-quadrado para comparar os quatro grupos de fetos quanto à proporção da alteração da velocidade média de fluxo na veia cava inferior e no ducto venoso.

RESULTADOS. A velocidade de fluxo na veia cava inferior estava alterada em 3,8% dos fetos não anêmicos, em 3,1% dos fetos com anemia leve, em 40% dos anêmicos moderados e em 76% dos fetos com anemia grave. Já a velocidade de fluxo no ducto venoso estava alterada em 7,7% dos fetos não anêmicos, em 3,1% dos fetos com anemia leve, em 32,5% dos anêmicos moderados e em 68% dos fetos com anemia grave. O valor p foi inferior a 0,001.

CONCLUSÃO. Verificou-se aumento da frequência de alteração da velocidade de fluxo na veia cava inferior e no ducto venoso à medida que a anemia se agravava.

UNITERMOS: Isoimunização. Anemia fetal. Dopplerfluxometria. Veia cava inferior. Ducto venoso.

*Correspondência:

Rua Monsenhor Horta, 516/302
CEP: 30480-120,
Belo Horizonte, MG
Tel: (31) 8875-6036
euralage@ig.com.br

INTRODUÇÃO

A isoimunização materna é caracterizada pelo desenvolvimento de anticorpos contra antígenos eritrocitários¹. O contato com antígenos eritrocitários pode ocorrer em diversas situações clínicas ao longo da vida: hemoterapia incompatível, abortamento, gravidez ectópica, doença trofoblástica gestacional, hemorragias maternas na segunda metade da gestação, procedimentos invasivos obstétricos e parto². Mesmo durante a gestação sem intercorrências, pode haver hemorragia transplacentária feto-materna de volume suficiente para promover a isoimunização³.

O mecanismo patogênico básico da doença hemolítica perinatal é a destruição de hemácias fetais Rh positivo por anticorpos maternos causando anemia cuja intensidade dependerá da interação entre fatores imunológicos, tais como a quantidade de anticorpos maternos que alcançam a circulação fetal, a avidéz ou constante ligadora do anticorpo e a quantidade de sítios antigênicos nas hemácias fetais⁴.

O prognóstico perinatal dos fetos anêmicos foi consideravelmente melhorado, nos últimos 20 anos, como resultado do reconhecimento precoce da anemia e do tratamento por transfusão sanguínea intra-uterina. No passado, fazia-se o diagnóstico da anemia fetal apenas por meio da história obstétrica e da titulação de anticorpos maternos; contudo, ao longo dos anos, ambos os métodos mostraram-se inadequados para predizer com acurácia essa condição fetal. Mais recentemente, testes invasivos como a amniocentese e a cordocentese

revelaram-se eficazes para avaliar a gravidade da anemia fetal, mas não são isentos de riscos para os fetos. Isso motivou, nas últimas décadas, a pesquisa incessante por métodos não-invasivos, capazes de avaliar o comportamento hemodinâmico fetal com acurácia e, então, predizer a gravidade da anemia. Dessa forma, evitar-se-á a realização de procedimentos invasivos desnecessários e, ao mesmo tempo, fornecer-se-ão dados mais precisos sobre o volume de sangue a ser transfundido e o momento adequado para a transfusão⁵.

A artéria cerebral média tem sido o vaso mais estudado para a predição da anemia fetal, não só por ser um vaso de fácil insonação, mas também por apresentar boa correlação com os níveis de hemoglobina fetal⁶. A avaliação da anemia fetal por meio do pico da velocidade sistólica na ACM é eficiente, segura, não-invasiva, fácil de ser reproduzida e o resultado é imediato⁷.

O grande desafio para a Medicina perinatal é o desenvolvimento de métodos diagnósticos capazes não apenas de demonstrar os efeitos da anemia sobre o conceito, mas também os mecanismos adaptativos fetais e permitir a avaliação dos efeitos do tratamento intra-uterino.

Os princípios em que se baseiam os métodos não-invasivos para a determinação da anemia fetal situam-se na sucessão de eventos fisiopatológicos que o feto anêmico demonstra em seus diversos sistemas. O aumento da velocidade sistólica máxima e da velocidade média, respectivamente, na artéria cerebral média e na artéria aorta, refletem queda de viscosidade sanguínea conseqüente à diminuição do hematócrito fetal. Outra adaptação hemodinâmica do feto à anemia é

a queda da resistência vascular periférica da microcirculação fetal, decorrente da elevação local da concentração do lactato. Essa alteração provoca aumento do débito cardíaco possível de ser verificado por meio da avaliação das câmaras ventriculares, especificamente pelo crescimento do diâmetro biventricular externo do coração fetal, como determinado por Rightmire et al⁸. Persistindo o quadro de alto débito ocorrerá, então, insuficiência cardíaca fetal com elevação da pressão intra-atrial direita e repercussão no compartimento venoso contíguo, fato que pode ser revelado pela avaliação dopplerfluxométrica da veia cava inferior e do ducto venoso⁹.

Kanzaki e Chiba, em 1990, desenvolveram um índice para avaliação da onda de fluxo na veia cava inferior (VCI), o qual denominaram índice de pré-carga (contração atrial/sístole ventricular = CA/SV). Esse índice é a relação entre o fluxo reverso na contração atrial e o fluxo para o interior do átrio direito coincidindo com a sístole ventricular. Verificaram que os fetos hidrópicos possuem elevação desse índice indicando aumento da pré-carga, provavelmente em decorrência de comprometimento da função cardíaca. Já nos fetos hígidos, o índice varia de 0 a 0,37, independentemente da idade gestacional e do ângulo entre a sonda do doppler e o fluxo sanguíneo¹⁰.

O primeiro estudo do ducto venoso em fetos humanos foi publicado somente em 1991, por Kiserud et al¹¹. Desde então, o surgimento de diversos estudos da velocidade do fluxo sanguíneo venoso tornou possível o conhecimento da hemodinâmica fetal e suas adaptações aos agravos intra-uterinos (crescimento intra-uterino restrito, doenças cardíacas, anemia).

Em 1995, Hecher et al. aconselharam o uso clínico limitado das medidas dopplerfluxométricas do ducto venoso na predição da anemia fetal por considerarem que não havia correlação significativa entre as velocidades de fluxo no ducto venoso e a gravidade da anemia. Sugeriram, ainda, que o fluxo sanguíneo nesse vaso sofreria influência de muitos fatores além da anemia, como, por exemplo, alterações no diâmetro do vaso. Essas alterações seriam mediadas pelo sistema nervoso autônomo na origem desse vaso, na veia umbilical¹².

No feto anêmico, a velocidade do fluxo no ducto venoso apresenta-se aumentada¹³, enquanto que, na veia cava inferior, a porcentagem de fluxo reverso durante a contração atrial diminui¹⁴. Esses achados mostram que há um acréscimo no gradiente de pressão no átrio direito, levando à liberação do peptídeo atrial natriurético (ANP) que provoca, no feto, aumento da diurese, redução da volemia, hipotensão, além de passagem de líquido do espaço intravascular para o extravascular¹⁵.

A anemia fetal pode também levar a uma remodelação ventricular, com dilatação bilateral das câmaras cardíacas, de tal forma que o volume diastólico final fica maior. O volume de ejeção ventricular é o principal responsável pelo aumento do débito cardíaco, uma vez que a frequência cardíaca mostra pequenas elevações de no máximo 15%¹⁶. O débito cardíaco fetal aumenta em até 50%¹⁷ e está relacionado à queda no hematócrito, levando a um estado hiperdinâmico¹⁸. Sob condições normais, o coração fetal trabalha na curva de função ventricular próximo ao seu limite, ou seja, aumento nas pressões de enchimento dos átrios provoca aumento no débito cardíaco até certo ponto¹⁶.

O agravamento progressivo da anemia fetal levará à exaustão dos mecanismos hemodinâmicos compensatórios¹⁷. Nessa fase, o estudo dopplerfluxométrico dos vasos fetais poderá revelar a ausência de velocidade diastólica final e velocidade de fluxo sistólico quase indetectável, significando grave comprometimento de fluxo sanguíneo¹⁹.

MÉTODOS

No período de junho de 1999 a junho de 2004, realizou-se estudo transversal no qual foram avaliados 61 fetos de gestantes portadoras de isoimunização por antígenos eritrocitários. Foram realizadas 123 avaliações dopplerfluxométricas da veia cava inferior e do ducto venoso, o que corresponde a 2,02 avaliações por feto.

Conforme determinado por Kanzaki e Chiba¹⁰, avaliou-se a relação CA/SV (CA= fluxo retrógrado à contração atrial / SV= fluxo à sístole ventricular) na veia cava inferior e consideraram-se anormais valores maiores do que 0,37 para essa relação, independentemente da idade gestacional.

Para avaliação do ducto venoso utilizou-se como referência de normalidade o gráfico desenvolvido por Rizzo et al. (1994)²⁰. Avaliou-se a relação SV/CA (SV= fluxo à sístole ventricular/CA= fluxo retrógrado à contração atrial), sendo considerada anormal acima do percentil 95, para a idade gestacional.

Foram, também, realizadas cordocenteses para a determinação da concentração da hemoglobina fetal. Puncionou-se preferencialmente a veia umbilical na inserção do cordão junto à placenta ou, quando não era possível, em alça livre. Obteve-se a amostra de 1,0 ml de sangue fetal que era enviada ao Laboratório Central do HC/UFMG para dosagem da hemoglobina e avaliação do VCM. Calculou-se o déficit da concentração de hemoglobina fetal em relação aos valores de referência para a idade gestacional. Os fetos foram, então, divididos em quatro grupos, de acordo com a classificação da anemia preconizada por Nicolaidis²¹: fetos sem anemia (hemoglobina normal); fetos com anemia leve (déficit da concentração de hemoglobina inferior a 2g/dL); fetos com anemia moderada (déficit da concentração de hemoglobina superior ou igual a 2g/dL e inferior ou igual a 7g/dL); e fetos com anemia grave (déficit da concentração de hemoglobina superior a 7g/dL). A média de cordocenteses por feto foi de 2,02.

As pacientes eram provenientes do pré-natal do CEMEFE-HC/UFMG (Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG) e foram informadas quanto ao objetivo, à segurança e aos tipos de exames propostos para a realização do estudo e assinaram o Termo de Consentimento pós-informado. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC/UFMG.

Os critérios de inclusão foram: idade gestacional maior do que 27 e menor do que 35 semanas; isoimunização materna por antígenos eritrocitários; dopplerfluxométrica realizada até 12 horas antes da cordocentese; indicação de cordocentese (titulação do Teste de Coombs indireto maior do que 1:8 e/ou passado obstétrico desfavorável) e amostra de sangue, obtida por cordocentese, com volume corpuscular médio maior do que 108fl (VCM > 108 fl), indicando que a amostra colhida foi de sangue fetal².

Foram excluídas do estudo as pacientes com intercorrências clínico-obstétricas (exceto a própria isoimunização), com risco de parto prematuro e de infecção intra-uterina e os fetos malformados.

A análise estatística foi baseada, inicialmente, na caracterização da amostra investigada. Nessa etapa, foram construídas tabelas de freqüência, além da utilização de medidas síntese de tendência central e de variabilidade das variáveis investigadas.

Utilizou-se o teste Qui-quadrado para avaliar possíveis associações entre o déficit da concentração de hemoglobina e dopplerfluxometria da veia cava inferior e do ducto venoso. Em todos os testes estatísticos utilizados foi considerado um nível de significância de 5% ($p < 0,05$) tendo, portanto, 95% de confiança de que os resultados estejam corretos. Dessa forma, foram consideradas diferenças estatisticamente significativas aquelas cujo valor p foi inferior a 0,05.

As análises foram realizadas no software SPSS 11.5 Inc. (*Statistical Package for Social Sciences*).

RESULTADOS

No grupo estudado, a idade materna variou de 19 a 40 anos, sendo a média de 28,7 anos ($\pm 2,27$ anos). Já a idade gestacional, no momento da cordocentese, variou de 27 a 35 semanas, sendo a média de 29,9 semanas ($\pm 2,11$ semanas).

A hemoglobina fetal variou entre 2,3 e 16,1 g/dL (média 10,3 g/dL $\pm 1,6$). Não houve punção inadvertida de vaso materno, uma vez que todas as medidas de VCM das amostras de sangue foram maiores do que 108 fl.

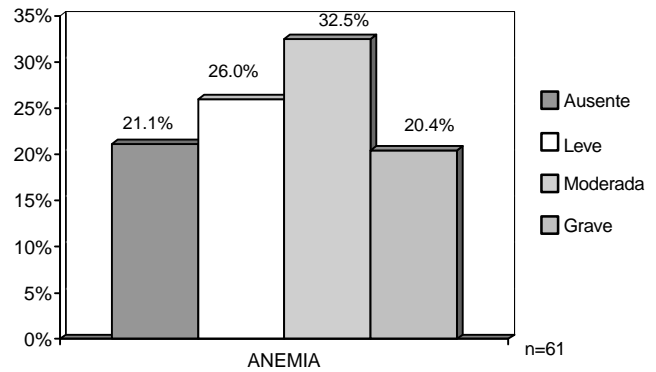
Foram realizadas 123 cordocenteses, sendo que em 26 (21,1%) amostras de sangue fetal não se detectou anemia; em 32 (26%) detectou-se anemia leve; em 40 (32,5%) anemia moderada; e em 25 (20,4%) anemia grave. O Gráfico 1 mostra a distribuição dos resultados das cordocenteses de acordo com a classificação da anemia fetal descrita por Nicolaidis et al²¹.

A velocidade de fluxo na veia cava inferior estava alterada (relação CA/SV maior do que 0,37) em 38 (30,1%) das 123 avaliações realizadas. Já a velocidade de fluxo no ducto venoso estava alterada (relação SV/CA acima do percentil 95, para a idade gestacional), em 35 (26,8%) das 123 avaliações realizadas. Quando se considerou cada um dos quatro grupos de fetos, isoladamente, notou-se um aumento da freqüência de alteração da velocidade de fluxo na veia cava inferior e da velocidade de fluxo no ducto venoso à medida que a anemia fetal tornava-se mais grave, chegando a atingir respectivamente 76% e 68% ($p < 0,001$), nos fetos com anemia grave (Gráficos 2 e 3).

DISCUSSÃO

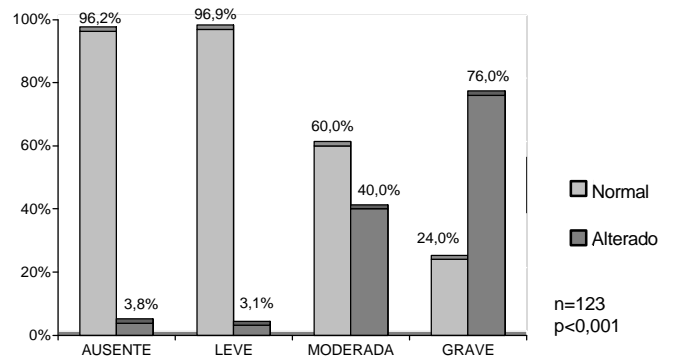
A cordocentese constitui o padrão ouro para o diagnóstico da anemia fetal²², permitindo o acesso direto à circulação fetal e a obtenção de importantes informações. Além da análise hematimétrica, podem ser determinados o grupo sanguíneo e o fator Rh, o título do *coombs* direto e a concentração de bilirrubina²³. A outra vantagem desse procedimento é a possibilidade de se realizar transfusão intra-uterina, quando indicada, logo após a coleta da amostra de sangue fetal. Apesar do risco de perda fetal estar relacionado com a experiência da equipe médica e a idade gestacional, situa-se, pelo menos, entre 1% e 2%⁸.

Gráfico 1 – Distribuição dos fetos de acordo com a classificação da anemia (Nicolaidis)²¹



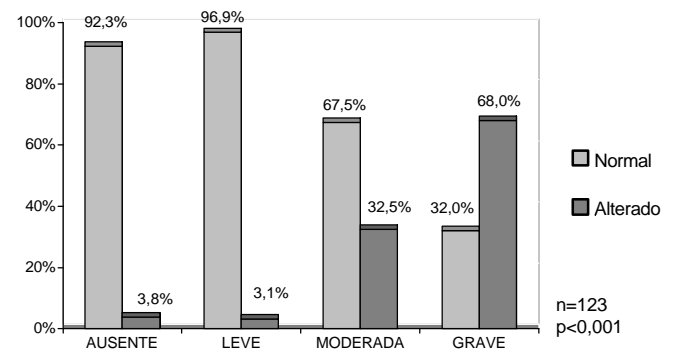
n= número de avaliações

Gráfico 2 – Análise comparativa entre os quatro grupos de fetos, classificados quanto ao grau de anemia em relação ao resultado do doppler da veia cava inferior



n= número de avaliações

Gráfico 3 – Análise comparativa entre os quatro grupos de fetos, classificados quanto ao grau de anemia em relação ao resultado do doppler do ducto venoso



n= número de avaliações

Diferentes métodos não-invasivos para predição da doença hemolítica perinatal estão hoje disponíveis, com graus variáveis de precisão de acordo com o tipo do teste e o ponto de corte utilizado para a definição da anemia. A grande vantagem desses métodos para a monitorização desses fetos é a redução da exposição materno-fetal aos riscos da amniocentese e cordocentese.

Diversos autores investigaram a real contribuição da avaliação dopplerfluxométrica como instrumento propedêutico na doença hemolítica perinatal, relacionando suas alterações com os níveis de anemia fetal e a necessidade de tratamento intra-uterino, antes mesmo de o feto apresentar sinais de hidropisia ao ultra-som. Os fetos portadores de anemia apresentam ao doppler alterações sugestivas de circulação hiperdinâmica, não sendo neles encontrado o clássico modelo de asfixia representado pelo aumento da resistência placentária e redistribuição de fluxo²⁴.

Há relação significativa entre o grau de anemia e os parâmetros dopplerfluxométricos, mas ainda existem dificuldades na predição da gravidade da anemia. Essa técnica fornece informações importantes sobre a adaptação fetal à anemia, contribuindo para o entendimento das respostas cardiovasculares do feto à hipoxemia e à expansão volumétrica sangüínea, que poderão ser utilizadas para a avaliação e o seguimento dos fetos, evitando-se procedimentos invasivos desnecessários²⁵.

Copel et al. acreditam que o doppler seja útil na avaliação das gestações isoimunizadas, diferenciando os fetos anêmicos dos não-anêmicos. Esses autores observaram que o doppler possui sensibilidade de 90% e especificidade de 69% em predizer o hematócrito maior que 25%, e sensibilidade de 100% e especificidade de 20% para predizer hematócrito menor que 25%. A dopplerfluxometria pode constituir um método não-invasivo para acompanhamento das gestantes sensibilizadas, indicando-se a amniocentese ou a cordocentese quando houver sinais de anemia fetal ao doppler²⁶.

Nos casos estudados, verificamos que a dopplerfluxometria da veia cava inferior e do ducto venoso estava estatisticamente associada ao déficit da concentração de hemoglobina fetal, conforme descrito na literatura. Observamos um aumento da frequência de alteração desses métodos propedêuticos à medida que ocorria aumento do déficit da concentração de hemoglobina fetal, o que também está de acordo com a literatura.

A dopplerfluxometria da veia cava inferior e do ducto venoso não devem ser considerados isoladamente métodos capazes de substituir a propedêutica invasiva clássica na condução das gestações complicadas pela isoimunização, mas aliados do obstetra, juntamente com outros exames (cardiotocografia, ecografia), para a obtenção de resultados perinatais mais satisfatórios.

Estudos prospectivos com maior número de casos e acompanhamento dos resultados pós-natais são altamente desejáveis para a avaliação do impacto dessa e de outras condutas médicas sobre a vida dessas crianças. Esses estudos estão atualmente em desenvolvimento no CEMEFH-HC/UFG.

CONCLUSÃO

Há uma associação significativa entre a relação SV/CA no ducto venoso e a relação CA/SV na veia cava inferior e o déficit da

concentração de hemoglobina fetal, em relação aos valores de referência para a idade gestacional, nas gestações complicadas pela isoimunização por antígenos eritrocitários. Verificou-se aumento da frequência de alteração da velocidade de fluxo, à dopplerfluxometria, nesses vasos, à medida que a anemia se agravava.

Conflito de interesse: não há

SUMMARY

ASSESS FLOW VELOCITY IN THE DUCTUS VENOSUS AND INFERIOR VENA CAVA IN FETUSES IN ISOIMMUNIZED PREGNANCIES

OBJECTIVE. Ductus venosus and inferior vena cava flow velocity was assessed in fetuses in isoimmunized pregnancies.

METHODS. Examination of 61 fetuses aged 27 to 35 weeks from Rh-erythrocyte antigen isoimmunized women was carried out from June 1999 to June 2004. All fetuses were submitted to the examination of ductus venosus and inferior vena cava flow velocity. Blood samples were collected to determine hemoglobin values and hemoglobin concentration deficits. Accordingly, fetuses were grouped as follows: non-anemic; mildly anemic; moderately anemic and severely anemic fetuses. Comparison of the variation of average flow velocity in the inferior vena cava and ductus venosus across the four groups was carried out using the chi-square test.

RESULTS. Inferior vena cava flow velocity was found to be altered in 3.8% of non-anemic fetuses; in 3.1% of the mildly anemic, in 40.0% of those moderately anemic; and in 76.0% of the severely anemic ones. Alteration in ductus venosus flow velocity, in turn, was identified in 7.7% of non-anemic fetuses; 3.1% of mildly anemic; 32.5% of moderately anemic and 68.0% of those severely anemic. Results were statistically significant with $p < 0.001$.

CONCLUSION. The study shows that alteration of flow velocity in the inferior vena cava and ductus venosus increased with the severity of anemia. [Rev Assoc Med Bras 2006; 52(5): 328-32]

KEY WORDS: Isoimmunization. Fetal anemia. Doppler flowmetry. Inferior vena cava. Ductus venosus

REFERÊNCIAS

- 1- Dorland WA. Dorlands illustrated medical dictionary. 23th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1994. p.863.
- 2- Cabral ACV. Isoimunização Rh. In: Cabral ACV. Obstetrícia. 2^a ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2002. Cap. 28, p.203-6.
- 3- Bowman JM. Hemolytic disease. In: Creasy RK, Resnik R. Maternal-fetal medicine. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1999. Cap. 43, p.711-43.
- 4- Consoni M. Doença hemolítica perinatal: fisiopatologia da sensibilização materna e da doença fetal. Rev Bras Med Fetal 2004; 10: 18-21.
- 5- Harrington L, Fayyad A. Prediction of fetal anaemia. Curr Opin Obstet Gynecol 2002; 14: 177-83.
- 6- Whitecar PW, Moise KJ Jr. Sonographic methods to detect fetal anemia in red blood cell alloimmunization. Obstet Gynecol Surv 2000; 55: 240-50.
- 7- Nardoza LM, Camano L, Moron AF, Pares DBS, Shinen RA, Torloni MR. Pregnancy outcome for Rh-alloimmunized women. Int J Gynaecol Obstet 2005; 90: 103-6.
- 8- Rightmire DA, Nicolaidis KH, Rodeck CH, Campbell S. Fetal blood velocities in rh isoimmunization: relationship to gestational age and to fetal hematocrit. Obstet Gynecol 1986; 28: 233-6.
- 9- Nicolini U, Talbert DG, Fisk NM, Rodeck CH. Pathophysiology of pressure changes during intrauterine transfusion. Am J Obstet Gynecol 1989; 160: 1139-45.

- 10- Kanzaki T, Chiba Y. Evaluation of the preload condition of the fetus by inferior vena caval blood flow pattern. *Fetal Diagn Ther* 1990;5:168-74.
- 11- Kiserud T, Hellevik LK, Eik-nes SH, Angelsen BA, Blass HG. Ductus venosus blood velocity and the umbilical circulation in the seriously growth-retarded fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;1:109-14.
- 12- Hecher K, Snijders R, Campbell S, Nicolaides KH. Fetal venous, arterial, and intracardiac blood flows in red blood cell isoimmunization. *Obstet Gynecol* 1995;85:122-8.
- 13- Opekes D, Vandenbussche FP, Van-Bel F, Kanhai HH. Fetal ductus venosus blood flow velocities before and after transfusion in red-cell alloimmunized pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993;82:237-41.
- 14- Lysilkiewicz A, Bracero LA, Tejani N. Fetal preload index predicts fetal hematocrit. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168 356.
- 15- Ville Y, Proudler A, Abbas A, Nicolaides K. Atrial natriuretic factor concentration in normal, growth-retarded, anemic, and hydropic fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:777-83.
- 16- Davis LE, Hohimer AR, Giraud GD, Reller MD, Morton MJ. Right ventricular function in chronically anemic fetal lambs. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1289-94.
- 17- Copel JA, Grannun PA, Belanger K, Green J, Belanger K, Hobbins JC. Pulsed Doppler flow-velocity waveforms in the prediction of fetal hematocrit of the severely isoimmunized pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:341-4.
- 18- Moise KJ Jr, Mari G, Fisher DJ, Huhta JC, Cano LE, Carpenter RJ Jr. Acute fetal hemodynamic alterations after intrauterine transfusion for treatment of severe red blood cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:776-84.
- 19- Harman C. Ultra-sonografia na conduta para gravidez aloimmunizada. In: Fleischer AC; Manning FA, Jeanty P, Romero R. *Ultra-sonografia em obstetrícia e ginecologia- Princípios e prática*. 5ª ed. Belo Horizonte: Revinter; 2000. Cap. 28, p.583-609.
- 20- Rizzo G, Nicolaides JH, Rodeck CH, Campbell S. Ductus venosus velocity waveforms in appropriate and small for gestational age fetuses. *Early Hum Dev* 1994; 39:15-26.
- 21- Nicolaides KH, Clewell WH, Mibashan RS, Soothill PW, Rodeck CH, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunization. *Lancet* 1988;331:1073-5.
- 22- Bahado-Singh R, Oz AU, Hsu CD, Kovanci E, Deren O, Onderoglu L, et al. Middle cerebral artery Doppler velocimetric deceleration angle as a predictor of fetal anemia in Rh-alloimmunizes fetuses without hydrops. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:746-51.
- 23- Stefos T, Cosmi E, Detti L, Mari G. Correction of fetal anemia on the middle cerebral artery peak systolic velocity. *Obstet Gynecol* 2002;99:2111-5.
- 24- Mari G. Noninvasive diagnosis by doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red - cell alloimmunization. *N Engl J Med* 2000;342:9-14.
- 25- Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Fetal cardiac function in anemia. In: Rizzo G editor. *Fetal cardiac function*. New York: The Pathernon Publishing Group; 1995. p.103-8.
- 26- Copel JA, Grannun PA, Belanger K, Green J, Hobbins JC. Pulsed Doppler flow-velocity waveforms before and after intrauterine intravascular transfusion for severe erythroblastosis fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:768-74.

Artigo recebido: 15/08/2005

Aceito para publicação: 21/03/2006
