



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2011/2012

Adília Isabel Oliveira Neves Rafael
Embolia de líquido amniótico -
Revisão da Literatura

março, 2012

FMUP

Adília Isabel Oliveira Neves Rafael
Embolia de líquido amniótico –
Revisão da Literatura

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Ginecologia e Obstetrícia

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Prof. Doutora Maria Antónia Moreira Nunes da Costa**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa**

março, 2012

FMUP

Eu, Adília Isabel Oliveira Neves Rafael, abaixo assinado, nº mecanográfico 050801109, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 16/03/2012

Assinatura: Adília Isabel Oliveira Neves Rafael

Nome: Adília Isabel Oliveira Neves Rafael

Endereço electrónico: med05109@med.up.pt **Telefone ou Telemóvel:** 916732247

Número do Bilhete de Identidade: 12914879

Título da Monografia:

Embolia de líquido amniótico – Revisão da Literatura

Orientador:

Prof. Doutora Maria Antónia Moreira Nunes da Costa

Ano de conclusão: 2012

Designação da área do projecto:

Ginecologia e Obstetrícia

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 16/03/2012

Assinatura: Adília Isabel Oliveira Neves Rafael

Embolia de líquido amniótico – Revisão da Literatura

Amniotic fluid embolism – Literature Review

Adília Isabel Oliveira Neves Rafael

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência

Adília Isabel Oliveira Neves Rafael

Morada: Rua Doutor Teixeira de Sousa, 249, 4435-220 Rio Tinto

Telefone: 916732247

E-mail: med05109@med.up.pt

Resumo

Introdução: A embolia de líquido amniótico (ELA), apesar de ser um fenômeno incomum, afigura-se como uma das emergências obstétricas com maior impacto na morbimortalidade materna e fetal. O objetivo deste trabalho consistiu na revisão da evidência científica acerca deste tema, no que respeita a definição, dados epidemiológicos, patofisiologia, fatores de risco, diagnóstico, tratamento, complicações, risco de recorrência e prognóstico.

Material e Métodos: Realizou-se uma pesquisa bibliográfica na base de dados da *PubMed*. As normas de seleção estabelecidas foram: artigos em língua inglesa ou portuguesa, com as seguintes palavras-chave: “amniotic fluid embolism”, publicados desde 01/01/2002 até 31/12/2011 e foram considerados todos os níveis de evidência.

Resultados: Obtiveram-se um total de 44 artigos, 1 de nível de evidência I, 18 de nível evidência II, 4 de nível de evidência III, 20 de nível de evidência IV, 1 de nível de evidência V e incluiu-se um capítulo de um livro. A incidência de ELA descrita varia entre 1:8000 a 1:80.000 gestações, sendo os fatores de risco mais referidos: idade materna acima de 35 anos, cesariana, parto vaginal instrumentado, placenta prévia ou descolamento prematuro de placenta normalmente inserida, rotura uterina e eclâmpsia. O mecanismo patofisiológico ainda não está esclarecido. O diagnóstico é de exclusão, baseando-se essencialmente na apresentação clínica. O tratamento é de suporte. Embora as taxas de mortalidade tenham diminuído, a morbidade permanece alta com presença de lesões graves, principalmente com atingimento neurológico.

Conclusão: ELA permanece imprevisível, inevitável e com um tratamento com baixa taxa de sucesso. São necessárias mais investigações com níveis de evidência mais elevados, a fim de esclarecer os mecanismos subjacentes.

Palavras-chave: embolia de líquido amniótico, colapso cardiovascular, coagulação intravascular disseminada, gravidez.

Abstract

Introduction: Amniotic fluid embolism, although an unusual phenomenon, appears as one of obstetric emergencies with greater impact on maternal and fetal morbimortality. The aim of this work consisted in the review of the scientific evidence on this subject, with regard to definition, epidemiology, pathophysiology, risk factors, diagnosis, treatment, complications, recurrence and prognosis.

Material and methods: The bibliographic research was made in the PubMed database. The selection criteria were: articles written in english and portuguese language with the following keywords: “amniotic fluid embolism”, published from 01/01/2002 until 31/12/2011 and considered all the evidence levels.

Results: A total of 44 articles were obtained, 1 of evidence level I, 18 of evidence level II, 4 of evidence level III, 20 of evidence level IV, 1 of evidence level V and it included a chapter of a book. The incidence of amniotic fluid embolism ranged from 1:8000 to 1:80.000 pregnancies, with the most reported risk factors being: maternal age greater than 35, caesarean or instrumental vaginal delivery, placenta previa or abruptio, uterine rupture and eclampsia. The pathophysiological mechanism is still unclear. The diagnosis is of exclusion and is based primarily on clinical presentation. The management is supportive. Although mortality rates have declined, morbidity remains high with severe sequelae, particularly with neurological achievement.

Conclusion: Amniotic fluid embolism remains unpredictable, unpreventable and with little possibility of effective treatment. Further research is needed with higher evidence levels in order to clarify the underlying mechanisms.

Key-words: amniotic fluid embolism, cardiovascular collapse, disseminated intravascular coagulation, pregnancy.

Índice

Lista de Abreviaturas e Siglas	5
Introdução	6
Material e Métodos	7
Resultados e Discussão	8
I. Definição.....	8
II. Dados Epidemiológicos.....	9
III. Patofisiologia.....	10
IV. Fatores de risco	12
V. Apresentação clínica.....	13
VI. Diagnóstico	14
VI.A. Clínico.....	14
VI.B. Laboratorial	14
VI.C. Imagiológico	16
VI.D. Exames cardíacos.....	17
VI.E. <i>Post-mortem</i>	17
VI.F. Diferencial	18
VII. Tratamento.....	19
VII.A. Médico	19
VII.B. Cirúrgico	20
VIII. Complicações	21
IX. Risco de recorrência.....	22
X. Prognóstico.....	22
Conclusão	23
Referências Bibliográficas	24
Apêndices	28

Lista de Abreviaturas e Siglas

ELA – Embolia de Líquido Amniótico

LA – Líquido Amniótico

IC – Intervalo de Confiança

IVFT - Inibidor da Via do Fator Tecidual

FT – Fator Tecidual

CIVD – Coagulação Intravascular Disseminada

SDRA – Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda

ZnCP-I - Complexo zinco-coproporfirina I

DP – Desvio Padrão

STN - Sialyl Tn

TC – Tomografia Computorizada

ECG – Eletrocardiograma

VFC – Variabilidade da Frequência Cardíaca

Introdução

ELA é um acontecimento raro e imprevisível, caracterizado pela ausência de medidas preventivas disponíveis, com taxas de mortalidade elevadas¹.

Acredita-se que ocorre, quando os componentes do líquido amniótico (LA) penetram na circulação materna². Contudo, há falta de consenso em relação a vários pontos, nomeadamente mecanismo patofisiológico e critérios de diagnóstico.

O objetivo desta revisão da literatura é esclarecer a correta definição, analisar os dados epidemiológicos, listar os fatores de risco associados, determinar os critérios de diagnóstico, rever terapêuticas preconizadas, bem como descrever possíveis complicações maternas e fetais, risco de recorrência e prognóstico.

Material e Métodos

Para a elaboração da presente monografia, efetuou-se uma pesquisa bibliográfica no motor de busca da *PubMed*, tendo em conta as seguintes palavras-chave: “amniotic fluid embolism”. Os critérios de inclusão utilizados foram: artigos científicos escritos em inglês ou português, publicados entre o dia 1 de janeiro de 2002 e o dia 31 de dezembro de 2011 e considerou-se todos os níveis de evidência.

Foram selecionados os artigos que abordassem dados epidemiológicos, patofisiologia, intervenção diagnóstica, terapêutica e desfecho, relativamente a este fenómeno.

Resultados e Discussão

Da pesquisa inicial resultaram 208 artigos, com base nos critérios de inclusão referidos anteriormente, dos quais foram selecionados 34, excluindo 151, por não abranger dados epidemiológicos, etiopatogenia, intervenção diagnóstica, terapêutica e desfecho. Não foi possível obter o artigo completo de 23 dos 208 artigos.

Adquiriram-se, ainda, 10 artigos e um capítulo de um livro a partir dos obtidos na pesquisa bibliográfica inicial.

Dos 44 artigos obtidos, 1 com nível de evidência I, 18 com nível evidência II, 4 com nível de evidência III, 20 com nível de evidência IV e 1 com nível de evidência V. Adicionando o capítulo do livro incluído, perfaz um total de 45 referências.

I. Definição

O primeiro caso de ELA foi descrito por *Meyer* em 1926, após a observação de um tipo de embolia ainda não averbado na literatura, ao qual atribuiu a designação de *Embolia Pulmonar Amnio Caseosa*. *Meyer* afirmou tratar-se de um processo provocado pela quebra da barreira entre o LA e a circulação materna, associando-o a mortalidade maternofetal³. ELA ganhou amplo conhecimento apenas em 1941, devido a *Steiner e Lushbaugh*⁴, quando efetuaram a autópsia a oito mulheres que morreram de causas decorrentes do período intraparto ou pós-parto, definindo, assim, a primeira sequência de mortes. Atualmente sabe-se que se trata de uma entidade rara, que pode ocorrer a qualquer momento da gravidez, durante o parto ou depois deste⁵. A primeira hipótese, em termos de etiopatogenia, baseia-se numa obstrução da circulação materna por material fetal. Todavia, pelo potencial inflamatório dos elementos do LA, o próprio nome da doença tem sido contestado, com alguns autores a preferirem Síndrome Anafilaxóide da Gravidez⁵. O termo ELA poderá induzir em erro, confundindo os investigadores e impedindo a compreensão desta entidade. Recentemente foi acordado que, tendo em conta as evidências da literatura, não será correto atribuir esta denominação⁶. O Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas define ELA como uma complicação

obstétrica rara, súbita e muitas vezes fatal, causada primeiramente pela entrada de LA na circulação materna.

II. Dados epidemiológicos

Por ser tão rara, é considerada como diagnóstico de exclusão⁷. A incidência é variável, provavelmente pelas diferenças de metodologia usada e porque os casos sobreviventes não serão todos notificados⁸. Estima-se que se situe entre 1:8000 a 1:80.000 gestações^{4,5,9}. Dois estudos de coorte retrospectivos recentes, que tiveram por base 2.984.977 e 2.940.360 partos, demonstraram que a incidência estaria entre 6,0 e 7,7 por 100.000 partos (intervalo de confiança (IC) 95% 0,9-6,2 e 6,7-8,7, respectivamente)^{9,10}. Um estudo de coorte prospectivo e caso-controle aninhado de 2010¹¹ realizado em 60 mulheres com ELA de 3.049.100 partos obteve uma incidência de 2,0 por 100.000 partos (IC 95% 1,5-2,5). Este resultado difere dos anteriores, provavelmente porque nos retrospectivos são outros autores que fornecem o diagnóstico ao banco de dados, sendo esse utilizado, posteriormente, pelos investigadores; num estudo prospectivo, a vigilância ativa permite arrecadar informação clínica indisponível nessas bases e, assim, confirmar os casos, atendendo a critérios rigorosos de definição.

O mesmo estudo prospectivo verificou que 56% dos casos de ELA ocorrem antes ou durante o parto; os restantes ocorrem depois do parto¹¹.

Esta entidade é a quinta causa de mortalidade materna mais comum em todo o mundo⁸ e é responsável por cerca de 10% de todas as mortes maternas nos países desenvolvidos². Estudos sugerem uma taxa de mortalidade materna de 86%, sendo que metade das pacientes morre durante a primeira hora, desde o início dos sintomas. Num estudo retrospectivo com 46 doentes, *Clark et al.*⁵ verificaram uma redução da taxa de mortalidade referida anteriormente na literatura, 61%, o que poderá refletir uma terapêutica mais eficaz. Contudo, a potencial melhoria observada, traduziu-se em sobrevivência prolongada de um número superior de mulheres com lesões graves no organismo. A análise atual das investigações americanas, britânicas e canadianas^{9,10,12}, demonstra que a taxa de mortalidade materna associada a ELA varia entre 0,5 e 1,7 mortes por 100.000 partos. Os estudos mais recentes de maior nível de evidência, com maior

número de doentes envolvidos e critérios de diagnóstico mais rigorosos, demonstram taxas que se situam entre os 13% e 26,4%, o que poderá traduzir um viés de publicação por parte dos estudos de menor evidência, já que os sobreviventes não serão corretamente notificados¹⁰.

Para além das maternas, existem igualmente repercussões fetais. Um registo britânico¹³ contempla casos de morbimortalidade fetal: seis recém-nascidos das 13 mulheres que morreram por ELA tiveram o mesmo desfecho. Por outro lado, das 31 mulheres sobreviventes, cinco recém-nascidos morreram ou sofreram lesões graves. A mortalidade fetal tem permanecido por volta dos 10%⁷. Dos que sobrevivem, apenas metade permanece sem sequelas neurológicas⁵.

III. Patofisiologia

Existe um grande número de estudos imprecisos que lançam incertezas sobre a fisiopatologia da doença. Sabe-se que o LA pode entrar na circulação materna através do sistema venoso materno cervicouterino, solução de continuidade a nível uterino ou local de implantação placentária¹⁴, ou seja, onde ocorre quebra da barreira maternofetal.

A primeira hipótese formulada tinha por base a etiologia obstrutiva: o LA, ao introduzir-se na circulação pulmonar materna, obstruía os capilares, provocando alterações cardiovasculares¹². Porém, esta hipótese não foi corroborada por estudos com algumas espécies de animais¹. Além disso, os eventos clínicos mais comuns observados nesta condição, não são típicos da embolia pulmonar⁶.

Em 1995, *Clark* sugeriu que esta síndrome teria por base um processo imune e não embólico⁵. ELA foi indicada como uma reação anafilática aos antigénios fetais existentes no LA que invadiu a circulação materna. Esses antigénios estimulam uma cascata de mediadores imunológicos endógenos, tais como histamina, prostaglandinas e leucotrienos, originando uma reação idêntica à anafilaxia. *Benson e Lindburgh*¹⁵ sugeriram que tal hipótese poderia ser confirmada, estimando os níveis de triptase sérica em mulheres com ELA na fase aguda. O aspeto central da reação anafilática é a desgranulação dos mastócitos que ao libertar histamina, despertam uma cascata de fenómenos. A triptase é uma enzima que também resulta dessa desgranulação e foi recentemente considerada como um melhor marcador laboratorial para a

anafilaxia, pois tem uma semivida maior que a histamina¹⁶. Num estudo italiano de caso-controlo que envolveu oito mulheres que morreram por ELA e seis controlos de mulheres que morreram por trauma, concluiu-se que o envolvimento dos mastócitos poderia não ser o mecanismo principal, mas um efeito secundário de um outro mecanismo, a ativação do sistema complemento, já que a desgranulação destas células pode ocorrer neste processo¹⁶.

*Benson*¹⁷ propõe que ELA pode ser o efeito provocado pela entrada do antígeno fetal na circulação materna, ativando o sistema complemento. Há vários relatos² de casos na literatura em que se avaliaram os níveis de C3 e C4 em mulheres com ELA, tal como no estudo italiano anteriormente referido¹⁶. Os níveis da proteína C3 ativada foram duas vezes mais baixos nas oito mulheres com ELA, em comparação com os seis controlos, apontando uma possível ativação do sistema complemento nesta patologia¹⁶. No seu estudo retrospectivo, os japoneses² detetaram que 60% das mulheres com ELA apresentavam níveis de complemento estatisticamente mais baixos. Assim, a ativação do complemento pode ter um papel importante nesta síndrome. Todavia, os estudos recentes sobre estes mecanismos advertem que, tal como a avaliação da triptase, os níveis de complemento em doentes com ELA não devem ser usados para confirmar ou refutar diagnósticos clínicos, mas apenas como instrumentos de investigação⁶.

Segundo um estudo de caso-controlo¹⁸ que comparou 28 grávidas com 15 não grávidas, uma possível explicação para a hemorragia observada nesta síndrome resulta da existência de 38,7% do inibidor da via do fator tecidual (IVFT) no LA, um inibidor natural do fator tecidual (FT), relativamente à quantidade no plasma sanguíneo ($16,81 \pm 5,34$ ng/ml versus $43,41 \pm 18,70$ ng/ml, $p < 0,001$), enquanto que o nível de FT no LA foi 44,8 vezes maior que o do plasma sanguíneo ($9995,93 \pm 8533,11$ pg/ml versus $252,66 \pm 28,84$ pg/ml, $p < 0,001$). O FT ativa a via extrínseca da coagulação por ligação com o fator VII. O complexo desperta a coagulação, ativando o fator X. Concluíram que o LA, ao invadir a circulação materna e por conter o IVFT, compromete o equilíbrio da hemostase, resultando em Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD).

Hoje em dia, a etiologia que parece ter mais consistência, é a secreção primária ou secundária de mediadores imunes endógenos, logo que o LA entre na circulação materna, sendo os mais conhecidos a histamina, bradicinina, endotelinas, leucotrienos e metabolitos do ácido araquidônico¹⁴. A endotelina-1 é o peptídeo mais estudado da sua família e representa um potente vasoconstritor, existente no LA em concentrações elevadas^{19,20}. Encontra-se muitas vezes associado a fenómenos embólicos. *Khong*²⁰ analisou a expressão deste peptídeo em remanescentes fetais provenientes do pulmão de dois casos fatais de ELA, obtendo resultados elevados, com intensa imunorreatividade. *Benson*¹⁷ certificou que o LA possui aptidão para provocar excessiva vasoconstrição pulmonar e insuficiência cardíaca direita aguda, mesmo em pequenas porções.

IV. Fatores de risco

Os fatores de risco descritos até ao ano de 2006 baseavam-se em investigações com baixa evidência, ou seja, casos individuais ou séries de casos. Os principais agentes, considerados atualmente, encontram-se sistematizados no **Quadro I**.

Os dois estudos de coorte retrospectivos mais recentes^{9,10} corroboraram os seguintes agentes de risco: idade materna acima de 35 anos, cesariana, parto vaginal instrumentado, existência de placenta prévia ou descolamento prematuro de placenta normalmente inserida, rotura uterina e eclâmpsia. Em ambos os estudos idade materna inferior a 20 aparece como fator protetor e distócia surge associada a risco diminuído¹⁰.

Determinadas etnias podem ter risco aumentando, mormente a raça negra⁷. Devido à maior dificuldade de acesso a cuidados médicos ou desigualdades nas condições médicas, grupos pequenos com certas características terão maior risco¹¹.

A história pessoal materna de alergia a fármacos ou a conceção de um feto do sexo masculino suporta a ideia de que os fatores imunológicos estarão na base etiológica da doença^{5,14}. Multiparidade¹⁰, indução do trabalho de parto^{10,11}, trauma abdominal⁹ e aminiocentese²¹ também são encarados como fortes ascensores do risco. ELA já foi descrita

num caso de remoção de sutura do colo uterino, por insuficiência do mesmo²², não implicando, necessariamente, uma associação ao parto.

O processo de recuperação intraoperatória de sangue consiste na aspiração do sangue perdido no campo cirúrgico, passando, posteriormente, por um processo de centrifugação e lavagem, sendo devolvido no final ao doente, poderá ter uma relação causal com ELA^{23,24}. Apesar da manifesta evidência de que o filtro utilizado neste procedimento retém adequadamente os componentes de LA, coloca-se a questão dos remanescentes amnióticos no sangue filtrado poderem provocar fenómenos embólicos. Esta hipótese perde alguma consistência, pelo menos para aqueles autores que consideram que ELA é um tipo de reação anafilática e não uma doença embólica⁵. Aliás, há evidência que mulheres em período pós-parto possuem LA no sangue, não se verificando qualquer reação indesejável²⁴.

V. Apresentação clínica

As principais características clínicas incluem colapso cardiovascular acompanhado de arritmias e hipotensão grave, hipóxia aguda, cianose, edema pulmonar, síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA), paragem cardiorrespiratória, alteração do estado de consciência e hemorragia massiva por CIVD^{7,8,25,26} (**Figura 1**). Insuficiência respiratória e hipotensão ocorrem em cerca de 100% das pacientes. Estes sinais e sintomas não seguem sempre o mesmo padrão de apresentação, podendo ocorrer separadamente ou em combinação e em diferentes graus²⁵. O quadro clínico engloba descompensação cardiorrespiratória, seguida de hemorragia maciça secundária a coagulopatia⁷. Em 1990, *Clark*²⁷ sugeriu um modelo bifásico capaz de explicar a clínica observada. O primeiro episódio seria hipertensão pulmonar aguda e vasoespasmo. Daqui resultaria hipóxia e insuficiência cardíaca direita. As doentes que sobrevivem a este primeiro incidente desenvolvem insuficiência cardíaca esquerda e edema pulmonar.

Embora seja uma situação abrupta, podem ocorrer sintomas premonitórios, tais como dispneia, precordialgia, sensação de frio, vertigens, disestesias nos dedos das mãos, náuseas e vômitos, que serão os primeiros sinais indicativos de hipóxia^{8,13}.

VI. Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se essencialmente na apresentação clínica e na exclusão de todas as hipóteses mais prováveis²¹ e é feito mais frequentemente em 65-70% dos casos no intraparto e em cerca de 11% no pós-parto⁸.

VI. A. Clínico

São poucos os países e nações que possuem sistemas de registos de ELA. Os Estados Unidos da América possuem um registo nacional de casos⁵. O Reino Unido possui uma base de dados nominada United Kingdom Obstetric Surveillance System, gerada para estudar doenças raras, de modo a garantir que apenas os casos verdadeiros positivos são incluídos⁷. No Japão, estabelece-se o diagnóstico com base numa combinação de sinais e sintomas listados no Japan Consensus Criteria². Os critérios de definição de diagnóstico americanos, britânicos e japoneses estão representados no **Quadro II**^{2,5,7}. Porém, não devem ser considerados exclusivos, já que há outros aspetos a ponderar: atonia uterina e coagulopatia isolada são alguns dos exemplos referidos noutras publicações^{7,17}. Muito se têm questionado acerca do tempo a considerar depois do parto para a ocorrência deste fenómeno. Há vários relatos de atraso do início da sintomatologia, pelo que alguns autores têm considerado outros tempos limite: *Benson*¹⁷ estabeleceu um prazo de 48 horas e *Malhotra et al.*²⁸ estabeleceram o limite de quatro horas.

VI. B. Laboratorial

Alguns parâmetros podem servir de suporte diagnóstico: gasometria arterial para detetar e quantificar a hipoxemia e caracterizar trocas gasosas; o hematócrito estará alterado nos casos de hemorragia; leucocitose pode ocorrer na fase aguda da doença; nos casos de CIVD deve-se avaliar o perfil da coagulação, trombocitopenia, diminuição do fibrinogénio, aumento do tempo de protrombina e do tempo de tromboplastina parcial e presença de produtos de degradação da fibrina; os níveis das enzimas cardíacas podem estar aumentados, pelo que devem ser avaliados numa fase inicial²⁵. Como já referido, é importante obter os valores da triptase sérica e níveis de

complemento, considerando que tais informações possam guiar os investigadores ao mecanismo patofisiológico¹⁶.

Em 1992 foi descrito um método de diagnóstico pouco invasivo, que consistia na avaliação da concentração do complexo zinco-coproporfirina I (ZnCP-I) no plasma materno de 89 mulheres, geralmente presente no mecónio (valor de referência <35 nmol/L). Com apenas quatro dos indivíduos envolvidos no estudo a apresentarem ELA, *Kanayama et al.* concluíram que a concentração deste complexo aumenta nestes doentes (concentração plasmática de 97 nmol/L; desvio padrão (DP) 83, [38-240]). Assim, se o valor obtido numa doente com sintomas compatíveis com ELA for superior ao valor de referência pré-estabelecido, o diagnóstico é confirmado²⁹.

No Japão², foi efetuado um estudo de registos retrospectivo em 135 mulheres com diagnóstico clínico de ELA. Destas, 65 morreram e as restantes sobreviveram. O estudo consistiu na determinação dos níveis séricos de um antigénio fetal específico, o Sialyl Tn (STN), um componente presente no mecónio reconhecido pelo anticorpo monoclonal TKH-2, cujo valor de referência é $47 \pm DP$ U/ml. No entanto, não foi possível obter o registo de sete dos 65 casos fatais. Inicialmente, os autores compararam a média dos níveis de STN do grupo de 128 mulheres com um outro de 73 com diagnóstico diferencial de ELA, obtendo resultados claramente superiores no primeiro grupo (58.0 ± 146.7 U/ml e 21.0 ± 36.0 U/ml, respetivamente ($p=0.0011$)). Por outro lado, o número de amostras acima do limite superior de referência (> 47 U/ml) foi significativamente maior nos casos fatais, comparativamente aos sobreviventes ($p<0.0001$). Os autores consideraram que a deteção deste antigénio no soro de doentes com ELA pode ser um possível fator de prognóstico associado à mortalidade.

No caso de exames histológicos, os elementos do LA podem ser visualizados por coloração de hematoxilina e eosina. Porém, a localização fiável desses componentes num determinado órgão foi significativamente melhorada e facilitada através da utilização da imunohistoquímica³⁰. *Liao et al.* utilizaram um método especial de imunohistoquímica em duas mulheres, sobreviventes a ELA com CIVD, que consistiu no uso de anticorpos contra 34βE12 (citoqueratina) de modo a detetar resíduos fetais na circulação venosa materna, justificando a

presença desta entidade através dos detritos de LA e lanugo encontrados em diferentes vasos sanguíneos maternos³¹.

*Tomasa et al.*³² relataram um caso de uma mulher que, após o parto, desenvolveu sintomatologia compatível com ELA. Após intubação traqueal, realizaram uma broncoscopia que revelou mucosa brônquica hiperemiada com petéquias livres e secreções purulentas emergentes da submucosa. Realizaram lavado broncoalveolar que revelou a presença de lanugo nas células brônquicas, confirmando a embolia. Concluíram que o isolamento dos produtos embólicos do lavado brônquico pode proporcionar um método de comprovação.

Atualmente, não existe um teste único capaz de corroborar a suspeita clínica de ELA. O diagnóstico é infirmado pela positividade de vários exames complementares de diagnóstico, sendo que a probabilidade de diagnóstico aumenta com o número de exames positivos. O **Quadro III** representa uma sistematização dos testes diagnósticos laboratoriais.

VI. C. Imagiológico

O início abrupto e o rápido desencadear de reações do organismo, coloca praticamente todos os indivíduos numa situação hemodinamicamente instável, pelo que a principal atitude passa por tratar primeiro a doente e, posteriormente, preocupar-se com a causa. Assim, os métodos imagiológicos são descurados, pelo menos na abordagem inicial, pois não há tempo para os realizar, o que pode provocar a perda de oportunidade de aquisição de imagens na fase aguda da doença.

Contudo, há casos descritos na literatura, nos quais houve oportunidade de realizar, uma tomografia computadorizada (TC), que demonstrou ser bastante útil no diagnóstico³¹. A TC permitiu observar hipodensidades pulmonares, bilaterais e difusas, em “vidro-fosco”, sugestivas de fase inicial da SDRA numa doente com função respiratória deteriorada e refratária ao tratamento³³. A radiografia do tórax, embora não estabeleça diagnóstico, pode mostrar alterações, tais como: aumento das câmaras cardíacas direitas, artéria pulmonar dilatada ou edema pulmonar²⁵.

VI. D. Exames cardíacos

O eletrocardiograma (ECG) pode mostrar taquicardia^{31,33}, com um modelo de pressão do ventrículo direito na fase inicial e anomalias nas ondas ST e T³⁴. Com colapso cardiovascular grave, podem ser assinaladas arritmias cardíacas ou assistolia³¹.

Na maioria das publicações, o ecocardiograma não demonstrou grande utilidade¹⁴, podendo revelar insuficiência cardíaca esquerda ou direita agudas ou hipertensão pulmonar grave²⁵. No entanto, *Lee et al.*³⁵ relataram um caso de uma mulher com ELA e colapso cardiopulmonar completo, na qual, face à suspeita, foi realizado um ecocardiograma transesofágico durante a cesariana que revelou disfunção ventricular direita grave e um êmbolo flutuante entre os átrios direito e esquerdo, com patência do forame oval. Esta descoberta permitiu a rápida intervenção cirúrgica e um desfecho benéfico. Outros casos descrevem a utilização da ecocardiografia transesofágica³⁶⁻³⁸, concluindo que a insuficiência ventricular esquerda resulta de um enchimento prejudicado, provocado pela dilatação do ventrículo direito, já que ocorre desvio do septo interventricular. Estas descobertas evidenciam que a vasoconstrição pulmonar e o aumento da resistência vascular pulmonar são os principais eventos responsáveis pelo colapso cardiovascular observado na ELA.

Nos dois casos relatados por *Liao et al.*³¹, foi utilizado um método não invasivo que, para além de analisar a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) calculada a partir de gravações do ECG, também quantifica a entropia, permitindo a monitorização de vários sistemas do organismo através da quantificação da energia emanada do sistema nervoso autónomo. Os valores obtidos foram comparados com outras 105 mulheres do mesmo hospital, saudáveis. Concluíram que as diferenças na VFC e quantificação da entropia foram significativas entre os grupos, potenciando este método como fiável e seguro no diagnóstico de ELA.

VI. E. Post-mortem

Alguns consideram que os únicos meios existentes capazes de determinar ELA estão confinados a exames *post-mortem*. Porém, os estudos efetuados neste campo são escassos.

*Salazar et al.*³⁹ descreveram os aspetos macroscópicos que se podem encontrar na autópsia: dilatação dos compartimentos direitos do coração, edema pulmonar e cerebral, congestão dos órgãos internos, sufusões conjuntival, pleural, epicárdica e endocárdica. *Fineschi et al*¹⁶, no seu estudo de caso-controlo, descrevem edema pulmonar, congestão e atelectasias focais como achados frequentes.

Para os britânicos⁷, o único teste laboratorial considerado específico é encontrar material fetal na circulação materna aquando da autópsia. A deteção de células escamosas epiteliais derivadas da pele fetal, mucina pertencente à mucosa intestinal, lanugo ou cabelos e remanescentes meconiais na circulação pulmonar materna confirma o diagnóstico patológico^{5,31}; a análise histológica confere um método sensível⁷. Todavia é comum, em condições “não patológicas”, encontrar material fetal na circulação materna e, por isso, utilizar como critério diagnóstico não parece ser muito adequado, pois há vários casos descritos de descoberta de remanescentes fetais na circulação de mulheres que não padeceram de ELA⁶. *Benson* propõe uma explicação para a divergência entre a sensibilidade e especificidade do critério de existência de material fetal intravascular entre as mulheres que morrem e as que sobrevivem: provavelmente, quanto maior for a quantidade de matéria, maior é a probabilidade de morte, logo mais detetável é na autópsia. Todavia, a hipótese perdeu consistência quando analisou alguns relatos de autópsias. Estes referiam que, por várias vezes, a deteção de matéria, dada a sua escassez, só era possível com auxílio microscópico⁶.

A autópsia torna-se num meio imprescindível, até para explicar situações suspeitas de negligência médica, nos casos de morte súbita durante ou após o parto, no qual o diagnóstico de ELA pode esclarecer o trajeto adverso de acontecimentos que levaram à morte³⁰.

VI. F. Diferencial

O diagnóstico de ELA é considerado quando, para além de clínica compatível, se exclui outras entidades. Atentando à progressão inicial dos sintomas e o início abrupto, outras situações podem explicar o quadro, tais como complicações anestésicas, reação anafilática medicamentosa, tromboembolismo pulmonar, enfarte do miocárdio, eclâmpsia, hemorragia pós-

parto e descolamento prematuro da placenta^{40,41}. Os diagnósticos diferenciais considerados atualmente estão sistematizados na **Figura 2**.

Alguns destes casos devem ser considerados logo à partida, permitindo a rápida atuação da equipa médica, já que muitos deles possuem terapêutica específica, que pode reverter a sintomatologia.

VII. Tratamento

Não existe um protocolo de atuação estabelecido. *Rudra et al.* expressaram a existência de três pontos-chave: reconhecimento precoce da doença, iniciar manobras de ressuscitação e, se este ainda não tiver ocorrido, efetivar o parto logo que possível²⁵.

VII. A. Médico

Por tratar-se de uma entidade que cursa com instabilidade clínica, torna-se necessária uma vigilância apertada com monitorização contínua da doente, incluindo: monitorização cardíaca e respiratória com oximetria de pulso, monitorização contínua fetal (caso ainda não tenha ocorrido o parto) e colocação de um cateter venoso central de modo a avaliar a hemodinâmica materna²⁵. O cateterismo arterial também é importante para a monitorização da pressão bem como a realização de gasometrias arteriais seriadas¹.

A hipóxia é tratada com oxigénio a 100% com ventilação por pressão positiva e, quando necessário, realizar intubação traqueal. Existem casos de hipóxia grave, relatados na literatura, cuja utilização de oxigenação por membrana extracorporeal foi eficaz¹. A instabilidade hemodinâmica materna é tratada com vasopressores, tais como: dopamina, norepinefrina e suporte ionotrópico¹. A CIVD e as hemorragias podem ser controladas com utilização de transfusão de hemoderivados específicos⁴². O Fator VII é uma das principais proteínas da cascata da coagulação. Este Fator VII ativado recombinante já foi usado para o tratamento da coagulopatia, com sucesso relatado⁴³, já que aumenta a formação de trombina. No estudo prospetivo referido, das 14 mulheres com coagulopatia tratadas com esta proteína, 13 sobreviveram¹¹.

*McDonnell et al.*³⁸, descreveram o uso de óxido nítrico inalatório, um vasodilatador pulmonar seletivo, numa mulher com ELA, que apresentou colapso cardiovascular durante o parto por insuficiência ventricular direita aguda e hipertensão pulmonar, tendo a doente sobrevivido ao evento.

Dada a elevada existência de casos relatados de ELA com consequências alvo no sistema cardiovascular, seria importante estabelecer um protocolo de ressuscitação nestas mulheres. *Hosono et al.*⁴⁴ relataram um caso de sucesso, o qual, duas horas após o parto, ocorreram sucessivas paragens cardiorrespiratórias provocadas por ELA. O êxito deste caso foi possível, graças a uma ressuscitação continuada e estandardizada, enfatizando que o estabelecimento de um protocolo de tratamento poderá ser benéfico, sendo que, para isso, é imprescindível que as normas de diagnóstico sejam padronizadas.

Não existe profilaxia disponível nesta condição, nem exames capazes de predizer a ocorrência desta entidade. Em doentes com fatores de risco significativos, poderá estar indicada uma vigilância clínica mais apertada, tendo por base oximetria de pulso, ECG e, se possível, uma capnografia⁴².

VII. B. Cirúrgico

Para os casos de paragem cardiorrespiratória iminente ou a decorrer, que surgem antes do nascimento, a cesariana deve ser realizada o mais rapidamente possível, de modo a melhorar o prognóstico, tanto do feto como da mãe, uma vez que um útero gravídico impede o normal retorno venoso através da compressão aortocava, diminuindo a eficácia da ressuscitação cardiopulmonar¹⁴.

*Firstenberg et al.*⁴⁵ reportaram um caso tratado com sucesso, no qual foi usada embolectomia após exploração da artéria pulmonar. O método consiste na remoção do êmbolo, minimizando a longo prazo as consequências que uma doença pulmonar crónica tromboembólica possa acarretar. No caso do êmbolo flutuante entre os átrios direito e esquerdo por forame oval patente, referido anteriormente³⁵, a doente foi levada rapidamente para outra cirurgia, pelo risco de originar um acidente vascular cerebral. Executaram bypass

cardiopulmonar, tromboembolectomia e encerramento do forame oval. Ao fim de nove dias de internamento, recebeu alta hospitalar. Noutro caso³⁶, a realização de bypass cardiopulmonar foi determinante para a sobrevivência da grávida envolvida.

Para controlo de hemorragia pode ser necessário recorrer a histerectomia⁷. Todavia, há casos descritos da utilização da embolização bilateral das artérias uterinas, possibilitando a correção de hemorragias decorrentes de CIVD³⁴. Assim, evita-se a histerectomia e preserva-se a capacidade reprodutora.

VIII. Complicações

Estudos de maior evidência sugerem taxas de mortalidade materna entre os 13 e 26.4%^{9,10}; a taxa de mortalidade fetal permanece nos 10%⁷.

Esta entidade é capaz de provocar falência multiorgânica, traduzindo-se, no sobrevivente, em vários tipos de lesões: insuficiência cardíaca com compromisso do ventrículo esquerdo, isquemia ou enfarte do miocárdio, edema pulmonar cardiogénico, insuficiência respiratória com edema pulmonar não cardiogénico e broncoespasmo refratário, insuficiência renal aguda oligúrica ou não oligúrica, compromisso hematológico com ocorrência de CIVD, hemorragias e trombozes e compromisso neurológico⁸.

No registo britânico¹³ que envolveu 44 mulheres com ELA, 31 sobreviveram: destas, 77% foram internadas na unidade de cuidados intensivos, em 39% ocorreu paragem cardíaca, 23% necessitaram de histerectomia e 7% adquiriram lesões neurológicas permanentes. Contudo, outros estudos apresentam diferentes valores: no registo nacional de *Clark et al*⁵, 61% das sobreviventes e metade dos recém-nascidos que sobreviveram, adquiriram compromisso neurológico permanente⁵. O grau profundo de hipóxia visto nestas doentes é, naturalmente, de extrema relevância neste contexto⁵. No registo britânico, dos 33 recém-nascidos que sobreviveram, 18% desenvolveram encefalopatia hipóxico-isquémica e 6% desenvolveram paralisia cerebral¹³.

IX. Risco de recorrência

Até à data, existem na literatura nove gestações bem sucedidas em mulheres que sobreviveram a ELA¹². Na sua recente revisão, *Clark*⁴⁰ apontou três fatores que sugerem um baixo risco de recorrência: a evidência atual de contacto da circulação materna com o tecido fetal durante o parto resulta em baixa incidência da doença; gestações de um determinado conjunto de pais são sempre antigenicamente distintas; considerando que ELA é uma síndrome de resposta inflamatória sistémica, não corrobora a existência de casos recorrentes após a exposição a diferentes antigénios fetais.

Dada a escassez de informação, parece importante alertar os sobreviventes, que é um fenómeno grave e muito difícil de contornar, pelo que uma nova gestação poderá provocar situações imprevisíveis, passíveis de não serem controladas como da última vez⁴⁰.

X. Prognóstico

Embora se verifique diminuição na taxa de mortalidade materna com o reconhecimento precoce da síndrome e com a rápida atuação com medidas de ressuscitação⁸, os valores continuam elevados. A morbidade é igualmente alta, com notável envolvimento neurológico e aparecimento de sequelas graves. Por não se conhecer o mecanismo patofisiológico, não existem formas de prevenir a doença. A transferência destes doentes para unidades de cuidados intensivos pode melhorar claramente o prognóstico²⁵.

Nos casos graves, associados a patologia cardíaca, não se espera um prognóstico favorável. Segundo o estudo retrospectivo japonês que envolveu 135 mulheres, as diferenças encontradas entre as que morreram e as que sobreviveram residem nos aspetos cardiopulmonares, relacionados com a gravidade do quadro clínico². A taxa de sobrevivência nas mulheres com atingimento cardíaco grave foi de 13%.

Conclusão

A baixa prevalência desta entidade condiciona uma experiência diminuta para avaliar fatores de risco, determinar a fisiopatologia e evolução clínica ou avaliar estratégias de prevenção e tratamento.

A literatura científica disponível baseia-se em casos individuais ou séries de casos. Os estudos com maior evidência apresentam limitações: amostras populacionais de reduzidas dimensões, disparidade na definição e no mecanismo patofisiológico e análise de fatores de risco com diferentes critérios de diagnóstico. Assim, é urgente a criação de bases universais de registo de doentes com uniformização de critérios de diagnóstico de modo a que o próximo passo desejável se concretize, ou seja, estabelecimento de protocolos de tratamento e prevenção universais validados cientificamente.

O avanço da pesquisa tem permitido algumas melhorias, sendo mais notório ao nível dos fatores de risco e de alguns testes de diagnóstico. Contudo, em pleno século XXI, ELA permanece como uma síndrome clínica com ausência de fatores predisponentes e definíveis, com pouca possibilidade de tratamento com sucesso, mesmo se o tratamento considerado adequado é iniciado imediatamente.

Referências Bibliográficas

1. Gist RS, Stafford IP, Leibowitz AB et al. Amniotic fluid embolism. *Anesth Analg*. 2009 May;108(5):1599-602
2. 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(2):138-44.
3. Meyer JR. Embolia pulmonar amnio caseosa. *Bras Med* 1926; 2:301–303
4. Steiner PE, Luschbaugh CC. Maternal pulmonary embolism by amniotic fluid as a cause of obstetrical shock and unexpected deaths in obstetrics. *JAMA* 1941; 117:1245–1254.
5. Clark SL, Hankins GD, Dudley DA, et al. Amniotic fluid embolism: analysis of the national registry. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1158
6. Benson MD. Current concepts of immunology and diagnosis in amniotic fluid embolism. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:946576.
7. Tuffnell D, Knight M, Plaat F. Amniotic fluid embolism - an update. *Anaesthesia*. 2011 Jan;66(1):3-6.
8. Moore J, Baldisseri MR. Amniotic fluid embolism. *Crit Care Med*. 2005 Oct;33(10 Suppl):S279-85.
9. Abenhaim HA, Azoulay L, Kramer MS, et al. Incidence and risk factors of amniotic fluid embolisms: a population-based study on 3 million births in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:49.e1-49.e8.
10. Kramer MS, Rouleau J, Baskett TF, Joseph KS. Amniotic-fluid embolism and medical induction of labour: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet*. 2006 Oct 21;368(9545):1444-8.
11. Knight M, Tuffnell D, Brocklehurst P et al. Incidence and risk factors for amniotic-fluid embolism. *Obstet Gynecol*. 2010 May;115(5):910-7.
12. Conde-Agudelo A, Romero R. Amniotic fluid embolism: an evidence-based review. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Nov;201(5):445.e1-13.

13. Tuffnell DJ. United Kingdom amniotic fluid embolism register. *BJOG*. 2005 Dec;112(12):1625-9
14. Lee JH, Yang HJ, Kim JH et al. Amniotic fluid embolism that took place during an emergent Cesarean section -A case report-. *Korean J Anesthesiol*. 2010 Dec; 59.
15. Benson MD, Lindberg RE. Amniotic fluid embolism, anaphylaxis, and tryptase. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:737.
16. Fineschi V, Riezzo I, Cantatore S et al. Complement C3a expression and tryptase degranulation as promising histopathological tests for diagnosing fatal amniotic fluid embolism. *Virchows Arch*. 2009 Mar;454(3):283-90.
17. Benson MD. A hypothesis regarding complement activation and amniotic fluid embolism. *Med Hypotheses*. 2007;68(5):1019-25.
18. Uszynski M, Zekanowska E, Uszynski W, Kuczynski J. Tissue factor (TF) and tissue factor pathway inhibitor (TFPI) in amniotic fluid and blood plasma: implications for the mechanism of amniotic fluid embolism. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 95:163–166.
19. El Maradny E, Kanayama N, Halim A, et al. Endothelin has a role in early pathogenesis of amniotic fluid embolism. *Gynecol Obstet Invest* 1995;40:14–18.
20. Khong T. Expression of endothelin-I in amniotic fluid embolism and possible pathophysiological mechanism. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:802–804.
21. Williams J, Mozurkewich E, Chilimigras J, Van De Ven C. Critical care in obstetrics: pregnancy-specific conditions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008 Oct;22(5):825-46.
22. Haines J, Wilkes RG. Non-fatal amniotic fluid embolism after cervical suture removal. *Br J Anaesth*. 2003 Feb;90(2):244-7.
23. Grainger H, Catling S. Intraoperative cell salvage in obstetrics. *J Perioper Pract*. 2011 Aug;21(8):264-70.
24. Waters JH, Biscotti C, Potter PS et al. Amniotic fluid removal during cell salvaged in the caesarean section patient. *Anesthesiology*. 2000 Jun;92(6):1531-6.

25. Rudra A, Chatterjee S, Sengupta S, Nandi B, Mitra J. Amniotic fluid embolism. *Indian J Crit Care Med.* 2009 Jul-Sep;13(3):129-35.
26. Neligan PJ, Laffey JG. Clinical review: Special populations - critical illness and pregnancy. *Critical Care* 2011, 15:227.
27. Clark SL. New concepts of amniotic fluid embolism: A review. *Obstet Gynecol Surv.* 1990;45:360–8.
28. Malhotra P, Agarwal R, Awasthi A et al. Delayed presentation of amniotic fluid embolism: lessons from a case diagnosed at autopsy. *Respirology.* 2007 Jan;12(1):148-150.
29. Kanayama N, Yamazaki T, Naruse H et al. Determining zinc coproporphyrin in maternal plasma – a new method for diagnosing amniotic fluid embolism. *Clin Chem* 1992; Apr;38(4):526-9.
30. Sinicina I, Pankratz H, Bise K, Matevossian E. Forensic aspects of post-mortem histological detection of amniotic fluid embolism. *Int J Legal Med.* 2010 Jan;124(1):55-62.
31. Liao WC, Jaw FS. A noninvasive evaluation analysis of amniotic fluid embolism and disseminated intravascular coagulopathy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011 Nov;24(11):1411-5.
32. Tomasa TM, Castellà E, Homs M et al. Amniotic fluid embolism diagnosed by fibre-optic bronchoscopy. *Anaesthesia.* 2010 Dec;65(12):1230-1.
33. Imanaka H, Takahara B, Yamaguchi H et al. Chest computed tomography of a patient revealing severe hypoxia due to amniotic fluid embolism: a case report. *J Med Case Reports.* 2010 Feb 18;4:55.
34. Goldszmidt E, Davies S. Two cases of hemorrhage secondary to amniotic fluid embolus managed with uterine artery embolization. *Can J Anaesth.* 2003 Nov;50(9):917-21.
35. Lee PH, Shulman MS, Vellayappan U et al. Surgical treatment of an amniotic fluid embolism with cardiopulmonary collapse. *Ann Thorac Surg.* 2010 Nov;90(5):1694-6.
36. Stanten RD, Iverson LI, Daugharty TM et al. Amniotic fluid embolism causing catastrophic pulmonary vasoconstriction: diagnosis by transesophageal echocardiogram and treatment by cardiopulmonary bypass. *Obstet Gynecol.* 2003 Sep;102(3):496-8.

37. James CF, Feinglass NG, Menke DM et al. Massive amniotic fluid embolism: diagnosis aided by emergency transesophageal echocardiography. *Int J Obstet Anesth.* 2004 Oct;13(4):279-83.
38. McDonnell NJ, Chan BO, Frengley RW. Rapid reversal of critical haemodynamic compromise with nitric oxide in a parturient with amniotic fluid embolism. *Int J Obstet Anesth.* 2007 Jul;16(3):269-73.
39. Salazar H, Stock JR. Extragenital pathology in obstetrics and gynecology. In: Gompel C, Silverberg GS, editors. *Pathology in gynecology and obstetrics.* 4th edn. Philadelphia, PA: J.B. Lippincott Company, 1994;622-49.
40. Clark SL. Amniotic fluid embolism. *Clin Obstet Gynecol.* 2010 Jun;53(2):322-8.
41. Perozzi KJ, Englert NC. Amniotic fluid embolism: an obstetric emergency. *Crit Care Nurse.* 2004 Aug;24(4):54-61.
42. Meletti JF, de Miranda RV. Amniotic fluid embolism during vaginal delivery under analgesia. Case report. *Rev Bras Anesthesiol.* 2008 Jul-Aug;58(4):397-402.
43. 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 Pt2):524-5.
44. Hosono K, Matsumura N, Matsuda N et al. Successful recovery from delayed amniotic fluid embolism with prolonged cardiac resuscitation. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011 Aug;37(8):1122-5.
45. Firstenberg MS, Abel E, Blais D et al. Temporary extracorporeal circulatory support and pulmonary embolectomy for catastrophic amniotic fluid embolism. *Heart Surg Forum.* 2011 Jun;14(3):E157-9.

Apêndices**Quadro I – Embolia de líquido amniótico** – Sistematização dos principais fatores de risco e proteção. OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confiança.

Fatores de risco	OR (IC 95%)	Valor de <i>p</i>
<u>Obstétricos</u>		
Multiparidade	1.8 (0.3 – 13.0) ¹⁰	-----
Idade gestacional > 37 semanas	-----	0.002 ²
Indução médica do parto	1.8 (1.3-2.7) ¹⁰	-----
Cesariana	5.7 (3.7 – 8.7) ⁹	<.0001 ⁹
	8.6 (4.3-17.4) ^a , 12.5 (7.9 – 19.9) ^{b10}	-----
Parto vaginal instrumentado		
Fórceps	4.3 (1.9 – 1.6) ⁹	<.001 ⁹
	5.9 (3.4 – 10.3) ¹⁰	-----
Ventosa	1.9 (1.0 – 3.7) ⁹	.06 ⁹
	2.9 (1.6 – 5.3) ¹⁰	-----
Feto do sexo masculino	-----	0.05 ⁵
Placenta prévia	30.4 (15.4 – 60.1) ⁹	<.0001 ⁹
Descolamento prematuro de placenta normalmente inserida	8.0 (4.0 – 15.9) ⁹	<.0001 ⁹
	3.5 (2.3-5.5) ¹⁰	-----
Eclâmpsia	29.1 (7.1 – 119.3) ⁹	<.0001 ⁹
	11.5 (2.8 – 46.9) ¹⁰	-----
Rotura uterina	3.8 (1.2 – 12.0) ¹⁰	-----
Polihidrâmnios	3.0 (1.2 – 7.3) ¹⁰	-----
Macrossomia fetal	1.6 (0.9 – 3.0) ¹⁰	-----
<u>Não obstétricos</u>		
Idade > 35 anos	2.2 (1.5 – 2.1) ⁹	<.0001 ⁹
	1.9 (1.4 – 2.7) ¹⁰	-----
Raça Negra	2.4 (1.5 – 3.6) ⁹	<.0001 ⁹
Diabetes	2.3 (0.6 – 9.2) ⁹	.25 ⁹
	1.5 (0.6 – 3.8) ¹⁰	-----
<u>Fatores protetores</u>		
Idade < 20 anos	0.4 (0.2 – 0.9) ⁹	.03 ⁹
	0.2 (0.1 – 0.96) ¹⁰	-----
Distócia não especificada	0.4 (0.2 – 0.7) ⁹	.002 ⁹
	0.6 (0.4 – 0.8) ¹⁰	-----

^aApresentação não cefálica^bApresentação cefálica

Quadro II – Embolia de Líquido Amniótico. Critérios de definição de diagnóstico americanos, britânicos e japoneses.^{2,5,7}

	AMERICANOS⁵	BRITÂNICOS^{7*}	JAPONESES^{2**}
Pressão Arterial	Hipotensão aguda	Hipotensão aguda	Hipotensão aguda
Compromisso Cardíaco	Paragem cardíaca	Arritmias (bradicardia, assistolia, fibrilhação ventricular...) ou paragem cardíaca	Paragem Cardíaca
Compromisso Respiratório	Hipóxia aguda (dispneia, cianose ou paragem respiratória)	Dispneia	Paragem respiratória, dispneia
Compromisso Hematológico	Coagulopatia (evidência laboratorial de coagulopatia de consumo ou fibrinólise ou hemorragia clínica grave) ***	Coagulopatia ou hemorragia materna	Coagulopatia de consumo, hemorragia grave até 2 horas pós-parto (≥ 1500 mL)
Compromisso Fetal	-----	Compromisso agudo fetal	-----
Sintomas Premonitórios	-----	Parestesias, hipostesias, agitação...	-----
Outros Sintomas	-----	Convulsões	-----
Ocorrência	Intraparto ou até 30 minutos, pós-parto	Tempo limite após o parto não especificado	Durante a gravidez, trabalho de parto, ou até 12 horas, pós-parto
Outros Critérios	-----	Diagnóstico obtido na autópsia pela deteção de células ou cabelos fetais nos pulmões	Confirmação patológica; diagnóstico obtido na autópsia e confirmado por estudos imunohistoquímicos
Particularidades	Diagnóstico de exclusão	Exclusão de mulheres com hemorragia como clínica inaugural e sem evidência de coagulopatia prévia ou compromisso cardiorrespiratório	Diagnóstico obtido com base na apresentação clínica, após a exclusão dos diagnósticos diferenciais

* Colapso agudo materno com um ou mais dos sintomas enunciados.

** Para o diagnóstico o doente tem de apresentar todos os sintomas enunciados na tabela.

*** Na ausência de outras etiologias.

Quadro III – Embolia de Líquido Amniótico. Sistematização dos testes diagnósticos laboratoriais. ZnCP-I, zinco coproporfirina-I; ELA, embolia de líquido amniótico; LA, líquido amniótico.

Específicos			Não Específicos	
Teste	Valor de Referência	Características	Teste	Características
Antigénio Sialyl-Tn ²	< 47 U/mL	Presente no mecónio e LA; deteta-se com o anticorpo monoclonal TKH-2; aumentado nos casos de ELA	Gasometria Arterial ²⁵	Detetar e quantificar a hipoxemia; caracterizar trocas gasosas
Complexo ZnCP-I ³⁰	35 nmol/L	Presente no mecónio.	Hematócrito ²⁵	Alterações associadas a hemorragias
Proteína C3 ²	80 mg/dl	Ativação da parte comum das vias clássica e alternativa; quando uma das vias é ativada, os seus valores são baixos.	Leucograma ²⁵	Associação a fase aguda da doença (leucocitose)
Proteína C4 ²	11 mg/dl	Utilizado somente na via clássica.	Perfil de Coagulação ²⁵	Alterações associadas à presença de coagulação intravascular disseminada
Enzima Triptase ¹⁶	< 1 ng/mL	Associada à anafilaxia, específica para mastócitos e maior semi-vida que a histamina.	Enzimas cardíacas ²⁵	Aumento possível
Anticorpos 34βE12 ²⁹	-----	Deteta remanescentes de LA e lanugo nos vasos sanguíneos.	Lavado bronco-alveolar ³²	Pesquisa de matéria fetal nas células brônquicas

Figuras

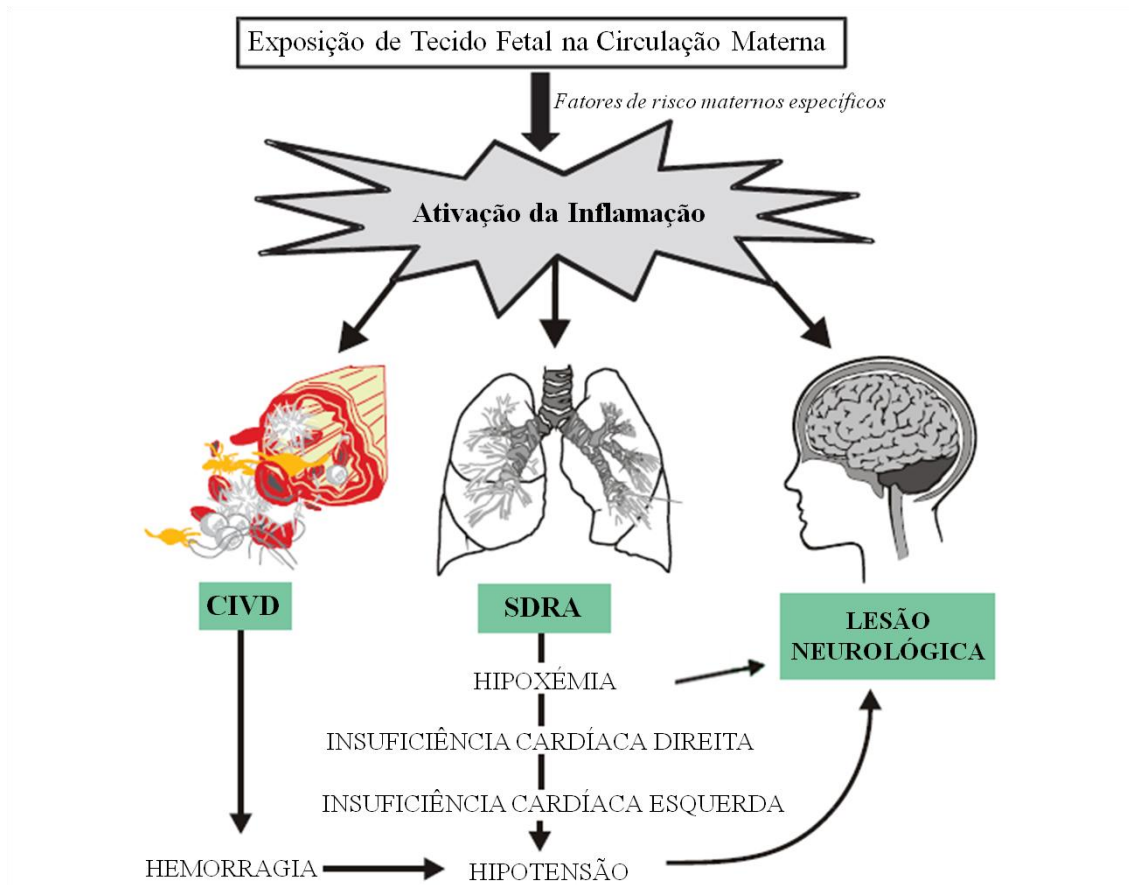


Figura 1 - Embolia de líquido amniótico - Fisiopatologia. *Legenda:* SDRA, síndrome de dificuldade respiratória aguda; CIVD, coagulação intravascular disseminada. Reproduzido com permissão da referência 26. Editora original: *BioMed Central*.

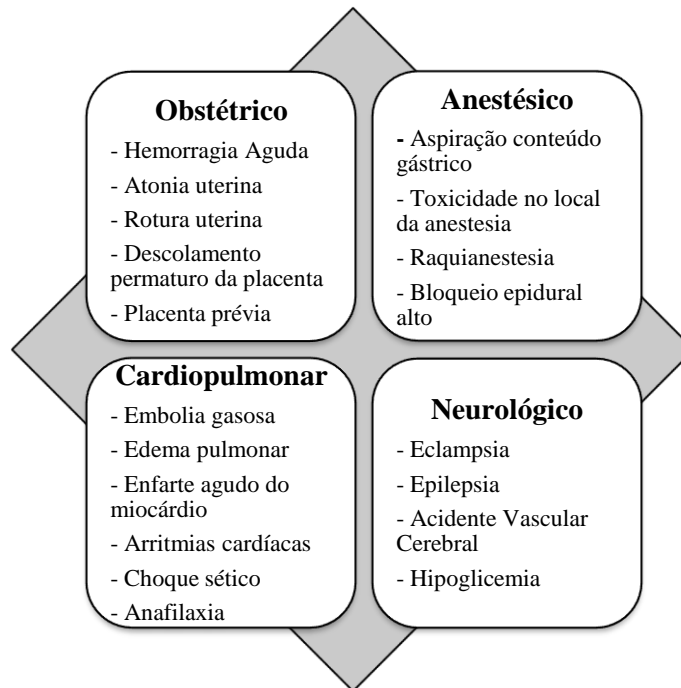


Figura 2 - Embolia de líquido amniótico - Diagnósticos diferenciais^{8, 25, 40, 41.}

Anexos

Pedido de permissão para reprodução da Figura 1, referência 26 Neligan PJ, Laffey JG. *Clinical review: Special populations - critical illness and pregnancy. Critical Care 2011, 15:227.*

Adília Rafael 02/11/11

para john.laffey

Dear Sir Laffey,

My name is Adília Rafael and I am in the sixth year of medical school at the Faculty of Medicine, University of Oporto in Portugal.

As part of this sixth year of study I am specialising in the field of obstetrics, giving close attention to the phenomenon of **Amniotic Fluid Embolism**. I fully intend to present this theme as my final work in the Masters programme.

After researching for articles related to this subject I have found several that are interesting and relevant to my purpose, such as the "**Clinical review: Special populations - critical illness and pregnancy. Crit Care. 2011 Aug 12;15(4):227.**". However, I was unable to access the full text to this article.

If it would not be too much trouble, could you please send me the complete article? It would be very much appreciated!

Thank you for your help and I look forward to hearing from you.

Yours Sincerely,

Adília Rafael

Laffey, John john.laffey@nuigalway.ie

04/11/11

I have attached the PDF. Best of luck in your studies.

Best wishes,
John

John G. Laffey
Professor of Anaesthesia,
School of Medicine,
National University of Ireland, Galway.
Galway, Ireland
Consultant Anaesthetist,
Galway University Hospitals.

Tel: 353-91-544608 (Office)
353-91-495662 (Administrative Assistant)
Fax: 353-91-494561
email: john.laffey@nuigalway.ie

Adília Rafael

04/11/11

para John

Dear Sir Laffey,

In first place, thank you for your attention.

I really enjoyed reading your article.

I'm interested in including the **figure 2 - Amniotic fluid embolism**. ARDS, acute respiratory distress syndrome; DIC, disseminated intravascular coagulopathy (it's beautiful) from your article in my study. Is it possible to give me permission to that effect?

Thank you a lot.

Laffey, John john.laffey@nuigalway.ie 04/11/11

para mim

Thank you for your kind praise.

In regard to the figure and tables, I'm happy for you to reproduce them as long as the source is cited etc. In addition, you need to get permission from the journal. If you go to their website they will have instructions as to how to do that.

Best Wishes,
John

Hello.

My name is Adília Rafael and I am in the sixth year of medical school at the Faculty of Medicine, University of Oporto in Portugal.

As part of this sixth year of study I am specialising in the field of obstetrics, giving close attention to the phenomenon of Amniotic Fluid Embolism. I fully intend to present this theme as my final work in the Masters programme.

After researching for articles related to this subject I have found several that are interesting and relevant to my purpose, such as the Neligan PJ, Laffey JG: Clinical review: Special populations - critical illness and pregnancy. Critical Care 2011, 15:227.

I'm interested in including the figure 2 - Amniotic fluid embolism. ARDS, acute respiratory distress syndrome; DIC, disseminated intravascular coagulopathy from the article in my study.

Is it possible to give me permission to that effect?

Thank you for your help.

Yours Sincerely,

Adília Rafael

Dear Adilia

Thank you for contacting BioMed Central.

Reproduction of figures or tables is permitted free of charge and without formal written permission from the publisher or the copyright holder, provided that the figure/table is original, BioMed Central is duly identified as the original publisher, and that proper attribution of authorship and the correct citation details are given as acknowledgment.

If you have any questions please do not hesitate to contact me.

Best wishes

David Roman
Customer Services
david.roman@biomedcentral.com
www.biomedcentral.com

Adília Rafael

12 Mar

para David

Dear Sir Roman

My study is to be written in Portuguese. Thus, the text of the figures has to be written in the same language. My question is: can I do this? I'm affecting the originality of the figure?
I will not change any words, just the language. Next to the figure, I put the correct reference and BioMed Central is duly identified as the original publisher.

Thank you for your help.

Yours Sincerely,

Adília Rafael

"David Roman" <david.roman@biomedcentral.com> david.roman@biomedcentral.com

13 Mar

Dear Adilia

Thank you for your email.

Yes, this is fine. Please go ahead.

If you have any questions please do not hesitate to contact me.

Best wishes

David Roman
Customer Services
david.roman@biomedcentral.com
www.biomedcentral.com

ACTA OBSTETRICA E GINECOLOGICA PORTUGUESA

Órgão oficial da Federação das Sociedades Portuguesas de Obstetrícia e Ginecologia
Official journal of the Federation of Portuguese Societies of Obstetrics and Gynecology

REGRAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS

REGRAS GERAIS

1. Os artigos deverão ser **submetidos exclusivamente** à Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa, não podendo estar a ser simultaneamente considerados para publicação noutra revista. Serão considerados para publicação artigos que foram previamente rejeitados noutras revistas e os autores são livres de submeter os artigos não aceites por esta revista a outras publicações.
2. Todos os artigos são submetidos à revista por iniciativa dos seus autores, excepto os artigos de revisão que poderão também ser elaborados a convite dos Editores.
3. Os dados constantes do artigo não podem ter sido previamente publicados, total ou parcialmente, noutras revistas. Deste âmbito, exclui-se a publicação sob forma de resumo em actas de reuniões científicas.
4. Os autores poderão no prazo de 3 meses re-submeter uma única vez os artigos rejeitados pela revista, os quais serão encarados como novas submissões.
5. Os **requisitos para autoria** de artigos nesta revista estão em consonância com os *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, disponível em www.icmje.org/icmje.pdf.
6. Os autores são responsáveis pela verificação cuidadosa dos textos na primeira submissão, bem como nas eventuais versões modificadas e nas provas finais do artigo.

SUBMISSÃO ONLINE DE ARTIGOS

1. Os artigos são submetidos exclusivamente na página de submissões da revista em www.editorialmanager.com/aogp.
2. A revista aceita cinco tipos diferentes de artigos:
 - ESTUDO ORIGINAL
 - ARTIGO DE REVISÃO
 - CASO CLÍNICO
 - ARTIGO DE OPINIÃO
 - CARTA AO EDITOR
3. Todos os artigos necessitam de um **título em Inglês** que não pode exceder 150 caracteres incluindo espaços.
4. A **lista de autores** deve incluir o **primeiro** e **último(s) nome(s)** de cada um, juntamente com as funções académicas e hospitalares actuais. Para os artigos de revisão, artigos de opinião e casos clínicos não se aceitam mais do que **5** autores. Para os estudos originais são aceites até **8** autores, podendo este número ser excedido em estudos corporativos que envolvam mais de dois centros. Um dos autores é designado "responsável pela correspondência" e os seus contactos devem ser fornecidos na página de submissões da revista.
5. Os estudos originais, artigos de revisão, artigos de opinião e casos clínicos necessitam de incluir um **resumo em inglês** que não pode exceder 300 palavras. Este texto não pode incluir qualquer referência aos autores ou à instituição onde o estudo foi realizado. A estrutura é diferente de acordo com o tipo de artigo:
 - **ESTUDO ORIGINAL** – parágrafos com os títulos **Overview and Aims, Study Design, Population, Methods, Results, and Conclusions**.
 - **OUTROS** – estrutura livre.
6. Os estudos originais, artigos de revisão, artigos de opinião e casos clínicos necessitam de incluir 1 a 5 **palavras-chave**, segundo a terminologia MeSH (www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html).
7. Todos os artigos necessitam de um **título em Português** que não pode exceder 150 caracteres incluindo espaços.
8. É necessário indicar o nome e localização da(s) **instituição(ões)** onde a investigação teve lugar.
9. É da responsabilidade dos autores informar os Editores de possíveis **conflitos de interesse** relacionados com a publicação, bem como de publicações anteriores dos dados.

INFORMATION FOR AUTHORS

GENERAL RULES FOR SUBMITTING ARTICLES

1. Manuscripts should be **submitted exclusively** to Acta Obstetrica e Ginecologica Portuguesa, and may not be under simultaneous consideration for publication in other journals. Manuscripts that have been previously rejected by other journals will be considered for publication, and authors are free to submit those that have been rejected by this journal elsewhere.
2. All manuscripts are submitted to the journal on the authors' initiative, except for revision articles that may also be submitted on invitation from the Editors.
3. Data presented in the manuscript must not have been previously published, in whole or in part, in another journal. This does not include publications in the form of abstract in proceedings of scientific meetings.
4. Authors may re-submit a rejected article once, within 3 months of the decision. Re-submitted articles will be considered as new submissions.
5. **Requirements for authorship** of manuscripts in this journal are in accordance with *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, available at www.icmje.org/icmje.pdf.
6. Authors are responsible for carefully checking their texts before first submission, as well as with subsequent revised versions, and in the final proofs of the manuscript.

ONLINE SUBMISSION OF ARTICLES

1. Articles are submitted exclusively at the journal submission site: www.editorialmanager.com/aogp.
2. The journal accepts five different types of articles:
 - ORIGINAL STUDY
 - REVIEW ARTICLE
 - CASE REPORT
 - OPINION ARTICLE
 - LETTER TO THE EDITOR
3. All articles must contain a **title in English**, which should not exceed 150 characters in length, including spaces.
4. The **list of authors** should include their first and last name(s), together with current academic and hospital positions. No more than **5** authors are accepted for review articles, opinion articles and for case reports. For original studies up to **8** authors will be accepted, and this number may be exceeded in corporate studies involving more than two centres. One of the authors will be designated as "responsible for correspondence" and his/her contact information should be made available at the journal submission site.
5. Original studies, review articles, opinion articles and case reports must include an **abstract in English**, which should not exceed 300 words. The text must not include any reference to the authors or to the institution where research took place. The structure of the abstract varies according to the article type:
 - **ORIGINAL STUDY** – paragraphs with the headings **Overview and Aims, Study Design, Population, Methods, Results, and Conclusions**.
 - **OTHERS** – free structure.
6. Original studies, review articles, opinion articles and case reports must include 1-5 **keywords**, according to MeSH terminology (www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html).
7. All articles must include a **title in Portuguese**, which cannot exceed 150 characters in length, including spaces.
8. The names and locations of the **institution(s)** where research was conducted must be supplied.
9. It is the responsibility of authors to inform the Editors about potential **conflicts of interest** related with the publication, as well as about previous reports of the same data.

PREPARAÇÃO DO TEXTO, TABELAS E FIGURAS

1. Os ficheiros submetidos com o texto principal do artigo, tabelas e figuras não devem ter qualquer referência aos autores ou à(s) instituição(ões) onde a investigação foi realizada.

2. Todos os textos submetidos devem ter **duplo espaço entre linhas**, usando a fonte **Times New Roman** de **11 pontos**.

3. O **texto principal do artigo** tem estrutura e dimensão máxima (excluindo referências) de acordo com o tipo de artigo:

- **ESTUDO ORIGINAL** – secções divididas com os títulos: **Introdução, Métodos, Resultados e Discussão**; dimensão máxima **3000** palavras.
- **ARTIGO DE REVISÃO** – estrutura livre; dimensão máxima **5000** palavras.
- **ARTIGO DE OPINIÃO** – estrutura livre; dimensão máxima **1500** palavras.
- **CASO CLÍNICO** – secções divididas com os títulos **Introdução, Caso Clínico e Discussão**; dimensão máxima **1500** palavras.

4. As investigações que envolvem seres humanos ou animais devem incluir no texto uma declaração relativa à existência de aprovação prévia por uma **Comissão de Ética** apropriada. Com seres humanos é ainda necessário incluir uma declaração relativa à solicitação de **consentimento informado** dos participantes.

5. As **abreviaturas** devem ser empregues com moderação e definidas por extenso aquando da primeira utilização, tanto no resumo como no texto principal do artigo.

6. Devem ser sempre utilizados os nomes genéricos dos **medicamentos**, excepto quando o nome comercial é particularmente relevante. Neste caso, devem ser acompanhados do símbolo ®.

7. Os **equipamentos** técnicos, **produtos** químicos ou farmacêuticos citados no texto devem ser seguidos entre parentesis do nome do fabricante, cidade e país onde são comercializados.

8. No final do texto principal os autores podem incluir os **agradecimentos** que queiram ver expressos no artigo.

9. As **referências** deverão ser numeradas consecutivamente na ordem em que são mencionadas no texto, tabelas ou legendas de figuras, usando números arábicos em sobrescrito; exemplo ^{1,2,3}. Os artigos aceites para publicação mas ainda não publicados podem ser incluídos na lista de referências no formato habitual, usando o nome da revista seguido da expressão *in press*. As comunicações pessoais, abstracts em livros de resumos de congressos, páginas web e artigos ainda não aceites não podem ser incluídos na lista de referências.

- **ESTUDO ORIGINAL** – máximo de 50 referências.
- **ARTIGO DE REVISÃO** – máximo de 125 referências.
- **ARTIGO DE OPINIÃO** – máximo de 20 referências.
- **CASO CLÍNICO** – máximo de 20 referências.

10. A **lista des referências** deve seguir as normas do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* www.icmje.org/icmje.pdf. Os títulos das revistas são abreviados de acordo com a lista da National Library of Medicine, disponível em <http://nmlpubs.nlm.nih.gov/online/journals/lijweb.pdf>.

Exemplo de artigos publicados em revistas:

Grant JM. The whole duty of obstetricians. *BJOG* 1997;104:387-92.

Exemplo de Capítulos de livros:

Goldenberg RL, Nelson KG. Cerebral Palsy. In: *Maternal-Fetal Medicine* (4th Edition). Creasy RK, Resnik R (eds). WB Saunders;1999:1194-214.

11. Os **quadros** são submetidos em formato digital, separadamente do texto principal. Devem ser numerados sequencialmente em numeração romana (I, II, III, IV etc.) e não apresentar linhas verticais internas; as únicas linhas horizontais a incluir são na margem superior e inferior do quadro e após os títulos das colunas. Os dados contidos nos quadros e nas legendas devem ser concisos e não devem duplicar a informação do texto. As **legendas dos quadros** devem ser submetidas nos mesmos ficheiros dos quadros.

12. As **figuras** devem ser numeradas sequencialmente na ordem que aparecem no texto, usando numeração arábica (1, 2, 3, etc.) e submetidas em formato digital, em ficheiros separados do texto principal e dos quadros. Podem ser submetidas figuras a preto e branco ou a cores. As **legendas das figuras** devem ser submetidas dentro do texto principal, numa página separada, após as referências.

13. Após aceitação de um artigo, mas antes da sua publicação, os autores deverão enviar por email à revista o **Formulário de Garantia dos Autores**, disponível em www.aogp.com.pt/authors_form.pdf, assinado por todos.

CARTAS AO EDITOR

1. As cartas ao Editor referem-se em principio a artigos publicados nos últimos dois números da revista, mas poderão ocasionalmente também ser publicadas cartas sobre outros temas de especial interesse. Se for considerado relevante o Editor Chefe solicitará uma **resposta** dos autores do artigo original.

2. As cartas ao Editor e as respostas dos autores não devem exceder **750 palavras** nem **5 referências**.

PREPARATION OF THE MANUSCRIPT, TABLES AND FIGURES

1. Uploaded files containing the main manuscript, tables and figures must not contain any reference to the authors or to the institution(s) where research was conducted.

2. All texts should be submitted **double spaced**, using an **11-point Times New Roman** font.

3. The structure and maximum dimensions (excluding references) of the **main manuscript** vary according to the type of article:

- **ORIGINAL STUDY** – separate sections with headings: **Introduction, Methods, Results and Discussion**; limit of **3000** words.
- **REVIEW ARTICLE** – free structure; limit of **5000** words.
- **OPINION ARTICLE** – free structure; limit of **1500** words.
- **CASE REPORT** – separate sections with headings: **Introduction, Case Report and Discussion**; limit of **1500** words.

4. All research involving human subjects or animals should contain a statement in the text regarding the existence of prior approval by an appropriate **Ethics Committee**. With human subjects it is also necessary to include a statement concerning the request of **informed consent** from participants.

5. **Abbreviations** should be used sparingly and written in full extent at first usage, both in the article's abstract and in the full body of the text.

6. **Drugs** should always be referred to by their generic names, except when the trade name is of particular relevance. In this case they should be accompanied by the symbol®.

7. Technical **equipments**, chemical or pharmaceutical **products** cited in the text should be followed in brackets by the name of the manufacturer, city and country where they are commercialised.

8. At the end of the main text, authors may include the **acknowledgments** that they would like published in the article.

9. **References** should be numbered consecutively in the order that they are first mentioned in the text, tables or figure legends, using arabic numbers in superscript; i.e ^{1,2,3}. Papers accepted for publication but not yet published may be cited in the reference list in the usual format, using the journal name followed by the words *in press*. Personal communications, abstracts published in congress proceedings, web pages, and articles submitted for publication but still under evaluation may not be cited as references.

- **ORIGINAL STUDY** – maximum of 50 references.
- **REVIEW ARTICLE** – maximum of 125 references.
- **OPINION ARTICLE** – maximum of 20 references.
- **CASE REPORT** – maximum of 20 references.

10. The **reference list** should follow the guidelines of the *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* www.icmje.org/icmje.pdf. Journal titles should be abbreviated according to the National Library of Medicine list, available at <http://nmlpubs.nlm.nih.gov/online/journals/lijweb.pdf>.

Example of articles published in scientific journals:

Grant JM. The whole duty of obstetricians. *BJOG* 1997;104:387-92.

Example of Book chapters:

Goldenberg RL, Nelson KG. Cerebral Palsy. In: *Maternal-Fetal Medicine* (4th Edition). Creasy RK, Resnik R (eds). WB Saunders;1999:1194-214.

11. **Tables** are to be submitted in digital format, separately from the main manuscript. They should be numbered sequentially with roman numerals (I, II, III, IV etc.) and must not display internal vertical lines; the only horizontal lines that should appear are above and below the table, and following the column headings. Data contained in the tables should be concise and must not duplicate the information given in the text. **Table legends** should be submitted in the same files as the tables.

12. **Figures** should be numbered sequentially in the order that they appear in the text, using arabic numerals (1, 2, 3, etc.) and submitted in digital format, in separate files from those of the main manuscript and tables. Both black-and-white and colour figures may be submitted. **Figure legends** should be submitted within the main manuscript file, on a separate page, following the references.

13. After acceptance of an article, but before its publication, the authors must send to the journal by email the **Authors' Guarantee Form**, available at www.aogp.com.pt/authors_form.pdf, signed by all.

LETTERS TO THE EDITOR

1. Letters to the Editor usually refer to articles published in the last two issues of the journal, but those addressing other themes of special interest may occasionally be published. If considered relevant, the Editor-in-Chief will ask for a **reply** from the authors of the original article.

2. Letters to the Editor and replies from the authors should not exceed **750 words** nor **5 references**.

