

Vilosite Placentária e sua Relação com Intercorrências Fetais e Maternas

Placental Villitis and its Relationship with Fetal and Maternal Outcome

Eumenia Costa da Cunha Castro, Ana Karina Marques Salge, Fabiana Jorge Bueno Galdino, Mara Lúcia Fonseca Ferraz, Marlene Antônia dos Reis, Rosana Rosa Miranda Corrêa, Vicente de Paula Antunes Teixeira

RESUMO

Objetivo: a vilosite placentária tem sido associada a infecção perinatal, embora uma porcentagem permaneça de etiologia desconhecida. O objetivo deste estudo foi realizar análise morfológica das vilosites, com caracterização imuno-histoquímica, e relacioná-la com intercorrências maternas e fetais.

Métodos: foram incluídas 128 placentas. Foi realizada a análise macroscópica e todos os fragmentos coletados foram analisados microscopicamente pelo método da hematoxilina-eosina. As vilosites foram classificadas de acordo com a intensidade do processo inflamatório em vilosite discreta, moderada e acentuada. Para a pesquisa do agente etiológico foi realizada imuno-histoquímica utilizando anticorpos monoclonais anti-Toxoplasma gondii e anti-Cytomegalovirus. Para avaliação do fenótipo das células do infiltrado inflamatório das vilosidades foram utilizados os seguintes anticorpos: anti-CD68, anti-CD57, CD3 e CD20. Foram analisadas as seguintes variáveis: idade materna e gestacional, peso fetal e placentário e intercorrências maternas e fetais. Na comparação entre dois grupos utilizamos o teste de Mann-Whitney e as proporções foram comparadas por meio do teste do χ^2 . As diferenças observadas foram consideradas significativas quando $p < 0,05$ (5%).

Resultados: a vilosite foi identificada em 11,7% das placentas. Em 40% dos casos de vilosite as crianças foram natimortas ($p = 0,003$). Foi encontrado um caso de toxoplasmose congênita e os demais foram classificados como vilosite de etiologia desconhecida.

Conclusões: a intensidade do processo inflamatório placentário apresentou relação com a gravidade do acometimento fetal. As células inflamatórias que compõem a vilosite são macrófagos em sua maioria. Entretanto, não foi possível identificar os agentes etiológicos responsáveis pela processo inflamatório.

PALAVRAS-CHAVE: Placenta. Vilosite. Gravidez: infecções. Toxoplasmose.

Introdução

Devido à dependência da ligação entre a placenta e o feto, a alteração da função placentária

Disciplina de Patologia Geral, Departamento de Ciências Biológicas da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro. Correspondência:

Eumenia Costa da Cunha Castro
Disciplina de Patologia Geral - Departamento de Ciências Biológicas

Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro
Avenida Frei Paulino n 30 - Bairro Abadia

38025-180 - Uberaba - MG
Telefone: (34) 3318-5428 - Fax: (34) 3318-5462
email: eumenia.pat@dcb.fmtm.br

Apoio financeiro: FAPEMIG, FUNEPU (Fundação de Ensino e Pesquisa de Uberaba) e CNPq.

pode prever diferentes padrões de resultados de gestações e estabelecer a evolução de lesão fetal¹. Além de ser importante instrumento para identificação da causa de morte, o estudo da placenta pode muitas vezes indicar o prognóstico de sucesso de gestações futuras².

As infecções congênitas como a sífilis³, toxoplasmose, síndrome da imunodeficiência adquirida⁴, varicela, rubéola, herpes, citomegalovirose⁵ e as causadas por outros agentes infecciosos como por exemplo o *Trypanosoma cruzi*, entre outros⁶, também estão associados padrões de lesões placentárias que levam à suspeita diagnóstica. O encontro do agente etiológico com o uso de técnicas de histoquímica, biologia molecular e imuno-histoquímica confirma o diagnóstico⁷.

As vilosites crônicas foram mencionadas primeiramente como um dos sinais de insuficiência placentária⁸. Alguns autores descreveram a entidade em detalhes e, após a descrição, esta entidade tem sido motivo de diversos estudos ao longo dos anos⁹. A vilosite se caracteriza pelo infiltrado de leucócitos focal ou multifocal no estroma das vilosidades coriônicas, usualmente associada com necrose fibrinóide do sinciciotrofoblasto. As vilosites crônicas são encontradas em aproximadamente 10% das placentas e estão associadas com o aumento do risco da morbidade e mortalidade neonatal¹⁰. Entre as crianças que apresentaram intercorrências no período perinatal, as placentas podem apresentar vilosite crônica em até 75% dos casos¹¹. As principais intercorrências relacionadas às vilosites são: prematuridade, recém-nascidos pequenos para a idade gestacional^{12,13}, malformações congênitas, abortamento de repetição e restrição do crescimento intra-uterino¹⁴.

As vilosites podem ser de etiopatogenia conhecida, quando estão relacionadas com agente infeccioso conhecido¹⁰, ou ainda podem aparecer sem que se possa encontrar nenhum agente responsável, sendo estas chamadas “vilosites de etiologia desconhecida”^{15,16}. A etiopatogênese tanto das vilosites de etiologia conhecida como as de origem desconhecida não está bem estabelecida¹⁷. Além dos agentes etiológicos mais comuns das infecções congênitas, entram no diagnóstico diferencial das vilosites de etiologia desconhecida as manifestações imunes da mãe contra o feto, encontradas nos abortos de repetição¹⁸.

O objetivo do nosso trabalho foi o estudo morfológico sistemático das placentas de partos realizados no Hospital Escola da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, para diagnóstico morfológico das vilosites, sua caracterização imuno-histoquímica com o uso de marcadores imunológicos e sua possível relação com intercorrências maternas e fetais.

Material e Métodos

Foi realizado estudo retrospectivo transversal. Foram incluídas 128 placentas, coletadas de partos consecutivos realizados no Hospital Escola da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Uberaba, Minas Gerais (HE-FMTM), durante os anos de 1998 e 1999. Não foi excluída nenhuma placenta.

Fizemos a revisão do prontuário de todas as pacientes que tiveram as placentas examinadas, com o objetivo de colher as informações relativas à idade, à cor e à paridade materna, ao sexo, à idade gestacional e ao peso da criança, a gestação única ou gemelar e a intercorrências fetais e maternas.

Após a análise macroscópica foram colhidos dez fragmentos da placenta: um fragmento da membrana livre corioamniótica, um fragmento do parênquima placentário na inserção do cordão umbilical, dois fragmentos do cordão umbilical e seis fragmentos coletados de forma randomizada do centro do disco placentário. Todos os fragmentos foram analisados morfológicamente pelo método da hematoxilina-eosina. As placentas foram divididas em dois grupos: com vilosite e sem vilosite. No grupo de placentas com vilosite foram classificadas as placentas que apresentavam infiltrado mononuclear no córion vilositário.

As vilosites foram classificadas de acordo com a intensidade do processo inflamatório em vilosite discreta, quando encontramos não mais que um foco de inflamação, em aumento de 5 vezes, e no total do corte menos de 25% dos campos examinados; vilosite moderada, quando encontramos freqüentemente lesões focais em mais de 25% dos campos examinados; e vilosite acentuada, quando o acometimento das vilosidades era generalizado, sendo o processo inflamatório difuso por quase todas as vilosidades^{14,19}.

Para a pesquisa do possível agente etiológico foi realizada a reação imuno-histoquímica utilizando anticorpos monoclonais ou policlonais anti-*Toxoplasma gondii* e anti-*Citomegalovirus*. Para avaliação do fenótipo das células mononucleares encontradas no infiltrado das vilosidades foram utilizados os seguintes anticorpos: anti-CD68 para marcação de macrófagos, anti-CD57 para marcação de células *natural killer*, CD3 para linfócitos T e CD20 para linfócitos B. Para o *Treponema pallidum* foi realizada a coloração de Warthin-Starry.

Após desparafinização, os cortes histológicos foram lavados em tampão Tris-NaCl 0,05, pH 7,6, por 15 minutos à temperatura ambiente e tratados com metanol e H₂O₂, para bloqueio da peroxidase endógena dos tecidos. A seguir, os cortes foram incubados em solução contendo o anticorpo primário, albumina sérica bovina a 1% e tampão Tris-NaCl, durante duas horas à temperatura ambiente e lavados com TRIS-NaCl da mesma maneira que anteriormente. Após a incubação com o anticorpo primário as lâminas foram incubadas com os anticorpos secundários por mais 90 minutos. Os anticorpos secundários utilizados foram conjugados com peroxidase ou biotina (DAKO®). A revelação foi realizada com diaminobenzidina (DAB®) ou por meio do sistema avidina-biotina (Sistema Vectastain Elite ABC-Vector®), dependendo do anticorpo secundário. Logo após os cortes foram lavados em água destilada, desidratados e montados com Entelan®.

Para a análise estatística foi elaborado um banco de dados eletrônico no Microsoft Excel®. As informações foram analisadas utilizando-se o pro-

grama eletrônico Sigma Stat® versão 2.0. As variáveis foram testadas para verificar se tinham distribuição normal, pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Na comparação entre dois grupos utilizamos o teste de Mann-Whitney, para distribuição não normal. As proporções foram comparadas por meio do teste de χ^2 . As diferenças observadas foram consideradas significativas quando a probabilidade de rejeição da hipótese de nulidade foi menor que 0,05 (5%).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro (FMTM), protocolo 011CEP/FMTM.

Resultados

Das 128 placentas, quinze (11,7%) apresentaram o diagnóstico de vilosite. Os dados da Tabela 1 representam os parâmetros analisados nos casos de vilosite. A idade das mães nos casos em que foi diagnosticada vilosite foi significativamente maior do que nos casos sem alteração patológica placentária ($p=0,012$) (Tabela 1).

Tabela 1 - Características dos casos com vilosite comparados com os casos nos quais não se encontrou alteração patológica nas placentas.

	Sem alteração patológica placentária				Com vilosite			
	$\bar{x} \pm DP$	M	Max	Min	$\bar{x} \pm DP$	M	Max	Min
IM (anos)*	23,8 \pm 5,7	19,0	37,0	14,0	27,4 \pm 7,0	25,0	40,0	12,0
IG (s)**	39,3 \pm 1,6	39,5	43,0	34,0	33,6 \pm 8,2	38,0	42,0	18,0
PF (g)	3144,6 \pm 526,9	3125,0	4870,0	2170,0	2253,1 \pm 1278,3	2880,0	3700,0	270,0
PP (g)	444,0 \pm 105,8	450,0	750,0	240,0	326,7 \pm 114,1	350,0	510,0	150,0

*Mann-Whitney T=718,500; $p=0,012$; **Mann-Whitney T=333,500; $p=0,004$; IM=idade materna; IG=Idade gestacional; PF=peso fetal; PP=peso placentário; Max=valor máximo encontrado; Min=valor mínimo encontrado; $\bar{x} \pm DP$ =média \pm desvio padrão; M=mediana.

O peso das crianças a termo em cujas placentas foi feito o diagnóstico de vilosite foi menor do que daquelas crianças em que as placentas foram consideradas normais; no entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa. Quando analisamos o subgrupo das crianças prematuras com

vilosite, o peso fetal foi estatisticamente menor do que nas crianças prematuras sem vilosite ($p=0,014$).

Quanto à intensidade do processo inflamatório, seis (40,0%) casos foram classificados como vilosite discreta, seis (40%) como vilosite moderada e três (20%) como vilosite acentuada (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição das intercorrências maternas e fetais e a intensidade do infiltrado inflamatório entre os casos em que foi diagnosticada vilosite nas placentas.

Caso	Intercorrência materna	Intercorrência fetal	Intensidade da inflamação
1	Parto prematuro	Gemelares	Discreta
2	Normal	Gemelares	Discreta
3	Parto prematuro	Natimorto	Moderada
4	Parto prematuro	Sofrimento fetal	Moderada
5	Cetoacidose diabética	Natimorto	Acentuada
6	Incompetência istmo cervical	Natimorto	Moderada
7	Toxoplasmose congênita	Natimorto	Acentuada
8	Normal	Natimorto	Moderada
9	Normal	Infecção perinatal	Discreta
10	Normal	Infecção perinatal	Discreta
11	Circular de cordão	Natimorto	Discreta
12	DHEG	Gemelar	Moderada
13	DHEG	Gemelar	Discreta
14	Epilepsia	Sofrimento fetal	Moderada
15	Toxoplasmose 1:32000	Gemelar	Acentuada

*Vilosite vs Natimorto: $\chi^2=9,073$; $p=0,003$.

Dos casos com vilosite analisados, dez (66,6%) apresentaram células CD68+ no interior das vilosidades (Figura 1D) e cinco (33,3%) apresentaram marcação CD68+ também no espaço intervilositário. Em cinco (33,3%) casos a marcação foi negativa para CD68 (Figura 1B). Em um caso (7,7%) encontramos células positivas para CD3 em algumas vilosidades afetadas. Os demais marcadores utilizados, CD57 e CD20, foram negativos em todos os casos analisados.

A avaliação imunohistoquímica para os agentes infecciosos foi positiva em um (6,7%) caso para toxoplasmose (Figura 1E). Os demais casos (93,3%) foram negativos para todos os agentes testados, sendo classificados como vilosite de etiologia desconhecida.

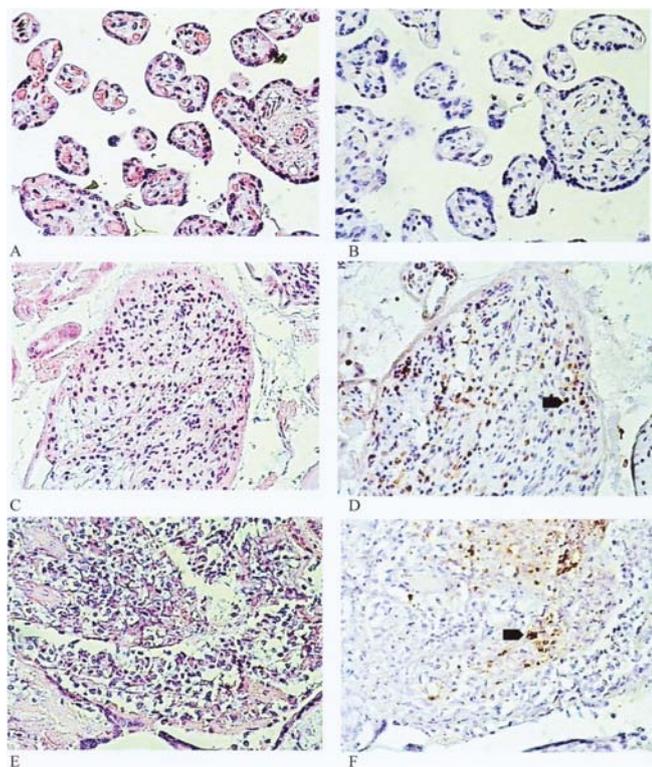


Figura 1 - Morfologia das vilosidades placentárias após análise imuno-histoquímica. As vilosidades sem alteração (A) não apresentam macrófagos CD68+ no mesoderma (B). As células que compõem as vilosites (C) são na sua maioria macrófagos CD68+ (seta) (D). Em um dos casos de vilosite (E), encontramos positividade para o *Toxoplasma gondii* (seta) (F). Todas as figuras da esquerda foram coradas pelo HE e as da direita pelo método peroxidase antiperoxidase com anticorpos anti-CD68+ (D) e anti-*Toxoplasma gondii* (F) (X640).

Discussão

A vilosite placentária foi encontrada em 11,7% das placentas analisadas. Na literatura a frequência de vilosite varia de 2,5 a 10% em placentas examinadas rotineiramente e está asso-

ciada com o aumento do risco da morbidade e mortalidade neonatal, chegando esta relação a 100% em alguns trabalhos¹⁰.

Em 86,7% dos nossos casos encontramos alterações fetais ou maternas associadas à vilosite placentária. Somente em um dos casos analisados conseguimos definir o agente etiológico com o uso de imuno-histoquímica. Estes dados estão de acordo com a constatação de que, na maioria dos casos de vilosite placentária, não se consegue determinar o agente etiológico, sendo então classificadas como vilosite de etiologia desconhecida²⁰.

Em nossa casuística as intercorrências maternas e fetais com vilosite foram desde distúrbios metabólicos, como diabetes, até alterações infecciosas, como toxoplasmose congênita, mas o diagnóstico de infecção foi feito em somente 13,3% dos casos. Estes dados estão de acordo com relatos de casos de vilosite de etiologia desconhecida relacionados a abortamentos de repetição, em que os conceitos raramente apresentaram sinais de infecção, mas foram sempre afetados por outros processos patológicos²⁰. No entanto, houve um grupo de crianças com vilosite no qual, além de não termos conseguido identificar um agente infeccioso, a mãe não apresentou nenhuma intercorrência no período gestacional que pudesse explicar o aparecimento de vilosite. O que havia em comum entre estas crianças é que as mães tinham idade maior do que as mães em que encontramos outras alterações placentárias que não vilosite. A vilosite tem sido correlacionada com gestações sucessivas ou multiparidade e ainda com abortamentos de repetição¹⁹. A multiparidade comumente é encontrada em mulheres mais velhas e a idade materna elevada é um fator de risco para abortamento espontâneo²¹.

As vilosites de etiologia desconhecida têm sido vistas associadas com intercorrências fetais, como prematuridade, recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, malformações congênitas, abortamento de repetição e restrição do crescimento intra-uterino^{13,22}. Em nossa casuística encontramos relação estatisticamente significativa entre natimortalidade e vilosite. A intensidade do processo inflamatório tem sido correlacionada com a frequência e a gravidade das alterações fetais¹⁴. A natimortalidade foi tanto maior quanto maior a intensidade do processo inflamatório, sendo que entre os prematuros que apresentaram vilosite acentuada a mortalidade foi de 100%. Nos casos em que não encontramos intercorrência fetal associada à vilosite, a intensidade do processo foi discreta em 80% dos casos. Estes dados demonstram que a intensidade do processo inflama-

tório se relacionaria diretamente com o aumento da frequência de intercorrências fetais.

A natureza das células que compõem o infiltrado inflamatório nos casos de vilosites são os macrófagos CD68+, histiócitos e linfócitos T CD3+, todos de provável origem materna²³. Em nosso estudo as células que constituem as vilosites foram macrófagos CD68+ na maioria dos casos e em um caso encontramos linfócitos T compondo o infiltrado. No entanto, no interior das vilosidades acometidas, encontramos outras células que não macrófagos com fenótipo CD68+, demonstrando que outras células podem também fazer parte das vilosites, como demonstrado por outros estudos. Ao contrário do descrito na literatura, em somente um caso encontramos células positivas para anticorpo contra linfócitos T²⁴. Concordamos com outros autores em que o aspecto e a natureza das células das vilosites, nos casos em que não conseguimos identificar o agente etiológico e naqueles em que conseguimos, não apresentam diferença¹⁰.

Em nosso estudo, o encontro das vilosites só foi associado à presença de agente etiológico em um caso, nos demais não encontramos agentes infecciosos, nos levando à mesma conclusão descrita na literatura de que na maior parte das vilosites placentárias não é possível a identificação de agentes infecciosos, sendo classificadas como "vilosites de etiologia desconhecida". No entanto, a intensidade do processo está relacionada ao aumento de intercorrências fetais, principalmente a natimortalidade. Quanto à natureza das células que constituem as vilosites, em nosso estudo encontramos em sua maioria macrófagos CD68+. Mas na maior parte das vilosidades afetadas a celularidade estava aumentada às custas de mononucleares e somente parte das células marcaram positivamente para CD68 demonstrando que podemos encontrar outros fenótipos celulares que não macrófagos CD68+, constituindo as vilosites. Talvez as demais células sejam células de Hofbauer que, embora sejam macrófagos, não apresentam em sua superfície marcadores para CD68.

ABSTRACT

Purpose: placental villitis has been correlated with perinatal infection, although a percentage of cases remains etiologically unknown. The present study was aimed at the systematic morphological study of placentas for immunohistochemical characterization of villitis and assessment of its possible correlation with maternal and fetal outcome.

Methods: a hundred and twenty-eight placentas were studied. Gross examination was performed and all collected

fragments were analyzed microscopically by the hematoxylin-eosin method. Villitis was classified according to the inflammatory degree in to mild, moderate and severe. The immunohistochemical study to identify infectious agents was performed using monoclonal antibodies against Toxoplasma gondii and Cytomegalovirus. For inflammatory cell phenotype identification monoclonal antibodies against CD68, CD57, CD3, and CD20 were used. Statistical analysis was performed with the variables: maternal age and fetal gestational age, fetal and placental weight, and fetal and maternal outcomes. To compare the two groups we used the Mann-Whitney test and for proportions we used the χ^2 test. The differences in the mean values between the treatment groups were considered statistically significant when $p < 0.05$ (5%).

Results: villitis was identified in 11.7% of the cases. In 40% of the cases the children were stillborn ($p=0.003$). One case showed positive staining for toxoplasmosis while the remaining cases were negative. Immunohistochemical staining showed CD68+ cells, PanT+ cells and negative CD57 and PanB cells.

Conclusion: we concluded that the intensity of the inflammatory process in the placenta was correlated with the severity of the fetal disease. The inflammatory cells in the villitis focus were macrophages; however, we could not identify infectious agents correlated with the villitis.

KEYWORDS: Placenta. Villitis. Infection in pregnancy. Toxoplasmosis.

Referências

- Harrington B, Glazier J, D'Souza S, Sibley C. System A amino acid transporter activity in human placental microvillous membrane vesicles in relation to various anthropometric measurements in appropriate and small for gestational age babies. *Pediatr Res* 1999; 45:810-4.
- Agapitus E, Papadopoulou C, Kavantzias N, Papoulias J, Antonaki V, Davaris P. The contribution of pathological examination of the placenta in the investigation of the causes of foetal mortality. *Arch Anat Cytol Pathol* 1996; 44:5-11.
- Sheffield JS, Sanchez PJ, Wendel GD Jr, et al. Placental histopathology of congenital syphilis. *Obstet Gynecol* 2002; 100:126-33.
- Mwanyumba F, Gaillard P, Inion I, et al. Placental inflammation and perinatal transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:262-9.
- Kaplan C. The placenta and viral infections. *Semin Diagn Pathol* 1993; 10:232-50.
- Altemani AM, Bittencourt AL, Lana AM. Immunohistochemical characterization of the inflammatory infiltrate in placental Chagas' disease: a qualitative and quantitative analysis. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 62:319-24.

7. Qureshi F, Jacques SM. Maternal varicella during pregnancy: correlation of maternal history and fetal outcome with placental histopathology. *Hum Pathol* 1996; 27:191-5.
8. Gershon R, Strauss L. Structural changes in human placentas associated with fetal inanition or growth arrest (placental insufficiency syndrome). *Am J Dis Child* 1961; 102:645-6.
9. Benirschke K, Altshuler G. The future of perinatal physiopathology. In: Abranson H, editor. *Symposium on the Functional Physiopathology of the Fetus and Neonate*. 1st ed. St Louis: Mosby; 1971. p. 156-68.
10. Benirschke K, Coen R, Patterson B, Key T. Villitis of known origin: varicella and toxoplasma. *Placenta* 1999; 20:395-9.
11. Sander CH. Hemorrhagic endovasculitis and hemorrhagic villitis of the placenta. *Arch Pathol Lab Med* 1980; 104:371-3.
12. Oliveira LH, Xavier CC, Lana MA. Alterações morfológicas placentárias de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional. *J Pediatr* 2002; 78:397-402.
13. Altemani AM, Gonzatti AR. Vilosite de etiologia desconhecida em placentas de gestações com hipertensão arterial e de gestações com recém-nascidos pequenos para a idade gestacional. *Rev Assoc Med Bras* 2003; 49:67-71.
14. Bjoro K Jr, Myhre E. The role of chronic non-specific inflammatory lesions of the placenta in intrauterine growth retardation. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [A]* 1984; 92:133-7.
15. Greco MA, Wiczorek R, Sachdev R, Kaplan C, Nuovo GJ, Demopoulos RI. Phenotype of villous stromal cells in placentas with cytomegalovirus, syphilis, and non specific villitis. *Am J Pathol* 1992; 141:835-42.
16. Styer AK, Parker HJ, Roberts DJ, Palmer-Toy D, Toth TL, Ecker JL. Placental villitis of unclear etiology during ovum donor in vitro fertilization pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1184-6.
17. Xiao J, Garcia-Lloret M, Winkler-Lowen B, Miller R, Simpson K, Guilbert LJ. ICAM-1-mediated adhesion of peripheral blood monocytes to the maternal surface of placental syncytiotrophoblasts: implications for placental villitis. *Am J Pathol* 1997; 150:1845-60.
18. Doss BJ, Greene MF, Hill J, Heffner LJ, Bieber FR, Genest DR. Massive chronic intervillitis associated with recurrent abortions. *Hum Pathol* 1995; 26:1245-51.
19. Russell P. Inflammatory lesions of the human placenta. III. The histopathology of villitis of unknown aetiology. *Placenta* 1980; 1:227-44.
20. Boyd TK, Redline RW. Chronic histiocytic intervillitis: a placental lesion associated with recurrent reproductive loss. *Hum Pathol* 2000; 31:1389-96.
21. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 320:1708-12.
22. Nordenvall M, Sandstedt, B. Placental villitis and intrauterine growth retardation in a Swedish population. *APMIS* 1990; 98:19-24.
23. Redline RW, Patterson P. Villitis of unknown etiology is associated with major infiltration of fetal tissue by maternal inflammatory cells. *Am J Pathol* 1993; 143:473-9.
24. Altemani AM. Immunohistochemical study of the inflammatory infiltrate in villitis of unknown etiology. A qualitative and quantitative analysis. *Pathol Res Pract* 1992; 188:303-9.

Recebido em: 27/9/2004

Aceito com modificações em: 17/11/2004