

Hidropisia fetal: Análise de 80 casos

Fetal hydrops : Analysis of 80 cases

André Ricardo Araujo da Silva¹, Júlio Cezar Laura Alzeguir², Maria Célia de Freitas Leite da Costa³
 Maria Aparecida Pereira Tristão⁴, Susie Andries Nogueira⁵, Jussara Pereira do Nascimento⁶

RESUMO

Objetivo: descrever a etiologia, evolução e prevalência de hidropisia fetal em coorte de gestantes em 10 anos de acompanhamento (1992 a 2002), em uma maternidade terciária. **Métodos:** estudo retrospectivo foi realizado em pacientes referidas para a maternidade do Instituto Fernandes Figueira com o diagnóstico de hidropisia fetal, detectado pelo exame de ultra-sonografia, durante o período compreendido entre 1992 e 2002. Os casos foram selecionados quanto à etiologia (imune ou não-imune), sendo comparados quanto à evolução, procedimentos invasivos realizados e sobrevivência. A análise das variáveis foi realizada por meio do programa Epi-Info 6.0, sendo considerado valor de significância estatística um valor de $p < 0,05$. **Resultados:** durante o período de estudo, 80 gestantes foram atendidas com diagnóstico inicial de hidropisia fetal. A frequência de hidropisia nesta população foi de 1 para 157 nascidos vivos. Isoimunização Rh (grupo imune - GI) foi diagnosticada em 13 casos (16,2%), restando portanto 67 casos (83,8%) considerados como devidos a causas não imunes (grupo não imune - GNI). As causas mais comuns de hidropisia fetal não imune são: idiopáticas (40,2%), genéticas (20,8%), infecciosas (20,7%) e cardiopatia fetal (7,4%). Foi encontrada diferença em relação à idade materna do grupo imune (média = 32,8 anos) quando comparada com o grupo não imune (média=28,7) ($p=0,03$), porém a idade gestacional ao nascimento foi similar em ambos os grupo, (média de 33,6 semanas no grupo imune e de 33,1 semanas no grupo não imune ($p=0,66$). Amniocentese e transfusão sanguínea *in utero* foram realizadas com maior frequência no grupo imune ($p < 0,001$) e a letalidade perinatal encontrada foi de 53,8% no grupo imune e 68,6% no grupo não imune ($p=0,47$). A pesquisa complementar de anticorpos IgG anti-parvovírus B19 foi realizada em 41 dos 67 casos de hidropisia fetal não imune e somente 16 apresentaram resultado positivo. **Conclusão:** a etiologia não imune foi a forma mais comum de apresentação de hidropisia fetal em nossa casuística. A letalidade perinatal desta entidade continua elevada e uma proporção significativa de casos não teve causa identificada. A utilização da análise do cariótipo fetal e do diagnóstico específico para parvovírus B19 pode aumentar a identificação causal de hidropisia fetal não imune classificada como idiopática.

PALAVRAS-CHAVE: Hidropisia fetal; Complicações infecciosas na gravidez; Parvovírus B19 humano; Isoimunização Rh

ABSTRACT

Purpose: to describe etiology, evolution and prevalence of hydrops fetalis in a cohort of pregnant women during a period of ten years (1992 to 2002) in a tertiary maternity. **Methods:** a retrospective study was carried out in patients referred to the maternity of the Fernandes Figueira Institute, with diagnosis of hydrops fetalis, detected by ultrasonography, during the period from 1992 to 2002. The cases were selected according to etiology (immune or nonimmune) and evolution, performed invasive procedures and survival were compared between both groups. Analysis of variables was performed by Epi-Info 6.0 and a p value less than 0.05 was considered to be statistical significant. **Results:** in ten years of follow-up, 80 patients with an initial diagnosis of hydrops were attended. The frequency of hydrops in this population was 1 in 157 live births. Rh immunization (immune group) was detected in 13 cases (16.2%), and for 67 cases (83.8%) nonimmune causes (nonimmune group) were considered. Major causes of nonimmune hydrops fetalis were idiopathic (40.2%), genetic (20.8%), infectious diseases (20.7%), and cardiopathy (7.4%). A difference was found in relation to maternal age in the immune group (mean = 32.8 years) when compared with the nonimmune group (mean = 28.7 years) ($p=0.03$), but gestational age at delivery was similar in both groups (mean = 33.6 weeks in the immune group and 33.1 weeks in the nonimmune group) ($p=0.66$). Amniocentesis and blood transfusion *in utero* were carried out more frequently in the immune group ($p < 0.001$) and perinatal mortality was 53.8% in the immune group and 68.6% in the nonimmune group ($p=0.47$). Complementary research of IgG anti-parvovirus B19 antibodies was carried out in 41 of 67 cases of nonimmune hydrops, with 16 being positive for the presence of anti-B19 IgG antibodies. **Conclusion:** nonimmune etiology was the most common form of presentation of hydrops

1 Médico Pediatra da Unidade Intermediária do Instituto Fernandes Figueira/ Mestrando em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

2 Chefe setor de Obstetrícia do Instituto Fernandes Figueira.

3 Chefe do Ambulatório de Pré-Natal do Instituto Fernandes Figueira.

4 Chefe do Departamento de Anatomia Patológica do Instituto Fernandes Figueira

5 Médica Infectologista do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho e do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira - UFRJ.

6 Médica -Instituto Biomédico- Universidade Federal Fluminense

Correspondência: André Ricardo Araújo da Silva

Praça da Bandeira 109/308 – 20270-150 – Rio de Janeiro – RJ – Telefone: (21) 3973-7858; (21) 2273-1945 – e-mail: andrericardoaraujo@terra.com.br

Fontes Financiadoras: FIOCRUZ, FAPERJ, CAPES e CNPq.

Recebido em: 19/11/2004

Aceito com modificações em: 10/3/2005

fetalis in our study. Perinatal mortality of this entity is still high and a substantial number of cases had no identified cause. Characterization of fetal karyotype and performance of specific parvovirus B19 serology could increase causal identification of nonimmune hydrops classified as idiopathic.

KEYWORDS: Hydrops fetalis; Infection in pregnancy; Parvovirus B19, human; Pregnancy complications, infections; Rh isoimmunization

Introdução

Hidropisia fetal (HF) é entidade clínica caracterizada pelo acúmulo anormal de líquido no espaço extravascular e em cavidades corporais fetais como o peritônio, pleura e pericárdio, podendo ocasionar anasarca¹. Classicamente é categorizada em imune, quando há isoimunização Rh, ou não imune, quando outras entidades clínicas, que não a incompatibilidade de grupo sanguíneo, produzem hidropisia². Atualmente com a profilaxia da isoimunização Rh, as formas não imunes predominam e correspondem a cerca de 70 a 80% do total de casos³. O diagnóstico habitualmente é realizado durante o acompanhamento pré-natal pelo exame de ultra-sonografia, que revela alterações como polidramnia, ascite, derrame pleural e/ou pericárdico e edema de partes moles fetais maior que 5 mm de espessura⁴.

São relatados 15 grandes grupos de causas de hidropisia fetal não imune, sendo as cardiopatias, anormalidades cromossômicas, causas torácicas, transfusão gêmeo-gemelar, anemia e infecções implicadas em mais de 60% dos casos^{4,5,6}. Cerca de 20 a 35% dos casos não têm etiologia definida^{5,7,8} e a frequência de hidropisia fetal é relatada, em grandes centros de referência, como até 1/165 nascidos vivos³.

O objetivo deste artigo é analisar os dados clínicos e laboratoriais, obtidos retrospectivamente por meio da análise de prontuários de pacientes, com diagnóstico de hidropisia fetal imune e não imune, atendidas em uma maternidade terciária durante um período de 10 anos, e comparar os grupos em relação às variáveis estudadas.

Pacientes e Métodos

A maternidade do Instituto Fernandes Figueira (IFF) é considerada de referência no atendimento público para gestações de alto risco do município e área metropolitana do Rio de Janeiro. Uma coorte retrospectiva foi obtida com casos atendidos no período compreendido entre 1992 e 2002, no Instituto Fernandes Figueira.

Foram selecionadas para o estudo oitenta e

duas pacientes referidas para o acompanhamento pré-natal com diagnóstico de hidropisia fetal e com diagnóstico de hidropisia fetal detectada ao nascimento. Foram incluídas no estudo aquelas pacientes que tivessem o diagnóstico de hidropisia fetal confirmado por ultra-sonografia obstétrica com pelo menos dois critérios: anasarca, polidramnia ou edema em duas cavidades serosas, ou com diagnóstico clínico de hidropisia fetal ao nascimento. Duas pacientes foram excluídas do estudo por apresentarem dados incompletos no prontuário e com hidropisia fetal não confirmada, respectivamente.

Exames complementares como sorologia ou pesquisa de parvovírus B19 em líquidos fetais ou maternos, assim como cariotipagem e procedimentos invasivos como amniocentese, cordocentese e transfusão intra-uterina, foram realizadas segundo solicitação do médico assistente e não estavam incluídos como exames de rotina. A rotina sorológica para todas as gestantes atendidas no Instituto Fernandes Figueira inclui os seguintes exames: sorologia para toxoplasmose, citomegalovírus, rubéola, HIV, hepatite B e VDRL.

Foram analisadas as seguintes variáveis referentes ao pré-natal: idade materna, número de gestações prévias, número de abortos e de filhos, número de consultas pré-natais, número de exames de ultra-sonografia alterados, alterações encontradas nos exames de ultra-sonografia, procedimentos invasivos realizados durante a gestação (amniocentese, cordocentese, transfusão fetal, punção de cavidades fetais) e idade gestacional de desfecho (aborto, morte intra-útero ou nascimento). Também foram estudadas variáveis referentes ao período perinatal, como sexo fetal, escore de Apgar no primeiro e quinto minuto, via de parto, volume de líquido amniótico mensurado pelo médico assistente ao nascimento, exame histológico da placenta pelo método da hematoxilina-eosina e de necrópsia quando realizados e desfecho fetal (aborto, morte intra-útero, nascido vivo, morte neonatal, morte após o primeiro mês de vida e alta).

Os casos foram separados em dois grupos, conforme diagnóstico do médico assistente: hidropisia fetal imune (grupo imune - GI) e hidropisia fetal não imune (grupo não imune - GNI), e comparados quanto às variáveis supracitadas. Os dados coletados foram armazenados no banco de análises do Epi-Info 6.0 (CDC, Atlanta),

sendo utilizado o teste χ^2 para comparar proporções, o intervalo de confiança de 95% de proporção simples e considerado como de significância estatística um valor de $p < 0,05$. O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do IFF.

Resultados

A frequência de hidropsia fetal na população estudada compreendendo o intervalo de tempo entre 1992 e 1997 foi de 1/475 nascidos vivos e de 1/96 no período compreendido entre 1998 e 2002, totalizando frequência para o período de 10 anos de 1/157. Durante o período de estudo nasceram 12.602 crianças, não sendo detectado aumento significativo no número de nascimentos por ano, ao contrário do número de casos de hidropsia fetal, que aumentou progressivamente a partir de 1994. Foram detectados 13 casos de hidropsia fetal imune, sendo 11 destes diagnosticados após 1998, e 67 casos de hidropsia fetal não imune, sendo a maior parte (46 casos) detectados também após

1998. Os casos de hidropsia fetal imune corresponderam a 16,2% do total (GI), e os de hidropsia fetal não imune a 83,8% (GNI).

Os dados relativos às gestantes incluídas no estudo são mostrados na Tabela 1. O GI diferiu significativamente em relação à idade ($p=0,03$), número de gestações ($p < 0,001$) e paridade ($p < 0,001$). Não foi encontrada diferença significativa em relação ao número de consultas, via de parto e acompanhamento pré-natal. Apenas duas gestantes com diagnóstico de hidropsia fetal não imune não completaram o acompanhamento no IFF (uma com parto fora da unidade e uma por evasão do hospital), ao passo que no grupo com hidropsia fetal imune não houve perda de seguimento. Também foram analisados o número de exames de ultra-sonografia alterados, as alterações mais comumente encontradas no exame de ultra-sonografia e procedimentos invasivos realizados, não havendo diferença entre os dois grupos quanto ao número total destes últimos (Tabela 1). No entanto, amniocentese ($p=0,04$) e transfusão fetal ($p < 0,001$) *in utero* foram realizadas com mais frequência no grupo com hidropsia fetal imune.

Tabela 1 - Variáveis maternas, alterações encontradas na ultra-sonografia e procedimentos invasivos realizados nas pacientes com hidropsia fetal.

Variáveis maternas	Hidropsia imune GI (n = 13)	Hidropsia não imune GNI (n = 67)	Valores de p
Alterações no exame de ultra-sonografia			
Procedimentos invasivos			
Idade (anos)*	32,8 (20-42)	28,7 (18-42)	0,03
Nº de gestações*	4,4 (2-8)	2,6 (1-8)	<0,001
Paridade*	2,8 (1-7)	1,2 (0-7)	<0,001
Parto			
Normal	2/13 (15,4%)	17/67 (29,3%)	0,46
Cesárea	11/13 (84,6%)	38/67 (65,5%)	0,30
Procedimentos invasivos**			
Amniocentese	7/13 (53,8%)	9/67 (13,6%)	0,003
Cordocentese	4/13 (30,8%)	11/67 (16,7%)	0,40
Toracocentese	Não houve	Não houve	-
Punção de alívio	Não houve	6/67 (9,1%)	-
Transfusão <i>in utero</i>	7/13 (53,8%)	1/67 (1,5%)	<0,001

*Média; **valores expressos em percentagem. Mais de um ou nenhum procedimento invasivo foi realizado para uma mesma paciente. GI = grupo imune; GNI = grupo não imune.

A determinação do cariótipo foi realizada em apenas 10 fetos, todos no GNI, com apenas dois demonstrando alterações cromossômicas. Quarenta e uma pacientes de ambos os grupos (51,2%) foram investigadas quanto à infecção por parvovírus B19. Destas, em apenas 16 pacientes

(39%) foram detectados anticorpos IgG anti B19, indicando infecção passada.

Os grupos foram semelhantes quanto à idade gestacional de desfecho, peso ao nascimento, sexo e índice de Apgar no 1º e 5º minuto (Tabela 2).

Tabela 2 - Variáveis neonatais e evolução quanto à sobrevivência nos grupos imune (GI) e não imune (GNI) em pacientes com diagnóstico de hidropisia fetal.

Dados Neonatais	Hidropisia imune	Hidropisia não imune	Valor de p
	GI (n = 13)	GNI (n = 67)	
Idade gestacional de desfecho* (semanas)	33,6 (27-38)	33,1 (24-41)	0,66
Peso ao nascimento (g)	2763 (1630-3520)	2568 (390-4330)	0,45
Sexo			
Masculino	9 (69,2%)	30 (44,8%)	0,10
Feminino	3 (23,1%)	30 (44,8%)	0,14
Apgar 5 >7 pontos	53,8	43,8	0,51
Sobrevivência após o primeiro ano de idade	6/13 (46,2%)	16/67 (23,9%)	0,19
Mortalidade geral	7/13 (53,8%)	46/67 (68,6%)**	0,47
Admissão em CTI neonatal	11/13 (84,6%)	31/67 (48,4%)	0,014
Tempo de internação (dias)	14 (0-37)	6,9 (1-38)	0,19

*IG = Inclui no cálculo as pacientes com morte fetal >20 semanas intra-útero.

**Em 5 pacientes não foi possível estabelecer o desfecho.

Polidramnia foi detectada em vinte e dois casos (32,8%) no GI e em três casos (23%) no GNI. Em relação ao desfecho da gravidez houve apenas dois abortamentos, sendo ambos no grupo com hidropisia fetal não imune, não sendo encontrados casos de abortamento e natimorto no grupo com hidropisia fetal imune. A evolução quanto à sobrevivência após 1 ano foi semelhante nos GI e GNI (46,2 e 23,9%, respectivamente) (p=0,19). O exame histológico das placentas, pelo método da hematoxilina-eosina, foi realizado em todos os casos do GI e em 56 casos do GNI, sendo realizadas três autópsias no GI e vinte e duas no GNI. Em relação aos exames realizados nas placentas e de necropsia, a infecção por parvovírus B19 foi sugerida em oito casos de hidropisia fetal não imune, porém em somente três casos a infecção foi confirmada.

Dos 67 casos de hidropisia fetal não imune, foi possível estabelecer uma causa ou associação de causas em 40 (59,2%). A Tabela 3 mostra as causas de hidropisia fetal não imune e a mortalidade por causa específica. Na nossa casuística, as principais causas foram síndromes genéticas (20,8%), causas infecciosas (20,7%) e cardiopatias (7,4%). Não foi identificada uma causa para hidropisia em 40,2% do total de casos.

Discussão

Na população em geral, a ocorrência de hidropisia fetal é relativamente baixa, relatada como sendo 1/3000 nascidos vivos⁵. No entanto, em grandes centros de referência, esta incidência é maior^{3,7}, como a encontrada neste trabalho,

principalmente após 1994. A exemplo de outros estudos, houve uma proporção de 1:6 entre casos de hidropisia imune e não imune¹. Tal proporção é atribuída, em grande parte, à profilaxia da isoimunização Rh e a melhoria no atendimento pré-natal às gestantes^{1,4,9,10}.

Tabela 3 - Causas de hidropisia fetal não imune e mortalidade por causa.

Causas	n (%)	Letalidade (%)
Síndrome genética	14 (20,8)	10/14 (71,4)
Sífilis	6 (8,9)	4/6 (66,6)
Cardiopatias	5 (7,4)	5/5 (100)
Citomegalovírus	4 (5,9)	4/4 (100)
Associação de causas	4 (5,9)	1/4 (25)
Parvovírus B19*	3 (4,4)	2/3 (66,6)
Diabete	1 (1,5)	1/1 (100)
Listeriose	1 (1,5)	1/1 (100)
Malformação pulmonar	1 (1,5)	1/1 (100)
Malformação intestinal	1 (1,5)	Não houve
Idiopática	27 (40,2)	17/27 (62,9)
Total	67	

*Diagnóstico realizado por detecção de antígenos do parvovírus B19 em células de líquido amniótico.

Em relação à etiologia dos nossos casos de hidropisia fetal não imune, 20,4% foram atribuídas a causas infecciosas. Estes valores são quase três vezes superiores ao relatados na literatura por Machin⁴ e Poeschmann et al.⁷. No entanto, quando o grupo de gestantes com diagnóstico de hidropisia não imune é separado por intervalo de tempo de cinco anos (1992-1997 e 1998-2002), há

tendência à redução de casos por agentes infecciosos, representando 28 e 19% dos casos, respectivamente. Tal tendência é confirmada pelo achado de causas infecciosas em 53,4% dos casos de hidropsia fetal não imune examinados no IFF entre 1954 e 1992^{7,11}, sendo o *Treponema pallidum*, agente etiológico da sífilis, o citomegalovírus e o parvovírus B19 os três principais agentes implicados na nossa casuística.

Verificamos que ocorreu aumento no número de casos de gestantes apresentando hidropsia fetal atendidas no IFF nos últimos oito anos. Este aumento é possivelmente devido ao fato de o IFF ser um hospital de referência e que os trabalhos publicados por Garcia et al.⁸ possam ter influenciado na captação de gestantes apresentando hidropsia fetal, inclusive com aumento na frequência de casos de hidropsia em relação ao número de nascidos vivos por ano, a partir de 1994. Também verificamos aumento significativo dos casos de hidropsia fetal encaminhados para diagnóstico de infecção por parvovírus B19 até o ano 2002, sendo detectada soroprevalência, durante o período de estudo, de 39%, semelhante à encontrada por Nascimento et al.¹², em mulheres em idade fértil. Apesar de os anos de 1994 e 1999 terem sido considerados anos epidêmicos para o parvovírus B19 no Rio de Janeiro¹³, não houve aumento significativo no número de casos que pudessem ser atribuídos a esta infecção.

Os três casos de hidropsia fetal não imune causados por B19, descritos na Tabela 3, ocorreram nos anos de 1992, 1996 e 1998. Nestes casos o diagnóstico foi realizado por detecção direta de antígenos de B19 em células do líquido amniótico, sem que houvesse confirmação da infecção aguda materno-fetal por sorologia.

Da mesma forma, nos seis casos descritos anteriormente no IFF por Garcia et al.⁸, o diagnóstico foi realizado por detecção de DNA viral sem confirmação sorológica. Neste nosso estudo, a pesquisa de anticorpos anti-parvovírus foi realizada em 37 das 67 gestantes com hidropsia fetal não imune e em 4 das 13 gestantes com hidropsia fetal imune. Estudo realizado nos Estados Unidos, com utilização de PCR para detecção de DNA do parvovírus B19 em necrópsias de fetos com diagnóstico inicial de hidropsia fetal não imune de causa não identificada, revelou que o parvovírus B19 pode ser responsável por até 18% destes casos¹⁴.

Cerca de 40% dos casos de hidropsia fetal não imune não tiveram etiologia determinada em nosso estudo. Estes valores são mais elevados que os relatados na literatura em diversas séries^{5,7,15}. Isto pode ser explicado, em parte, pela baixa utili-

zação da análise do cariótipo como ferramenta diagnóstica (apenas 11% de solicitação).

Revisão de 1414 casos de hidropsia fetal publicados na década de 1980 verificou que anormalidades cardiovasculares respondem pelo maior contingente de casos⁴. Revisão semelhante de 513 casos ocorridos entre 1970 e 1986 e relatados por Poeschmann et al.⁷ encontrou resultados similares.

A hidropsia fetal ainda é, apesar dos avanços diagnósticos e terapêuticos, condição com grande letalidade^{10,16}. Em nossos casos, a letalidade (durante o período fetal, neonatal e primeiro ano de vida) encontrada foi de 65,6%, com a maioria das mortes acontecendo no primeiro mês de vida. Porém, quando houve categorização em causa imune ou não imune, esta variou entre 53,8% para hidropsia imune e 68,6% para hidropsia não imune. Estes valores são semelhantes ao encontrados por outros autores na Inglaterra e no Brasil^{11,17}.

O método utilizado para diagnóstico de hidropsia foi a ultra-sonografia obstétrica, que foi capaz de detectar pelo menos uma alteração compatível em mais de 91% dos casos. O exame é utilizado como o principal método para detecção de hidropsia durante a gestação e como marcador de evolução fetal⁵.

Houve percentual maior de realização de procedimentos invasivos no grupo com hidropsia fetal imune, sendo que tal diferença pode ser atribuída a maior necessidade de intervenção, principalmente tratamento com transfusão intra-uterina, nos fetos com hidropsia fetal imune que nos pacientes com hidropsia não imune, sendo esta síndrome caracterizada por uma heterogeneidade de causas e, portanto, tendo diferentes abordagens terapêuticas.

Machin⁴ propôs um algoritmo de investigação, acompanhamento e tratamento quando a hidropsia fetal é detectada por exame de ultrassom, permitindo aumento na identificação causal da hidropsia fetal e diminuição da letalidade.

A revisão de 80 casos de hidropsia fetal indicou que, apesar dos avanços diagnósticos e terapêuticos, permanece alta a taxa de letalidade perinatal, principalmente nos casos de hidropsia fetal não imune. O número elevado de casos de hidropsia fetal não imune classificados como não esclarecidos alerta para a necessidade de utilização mais rotineira dos exames de cariotipagem, sorológicos e técnicas de detecção de parvovírus B19, que poderão contribuir para o esclarecimento e melhor manejo de casos anteriormente classificados como idiopáticos.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Instituto Fernandes Figueira nas pessoas de Nilma Valéria Caldeira (Anatomia Patológica) e Mauro Octaviano Fonseca (Arquivo Médico) pela disponibilização dos prontuários para coleta de dados.

Referências

1. Ismail KM, Martin WL, Ghosh S, Whittle MJ, Kilby MD. Etiology and outcome of hydrops fetalis. *J Matern Fetal Med.* 2001;10(3):175-81.
2. Potter EL. Universal edema of fetus associated with erythroblastosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1943;46(1):130-4.
3. Santolaya J, Alley D, Jaffe R, Warsof SL. Antenatal classification of hydrops fetalis. *Obstet Gynecol.* 1992;79(2):256-9.
4. Machin GA. Hydrops revisited: literature review of 1,414 cases published in the 1980s. *Am J Med Genet.* 1989;34(3):366-90.
5. Hutchison AA, Drew JH, Yu VY, Williams ML, Fortune DW, Beischer NA. Nonimmunologic hydrops fetalis: a review of 61 cases. *Obstet Gynecol.* 1982;59(3):347-52.
6. Sosa ME. Nonimmune hydrops fetalis. *J Perinat Neonatal Nurs.* 1999;13(3):33-44.
7. Poeschmann RP, Verheijen HM, Van Dongen PW. Differential diagnosis and causes of nonimmunological hydrops fetalis: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 1991;46(4):223-31.
8. Garcia AG, Pegado CS, Ramos HI, Marques RL, De Cubel R, do Nascimento JP. Non-immunologic hydrops fetalis: study of 86 autopsies. *Trop Doct.* 1996;26(2):78-9.
9. Moise KJ Jr. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2002;100(3):600-11.
10. Bukowski R, Saade GR. Hydrops fetalis. *Clin Perinatol.* 2000;27(4):1007-31.
11. Cubel RCN, Garcia AGP, Pegado CS, Ramos HI, Fonseca MEF, Clewley JP, et al. Human parvovirus B19 infection and hydrops fetalis in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1996;91(2):147-51.
12. Nascimento JP, Buckley MM, Brown KE, Cohen BJ. The prevalence of antibody to human parvovirus B19 in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1990;32(1):41-5.
13. Oliveira SA, Camacho LAB, Pereira ACM, Faillace TF, Setúbal S, Nascimento JP. Clinical and epidemiological aspects of human parvovirus B19 infection in an urban area in Brazil (Niterói city area, State of Rio de Janeiro, Brazil). *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2002;97(7):965-70.
14. Jordan JA. Identification of human parvovirus B19 infection in idiopathic nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(1 Pt 1):37-42.
15. Wy CA, Sajous CH, Loberiza F, Weiss MG. Outcome of infants with a diagnosis of hydrops fetalis in the 1990s. *Am J Perinatol.* 1999;16(10):561-7.
16. McCoy MC, Katz VL, Gould N, Kuller JA. Non-immune hydrops after 20 weeks' gestation: review of 10 years' experience with suggestions for management. *Obstet Gynecol.* 1995;85(4):578-82.
17. Mascaretti RS, Falcão MC, Silva AM, Vaz FAC, Leone CR. Characterization of newborns with nonimmune hydrops fetalis admitted to a neonatal intensive care unit. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2003;58(3):125-32.