

Etiologia e prognóstico da hidropisia fetal não imune: Uma revisão de literatura

Etiology and prognosis of non-immune hydrops fetalis: A literature review

Etiología y pronóstico de la hidropesía fetal no inmune: Una revisión de la literatura

Recebido: 19/09/2024 | Revisado: 05/10/2024 | Aceitado: 09/10/2024 | Publicado: 13/10/2024

Yasmim Pereira Alves

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7173-0755>

Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil

E-mail: yasmim.p.a@hotmail.com

Danielle Cristine Belisário Scarpin Holsbach

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2531-0358>

Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil

E-mail: dani.scarpin@hotmail.com

Resumo

Introdução: A Hidropisia Fetal é definida como acúmulo anormal de líquido nos compartimentos fetais. Estima-se que 1 em casa 1700 a 3000 gestações sejam acometidas por tal patologia. Podendo ser subdividida em isoimune ou não imune. A causa não imune corresponde a 90% dos casos e apresenta etiopatogenia variável. O prognóstico varia de acordo com a etiologia. **Método:** Revisão de literatura com buscas nas bases de dados PubMed e Scielo, conforme a pergunta norteadora: “Qual a causa etiológica e o prognóstico de pacientes acometidos por Hidropisia Fetal não imune?”. **Resultados e Discussão:** a Hidropisia Fetal é uma condição rara com alta taxa de morbimortalidade. Em relação a etiologia, estudos de coorte apresentam que a maior parte dos casos diagnosticados no primeiro trimestre apresentam como principal causa as anormalidades genéticas, tendo como principais síndromes associadas a síndrome de Down, Turner e Edwards. No segundo e terceiro trimestre as doenças hematológicas ganharam destaques com as talassemias, seguidas pelas alterações cardíológicas e infecções congênitas. Todas as causas de Hidropsia Fetal foram associadas a óbito fetal, parto prematuro e perdas neonatais. **Conclusão:** Os estudos discutidos nesta revisão evidenciaram que as principais causas etiológicas relacionadas a HF não imune são anormalidades genéticas, hematológicas e cardíacas. Quanto maior a idade gestacional ao diagnóstico, melhor o prognóstico. Estudos estabelecendo protocolos de manejo/aconselhamento são estimulados.

Palavras-chave: Hidropisia fetal; Edema fetal; Hidropsia fetal.

Abstract

Introduction: Hydrops Fetalis is defined as an abnormal accumulation of fluid in the fetal compartments. It is estimated that 1 in 1,700 to 3,000 pregnancies are affected by this pathology. It can be subdivided into isoimmune or non-immune. The non-immune cause corresponds to 90% of cases and has variable etiopathogenesis. The prognosis varies according to the etiology. **Method:** Literature review with searches in the PubMed and Scielo databases, according to the guiding question: "What is the etiological cause and prognosis of patients affected by non-immune Hydrops Fetalis?". **Results and Discussion:** Hydrops Fetalis is a rare condition with a high morbidity and mortality rate. Regarding the etiology, cohort studies show that most cases diagnosed in the first trimester have genetic abnormalities as the main cause, with the main associated syndromes being Down, Turner and Edwards syndrome. In the second and third trimesters, hematologic diseases stood out, with thalassemia, followed by cardiac alterations and congenital infections. All causes of fetal hydrops were associated with fetal death, premature birth, and neonatal losses. **Conclusion:** The studies discussed in this review showed that the main etiologic causes related to non-immune FH are genetic, hematologic, and cardiac abnormalities. The higher the gestational age at diagnosis, the better the prognosis. Studies establishing management/counseling protocols are encouraged.

Keywords: Fetal dropsy; Fetal edema; Fetal hydrops.

Resumen

Introducción: Feto Hidropesía se define como la acumulación anormal de líquido en los compartimentos fetales. Se estima que 1 de cada 1700 a 3000 embarazos se ven afectados por esta patología. Se puede subdividir en isoimmune o no inmune. La causa no inmune supone el 90% de los casos y tiene una etiopatogenia variable. El pronóstico varía según la etiología. **Método:** Revisión de la literatura con búsquedas en las bases de datos PubMed y Scielo, según la pregunta orientadora: “¿Cuál es la causa etiológica y el pronóstico de los pacientes afectados por Fetal Drops no inmunes?”. **Resultados y Discusión:** La Hidropesía Fetal es una condición rara con una alta tasa de morbilidad y mortalidad. En cuanto a la etiología, los estudios de cohortes muestran que la mayoría de los casos diagnosticados en el primer trimestre tienen como causa principal anomalías genéticas, estando los principales síndromes asociados al

síndrome de Down, Turner y Edwards. En el segundo y tercer trimestre, las enfermedades hematológicas ganaron protagonismo con la talasemia, seguidas de los cambios cardiológicos y las infecciones congénitas. Todas las causas de hidropesía fetal se han asociado con muerte fetal, parto prematuro y pérdidas neonatales. Conclusión: Los estudios discutidos en esta revisión demostraron que las principales causas etiológicas relacionadas con la HF no inmune son anomalías genéticas, hematológicas y cardíacas. Cuanto mayor sea la edad gestacional en el momento del diagnóstico, mejor será el pronóstico. Se recomiendan estudios que establezcan protocolos de gestión/asesoramiento.

Palabras clave: Hidropesía fetal; Edema fetal; Hidropesía fetal.

1. Introdução

A Hidropisia Fetal (HF) é definida como acúmulo anormal de líquido em dois ou mais compartimentos fetais, caracterizada por edema cutâneo generalizado ou coleções patológicas de líquidos fetais, incluindo ascite, derrame pleural, edema cutâneo e derrame pericárdico (SMFM, 2015; Sparks, et al., 2020). Dentre os achados ultrassonográficos, polidrâmnia e espessamento placentário também foram relatados (Lee, Bethune & Hiscock, 2012).

Estima-se que ocorram aproximadamente 1 caso de HF em cada 1700 a 3000 gestações (Sparks, et al., 2019). Podendo ser categorizada como HF isoimune (por incompatibilidade sanguínea materno-fetal) ou HF não imune com base na causalidade (Guo, et al., 2023). Cerca de 90% dos casos de HF são de origem não imune, contando com uma ampla variedade etiológica como: anormalidades cromossômicas, anormalidades estruturais fetais e erros inatos do metabolismo. Restando apenas 10% dos casos de HF devido a aloimunização, tal discrepância significativa na etiologia se dá devido a administração da imunoglobulina anti-Rhesus (Rh) (Fukushima, et al., 2011; Moreno, et al., 2013).

Recomendações da Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) para avaliação diagnóstica das formas não imunes da HF incluem realização de ultrassonografia obstétrica, cariótipo fetal, ecocardiograma fetal e reação em cadeia polimerase viral (PCR) (SMFM, et al., 2015). No entanto, apesar do rastreio adequado, a etiologia permanece incerta em cerca de 20 a 68% dos casos (Bellini, et al., 2015; Santo, et al., 2011).

O diagnóstico de HF normalmente apresenta mau prognóstico, com altas taxas de óbito fetal, morbidades, parto prematuro, natimorto e mortalidade neonatal (Turgal, et al., 2015). O prognóstico pós-natal é de difícil mensuração devido a variabilidade etiológica subjacente e da idade gestacional no momento do diagnóstico e parto (Berger, et al., 2018). No entanto, a identificação pré-natal da etiologia da HF não imune é fundamental para manejo adequado da gravidez e avaliação do prognóstico e risco de recorrência (Guo, et al., 2023).

Devido a importância do diagnóstico precoce e da descoberta etiológica de cada caso, o presente estudo visa revisar bibliograficamente as principais causas de HF não imunes associadas ao prognóstico da patologia. Pois, sem uma melhor compreensão das causas, torna-se desafiador manejar efetivamente estas gestantes, assim como, aconselhar quanto ao risco de recorrência, prognóstico e antecipar os requisitos de cuidados pós-natais.

2. Metodologia

Este artigo consiste em uma revisão bibliográfica, na qual a metodologia utilizada foi uma pesquisa literária fundamentada em um método de evidência e síntese, na qual o desenho foi baseado em recomendações científicas, adotando uma sequência de procedimentos com base na definição da problemática formulando assim, uma pergunta norteadora, definição da pesquisa, preparação do texto base; identificação de origem textual e escopo (Koche, 2020).

A pergunta orientadora foi: “Qual a causa etiológica e o prognóstico de pacientes acometidos por hidropisia fetal não imune?”. As palavras-chave usados para busca de literaturas foram selecionados da lista de Descritores de Ciências da Saúde (DeCS, 2024): “*Hidropisia Fetal*”, “*Edema Fetal*”, “*Hidropsia Fetal*”. Foi organizada uma estratégia de pesquisa de

diferentes maneiras usando operadores lógicos para a combinação dos termos usados na pesquisa das publicações com base nas especificidades de cada banco de dados.

As fontes foram as bases eletrônicas: Scientific Electronic Library (Scielo) e Medical Literature Library of Medicine (PubMed). Durante as buscas foram aplicados critérios de inclusão e exclusão. Sendo eles os critérios de inclusão: artigo que respondesse à pergunta norteadora, encontrado na íntegra, publicado em periódicos indexado as bases de dados pré-definidas, escritos nos idiomas: inglês, português e espanhol, artigo disponível para acesso eletrônico. Foram excluídos artigos que não respondessem a pergunta norteadora, não contemplassem os três idiomas de escolha, cartas ao editor, artigos incompletos, teses de mestrado ou doutorado e artigos de outras bases de dados. Durante as buscas foram encontrados 56 artigos, sendo aplicados os critérios estabelecidos, restando um total de 21 estudos todos aqui discutidos.

3. Resultados e Discussão

A HF é uma condição rara, grave e que apesar dos avanços no diagnóstico e terapia fetal, a taxa de mortalidade se mantém alta (Maranto, et al., 2021). Estudos apontam que a taxa geral de mortalidade perinatal varia em torno de 50% a 98% (Santo, et al., 2011) e entre bebês nascidos vivos a mortalidade é de até 43% no primeiro ano pós-parto (Steurer, et al., 2017).

Em relação a etiologia da HF, Guo, et al., (2023) em seu estudo de coorte retrospectiva com revisão de prontuários de 129 pacientes atendidas entre os anos de 2014 e 2018 no Hospital Provincial de Maternidade Infantil de Fujian – China, evidenciaram que foram detectadas anormalidades genéticas em 64,3% da coorte, com doença hematológica em 34,9% e anormalidades cromossômicas em 29,5% das pacientes, sendo 37 casos com aneuploidia e um caso com rearranjo estrutural desequilibrado. Os pesquisadores também relataram que as proporções de anormalidades cromossômicas diminuíram com a progressão do trimestre, com frequências de 65% no primeiro trimestre, 30,1% no segundo trimestre e 8,3% no terceiro trimestre.

Embora as anormalidades cromossômicas sejam frequentemente relatadas, os mecanismos fisiopatológicos subjacentes a essa associação permanecem incertos (SMFM, et al., 2015). Estudos apontam que as aneuploidias mais frequentemente associadas a HF foram a Síndrome de Turner, Síndrome de Down e Síndrome de Edwards (Deng, et al., 2020; SMFM, et al., 2015).

Deng, et al., (2020) publicaram uma coorte de casos de HF avaliados entre julho de 2013 e dezembro de 2018, nos quais os testes genéticos iniciais incluíram reação em cadeia da polimerase de fluorescência quantitativa para aneuploidias, cariotipagem e análise de microarranjo cromossômico. Em tal estudo, 109 pacientes foram avaliados e 24,8% apresentavam anormalidade genética clinicamente significativa, sendo que 19% tinham cariótipos anormal. Os pesquisadores apresentaram que a interrupção da gravidez e as taxas de nascidos vivos dos casos com resultados positivos de testes genéticos foram significativamente diferentes daqueles com resultados negativos (92,6% vs 53,7% e 3,7% vs 31,7%, sendo $p < 0,05$ para ambos). Após o nascimento, durante o acompanhamento clínico dos sobreviventes 3 de 23 crianças desenvolveram um fenótipo adicional.

Sileo, et al., (2020) realizaram um estudo de coorte retrospectivo na Unidade de Medicinal Fetal do St George's University Hospital de Londres – Reino Unido que incluíram 273 fetos com HF. Os pesquisadores relataram que a etiologia da condição variou significativamente nos três trimestres, sendo que 30 mulheres recusaram o teste invasivo, e a causa da HF foi dada como desconhecida em 64 dos 243 casos restantes (25,5%). Dentre os casos com etiologia identificada, a aneuploidia cromossômica foi a causa mais comum no primeiro trimestre, continuando a ser um fator etiológico significativo no segundo trimestre, juntamente com a infecção congênita. No terceiro trimestre, a etiologia mais comum foi a anormalidade cardiovascular.

Outra etiologia muito frequente nos pacientes com HF são as anormalidades hematológicas, sendo a α – talassemia como a doença monogênica mais comum em todo o mundo. A talassemia normalmente apresenta-se com anemia mínima, microcítica e hipocrômica, embora a maioria da $\alpha 0$ -talassemia e α^+ - talassemia sejam clinicamente assintomáticas (Guo, et al., 2023).

Huang, et al., (2007), realizaram um estudo de coorte retrospectiva com base em prontuários de pacientes atendidos entre os anos de 1995 e 2005 no Taiwan, os pesquisadores relataram a hidropsia de Bart (34,9%) como a causa mais comum de HF não imune sendo detectadas, principalmente, no segundo e terceiro trimestre de gestação. Também, afirmaram que tal diagnóstico levou a maior morbimortalidade na gravidez. Em seu estudo a taxa de sobrevivência global foi de 50% e foi mais alta (83%) em bebês com malformações linfáticas.

Meng, et al., (2019) realizaram um estudo em um grande hospital materno e infantil no sul da China, entre os anos de 2009 e 2016. Acompanharam 1004 fetos com HF, sendo a etiologia identificada no pré-natal em 722 deles (72%). Dentre as etiologias destacaram as doenças hematológicas e anormalidades cromossômicas.

Estudos defendem que o prognóstico da HF não imune depende da etiologia subjacente, anormalidades estruturais e anormalidades genéticas associadas a resultados desfavoráveis (Gilby, et al., 2019; Steurer, et al., 2017). Reischer, et al., (2022), relataram que os resultados adversos são mais comuns nos casos em que mais compartimentos fetais são afetados. Guo, et al., (2023) descobriram que os resultados foram menos favoráveis para os fetos com edema cutâneo generalizado do que para aqueles com derrames de múltiplas cavidades, sugerindo que o edema cutâneo generalizado poderia ser considerado um preditor de mau prognóstico. Também, a insuficiência cardíaca resolvida pré-natal demonstrou ter um prognóstico mais favorável do que a persistente.

No estudo de Ment, et al., (2019) as pacientes apresentaram 8 abortos espontâneos, 18 morte fetal intrauterina, 672 interrupções da gravidez e 87 descontinuaram o acompanhamento. Um total de 219 dos 1004 fetos, nasceram vivos e a taxa de sobrevivência geral foi de 21,8% até o momento da pesquisa. Após o nascimento, 16 mortes perinatais ou neonatais precoces foram relatadas e 5 perderam acompanhamento. Dos 198 recém-nascidos restantes, 153 prosperaram sem morbidade aparente.

Sileo et al., (2020) relataram que entre as 152 mulheres que deram continuidade a gestação, 31,6% foram submetidas a intervenção fetal, incluindo a inserção de shunts pleuroamnióticos, toracocentese e transfusão sanguíneas fetais. As intervenções fetais foram associadas significativamente a menor mortalidade perinatal com $p < 0,001$.

Os estudos avaliados apontam que quanto mais precoce a idade gestacional no diagnóstico maiores são os riscos de aneuploidia e pior o prognóstico na gestação, incluindo maior risco de perda neonatal (Sileo, et al., 2020). Os fatores de risco para mortalidade são: idades mais precoces no diagnóstico e nascimento, baixos escores de Apgar, necessidade de ressuscitação na sala de parto, baixo nível de albumina sérica e acidemia grave (Huang, et al., 2007). Possíveis causas de início precoce de HF incluem anormalidades simultâneas em vários sistemas, como displasia linfática, anomalias cardíacas e mielopoiese anormal. Tais anormalidades podem levar a edema de início precoce, no entanto, nem todas podem ser descobertas precocemente pelos exames de ultrassonografia, devido a pequena idade gestacional e resolução limitada (Guo, et al., 2023).

4. Conclusão

Os estudos discutidos nesta revisão evidenciaram que as principais causas etiológicas relacionadas a HF não imune são: anormalidades genéticas, seguidos por causas hematológicas e cardíacas.

Todos os estudos relatavam que quando maior a idade gestacional ao diagnóstico, menor a gravidade da doença e melhor o prognóstico. A quantidade de compartimentos fetais atingidos foi diretamente proporcional a morbimortalidade.

Estudos estabelecendo protocolos de manejo/aconselhamento para cada etiologia são estimulados.

Conflito de Interesses

Os autores informam que não há conflito de interesses.

Referências

- Bellini, C., Donarini, G., Paladini, D., Calevo, M. G., Bellini, T., Ramenghi, L. A., & Hennekam, R. C. (2015). Etiology of non-immune hydrops fetalis: An update. *American journal of medical genetics. Part A*, 167A(5), 1082–1088. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36988>
- Berger, V. K., Sparks, T. N., Jelin, A. C., Derderian, C., Jeanty, C., Gosnell, K., Mackenzie, T., & Gonzalez, J. M. (2018). Hidrofetal não imune: a placentamegalia e os polihidramnios importam?. *Jornal de ultra-som em medicina: jornal oficial do Instituto Americano de Ultra-som em Medicina*, 37(5), 1185–1191. <https://doi.org/10.1002/jum.14462>
- DeCS 2024. (2024). São Paulo: BIREME / PAHO / WHO. <https://decs.bvsalud.org/en/>
- Deng, Q., Fu, F., Yu, Q., Li, R., Li, F., Wang, D., Lei, T., Yang, X., & Liao, C. (2020). Hidropos fetais não imunes: Análise genética e resultado clínico. *Diagnóstico pré-natal*, 40(7), 803–812. <https://doi.org/10.1002/pd.5691>
- Fukushima, K., Morokuma, S., Fujita, Y., Tsukimori, K., Satoh, S., Ochiai, M., Hara, T., Taguchi, T., & Wake, N. (2011). Short-term and long-term outcomes of 214 cases of non-immune hydrops fetalis. *Early human development*, 87(8), 571–575. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.04.015>
- Gilby, D. M., Mee, J. B., Kamlin, C. O. F., Kornman, L. H., Davis, P. G., & Manley, B. J. (2019). Outcomes following antenatal identification of hydrops fetalis: a single-centre experience from 2001 to 2012. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 104(3), F253–F258. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313604>
- Guo, D., He, S., Lin, N., Dai, Y., Li, Y., Xu, L., & Wu, X. (2023). Distúrbios genéticos e resultados de gravidez de hidrops fetal não imunes em um centro de referência terciário. *BMC medical genomics*, 16(1), 83. <https://doi.org/10.1186/s12920-023-01505-y>
- Huang, H. R., Tsay, P. K., Chiang, M. C., Lien, R., & Chou, Y. H. (2007). Prognostic factors and clinical features in liveborn neonates with hydrops fetalis. *American journal of perinatology*, 24(1), 33–38. <https://doi.org/10.1055/s-2006-958158>
- Koche, J.C. (2020). Fundamentos de metodologia científica: Vozes.
- Lee, A. J., Bethune, M., & Hiscock, R. J. (2012). Placental thickness in the second trimester: a pilot study to determine the normal range. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, 31(2), 213–218.
- Maranto, M., Cigna, V., Orlandi, E., Cucinella, G., Lo Verso, C., Duca, V., & Picciotto, F. (2021). Hidrops fetal não imune: Dois relatos de casos. *Jornal mundial de casos clínicos*, 9(22), 6531–6537. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i22.6531>
- Meng, D., Li, Q., Hu, X., Wang, L., Tan, S., Su, J., Zhang, Y., Sun, W., Chen, B., He, S., Lin, F., Xie, B., Chen, S., Agrawal, P. B., Luo, S., & Fu, C. (2019). Etiology and Outcome of non-immune Hydrops Fetalis in Southern China: report of 1004 cases. *Scientific reports*, 9(1), 10726. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47050-6>
- Moreno, C. A., Kanazawa, T., Barini, R., Nomura, M. L., Andrade, K. C., Gomes, C. P., Heinrich, J. K., Giugliani, R., Burin, M., & Cavalcanti, D. P. (2013). Non-immune hydrops fetalis: A prospective study of 53 cases. *American journal of medical genetics. Part A*, 161A(12), 3078–3086. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36171>
- Reischer, T., Muth, B., Catic, A., Monod, C., Linder, T., Göbl, C., & Yerlikaya-Schatten, G. (2022). Clinical Course and Outcome of Non-Immune Fetal Hydrops in Singleton Pregnancies. *Journal of clinical medicine*, 11(3), 702. <https://doi.org/10.3390/jcm11030702>
- Santo, S., Mansour, S., Thilaganathan, B., Homfray, T., Papageorgiou, A., Calvert, S., & Bhide, A. (2011). Prenatal diagnosis of non-immune hydrops fetalis: what do we tell the parents?. *Prenatal diagnosis*, 31(2), 186–195. <https://doi.org/10.1002/pd.2677>
- Sileo, F. G., Kulkarni, A., Branescu, I., Homfray, T., Dempsey, E., Mansour, S., Thilaganathan, B., Bhide, A., & Khalil, A. (2020). Non-immune fetal hydrops: etiology and outcome according to gestational age at diagnosis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 56(3), 416–421. <https://doi.org/10.1002/uog.22019>
- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Norton, M. E., Chauhan, S. P., & Dashe, J. S. (2015). Society for maternal-fetal medicine (SMFM) clinical guideline #7: nonimmune hydrops fetalis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 212(2), 127–139. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.12.018>
- Sparks, T. N., Thao, K., Lianoglou, B. R., Boe, N. M., Bruce, K. G., Datkhaeva, I., Field, N. T., Fratto, V. M., Jolley, J., Laurent, L. C., Mardy, A. H., Murphy, A. M., Ngan, E., Rangwala, N., Rottkamp, C. A. M., Wilson, L., Wu, E., Uy, C. C., Valdez Lopez, P., Norton, M. E., ... Consórcio Fetal-Maternal da Universidade da Califórnia (UCfC) (2019). Hidrops fetal não imune: identificando a etiologia genética subjacente. *Genética na medicina: jornal oficial do American College of Medical Genetics*, 21(6), 1339–1344. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0352-6>
- Sparks, T. N., Lianoglou, B. R., Adami, R. R., Pluym, I. D., Holliman, K., Duffy, J., Downum, S. L., Patel, S., Faubel, A., Boe, N. M., Field, N. T., Murphy, A., Laurent, L. C., Jolley, J., Uy, C., Slavotinek, A. M., Devine, P., Hodoglugil, U., Van Ziffle, J., Sanders, S. J., ... University of California, San Francisco Center for Maternal-Fetal Precision Medicine (2020). Exome Sequencing for Prenatal Diagnosis in Nonimmune Hydrops Fetalis. *The New England journal of medicine*, 383(18), 1746–1756. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023643>

Steurer, M. A., Peyvandi, S., Baer, R. J., MacKenzie, T., Li, B. C., Norton, M. E., Jelliffe-Pawlowski, L. L., & Moon-Grady, A. J. (2017). Epidemiology of Live Born Infants with Nonimmune Hydrops Fetalis-Insights from a Population-Based Dataset. *The Journal of pediatrics*, 187, 182–188.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.04.025>

Turgal, M., Ozyuncu, O., Boyraz, G., Yazicioglu, A., & Sinan Beksac, M. (2015). Non-immune hydrops fetalis as a diagnostic and survival problems: what do we tell the parents?. *Journal of perinatal medicine*, 43(3), 353–358. <https://doi.org/10.1515/jpm-2014-0094>