

MEDIDAS DE SUPORTE NA SÍNDROME DA GRAVIDEZ ANAFILACTÓIDE

SUPPORTIVE MEASURES FOR ANAPHYLACTOID PREGNANCY SYNDROME

WELSHER BRAGA RIBEIRO CHAVES¹, PEDRO HENRIQUE SULZ MARX¹, FABIANO PINHEIRO RIBEIRO JÚNIOR², MARISA PEÇANHA DE BARROS³, NATHAN SILVÉRIO LOPES RAMOS⁴, PEDRO ANTÔNIO RIBEIRO DAYRELL MAGALHÃES⁴, BRENDA PEREIRA MEDEIROS⁵, BERNARDO CARNEIRO DE SOUSA GUIMARÃES^{6*}

1. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN); 2. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS); 3. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Campos (FMC); 4. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Minas-BH (FAMINAS-BH); 5. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de Medicina do Centro Universitário de Valença (UNIFAA); 6. Médico, formado na Faculdade de Minas (FAMINAS-BH), médico coordenador do Hospital Bom Samaritano de Arthur Nogueira, médico coordenador da UTI do Hospital Campanha de Guarulhos e médico da UTI HASP.

* Faculdade de Minas (Faminas-BH) – Avenida Cristiano Machado, 12001, Vila Clóris, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 31744-007. drbernardocs@gmail.com

Recebido em 04/02/2021. Aceito para publicação em 05/03/2021

RESUMO

A síndrome da gravidez anafilactóide ou embolia do líquido amniótico é reconhecida como um tipo de síndrome caracterizada pelo aparecimento abrupto de hipóxia, hipotensão e coagulopatia intravascular disseminada ocorrendo durante o parto ou imediatamente após o parto, causada pelo influxo de componentes amnióticos na circulação materna. A embolia de líquido amniótico é um evento raro, porém com taxas de mortalidade que chegam a 80% dos casos, continua sendo complicação da gravidez de elevada mortalidade, impossível de ser prevenida. O manejo da embolia por líquido amniótico baseia-se em medidas suportivas, devendo ser feito, de preferência, em centros de tratamento intensivo, com monitorização invasiva adequada. As medidas suportivas no tratamento da embolia por líquido amniótico requer uma abordagem multidisciplinar para diminuir a morbimortalidade materna, visto que não há tratamento específico para o tratamento da embolia por líquido amniótico, somente medidas suportivas, tais como manter a oxigenação adequada, por intermédio de oxigenoterapia a 100%, manter a pressão arterial sistólica adequada através de ressuscitação volêmica, uso de aminas vasoativas, através de uma monitorização hemodinâmica e o tratamento da coagulopatia.

PALAVRAS-CHAVE: Embolismo; Líquido amniótico; Tratamento.

ABSTRACT

Anaphylactoid pregnancy syndrome or amniotic fluid embolism is recognized as a type of syndrome characterized by the sudden onset of hypoxia, hypotension and disseminated intravascular coagulopathy occurring during delivery or immediately after delivery, caused by the influx of amniotic components into the maternal circulation. Amniotic fluid embolism is a rare event, but with mortality rates that reach 80% of cases, it remains a complication of pregnancy with high mortality, impossible to be

prevented. The management of amniotic fluid embolism is based on supportive measures, and should preferably be done in intensive care centers, with adequate invasive monitoring. Supportive measures in the treatment of amniotic fluid embolism require a multidisciplinary approach to decrease maternal morbidity and mortality. Since there is no specific treatment for the treatment of amniotic fluid embolism, only supportive measures, such as maintaining adequate oxygenation, through oxygen therapy at 100%, maintain adequate systolic blood pressure through volume resuscitation, use of vasoactive amines, through hemodynamic monitoring and treatment of coagulopathy.

KEYWORDS: Embolism; Amniotic Fluid; Therapy.

1. INTRODUÇÃO

A embolia por líquido amniótico (ELA) ou síndrome da gravidez anafilactóide é uma complicação rara e fatal da gravidez, que é inevitável e imprevisível, podendo afetar mulheres no parto e no pós-parto¹. A embolia por líquido amniótico foi descrita após traumas, laceração cervical, aborto, amniocentese e remoção manual da placenta¹. É reconhecida como um tipo de síndrome caracterizada pelo início abrupto de hipóxia, de hipotensão, de convulsões ou de disseminação de coagulopatia intravascular (DCI), ocorrendo durante o trabalho parto causado, por exemplo, pelo influxo de componentes amnióticos na circulação materna². Após os componentes do líquido amniótico, incluindo os materiais fetais, entrarem na circulação materna através da placenta, há uma ativação anormal dos sistemas mediadores pró-inflamatórios comparáveis à síndrome da resposta inflamatória sistêmica, estes materiais do líquido amniótico podem ser células escamosas fetais, detritos,

mucina, mecônio ou lanugo³.

O líquido amniótico banha o feto no interior da cavidade uterina e começa a se formar desde o início da gravidez, aumentando progressivamente com o evoluir da gestação. O líquido amniótico possui função fundamental no desenvolvimento, na nutrição e na proteção fetal. Aproximadamente 98% do volume total do líquido amniótico é água, sendo o restante composto por eletrólitos, mucina e elementos celulares originários das membranas anexiais e do feto, como pele, mucosas, lanugo, entre outros. O líquido amniótico contendo mucina, escamas epiteliais, lipídeos, pigmentos biliares e lanugo entra na circulação materna pelos seios venosos útero-placentários ou pelas veias endocervicais e são carreados à circulação pulmonar desencadeando a síndrome.

Os eventos de embolia por fluido amniótico geralmente ocorrem durante o parto, mas também podem ocorrer durante o pós-parto⁶, aproximadamente 56% das mulheres não sobrevivem nas primeiras 2 horas após o evento agudo⁷. Na lista dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças, a ELA constitui a 9ª principal causa de morte na gravidez, nos Estados Unidos, e é responsável por 5,7% dos casos de mortes maternas⁸.

Devido à falta de consenso internacional sobre os critérios de diagnóstico, estimativas de incidência e de mortalidade, as taxas associadas à ELA variam amplamente. Apesar de sua baixa incidência na população geral de gestantes, tanto a morbimortalidade materna quanto a perinatal são significativas em casos de ELA⁹. A definição de ELA varia entre países e registros em todo o mundo, estudos de registro populacionais e atestados de óbito superestimam a ELA porque os casos são revisados retrospectivamente para identificar e reduzir diagnósticos falso-positivos. Uma taxa de incidência de ELA é de aproximadamente 1 em 40.000 mulheres e a incidência de ELA ao longo do tempo demonstrou-se difícil de avaliar devido à dificuldade de se obter os critérios de diagnóstico¹⁰.

O primeiro relato de caso de ELA foi publicado em uma revista médica brasileira e a condição não era amplamente reconhecida, quando Steiner e Lushbaugh descreveram sobre a mucina fetal e células escamosas durante o exame post mortem da vasculatura do pulmão em mulheres com morte obstétrica inexplicável¹¹. Diversos modelos experimentais em animais produziram resultados conflitantes sobre o potencial patológico do líquido amniótico no espaço intravascular materno e os fundamentos fisiopatológicos da ELA. Esses estudos geralmente envolvem uma descrição das alterações fisiopatológicas resultantes da injeção de líquido amniótico humano ou filtrado líquido ou mecônio na circulação central de várias espécies animais¹². Embora incomum na população feminina, a ELA é comum na população de mulheres que morrem após colapso cardiovascular inesperado durante o trabalho de parto, sendo a ELA estatisticamente o mais provável diagnóstico¹³. Inicialmente, a ELA tinha uma taxa de

mortalidade de 80% a 90%, no entanto, com melhorias nos cuidados intensivos, as taxas de mortalidade variam de 11% a 60%¹⁴. A incidência exata é desconhecida devido aos relatórios inadequados e a falta de critérios diagnósticos consistentes, no entanto, os especialistas estimam uma incidência de ELA ocorra 1 em 12.500 mulheres e 1 em 50.000 nascimentos¹⁵.

Estima-se que a mortalidade associada à ELA seja entre 5 e 15% de todas as mortes maternas, com mortalidade de casos e taxas de mortalidade perinatal entre 11 e 80 e 7 e 44%, respectivamente¹⁶. As taxas de mortalidade materna foram citadas em estudos constando 0,5-1,7 mortes por 100.000 partos nos países desenvolvidos e de 1,8 a 5,9 por 100.000 em países em desenvolvimento¹⁷. Nos EUA, a incidência é de 5,1% em 100.000 partos, com a taxa de mortalidade de 13,2%. As taxas de mortalidade materna por ELA foram estimadas entre 24 e 80%¹⁸, entre as sobreviventes, o comprometimento neurológico persistente tem sido relatado entre 6 e 61% das mulheres, com morbidade significativa, incluindo paralisia cerebral e encefalopatia isquêmica^{16,17,18}.

Devido à raridade dessa condição, a maioria dos médicos e das instituições têm experiência limitada no gerenciamento da ELA. A análise do registro nacional revela que 70% dos casos de ELA ocorrem durante o trabalho de parto, 11% após um parto vaginal e 19% durante um parto cesáreo¹⁹. A ELA raramente ocorre durante o primeiro ou o segundo trimestre da gravidez^{9,19}.

O presente artigo objetiva relatar sobre as medidas suportivas no tratamento para embolia por líquido amniótico ou síndrome da gravidez anafilactóide em mulheres no parto e pós-parto, evidenciando o manejo mais eficaz diante dessa síndrome a fim de esclarecer dúvidas no que tangem ao tema.

2. MATERIAL E MÉTODOS

No presente artigo foi realizado um estudo descritivo, constituído por uma revisão sistemática. A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed e Scielo, na qual foi utilizada diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações, foram utilizados os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): Embolism, Amniotic Fluid, Therapy que foram conectados pelo descritor booleano AND que revelaram diversos artigos a cerca do tema. Estudos centrados na fisiopatologia, diagnóstico, manejo, conduta e tratamento de pacientes em casos de embolia por líquido amniótico foram inclusos, enquanto que artigos que abordavam o tema de forma a não abordar sobre o manejo, diagnóstico e tratamento foram excluídos. Os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coortes históricas ou estudos de caso-controle. Considerando os critérios de inclusão foram analisados 107 artigos no total, sendo estes limitados à língua inglesa e restrição de data de publicação de 2010 a 2021. Como esse estudo consiste em uma revisão sistemática não necessita de aprovação

do Comitê de Ética. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de base de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de se excluir os artigos considerados como fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas: autor, ano de publicação, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados, sendo realizada para a extração de dados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva.

3. DESENVOLVIMENTO

A embolia por líquido amniótico é uma entidade clínica de incidência rara, porém com evidências crescentes de que a síndrome da gravidez anafilactóide apresenta amplo espectro de variação, devendo ter incidência bem maior e gravidade variável, devido à dificuldade de se realizar o diagnóstico.

Dois teorias foram descritas como responsáveis pela fisiopatologia da ELA, a primeira demonstra que as alterações presentes na ELA, são secundárias à ativação maciça do sistema complemento. A segunda sugere que as alterações clínicas observadas são consequentes a uma reação anafilactóide. A fisiopatologia da ELA parece envolver uma complexa sequência de eventos desencadeados em certas mulheres pela entrada na circulação materna de material do compartimento fetal, resultando em ativação anormal do sistema pró-inflamatório e dos sistemas de mediadores semelhantes à síndrome da resposta inflamatória sistêmica²⁰. A coagulopatia da ELA pode ocorrer em conjunto com as manifestações cardiopulmonares, manifestar-se apenas após a reanimação cardiopulmonar ou, em casos muito raros, pode ser o único achado em mulheres sem comprometimento cardiorrespiratório^{19,20}. A DIC é comumente manifestada por complicações hemorrágicas, incluindo sangramento de punções venosas ou locais cirúrgicos, hematúria, hemorragia gastrointestinal e sangramento vaginal²¹. Sangramento de atonia incompletamente controlada, seguida de choque hipovolêmico ou coagulopatia dilucional não pode ser atribuída à ELA²². Diversos estudos assumiram um mecanismo mecânico simples de lesão que consiste no líquido amniótico que entra na circulação materna resultando na obstrução do fluxo sanguíneo arterial pulmonar como detritos celulares do líquido amniótico que é filtrada pelos capilares pulmonares, essa obstrução leva à hipóxia, a insuficiência cardíaca do ventrículo direito e a morte materna²³.

Os fatores de risco relatados para ELA incluem situações nas quais a troca de fluidos entre os compartimentos materno e fetal são mais prováveis, como parto operatório, cesariana ou parto vaginal, placenta prévia, placenta acreta e descolamento

placentário²⁴. A associação entre indução do trabalho de parto e ELA são relatados de maneira inconsistente. Anormalidades do tônus uterino, hipo ou hipertônico, descritos comumente em casos de ELA podem ser consequência da hipoperfusão uterina secundária a choque materno profundo e a hipóxia com liberação de catecolaminas²⁵. Outros fatores de risco incluem lacerações cervicais, ruptura uterina, eclâmpsia, polidrâmnio e múltiplas gestações. Os fatores de risco sociodemográficos, como idade materna, raça e etnia, também são relatados em alguns estudos^{24,25}. Os relatos demonstraram que é pouco frequente a associação da embolização de líquido amniótico com aborto terapêutico, trauma abdominal, ruptura uterina e amnioinfusão.

A apresentação típica da ELA inclui quadro de hipóxia e de hipotensão repentinas, seguidos em muitos casos por coagulopatia, todos ocorrendo em relação ao trabalho de parto²⁶. Um período de ansiedade, mudança de estado mental, agitação e uma sensação de desespero podem preceder o evento. As pacientes podem evoluir para parada cardíaca, com atividade elétrica sem pulso, assistolia, fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular sem pulso^{24,26}. Nos casos que ocorrem ELA antes do parto, o monitoramento eletrônico fetal demonstrará desacelerações, perda de variabilidade e bradicardia à medida que o sangue oxigenado é desviado do útero, o hipertônio uterino causa um declínio adicional na perfusão uterina²⁷. Estudos demonstraram que mais de 50% das pacientes que sobrevivem às alterações hemodinâmicas iniciais evoluem com coagulopatia, que pode ser a manifestação inicial, e a maioria apresenta evidências laboratoriais de coagulação intravascular disseminada, como trombocitopenia, prolongamentos do PTTa, queda do fibrinogênio e aumento dos produtos de degradação da fibrina e do D-dímero.

O diagnóstico de ELA é clínico, com base na presença dos elementos clínicos e na exclusão de outras causas prováveis. A ELA deve ser considerada no diagnóstico diferencial em qualquer gestante ou mulher imediatamente pós-parto que sofre súbito colapso cardiovascular ou parada cardíaca, convulsões, dificuldade respiratória grave ou hipóxia, principalmente se tais eventos forem seguidos por coagulopatia que não pode ser explicada de outra forma²⁸. Não é recomendado o uso de nenhum teste laboratorial de diagnóstico específico para confirmar ou refutar o diagnóstico de ELA, atualmente a ELA continua sendo um diagnóstico clínico^{27,28}.

As três principais consequências ameaçadoras da vida na situação de ELA são o choque do tipo distributivo ou cardiogênico, a hipoxemia secundária à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e a coagulação intravascular disseminada, que podem evoluir de forma sequencial ou simultânea.

O quadro hemodinâmico parece se dever a depressão miocárdica reversível às vezes associado à síndrome vasoplégica, enquanto que o quadro respiratório parece ser inicialmente secundário à

congestão pulmonar, sendo progressivamente substituído por um componente de edema pulmonar não cardiogênico devido à lesão pulmonar por mediadores e as manifestações cerebrais parecem ser, na maioria das vezes, secundárias à hipóxia.

O tratamento da ELA é eminentemente de suporte, com direcionamento para a melhora das trocas gasosas pulmonares, suporte hemodinâmico com fármacos inotrópicos e vasopressores e tratamento da coagulopatia com reposição dos fatores de coagulação.

4. DISCUSSÃO

Um estudo de Steiner e Lushbaugh enfatizaram o significado clínico da obstrução arterial pulmonar por componentes fetais em 32 mulheres autopsiadas após morte súbita periparto. Estudos demonstraram que a obstrução mecânica dos vasos pulmonares era causada pelo líquido amniótico e componentes fetais da ELA, enquanto que os vasoespasmos pulmonares era devido a uma reação anafilactóide aos componentes fetais⁴. Portanto, atualmente a ELA é considerada uma reação imunoinflamatória chamada de síndrome anafilactóide da gravidez^{2,4}.

Diversos estudos demonstraram que a produção de anticorpos, sinais químicos e enzimas específicas podem contribuir para as alterações hemodinâmicas do corpo após a entrada de material estranho na corrente sanguínea do indivíduo^{38,39}. Uma vez que o líquido amniótico entra na vasculatura materna através das veias endocervicais, das lesões uterinas ou dos locais de inserção placentária, existe uma vasoconstrição pulmonar causando aumento da pressão e levando à insuficiência cardíaca do lado direito materno. Essa interrupção cardiopulmonar causa interrupção nas trocas gasosas levando a insuficiência respiratória e hipóxia, o que resulta na ampla gama de sinais e sintomas na mãe⁴⁰.

A ELA foi categorizada em dois tipos, o tipo de colapso cardiopulmonar e tipo de disseminação coagulopatia intravascular (DIC)⁴¹. O tipo DIC de ELA foi proposto como uma condição patológica sem evidência de componentes amnióticos no pulmão, mas atende aos critérios de ELA na clínica com a presença de hemorragia de etiologia desconhecida secundária a atonia uterina com evidência de componentes fetais nos vasos uterinos maternos. Diversas pesquisas demonstraram a estreita associação de atonia uterina com ELA⁴¹. O fluxo local de líquido amniótico nos tecidos uterinos pode causar uma reação anafilactóide no útero, resultando em uma reação edematosa uterina. Para o tipo DIC de ELA, marcadores séricos de ZnCP-1 e STN nem sempre são sensíveis, no entanto, componentes da mucina identificados por coloração com azul alciano e ZnCP-1 derivado de mecônio são normalmente detectados nos vasos uterinos⁴².

Estudos de Rath *et al.* relatam que após a fase inicial da ELA, a segunda fase envolve insuficiência cardíaca do lado esquerdo levando ao edema pulmonar⁴³. Os pacientes desenvolvem coagulopatia grave, resultando em coagulação intravascular

disseminada com risco de vida^{40,44}. O fator tecidual é responsável para ativar a cascata de coagulação, na ELA, o material fetal contendo fator tecidual entra no corpo materno pela corrente sanguínea levando a uma reação endotelial generalizada, ativando coagulação generalizada e anormal, desencadeando DIC⁴⁵.

Uma patogênese imunológica para o processo da ELA foi proposto em um estudo retrospectivo para explicar inconsistências na obstrução do fluxo sanguíneo pulmonar e sintomas clínicos como coagulopatia e sintomas neurológicos que não são típicos em embolia pulmonar⁴⁶. As hipóteses etiológicas contemporâneas sugerem uma ativação anormal de mecanismos humorais e imunológicos e a liberação de substâncias vasoativas e procoagulantes após a entrada de antígenos fetais e líquido amniótico na circulação materna. Antígenos do líquido fetal e amniótico provavelmente estimulam a ativação do complemento, um processo que pode ser acelerado por inflamação durante o trabalho de parto e no parto. A sensibilidade pode ser aumentada ainda mais por moléculas de padrão molecular associadas a danos (DAMPs) e complexos liberado a partir de tecidos lesionados^{36,46}.

Estudos sugerem que a fisiopatologia da ELA parecem envolver uma sequência complexa de reações fisiopatológicas resultantes de ativação anormal de mediadores pró-inflamatórios semelhantes à síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS)⁴⁷. Outros estudos demonstraram que a ELA é, do ponto de vista fisiopatológico, semelhante ao SIRS ou choque séptico, em que a resposta anormal do hospedeiro e não a natureza intrínseca do antígeno incitante é a principal responsável pelas manifestações clínicas. Um estudo hipotetizaram a infecção e a sepse como etiologia da ELA com base em 2 casos de ELA, nos quais o fator de necrose tumoral plasmática materna estavam elevado e demonstraram que os níveis desse fator estavam presentes antes do evento clínico da ELA.

Estudos demonstraram que a injeção intravascular de líquido amniótico humano contaminados por mecônio podem induzir ELA em coelhos e cães, no entanto, grandes volumes de o líquido amniótico autólogo introduzido na circulação de macacos parece ser benigno⁴⁹. Além disso, a passagem do material fetal para a circulação materna ocorre regularmente sem causar dano à mãe ou ao feto, pode haver uma hipersensibilidade mediada pela genética materna em que antígenos atingem o feto que aumentando a suscetibilidade à ELA⁵⁰. Dessa forma, não há um consenso sobre a predisposição para o desenvolvimento de ELA.

A fisiologia dos biomarcadores de fluido amniótico parece decorrer da degranulação de mastócitos em pulmões maternos em casos fatais de ELA, diferentemente de outras condições mortais de gravidez. Há também maior grau de degranulação de mastócitos nos pulmões de casos fatais de ELA comparados a eventos traumáticos. Se a degranulação de mastócitos é um processo primário ou secundário

resultante de a ativação do complemento é incerta, há poucos estudos comprovando tal fato⁵⁰. A degranulação do mastócito resulta na liberação de triptase, histamina, bradicinina, endotelina, leucotrieno e metabolitos do ácido araquidônico^{50,51}. Um estudo avaliou recentemente o papel da resposta imune relacionada à ELA, e concluiu que um intervalo de 5 horas *post-mortem* é necessário para otimizar o nível sérico confiável de detecção de triptase e o aumento dos níveis de triptase⁵².

O papel do complemento na ativação da insuficiência respiratória na ELA foi descrita pela primeira vez em 1982, demonstrou-se que o líquido amniótico ativa o complemento em modelos experimentais, e o complemento atua através do caminho clássico ou indiretamente pela liberação de peptídeos anafilactóides⁵³. Produtos de ativação de complemento C3a e C5a ao receptor de imunoglobulina E de alta afinidade expresso nas membranas dos mastócitos, que determinam sua ativação e degranulação^{42,53}. O complemento pode ser potencialmente um biomarcador de diagnóstico confiável.

Sialil-Tn (STN) é um componente do mecônio e mucina derivado do líquido amniótico⁵⁴. A presença de STN no soro materno em pacientes com suspeita de ELA é um teste diagnóstico direto que confirma que a mucina derivada de amniótico atravessou a circulação materna, e os baixos níveis de complemento de C3 e C4, juntamente com alto STN, foram associados à ativação do complemento^{42,54}. O receptor C5a tem sido usado para ajudar na demonstração de ativação do complemento. O aumento das concentrações de ZnCP-1 e STN, além de positivo na coloração por imunohistoquímica para o receptor C5a foram relatados em células estromais ao redor de capilares pulmonares e células inflamatórias no alvéolo em um caso fatal de ELA⁵⁵.

A C1 esterase inibidor (C1INH) é um inibidor principal da C1 esterase, ativação do fator XII de coagulação e calicreína. Estudos demonstraram os níveis de atividade da C1INH em 106 casos de ELA sugerindo que o C1INH pode ser um fator importante no desenvolvimento da coagulopatia e pode ser importante para o diagnóstico no futuro ou um biomarcador para o prognóstico⁵⁶. A detecção de células escamosas ou outros detritos no leito arterial pulmonar das mulheres não é considerado diagnóstico de ELA, faz-se necessário biomarcadores para ajudar no diagnóstico e melhorar a compreensão da patogênese da ELA^{44,45,56}, porém ainda há poucos estudos que comprovam quais biomarcadores são confiáveis para o diagnóstico desta patologia. O biomarcador ideal seria não invasivo, barato, fácil para executar, sensível e específico. Muitos biomarcadores foram propostos como benéficos no diagnóstico de ELA, no entanto, são necessários mais trabalhos para determinar se esses marcadores fornecem sensibilidade e especificidade para fatores fatais e não fatais da ELA⁵⁶.

O líquido amniótico ou os componentes fetais podem desencadear a ativação do complemento ou uma reação imune atípica, que pode ser o passo inicial no desenvolvimento da miometrite aguda pós-parto (MAP) por infiltração celular inflamatória e reação anafilactóide devido a mastócitos, segundo alguns estudos retrospectivos⁵⁷. Como resultado, a produção de grandes quantidades de histamina, bradicinina, citocinas inflamatórias como a interleucina-8 e substâncias procoagulante podem levar à ativação endotelial e reação inflamatória maciça⁵⁸. Afinal, os músculos do útero relaxam e se tornam edematosos, levando a uma perda contração sincronizada do miométrio. Dessa forma, diversos estudos concluem que a reação inflamatória acarreta diversos problemas que interferem no prognóstico da ELA.

Estudos demonstraram que algumas mulheres podem tolerar a transferência de líquido amniótico ou de seus componentes sem problemas se uma reação anafilactóide estiver adequadamente impedida por inibidores biológicos, como o inibidor de C1⁵⁹. O equilíbrio entre a quantidade de entrada e qualidade do líquido amniótico e do potencial biológico dos inibidores podem contribuir para a ocorrência ou não de ELA com severidades e condições variáveis. Um estudo de caso revelou que os efeitos sistêmicos da ELA podem afetar outros órgãos como coração, rim, cérebro, fígado e adrenal glândulas, evidenciados e autópsias. Este estudo revelou que as células inflamatórias, como células eosinofílicas e macrófagos infiltraram os pulmões, campos portais hepáticos, e especialmente o coração, sugerindo uma reação de hipersensibilidade específica aos constituintes do líquido amniótico⁶⁰. Como em qualquer condição resultante de uma interação complexa entre antígenos estranhos e uma série de mediadores inflamatórios endógenos, as manifestações clínicas da ELA não são uniformes e existem variações dentro da tríade geral de hipotensão, hipóxia e coagulopatia⁶³. Na sua forma clássica, uma mulher em trabalho de parto ou logo após o parto vaginal ou cesariana, aparece com sintomas clínicos de dispnéia aguda, dessaturação ou dispnéia seguida de súbito colapso ou parada cardiovascular^{53,64}, estes sintomas são comumente seguidos pelo desenvolvimento de coagulopatia em 83% das pacientes⁶⁴. A coagulopatia pode ser a causa da morte, apesar da ressuscitação bem-sucedida do colapso cardiopulmonar e do manejo especializado do sangramento e da reposição de componentes^{63,64}.

As manifestações cardiovasculares consistem em hipotensão e colapso cardiovascular que estão presentes em até 80 a 90% das pacientes com doença clássica da ELA⁶⁵. Quando os dados do ecocardiograma transesofágico são coletados logo após do desenvolvimento de instabilidade cardiovascular, há evidências de hipertensão pulmonar e vasoespasmo pulmonar resultando em insuficiência ventricular direita, insuficiência ventricular esquerda, arritmias ventriculares e parada cardíaca súbita⁶⁵.

As manifestações respiratórias consistem em

vasoconstrição pulmonar aguda resultando em hipóxia, taquipnéia e insuficiência respiratória⁶⁶. Estudos demonstram que é provável que o edema pulmonar e a síndrome do desconforto respiratório agudo sejam devidos à causas multifatoriais, secundários a desregulação pulmonar e degranulação celular, resultando em vazamento capilar, além de insuficiência ventricular esquerda e sobrecarga de volume. A hipertensão pulmonar inicial pode resultar em ventilação severa por causa da incompatibilidade de perfusão e fisiologia significativa do espaço morto^{55,66}. As manifestações pulmonares de hipóxia parecem resultar de um período inicial de desvio profundo, frequentemente seguido por padrões de lesão pulmonar consistentes com síndrome do desconforto respiratório agudo^{50,66}.

As manifestações hematológicas na ELA, consistem em hemorragia e desenvolvimento de coagulopatia. Estudos relatam que é provável que os distúrbios hematológicos são secundários a mediadores dentro do líquido amniótico que atinge a circulação materna ou são resultados da ativação da cascata inflamatória sistêmica⁶⁷. Relatos demonstraram que em algumas pacientes, o sangramento atônico e a coagulopatia podem se desenvolver antes do colapso cardiovascular. Porém, há estudos inconclusivos sobre a coagulopatia, se ela é consumptiva ou ocorre por causa de uma fibrinólise. O líquido amniótico contém tromboplastina procoagulante, ativador de plasmina semelhante a uroquinase, complexos trombina-antitrombina, e inibidor-1 do ativador do plasminogênio^{66,67}. Na coagulopatia consumptiva, os níveis diminuídos de fibrinogênio, protrombina elevada, diminuição das concentrações plaquetárias, declínio precipitado da hemoglobina e a hiperfibrinólise foram demonstradas em diversos estudos sobre a ELA⁶⁸.

A coagulopatia é um fator de sinais e sintomas que compreende a síndrome da ELA, pacientes cujas manifestações iniciais não incluem parada cardíaca fatal geralmente apresentam coagulopatia⁶⁹. Foram relatados alguns pacientes que apresentavam coagulação intravascular disseminada aguda grave, sem evidência clínica de disfunção cardiopulmonar primária ou hemorragia antecedente. A natureza da coagulação intravascular disseminada na ELA não é completamente compreendida e há poucos estudos sobre este fato. No entanto, um estudo verificou que o líquido amniótico induz a agregação plaquetária e a liberação do fator III das plaquetas, bem como ativação do fator X e dos fatores do complemento *in vitro*. O líquido amniótico também é a fonte do fator tecidual, o que inicia a cascata da coagulação⁷⁰. No entanto, os pesquisadores encontraram altos níveis da via do inibidor de fator tecidual durante o final da gravidez, o que inibiria a ativação do procoagulante e na verdade, pode contribuir para a raridade dessa condição.

As manifestações neurológicas consistem em alterações do estado mental, agitação, convulsões e acredita-se que o desenvolvimento de encefalopatia

seja secundária ao insulto hipóxico por causa do colapso cardiopulmonar e à incompatibilidade da perfusão. Nos sobreviventes da ELA, até 80% podem sofrer de sequelas neurológicas permanentes, incluindo lesão cerebral e convulsões⁷¹.

As manifestações fetais podem ocorrer se um feto ainda estiver no útero durante o início do evento de ELA, as anormalidades da frequência cardíaca fetal são quase universais, ocorrem desacelerações agudas, prolongadas ou tardias. As desacelerações podem indicar hipóxia fetal e diminuição do fluxo sanguíneo uterino secundário ao desvio de sangue para a circulação central⁷² demonstrado em diversos estudos.

No registro nacional dos EUA, 75% das pacientes que apresentaram hemorragia e coagulopatia isolada morreram apesar dos esforços ressuscitadores adequados⁷³. Em mulheres que mantêm parada cardíaca, qualquer um dos três padrões letais clássicos de disritmia, incluindo fibrilação ventricular, assistolia e atividade elétrica sem pulso, foram descritas, provavelmente refletindo diferentes mecanismos de parada, incluindo hipóxia, depressão direta do miocárdio e exsanguinação por coagulopatia grave⁷⁴. Em mulheres que sobrevivem ao colapso hemodinâmico inicial e à coagulopatia, a lesão pulmonar e a SDRA são relatadas frequentemente^{63,74}. Nos casos que ocorrem antes do parto, o monitoramento fetal eletrônico mostra desacelerações, perda de variabilidade ou bradicardia terminal à medida que o sangue oxigenado é desviado do útero e a hipertonia uterina induzida por catecolamina causa um declínio adicional de perfusão uterina⁷⁴.

A eclampsia é pode ocorrer na segunda metade da gravidez, embora a eclâmpsia não seja comumente associada a parada cardiorrespiratória e coagulopatia profunda, mas as reações transfusionais podem causar edema agudo de pulmão e coagulopatia quando sangue incompatível é administrado⁷⁵. O choque anafilático pode ocorrer no quadro de erupção cutânea na urticária, laringoespasma ou broncoespasmo imediatamente após a administração do medicamento conhecido para causar anafilaxia⁷⁶. O broncoespasmo foi relatado em cerca de 15% dos casos de ELA^{65,76}. Contudo, a anafilaxia não é geralmente acompanhada de coagulopatia e a disfunção cardíaca não é comumente grave, pois a hipotensão associada à anafilaxia é devida principalmente à vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. Se houver suspeita de anafilaxia, o tratamento com adrenalina é indicado, além de uso de esteróides e broncodilatadores inalados⁷⁷.

Estudos não demonstram um consenso e um protocolo de tratamento específico para a ELA devido à variação da apresentação clínica⁷⁸. O tratamento é voltado para a sintomatologia do paciente, incluindo a correção de colapso cardiovascular, parada respiratória, coagulopatia e outras intervenções para estabilizar a mulher⁷⁹. Sugestões para tratamento de suporte imediato com base na apresentação clínica quando houver suspeita de ELA oferecido nas recentes diretrizes clínicas diz respeito à reanimação

cardiopulmonar de alta qualidade que deve ser iniciada imediatamente se houver uma parada cardíaca^{78,79}. Uma equipe multidisciplinar, incluindo profissionais de anestesia, equipe de cuidados intensivos e especialistas em medicina materno-fetal é recomendado como melhores práticas para cuidados contínuos. Em casos de suspeita de ELA, deve-se garantir uma via aérea patente com intubação precoce e oxigenação suficiente, sendo as maiores prioridades, além de que coleta de sangue imediata para que sejam efetivados testes de laboratório para estabelecer os fatores de coagulação, hemograma e gasometria no sangue⁸⁰.

A inserção das linhas venosas centrais deve ser rapidamente considerada para o monitoramento do estado hemodinâmico no agravamento dos sinais e sintomas, parada cardíaca, ou arritmia com risco de vida, nesses casos, uma cesariana de emergência deve ser realizada dentro de 3 a 5 minutos⁸¹. Quando a perda de sangue é excessiva, recomenda-se um cateter urinário para medir a produção de urina, bem como a administração intravenosa. O fluxo sanguíneo renal é extremamente sensível à perda de sangue, portanto a produção de urina é preferida a 60 mL por hora, mas a um mínimo deve ser de 30 mL por hora⁸². No caso de uma hemorragia, uma Transfusão Obstétrica Maciça (MOBT) deve ser iniciada, este tipo de protocolo permite que produtos sanguíneos, incluindo glóbulos vermelhos compactados (PRBCs), crioprecipitados, plaquetas e plasma fresco congelado (FFP) estejam prontamente disponíveis no banco de sangue⁸³. Esses protocolos geralmente são iniciados quando o paciente já recebeu PRBCs e ainda está sangrando ativamente, protocolos de transfusão maciça, especialmente quando usados para obstétricos, melhoram a segurança do paciente e são pensados para reduzir a administração geral de produtos derivados de sangue^{82,83}. Diversos estudos demonstraram os benefícios do uso destes protocolos no prognóstico em casos de suspeita de ELA, tornando parte das medidas suportivas para o tratamento da ELA.

O manejo clínico da ELA deve se concentrar em suporte cardiovascular agressivo, tratamento da hipóxia, tratamento de hemorragia e da coagulopatia, além dos cuidados com o feto. No cenário de parada cardíaca materna, deve ser realizado o protocolo de conduta conforme descrito pela declaração científica do American Heart Association e pela declaração de consenso da Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Intervenções, em que em casos de parada cardíaca materna há um manual de deslocamento uterino esquerdo, se o útero estiver palpado no ou acima do umbigo, e para casos de parto cesáreo perimortem, considerado se a circulação não foi alcançada em aproximadamente 4 minutos dos esforços de ressuscitação⁸⁴. Essas intervenções devem ser implementadas para ajudar a aliviar a compressão aortocaval e otimizar ressuscitação cardiopulmonar relatadas como eficientes em diversos estudos caso-controle. O suporte respiratório e cardiovascular consiste em ofertar oxigênio, deve ser aplicado para

tratar a hipóxia e prevenir consequentes lesões hipóxicas⁸⁵. O objetivo é manter a saturação de oxigênio superior a 90%, caso não seja possível a intubação, muitas vezes, é necessário no suporte avançado das vias aéreas^{74,85}.

O suporte hemodinâmico em uma paciente com suspeita ELA requer tratamento multidisciplinar, incluindo especialistas em terapia intensiva, a gestão da suspeita de ELA se concentra na rápida estabilização hemodinâmica materna⁸⁶. A fase inicial da ELA consiste principalmente em insuficiência ventricular direita, se disponível, o ecocardiograma transtorácico ou transesofágico demonstrou em vários estudos oferecer informações valiosas nesses casos, o ecocardiograma pode revelar um quadro de dilatação do ventrículo direito hipocinético (cor pulmonale agudo) com desvio do septo inter-ventricular no ventrículo esquerdo⁸⁷. A hipóxia, acidose e hipercapnia devem ser evitadas à medida que aumentam a resistência vascular pulmonar e levar a insuficiência cardíaca direita, de acordo com relatos. A motilidade do ventrículo direito pode ser melhorada usando inotrópicos como dobutamina e milrinona, esses agentes também irão levar à vasodilatação pulmonar⁸⁸. Outros estudos demonstraram que intervenções específicas destinadas a diminuir o risco pulmonar a resistência vascular inclui o uso de sildenafil, prostaciclina inalada ou intravenosa e óxido nítrico inalado. Além de que hipotensão nessa fase pode ser tratada, principalmente, com vasopressores como noradrenalina ou vasopressina⁸⁹. Estudos recomendam que a administração de fluidos deve ser evitada no cenário de uma dilatação ventricular direita, pois isso aumentará a distensão excessiva do ventrículo e aumentará o risco de um infarto do miocárdio do lado direito^{78,89}. O aumento da distensão do ventrículo direito também deslocará a septo inter-ventricular para a esquerda, comprometendo ainda mais o débito cardíaco devido à obliteração ventricular⁹⁰.

Estudos demonstram que após as medidas iniciais de ressuscitação, a maioria das pacientes normalmente precisam de monitoramento e suporte em uma Unidade de Terapia Intensiva. Os monitores padrão, eletrocardiograma, oximetria de pulso e pressão arterial não invasiva, devem ser imediatamente aplicados após a demonstração de sinais clínicos da ELA⁹¹. O acesso intravenoso de grande diâmetro acima do diafragma é recomendado, pode ser realizado através de orientação por ultrassom e deve ser considerado para acesso vascular difícil. Uma linha arterial deve ser colocada em mulheres hemodinamicamente instáveis. O ecocardiograma transtorácico ou transesofágico pode permitir avaliação imediata da função ventricular direita e esquerda e ajuda a guiar a ressuscitação^{75,91}.

O tratamento da instabilidade hemodinâmica e da hipotensão materna deve ser direcionado aos objetivos de ressuscitação volêmica, de ofertar vasopressores e inotrópicos como suporte para otimizar a pré-carga, contratilidade e pós-carga, conforme apropriado. A ressuscitação fluida deve ser realizada com o

conhecimento de que os pacientes frequentemente desenvolvem edema pulmonar significativo, não há vasopressor ou inotrópico de escolha, a seleção depende da hemodinâmica de preferência com orientação da ecocardiografia transtorácica ou transesofágica e monitores invasivos⁹².

O tratamento da coagulopatia, mais amplamente utilizado é a transfusão de plasma fresco, crioprecipitado e plaquetas conforme necessário, a transfusão de glóbulos vermelhos se a perda sanguínea for maior que 25% e o controle do sangramento uterino, restaurando seu tônus com o uso de ocitócitos, massagem uterina e histerectomia, se necessário. Estudos demonstraram que o tratamento da coagulopatia consistem em analisar se a perda sanguínea secundária à ELA e pode ser persistente e grave, geralmente apresentando-se como hemorragia uterina incontrolável. Estudos demonstram que o protocolo de transfusão maciço, se disponível, deve ser iniciado na definição de hemorragia descontrolada para garantir administração de células sanguíneas vermelhas (RBC) e produtos sanguíneos⁹³. A prevenção e o tratamento da coagulopatia requerem administração precoce e contínua de plasma fresco congelado (FFP), plaquetas e crioprecipitado^{81,93}, de acordo com relato de casos. A administração de produtos sanguíneos e medicamentos no cenário de hemorragia maciça deve ser empírico, depois guiado pela análise frequente do perfil da coagulação laboratorial e otimizado por testes viscoelásticos. Não há estudos que demonstrem a proporção ideal de RBC para FFP, mas um estudo retrospectivo demonstrou que dada a coagulopatia associada à ELA, a proporção de 1: 1–1,5 pode ser confiável⁹⁴. O FFP não contém níveis adequados de fibrinogênio, portanto, crioprecipitado ou o fibrinogênio derivado do plasma humano devem ser administrados.

O fibrinogênio é fundamental para a hemostasia e é o primeiro fator de coagulação para diminuir a hemorragia obstétrica, visto que os níveis de fibrinogênio podem ser usados como preditor de gravidade da hemorragia obstétrica, e a reposição de fibrinogênio provavelmente será importante no tratamento de hemorragia maciça durante a ELA⁹⁵. O uso de agentes antifibrinolíticos, como ácido tranexâmico durante hemorragia secundária à ELA tem sido descrito, e há evidências da eficácia do uso de antifibrinolíticos em pacientes obstétricos decorrentes de hemorragia por trauma^{93,94,95}. Outro tratamento descrito é o uso de inibidores sintéticos da C1 esterase (C1NH), os C1NHs inibem a C1 esterase, o fator XIIa e ativação do complemento, baixos níveis de C1NH pode desempenhar um papel no desenvolvimento da AFE⁹⁶.

A administração do fator VII ativado recombinante foi descrita em alguns estudos nos casos de ELA. No entanto, alguns autores acreditam que esse tratamento em pacientes com CID e níveis elevados de fator tecidual pode levar a trombose difusa excessiva e a falha de múltiplos órgãos⁹⁷. O uso desses agentes pode

ser considerado como último recurso nos casos em que a hemorragia não pode ser interrompida com reposição maciça de componentes sanguíneos e intervenções cirúrgicas. A atonia uterina é comum na ELA e deve ser gerenciada de forma agressiva, o uso de uterotônicos como ocitocina, derivados do ergotamina e prostaglandinas são apropriados quando indicados^{97,98}.

As medidas suportivas no tratamento da ELA deve ser manejada com intervenções farmacológicas, incluindo ocitocina, carboprost trometamina, metilergonovina e misoprostol e intervenções cirúrgicas, incluindo tamponamento por balão Bakri, ligadura da artéria uterina, embolização, sutura B-Lynch ou histerectomia, se necessário⁹⁹. Estudos demonstraram que em casos refratários podem fazer o manejo de tamponamento uterino com o uso balões intra-uterinos, e casos extremos podem precisar de ligação bilateral da artéria uterina, ponto B284 Lynch ou histerectomia. Em pacientes com sangramento difuso após ou durante um parto cesáreo que não é passível de controle cirúrgico, deve-se considerar o empacotamento da pelve e a transferência para o Unidade de atendimento para terapia médica adicional com atraso no fechamento¹⁰⁰.

Os concentrados de antitrombina foram previamente descritos no tratamento da coagulopatia em situações obstétricas e pode levar a uma melhora nos resultados em pacientes com ELA que desenvolvem coagulopatia. A heparina também foi sugerida para tratamento da fase consumptiva da coagulação intravascular disseminada, no entanto, devido ao risco quase universal de hemorragia maciça no cenário da ELA, a heparina não foi recomendada por diversos autores em artigos científicos pesquisados¹⁰¹.

Em pacientes que sofrem de colapso cardiopulmonar secundário ao ELA é indicado utilizar medicamentos e intervenções de suporte à vida e suporte hemodinâmico invasivo, tais como oxigenação por membrana extracorpórea, circulação extracorpórea, balão intra-aórtico, tromboembolotomia da artéria pulmonar, hemofiltração e transfusões de plasma foram descritas em vários relatos de casos e, embora não comprovado, pode ser considerado quando disponível institucionalmente em pacientes que não respondem à intervenções de ressuscitação. A utilidade da troca de plasma pode estar relacionada à remoção de substâncias químicas mediadores e citocinas responsáveis pela resposta anafilactóide¹⁰². O uso de corticosteroide em altas doses para o tratamento a fim de reduzir a mediação inflamatória da resposta anafilactóide também foram descritos para o suporte no tratamento da ELA^{91,102}.

A insuficiência cardíaca do lado esquerdo deve ser tratada otimizando-se a pré-carga, com o uso de vasopressores em casos de hipotensão para manter a perfusão coronariana e uso de inotrópicos, como dobutamina ou milrinona, para aumentar a contratilidade ventricular esquerda. A congestão

pulmonar grave que não responde à terapia diurética pode exigir a remoção de líquidos através de diálise¹⁰³. No curso clínico, alguns pacientes com inflamação grave persistente e prolongada deve receber os cuidados na unidade de terapia intensiva, pois podem desenvolver infecções hospitalares e choque distributivo com edema pulmonar não cardiogênico de sepse grave.

A DIC está presente na maioria dos casos de ELA, o início é variável, a DIC pode se manifestar tanto imediatamente após o colapso cardiovascular ou nas fases posteriores da síndrome. A hemorragia grave pode exigir abordagens médicas e cirúrgicas simultâneas, diversos estudos concordam que a administração de produtos sanguíneos para manter uma contagem de plaquetas acima de 50.000/mm³ e tempo de tromboplastina parcial ativada normal ou quase normal, (aPTT) e a razão normalizada internacional (INR)¹⁰⁴ são medidas a serem efetivadas em casos de suspeita de ELA.

A hemofiltração e transfusões plasmáticas podem ser eficazes para remover mediadores químicos e citocinas responsáveis pela resposta anafilactóide. A eficácia do corticosteroide em altas doses demonstrou ser controversa em vários estudos, no entanto, outros autores consideraram que o corticosteroide ainda tem o potencial de exercer um efeito inibitório sobre uma resposta inflamatória acentuada¹⁰⁵ em casos suspeitos de ELA. O inibidor de C1, que suprime não apenas a reação anafilactóide inibindo a ativação do complemento, mas também coagulação intrínseca e a produção de bradicinina, foi também relatado como um dos candidatos ao tratamento da ELA. Foi demonstrado que inibidor de C1 de baixo nível estava presente em pacientes com ELA e a administração de concentrados de inibidor de C1 levou à atividade uterotônica, resultando na prevenção de perdas sanguíneas. Esses novos tratamentos ainda são experimentais e não foram comprovados como intervenções padrão, porque o conceito do anafilactóide mediado por respostas inflamatórias na ELA é baseada em estudos patológicos retrospectivos. Portanto, investigações adicionais para identificar marcadores de diagnóstico sérico desempenhando um papel de mediador entre manifestações clínicas e fisiopatologia da ELA são necessárias prospectivamente para determinar a aplicabilidade dessas novas estratégias¹⁰⁶.

A ELA é um diagnóstico exclusão e todas as outras causas de mortalidade materna devem ser considerados. Na ausência da tríade clássica de hipotensão, hipóxia e subsequente coagulopatia, a ELA continua sendo um diagnóstico de exclusão. A lista de condições que podem resultar em complicações agudas como a insuficiência cardíaca ou respiratória ou hematológica na gravidez é relativamente longa e inclui infarto do miocárdio, embolia pulmonar, embolia aérea, complicações anestésicas, anafilaxia e eclâmpsia e, em alguns casos, sepse. Profissionais que cuidam de mulheres grávidas com um evento clínico agudo de insuficiência cardiorrespiratória devem

restringir esta lista a diagnósticos relevantes que requerem estratégias de tratamento específicas¹⁰⁷.

5. CONCLUSÃO

A síndrome da gravidez anafilactóide é uma condição rara, mas geralmente letal. O diagnóstico é clínico e geralmente é de exclusão, pois nenhum teste diagnóstico específico está atualmente disponível para ELA.

O manejo da síndrome é principalmente de suporte, suporte respiratório e suporte hemodinâmico com uso criterioso de fluidos, vasopressores, inotrópicos e vasodilatadores pulmonares. Não há um protocolo de tratamento específico para a ELA devido à variação da apresentação clínica. O tratamento é voltado para a sintomatologia do paciente, incluindo a correção de colapso cardiovascular, parada respiratória, coagulopatia e outras intervenções para estabilizar a mulher. Algumas pacientes podem tolerar a transferência de líquido amniótico ou de seus componentes sem problemas se uma reação anafilactóide estiver adequadamente impedida por inibidores biológicos, como o inibidor de C1. Se houver suspeita de anafilaxia, o tratamento com adrenalina é indicado, além de uso de esteróides e broncodilatadores inalatórios. O uso de corticosteroide em altas doses para o tratamento suporte no tratamento da ELA também é utilizado.

A reanimação cardiopulmonar de alta qualidade deve ser iniciada imediatamente se houver uma parada cardíaca, com a prestação de serviço de uma equipe multidisciplinar, oferecendo cuidados materno e fetal. O suporte respiratório e cardiovascular consiste em ofertar oxigênio, deve ser aplicado para tratar a hipóxia e prevenir consequentes lesões hipóxicas para manter a saturação de oxigênio superior a 90%, além disso a coleta de sangue para testes de laboratório para estabelecer os fatores de coagulação, hemograma e gasometria no sangue devem ser efetivados concomitantemente em casos de ELA. No caso de hemorragia a transfusão obstétrica maciça deve ser iniciada, esses protocolos de transfusão maciça, visto que melhoram a segurança da paciente e são utilizados para reduzir a administração geral de produtos derivados de sangue.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Kramer MS, Rouleau J, Liu S, et al. Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance S Amniotic fluid embolism: incidence, risk factors, and impact on perinatal outcome. *BJOG* 2012; 119:874–879.
- [2] Clark SL. Amniotic fluid embolism. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53: 322–328.
- [3] Centers for Disease Control and Prevention. 2016. Pregnancy mortality surveillance system. Retrieved from www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/pmss.html.
- [4] Fong A, Chau CT, Pan D, Ogunyemi DA. Amniotic fluid

- embolism: antepartum, intrapartum and demographic factors. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28:793–798.
- [5] Roberts CL, Algert CS, Knight M, et al. Amniotic fluid embolism in an Australian population-based cohort. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2010; 117(11):1417–21. 4.
- [6] Clark, S. L. Amniotic fluid embolism. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2010; 53(2):322-328. doi:10.1097/GRF.0b013e3181e0ead2.
- [7] Clark, S. L. Amniotic fluid embolism. *Obstetrics and Gynecology*. 2014; 123(2Pt1):337-348. doi:10.1097/AOG.000000000000107.
- [8] Cunningham, F. G., & Nelson, D. B. Disseminated intravascular coagulation syndromes in obstetrics. *Obstetrics and Gynecology*. 2015; 126(5):999-1011. doi:10.1097/AOG.0000000000001110
- [9] Clark SL. Amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol*. 2014; 123:337-48.
- [10] Feng ZY, Shi C, Yang HX, Gao X and Jin Y. Successful pregnancy after amniotic fluid Embolism. *Chinese Med J* 2013; 126(14).
- [11] Stolk KH, Zwart JJ, Schutte J, et al. Severe maternal morbidity and mortality from amniotic fluid embolism in the Netherlands. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91(8):991–5.
- [12] Dildy GA, Belfort MA, Clark SL. Anaphylactoid syndrome of pregnancy (amniotic fluid embolism). In: Belfort M, Saade G, Foley M, et al, editors. *Critical Care Obstetrics*. 5th edition. Oxford (UK): Wiley-Blackwell. 2010; 466–74.
- [13] Pacheco LD, Saade G, Hankins GD, et al. SMFM clinical guidelines No. 9: amniotic fluid embolism: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 2016.
- [14] Kramer, M. S., Abenhaim, H., Dahhou, M., Rouleau, J., & Berg, C. Incidence, risk factors, and consequences of amniotic fluid embolism. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2013; 27(5):436-441. doi:10.1111/ppe.12066.
- [15] Lyndon, A., Lagrew, D., Shields, L., Main, E., & Cape, V. Improving health care response to obstetric hemorrhage version 2.0: A California quality improvement toolkit. Stanford, CA: California Maternal Quality Care Collaborative. 2015.
- [16] McDonnell N, et al. Amniotic fluid embolism: an Australian-New Zealand population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15:352.
- [17] Nakagami, H., Kajihara, T., Kamei, Y., Ishihara, O., Kayano, H., Sasaki, A., & Itakura, A. Amniotic components in the uterine vasculature and their role in amniotic fluid embolism. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2015; 41(6):870-875. doi:10.1111/jog.12650.
- [18] Kanayama N, Inori J, Ishibashi-Ueda H et al. Maternal death analysis from the Japanese autopsy registry for recent 16 years: significance of amniotic fluid embolism. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011; 37:58–63.
- [19] Roberts CI, Algert CS, Knight M, Morris JM. Amniotic fluid embolism in an Australian population-based cohort. *BJOG* 2010; 117:1417-21.
- [20] Kanayama N et al. Maternal death analysis from the Japanese autopsy registry for recent 16 years: Significance of amniotic fluid embolism. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011; 37:58–63.
- [21] Ecker JL, Solt K, Fitzsimons MG, MacGillivray TE. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 40-2012. A 43-year-old woman with cardiorespiratory arrest after a cesarean section. *N Engl J Med*. 2012; 367:2528-36.
- [22] Knight M, Berg C, Brocklehurst P, Kramer M, Lewis G, Oats J, et al. Amniotic fluid embolism incidence, risk factors and outcomes: a review and recommendations. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012; 12:7.
- [23] Knight M, Berg C, Brocklehurst P, et al. Amniotic fluid embolism incidence, risk factors and outcomes: a review and recommendations. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012; 12:7.
- [24] Kramer MS, Rouleau J, Liu S, Bartholomew S, Joseph KS; Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Amniotic fluid embolism: incidence, risk factors, and impact on perinatal outcome. *BJOG* 2012; 119:874-9.
- [25] Knight M, Tuffnell D, Brocklehurst P, Spark P, Kurinczuk JJ; UK Obstetric Surveillance System. Incidence and risk factors for amniotic-fluid embolism. *Obstet Gynecol*. 2010; 115:910-7.
- [26] Jeejeebhoy FM, Zelop CM, Lipman S, Carvalho B, Joglar J, Mhyre JM, et al. Cardiac arrest in pregnancy: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 132:1747-1773.
- [27] Callaway CW, Donnino MW, Fink EL, Geocadin RG, Golan E, Kern KB, et al. Post cardiac arrest care: 2015 American Heart Association Guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2015; 132(suppl 2):S465-S482.
- [28] Koenig MA. Brain resuscitation and prognosis after cardiac arrest. *Crit Care Clin*. 2014; 30:765-83.
- [29] Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al; TTM Trial Investigators. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2013; 369:2197-206.
- [30] Chauhan A, Musunuru H, Donnino M, McCurdy MT, Chauhan V, Walsh M. The use of therapeutic hypothermia after cardiac arrest in a pregnant patient. *Ann Emerg Med*. 2012; 60:786-9.
- [31] Wible EF, Kass JS, Lopez GA. A report of fetal demise during therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Neurocrit Care*. 2010 Oct; 13(2):239-42.
- [32] Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, Torres F, Pacheco LD, Feldman J, DeBoisblanc B. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. *Chest*. 2013; 143:1330-6.
- [33] Benson MD. Current concepts of immunology and diagnosis in amniotic fluid embolism. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012:946576.
- [34] Pacheco LD, Saade GR, Costantine MM, et al. An update on the use of massive transfusion protocols in obstetrics. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214(3):340–4.
- [35] Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, et al. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. *Chest* 2013; 143(5):1330–6.
- [36] Pacheco LD, Saade G, Hankins GD, Clark SL. Amniotic fluid embolism: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: B16–B24.
- [37] Oi, H., Naruse, K., Koike, N., Tsunemi, T., Shigetomi, H., Kanayama, N., & Kobayashi, H. Predictor of mortality in patients with amniotic fluid embolism. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2014; 40(4):941-945. doi:10.1111/jog.12278.
- [38] Price CA. The silent killer: Exploring amniotic fluid embolism. *British Journal of Midwifery*. 2012; 20(5):312-315. doi:10.12968/bjom.2012.20.5.312.

- [39] Rath, W. H., Hoferr, S., & Sinicina, I. Amniotic fluid embolism: An interdisciplinary challenge: Epidemiology, diagnosis and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2014; 111(8):126-132. doi:10.3238/arztebl.2014.0126.
- [40] Shen, F., Wang, L., Yang, W., & Chen, Y. From appearance to essence: 10 years review of atypical amniotic fluid embolism. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2016; 293(2):329-334. doi:10.1007/s00404-015-3785-z.
- [41] Kanayama N, Tamura N. Amniotic fluid embolism: Pathophysiology and new strategies for management. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014; 40: 1507–1517.
- [42] Turillazzi E, Neri M, Bello S, Riezzo I, Fineschi V. Amniotic fluid embolism: moving diagnosis through the time. From the mechanical pulmonary vascular occlusion until an immuno - inflammatory pathogenesis? *Curr Pharm Biotechnol*. 2014; 14: 1179–1188.
- [43] Society for Maternal-Fetal Medicine, Pacheco, L. D., Saade, G, Hankins, G. D., & Clark, S. L. Amniotic fluid embolism: Diagnosis and management. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016; 215(2): B16-B24. doi:10.1016/j.ajog.2016.03.012.
- [44] Yoneyama K, Sekiguchi A, Matsushima Tet al. Clinical characteristics of amniotic fluid embolism: an experience of 29 years. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014; 40: 1862–1870.
- [45] Nakagami H, Kajihara T, Kamei Y et al. Amniotic components in the uterine vasculature and their role in amniotic fluid embolism. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015; 41:870–875.
- [46] Hikiji W, Tamura N, Shigeta A, Kanayama N, Fukunaga T. Fatal amniotic fluid embolism with typical pathohistological, histochemical and clinical features. *Forensic Sci Int*. 2013; 226:e16–e19.
- [47] Furuta N, Yaguchi C, Itoh H et al. Immunohistochemical detection of meconium in the fetal membrane, placenta and umbilical cord. *Placenta*. 2012; 33:24–30.
- [48] Farhana M, Tamura N, Mukai M et al. Histological characteristics of the myometrium in the postpartum hemorrhage of unknown etiology: a possible involvement of local immune reactions. *J Reprod Immunol*. 2015; 110:74–80.
- [49] Tamura N, Kimura S, Farhana M et al. C1 esterase inhibitor activity in amniotic fluid embolism. *Crit Care Med*. 2014; 42: 1392–1396.
- [50] Kobayashi T. Obstetrical disseminated intravascular coagulation score. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014; 40: 1500–1506.
- [51] Tamura N, Nagai H, Maeda H et al. Amniotic fluid embolism induces uterine anaphylaxis and atony following cervical laceration. *Gynecol Obstet Invest*. 2014; 78: 65–68.
- [52] Benson MD. Current concepts of immunology and diagnosis in amniotic fluid embolism. *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012: 946576.
- [53] Chen KB, Chang SS, Tseng YL et al. Amniotic fluid induces platelet–neutrophil aggregation and neutrophil activation. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 208(4):318 e1–318 e7.
- [54] Kobayashi H. The entry of fetal and amniotic fluid components into the uterine vessel circulation leads to sterile inflammatory processes during parturition. *Front Immunol*. 2012; 3:321.
- [55] Sultan P, Seligman K, Carvalho B. Amniotic fluid embolism: update and review. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016; 29:288–296.
- [56] Hasegawa J, Ikeda T, Sekizawa A et al. Recommendations for saving mothers' lives in Japan: Report from the Maternal Death Exploratory Committee (2010-2014). *J Obstet Gynaecol Res*. 2016; 42:1637–1643.
- [57] Ogihara T, Morimoto K, Kaneko Y. Continuous hemodiafiltration for potential amniotic fluid embolism: dramatic responses observed during a 10-year period report of three cases. *Ther Apher Dial*. 2012; 16:195–197.
- [58] Todo Y, Tamura N, Itoh H, Ikeda T, Kanayama N. Therapeutic application of C1 esterase inhibitor concentrate for clinical amniotic fluid embolism: a case report. *Clin Case Rep*. 2015; 3:673–675.
- [59] Pacheco LD, Saade GR, Gei AF, Hankins GD. Cutting-edge advances in the medical management of obstetrical hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 205:526-32.
- [60] Fitzpatrick K, Tuffnell D, Kurinczuk J, Knight M. Incidence, risk factors, management and outcomes of amniotic-fluid embolism: a population-based cohort and nested case-control study. *BJOG*. 2016; 123:100–109.
- [61] Knight M, Tuffnell D, Brocklehurst P, et al. System UKOS incidence and risk factors for amniotic-fluid embolism. *Obstet Gynecol*. 2010; 115:910–917.
- [62] Knight M, Berg C, Brocklehurst P, et al. Amniotic fluid embolism incidence, risk factors and outcomes: a review and recommendations. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012; 12:7.
- [63] Roberts CL, Algert CS, Knight M, Morris JM. Amniotic fluid embolism in an Australian population-based cohort. *BJOG*. 2010; 117:1417–1421.
- [64] Kramer MS, Abenhaim H, Dahhou M, et al. Incidence, risk factors, and consequences of amniotic fluid embolism. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2013; 27:436–441.
- [65] Ito F, Akasaka J, Koike N, et al. Incidence, diagnosis and pathophysiology of amniotic fluid embolism. *J Obstet Gynaecol*. 2014; 34:580–584.
- [66] Wernet A, Luton D, Muller F, Ducarme G. Use of insulin-like growth factor binding protein-1 for retrospective diagnosis of amniotic fluid embolism in first trimester. *Arch Gynecol Obstet*. 2014; 289:461–462.
- [67] Frati P, Foldes-Papp Z, Zaami S, Busardo FP. Amniotic fluid embolism: what level of scientific evidence can be drawn? A systematic review. *Curr Pharm Biotechnol*. 2014; 14:1157–1162.
- [68] Main EK, McCain CL, Morton CH, et al. Pregnancy-related mortality in California: causes, characteristics, and improvement opportunities. *Obstet Gynecol*. 2015; 125:938–947.
- [69] Oi H, Naruse K, Noguchi T, et al. Fatal factors of clinical manifestations and laboratory testing in patients with amniotic fluid embolism. *Gynecol Obstet Invest*. 2010; 70:138–144.
- [70] Balingier KJ, Chu Lam MT, Hon HH, et al. Amniotic fluid embolism: despite progress, challenges remain. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015; 27:398–405.
- [71] Benson MD. Current concepts of immunology and diagnosis in amniotic fluid embolism. *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012:946576.
- [72] McDonnell NJ, Percival V, Paech MJ. Amniotic fluid embolism: a leading cause of maternal death yet still a medical conundrum. *Int J Obstet Anesth*. 2013; 22:329–

- 336.
- [73] Kobayashi H. Amniotic fluid embolism: anaphylactic reactions with idiosyncratic adverse response. *Obstet Gynecol Surv.* 2015; 70:511–517.
- [74] Busardo FP, Frati P, Zaami S, Fineschi V. Amniotic fluid embolism pathophysiology suggests the new diagnostic armamentarium: beta-tryptase and complement fractions C3-C4 are the indispensable working tools. *Int J Mol Sci.* 2015; 16:6557–6570.
- [75] Toro K, Borka K, Kardos M, et al. Expression and function of C5a receptor in a fatal anaphylaxis after honey bee sting. *J Forensic Sci.* 2011; 56:526–528.
- [76] Hikiji W, Tamura N, Shigeta A, et al. Fatal amniotic fluid embolism with typical pathohistological, histochemical and clinical features. *Forensic Sci Int.* 2013; 226:e16–e19.
- [77] Tamura N, Kimura S, Farhana M, et al. C1 esterase inhibitor activity in amniotic fluid embolism. *Crit Care Med.* 2014; 42:1392–1396.
- [78] Collins NF, Bloor M, McDonnell NJ. Hyperfibrinolysis diagnosed by rotational thromboelastometry in a case of suspected amniotic fluid embolism. *Int J Obstet Anesth.* 2013; 22:71–76.
- [79] Jeejeebhoy FM, Zelop CM, Lipman S, et al. Cardiac arrest in pregnancy: a scientific statement from the American heart association. *Circulation.* 2015; 132:1747–1773.
- [80] Lipman S, Cohen S, Einav S, et al. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology consensus statement on the management of cardiac arrest in pregnancy. *Anesth Analg.* 2014; 118:1003–1016.
- [81] Collis RE, Collins PW. Haemostatic management of obstetric haemorrhage. *Anaesthesia.* 2015; 70 (Suppl 1):78–86; e27-8.
- [82] Novikova N, Hofmeyr GJ, Cluver C. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 6:CD007872.
- [83] Leighton BL, Wall MH, Lockhart EM, et al. Use of recombinant factor VIIa in patients with amniotic fluid embolism: a systematic review of case reports. *Anesthesiology.* 2011; 115:1201–1208.
- [84] Sharma NS, Wille KM, Bellot SC, Diaz-Guzman E. Modern use of extracorporeal life support in pregnancy and postpartum. *ASAIO J.* 2015; 61:110–114.
- [85] Ogihara T, Morimoto K, Kaneko Y. Continuous hemodiafiltration for potential amniotic fluid embolism: dramatic responses observed during a 10-year period report of three cases. *Ther Apher Dial.* 2012; 16:195–197.
- [86] Leighton BL, Wall MH, Lockhart EM, Phillips LE, Zatta AJ. Use of recombinant factor VIIa in patients with amniotic fluid embolism: a systematic review of case reports. *Anesthesiology.* 2011; 115:1201-8.
- [87] Uszyński M, Uszyński W. Coagulation and fibrinolysis in amniotic fluid: physiology and observations on amniotic fluid embolism, preterm fetal membrane rupture, and pre-eclampsia. *Semin Thromb Hemost.* 2011; 37:165-74.
- [88] Collins NF, Bloor M, McDonnell NJ. Hyperfibrinolysis diagnosed by rotational thromboelastometry in a case of suspected amniotic fluid embolism. *Int J Obstet Anesth.* 2013; 22:71-6.
- [89] van Spaendonck-Zwarts K, van Tintelen JP, van Veldhuisen D, van der Werf R, Jongbloed JD, Paulus WJ, et al. Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 121:2169–75.
- [90] Knight M, Berg C, Brocklehurst P et al. Amniotic fluid embolism incidence, risk factors and outcomes: A review and recommendations. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012; 12: 7. doi: 10.1186/1471-2393-12-7.
- [91] Hikiji W, Tamura N, Shigeta A, Kanayama N, Fukunaga T. Fatal amniotic fluid embolism with typical pathohistological, histochemical and clinical features. *Forensic Sci Int* 2013; 226: 16–19.
- [92] Legrand M, Rossignol M, Dreux S et al. Diagnostic accuracy of insulin-like growth factor binding protein-1 for amniotic fluid embolism. *Crit Care Med* 2012; 40: 2059–2063.
- [93] Benson MD. Current concepts of immunology and diagnosis in amniotic fluid embolism. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012:946576.
- [94] Kaplan AP, Ghebrehiwet B. The plasma bradykinin-forming pathways and its interrelationships with complement. *Mol Immunol* 2010; 47:2161–2169.
- [95] Tamura N, Kimura S, Farhana M et al. C1 esterase inhibitor activity in amniotic fluid embolism. *Crit Care Med* 2014. [Epub ahead of print].
- [96] Kristufkova A, Borovskya M, Korbela M and Knightb M. Amniotic fluid embolism-investigation of fatal cases in Slovakia in the years 2005-2010 compared with fatal cases in the United Kingdom. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2014; 158(3):397-403.
- [97] Morales A, Painter T, Li R, Siegfried JD, Li D, Norton N, et al. Rare variant mutations in pregnancy-associated or peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 121:2176–82.
- [98] Baruteau AE, Leurent G, Martins RP, Thebault C, Treguer F, Leclercq C, et al. Peripartum cardiomyopathy in the era of cardiac magnetic resonance imaging: first results and perspectives. *Int J Cardiol* 2010; 144: 143–5.
- [99] Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema JP, Becker A, et al. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy a proof-of-concept pilot study. *Circulation* 2010; 121:1465–73.
- [100] Mouquet F, Mostefa Kara M, Lamblin N, Coulon C, Langlois S, Marquie C, et al. Unexpected and rapid recovery of left ventricular function in patients with peripartum cardiomyopathy: impact of cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2012; 14 (5):526–9.
- [101] Kramer MS, Rouleau J, Liu S, Bartholomew S, Joseph KS; Grupo de Estudos em Saúde Materna do Sistema de Vigilância Perinatal do Canadá. Embolia do líquido amniótico: incidência, fatores de risco e impacto no resultado perinatal. *BJOG* 2012; 119 (07):874-879.
- [102] Knight M, Berg C, Brocklehurst P, et al. Incidência de embolia por líquido amniótico, fatores de risco e resultados: uma revisão e recomendações. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012; 12:7.
- [103] Stolk KH, Zwart JJ, Schutte J, VAN Roosmalen J. Grave morbidade e mortalidade materna por embolia por líquido amniótico na Holanda. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91 (08):991-995.
- [104] Annecke T, Geisenberger T, Kürzl R, Penning R, Heindl B. Gerenciamento de coagulação baseada em algoritmo de embolia catastrófica de líquido amniótico. *Fibrinólise de Coagul no Sangue* 2010; 21(01): 95-100.
- [105] Dean LS, Rogers RP III, Harley RA, Hood DD. Cenário de caso: embolia por líquido amniótico. *Anesthesiology* 2012; 116 (01):186-192.

- [106] Clark SL, Romero R., Dildy GA, et al. Critérios de diagnóstico propostos para a definição de casos de embolia por líquido amniótico em estudos de pesquisa. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215(04):408-412.
- [107] Kaur K, Bhardwaj M, Kumar P, Singhal S, Singh T, Hooda S. Amniotic fluid Embolism. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2016; 32(2):153-159.