

ADRIANA GOMES DA ROCHA GONZATTI

VILOSITE DE ETIOLOGIA DESCONHECIDA
CORRELAÇÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA

Campinas
1998



ADRIANA GOMES DA ROCHA GONZATTI
Curso de Pós-Graduação em Anatomia Patológica
Faculdade de Ciências Médicas
Universidade Estadual de Campinas

VILOSE DE ETIOLOGIA DESCONHECIDA
CORRELAÇÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre em Anatomia Patológica.

Orientadora: Prof^a Dr^a Albina Messias Almeida Milani Altemani

Campinas

1998

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

G589v

Gonzatti, Adriana Gomes da Rocha

Vilosite de etiologia desconhecida correlação clínico-patológica/
Adriana Gomes da Rocha Gonzatti. Campinas, SP : [s.n.], 1998.

Orientador: Albina Messias de Almeida Milani Altemani

Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas.

1. Placenta. 2. Inflamação. I. Albina Messias de Almeida Milani
Altemani. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. III. Título.

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador: Profa. Dra. Albina M. A. M. Altemani

Membros:

1. Profa. Dra. Albina messias a. m. altemani *Alb Altemani*
2. Profa. Dra. Tânia glória Delamio Lopes - *Tânia Lopes*
3. Profa. Dra. Maria Petúcia Cintra *Maria Petúcia Cintra*

Curso de pós-graduação em Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data:

15.09.1998

*Aos meus pais Rocha e Luzia, a eterna gratidão.
Ao meu marido Reneu e ao meu filho Jiam, pela
paciência e compreensão demonstrada.
Ao Dr. Hamilton Monteiro, pelo apoio oferecido.*

Agradecimentos

A Profa. Dra. Albina Messias Almeida Milani Altemani, na orientação deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Athanase Billis, Profa. Maria Leticia Cintra e Profa. Dra. Vânia Glória Silami Lopes que gentilmente aceitaram o convite para participação da banca examinadora desta tese.

Ao Prof. Dr. Konradin Metze, pela ajuda nos dados estatísticos.

A todo o grupo da Seção de Apoio Didático da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, pela colaboração na confecção desse trabalho.

A Catarina e Carmen do Centro de Cultura Anglo Americana (CCAA) de Fortaleza/CE pela preciosa ajuda na tradução do texto em inglês.

A Maria do Carmo Machado da Silva secretária da Comissão de Pós-Graduação do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Ao Marco Antônio Gongora fotógrafo do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

A todas as pacientes que participaram do grupo de estudo.

Agradeço ainda a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram neste trabalho e, que por lapso deixei de mencionar.

Sumário

RESUMO	ii
INTRODUÇÃO	2
Incidência	2
Correlação clínico-patológica	3
Histopatologia	5
Intensidade da lesão inflamatória	6
Classificação segundo a distribuição das lesões inflamatórias .	7
Imunopatologia	8
Fatores causais propostos para VED	9
OBJETIVOS	12
MATERIAL E MÉTODOS.	14
Análise estatística	20
Metodologia da coleta da Amostra Aleatória	21
RESULTADOS	23
1. Freqüência da VED na Amostra Aleatória	23
2. Freqüência de VED em mães Normotensas, com DHEG e Hipertensão Crônica	26
3. Freqüência da VED em RN Pequenos para a Idade Gestacional	29
4. Freqüência da VED em RN NÃO Pequenos para a Idade Gestacional	31

5. Freqüência da VED em relação ao número de fragmentos examinados por placenta	32
DISCUSSÃO	36
CONCLUSÕES	47
SUMMARY	49
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53

Lista de Figuras

FIGURA 1: Vilosite de etiologia desconhecida (H.E. X 300)	16
FIGURA 2: Vilosite basal (H.E. X 132).....	17
FIGURA 3: Vilosite parenquimatosa (H.E. X 330).	18
FIGURA 4: Vilosite leve (H.E. X 80)	19
FIGURA 5: Vilosite intensa (H.E. X 80)	20

Lista de Tabelas

TABELA 1: População estudada.....	16
TABELA 2: Intensidade da vilosite de etiologia desconhecida na Amostra Aleatória subdividida de acordo com o padrão de distribuição no parênquima placentário.....	23
TABELA 3: Freqüência de vilosite de etiologia desconhecida na Amostra Aleatória subdividida de acordo com grupos clínicos maternos, pesos dos recém-nascidos e padrão de distribuição no parênquima placentário	25
TABELA 4: Freqüência de vilosite de etiologia desconhecida nos grupos maternos estudados.....	27
TABELA 5: Padrão de distribuição da vilosite de etiologia desconhecida no parênquima placentário nos grupos maternos estudados	27
TABELA 6: Distribuição da intensidade da vilosite de etiologia desconhecida na mães Normotensas, com Doença Hipertensiva Específica da Gravidez e Hipertensão crônica	28
TABELA 7: Padrão de distribuição da vilosite de etiologia desconhecida no parênquima placentário de recém-nascidos pequenos ou não para a idade gestacional.....	30
TABELA 8: Distribuição da intensidade da vilosite de etiologia desconhecida em recém-nascidos pequenos ou não para a idade gestacional	31
TABELA 9: Distribuição da quantia de fragmentos com vilosite por placenta examinada	33

Gráfico

GRÁFICO 1: Probabilidade de diagnosticar vilosite de acordo com o número de fragmentos examinados 34

***R*ESUMO**

INTRODUÇÃO: Vilosite é caracterizada por um infiltrado inflamatório no estroma das vilosidades coriais e é classificada quanto à etiologia em conhecida e desconhecida. A incidência de vilosite de etiologia desconhecida (VED) varia em diferentes países e são aventados três fatores para explicar essas diferenças: número de fragmentos examinados, critérios histológicos para o diagnóstico de vilosite e a população da qual a placenta é obtida. Clinicamente, a VED tem sido associada ao recém-nascido pequeno para a idade gestacional (RN PIG), aborto recidivante e doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG). Entretanto, a associação relatada de VED com o RN PIG é muito variável (7,5 a 86%) e em relação à DHEG há discordâncias.

OBJETIVOS DO TRABALHO: 1) determinar a frequência de VED, discriminando o seu padrão de distribuição no parênquima placentário e sua intensidade: numa amostra aleatória, em vários grupos clínicos constituídos por mães normotensas (NT), com DHEG e com hipertensão crônica (HC) e em RN PIG e NÃO PIG; 2) determinar o número adequado de fragmentos examinados por placenta para diagnosticar vilosite de etiologia desconhecida.

MATERIAL E MÉTODOS: Foram estudadas 213 placentas de RN vivos, não gemelares e sem evidências clínicas ou sorológicas de infecção. Destas placentas, 81 pertenciam à amostra aleatória, 151 eram de mães normotensas, 37 de DHEG, 25 de hipertensão crônica, 38 de RN PIG e 175

de RN NÃO FIG. Todas estas placentas foram fixadas em formalina a 10%, sendo retirados para exame histológico 8 fragmentos do parênquima placentário, 1 de membrana e 1 de cordão umbilical. Adicionalmente, foram estudadas 47 placentas para verificar a influência do número de fragmentos examinados sobre a freqüência de vilosite e, nestes casos, as secções do parênquima placentário rotuladas de 1 a 8 foram colocadas em lâminas separadas. Todas as secções histológicas foram coradas por hematoxilina e eosina. As lesões inflamatórias foram classificadas em vilosite basal ou parenquimatosa (focal) ou mista (com ambos os componentes, parenquimatosa e basal), de acordo com a localização da vilosidade acometida em relação à placa basal e câmara vilosa. A intensidade do processo inflamatório foi graduado em leve, moderado e intenso, conforme a quantidade de vilosidades afetadas.

RESULTADOS: A freqüência de VED na amostra aleatória foi de 30,8%, sendo 67,7% de intensidade leve, 40% com padrão parenquimatosa, 36% basal e 24% mista. Entre as mães normotensas, a freqüência de VED foi de 39% (59/151), nas com DHEG 29,7% (11/37) e nas hipertensas crônicas 32% (8/25). A vilosite basal isolada, não acompanhada do componente parenquimatosa, ocorreu com uma freqüência acentuadamente maior nas normotensas (42,3%) que na DHEG (9,0%) ou com hipertensão crônica (12,5%). Nestes dois últimos grupos, a quase totalidade das vilosites tinha o componente parenquimatosa (90,9% na DHEG e 87,5% na hipertensão crônica). Em relação à intensidade da VED nos grupos maternos, embora

houvesse um predomínio de vilosites leves em todos eles, observamos uma maior freqüência de vilosite moderada e intensa nas mães com hipertensão, específica ou não da gravidez (DHEG 54,5%, hipertensão crônica 37,5% vs normotensas 28,8%). No grupo dos RN a VED foi encontrada em 34,2% (13/38) dos RN FIG, não diferindo significativamente do observado entre os RN NÃO FIG (37,1%- 65/175). A vilosite basal isolada ocorreu com uma freqüência acentuadamente maior entre os RN NÃO FIG (40%), enquanto que a quase totalidade das vilosites nos RN FIG tinham o componente parenquimatoso (92,3%). A maioria das lesões nos grupos de RN era leve (FIG 69,3%, NÃO FIG 66,1%). Treze das 47 placentas estudadas para verificar a relação da freqüência de VED com o número de fragmentos examinados apresentavam vilosite. A probabilidade de diagnosticar vilosite aumentava diretamente com a quantia de fragmentos examinados, porém, acima de 5 e até 8 não houve um acréscimo significativo deste diagnóstico.

CONCLUSÕES: A freqüência de VED na população estudada foi alta, cerca de 30%, e não diferiu significativamente da freqüência encontrada entre mães normotensas ou com hipertensão arterial crônica ou específica da gravidez e entre RN FIG ou NÃO FIG. Esta freqüência alta é provavelmente influenciada pelo grande número de fragmentos/placenta por nós examinados, visto que a maioria das VED era de intensidade leve. A vilosite basal isolada ocorreu predominantemente em mães normotensas ou em recém-nascidos não pequenos para a idade gestacional, enquanto que em mães com doença hipertensiva específica da gravidez ou com hipertensão

crônica e em recém-nascidos pequenos para a idade gestacional havia uma frequência significativamente maior de vilosite com componente parenquimatoso. Estes achados apoiam a hipótese de que a vilosite basal isolada pode ser resultante de uma estimulação antigênica diferente daquela com componente parenquimatoso e não interfere com a nutrição fetal. Cinco fragmentos por placenta é um número adequado na rotina de patologia cirúrgica para diagnosticar VED.

***I*NTRODUÇÃO**

VILOSITE DE ETIOLOGIA DESCONHECIDA

Vilosite é caracterizada por um infiltrado inflamatório no estroma das vilosidades coriais (Fox, 1978; Russell, 1987) e é classificada quanto à etiologia em conhecida e desconhecida (Fox, 1981).

A primeira é, na maioria dos casos, a expressão placentária de uma infecção fetal por via hematogênica causada por: vírus, bactérias, fungos, parasitas e protozoários (Altshuler e Russell, 1975; Fox, 1978 e 1981). A maioria dos casos, porém, é de etiologia desconhecida pois não são evidenciados microorganismos e nem há sintomas ou sinais maternos (Altshuler e Russell, 1975; Knox e Fox, 1984).

INCIDÊNCIA DA VILOSITE DE ETIOLOGIA DESCONHECIDA

Knox e Fox (1984) relataram que 98% das vilosites eram de etiologia desconhecida. A incidência de vilosite de etiologia desconhecida (VED) varia em diferentes países: nos EUA 6% (Altshuler, 1980), na Argentina 26% (Labarrere et al., 1982) e na Suécia 4,5% (Nordenvall e Sandstedt, 1990). Num estudo anterior encontramos em nosso material uma freqüência de 18,9% de VED, sendo que esta correspondia a 78,2% do total das vilosites (Altemani et al. 1982). Para explicar as diferenças de freqüências têm sido aventados 3 fatores: número de fragmentos examinados, critérios histológicos para o diagnóstico de vilosite e a

população da qual a placenta é obtida (Laga et al., 1972; Knox e Fox, 1984; Redline e Abramowsky, 1985). A mais alta freqüência de VED foi descrita por Labarrere et al. (1982), na Argentina (26%), que foram os autores que examinaram o maior número de fragmentos por placenta (8 fragmentos ao invés de 4 como sugerido por Knox e Fox (1984)). Entretanto, Laga et al. (1972) ao compararem a freqüência de vilosite em duas populações de diferentes níveis sócio-econômicos encontraram uma maior freqüência e intensidade de vilosite numa população de baixo nível sócio-econômico na Guatemala, em relação a mulheres americanas de classe média. A análise desses trabalhos sugere que a diferença de freqüência de vilosite nos diversos países pode refletir tanto uma questão de número de amostragem, como verdadeiras variações entre as populações estudadas. É possível, também, que a maior freqüência de infecções intra-uterinas em países em desenvolvimento (Naeye e Blanc, 1970) possa afetar a incidência de VED.

CORRELAÇÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA DA VED

Clinicamente, a VED está comumente associada ao recém-nascido (RN) de baixo peso (Altshuler et al., 1975; Labarrere et al., 1982; Garcia, 1982; Nordenvall e Sandstedt, 1990). Esta freqüência de associação varia de 7,5 à 86% (Altshuler e Russell, 1975; Russell, 1980; Labarrere et al., 1982; Nordenvall e Sandstedt, 1990) e a VED predomina

nos RN de baixo peso do tipo harmônico (Althabe e Labarrere, 1985). A frequência e o grau de baixo peso estão diretamente relacionados à intensidade da vilosite (Russell, 1979, 1980; Altemani et al., 1982).

Outras alterações que têm sido relacionadas à VED são: aborto recorrente (Russell, 1980; Redline e Abramowsky, 1985) e pré-eclâmpsia (Altemani et al., 1982; Labarrere e Althabe, 1985; Ruschoff, 1985). Em relação à associação de VED e pré-eclâmpsia há discordâncias. Altemani et al. (1982) relataram que 58% das pacientes com vilosite tinham hipertensão crônica ou pré-eclâmpsia. Labarrere e Althabe (1985) demonstraram que a incidência de VED era significativamente mais alta apenas em placentas de mães com pré-eclâmpsia e RN acima do percentual 25 da curva ponderal. Ao contrário, Russell (1979) mencionou que a vilosite ocorria igualmente nos grupos controle e com pré-eclâmpsia.

Não tem sido demonstrada correlação clínico-patológica entre VED e peso, idade materna, estado civil, paridade, uso de álcool e cigarros (Russell, 1979; Knox e Fox, 1984) e hipertensão crônica (Labarrere e Althabe, 1986).

HISTOPATOLOGIA DA VED

Morfologicamente a VED só pode ser reconhecida pelo exame histopatológico da placenta (Russell et al., 1980; Bjoro e Myhre, 1984) que mostra infiltrado inflamatório localizado dentro das vilosidades. Nos detalhados estudos histopatológicos de Russell (1980) e Knox e Fox (1984) a maioria das VED mostrava infiltrado misto, constituído por células linfóides e histiócitos enquanto que infiltrados puros histiocíticos ou linfocíticos eram mais raros. Ocasionais neutrófilos e plasmócitos foram observados em 2 a 11% das placentas com VED (Russell, 1980; Knox e Fox, 1984). Células gigantes multinucleadas foram descritas em vilosidade do tipo predominantemente histiocítico sendo freqüentemente difícil de decidir entre a origem trofoblástica ou histiocítica das mesmas (Knox e Fox, 1984). Na maioria das VED o processo inflamatório dentro das vilosidades é de natureza destrutiva, com necrose parcial ou total do trofoblasto (Knox e Fox, 1984). Nestes locais com necrose do trofoblasto, as vilosidades inflamadas são circundadas por fibrina, que aparentemente espalha-se para vilosidades adjacentes formando pequenos ou grandes agregados de vilosidades inflamadas com trofoblasto roto (Russell, 1980; Knox e Fox, 1984). Outras alterações descritas em placentas com VED são:

- a) vasculite dos vasos fetais troncos, associada principalmente à vilosidade predominantemente histiocitária (Russell, 1980; Knox e Fox, 1984),
- b) vilosidades avasculares devido à trombose oclusiva de artérias fetais

com vasculite (Russell, 1980), c) trombos intervilosos secundários provavelmente à rotura de vasos vilositários fetais (Russell,1980), d) infiltrado inflamatório crônico na decídua da placa basal e das membranas num grande número de casos, sendo que em alguns casos com vilosite do tipo basal este infiltrado é mais intenso (Russell, 1980; Knox e Fox, 1984).

INTENSIDADE DA LESÃO INFLAMATÓRIA NA VED

Na maioria dos casos (72% a 83%) a VED é leve e focal (Russell, 1980; Knox e Fox, 1984), ou seja, há raros focos de inflamação vilosa e em cada foco há poucas vilosidades envolvidas. Os casos de VED intensa são mais raros (5%) (Russell, 1980). A intensidade da vilosite correlaciona-se diretamente com a freqüência e o grau de desnutrição intra-uterina e mortalidade perinatal (Russell, 1980; Knox e Fox, 1984).

CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO A DISTRIBUIÇÃO DAS LESÕES INFLAMATÓRIAS NA VED

Altshuler e Russell (1975) e Russell (1980) sugeriram a seguinte classificação:

- a) **vilosite basal** – as vilosidades afetadas estão adjacentes ou em continuidade com a placa basal ou septos maternos que penetram a placenta;
- b) **vilosite focal** ou **parenquimatosa** – as lesões estão distribuídas ao acaso, sem nenhuma relação com a placa basal ou coriônica;
- c) **padrão misto** – com ambos os componentes, basal e parenquimatoso.

Russell (1980) descreveu que a maioria das VED era parenquimatosa (77%), sendo basais 9,7% dos casos. Knox e Fox (1984) também relataram uma frequência semelhante de vilosite parenquimatosa e basal (80% e 6,6% respectivamente).

IMUNOPATOLOGIA DA VED

Há poucos estudos imunopatológicos descritos na VED (Labarrere et al., 1989, 1990 a e b). Labarrere et al. (1990 a) descreveram que a VED envolvia predominantemente macrófagos ativado que expressavam antígenos do complexo de histocompatibilidade humana (MHC) classe II e linfócitos T auxiliares. Linfócitos T supressores e monócitos foram encontrados em pequeno número, porém, nenhum linfócito B foi detectado. Labarrere et al. (1990 a e b) também relataram que nas áreas com vilosidade os vasos fetais troncos não reagem com marcadores endoteliais, mas geralmente expressavam antígenos MHC classe II, eram trombomodulina negativos e positivos para fator tecidual. Estes autores sugeriram que estas alterações na membrana endotelial poderiam promover coagulação intravascular, a qual resultaria em necrose isquêmica, vasculite e outras alterações descritas na VED. Em relação ao depósito de componente do complemento e imunoglobulinas na VED, Altemani et al. (1992 c) não encontrou diferença significativa entre placentas com e sem vilosidade. Entretanto, nas vilosidades inflamadas estes autores observaram uma distribuição anormal de C1q, que poderia ser secundária e não a causa do processo inflamatório.

FATORES CAUSAIS PROPOSTOS PARA VED

Os seguintes fatores causais têm sido propostos para a VED:

a) **infecção:** apesar de ainda não ter sido isolado um microorganismo conhecido nos casos de VED, há evidências clínicas e histológicas (Altshuler, 1873; Altshuler e Russell, 1975) como catarata e lesões no fígado e cérebro de alguns fetos e IgM aumentada no sangue do cordão, que a infecção mãe-placenta-feto possa ocorrer em alguns casos. Russell (1980) propôs que a VED também poderia ser secundária à infecção endometrial preexistente. Esse autor baseou sua hipótese na freqüente associação de vilosidade basal com infiltrado inflamatório crônico na decídua basal e membranas.

b) **agressão imunológica materna contra os tecidos placentários:** Labarrere e Telenta (1982) e Labarrere et al. (1986) propuseram que a VED poderia estar relacionada a uma agressão materna aos tecidos fetais mediada por imunocomplexos fixadores de complemento e células exterminadoras naturais seguidas por linfócitos T citotóxicos. Em linha com essa hipótese, Labarrere e Althabe (1986) relataram níveis significativamente mais baixos de

complemento hemolítico total no soro de mães, cujas placentas mostravam VED, do que naquelas sem VED.

c) depósitos de imunocomplexos maternos circulantes:

Fox (1981) e Sander e Stevens (1984), sugeriram que a placenta poderia atuar como um filtro removendo imunocomplexos circulantes resultantes de infecção materna. Estes imunocomplexos depositados no trofoblasto poderiam causar inflamação crônica.

d) isquemia útero-placentária: Ruschoff et al. (1985) aventou esta hipótese, baseados na maior frequência de VED em pacientes toxêmicas, observada por estes autores. Há porém, como mencionamos anteriormente, discordâncias sobre a associação pré-eclâmpsia e VED (Russell, 1979; Knox e Fox, 1984; Labarrere e Althabe, 1985).

OBJETIVOS

1) Determinar a frequência de vilosite de etiologia desconhecida (VED), discriminando o seu padrão de distribuição no parênquima placentário e sua intensidade:

a) numa amostra aleatória

b) em vários grupos clínicos constituídos por mães:

normotensas (NT)

com doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG)

com hipertensão crônica (HC)

c) em recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (RN PIG) e não pequenos para a idade gestacional (RN NÃO PIG)

2) Determinar o número adequado de fragmentos examinados por placenta para diagnosticar vilosite de etiologia desconhecida.

***M*ATERIAL E *M*ÉTODOS**

O estudo foi realizado em 260 placentas de RN vivos, cujos partos foram atendidos na Maternidade da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP e dividido em duas etapas. Na primeira etapa, que se relaciona ao primeiro objetivo do trabalho, foram estudadas 213 placentas, no período de 1988 a 1990. Desta amostra, as 81 placentas finais seguiram uma “metodologia da coleta da amostra aleatória”, e as 132 placentas restantes foram selecionadas segundo a condição materna, ou seja, normotensas (79 casos), com doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG) (29 casos) e hipertensão crônica (24 casos). Todos os RN foram subdivididos segundo o peso em pequenos ou não para a idade gestacional. A distribuição final desta população estudada (213 casos), considerando-se as 81 placentas da amostra aleatória (que continha 72 mães normotensas, 8 com DHEG e 1 com hipertensão crônica) mais as 132 restantes, está na TABELA 1. Em todos os casos nem as mães e nem os RN tinham evidências clínicas ou sorológicas de infecção. Doença hipertensiva específica da gravidez foi diagnosticada quando a pressão sangüínea materna era igual ou maior a 140/90 mmHg, no mínimo em duas tomadas, a partir de 20 semanas de gestação. Em 19 das 37 pacientes com DHEG o nível de ácido úrico sérico foi medido e estava elevado em todas. Proteinúria acima de 0,3g/24 horas estava presente em 27 pacientes. O diagnóstico de hipertensão crônica foi baseado na presença de pressão sangüínea maior ou igual a 140/90 mmHg antes da gravidez ou presente antes de 20 semanas de gestação e persistindo depois

do puerpério. Os RN foram considerados pequenos para a idade gestacional (PIG) quando o peso ao nascimento em relação à idade gestacional estava abaixo do percentil 10 na curva de Lubchenco et al. (1972).

Na segunda etapa do trabalho, que se relaciona ao segundo objetivo do trabalho, foram estudadas 47 placentas enviadas para exame histológico no Setor de Patologia Cirúrgica do Departamento de Anatomia Patológica da UNICAMP.

As placentas foram fixadas em formalina a 10% por 24 horas. Após o exame macroscópico elas foram clivadas e de todas foram retirados 8 fragmentos do parênquima placentário compreendendo toda a sua espessura (4 de áreas paracentrais e 4 de áreas centrais), 1 de membrana e 1 de cordão umbilical. Nas 47 placentas adicionais, estudadas para verificar a influência do número de fragmentos examinados sobre a frequência da vilosite, as secções do parênquima placentário foram rotuladas seqüencialmente de 1 a 8 e colocadas em lâminas separadas. Todas as secções histológicas foram coradas por hematoxilina e eosina.

TABELA 1 – População Estudada

	RN FIG	RN NÃO FIG	TOTAL
NT	22	129	151
DHEG	12	25	37
HC	4	21	25
TOTAL	38	175	213

FIG: pequeno para a idade gestacional

NT: normotensa

DHEG: doença hipertensiva específica da gravidez

HC: hipertensão crônica

Vilosite foi diagnosticada quando havia nítido infiltrado inflamatório no estroma das vilosidades (Fig. 1).

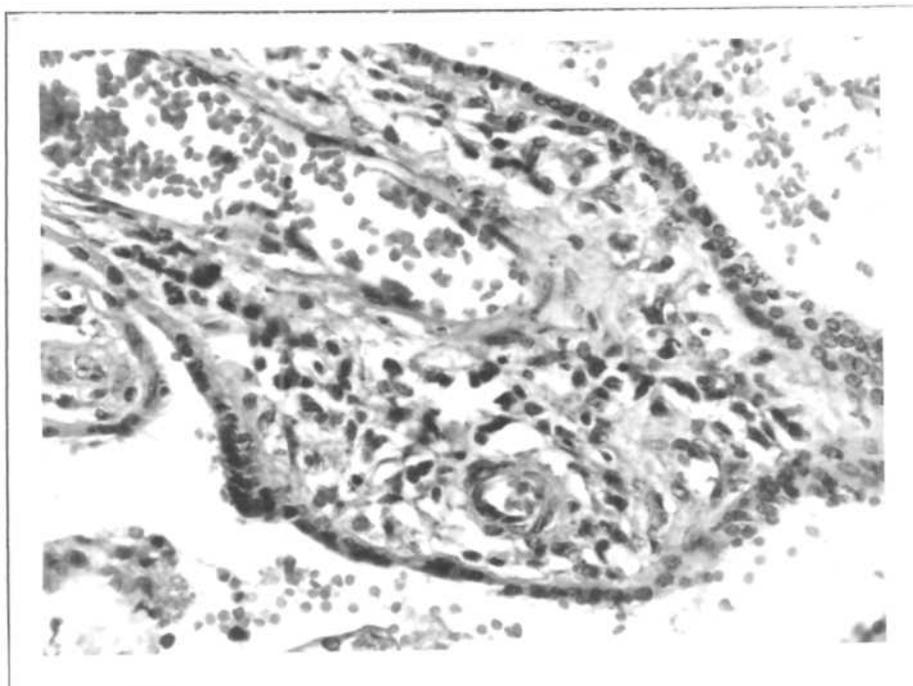


FIGURA 1: Vilosite de etiologia desconhecida: há nítido infiltrado inflamatório no estroma da vilosidade (H.E. X 300).

Em relação à distribuição das lesões inflamatórias no parênquima placentário, as vilosites foram classificadas segundo Altshuler e Russell (1975) e Russell (1980) em:

- a) **vilosite basal:** quando as vilosidades afetadas estavam adjacentes ou em continuidade com a placa basal ou em septos maternos que penetram a placenta (Fig.2);

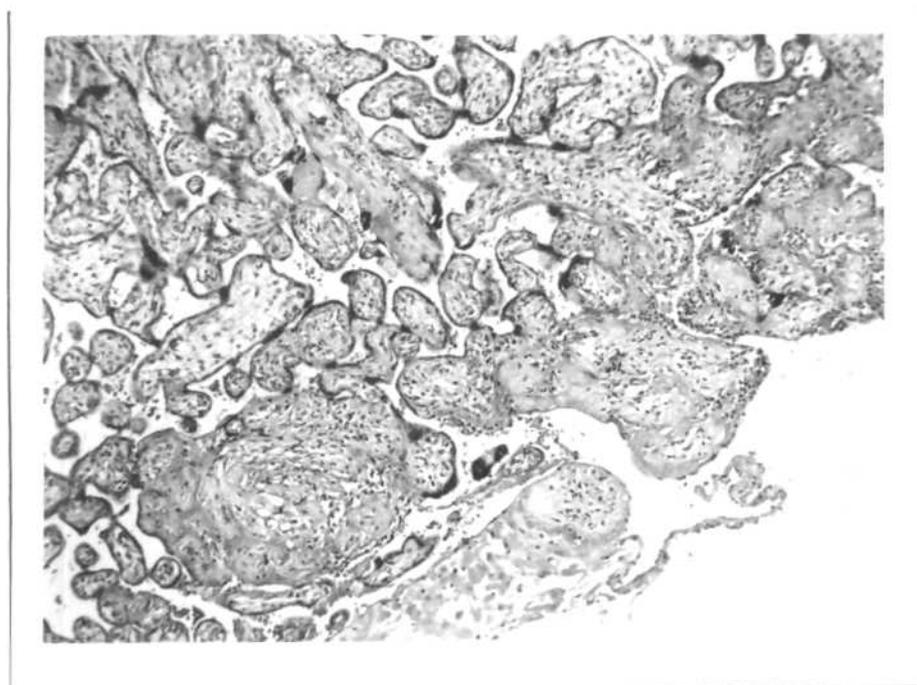


FIGURA 2: Vilosite basal: observar o infiltrado inflamatório crônico que acomete a placa basal, o fibrinóide e as vilosidades coriais nela ancoradas (H.E. X 132).

- b) **vilosite focal ou parenquimatosa:** quando as lesões estavam distribuídas ao acaso, sem nenhuma relação com a placa basal ou coriônica (Fig.3);

- b) **padrão misto:** com ambos os componentes, basal e parenquimatoso.

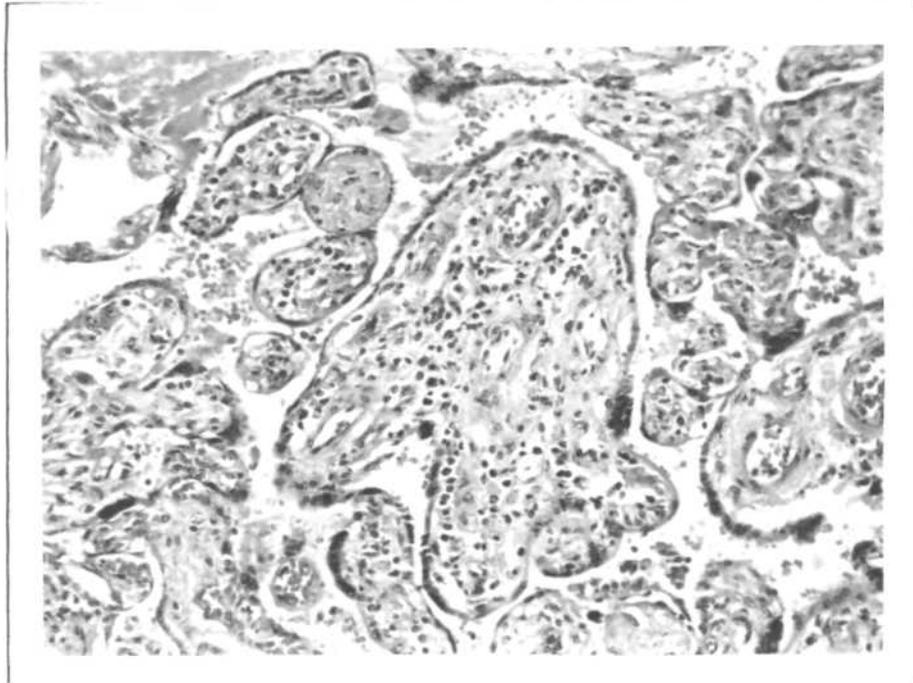


FIGURA 3: Vilosite parenquimatosa: observar o infiltrado inflamatório na vilosidade central. Esta vilosidade não tem relação com a placa basal ou coriônica (H.E. X 330).

A vilosite foi graduada de acordo com a intensidade do processo inflamatório em:

- a) **leve:** somente um foco de inflamação vilosa presente a cada campo de menor aumento; não mais do que três campos estavam afetados em toda a preparação e apenas poucas vilosidades estavam envolvidas em cada foco de inflamação (Fig.4);

- b) **moderada:** mais de um foco de inflamação vilosa a cada campo de menor aumento;
- c) **intensa:** a maioria das vilosidades estavam afetadas a cada campo de menor aumento, em mais de um dos fragmentos examinados (Fig.5).

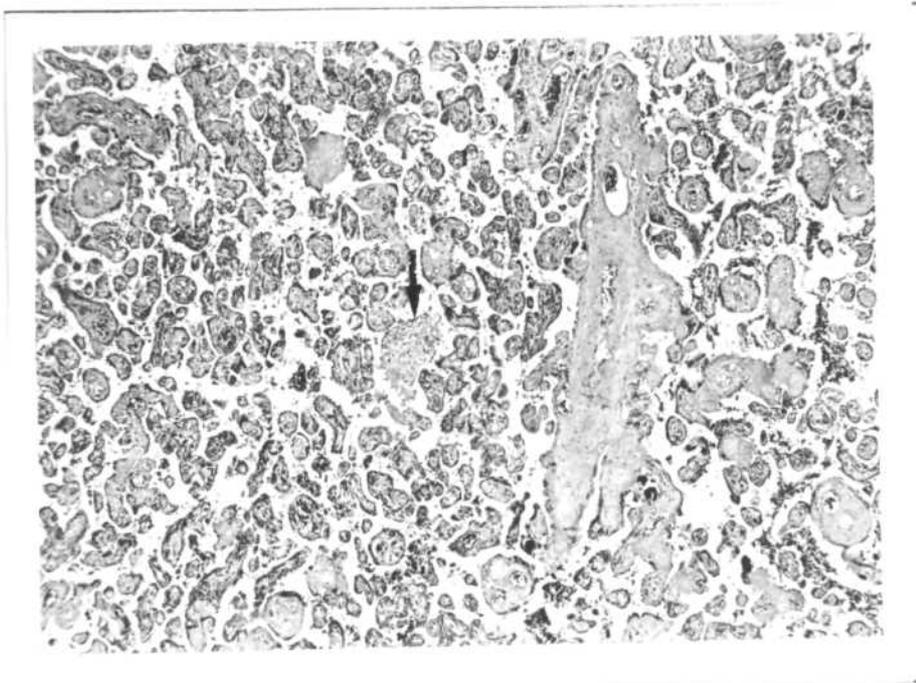


FIGURA 4: Vilosite leve: somente um foco de inflamação vilosa num campo de menor aumento (seta) (H.E. X 80).

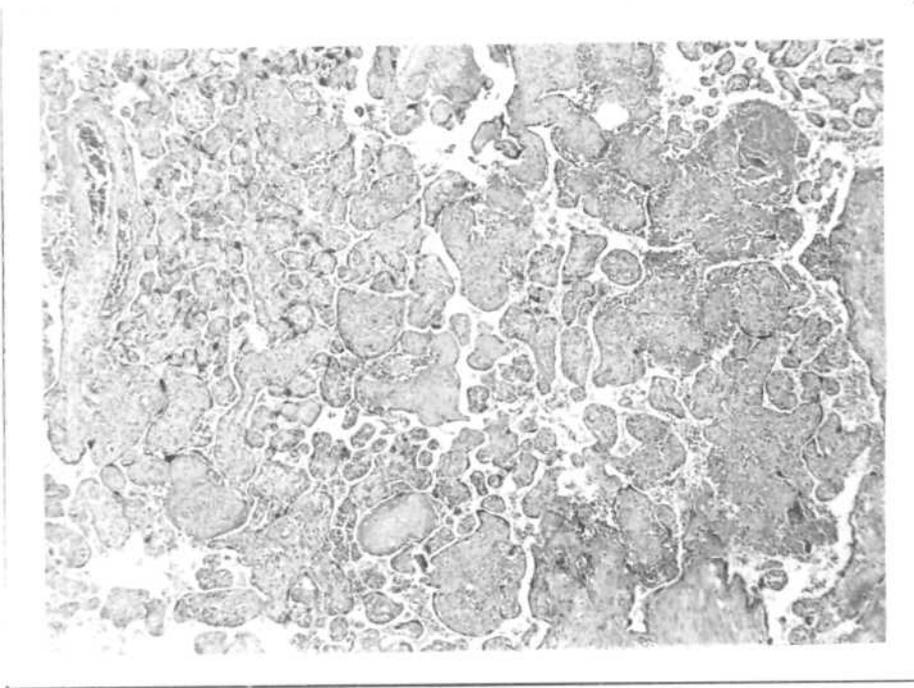


FIGURA 5: Vilosite intensa: a maioria das vilosidades estão afetadas pelo processo inflamatório, neste campo de menor aumento (H.E. X 80).

ANÁLISE ESTATÍSTICA:

Os métodos estatísticos utilizados foram: teste exato de Fisher e sorteio aleatório de probabilidades com aproximação por simulação de Monte Carlo Significance.

METODOLOGIA DA COLETA DA AMOSTRA ALEATÓRIA

Oitenta e uma placentas foram provenientes dos dois primeiros partos realizados entre 08:00 e 17:00 horas de segunda à sexta-feira. Destas placentas, como referido anteriormente, em 08 as mães tinham doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG), em 01 hipertensão crônica (HC) e 72 eram normotensas (NT). Apenas 4 recém-nascidos eram pequenos para a idade gestacional (RN FIG).

***R*ESULTADOS**

1- FREQUÊNCIA DA VED NA AMOSTRA ALEATÓRIA:

Nesta amostra, que é constituída por 81 placentas, encontramos VED em 25 casos (30,8%), sendo que em 10 (40%) placentas era **parenquimatosa**, em 9 (36%) **basal** e em 6 (24%) **mista**. As vilosites de intensidade **leve** foram as mais freqüentes (21/25 - 84%), seguindo-se as de intensidade **moderada** (9/25 - 36%). Vilosite **intensa** foi encontrada em apenas uma placenta (1/25 - 4%). A TABELA 2 mostra a distribuição da intensidade das vilosites subdivididas de acordo com o padrão de distribuição no parênquima placentário.

TABELA 2 – Intensidade da Vilosite de Etiologia Desconhecida na Amostra Aleatória Subdividida de acordo com o Padrão de Distribuição no Parênquima Placentário

	LEVE	MODERADA	INTENSA
VP	8(38,0%)	1(11,1%)	1(100,0%)
VB	7(33,3%)	2(22,2%)	0(00,0%)
VPB	6(28,5%)	6(66,6%)	0(00,0%)
TOTAL	21	9	1

VP: Vilosite parenquimatosa

VB: Vilosite basal

VPB: Vilosite mista (parenquimatosa e basal)

A maioria das mães na amostra aleatória era **normotensa** (72 casos) e 22 (30,8%) das suas placentas apresentavam VED, sendo 8 (36%) parenquimatosa, 9 (40%) basal e 5 (24%) mista (TABELA 3). Nas 8 mães com **DHEG** a VED ocorreu em 3 placentas (37,5%) e era parenquimatosa em 2 e mista em 1. Somente uma paciente apresentava **hipertensão crônica** e a placenta não mostrava VED (TABELA 3).

TABELA 3 – Frequência de Vilosite de Etiologia Desconhecida na Amostra Aleatória Subdividida de Acordo com Grupos Clínicos Maternos, Pesos dos Recém-Nascidos e Padrão de Distribuição no Parênquima

		RN FIG	RN NÃO FIG	TOTAL
		vilosite/casos (%)	vilosite/casos (%)	vilosite/casos (%)
	NT	0/3 (0%)	8/69(11,5%)	8/72(11,1%)
VP	DHEG	0/1 (0%)	2/7(28,5%)	2/8(25%)
	HC	0/0 (0%)	0/1(0%)	0/1(0%)
	NT	1/3(33,3%)	8/69(11,5%)	9/72(12,5%)
VB	DHEG	0/1(0%)	0/7(0%)	0/8(0%)
	HC	0/0(0%)	0/1(0%)	0/1(0%)
VPB	NT	0/3(0%)	5/69(7,2%)	5/72(6,9%)
	DHEG	0/1(0%)	1/7(14,2%)	1/8(12,5%)
	HC	0/0(0%)	0/1(0%)	0/1(0%)

NT: normotensa
DHEG: doença hipertensiva específica da gravidez
HC: hipertensão crônica
FIG: pequeno para a idade gestacional
VP: vilosite parenquimatosa
VB: vilosite basal
VPB: vilosite mista (parenquimatosa e basal)

A maioria dos 81 RN (77 casos) tinha peso acima do percentil 10 e apenas 4 eram FIG. VED estava presente na placenta de 24 (31,1%) dos **RN NÃO FIG** (41% parenquimatosa, 33% basal e 26% mista) e na de 1 (25%) dos **RN FIG**. Neste último a VED era do tipo basal e leve.

2- FREQUÊNCIA DE VED EM MÃES NORMOTENSAS, COM DOENÇA HIPERTENSIVA ESPECÍFICA DA GRAVIDEZ (DHEG) E HIPERTENSÃO CRÔNICA:

Foram examinadas as placentas de 151 mães normotensas, 37 com doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG) e 25 hipertensas crônicas. (Vide TABELA 1, página 16.)

A frequência de RN FIG nestes 3 grupos foi: 14,5% entre as normotensas, 32,4% nas com DHEG e 16,0% nas mães com hipertensão crônica.

A VED ocorreu em 39% das normotensas, 29,7% das mães com DHEG e em 32,0% com hipertensão crônica (TABELA 4). A diferença de frequência de VED entre estes grupos não foi significativa.

TABELA 4 – Frequência de Vilosite de Etiologia Desconhecida nos Grupos Maternos Estudados

NT	59/151(39,07%)
DHEG	11/37(29,72%)
HC	8/25(32%)

NT: normotensa

DHEG: doença hipertensiva específica da gravidez

HC: hipertensão crônica

Nas placentas de mães **normotensas** predominou a vilosite basal (42,3%), sendo que a parenquimatosa ocorreu em 33,8% dos casos e a mista em 23,7% (TABELA 5). A maioria destas vilosites era de intensidade leve (71,18%) (TABELA 6).

TABELA 5 – Padrão de Distribuição da Vilosite de Etiologia Desconhecida no Parênquima Placentário nos Grupos Maternos Estudados

	VP n° (%)	VB n° (%)	VPB n° (%)	VPB + VP n° (%)	TOTAL DE VILOSITE
NT	20/59(33,89%)	25/59(42,37%)	14/59(23,72%)	34/59(57,6%)	59
DHEG	6/11(54,54%)	1/11(9,09%)	4/11(36,36%)	10/11(90,9%)	11
HC	3/8(37,5%)	1/8(12,5%)	4/8(50,0%)	7/8(87,5%)	8

NT: normotensa

DHEG: doença hipertensiva específica da gravidez

HC: hipertensão crônica

VP: vilosite parenquimatosa

VB: vilosite basal

VPB: vilosite mista (parenquimatosa e basal)

Entre as placentas de mães com **DHEG**, a vilosite parenquimatosa ocorreu com maior frequência (54,5%), seguida da vilosite de padrão misto (36,3%), sendo que a basal foi a mais rara (9%) (TABELA 5). Considerando todas as vilosites com componente parenquimatoso (parenquimatoso isolado mais mista) a diferença foi estatisticamente significativa em relação à vilosite basal isolada (90,0% com componente parenquimatoso vs 9% basal isolada) nas mães com DHEG ($p = 0,0444$). Quanto à intensidade da vilosite observamos que este grupo foi mais acometido por vilosites moderada e intensa do que os outros (TABELA 6), embora a diferença não seja estatisticamente significativa ($p = 0,159$).

TABELA 6 – Distribuição da Intensidade da Vilosite de Etiologia Desconhecida na Mães Normotensas, com Doença Hipertensiva Específica da Gravidez e Hipertensão Crônica

	LEVE n° (%)	MODERADA n° (%)	INTENSA n° (%)	Mod. + Intensa n° (%)	TOTAL DE VILOSITE
NT	42/59(71,18%)	15/59(25,42%)	2/59(3,38%)	17/59(28,8%)	59
DHEG	5/11(45,45%)	4/11(36,36%)	2/11(18,18%)	6/11(54,54%)	11
HC	5/8(62,5%)	1/8(12,5%)	2/8(25,0%)	3/8(37,76%)	8

NT: normotensa

DHEG: doença hipertensiva específica da gravidez

HC: hipertensão crônica

Nas placentas de mães com **hipertensão crônica** as vilosites de padrão misto predominaram com uma frequência de 50% seguidas das parenquimatosas e basais (37,5 e 12,5% respectivamente) (TABELA 5). Somando-se as vilosites com componente parenquimatoso (parenquimatoso isolado mais mista) a diferença não foi estatisticamente significativa em relação à vilosite basal isolada (87,5% vs 12,5%) nas mães com hipertensão crônica ($p = 0,137$). Em relação à intensidade, 62,5% eram de intensidade leve, 25% intensa e 12,5% moderada (TABELA 6).

3- FREQUÊNCIA DE VED EM RN PEQUENOS PARA A IDADE GESTACIONAL (RN FIG):

Foram examinadas as placentas de 38 RN FIG, sendo que 34,2% apresentavam VED. Destes 38 RN FIG, 22 eram provenientes de mães normotensas, 12 de mães com DHEG e 04 de hipertensas crônicas. A VED predominou nos RN FIG de mães normotensas (40,9%), e ocorreu com frequência semelhante entre os recém-nascidos provenientes de mães com DHEG e hipertensão crônica, com 25,0% em cada um destes grupos. Em relação ao padrão de distribuição da vilosite no parênquima placentário, observamos que a vilosite parenquimatosa foi a mais frequente (69,2%), seguida da mista (23%) e da basal (7,6%) (TABELA 7). Considerando todas as vilosites com componente parenquimatoso (parenquimatoso isolado mais mista) a diferença foi estatisticamente

significante em relação à vilosite basal isolada (92,3 vs 7,6%) nos RN FIG (p = 0,0277).

TABELA 7- Padrão de Distribuição da Vilosite de Etiologia Desconhecida no Parênquima Placentário de Recém-Nascidos Pequenos ou não para a Idade Gestacional

	VP n° (%)	VB n° (%)	VPB n° (%)	VPB+VP n° (%)	TOTAL DE VILOSITE
RN FIG	9/13(69,23%)	1/13(7,69%)	3/13(23,07%)	12/13(92,3%)	13
RN NÃO FIG	20/65(30,76%)	26/65(40,0%)	19/65(29,23%)	39/65(60,0%)	65

FIG: pequeno para idade gestacional
 VP: vilosite parenquimatosa
 VB: vilosite basal
 VPB: vilosite mista (parenquimatosa e basal)

As vilosites de intensidade **leve** foram as mais freqüentes (69,2%) seguidas das de intensidade moderada (30,7%). Não encontramos nenhum caso de vilosite intensa (TABELA 8).

TABELA 8 – Distribuição da Intensidade da Vilosite de Etiologia Desconhecida em Recém-Nascidos Pequenos ou não para a Idade Gestacional

	LEVE n° (%)	MODERADA n° (%)	INTENSA n° (%)	TOTAL DE VILOSITE
RN FIG	9/13(69,23%)	4/13(30,76%)	0/13(0,0%)	13
RN NÃO FIG	43/65(66,15%)	16/65(24,61%)	6/65(9,23%)	65

FIG: pequeno para a idade gestacional

4- FREQUÊNCIA DE VED EM RN NÃO PEQUENOS PARA A IDADE GESTACIONAL (RN NÃO FIG):

Foram examinadas as placentas de 175 RN NÃO FIG, sendo que 65 (37,1%) delas apresentavam VED.

Dos 175 RN NÃO FIG, 129 eram provenientes de mães **normotensas**, 25 de mães com **DHEG** e 21 de **hipertensas crônicas**. A VED predominou nos RN de mães **normotensas** (38,7%), sendo que naquelas com DHEG ocorreu em 32% dos casos e nas hipertensas crônicas em 33,3%. Em relação ao padrão de distribuição predominou a vilosite basal isolada (40%), seguida das outras (parenquimatosa – 30,7% e mista 29,2%) (TABELA 7). Contrastando com o grupo dos RN FIG, a soma

das vilosites com componente parenquimatoso em relação à basal isolada foi de 60% vs 40%.

Em relação à intensidade das vilosites houve um predomínio da leve (66,1%), seguida da moderada (24,6%) e intensa (9,2%) (TABELA 8).

5- FREQUÊNCIA DA VED EM RELAÇÃO AO NÚMERO DE FRAGMENTOS EXAMINADOS POR PLACENTA:

Nas 47 placentas estudadas com a finalidade de determinar o número adequado de fragmentos examinados para diagnosticar VED, as 8 secções histológicas do parênquima placentário foram rotuladas seqüencialmente de 1 a 8 e colocadas em lâminas separadas. Foram diagnosticados 13 casos de vilosite neste grupo de placentas, sendo que em 7 delas havia focos inflamatórios em apenas uma lâmina, em 9 até 2 lâminas, em 11 até 4 lâminas e em todos os casos (13) em até 6 lâminas (TABELA 9). Para determinar qual seria a probabilidade de diagnosticar vilosite conforme o número de fragmentos examinados, foram sorteadas 600 combinações dentro dos 13 casos positivos, utilizando-se de 1 a 7 fragmentos aleatoriamente (GRÁFICO 1). Um caso foi considerado positivo se houvesse vilosite em pelo menos um fragmento. A análise do GRÁFICO 1 mostrou que a probabilidade de diagnosticar vilosite aumentava diretamente com o número de fragmentos examinados, porém a partir de cinco não houve um acréscimo significativo deste diagnóstico.

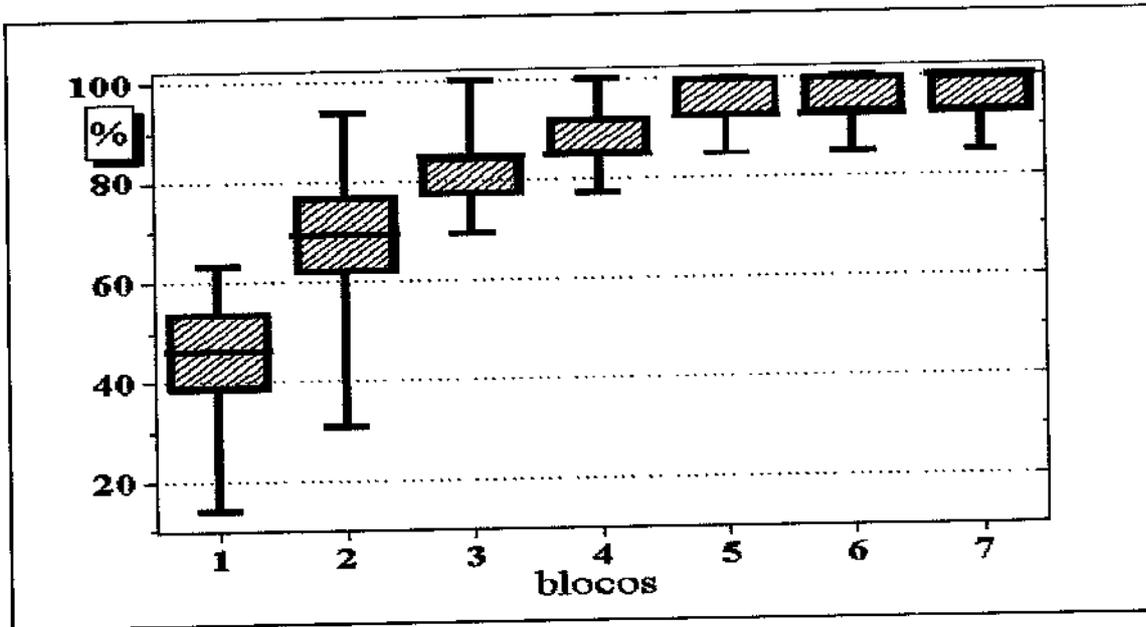
Com 5 fragmentos examinados por placenta, em 95% dos casos a probabilidade de diagnosticar vilosite era de cerca de 85%. Em relação ao local selecionado para a retirada dos cortes (central, para-central), a análise do mesmo GRÁFICO 1 demonstrou que não há diferença.

TABELA 9 - Distribuição da Quantidade de Fragmentos com Vilosite por Placenta Examinada.

Quantia de Fragmentos com Vilosite por Placenta	Número de Placentas com vilosite (total - 13)
até um fragmento	07
até dois fragmentos	09
até três fragmentos	10
até quatro fragmentos	11
até cinco fragmentos	11
até seis fragmentos	13
até sete fragmentos	13
até oito fragmentos	13

13 placentas com vilosite em 47 examinadas

GRÁFICO 1 - Probabilidade de Diagnosticar Vilosite de Acordo com o Número de Fragmentos Examinados.



***D*ISSCUSSÃO**

Vários agentes infecciosos conhecidos, tais como o *Citomegalovírus*, *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi* etc, ao alcançar a placenta por via hematogênica, causam inflamação das vilosidades coriais (vilosite). Apesar da maioria das vilosites ainda ser de etiologia desconhecida é possível que com os avanços recentes nas técnicas de biologia molecular para a detecção de agentes infecciosos, a frequência de VED venha a diminuir. Através da técnica de PCR, Nakamura et al. (1994) encontraram genes de citomegalovírus em 10% das vilosites antes consideradas de etiologia desconhecida.

Entretanto, ainda atualmente, a frequência de VED é alta e sua incidência variável (2 a 26%) nas amostras estudadas em vários países (Altshuler e Russell, 1975; Russell, 1979; Knox e Fox, 1984; Garcia, 1982; Labarrere et al., 1982; Nakamura et al., 1994).

As hipóteses propostas para explicar essa variabilidade de incidência da VED são: a) fatores sócio-econômicos, ambientais e étnicos da população estudada, b) número de fragmentos examinados, c) critérios histológicos para o diagnóstico de vilosite (Laga et al., 1972; Knox e Fox, 1984; Redline e Abramowsky, 1985; Fox, 1997).

Em relação aos critérios histológicos para o diagnóstico de vilosite, no nosso trabalho tivemos o cuidado de diagnosticá-la apenas quando havia um nítido infiltrado inflamatório no estroma da vilosidade. Khong et al. (1993) ao estudar a reprodutibilidade do diagnóstico de VED entre três patologistas encontrou uma concordância de diagnóstico intra-

observador de 84,7% e inter-observador de 81%, sendo que os principais motivos de discordâncias eram a hipercelularidade do estroma viloso próximo de enfartes ou devido à imaturidade placentária e a presença de um número muito pequeno de vilosidades acometidas. Para evitar um excesso de diagnóstico de vilosite por hipercelularidade não inflamatória do estroma, em todos os nossos casos, o infiltrado inflamatório continha células com características de linfócitos, além de macrófagos e células estromais. Deve-se ressaltar, que o infiltrado da VED é constituído predominantemente por macrófagos (HAM 56 positivos) e linfócitos T (UCHL 1 e/ou CD 3 e CD 4 positivos) e em 75% dos casos também são encontradas células mononucleares que expressam antígenos HLA-DR (Labarrere et al., 1989 e 1990; Altemani, 1992a, Labarrere e Faulk, 1995). Por estarem no interior das vilosidades coriais, estas células inflamatórias eram consideradas exclusivamente fetais, porém recentemente, Redline e Patterson (1993) e Labarrere e Faulk (1995), utilizando diferentes técnicas, mostraram que a grande maioria delas era de origem materna. Este achado, de que as células maternas podem atravessar a barreira fetal e participar da VED, foi importante para corroborar a hipótese de que o infiltrado inflamatório intra-viloso poderia ser a expressão de uma reação imune materno (hospedeiro) – fetal (enxerto) e não apenas uma resposta a um agente infeccioso. Entretanto, ainda não se pode descartar a hipótese de que esta reação imune possa estar superposta ou ser provocada por uma lesão infecciosa inicial (Fox, 1997).

Para verificarmos a influência do número de fragmentos examinados sobre a frequência de VED, examinamos 47 placentas enviadas para exame histológico no setor de Patologia Cirúrgica do Departamento de Anatomia Patológica (UNICAMP). Destas placentas foram retirados 8 fragmentos, que foram rotulados seqüencialmente sendo observada vilosite em 13 casos. O GRÁFICO 1, que foi construído pelo sorteio de 600 combinações dentro dos 13 casos positivos, utilizando-se de 1 a 7 blocos aleatoriamente, mostrou que a probabilidade de diagnosticar vilosite aumentava diretamente com o número de blocos examinados. Isto é compreensível visto que geralmente somente 2 a 4% do parênquima viloso apresenta infiltrado inflamatório na VED (Fox, 1997) e, portanto, quanto mais representado for, maior a chance de encontrar a vilosite. A análise do GRÁFICO 1 também mostrou, que cinco fragmentos por placenta é um número adequado para diagnosticar VED na rotina de Patologia Cirúrgica, visto que não há acréscimo significativo deste diagnóstico quando aumentamos para até 8 fragmentos por caso. Além disso o tempo despendido para o exame da placenta e as despesas com material não seriam excessivos com cinco fragmentos. Provavelmente, os casos não diagnosticados com esta quantia seriam de vilosites tão leves, que não teriam importância clínica. Deve-se ressaltar, que os fragmentos submetidos para exame histológico devem conter toda a espessura da placenta, desde a superfície fetal até a materna.

Após considerar os dois fatores acima (critérios histológicos para o diagnóstico de VED e influência do número de fragmentos examinados) procuramos determinar a freqüência de VED na população que freqüenta nosso hospital e que pertence a um grupo sócio- econômico de baixa renda. Para tanto, foram coletadas 81 placentas, que correspondiam aos dois primeiros partos da manhã. A freqüência de VED, nesta amostra aleatória, foi de 30,86%, sendo que 40% tinham padrão parenquimatoso, 36% eram basais e 24% mistas (parenquimatoso e basal). A maior parte desta amostra era constituída de mães normotensas e de RN não pequenos para a idade gestacional (69/81-85%) e, neste grupo, a freqüência de VED foi de 30,4% (21/69). Esta freqüência de VED é alta quando comparada às de Knox e Fox (1984) 13,6% e Russell (1980a) 7,6%, na Inglaterra e Austrália, respectivamente, porém é próxima à de Labarrere et al. (1982) 26%, na Argentina, quando este autor utilizou um grupo semelhante ao nosso. Provavelmente isto se deve, em parte, ao grande número de fragmentos examinados por placenta, por nós e Labarrere et al., embora não se possa afastar completamente a influência da maior incidência de infecções num grupo de baixa renda (Laga et al., 1972). Entretanto, em relação a esta última possibilidade, Altemani et al. (1989), não encontrou níveis elevados de IgM (um monitor não específico de infecção intra-uterina) no sangue do cordão umbilical, apesar, da alta freqüência de VED em sua amostra. Este achado, embora aparentemente favoreça uma causa não infecciosa à VED, não necessariamente a exclui, visto que um

aumento prévio de IgM poderia normalizar-se até a época do parto e as infecções virais só estão associadas à IgM aumentada, quando o vírus persiste no tecido durante a gestação (Altemani et al., 1989).

Em relação ao parâmetro intensidade da vilosite na amostra aleatória, na maioria dos casos a inflamação era leve, independentemente do tipo da VED (parenquimatosa, basal ou mista) e acometia poucas vilosidades, à semelhança de outros autores (Russell, 1980; Knox e Fox, 1984). Classificamos como leve 67,7% das vilosites, o que não difere significativamente das freqüências relatadas por Russell (1980) 72% e por Knox e Fox (1984) 83%. Como já comentado anteriormente, provavelmente, a grande variabilidade na incidência da VED relatada na literatura também é influenciada por este predomínio de vilosite leve, que se caracteriza pelo pequeno número de vilosidades acometidas (cerca de 2 a 4% da população vilosa (Fox, 1997)), que só é detectada quando aumentamos o número de fragmentos examinados. A vilosite intensa, que afeta um grande número de vilosidades foi raramente encontrada por nós (3,22%) e Russell (1980) (5%).

Em relação à associação da VED com a hipertensão materna, seja específica da gravidez ou crônica, não encontramos uma diferença significativa na freqüência de vilosite entre estes dois grupos e o das normotensas. A análise da literatura mostra que há discordâncias sobre essa associação. Salafia et al. (1995) e Ruschoff et al. (1985) relataram uma maior freqüência de VED em placentas de mães com pré-eclâmpsia,

sendo que Ruschoff et al sugeriram que a isquemia útero-placentária poderia participar da patogênese da VED. Entretanto, a ausência de associação significativa entre VED e DHEG encontrada por nós e compartilhada por outros autores (Russell, 1979; Nordenvall e Sandstedt, 1990) não apoia esta hipótese. Lesões histologicamente semelhantes à VED e secundárias à isquemia útero-placentária foram relatadas por Naeye (1992) e Altshuler (1993). Concordamos com Fox (1997) que a VED pode ser diferenciada destas alterações se a diagnosticarmos apenas quando houver um infiltrado inflamatório indubitável e não somente hiper celularidade do estroma.

Apesar de não encontrarmos uma correlação positiva entre frequência de VED e hipertensão materna, a distribuição dos tipos de vilosite e sua intensidade neste grupo difere do das normotensas. Dentre as vilosites, a forma basal isolada, não acompanhada do componente focal, ocorreu com uma frequência acentuadamente maior nas normotensas (42,3%) relativamente aos grupos com DHEG (9%) ou com hipertensão crônica (12,5%). Nestes dois últimos grupos, a quase totalidade das vilosites tinha o componente parenquimatoso (90,9% das vilosites na DHEG e 87,5% na hipertensão crônica) em contraste com 57,6% nas normotensas. Esta mesma relação de predomínio de vilosite com componente parenquimatoso sobre a vilosite basal isolada foi observada entre os recém nascidos pequenos para a idade gestacional (92% das vilosites eram parenquimatosas ou mistas). Entretanto, nos

recém-nascidos não FIG, à semelhança das mães normotensas, a frequência de vilosite basal isolada foi acentuadamente maior (40%, contrastando com 7,6% nos RN FIG).

Comparando os nossos achados com os de outros autores, observamos que no nosso material a vilosite basal isolada tem uma frequência elevada, quando consideramos os grupos das normotensas e dos RN não FIG (42,3% e 40% respectivamente), porém ela é baixa e semelhante à de Russell (1980)-9,7% e Knox e Fox (1984)-6,6%, nas mães com DHEG ou hipertensão crônica (9% e 12,5% respectivamente) e nos RN FIG (7,6%).

Acreditamos que a vilosite basal isolada, que é relativamente comum em mães de RN não FIG, possa ser expressão de uma estimulação antigênica diferente da vilosite parenquimatosa, que é mais freqüente em mães hipertensas ou com RN FIG. Entretanto, nos casos em que a vilosite basal ocorre junto com a parenquimatosa, as duas poderiam ser resultado de um mesmo estímulo, infeccioso ou não, que se distribui aleatoriamente na placenta.

As vilosidades basais estão ancoradas na interface materno-fetal (placa basal), que contém fibrinóide, células do trofoblasto, células decíduais e infiltrado inflamatório de intensidade variável, que também está presente na decídua, além da placa basal (Altemani, 1992b). Nos casos com vilosite basal, este infiltrado inflamatório “fisiológico” é mais intenso e acentuado em torno da vilosidade inflamada. Acreditamos, que

na vilosite basal isolada ele poderia corresponder a um ataque imune materno contra os tecidos fetais, como proposto por Labarrere et al. (1982, 1986). Aparentemente esta reação inflamatória isolada das vilosidades basais e da placa basal não interfere na nutrição fetal, é um evento comum em gravidez normal, geralmente afeta poucas vilosidades, que por um motivo ainda desconhecido, poderiam estar mais sujeitas ao ataque das células inflamatórias maternas.

Em relação à intensidade da VED, nos grupos das mães com hipertensão, específica ou não da gravidez, observamos uma maior frequência de vilosite moderada e intensa, do que entre as normotensas (DHEG-54,5%, hipertensão crônica-37,5%, normotensas-28,8%). Tanto na DHEG como na hipertensão crônica, todas as alterações placentárias são direta ou indiretamente secundárias à isquemia útero-placentária, sendo a diferença apenas quantitativa e não qualitativa (Fox, 1997). Esta isquemia é devido a anormalidades nas artérias útero-placentárias, causando redução do seu lume. Estas alterações são: a) na DHEG – ausência completa ou parcial de invasão citotrofoblástica das artérias espiraladas e aterosose aguda, que só ocorre nestes vasos não invadidos pelo trofoblasto (Khong, 1991; Fox, 1997), b) na hipertensão arterial crônica – hiperplasia da íntima de grau variado (Fox, 1978). O achado, na nossa amostra, de uma maior frequência de VED moderada e intensa nestas mães com doença hipertensiva, particularmente na DHEG, sugere que a isquemia placentária poderia aumentar a permeabilidade do trofoblasto às células

maternas, que são atraídas por um estímulo antigênico (infeccioso ou não) para o estroma viloso. A grande maioria das células inflamatórias na VED é de origem materna (Redline e Patterson, 1993; Labarrere e Faulk, 1995).

A frequência de VED em placentas de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG) relatada na literatura varia de 7,5% a 86% (Altshuler et al., 1975; Labarrere et al., 1982, 1986; Bjoro and Myhre, 1984; Mortimer et al., 1985; Nordenvall and Sandstedt, 1990), sendo que a maioria está em torno de 30% (Fox, 1997). Na nossa amostra, a frequência de VED entre os RN abaixo do percentil 10 foi de 34,2%, porém não diferiu significativamente da frequência encontrada entre os RN acima do percentil 10 (37,1%). A maioria das vilosites em ambos os grupos era leve (PIG- 69,2%, não PIG- 66,1%). A única diferença foi em relação ao padrão da vilosite, como já anteriormente comentado, pois a vilosite basal isolada ocorreu com uma frequência acentuadamente maior entre os RN NÃO PIG (40% vs 7,6%), reforçando que este tipo de vilosite não interfere com o crescimento fetal. Num trabalho anterior, utilizando uma amostra menor (86 casos), porém examinando o mesmo número de fragmentos por placenta de mães pertencentes a um grupo sócio-econômico semelhante ao nosso, Altemani et al. (1989) encontraram uma frequência maior de VED nos RN PIG (42,1%) do que nos não PIG (22,8%). Entretanto, à semelhança dos nossos achados, também encontraram um predomínio de VED basal nos RN adequados para a idade gestacional (31,3% vs 10,5%). Uma possibilidade para explicar as frequências semelhantes de vilosite nos

dois grupos de pesos de RN por nós estudados, é um predomínio de RN pequenos para a idade gestacional com peso não muito baixo, ou seja próximos do limite normal, na nossa amostra.

CONCLUSÕES

- 1)** Na população estudada a frequência de VED é de cerca de 30% e não difere significativamente da frequência encontrada entre mães normotensas (39%) ou com hipertensão arterial crônica (32%) ou específica da gravidez (29,7%) e entre recém-nascidos pequenos (34,2%) ou não (37,1%) para a idade gestacional.

- 2)** Cinco fragmentos por placenta é um número adequado na rotina de patologia cirúrgica para diagnosticar VED.

- 3)** A maioria das vilosites de etiologia desconhecida é de intensidade leve e acomete pequeno número de vilosidades.

- 4)** A vilosite basal isolada ocorre predominantemente em mães normotensas ou em recém-nascidos não pequenos para a idade gestacional, enquanto que em mães com doença hipertensiva específica da gravidez ou com hipertensão crônica e em recém-nascidos pequenos para a idade gestacional há uma frequência significativamente maior de vilosite com componente parenquimatoso.

S***UMMARY***

INTRODUCTION: Placental villitis is a lesion which has been associated with transplacental infection of the fetus, especially with virus. Villitis of unknown etiology (VUE) is the largest category of the villitides. The reported incidence of VUE varies in different countries and three factors are considered to explain these differences: adequacy of tissue sampling, varying diagnostic criteria and true variations between the populations studied. Clinically, VUE has been associated with small-for-gestational-age infants (SGA), recurrent miscarriage and pregnancy-induced hypertension (PIH). However, the reported association of VUE and SGA infants is very variable (7,5% to 86%) and there are discordances about the relationship with PIH.

THE PURPOSES OF THIS STUDY are: **1)** to determine the frequency of VUE in a random sample and in various clinical groups constituted by placentas from non-complicated pregnancies (NCP), PIH, sustained chronic hypertension (SCH) and from infants small and adequate for gestational age (SAG and AGA); **2)** to determine the relationship between the frequency of VUE and the number of blocks examined per placenta.

MATERIAL AND METHODS:

213 placentas of singleton pregnancies without clinical or serological evidence of infection were studied. Of these placentas 81 were from random samples, 151 from NCP, 37 from PIH, 25 from SCH, 38 from

SGA and 175 from AGA. The placentas were fixed in 10% formalin. Ten blocks were taken: eight from placental parenchyma, one from membranes and one from umbilical cord. Additionally, were studied 47 placentas to verify the influence of the number of blocks examined per placenta on the frequency of the villitis. In these cases, the histological sections from the placental parenchyma, labeled from 1 to 8, were put on separate slides. All the histological sections were stained with hematoxylin and eosin. Cases of villitis were graded in mild, moderate and severe and classified in basal (BV), parenchymatous (PV) or mixed (MV) according to the localization of the inflammatory process.

RESULTS: The frequency of VUE in the random sample was 30,8% (67,7% mild, 40% of PV pattern, 36% BV and 24% MV). Among the placentas of NCP, the frequency of VUE was 39% (59/151), in those with PIH 29,7% (11/37) and in SCH 32 % (8/25). Basal villitis not associated to a parenchymatous component (isolated basal villitis - IBV) occurred with higher frequency in placentas from NCP (42,3%) than in PIH (9%) or in SCH (12,5%). In these last two groups the majority of the villitis had a parenchymatous component (90,9% in PIH and 87,5% in SCH). In the newborn group VUE was found in a similar frequency in the SGA 34,2% (13/38) and AGA 37,1% (65/175), IBV occurred in a higher frequency in the AGA infants (40%) while in the SGA infants almost all villitis had the parenchymatous component (92,3%).

Regarding the intensity of VUE, we found a predominance of mild villitis in all studied groups: NCP 71,18% , PIH 45,45%, SCH 62,5%, SGA infants- 69,3% and AGA infants- 66,1%. However, there was a higher frequency of moderate and severe villitis in placentas from mothers with hypertension (PIH 54,5% and SCH 37,5%) than in NCP (28,8%).

The probability of the diagnosis of villositis increased directly with the quantity of blocks examined per placenta, although, above 5 blocks there was no significant increase of this diagnosis.

CONCLUSION: The frequency of VUE in the population studied was high, around 30%, probably due to the great number of blocks per placenta examined by us. There was no significant difference among the frequencies of VUE found in placentas from NCP, PIH, SCH, SGA and AGA infants. Villitis with a parenchymatous component was significantly more frequent in placentas from PIH, SCH and SGA infants. Basal villitis not associated to parenchymatous component (IBV) occurred predominantly in placentas from NCP and in AGA infants, suggesting that this kind of villitis could be expression of an antigenic stimulation diverse from that with parenchymatous component and doesn't interfere with the fetal nutrition. Five blocks from placental parenchyma is the ideal quantity to the diagnosis of vilositis.

***R*EFERÊNCIAS**

***B*IBLIOGRÁFICAS**

- ALTEMANI, A.M.A.; ANDRADE, L.A.L.A.; BRENELLI, M.A.; BACHA, A.M. Vilosite planetária: correlação anátomo-clínica. Jornal de Pediatria, v. 52, p. 315-18, 1982.
- ALTEMANI, A.M.; FASSONI, A.; MARBA, S. Cord IgM levels in placentas with villitis of unknown etiology. Journal of Perinatal Medicine, v. 17, p. 465-68, 1989.
- ALTEMANI, A.M. Immunohistochemical study of the inflammatory infiltrate in villitis of unknown etiology: a qualitative and quantitative analysis. Pathology Research and Practice, v. 188, p. 303-309, 1992a.
- ALTEMANI, A.M. Decidual inflammation in villitis of unknown aetiology. Placenta, v. 13, p. 89-90, 1992b.
- ALTHABE, O., LABARRERE, C. Chronic villitis of unknown aetiology and intrauterine growth-retarded infants of normal and low ponderal index. Placenta, v. 6, p. 369-73, 1985.
- ALTSHULER, G. Placental villitis of unknown etiology: harbinger of serious disease?. Journal of Reproductive Medicine, v. 11, p. 215-22, 1973.
- ALTSHULER, G., RUSSELL, P. The human placental villitides: a review of chronic intrauterine infection. Current Topics in Pathology, v. 60, p. 63-112, 1975.
- ALTSHULER, G., RUSSELL, P., ERMOCILLA, R. The placental pathology of small-for-gestacional age infants. American Journal of Obstetrics and Gynecology, v. 121, p. 351-58, 1975.

- BJORO, K., MYHRE, E. The role of chronic non-specific inflammatory lesions of the placenta in intra-uterine growth retardation. Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica. V. 92, p. 133-37, 1984.
- FOX, H. Placental involvement in maternal systemic infection. In: ROSENBERG, H.S.; BERNSTEIN, J. (Eds.). Perspective in pediatric pathology. Chicago: Year Book Medical, 1981. v. 6, p. 63.
- FOX, H. Pathology of the placenta. 2 ed. London: Saunders, 1997. 488p. (Major Problems in Pathology, v.7).
- GARCIA, A.G.P. Placental morphology of low-birth-weight infants born at term: gross and microscopic study of 50 cases. Contributions to Gynecology and Obstetrics, v. 9, p. 100-12, 1982.
- KHONG, T.Y., STAPLES, A., MOORE, L., BYARD, R.W. Observer reliability in assessing villitis of unknown aetiology. Journal of Clinical Pathology, v. 46, p. 208-10, 1993.
- KNOX, W.F., FOX, H. Villitis of unknown aetiology: its incidence and significance in placentae from a british population. Placenta, v. 5, p. 395-402, 1984.
- LABARRERE, C., ALTHABE, O., TELENTA, M. Chronic villitis of unknown aetiology in placentae of idiopathic small for gestacional age infants. Placenta, v. 3, p. 309-18, 1982.

- LABARRERE, C., ALTHABE, O. Chronic villitis of unknown etiology and maternal arterial lesions in preeclamptic pregnancies. European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology, v. 20, p. 1-11, 1985.
- LABARRERE, C., ALTHABE, O., CALENTI, E., MUSCULO, D. Deficiency of blocking factors in intrauterine growth retardation and its relationship with chronic villitis. American Journal of Reproductive Immunology and Microbiology, v. 10, p. 14-19, 1986.
- LABARRERE, C.A., FAULK, W.P., McIntyre, J.A. Villitis in normal term human placentae: frequency of the lesion determined by monoclonal antibody to HLA-DR antigen. Journal of Reproductive Immunology, v. 16, p. 127-35, 1989.
- LABARRERE, C.A., McIntyre, J.A., FAULK, W.P. Immunohistologic evidence that villitis in human normal term placentas is an immunologic lesion. American Journal of Obstetrics and Gynecology, v. 162, p. 515-522, 1990a.
- LABARRERE, C.A., ESMON, C.T., CARSON, S.D., FAULK, W.P. Concordant expression of tissue factor and class II MHC antigens in human placental endothelium. Placenta, v. 11, p. 309-318, 1990b.
- LABARRERE, C.A., FAULK, W.P. Maternal cells in chorionic villi from placentae of normal and abnormal pregnancies. American Journal of Reproductive Immunology, v. 33, p. :54-9, 1995.
- LAGA, E.M., DRISCOLL, S.G., MUNRO, H.N. Comparison of placentas from two socioeconomic groups. I. Morphometry. Pediatrics, v. 50, p. 24-31, 1972.

- LUBCHENCO, L.O., SEARLS, D.T., BRAZIE, J.V. Neonatal mortality rate: relationship to birth weight and gestacional age. Journal of Pediatrics, v. 81, p. 814-22, 1972.
- NAEYE, R.L., BLANC, W.A. Relation of poverty and race to antenatal infection. New England Journal of Medicine, v. 283, p. 554-60, 1970.
- NORDENVALL, M., SANDSTEDT, B. Placental villitis and intrauterine growth retardation in a Swedish population. Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica, v. 98, p. 19-24, 1990.
- FOX, H. (Ed.). Obstetrical and gynaecological pathology. 4 ed., Edinburgh: Churchill Livingstone.
- REDLINE, R.W., ABRAMOWSKY, C.R. Clinical and pathologic aspects of recurrent placental villitis. Human Pathology, v. 16, p. 727-31, 1985.
- REDLINE, R.W., PATTERSON, P. Villitis of unknown etiology is associated with major infiltration of fetal tissue by maternal inflammatory cells. American Journal of Pathology, v. 143, p. 473-79, 1993.
- RÜSCHOFF, J., BOGER, A., ZWIENS, G. Chronic placentitis: a clinicopathological study. Archives of Gynecology, v. 237, p. 19-25, 1985.
- RUSSEL, P. Infections of the placental villi(villitis). In: FOX H (Ed) Haines and Taylor Obstetrical and Gynaecological Pathology, 3 ed., Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987. v .2, p. 1014-1029.
- RUSSEL, P. Inflammatory lesions of the human placenta. Villitis of unknown etiology in perspective. American Journal of Diagnoses in Gynecology and Obstetrics, v. 1, p. 339-46, 1979.

RUSSEL, P. Inflammatory lesions of the human placenta. The histopathology of villitis of unknown aetiology. Placenta, v. 1, p. 227-44, 1980.

SANDER, C. H., STEVENS, N. G. Hemorrhagic endovasculitis of the placenta: na indepth morphologic appraisal with clinical and epidemiologic observations. Pathology Annual, v. 1, p. 37-79, 1984.