

# Embolia por líquido amniótico

## *Amniotic fluid embolism*

Bruno Carvalho Cunha de Leão<sup>1</sup>, Yerkes Pereira e Silva<sup>2</sup>

### RESUMO

A embolia por líquido amniótico (ELA) é uma entidade rara, porém associada a elevados índices de mortalidade para o binômio materno-fetal e também à morbidade devido às sequelas neurológicas de longo prazo. Em relação à mortalidade, ela vem decrescendo nos últimos inquéritos, porém ainda permanece entre as causas mais importantes de morte materna no mundo. A síndrome parece ser mais incidente do que tem sido publicada, porém somente são catalogados casos clinicamente exuberantes. No Brasil, o sub-registro das declarações de óbito dificulta ainda mais o real monitoramento dessa complicação. Algumas revisões já foram escritas sobre o tema e em todas a dúvida quanto à etiopatogenia dessa entidade permanece no centro da discussão. A ELA apresenta, ainda, fisiopatologia complexa que conduz a: hipertensão pulmonar, falência cardíaca e coagulação intravascular disseminada. O diagnóstico é clínico e, sobretudo, de exclusão, não havendo até o momento nenhum método isolado capaz de confirmar a embolia por líquido amniótico. A conduta mediante a suspeita é a instituição precoce e eficaz de medidas de suporte a vida e, como em mais de 60% dos casos o feto está intraútero, sua extração imediata deve ser realizada, se houver maturidade pulmonar para tal. Amplia-se aqui a discussão sobre uma hipótese: a dramaticidade dos casos estaria relacionada não propriamente ao fenômeno embólico, mas sim às alterações humorais provocadas por fatores contaminantes, como a presença de mecônio no conteúdo embolizado.

**Palavras-chave:** Embolia do Líquido Amniótico; Mortalidade Materna; Hipertensão Pulmonar; Insuficiência Cardíaca; Coagulação Intravascular Disseminada.

### ABSTRACT

*Amniotic Fluid Embolism (AFE) is rare, but associated with high mortality and as well morbidity rates for the binomial maternal-fetal, due to long-term neurological sequels. Although mortality due to Amniotic Fluid Embolism has decreased in recent surveys, it still remains among the most important causes of maternal death in the world. The syndrome seems to have a higher incidence than has been published because only the most exuberant clinical cases are reported. In Brazil, the underregistration of death declaration, hampers further the real monitoring of complications. Several revisions were written on the topic but the pathogenesis of the syndrome remains unclear. The AFE has still complex pathophysiology that leads to pulmonary hypertension, heart failure and disseminated intravascular coagulation. The diagnosis is based on clinical signs and symptoms after excluding other possibilities, because there is still not any laboratory or imaging method able to confirm the Amniotic fluid embolism. After initial suspicion, the treatment should be the institution of early and effective life supportive actions. In more than 60% of the cases, at the time of diagnosis, the fetus is still in maternal uterus, and its extraction must be done immediately, as long as allowed considering lung maturity. In this revision, we would like to make other considerations discussing the hypothesis that the great majority of the most severe cases are not only related to embolic phenomena, but to also humoral*

<sup>1</sup> Anestesiologista. Título Superior de Anestesiologia pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia (TSA - SBA); Anestesiologista do Hospital Life Center

<sup>2</sup> Médico Pediatra, Mestre e Doutor em Pediatria pela Universidade Federal de Minas Gerais, Professor do Departamento de Pediatria da UFMG; Médico Anestesiologista do Hospital Life Center; Anestesiologista da ONG - Operation Smile

Endereço para correspondência:  
Bruno Carvalho Cunha de Leão  
Av. do Contorno, 4747/19  
B: Serra  
Belo Horizonte, MG  
CEP: 30110-090  
E-mail: drbrunoleao@yahoo.com.br

*changes caused by contaminant factors, such as the presence of meconium in embolized content.*

*Key words: Embolism, Amniotic Fluid; Maternal Mortality; Hypertension, Pulmonary; Heart Failure; Disseminated Intravascular Coagulation.*

## INTRODUÇÃO

### Cenário

*Maria, 33 anos, multigesta, 38ª semana gestacional, é admitida em trabalho de parto. Após anestesia espinal e extração de feto saudável, a alegria materna e de seu cônjuge presente na sala se concretiza. Após alguns minutos ao clampeamento do cordão, a paciente se queixa de dificuldade respiratória. Ela se agita! Taquicardia e queda da oximetria estão presentes. O anestesista realiza medida da pressão arterial e constata importante colapso circulatório; nesse momento, a paciente apresenta diminuição do nível de consciência. Medidas ressuscitativas são iniciadas e, aflito, o cônjuge é retirado da sala. Apreensivo, questiona o obstetra: o que está acontecendo?*

Desde o início do século passado, relatos como este são publicados em diversas revistas médicas em todo o mundo. Apesar de rara, a embolia por líquido amniótico (ELA) é um evento catastrófico, associada a altos índices de mortalidade para o binômio materno-fetal e morbidade, em decorrência, principalmente, das sequelas neurológicas de longo prazo.

É considerada uma causa comum de morte materna nos abortos, no parto, no pós-parto imediato e também no puerpério. Em função da raridade do quadro e complexa fisiopatologia, a maioria dos anestesistas apresenta dificuldades quanto ao diagnóstico e conduta diante da suspeita de embolia amniótica. Visando contribuir para o entendimento acerca dessa grave entidade é que se justifica a presente revisão.

## PERSPECTIVA HISTÓRICA

Em 1926, Ricardo Meyer, chefe do Laboratório de Patologia da Faculdade de Medicina de São Paulo, relatou um caso de hipotensão, dispneia e

parada cardiocirculatória em uma múltipara de 21 anos. A indagação de uma possível embolia por líquido amniótico surgiu em virtude do achado *post mortem* de inúmeras células fetais na circulação sanguínea materna.<sup>1</sup> Porém, somente em 1942 é que Lushbaugh e Steiner<sup>2</sup>, dois patologistas da Universidade de Chicago, delineararam solidamente a entidade com uma série de oito casos bem documentados cujas parturientes tiveram choque inexplicável durante ou logo após o parto e nas quais a autópsia confirmou a presença de células fetais e mecônio na circulação pulmonar. Assim, concluiu-se que os conteúdos sólidos de líquido amniótico se tornam êmbolos ao penetrar na circulação materna através das veias uterinas.

A partir dos relatos de Lushbaugh e Steiner<sup>2</sup>, diversas teorias foram traçadas. Uma vez na circulação, esse material estranho desencadeia uma “reação sistêmica grave”, à semelhança de uma reação alérgica. Outra teoria é de que a hiperestimulação uterina facilita a quebra da barreira sanguínea materno-fetal, propiciando a embolização do líquido amniótico. Em 1969, Levam e Raz descreveram 14 casos de morte materna em que havia células epiteliais fetais na circulação pulmonar, rins, fígado e encéfalo.<sup>3</sup> Em 1979, Morgan<sup>4</sup> revisou 272 casos e observou que a ELA esteve associada à hiperestimulação e à hipertonia uterina em 28% dos casos e com o uso de ocitocina em apenas 22%. Tal estudo enfraqueceu a teoria da hipertonia uterina como facilitador da embolia.<sup>4</sup>

Os estudos mais recentes foram conduzidos por Clark *et al.*<sup>6</sup>, visando compreender melhor a ELA. Clark e seus colegas da Universidade de Medicina de Utah criaram, em 1988, um banco de dados nacional visando ao registro dessa complicação obstétrica. Além disto, procederam a uma série de experimentos em animais e seres humanos. Foi a partir das investigações desse grupo que a etiopatogenia da ELA começou a ser questionada. Observaram que em um elevado número de ocorrências de ELA não havia elementos fetais e concluíram que a embolização de vasos pulmonares por conteúdo sólido do líquido amniótico poderia contribuir e agravar a síndrome, mas não deveria ser a base patogênica desse fenômeno. Curiosamente, verificaram também que 41% das mulheres de seu banco de dados informaram alguma história de atopia. Tais achados, somados à similaridade, do ponto de vista clínico, do quadro de choque ana-

filático que viera sustentar uma base imunológica para a ELA, levou a entidade a ser denominada, na ocasião, de síndrome anafilactoide da gestação.<sup>5,6</sup>

## DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

A embolia significativa por líquido amniótico é rara, a incidência global varia de 1:8.000 a 1:80.000 partos. Essa grande variação se dá em função da dificuldade de se confirmar clinicamente o diagnóstico e de que mais precisão somente é possível mediante autópsia.<sup>7</sup>

Já em relação à morbimortalidade, não existe dúvidas. A ELA sempre esteve associada a elevados índices de mortalidade maternidade e morbidade. Aproximadamente 30 a 50% das pacientes morrem no momento da embolia e outra metade posteriormente. Nas sobreviventes, as sequelas neurológicas podem atingir até 80%.<sup>8</sup>

Clark *et al.*<sup>6</sup> registraram 69 casos entre 1983 e 1993, com mortalidade materna de 61%, sendo que das sobreviventes apenas 15% permaneceram sem sequelas neurológicas. O mesmo observador obteve taxas de sobrevida neonatal de 79%, entretanto, somente 50% destes sobreviveram sem comprometimento neurológico. Gilbert *et al.*<sup>7</sup> conduziram um estudo retrospectivo em banco de dados de 328 maternidades no estado da Califórnia. Foram catalogados 53 casos de ELA ocorridos em 1994 e 1995, obtendo incidência bem menor do que as sugeridas anteriormente (1:20.646). O coeficiente de mortalidade materna foi de 26,4%.<sup>7</sup>

A ELA sempre esteve entre as mais importantes causas de mortalidade materna no mundo. Em inquérito norte-americano (1974-1978), esteve junto à doença hipertensiva da gravidez como a principal causa de morte materna. O Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia traçou o perfil de mortalidade materna nos EUA para o período de 1991 a 1997 e a ELA esteve entre as cinco primeiras causas. Nos EUA e Austrália, é responsável por 7,5 a 10% das mortes maternas. Na França e no Reino Unido, o embolismo de líquido amniótico é considerado a terceira e a quinta causa mais frequente, respectivamente, de morte materna. Em Singapura, estudos de necropsia salientaram a ELA como responsável por 30% das mortes maternas diretas.<sup>11</sup> Inquéritos mais recentes mostram que, apesar de alta, a mortalidade vem decrescen-

do, com taxa de 30% na Austrália e 16% no Reino Unido.<sup>7,9-13</sup> Derek sugere que tal fato se deva provavelmente à melhoria e precocidade dos cuidados intensivos e também ao diagnóstico de casos mais leves, antes não catalogados.<sup>11</sup>

Em termos globais, para a atualidade a mortalidade materna está entre 11,2 por 100.000 nascimentos na França; 5,5 na Finlândia; 7,0 no Reino Unido; 7,1 na Alemanha e 14,5 na Hungria.

A última revisão epidemiológica sobre a ELA foi publicada em 2008 por Stein *et al.*<sup>14</sup>, que analisaram o banco de dados nacional americano com mais de 500 hospitais incluídos e catalogaram 12.000 casos em mais de 112 milhões de partos (10,7/ 100.000 partos). Quanto aos resultados, observou-se maior incidência em partos cesarianos (22:100.000 x parto normal 8/100.000) e em mulheres entre 30-39 anos (17/100.000). Em relação aos partos cesarianos, pode ocorrer o fenômeno de causalidade reversa, ou seja, a maior incidência de cesariana seria de cirurgias de urgência em virtude das manifestações da ELA.<sup>14</sup>

No Brasil, dois fatores dificultam o real monitoramento dos níveis de mortalidade materna: a subinformação e o sub-registro das declarações de óbito.<sup>15</sup> Assim, não se dispõe de estatística confiável de ELA. Levantamento sobre a mortalidade materna, baseado em dados do censo demográfico de 1980, relatou que as embolias pulmonares obstétricas aparecem em oitavo lugar, com 3,57% dos óbitos maternos. Uma vez, porém, que os autores desse estudo optaram por agrupar todas as causas de embolia (aérea, tromboembólica, líquido amniótico, etc.), a verdadeira contribuição da ELA nessa percentagem não pôde ser conhecida.<sup>16</sup>

Estudo retrospectivo em um hospital terciário do Rio Grande do Sul analisou as mortes relacionadas à gestação e puerpério durante 19 anos. Entre os 81 óbitos catalogados em 63.000 nascidos vivos, apenas um foi em decorrência de ELA.<sup>17</sup> Pesquisadores da Universidade de São Paulo avaliaram a mortalidade materna em 26 capitais brasileiras, encontrando 239 mortes em 54.300 nascidos vivos. Novamente a ELA esteve diluída nos grupos maiores e inespecíficos como doenças do aparelho circulatório complicando a gravidez e outras doenças complicando a gravidez, parto e puerpério, de forma que sua participação nesses domínios se torna imensurável.<sup>18</sup>

Relevante questionar por que nos países desenvolvidos a ELA aparece sempre entre as 10 primeiras causas de mortalidade materna e nas estatísticas nacionais não é citada ou apenas agregada a grupos maiores inespecíficos. Segundo Andrade *et al.*<sup>19</sup>, no Brasil o embolismo é pouco diagnosticado, provavelmente pelo baixo índice de necropsias no país.

As estatísticas de ELA são constituídas por eventos de desfecho crítico ou fatal. Estudiosos do tema acreditam que diversos casos dessa síndrome, por serem mais brandos e até terem resolução espontânea, não são catalogados, contribuindo para subnotificação e aumento da mortalidade por essa entidade.

## FATORES DE RISCO

Dos mais de 300 casos relatados na literatura, cerca de 70% ocorreram durante o trabalho de parto e somente 10% após o parto vaginal. Cirurgia cesariana aparece em 19% dos casos. Uma minoria dos eventos já foi descrita em outras ocasiões, como aminiocentese, trauma, curetagem uterina e até durante o abortamento.<sup>6,20-23</sup>

Zagelidou *et al.*<sup>24</sup> descrevem como fatores de risco: multiparidade, presença de mecônio, laceração cervical, feto morto, hipertonia uterina, rotura uterina, corioamnionite, macrosomia (mãe diabética), feto do sexo masculino, história materna de alergia (41%), polidrâmnio e placenta acreta. No entanto, não foi observada correlação com trabalho de parto prolongado e idade materna avançada. A utilização de ocitocina permanece controversa.<sup>24</sup>

A hiperestimulação uterina persistiu por décadas como o principal fator predisponente, baseando-se no fato de que a hipertonia facilita o surgimento dos focos de entrada do líquido amniótico na circulação materna. Essa teoria foi questionada pelos estudos de Clark *et al.*<sup>6</sup> ao demonstrarem que, embora a barreira entre a circulação sanguínea materna e fetal pudesse ser quebrada, o aumento na frequência ou duração da contração uterina viria a diminuir o tempo de fluxo sanguíneo, tornando menos provável a transferência líquida entre essa interface. Esse grupo postulou que a hipertonia uterina, encontrada na maioria dos quadros de ELA, seria, na verdade, uma consequência da instabilidade hemodinâmica e consequente hipóxia uterina, e não um fator desencadeante da síndrome.<sup>6</sup>

Particularmente intrigante é o fato de que a ELA parece ser significativamente mais comum em gestantes cujos fetos são masculinos. A possível isoimunização destas fortalece a hipótese da reação anafilática na patogênese da doença.<sup>6</sup>

## ETIOPATOGENIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Conteúdos sólidos de líquido amniótico, mecônio, descamação epitelial, mucina, tecido amorfo, lipídios, pigmentos biliares e lanugem entram na circulação materna, quer através dos sinusoides venosos da circulação uteroplacentária, quer pelas veias endocervicais. Ao se alojar sobre as arteríolas pulmonares, esse material não só obstrui o fluxo sanguíneo, como propicia algum grau de vasoconstricção pulmonar reflexa, levando a um quadro de cor pulmonale agudo.<sup>25</sup>

Embora essa antiga explicação possa ser lógica por se tratar de uma entidade embólica, já há algum tempo as pesquisas sobre a etiopatogenia da ELA se concentram em fatores imunológicos. Clark *et al.*<sup>6</sup> sugeriram que até mesmo pequena quantidade de líquido amniótico na circulação sanguínea resulta na liberação de vários mediadores endógenos (histamina, bradicinina, citocinas, prostaglandinas, leucotrienos e tromboxano), ocasionando quadro de vasoconstricção pulmonar e choque distributivo muito semelhante ao observado nos choques anafilático e séptico.<sup>6</sup>

Mais recentemente, a endotelina, peptídeo presente no líquido amniótico, tem chamado a atenção dos pesquisadores e postula-se que esse mediador possa ser o principal responsável pela fase aguda da ELA.<sup>26</sup> A endotelina, mais especificamente a ET-1, atua no desenvolvimento das células mesenquimais placentárias e no controle do fluxo sanguíneo placentário. Sua anormal elevação no líquido amniótico comumente está associada à presença de mecônio.<sup>27</sup> Os receptores para endotelina se concentram na musculatura lisa vascular, com mais densidade nas correntes pulmonar e coronariana, assim como no músculo cardíaco, endotélio e córtex da suprarenal. De acordo com a localização dos receptores, a ET faz a mediação dos diversos efeitos deletérios e clinicamente relevantes que influenciam decisivamente a gênese da hipertensão arterial pulmonar e da insuficiência cardíaca. Em altas concentrações levará à vaso-

constrição pulmonar e coronária via receptor ETA e vasodilatação sistêmica via receptor ETB presente no endotélio vascular.<sup>26,28-33</sup>

Após experimento com infusão de líquido amniótico em coronárias de ratos, Richards *et al.*<sup>34</sup> observaram que o líquido amniótico, de forma dose-dependente, é capaz de deprimir a função miocárdica, sugerindo que a falência cardíaca observada na ELA pode ser explicada pela diminuição do fluxo sanguíneo coronariano, provavelmente pela intensa ação constritora da endotelina nessa circulação.<sup>34</sup> O mecanismo do choque da ELA é tipicamente cardiogênico, porém, naquelas que sobrevivem às fases iniciais, verifica-se o desenvolvimento de um choque tipicamente distributivo. O componente hemorrágico pode estar presente em qualquer fase da doença.<sup>33</sup>

Lee *et al.*<sup>28</sup> demonstraram, em um experimento *in vitro*, que o líquido amniótico é capaz de aumentar substancialmente a produção de leucotrienos pelos leucócitos sanguíneos e pulmonares. A elevação desse mediador durante a ELA pode explicar em parte as manifestações clínicas da síndrome, assim como sua similaridade com a reação anafilática.<sup>28</sup>

Amplo questionamento sobre a proposta de uma síndrome anafilactoide da gestação se deve ao fato de que a maioria das gestantes apresenta componentes do líquido amniótico na circulação sem apresentar quaisquer manifestações. A utilização de líquido amniótico heterólogo em modelos animais na ausência de gestação não tem produzido resultados confiáveis, e por vezes são contraditórios.

Hankins *et al.*<sup>29</sup>, em experimento com modelo animal, compararam a infusão de líquido amniótico homólogo sob as formas: puro, filtrado e com mecônio. Observou-se que a depressão cardiovascular, assim como o edema pulmonar, era significativamente maior no grupo do líquido amniótico contaminado com mecônio.<sup>29</sup> Tais resultados sugerem que a etiopatogenia da ELA, ou a gravidade desta, possa estar relacionada à constatação ou não de excrementos fetais no líquido amniótico. Isto também justifica a similaridade clínica da ELA com a sepsse.

Pode-se dividir clinicamente a ELA em duas fases. A primeira fase, dita aguda, é precedida por sintomas inespecíficos como: mal-estar, calafrios, angústia, náuseas, dor torácica, tosse seca; mas em

pouco tempo se manifesta hipóxia e hipotensão acentuadas. Embora estas duas manifestações se destaquem em um cenário crítico de ELA, amplo espectro de sinais e sintomas pode cortejar o quadro.

De acordo com o registro nacional americano, entre os achados mais frequentes estão: hipotensão e sofrimento fetal agudo (100%), edema pulmonar ou SARA (93%), parada cardiopulmonar (87%) e cianose e coagulopatia (83%). Ainda se encontraram: dispneia (49%), convulsão (48%), atonia (23%), broncoespasmo (15%), hipertensão transitória (11%), tosse e cefaleia (7%) e dor torácica (2%). Vale ressaltar que em alguns casos a paciente não pôde ser avaliada para alguns desses porque houve óbito.<sup>6</sup>

O colapso circulatório ocorre em função da hipertensão pulmonar e insuficiência ventricular direita; a hipoxemia pelo aumento do espaço morto que se segue à exposição inicial ao líquido amniótico.<sup>30</sup> Essa fase dura cerca de 30 minutos e é tão crítica que apenas 50% das parturientes sobrevivem e, destas, muitas terão sequelas neurológicas.<sup>31</sup> Nas sobreviventes, desenvolvem-se progressivamente falência cardíaca esquerda e edema agudo pulmonar, caracterizando-se a segunda fase da doença.<sup>32</sup>

Os índices hemodinâmicos mais comumente encontrados nos relatos e experimentos são: aumentos variáveis nas pressões de enchimento e na pressão de artéria pulmonar, queda do índice cardíaco e, conseqüentemente, da oferta de oxigênio.<sup>29</sup>

Além da falência ventricular esquerda e da angústia respiratória, 40 a 80% dos pacientes que experimentam essa segunda fase desenvolveram coagulação intravascular disseminada (CIVD) nas próximas quatro horas. A CIVD ocorre em função de um estado de hiperfibrinólise secundária à liberação ou exacerbada exposição ao fator tecidual. Não está esclarecido como o líquido amniótico desencadeia essa coagulopatia. Acredita-se que ele seja rico em tromboplastina ou que tenha a propriedade de ativar diretamente o fator X.<sup>33-39</sup> Como resultado, a coagulação é exacerbada a ponto de levar à formação de fibrina vários pontos da microvasculatura, consumindo plaquetas (trombocitopenia), fatores da coagulação (coagulopatia), destruindo hemácias (anemia hemolítica microangiopática) e obstruindo pequenos vasos (gangrena periférica). O consumo de fatores da coagulação e de plaquetas não consegue ser compensado pelo

aumento da produção hepática e medular e, assim, tem-se um distúrbio geral na hemostasia comumente agravando o sangramento. Em conjunto com a hemorragia, esses pacientes apresentam microtrombose difusa, levando à insuficiência renal aguda, disfunção hepática, depressão do sensório e gangrena de dígitos.

Alguns casos de ELA se manifestam tardiamente, após o parto. Courtney *et al.*<sup>40</sup> salientaram que, após cesariana, o líquido amniótico fica estático nas veias uterinas e, posteriormente, alcança a circulação materna.<sup>40</sup> Margaron<sup>41</sup> realçou que o retorno do tônus simpático e da mobilidade mediantemente a recuperação da anestesia regional contribuiu para a liberação tardia do líquido amniótico.<sup>41</sup>

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da ELA é clínico e, sobretudo, de exclusão.<sup>42</sup> Importante enfatizar que, como não existe conduta específica para essa complicação, mais importante do que tentar estabelecer seu diagnóstico é iniciar imediatamente o suporte à vida e excluir causas mais comuns de colapso circulatório (sepse, tromboembolismo pulmonar, infarto do miocárdio, descompensação de cardiopatia prévia, eclampsia), causas anestésicas (como intoxicação por anestésicos locais e anafilaxia) e também causas de choque hemorrágico (atonia uterina, ruptura uterina e descolamento prematuro de placenta - DPP).<sup>30</sup>

O sangramento uterino durante o trabalho de parto sempre conduz ao diagnóstico diferencial das hemorragias da segunda metade da gravidez. A ELA pode se assemelhar ao DPP pela existência de hipertonia uterina e contexto materno-fetal crítico passível de complicações, como choque, CIVD e cor pulmonale agudo. Todavia, mediante o quadro de dor abdominal forte e persistente, o diagnóstico de DPP deve ser prioritariamente considerado em função de sua preponderante incidência (0,5 a 1,5% das gravidezes e mais de 30% das hemorragias do terceiro trimestre).

Na revisão de Clarck *et al.*<sup>6</sup>, a análise *post mortem* revelou que em seis dos 46 casos documentados de ELA havia DPP. Acredita-se que a coexistência dessas entidades não seja coincidência, mas sim que elas compartilhem substrato fisiopatológico comum, uma vez que o descolamento placentário

oferece oportunidade para intensa exposição da circulação materna ao líquido amniótico.<sup>6,36,38</sup>

Diversos autores já tentaram estabelecer algum marcador visando confirmar a ELA, contudo, a despeito dos esforços empenhados, pouco se evoluiu neste aspecto. Na década de 70, a constatação de células fetais em amostra coletada através de um cateter de artéria pulmonar foi precipitadamente considerada patognomônica da doença. Porém, estudos subsequentes descreveram o mesmo achado em uma série de parturientes hígidas.<sup>28,43-47</sup>

Tramoni *et al.* descreveram um caso de ELA no qual o diagnóstico foi apoiado pela existência de escamas fetais em lavado broncopulmonar.<sup>36</sup>

Em 2001, Farrar e Gherman<sup>48</sup> encontraram elevação da triptase (conhecido marcador para anafilaxia) em uma paciente com diagnóstico de ELA, contudo, no mesmo ano, Benson *et al.*<sup>49</sup> ressaltaram níveis normais de triptase sérica e histamina urinária em sete mulheres com ELA. Nesse mesmo estudo, observaram elevação dos níveis de antígeno fetal e grave depressão dos níveis de complemento em todas as pacientes.<sup>49</sup>

Kobayashi *et al.* demonstraram que o anticorpo monoclonal TKH-2, elemento característico do mecônio e líquido amniótico, pode ser encontrado por radioimunoensaio na circulação materna de mulheres com ELA. Os autores enfatizam que esse teste pode se mostrar um método simples, sensível e indireto para o diagnóstico de ELA, no entanto, mais estudos são necessários para determinar a sua utilidade prática.<sup>50</sup>

O *zinc coproporphyrin*, conhecido marcador bioquímico da presença de mecônio no líquido amniótico, foi também encontrado em pacientes com suspeita de ELA, passando também a ser recomendado como método diagnóstico.<sup>51</sup>

Em relação à CIVD aguda, os critérios que definem o diagnóstico são: hipofibrinogenemia (fibrinogênio < 70-100 mg/dL), aumento dos produtos de degradação da fibrina (PDF > 40 µg/mL), alargamento do PTTa, do TP e do TT, além, é claro, de trombocitopenia. Anemia hemolítica com esquizócitos pode estar presente. De todos os fatores, o mais depletado é o fibrinogênio (fator I), que pode chegar a valores indetectáveis. Entre os PDFs, o D-dímero tem significado especial, pois só é liberado pela degradação direta dos polímeros de fibrina, e não dos monômeros ou do fibrinogênio. Ou seja, aparece quando a fibrinólise é resultado da forma-

ção prévia de trombos. Na fibrinólise primária, os PDFs estão elevados, mas o D-dímero está normal.

O PTTa e o TP podem estar normais em até 50% dos casos, já os PDFs e o D-Dímero estão elevados em 85 a 100% dos casos. Entretanto, esses dois marcadores podem estar elevados em pós-operatório e até pós-parto normal. Logo, não podem isoladamente caracterizar a CIVD.<sup>50,52,53</sup>

Na ausência de testes diagnósticos, Benson propôs critérios diagnósticos para a ELA, dando ênfase à presença de um colapso circulatório que acontece durante a gravidez ou até 48 horas após o parto associado à taquicardia persistente (por mais de quatro horas), na ausência de outras condições que justifiquem o quadro.<sup>49</sup>

Na atualidade, a associação de quadro clínico pertinente a achados de autópsia compatíveis dão suporte ao diagnóstico de ELA. Os achados são: edema e hemorragia alveolar associados a escamas fetais, gordura e mucina obstruindo arteríolas com menos de 1 mm de diâmetro.<sup>8</sup> Entretanto, revisão publicada pela Sociedade de Medicina-Legal romena considera que as células fetais não só são tecnicamente difíceis de serem isoladas como também de serem diferenciadas de células maternas.<sup>52</sup>

## CONDUTA

Não existe tratamento específico para a ELA. Baseado em suas semelhanças com uma reação alérgica, alguns autores sugeriram a administração de corticoides, anti-histamínicos H1 e H2; mas não existe qualquer benefício comprovado.<sup>54</sup> A conduta mais pertinente mediante uma suspeita de ELA é a instituição precoce e eficaz de medidas de suporte do aparelho cardiovascular e respiratório. Como em mais de 60% dos casos o feto está intraútero, a extração imediata deve se realizada, se houver maturidade pulmonar.

Considerando que tanto na primeira como na segunda fases clínicas a falência cardíaca está presente, muitos autores entendem que drogas inotrópicas devam fazer parte do suporte hemodinâmico. Há relatos em que se utilizaram a dopamina e a epinefrina, em função de sua ação beta-adrenérgica.<sup>55</sup>

William *et al.*<sup>30</sup> descreveram o tratamento do choque associado à ELA como uma árdua tarefa, uma vez que a fisiopatologia deste envolve múlti-

plos componentes, a saber: falência ventricular direita secundária à hipertensão pulmonar, falência ventricular esquerda, possível comprometimento do fluxo sanguíneo coronariano, além do variável comprometimento da resistência vascular periférica. Segundo esses autores, o frequente fracasso na tentativa de oferecer suporte hemodinâmico nas primeiras fases da ELA se deve ao maior ou menor grau de hipertensão arterial pulmonar.<sup>30</sup>

Baseando-se na bem-sucedida utilização do óxido nítrico em outros tipos de embolia pulmonar, Tanus-Santos e Moreno<sup>56</sup> salientaram benefício na utilização desse agente no tratamento da hipertensão pulmonar por ELA.<sup>57</sup> Van Heerden<sup>58</sup> relata o tratamento de uma paciente com ELA com prostaciclina em aerossol, corrigindo a hipoxemia grave secundária à embolia; este agente apresenta efeito vasodilatador pulmonar seletivo, sem que ocorra a hipotensão desencadeada pelos vasodilatadores sistêmicos.

Outras condutas intervencionistas foram relatadas isoladamente. Stanten *et al.*<sup>59</sup> optaram pela instituição de circulação extracorpórea em um caso grave de ELA refratário às medidas iniciais. Em relato não menos grave, Hsieh *et al.* instituíram contrapulsão com balão intra-aórtico devido à insuficiência ventricular esquerda refratária.<sup>60</sup>

A plasmaferese, assim como a hemodiafiltração contínua, já foi utilizada em casos de ELA, não como técnica de reanimação, mas para remoção de citocinas responsáveis pela falência múltipla de órgãos, limitando, assim, a morbidade das sobreviventes.<sup>61</sup>

## Conduta na CIVD

Em 1953, Reid e Weiner<sup>62</sup> recomendaram a administração de 50 a 70 mg de heparina endovenosa, visando neutralizar os efeitos do líquido amniótico sobre o sistema de coagulação. Segundo eles, é improvável que tal dosagem produza alguma alteração no componente trombínico do mecanismo de coagulação. Se o sangue não coagular após heparinização, inicia-se a transfusão de hemoderivados. À luz das evidências atuais, o benefício do uso da heparina em baixas doses não foi comprovado na CIVD aguda, talvez a depleção da antitrombina III justifique a ineficácia dessa abordagem. A heparinização somente é indicada

na CIVD crônica para tratar os eventos macrotrombóticos. Os antifibrinolíticos são contraindicados em qualquer forma de CIVD, pois podem agravar a microtrombose.<sup>63</sup>

O sangramento deve ser abordado com a reposição de plaquetas (se contagem <50.000/mm<sup>3</sup>), plasma fresco congelado (PFC) e crioprecipitado, este último visando manter os níveis plasmáticos de fibrinogênio acima de 100 mg/dL. Além de fibrinogênio, o crioprecipitado também é rico em fibronectina, FcVIII, FcXIII e FvWB. Rodgers correlaciona o sucesso no tratamento de seis casos CIVD-ELA à administração de crioprecipitado. Segundo alguns trabalhos, o benefício se deve muito mais à reposição de fibronectina do que do fibrinogênio. Essa glicoproteína, que tem seus níveis diminuídos na ELA, presta importante ajuda ao sistema retículo endotelial na filtração de antígenos e toxinas.<sup>31,55</sup> Conforme recente protocolo, os hemoderivados: hemácias, PFC e plaquetas devem ser ofertados, respectivamente, na proporção de 6:4:1, assemelhando-se à composição sanguínea.<sup>64</sup> Novos estudos sugerem a utilização do fator 7 recombinante na CIVD. Recentemente, foi relatado um caso de ELA com grave hemorragia, no qual esse fator foi utilizado com sucesso.<sup>65,66</sup>

## CONCLUSÃO

Diversas revisões já foram escritas sobre a ELA e em todas elas a dúvida quanto à etiopatogenia desta entidade permanece no centro da discussão. Porém, é interessante enfatizarem-se alguns aspectos: os casos catalogados são, em sua maioria, de súbito colapso cardiovascular em que se excluíram outros diagnósticos. Em função da raridade, os critérios diagnósticos para registro em países como Estados Unidos e Inglaterra são bastante estritos, o que provavelmente orientou a seleção de um subgrupo de mais gravidade.<sup>6,7,67</sup>

Vários autores acreditam que a embolização de líquido amniótico seja bem mais frequente do que a documentada, uma vez que seus componentes podem ser habitualmente encontrados em parturientes hípidas. Clark *et al.*<sup>6</sup> também concordam que a existência de escamas fetais, seja em cateter de artéria pulmonar, seja em autópsias, não é sensível nem específico para o diagnóstico de ELA. Então, qual seria a real incidência de ELA? O que justificaria a ELA ser clinicamente evidente ou não?

Obviamente, tratando-se de uma doença embólica, o fator quantitativo sempre teve relevância na etiopatogenia, seja pelo componente mecânico obstrutivo ou pela maior liberação de mediadores. Entre 1941 e 1993, foram realizados 16 experimentos com infusão de líquido amniótico nos mais diversos animais, porém estes foram pouco conclusivos por não conseguirem reproduzir o mesmo cenário crítico descrito nos relatos e produzirem resultados não extrapoláveis para os seres humanos.<sup>20</sup> Um dos mais bem conduzidos desses estudos foi o de Rogers *et al.*<sup>31</sup>, com ovelhas, em circulação extracorpórea, com líquido amniótico autólogo infundido em grande quantidade (100 mL/Kg) na circulação sistêmica e também no circuito pulmonar isoladamente. O líquido amniótico era rigorosamente filtrado para remover possível presença de mecônio. Os resultados foram surpreendentes ao não mostrarem mudanças na função cardíaca e na pressão de artéria pulmonar mediante infusão sistêmica. Entretanto, moderada queda da resistência vascular periférica foi verificada. Elevação da resistência vascular pulmonar somente foi constatada quando o líquido amniótico era infundido diretamente sobre a vasculatura pulmonar. Outro aspecto interessante foi que os efeitos hemodinâmicos eram transitórios, retornando aos valores normais poucos minutos após interrupção da infusão.<sup>31</sup>

Vê-se com muita restrição e pouca validade externa a infusão do líquido amniótico em circuitos vasculares isolados, como já executado em diversos trabalhos.<sup>31,34</sup> Embora tais experimentos possam ser úteis na caracterização das propriedades de determinada substância, eles não reproduzem sistemas biológicos reais, uma vez que anulam componentes fundamentais da cinética de concentração, como distribuição e metabolização.

Considera-se bastante plausível a ideia de que o líquido amniótico, normalmente estéril, quando exposto a fatores contaminantes (amniorrexe prematura, feto morto ou mecônio) sofra progressivas alterações, mais especificamente elevação de citocinas, refletindo a resposta imunológica macrocitária de defesa fetal. Mais ainda, mecônio, ruptura das membranas ou feto morto sempre estiveram presente nas revisões sistemáticas como fator de risco para a ELA.<sup>2,6,55</sup>

Corroborando essa ideia, um trabalho recente estudou 50 gestantes a termo, 30 delas com amniorrexe. Em ambos os grupos não havia evidências



clínicas de coriomionite. O líquido amniótico foi avaliado quanto à concentração de citocinas e submetido à cultura para diversos patógenos. Os resultados mostraram que 24 gestantes pertencentes ao grupo da amniorrexe apresentavam corioamionite subclínica. No líquido amniótico destas observou-se substancial elevação das interleucinas (IL-1, IL6), assim como do fator de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ) e interferon gama. Ressaltou-se o fato de que nos casos de corioamionite e amiorrexe as interleucinas também se elevaram no soro materno.<sup>68</sup>

Sabidamente, o TNF $\alpha$  é um importante marcador de gravidade de contextos críticos, como na sepse, assim como grande estimulante da fibrinólise.<sup>69</sup> Nesse intento é que se acredita importante realçar o experimento de Hankins *et al.*, que chama a atenção ao obter resultados expressivos quando compara a infusão de líquido amniótico com e sem mecônio<sup>29</sup>. Diversos autores concordaram haver associação dos casos em que o líquido amniótico estava tinto em mecônio ou o feto estava morto com a gravidade do evento, mais especificamente com a rapidez de instalação da falência cardíaca, evolução desfavorável com CIVD e seqüela neurológica.<sup>6,36</sup>

De acordo com Bick, a coagulopatia é mais grave quando o líquido amniótico está tinto de mecônio.<sup>70</sup> Tal evidência – somada à similaridade do quadro de ELA com a sepse grave, assim como à má evolução dos pacientes que sobrevivem à fase inicial, no que tange à incidência de CIVD e falência múltipla de órgãos – deveria necessariamente redirecionar a investigação etiopatogênica para alterações humorais mais relacionadas à existência de patógenos do que simplesmente uma reação de hipersensibilidade.

Grande parte dos relatos de ELA caracteriza-se pelo abrupto colapso cardiovascular, o que não é compatível com o habitual quadro de septicemia, no qual as manifestações clínicas ocorrem de forma mais paulatina. Entretanto, há de se considerar que a súbita e intensa liberação de líquido amniótico composto de mecônio e mediadores como TNF $\alpha$  e endotelina na circulação materna justifica a velocidade e gravidade do quadro, em função da grave hipertensão pulmonar, assim como do rápido desenvolvimento de CIVD.

O índice de mortalidade nas primeiras fases da ELA é altíssimo; até dois terços dos casos. Esse fato é comumente atribuído ao fracasso no suporte hemodinâmico em virtude da complexa fisiopatologia do choque. Concordantemente com Willians

*et al.*<sup>30</sup>, em boa parte dos eventos a conduta deve ser direcionada para o controle da hipertensão pulmonar.<sup>30</sup> A combinação de fluidos, inotrópicos e vasopressores pode significar vão esforço se não amenizados os níveis de pressão da artéria pulmonar. Considera-se que, diante de casos refratários, o melhor estudo do paciente com solicitação de ecocardiograma e passagem de cateter de artéria pulmonar é medida recomendável.

Finalizando, impõem-se dois questionamentos: embolia por líquido amniótico ou embolia por líquido amniótico meconial? Quanto uma melhor elucidação dos aspectos etiopatogênicos poderia influenciar a conduta terapêutica? O suporte à vida nessas pacientes deve ser justo e precoce, independentemente do fator causal. No entanto, considerando-se a hipótese de toxemia grave por contaminação do líquido amniótico, outros aspectos mais específicos, como antibioticoterapia, presente em protocolos específicos, seriam muito relevantes.

Novas pesquisas são necessárias para o amadurecimento dessas hipóteses, a fim de melhor entender a ELA e guiar sua terapia e prevenção.

## REFERÊNCIAS

1. Meyer JR. Embolism pulmonary caseosa. *Braz J Med Biol Res.* 1926; 1:301-3.
2. Steiner PE, Lushbaugh CC. Maternal pulmonary embolism by amniotic fluid as a cause of obstetric shock and unexpected deaths in obstetrics. *JAMA.* 1986; 255:2187-203.
3. Liban E, Raz S. A clinicopathologic study of fourteen cases of amniotic fluid embolism. *Am J Clin Pathol.* 1969; 51:477-86.
4. Morgan M. Amniotic fluid embolism. *Anaesthesia.* 1979; 34:20-32.
5. Clark SL. Amniotic fluid embolism. *Clin Perinatol.* 1986; 13:801-11.
6. Clark SL, Hankins GD, Dudley DA, Dildy GA, Porter TF. Amniotic fluid embolism: analysis of the national registry. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172:1159-67.
7. Gilbert WM, Danielsen B. Amniotic fluid embolism: Decreased mortality in a population-based study. *Obstet Gynecol.* 1999 June; 93(6):973-7.
8. Cavanagh D, Woods RE, O'Connor TCF. *Obstetric emergencies.* 2<sup>th</sup> ed. Hagerstown Md: Harper & Row; 1978.
9. Williams J, Mozurkewich E, Chilimigras J, Van De Vem C. Critical care in obstetrics: pregnancy-specific conditions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008; 22(5):825-46.

10. Vlies R. Why mothers die (2000-2002). London: CEMACH-Confidential Enquiry into Maternal and Child Health). Amniotic fluid embolism; Dec 2005. Chap.5, p.96-101.
11. Derek J. Tuffnell. Amniotic fluid embolism. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003, 15:119-22.
12. Kaunitz AM, Hughes JM, Grimes DA, Smith JC, Rochat RW, Kafrissen ME. Causes of maternal mortality in the United States. *Obstetrics and Gynecology*, 1985 May; 65(5):605-12.
13. Berg CJ, Chang J, Callaghan WM, Whitehead SJ. Pregnancy-related mortality in the United States, 1991-1997. *Obstet Gynecol.* 2003; 101(2):289-96.
14. Stein PD, Matta F, Yaekoub AY. Incidence of amniotic fluid embolism: relation to cesarean section and to age. *J Women's Health.* 2009; 18(3):327-9.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual dos Comitês de Mortalidade Materna. 3ª ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2007. [Citado em 2009 jun. 21]. Disponível em: [http://bvs.ms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cd07\\_13.pdf](http://bvs.ms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cd07_13.pdf)
16. Siqueira AAF, Tanaka ACD, Santana RM, Almeida PAM. Mortalidade materna no Brasil, 1980. *Rev Saúde Pública.* 1984; 18(6):448-65.
17. Ramos JGL, Martins-Costa S, Vettorazzi-Stuczynski J, Brietzke E. Morte materna em hospital terciário do Rio Grande do Sul - Brasil: um Estudo de 20 Anos. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2003; 25(6):431-6.
18. Laurenti R, Mello JMHPM, Gotlieb SLD. Mortes maternas e mortes por causas maternas. *Epidemiol Serv Saúde*, 2008; 17(4):283-92.
19. Andrade ATL, Guerra MO, Andrade GN, Araujo DAC, Souza JP. Mortalidade materna: 75 anos de observações em uma Maternidade Escola. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006; 28(7):380-7.
20. Clark SL. New concepts of amniotic fluid embolism: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 1990; 45:360-8.
21. Lawson HW, Atrash HK, Franks AL. Fatal pulmonary embolism during legal induced abortion in the United States from 1972 to 1985. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 162(4):986-90.
22. Cates W Jr, Boyd C, Halvorson-Boyd G, Holck S, Gilchrist TF. Death from amniotic fluid embolism and disseminated intravascular coagulation after a curettage abortion. *Am J Obstet Gynecol.* 1981 Oct 1; 141(3):346-8.
23. Hasaart TH, Essed GG. Amniotic fluid embolism after transabdominal amniocentesis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1983; 16:25-30.
24. Zagelidou H, Leontari R, Roupas Z, Papadopoulou K, Stauropoulos G. Death from amniotic fluid embolism. *Icus Nurs Web J.* 2004 Jan; 17:3.
25. Armaganijan D, Andrade J. Patologias cardíacas da gestação. 1th Ed. São Paulo: EDUSP; 2000. p.161.
26. Yazaki Y, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature.* 1988; 332(6163):411-5.
27. Yigit S, Tekinalp G, Oran O, Yurdakok M. Endothelin 1 concentrations in infant with meconium stained amniotic fluid. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2002; 87:F212-3.
28. Lee HC, Yamaguchi M, Ikenoue T, Miyakawa I, Mori N. Amniotic fluid embolism and Leukotrienes-The role of amniotic fluid surfactant in leukotriene production. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1992; 47:117-21.
29. Hankins GDV, Snyder RR, Clark SL, Schwartz L, Patterson WR, Butzin CA. Acute hemodynamic and respiratory effects of amniotic fluid embolism in the pregnant goat model. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Apr; 168(4):1113-30.
30. William H, Noble JSA. Amniotic fluid embolus. *Can J Anaesth.* 1993; 40:971-80.
31. Rodgers BM, Staroscik RN, Reis RL. Effects of amniotic fluid on cardiac contractility and vascular resistance. *Am J Physiol.* 1971; 220:1979-82.
32. Anne M, Schoening MSN. Amniotic fluid embolism. Historical perspectives and new possibilities. *Am J Mat Child Nurs.* 2006 Mar/Apr; 31(2):78-83.
33. Koegler A, Sauter P, Maroff A, Jaeger A. Amniotic fluid embolism: a case with non-cardiogenic pulmonary edema. *Intensive Care Med.* 1994; 20:45-6.
34. Richards DS, Carter LS, Corke B, Spielman F, Cefalo RC. The effect of human amniotic fluid on the isolated perfused rat heart. *Am J Obstet Gynecol.* 1988 Jan; 158(1):210-4.
35. Stephen J, Fletcher M, Parr JA. Amniotic fluid embolism: a case report and review. *Resuscitation.* 2000; 43:141-6.
36. Tramoni G, Valentin S, Robert MO, Sergeant MV, Branche P, Duperret S. *et al.* Amniotic fluid embolism during caesarean section. *Int J Obstet Anesth.* 2004; 13:271-4.
37. Porter T, Clark S, Dildy G, Hankins G. Isolated disseminated intravascular coagulation and amniotic fluid embolism. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 174: 486.
38. Michael DB. Nonfatal amniotic fluid embolism. Three possible cases and a new clinical definition *Arch Fam Med.* 1993; 2:989-94.
39. Gei A, Hankins G. Amniotic fluid embolus: An update. *Contemp Obstet Gynecol.* 2000; 45:53-66.
40. Courtney LD. Coagulation failure in pregnancy (Letter). *BMJ.* 1970 Mar; 14(1):691.
41. Margaron MB. Delayed amniotic fluid embolism following caesarean section under spinal anesthesia. *Anaesthesia.* 1995; 50:804-6.
42. Bryan T, Green MD, Ernesto U. Amniotic fluid embolism. *South Med J.* 2000; 93(7):721-3.
43. Gross P, Benz EJ. Pulmonary embolism by amniotic fluid: report of 3 cases with new diagnostic procedure. *Surg Gynecol Obstet.* 1947; 85:315.

44. Agia G, Wyatt L, Re E. Pulmonary microvascular cytology. A new diagnostic application of the pulmonary artery catheter. *Chest*. 1986; 90:627-8.
45. Ricou B, Reper P, Suter PM. Rapid diagnosis of amniotic fluid embolism causing severe pulmonary failure. *Intensive Care Med*. 1989; 15:129-31.
46. Clark SL, Pavlova Z, Greenspoon J, Horenstein J, Phelan JP. Squamous cells in the maternal pulmonary circulation. *Am J Obstet Gynecol*. 1986; 154:104-6.
47. Lee KR, Catalano PM, Ortiz-Giroux S. Cytologic diagnosis of amniotic fluid embolism. *Acta Cytol*. 1986; 30:177-82.
48. Farrar SC, Gherman RB. Serum trypsin analysis in a woman with amniotic fluid embolism. *J Reprod Med*. 2001; 46:926-8.
49. Benson MD, Kobayashi H, Silver RK, Ohi H, Greenberger PA, Terao T. Immunologic studies in a presumed amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol*. 2001; 97:510-4.
50. Kobayashi H, Ohi H, Terao T. A simple, noninvasive, sensitive method for diagnosis of amniotic fluid embolism by monoclonal antibody TKH-2 that recognizes NeuAca2-6GalNAc. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 168:848-54.
51. Kanayama N, Yamazaki T, Naruse H, Sumimoto K, Horiuchi K, Terao T. Determining zinc coproporphyrin in maternal plasma, a new method for diagnosing amniotic fluid embolism. *Clin Chem*. 1992; 38:526-9.
52. Hecser L, Jung H, Siklodi-Palfi K. Embolia cu lichid amniotic: morbiditate si mortalitate. *Rom J Leg Méd*. 2005; 13(1):5-9.
53. Williams J, Mozurkewich E, Chilimigras J, Van De Vem C. Critical care in obstetrics: pregnancy-specific conditions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008; 22(5):825-46.
54. Gilbert ES, Harmon JS. Manual of high risk pregnancy and delivery. 3<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby Year Book; 2003.
55. O'Shea AMB, Fcarcsi E, Sunil MD. Amniotic fluid embolism. *Int Anesthesiol Clin*. 2007; 45(1):17-28.
56. Tanus-Santos JE, Moreno H Jr. Inhaled Nitric Oxide and Amniotic Fluid Embolism. *Anesth Analg*. 1999 Mar; 88(3):691.
57. McDonnell NJ, Chan BO, Frenley RW. Rapid reversal of critical haemodynamic compromise with nitric oxide in a parturient with amniotic fluid embolism. *Int J Obstet Anesth*. 2007; 16:269-73.
58. Van Heerden PV, Webb SAR, Hee G, Corkeron M, Thompson WR. Inhaled aerosolized prostacyclin as a selective pulmonary vasodilator for the treatment of severe hypoxaemia. *Anaesth Intens Care*. 1996; 24:87-90.
59. Staten RD, Iverson LI, Daugharty TM, Lovett SM, Terry C, Blumenstock E. Amniotic fluid embolism causing catastrophic pulmonary vasoconstriction: diagnosis by transesophageal echocardiogram and treatment by cardiopulmonary bypass. *Obstet Gynecol*. 2003; 102:496-8.
60. Hsieh YY, Chang CC, Li PC. Successful application of extracorporeal membrane oxygenation and intra-aortic balloon counterpulsation as lifesaving therapy for a patient with amniotic fluid embolism. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183:496-7.
61. Hankins G, Clark SL. Amniotic fluid embolism. *Fetal Mater Med Rev*. 1997; 9:35-47.
62. Reid DE, Weiner AE, Roby CC. Intravascular clotting and afibrinogenemia, the presumptive lethal factors in the syndrome of amniotic. *Am J Obstet Gynecol*. 1953; 66:465-74.
63. Peitsidou A, Peitsidis P, Tsekoura V, Spathi A, Tzaneti A, Samanta E, *et al*. Amniotic fluid embolism managed with success during labour: report of a severe clinical case and review of literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2008; 277:271-5.
64. Burtelow M, Riley E, Druzin M, Fontaine M, Viele M, Goodnough LT. How we treat: management of life-threatening primary postpartum hemorrhage with a standardized massive transfusion protocol. *Transfusion*. 2007; 47:1564-72.
65. Prosper SC, Goudge CS, Lupo VR. Recombinant factor VIIa to successfully manage disseminated intravascular coagulation from amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol*. 2007 Feb; 109(2, Part 2):524-5.
66. Lim Y, Loo CC, Chia V, Fun W. Recombinant factor VIIa after amniotic fluid embolism and disseminated intravascular coagulopathy. *Int J Obstet Anesth*. 2004; 87:178-9.
67. Almeida EP, Almeida MAC, Amaral LM, Soares Jr C, Haddad MA, Rodrigues LL. Embolia pulmonar por líquido amniótico. Relato de caso e revisão da literatura. *Rev Bras Terapia Inten*. 2007 abr-jun; 19(2):237-41.
68. Shobokshi A, Shaarawy M. Maternal serum and amniotic fluid cytokines in patients with preterm premature rupture of membranes with and without intrauterine infection. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002; 79:209-15.
69. Van Hinsbergh VW, Bauer K, Kooistra T, Kluff C, Doijewaard G, Sherman ML, *et al*. Progress of fibrinolysis during tumor necrosis factor infusions in humans. Concomitant increase in tissue-type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor type-1, and fibrin(ogen) degradation products. *Blood*. 1990; 76:2284-9.
70. Bick RL. Syndromes of disseminated intravascular coagulation in obstetrics, pregnancy, and gynecology. Objective criteria for diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000; 14:999-1044.
71. Maradny E, Kanayama N, Halim A, Maehara K, Terao T. Endothelin has a role in early pathogenesis of amniotic fluid embolism. *Gynecol Obstet Invest*. 1995; 40:14-8.