



**Câmara Técnica de Medicina Baseada em  
Evidências**

**Avaliação de Tecnologias em Saúde**

**Sumário das Evidências e Recomendações para  
Realização de Doppler Obstétrico na Avaliação da  
Saúde Fetal**

**Porto Alegre, Maio de 2009**

## **Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências**

### **Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação**

Dra. Mariana Vargas Furtado ([mvargasfurtadol@gmail.com](mailto:mvargasfurtadol@gmail.com)),  
Dr. Fernando H. Wolff, Dra. Michelle Lavinsky e Dr. Jonathas Stiff

### **Consultores Metodológicos**

Dr. Luis Eduardo Rohde  
Dra. Carísi Anne Polanczyk

### **Médico Consultor Especialista**

Dra. Jaqueline Lubianca

### **Coordenador**

Dr. Alexandre Pagnoncelli ([pagnon@terra.com.br](mailto:pagnon@terra.com.br))

## **Cronograma de Elaboração da Avaliação**

### **Março-09**

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.

### **Abril-09**

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação.

### **Mai-09**

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.

### **Mai-09**

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores.

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

## MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

### Estratégia de busca da literatura e resultados

1. Busca de avaliações e recomendações referentes à realização Doppler obstétrico na avaliação da saúde fetal, elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:
  - National Institute for Clinical Excellence (NICE)
  - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
  - National Guideline Clearinghouse (NGC)
2. Busca de revisões sistemáticas e metanálises (PUBMED, Cochrane e Sumsearch).
3. Busca de ensaios clínicos randomizados que não estejam contemplados nas avaliações ou metanálises identificadas anteriormente (PUBMED e Cochrane). Havendo metanálises e ensaios clínicos, apenas estes serão contemplados.
4. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados (PUBMED).
5. Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMEDs de cada cidade ou região.

Foram considerados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou metanálises não foram posteriormente citados separadamente, a menos que justificado.

Descreve-se sumariamente a situação clínica e a questão a ser respondida, discutem-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas.

Para cada recomendação, será descrito o nível de evidência que suporta a recomendação.

#### **Níveis de Evidência:**

A Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de metanálises ou revisões sistemáticas.

B Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, pequenos ensaios clínicos de qualidade científica limitada, ou de estudos controlados não-randomizados.

C Recomendações baseadas em séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas.

## 1. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

A realização de Doppler obstétrico permite avaliar a circulação materno-fetal de forma não invasiva, fornecendo parâmetros hemodinâmicos maternos, placentários e fetais, especialmente em pacientes que apresentam sinais de insuficiência placentária como crescimento intra-uterino restrito e pré-eclampsia. O exame possui papel na predição, diagnóstico e manejo das gestações que cursam com insuficiência placentária<sup>1</sup>.

O estudo com Doppler avalia a resistência vascular em três principais sítios arteriais: artéria umbilical (leito vascular uteroplacentário), artéria cerebral média (circulação cerebral fetal) e aorta fetal, fornecendo informações sobre o fluxo sanguíneo e perfusão regional. A extensão do Doppler à circulação venosa permite avaliar a função cardíaca fetal<sup>1-3</sup>.

A avaliação da saúde materno-fetal é identificada no Doppler através de alterações no formato da onda e aumento dos índices de impedância nos vasos estudados. Doenças vasobliterativas causam aumento na resistência vascular, refletindo na onda de velocidade do fluxo. Quanto menor a velocidade do fluxo durante a diástole, maior a resistência periférica do território vascular examinado<sup>1-3</sup>.

Os principais índices usados na avaliação com Doppler são:

- A) Índice de pulsatilidade =  $\frac{\text{pico de velocidade máxima na sístole (S)} - \text{pico de velocidade mínima na diástole (D)}}{\text{velocidade média (Vm)}}$
- B) Índice de resistência =  $\frac{S - D}{S}$
- C) Relação (razão) S / D

Em uma gestação normal, há uma redução na impedância da artéria umbilical com a evolução da gravidez, com conseqüente aumento do fluxo diastólico em relação ao fluxo sistólico, resultando em um menor índice razão sístole/diástole. Estas alterações permitem ao feto uma adequada perfusão e oxigenação<sup>1-3</sup>.

As alterações observadas no Doppler em um feto com crescimento intra-uterino restrito são ocasionadas por um desenvolvimento placentário inadequado. O acompanhamento da evolução da insuficiência placentária pode ser identificado com o exame da artéria umbilical mostrando aumento da resistência com diminuição no fluxo diastólico final, primeira anormalidade identificada. Com a progressão da insuficiência placentária, em fetos gravemente comprometidos, pode haver ausência total de fluxo diastólico (diástole zero) ou até mesmo fluxo diastólico retrógrado (diástole reversa). A deterioração na onda de fluxo da artéria umbilical gera uma resposta circulatória fetal sistêmica, com redistribuição do fluxo sanguíneo para cérebro e circulação central, em uma tentativa compensatória à hipoxia, sendo observada uma vasodilatação da artéria cerebral média. A progressão persistente da insuficiência placentária leva a um comprometimento da função cardíaca fetal, podendo ser observada pelo estudo Doppler venoso que mostra uma menor amplitude de onda *a* (sístole atrial) no ducto venoso e, em casos extremos, onda *a* retrógrada<sup>1-3</sup>.

## 2. CONDIÇÃO CLÍNICA

A saúde fetal pode ser acometida por inúmeras patologias sendo o princípio da assistência pré-natal e da medicina fetal a prevenção de morte prematura, tratamento de doenças, danos ou incapacidades<sup>4</sup>.

- O crescimento e desenvolvimento fetal dependem de fatores genéticos, endocrinológicos, imunológicos, nutricionais e vasculares. Distúrbios em qualquer uma destas origens podem resultar em retardo de crescimento do feto. O crescimento intra-uterino restrito é uma anormalidade comum, com incidência

variável, atingindo cerca de 5 a 10% das gestações. Possui etiologias diversas, sendo o diagnóstico etiológico essencial no manejo obstétrico. Os mecanismos patológicos incluem fatores fetais (alterações cromossômicas, infecções virais, gestações múltiplas), placentários (insuficiência vascular, inserção anormal de cordão) e maternos (transtornos de nutrição, uso de drogas). A diminuição da perfusão uteroplacentária, associada à doença vascular materna (pré-eclampsia e hipertensão crônica com pré-eclampsia sobreposta) é a causa mais comum de crescimento intra-uterino restrito, sendo responsável por 25 a 30% dos casos em fetos não anômalos<sup>5</sup>.

- A doença hemolítica perinatal é uma patologia de espectro variável, podendo se apresentar com ausências de sinais clínicos até a anasarca e morte fetal. Resulta da exposição materna prévia a um determinado antígeno de superfície de hemácias e uma segunda exposição que gera produção de anticorpos específicos. A hemólise pode ocorrer por reação antígeno-anticorpo se o anticorpo materno for da classe IgG e cruzar a placenta em quantidade suficiente para causar hemólise. A metade dos fetos vai apresentar apenas anemia discreta com icterícia leve. Entretanto, a anemia pode se tornar mais grave com a evolução da gestação, por isso a importância de monitorização da saúde fetal. O manejo inclui a realização do diagnóstico, a avaliação fetal e o tratamento dos fetos com doença grave por meio de interrupção da gestação ou terapia intra-útero<sup>6</sup>.
- A síndrome de transfusão feto-fetal acomete cerca de 25% das gestações gemelares com placenta única. Nesta situação, pode ser observada a formação de anastomoses arteriovenosas entre a circulação do tecido placentário de cada um dos fetos, estabelecendo um direcionamento do fluxo circulatório de um feto para o outro. Um feto acaba recebendo um maior fluxo sanguíneo (receptor), levando a uma sobrecarga circulatória, enquanto o outro feto recebe um menor fluxo (doador), resultando em hipovolemia, anemia e hipoxia<sup>7</sup>.

### 3. AVALIAÇÃO ATUAL E ALTERNATIVAS

Existem diversos métodos de avaliação da saúde fetal, incluindo monitorização eletrônica fetal com ou sem esforço, estímulo acústico, perfil biofísico fetal, avaliação do volume de líquido amniótico, análise computadorizada de frequência cardíaca, oximetria e o Doppler vascular. A realização de cada método vai depender da indicação e patologia a ser avaliada<sup>4</sup>.

Complicações obstétricas como crescimento intra-uterino restrito e pré-eclampsia resultam em uma privação crônica respiratória e nutritiva fetal. Com a intensificação e prolongamento do período de estresse fetal, o feto passa a mobilizar respostas defensivas que incluem a preservação preferencial do crescimento fetal em relação ao crescimento placentário, modificações no padrão de movimentos fetais, desaceleração da taxa de crescimento fetal, culminando com hipoxia e acidose crônica<sup>4</sup>.

A hipoxia crônica leva ao comprometimento fetal progressivo, tendo como consequência alterações de índices do Doppler, observados mais precocemente do que alterações no perfil biofísico fetal e variabilidade e reatividade da frequência cardíaca<sup>2,3</sup>.

**Restrição de crescimento intra-uterino:** os fetos com esta patologia não atingem seu potencial desenvolvimento devido ao baixo aporte nutricional, sendo fetos com alto risco de complicações perinatais quando comparados a fetos normais ou pequenos para

idade gestacional. O Doppler auxilia no diagnóstico diferencial de fetos pequenos, mas constitucionalmente normais, pois avalia a resposta cardiovascular fetal à hipoxia e acidose progressiva da insuficiência placentária. Além do diagnóstico, o Doppler estaria recomendado na monitorização desta patologia na qual podem ser observadas aumento dos índices de resistência umbilical, diástole zero com progressão para diástole reversa e redistribuição do fluxo arterial<sup>5</sup>.

**Aloimunização Rh (anemia fetal):** Classicamente a identificação de um feto com alto risco de possuir anemia tem sido baseada na combinação da história obstétrica pregressa, titulação de anticorpos maternos e testes adicionais que diretamente ou indiretamente detectam anemia. Testes invasivos como amniocentese e amostra de sangue fetal, entretanto, não são isentos de riscos para o feto, necessitando de indicação adequada e cautela em sua realização. O Doppler tem sido utilizado como uma alternativa diagnóstica não invasiva. A velocidade de fluxo na artéria cerebral média, observada pelo Doppler, aumenta com a piora da anemia fetal. A hemoglobina fetal pode ser estimada a partir do pico de velocidade sistólica na artéria cerebral média, sendo utilizada como método para o diagnóstico de anemia<sup>6</sup>.

**Gestação múltipla – síndrome de transfusão feto-fetal:** nos casos de transfusão feto-fetal, o Doppler pode identificar anastomoses vasculares placentárias e aumento do índice de pulsatilidade da artéria umbilical em ambos os fetos. Há diminuição da pulsatilidade da artéria cerebral média no receptor e da velocidade de fluxo no doador<sup>7</sup>.

## **4. RECOMENDAÇÃO QUANTO À REALIZAÇÃO DE DOPPLER OBSTÉTRICO**

### **4.1 Objetivo**

Avaliar se há evidências que embasem a realização de Doppler obstétrico para avaliação da saúde fetal.

### **4.2 Resultados**

#### **4.2.1 Avaliações em tecnologias em saúde e recomendações nacionais e internacionais**

- CADTH (Canadá – Governo Federal) e NICE (NHS - Inglaterra): não foram encontradas avaliações
- NGC (Dept of Health - Estados Unidos): Avaliação publicada em 2007: Distúrbios do crescimento: risco de restrição do crescimento intra-uterino<sup>8</sup>.
- Diretrizes nacionais e internacionais:
  - American College of Obstetricians and Gynecologists publicou em 2000 uma diretriz sobre crescimento intra-uterino restrito. Entretanto, a diretriz é restrita aos membros associados, sem possibilidade de acesso.
  - Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia publicou em 2006 uma atualização da diretriz Assistência Pré-Natal<sup>9</sup>.

Avaliação NGC: a avaliação com doppler, de modo geral, não está indicada como avaliação inicial para determinar probabilidade de restrição de crescimento intra-uterino. Entretanto, se nas avaliações iniciais houver potenciais indícios de restrição do crescimento intra-uterino, o Doppler pode ser útil e deve ser realizado. Uma diversidade

de vasos maternos e fetais têm sido avaliados pelo Doppler, sendo a artéria umbilical a mais comumente estudada<sup>8</sup>.

Diretriz da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia: o estudo Doppler (dopplervelocimetria) da artéria umbilical não traz benefícios maternos ou fetais em gestações de baixo risco. Nas gestações de alto risco, o estudo Doppler da artéria umbilical mostra tendência a redução de mortalidade, possuindo benefício na redução de internações hospitalares, mas sem redução na taxa de sofrimento fetal intraparto e taxa de cesariana. (Grau de Recomendação A)<sup>9</sup>.

#### 4.2.2 Resultados da busca da literatura: síntese dos estudos metodologicamente mais adequados

##### *Para Gestações de Alto Risco e Baixo Risco*

<i>Revisões sistemáticas/ meta-análises avaliando Doppler da artéria umbilical em gestações de alto risco</i>						
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS			
Zarko, 2009 <sup>10</sup>	Revisão Sistemática N= 11 ECR (7000 pacientes no total) População: mulheres com gestação de alto risco Intervenção: Realização de ultrassonografia com Doppler gestacional vs não realização de Doppler	Morte perinatal Taxa de indução de trabalho de parto Admissões hospitalares Sofrimento fetal intra-parto Realização de cesariana	Tendência para redução de óbito perinatal com uso de doppler (OR 0,71 IC 95% 0,50 – 1,01) Menor indução de trabalho de parto no grupo com uso de doppler (OR 0,83 IC 95% 0,74 – 0,93) Menor taxa de admissões hospitalares no grupo com Doppler (0,56 IC 95% 0,43 – 0,72) Sem diferenças entre os grupos em sofrimento fetal intra-parto (OR 0,81 IC 95% 0,59 – 1,13) Sem diferenças entre os grupos em realização de cesarianas (OR 0,94 IC 95% 0,82 – 1,06)			
<b>Comentários:</b> Estudos incluídos até junho de 2001						
Westergaard, 2001 <sup>11</sup>	Revisão Sistemática N= 13 ECR (8633 pacientes no total) – 6 estudos bem delineados e 8 estudos com restrições População: mulheres com gestação de alto risco Intervenção: Realização de ultrassonografia com Doppler gestacional vs não realização de Doppler	1. Mortalidade perinatal 2. Indução de trabalho de parto 3. Partos eletivos (sem urgência) 4. Realização de cesariana 5. Escore de Apgar baixo 6. Admissão em unidade de cuidados intensivos	OR (IC 95%)			
				Estudos bem delineados	Estudos com restrições	Todos estudos
			1	0,66 (0,36-1,22)	0,68 (0,43-1,08)	0,67 (0,47-0,97)
			2	0,78 (0,63-0,96)	0,95 (0,84-1,07)	0,90 (0,81-1,00)
			3	0,73 (0,61-0,88)	1,00 (0,90-1,12)	0,92 (0,84-1,01)
			4	0,78 (0,65-0,94)	0,96 (0,84-1,11)	0,91 (0,81-1,01)
			5	0,72 (0,45-1,15)	0,98 (0,71-1,15)	0,89 (0,68-1,16)
6	0,87 (0,70-1,07)	0,98 (0,83-1,15)	0,93 (0,82-1,06)			
<b>Comentários:</b> estudos incluídos até o ano de 2000						
<i>Ensaio clínico randomizado avaliando Doppler da artéria umbilical em gestações de alto risco</i>						
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS			
Estudo GRIT, 2003 <sup>12</sup>	ECR multicêntrico N=548 gestantes (588 fetos) População: gestantes entre 24 e 36 semanas, com alteração no Doppler da artéria umbilical, em que há dúvidas da indicação de parto	Tempo médio para realização do parto Mortalidade fetal até alta hospitalar Realização de parto cesáreo	O tempo médio para a realização do parto foi de 0,9 dias no grupo imediato vs 4,9 dias no grupo de retardo do parto; A mortalidade total foi de 29 (10%) no grupo imediato vs 27 (9%) no grupo retardo do parto (OR=1,1 IC95% 0,61-1,8); A realização de cesariana foi maior no grupo imediato, 249 (91%) em relação ao grupo retardo do parto 217 (79%) (OR=2,7 IC95% 1,6-4,5).			

	Intervenção: indicação de parto imediato (n=273) vs esperar para indicar o parto (retardo do parto)(n=274)		
Williams, 2003 <sup>13</sup>	ECR N= 1340 População: mulheres com gestação de alto risco com ≥ 32 semanas Intervenção: avaliação com Doppler (649 gestantes) vs avaliação do padrão da frequência cardíaca fetal ( <i>nonstress test</i> ) (691 gestantes)	Realização de parto cesariana de urgência por sofrimento fetal	Menor taxa de cesariana por sofrimento fetal no grupo avaliado por Doppler quando comparado ao <i>nonstress test</i> : 30 (4,6%) vs 60 (8,7%) respectivamente (p< 0,004).

**Comentários:** Não são apresentados dados de mortalidade fetal nem análises de tamanho de efeito como risco relativo ou razão de chances

Giles, 2003 <sup>14</sup>	ECR N= 526 População: mulheres grávidas com gestação gemelar de 25 semanas Intervenção: avaliação biométrica com ultrassonografia convencional (264 gestantes) vs avaliação convencional + doppler (262 gestantes) na 25°, 30° e 35° semanas	1.Indução trabalho de parto 2.Indução trabalho de parto e parto vaginal 3.Cesariana eletiva 4.Cesariana urgência 5.Morte fetal intra-uterina 6.Morte neonatal em 28 dias 7.Mortalidade perinatal em 28 dias 8.Admissão em unidade de cuidados intensivos de 1 gêmeo 9.Admissão em unidade de cuidados intensivos de 2 gêmeos		<b>Doppler (N=262)</b>	<b>Sem Doppler (N=264)</b>	<b>RR (IC 95%)</b>
			1	62	57	1,13 (0,75-1,69)
			2	53	50	1,09 (0,71-1,67)
			3	58	55	1,08 (0,71-1,64)
			4	40	48	0,81 (0,51-1,28)
			5	2	3	0,67 (0,12-3,91)
			6	5	5	1,01 (0,29-3,52)
			7	7	8	0,88 (0,32-2,45)
			8	37	34	1,11 (0,67-1,83)
			9	39	42	0,92 (0,58-1,48)

**Ensaio clínico randomizado avaliando Doppler da artéria umbilical em gestações de baixo risco**

ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Davies, 1992 <sup>15</sup>	ECR N=2475 População: mulheres com mais de 20 semanas gestação Intervenção: realização de Doppler de rotina (n=1246) vs cuidados padrão sem Doppler (1229)	Taxa de admissão hospitalar antes do parto Tipo de parto Taxa de sofrimento fetal intra-parto Taxa admissão em unidade de cuidados intensivos Mortalidade perinatal	Não houve diferença entre os grupos nos desfechos estudados Entretanto, houve uma tendência de maior mortalidade no grupo que realizou Doppler (17 vs 7): RR=2,4 (IC 95% 1,00-5,76)

**Comentários:** no grupo intervenção o primeiro Doppler era realizado no período entre 19 – 22 semanas e após realizado mensalmente se a gestante fosse considerada de alto risco (n=192) ou apenas mais uma vez com 32 semanas se considerada de baixo risco (n=1054). Obs: apenas resumo disponível

Mason, 1993 <sup>16</sup>	ECR N=2025 População: gestantes de baixo risco Intervenção: realização de Doppler de rotina vs não		A incidência de alterações do Doppler (exame não normal) foi de 1,7% A completa ausência de fluxo diastólico final foi de apenas 0,3% Não houve diferença entre o grupo controle e grupo Doppler em nenhum desfecho aferido
---------------------------	---	--	---



	realização		
Obs: apenas resumo disponível			
Goffinet, 1997 <sup>17</sup>	ECR multicêntrico N=4187 População: mulheres com 28 semanas de gestação consideradas de baixo risco Intervenção: realização de Doppler da artéria umbilical entre 28 e 34 semanas (n=2099) vs não realização de doppler (n=2088)	Incidência de sofrimento fetal intra-parto Taxa de mortalidade Tipo de parto	Não houve diferença entre os grupos na incidência de sofrimento fetal intra-parto: OR=0,96 (IC 95% 0,70-1,33) Sem diferença estatística em mortalidade perinatal: 3 óbitos no grupo Doppler vs 9 no grupo sem Doppler; OR=0,33 (IC 95% 0,06-1,33) Não houve diferença no tipo de parto realizado: cesariana eletiva, indução do parto e parto espontâneo (OR=1,21 IC 95% 0,84-1,75)
<b>Revisões sistemáticas/ meta-análises avaliando Doppler da artéria uterina</b>			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Cnossen, 2008 <sup>18</sup>	Meta-análise N=Avaliação de pré-eclampsia: 74 estudos (69 coortes e 3 ECR), 79.547 mulheres (2498 pacientes com pré-eclampsia) N=Avaliação de crescimento intra-uterino restrito: 61 estudos (57 coortes e 3 ECR), 41.131 mulheres (3723 pacientes com crescimento restrito) População: gestantes em acompanhamento pré-natal Intervenção: Realização de ultrassonografia com Doppler gestacional em artéria uterina	Sensibilidade e Especificidade do método para detectar pré-eclampsia e crescimento intra-uterino restrito	A ultrassonografia com Doppler apresentou maior acurácia em prever as patologias quando realizada no segundo trimestre quando comparada ao primeiro trimestre A maioria dos índices do Doppler tiveram características preditivas pobres, variando com o risco da gestação
<b>Comentários:</b> o estudo apresenta a sensibilidade e especificidade de cada índice ou medida obtido pelo Doppler, não apresentando um resultado global do exame			

### **Para Diagnóstico de anemia fetal**

<b>Revisões sistemáticas/ meta-análises avaliando Doppler no diagnóstico de anemia fetal</b>			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Divakaran, 2001 <sup>19</sup>	Revisão sistemática N= 8 estudos (4 prospectivos) - total de 362 gestações com aloimunização; População: gestantes com aloimunização Rh; Intervenção: parâmetros do Doppler (7 estudos – medidas em diferentes artérias e ducto venoso) e ultrassonografia fetal – perímetro esplênico (1	Estimativas da hemoglobina fetal por doppler: sensibilidade, especificidade, razão de probabilidades (LR) e probabilidade pré e pós teste.	Não foi possível realizar uma meta-análise devido à heterogeneidade dos métodos diagnósticos e valores de referência utilizados; Apenas 1 estudo reportou o cegamento da pessoa que interpretou os testes diagnósticos para o resultado do teste padrão ouro, sendo este estudo o único qualificado como de melhor qualidade. O estudo de melhor qualidade utilizou Doppler da artéria cerebral média, mostrando uma acurácia moderada: LR positivo =8,45 (IC 95% 4,69 – 15,56) LR negativo=0,02 (IC 95% 0,001-0,25)

	estudo) comparados com o padrão ouro (hemoglobina fetal – amostra intra-útero em 6 estudos e amostra pós-parto em 2 estudos )		Probabilidade pré-teste 32% Probabilidade pós-teste positiva 80% Probabilidade pós-teste negativa 0
--	---	--	---

**Comentários:** estudos incluídos até o ano de 2000. O artigo não apresenta de forma clara o delineamento dos estudos, referindo apenas se são estudos prospectivos ou retrospectivos

***Estudos com Doppler da artéria cerebral média na avaliação diagnóstica de anemia fetal***

ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Mari, 2000 <sup>20</sup>	Estudo observacional prospectivo N=111 População: fetos com risco de anemia Intervenção: Doppler da artéria cerebral média (pico de velocidade sistólica) vs amostra de sangue fetal	Sensibilidade e acurácia do Doppler no diagnóstico de anemia fetal - estimativa de níveis de hemoglobina fetal	Dos 111 fetos estudados 41 não tinham anemia, 35 tinham anemia leve, 4 anemia moderada e 31 anemia grave Sensibilidade do Doppler em predizer anemia moderada / grave: 100% (IC 95% 86-100) Taxa de falso positivo (anemia moderada /grave): 12%

**Comentários:** o estudo não se refere a outras medidas de acurácia diagnóstica

Zimmermann, 2002 <sup>21</sup>	Estudo prospectivo com base em intenção de tratar N=125 População: gestantes com anticorpos positivos para aloimunização Intervenção: Doppler artéria cerebral média no rastreamento de anemia	Sensibilidade, especificidade e valor preditivo do Doppler para detectar anemia	Doppler anemia moderada / grave Sensibilidade: 88% Especificidade: 87% Valor preditivo positivo: 53% Valor preditivo negativo: 98% O diagnóstico de anemia grave não foi realizado em 1 feto
--------------------------------	---	---	---

**Comentários:** o Doppler era realizado com intervalo de 7 – 14 dias, se sinais de anemia fosse detectado eram coletadas amostras de sangue fetal. O trabalho de parto era induzido na 35ª semana.

Oepkes, 2006 <sup>22</sup>	Estudo observacional prospectivo N=165 População: gestantes com aloimunização Intervenção: Doppler da artéria cerebral média (pico de velocidade sistólica) vs mensuração de níveis de bilirrubina no líquido amniótico (amniocentese) Padrão ouro: coleta de amostra de sangue fetal	Sensibilidade e acurácia dos testes no diagnóstico de anemia fetal - estimativa de níveis de hemoglobina fetal	Doppler: Sensibilidade 88% (IC 95% 78-93) Especificidade 82% (IC 95% 73-89) Acurácia: 85% (IC 95% 79-90) Líquido amniótico (amniocentese): Sensibilidade 76% (IC 95% 65-84) Especificidade 77% (IC 95% 67-84) Acurácia: 76% (IC 95% 69-82)
----------------------------	---	--	---

***Para Diagnóstico de síndrome da transfusão feto-fetal***

***Estudos com Doppler na avaliação diagnóstica de síndrome da transfusão feto-fetal***

ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Taylor, 2000 <sup>23</sup>	Série de casos retrospectiva N=23	Taxa de sobrevivência	Foi observada uma queda da taxa de sobrevivência e o aumento da mortalidade em dobro com o aumento linear do número de fatores encontrados (P=0,026); Baixa sobrevivência esteve associada de forma

	<p>População: fetos com síndrome da transfusão feto-fetal</p> <p>Intervenção: 10 fatores foram avaliados: fluxo diastólico final ausente ou reverso na artéria umbilical, bexiga não visível, oligodrânio, peso fetal menor do que terceiro percentil, fluxo da veia umbilical pulsátil, fluxo diastólico final ausente ou reverso no ducto venoso, regurgitação da valva mitral-tricúspide, idade gestacional no diagnóstico, discordância no peso fetal, ausência de anastomose arterioarterial, ruptura espontânea de membrana.</p>		<p>independente ao:</p> <p>Fluxo diastólico final ausente ou reverso (P=0,02);</p> <p>Fluxo da veia umbilical pulsátil (P=0,03)</p> <p>Fluxo ausente ou reverso no ducto venoso (p=0,03);</p> <p>Probabilidade de sobrevida de pelo menos um feto de 33% se fluxo diastólico final ausente ou reverso no feto doador;</p> <p>Probabilidade de sobrevida de pelo menos um feto de 37% se fluxo venoso anormal no feto receptor;</p> <p>Presença de anastomoses arterioarterial também foi fator independente de sobrevida (P=0,04);</p> <p>Nenhum dos outros fatores foi preditivo de forma independente da sobrevida dos fetos;</p>
--	--	--	---

### *Estudos na avaliação de Doppler venoso*

<i>Estudos com uso de Doppler venoso na avaliação fetal</i>						
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS			
Maiz, 2008 <sup>24</sup>	<p>Estudo prospectivo N=10490</p> <p>População: gestantes com 11 a 13 semanas</p> <p>Intervenção: avaliação pré natal com história materna, nível sérico de <math>\beta</math>-hCG livre, proteína A plasmática associada à gestação (PAPP-A), translucência nual e Doppler do ducto venoso (onda <i>a</i> reversa)</p>	<p>Contribuição dos fatores na detecção de trissomias</p> <p>Os fetos foram divididos em 4 grupos - desfechos:</p> <p>Sem anormalidades (n=10120)</p> <p>Morte fetal (n=185)</p> <p>Cariótipo anormal (n=95)</p> <p>Anomalia fetal (n=90) : anomalia cardíaca maior (n=20) e sem defeito cardíaco (n=70)</p>	<p>A presença de onda <i>a</i> reversa no Doppler foi observada em 485 fetos (4,4%), estando significativamente aumentada nos grupos de morte fetal (10,8%), cariótipo anormal (62,1%) e fetos com anomalias cardíacas (25%), mas não em fetos com anomalias não cardíacas (4,3%) e sem anormalidades (3,7%).</p> <p>Contribuição do Doppler na predição de desfechos:</p> <p>Morte fetal: OR =2,2 (IC 95% 1,3-3,6) P&lt;0,001</p> <p>Cariótipo anormal OR=17,5 (IC 95% 9,7-31,4) P&lt;0,001</p> <p>Anomalia cardíaca OR=6,8 (IC 95% 2,3-20,1) P&lt;0,001</p> <p>A translucência nual, etnia preta e níveis de PAPP-A também estiveram associados à presença de desfechos.</p>			
Oh, 2007 <sup>25</sup>	<p>Estudo caso controle N= 42 casos / 84 controles</p> <p>População: 2505 gestantes (primeiro trimestre) referenciadas para realizar medida de translucência nual (TN) e doppler de ducto venoso (DV)</p> <p>Intervenção: foram selecionadas pacientes com TN normal e Doppler DV alterado (casos) e comparadas com pacientes com TN normal e Doppler DV normal</p>	<p>1.Crescimento intra-uterino restrito</p> <p>2.Anomalias do trato renal</p> <p>3.Anomalias cardiovasculares</p> <p>4.Mortalidade perinatal</p> <p>5.Desfechos combinados</p>		<b>Casos</b>	<b>Controles</b>	<b>P</b>
			1	3	2	0,20
			2	2	0	0,045
			3	6	1	0,008
			4	2	0	0,045
			5	11	3	<0,001

Baschat, 2004 <sup>26</sup>	Revisão sistemática N= 8 estudos População: fetos com crescimento intra-uterino restrito Intervenção: relação entre os parâmetros da avaliação fetal – Doppler da artéria umbilical, e Doppler do ducto venoso	1. Taxa de natimorto  2. Mortalidade neonatal  3. Mortalidade perinatal		Doppler venoso normal N (%)	Doppler artéria umbilical alterada N (%)	Doppler venoso alterado N (%)
			1	6/315 (1,9)	6/101 (5,9)	51/202 (25,2)*†
			2	14/276 (5,1)	10/95 (10,5)	27/128 (21,1)†
			3	16/282 (5,6)	12/101 (11,9)	64/165 (38,8)*†

**Comentários:** o estudo não relata claramente a forma de busca dos artigos – artigos excluídos, motivos. Apenas refere a base de dados da busca e critérios de incluso dos artigos.

\*P<0,05 comparado com pacientes com Doppler normal; †P<0,05 comparado com pacientes com alteração no Doppler da artéria umbilical

Baschat, 2003 <sup>27</sup>	Coorte N= 224 População: gestantes em avaliação de restrição de crescimento intra-uterino Intervenção: realização de Doppler do ducto venoso e veia umbilical	Mortalidade perinatal Parâmetros utilizados: 1. UA-AREDV= velocidade de fluxo diastólico final ou ausente ou reverso na artéria umbilical 2. UV pulsátil=veia uterina com fluxo pulsátil 3. DV onda <i>a</i> ausente=ducto venoso 4. UV e DV anormais 5. UA-AREDV e fluxos venosos anormais		Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	OR (IC95%)
			Acidemia					
			1	63	72	36	89	3,2 (1,8-5,6)
			2	53	86	49	88	7,2 (3,4-15,2)
			3	22	98	75	84	4,6 (2,9-7,2)
			4	22	99	82	84	5,0 (3,3-7,6)
			5	20	99	80	83	4,8 (3,1-7,4)
			Asfisia					
			1	57	66	6	98	2,4 (0,6-10,6)
			2	57	80	9	98	5,7 (1,1-24,0)
			3	28	95	18	97	6,5 (1,4-30,1)
			4	29	96	20	98	7,1 (1,6-32,7)
			5	29	96	22	98	7,9 (1,7-35,7)
			Natimorto					
			1	100	65	19	100	NA
			2	76	78	22	98	11,7(3,6-37,6)
			3	65	94	48	97	16 (6,5-39,2)
			4	65	95	50	97	16,8(6,9-41)
			5	52	97	65	95	17,7(7,3-43)
			Óbito neonatal					
			1	75	68	16	97	5,5 (1,8-16,5)
			2	53	86	49	88	7,5 (1,1-21,8)
			3	44	97	58	95	12,6 (5,7-28,1)
4	44	98	64	95	13,9(6,4-30,2)			
5	38	98	60	95	11,8(5,4-26)			
Óbito perinatal								
1	88	68	32	97	10,8(3,9-29,7)			
2	70	81	40	94	10,2 (4,5-23,4)			
3	54	97	78	93	10,5(6,2-17,9)			
4	55	98	82	93	11(6,5-18,6)			
5	52	98	81	92	10,3(6,1-17,2)			

**Comentários:** Este estudo foi incluído na revisão descrita acima. Foi descrito por se tratar do estudo com um número maior de pacientes incluídos, contribuindo de forma relevante para os dados acima. VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo

#### Estudos que compararam teste Doppler (arterial e venoso) com outros métodos de avaliação

ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Turan, 2007 <sup>28</sup>	Coorte N= 56 População: fetos com crescimento intra-uterino restrito Intervenção: avaliação fetal por <i>non-stress test</i> (NST-variabilidade da frequência cardíaca), análise da frequência cardíaca computadorizada	Relação dos testes com pH<7,2 arterial do cordão	NST não reativo em 46 fetos (79,3%) cCTG abaixo do percentil 2,5 em 33 fetos (56,9%) PBF normal em 27 fetos (46,6%), duvidoso em 9 (15,5%) e alterado em 20 (34,6%). Alteração da AU em 30 fetos (51,7%) Alteração ACM em 36 fetos (62,1%) Alteração DV em 21 fetos (36,2%) Alteração VU em 10 fetos (17,2%) A medida do Doppler do DV esteve inversamente correlacionada com pH ( $r=-0,30$ $P<0,02$ ), a cCTG

	(cCTG), perfil biofísico fetal (PBF) e Doppler arterial e venoso – artéria umbilical (AU), artéria cerebral média (ACM), ducto venoso (DV) e veia umbilical (VU)		não esteve correlacionada com pH ( $r=0,13$ $P=0,34$ ). Índice elevado no Doppler DV e doppler pulsátil da VU foram os melhores preditores de pH baixo com sensibilidade de 73% e especificidade de 90% ( $P=0,008$ )
Baschat, 2006 <sup>29</sup>	Coorte N=328 População: fetos com crescimento intra-uterino restrito Intervenção: realização de Doppler da artéria umbilical (AU), Doppler da artéria cerebral média (ACM), Doppler do ducto venoso (DV) e perfil biofísico fetal (PBF)	Concordância entre os testes Taxa de natimorto Mortalidade neonatal Mortalidade perinatal	Não foi observada uma relação consistente entre os parâmetros-testes avaliados. Entre as nove possíveis combinações entre os testes, o maior subgrupo foi de alteração da artéria umbilical sozinha / PBF normal (n=69, 21%) e doppler ducto venoso alterado / PBF alterado (n=62; 18,9%). Taxa de natimorto: Doppler AU alterado (n=109) = 2 Doppler ACM alterado (n=87) = 2 Doppler DV alterado (n=132) = 20*† PBF (n=102) = 18 Mortalidade neonatal: Doppler AU alterado (n=109) = 3 Doppler ACM alterado (n=87) = 4 Doppler DV alterado (n=132) = 18*† PBF (n=102) = 15*† Mortalidade perinatal: Doppler AU alterado (n=109) = 5 Doppler ACM alterado (n=87) = 6 Doppler DV alterado (n=132) = 38*† PBF (n=102) = 33*†
* $P<0,05$ comparado com fetos com alteração no Doppler da artéria umbilical; † $P<0,05$ comparado com fetos com alteração da artéria cerebral média			
Cosmi, 2005 <sup>30</sup>	Coorte N=145 População: fetos com crescimento intra-uterino restrito com alteração no estudo Doppler da artéria umbilical e com indicação de cesariana (por perfil biofísico fetal -PBF alterado ou alteração no padrão da frequência cardíaca fetal) Intervenção: avaliação do Doppler da artéria umbilical (AU), artéria cerebral média (ACM), veia umbilical (VU), ducto venoso (DV) e índice de líquido amniótico.	Mortalidade perinatal Mortalidade neonatal Os pacientes avaliados em 2 grupos: Grupo A (n=44): todos os parâmetros estavam alterados antes de alterar o PBF ou alteração da frequência cardíaca Grupo B (n=101): fetos com 1 ou mais fatores alterados no momento do parto	Não houve diferença estatística entre os grupos na mortalidade perinatal Mortalidade neonatal esteve associada com: Alteração do Doppler da AU: OR=2,34 IC 95% 1,16 – 4,73 ( $P<0,05$ ) Alteração do Doppler do DV: OR=4,18 IC 95% 2,01-8,69 ( $P<0,05$ ).
ECR= ensaio clínico randomizado			

Outros estudos menores ou retrospectivos foram publicados avaliando acurácia do Doppler como teste diagnóstico, entretanto, não serão descritos por se tratarem de evidência de menor poder. Assim como não serão descritos estudos de avaliação e alterações de fluxos observadas, sem correlação com desfechos.

Uma revisão sistemática da Cochrane sobre emprego do Doppler de rotina em gestação de baixo risco, publicada em 2000, foi retirada da base da Cochrane pelos autores em 2007 por estar desatualizada, não estando mais disponível

## **5. BENEFÍCIOS ESPERADOS**

### **5.1. Redução de mortalidade perinatal**

Meta-análises demonstram uma tendência em redução de mortalidade perinatal em gestantes de alto risco quando realizado estudo Doppler da artéria umbilical. Ensaio clínico randomizados posteriores às meta-análises não suportam esta tendência. Em gestantes de baixo risco ou como rotina, ensaios clínicos randomizados não demonstram benefício do Doppler da artéria umbilical na redução de mortalidade. O estudo Doppler venoso demonstrou ser um bom preditor de mortalidade fetal nos estudos realizados, tanto em gestantes de baixo risco (quando comparado à translucência nucal) quanto em fetos com crescimento intra-uterino restrito, entretanto, não há ensaios clínicos randomizados que demonstrem que a realização do exame reduza a taxa de eventos.

### **5.2. Necessidade de realização de cesariana**

Não foi observada redução da indicação de cesariana quando realizado Doppler da artéria umbilical nas duas meta-análises. Em ensaio clínico houve aumento da indicação de cesariana quando conduta guiada por Doppler da artéria umbilical.

### **5.3. Redução de sofrimento fetal intra-parto**

Meta-análises não demonstraram benefício do Doppler da artéria umbilical na redução de sofrimento fetal intra-parto. Em ensaio clínico randomizado, quando Doppler da artéria umbilical comparado com avaliação da variabilidade cardíaca, houve menor indicação de cesariana por sofrimento fetal intra-uterino em pacientes em que foi realizado Doppler da artéria umbilical.

### **5.4. Taxa de admissões hospitalares**

Uma meta-análise demonstrou redução na taxa de admissões hospitalares quando realizado Doppler da artéria umbilical.

### **5.5. Diagnóstico de anemia fetal por aloimunização Rh**

Ensaio clínico randomizados demonstraram boa acurácia do estudo Doppler da artéria cerebral média no diagnóstico de anemia fetal moderada / grave, mostrando ser superior, em um estudo, à avaliação do líquido amniótico.

### **5.6. Taxa de sobrevida na síndrome feto-fetal (gestações gemelares)**

Apenas um estudo de série de casos avaliou desfechos duros na síndrome feto-fetal. Parâmetros do estudo Doppler arterial e venoso estiveram associados com baixa sobrevida fetal, sendo os únicos fatores a demonstrarem relação de forma independente.

## 6. INTERPRETAÇÃO E RECOMENDAÇÃO

1. Não está indicado a realização de estudo Doppler arterial ou venoso de rotina nas gestações.

**(Nível de Evidência A)**

2. A realização de Doppler obstétrico de artéria umbilical pode ser indicada em gestantes de alto risco, com objetivo de reduzir a taxa de internações e induções de parto desnecessário, mas sem efeito comprovado em sofrimento fetal ou mortalidade.

**(Nível de Evidência A)**

3. O estudo Doppler de artéria cerebral média está indicado como exame diagnóstico de anemia fetal em gestantes com aloimunização Rh.

**(Nível de Evidência B)**

4. Em casos de síndrome da transfusão feto-fetal, o estudo Doppler arterial e venoso demonstrou ser preditor de mortalidade fetal.

**(Nível de Evidência C)**

5. Em gestações gemelares, o estudo doppler da artéria umbilical de rotina não demonstrou ser preditor de mortalidade fetal.

**(Nível de Evidência B)**

## Referências:

1. Mari G, Hanfi F. Fetal Doppler: umbilical artery, middle cerebral artery, and venous system. *Semin Perinatol*. 2008;32:253-257.
2. Baschat AA. Venous Doppler for fetal assessment. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) Outubro, 2008
3. Maulik D. Doppler ultrasound of the umbilical artery for fetal surveillance. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) Janeiro, 2009.
4. Magalhães JA, Jimenez MF, Freitas F, et al. Avaliação da Saúde fetal, capítulo 12. In: *Rotinas em Obstetrícia / Freitas F et al. 5ª edição - Porto Alegre: Artmed, 2006.*
5. Magalhães JA, Fritsch A. Crescimento intra-uterino restrito, capítulo 10. In: *Rotinas em Obstetrícia / Freitas F et al. 5ª edição - Porto Alegre: Artmed, 2006.*
6. Magalhães JA, Palma Dias RS. Doença hemolítica perinatal, capítulo 9. In: *Rotinas em Obstetrícia / Freitas F et al. 5ª edição - Porto Alegre: Artmed, 2006.*
7. Martins-Costa SH, Ramos JGL, Brietzke E, et al. Gestação múltipla, capítulo 11. In: *Rotinas em Obstetrícia / Freitas F et al. 5ª edição - Porto Alegre: Artmed, 2006.*
8. **NGC** – National Guideline Clearinghouse. Growth disturbances: risk of intrauterine growth restriction. 2007
9. Melo VH, Pires do Rio SM. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Projeto Diretrizes. Assistência Pré-Natal. 2006
10. Zarko A, James N. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies (Cochrane Review). In: *Cochrane Library, Issue 1, 2009.*
11. Westergaard HB, Langhoff-Ross J, Lingman G, et al. A critical appraisal of the use of umbilical artery Doppler ultrasound in high-risk pregnancies: use of meta-analyses in evidence-based obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;17:466-476.
12. The GRIT Study Group. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG*. 2003;110:27-32.
13. Williams KP, Farquharson DF, Bebbington M, et al. Screening for fetal well-being in a high-risk pregnant population comparing the nonstress test with umbilical artery Doppler velocimetry: A randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1366-71.
14. Giles W, Bisits A, O'Callaghan S, et al. The Doppler Assessment in multiple pregnancy randomised controlled trial of ultrasound biometry versus umbilical artery Doppler ultrasound and biometry in twin pregnancy. *BJOG*. 2003; 110: 593–597.
15. Davies JA, Gallivan S, Spencer JA. Randomised controlled Trial of Doppler ultrasound screening of placental perfusion during pregnancy. *Lancet*. 1992; 340:1299-303.
16. Mason GC, Liford RJ, Porter J, et al. Randomised comparison of routine versus highly selective use of Doppler ultrasound in low risk pregnancies. *Br J Obstet Gynecol*. 1993;100:130-3.
17. Goffinet F, Paris-Llado J, Nisand I, et al. A randomised controlled trial of Doppler ultrasound velocimetry of the umbilical artery in low risk pregnancies. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1997; 104: 419-424.



18. Cnossen JS, Morris RK, Riet G, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*. 2008;178:701-711.
19. Divakaran TG, Waugh J, Clark TJ, et al. Noninvasive Techniques to Detect Fetal Anemia Due to Red Blood Cell Alloimmunization: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2001;98:509–17.
20. Mari G, for the collaborative group for Doppler assessment of the blood velocity in anemic fetus. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med* 2000;342:9-14.
21. Zimmermann R, Durig P, Carpenter Jr R, Mari G. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunisation: a prospective multicentre trial with intention-to-treat. *BJOG*. 2002; 109: 746–752.
22. Oepkes D, Seaward P G, Vandenbussche F, et al. Doppler Ultrasonography versus Amniocentesis to Predict Fetal Anemia. *N Engl J Med* 2006;355:156-64.
23. Taylor MJO, Denbow ML, Keith R, Duncan, KR, et al. Antenatal factors at diagnosis that predict outcome in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:1023-8.
24. Maiz N, Valencia C, Emmanuel EE, et al. Screening for Adverse Pregnancy Outcome by Ductus Venosus Doppler at 11–13<sup>+6</sup> Weeks of Gestation. *Obstet Gynecol* 2008;112:598–605
25. Oh C, Harman C and Baschat AA. Abnormal first-trimester ductus venosus blood flow: a risk factor for adverse outcome in fetuses with normal nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 192–196.
26. Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23:111-118.
27. Baschat AA, Gembruch U, Weiner P, et al. Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 240–245.
28. Turan S, Turan OM, Berg C, et al. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid–base status of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 750–756.
29. Baschat AA, Galan HL, Bhides A. Doppler and biophysical assessment in growth restricted fetuses: distribution of test results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 41–47.
30. Cosmi E; Guido A; D'Antona D; Saccardi, et al. Doppler, Cardiotocography, and Biophysical Profile Changes in Growth-Restricted Fetuses. *Obstet Gynecol* 2005; 106:1240-45