

JULIANA REIS MACHADO<sup>1</sup>

LAURA PENNA ROCHA<sup>2</sup>

SUE ELLEN GONÇALVES BARRILARI<sup>1</sup>

KARLA ROBERTA MARTINS PUCCI<sup>3</sup>

MARLENE ANTÔNIA DOS REIS<sup>1</sup>

EUMÊNIA COSTA DA CUNHA CASTRO<sup>4</sup>

ROSANA ROSA MIRANDA CORRÊA<sup>1</sup>

# Influência das intercorrências maternas e fetais nos diferentes graus de corioamnionite

*Influence of maternal and fetal interurrences on the different degrees of chorioamnionitis*

## Artigo Original

### Palavras-chave

Placenta  
Corioamnionite/diagnóstico  
Complicações infecciosas na gravidez  
Causas de morte  
Morte fetal

### Keywords

Placenta  
Chorioamnionitis/diagnosis  
Pregnancy complications, infectious  
Cause of death  
Fetal death

### Resumo

**OBJETIVO:** Avaliar a influência das complicações maternas, da prematuridade, dos parâmetros antropométricos do feto e de condições do recém-nascido nos diferentes graus de corioamnionite. **MÉTODOS:** Foram analisadas 90 placentas provenientes de partos realizados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro com diagnóstico de inflamação no exame anatomopatológico. A revisão dos prontuários foi realizada para adquirir informações materno-fetais relevantes. A infecção foi classificada em: grau I – deciduíte; grau II – corioamnionite; grau III – corioamnionite e vasculite; grau IV – sepse neonatal; e grau V – morte fetal e pneumonite. **RESULTADOS:** Dentre as gestantes analisadas, 50,0% não apresentaram intercorrências, 15,0% apresentaram amniorrexe prematura, 15,0% infecção do trato urinário, 7,5% síndromes hipertensivas, 7,5% infecção transvaginal, 5,0% infecção hematogênica e 11,1% outras complicações. Mais da metade dos neonatos eram do sexo masculino e 72,2% a termo. Analisando o grau de corioamnionite, 56,7% apresentaram o grau I, 22,2% grau II, 4,4% grau III, 10,0% grau IV e 6,7% grau V. Na análise estatística foi utilizado o Teste  $\chi^2$  para a análise de variáveis qualitativas e o Teste de Spearman para a análise das correlações. Os graus mais elevados de corioamnionite foram observados nos casos que apresentaram intercorrências maternas. Foram observadas correlações negativas entre todos os parâmetros fetais e o grau de corioamnionite, sendo significativa em relação ao peso, ao comprimento, à circunferência torácica e ao Apgar no primeiro e quinto minuto. **CONCLUSÕES:** Os diferentes padrões de corioamnionite estão relacionados a diferentes manifestações clínicas materno-fetais, influenciando nas condições de vida do recém-nascido e na gravidade de lesões morfológicas encontradas em natimortos.

### Abstract

**PURPOSE:** To evaluate the influence of maternal complications, prematurity, fetal anthropometric parameters and conditions of the newborn on different degrees of chorioamnionitis. **METHODS:** We analyzed 90 placentas from deliveries performed at the General Hospital of Triângulo Mineiro Federal University with a diagnosis of inflammation in the anatomopathological exams. We reviewed the medical records to obtain relevant maternal and fetal information. The infections were classified as grade I – deciduitis; grade II – chorioamnionitis; grade III – chorioamnionitis and vasculitis; grade IV – neonatal sepsis and grade V – fetal death and pneumonitis. **RESULTS:** Among the pregnant women analyzed, 50.0% had no complications, 15.0% had ruptured membranes, 15.0% urinary tract infection, 7.5% hypertensive disorders, 7.5% transvaginal infection, 5.0% hematogenous infection, and 11.1% other complications. More than a half the neonates were males and 72.2% were born at term. Analysis of the degree of chorioamnionitis showed that 56.7% had grade I, 22.2% grade II, 4.4% grade III, 10.0% grade IV, and 6.7% grade V. Data were analyzed statistically by the  $\chi^2$  test for qualitative variables and by the Spearman test for correlation analysis. The higher grades of chorioamnionitis were observed in cases of maternal complications. We observed negative correlations between all parameters and the degree of fetal chorioamnionitis, which were significant regarding weight, length, thoracic circumference and Apgar score in the first and fifth minutes. **CONCLUSIONS:** The different patterns of chorioamnionitis were related to different maternal and fetal clinical features, affecting the life conditions of the newborn and the severity of morphological lesions found in stillbirths.

### Correspondência

Rosana Rosa Miranda Corrêa  
Disciplina de Patologia Geral da Universidade  
Federal do Triângulo Mineiro  
Rua Frei Paulino 30 – Abadia  
CEP: 38025-180  
Uberaba (MG), Brasil

### Recebido

19/12/2011

### Aceito com modificações

31/01/2012

Trabalho realizado na Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM – Uberaba (MG), Brasil.

<sup>1</sup> Disciplina de Patologia Geral da Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM – Uberaba (MG), Brasil.

<sup>2</sup> Programa de Pós-graduação (Doutorado) da Disciplina de Patologia Geral da Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM – Uberaba (MG), Brasil.

<sup>3</sup> Programa de Pós-graduação (Mestrado) da Disciplina de Patologia Geral da Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM – Uberaba (MG), Brasil.

<sup>4</sup> Department of Pathology, University of Pittsburgh Medical Center, Biological Sciences Department – UPMC's – Pittsburgh (PA), USA.

## Introdução

As anormalidades placentárias devem ser interpretadas no contexto da interação materno-fetal, pois problemas em um dos organismos podem trazer consequências para o outro<sup>1,2</sup>. Dessa maneira, o exame placentário pode fornecer importantes informações nos casos de aborto, malformações fetais, baixo crescimento, pré-eclâmpsia, morte e hipóxia intrauterina, complicações na gravidez gemelar e processos inflamatórios<sup>3</sup>.

A inflamação placentária representa uma importante categoria de processos patológicos que levam à morbidade e mortalidade neonatal e fetal. O conhecimento dos diferentes padrões de inflamação placentária requer considerações cuidadosas sobre o percurso da infecção através das interfaces materno-fetal<sup>4,5</sup>. Esse tipo de infecção está geralmente associado ao parto prematuro, ao nível socioeconômico, à paridade, ao tempo de ruptura prematura das membranas e cérvix incompetente<sup>6,7</sup>. Clinicamente silenciosa, a infecção ascendente do trato genital feminino contribui para o parto prematuro<sup>6,8</sup>. No feto, a corioamnionite está relacionada ao estresse, aos problemas do sistema cardiovascular, à hipóxia fetal, à prematuridade e ao comprometimento respiratório, especialmente nos casos de infecções por *Streptococcus*<sup>9</sup>.

A infecção placentária ocorre mais comumente por infecção ascendente do trato genital inferior (colo, uterino e vagina). A infecção por via hematogênica, iatrogênica (resultante de amniocentese ou amostragem das vilosidades coriônicas) e através das trompas uterinas são causas menos comuns<sup>10</sup>.

Com frequência decrescente, os principais patógenos são: citomegalovírus, *Treponema pallidum*, *Herpes simplex*, *Toxoplasma gondii* e *Varicela zoster*<sup>4</sup>.

A corioamnionite ou infecção intra-amniótica aguda é caracterizada clinicamente por febre materna, taquicardia materna ou fetal, leucocitose materna e odor fétido do líquido amniótico<sup>11</sup>. Em alguns casos, o diagnóstico clínico é insensível para detectar infecção aguda ascendente, pois metade das pacientes que apresentaram histologia para corioamnionite aguda não possui sintomas e nem sinais objetivos de infecção<sup>6</sup>. Nesse contexto, as lesões placentárias podem revelar uma associação significativa com a história de gravidez seguida por parto prematuro<sup>6,8</sup>.

Evidências crescentes relacionam as intercorrências maternas, especialmente infecções durante o período de gestação, com inflamações placentárias e lesões fetais. Diante disso, foi proposto relacionar as intercorrências maternas e parâmetros fetais aos graus de corioamnionite.

## Métodos

Este trabalho foi definido como um estudo transversal e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da

Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) no dia 28/03/2003, com o parecer número 350.

Trata-se de um estudo transversal no qual foram estudadas 90 placentas provenientes de partos realizados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) – Uberaba, (MG), no período de cinco anos. Foi realizada a revisão dos prontuários com o objetivo de adquirir informações relevantes sobre a mãe e o feto, tais como: intercorrências clínicas maternas e dados dos neonatos relacionados ao peso, às medidas antropométricas, à idade gestacional e ao índice de Apgar no primeiro e quinto minutos. Foram incluídos os casos de natimortos e nativos cujos laudos do exame anatomopatológicos das placentas apresentassem diagnóstico de inflamação, e os casos em que os laudos de autópsia e os prontuários estavam incompletos foram excluídos.

### ■ Análise morfológica placentária

As placentas foram analisadas de acordo com os protocolos<sup>12,13</sup>. Esses protocolos orientaram os passos descritos a seguir: foram realizados cortes paralelos com intervalo de um cm em toda a extensão da placenta pela face materna e anotadas todas as lesões encontradas nas faces materna e fetal. O cordão umbilical foi examinado e colhido. As membranas foram examinadas e submetidas ao processamento histológico. Após a análise macroscópica, foram colhidos os seguintes fragmentos placentários: dois fragmentos do cordão umbilical, um da membrana amniótica, um fragmento próximo à inserção do cordão umbilical e sete fragmentos colhidos aleatoriamente. Cada fragmento foi dividido em três outros, que foram submetidos à fixação em solução de formaldeído a 10%. O material foi incluído em parafina e processado para a análise histoquímica.

### ■ Diagnóstico de inflamação

Após o diagnóstico de infecção ascendente, foi realizada a graduação da corioamnionite de acordo com sua progressão, por meio de critérios estabelecidos na literatura, sendo classificada em: grau I (deciduíte): estágio inicial da corioamnionite materna, caracterizado por infiltração de neutrófilos na decídua, e agrupamentos dessas células no córion leve; grau II (corioamnionite): quando as células inflamatórias ocupam inicialmente a fibrina que reveste a superfície inferior do prato coriônico, e, posteriormente, infiltram o trofoblasto do córion membranoso e o tecido conjuntivo do córion e do âmnio; grau III (corioamnionite e vasculite): quando neutrófilos cruzam a parede vascular em resposta a citocinas e produtos bacterianos das membranas placentárias e/ou do líquido amniótico, sendo a resposta caracterizada por infiltrado inflamatório dos vasos do prato coriônico, e dos vasos do cordão umbilical; grau IV (sepse neonatal): resposta inflamatória sistêmica

fetal à produtos bacterianos e imunocomplexos; grau V (morte fetal e pneumonite): com células inflamatórias visualizadas nos espaços aéreos do pulmão, e morte fetal por infecção<sup>14</sup>.

### ■ Análises estatísticas

Para a análise estatística, foi elaborada uma planilha eletrônica no Microsoft Excel®. As informações foram analisadas no programa eletrônico SigmaStat®, versão 2.0. Para a comparação da distribuição da classificação da corioamnionite nas diferentes complicações maternas e da distribuição dos neonatos a termo e prematuro de acordo com grau de corioamnionite, foi utilizado o Teste  $\chi^2$ , uma vez que se trata de variáveis qualitativas. Nesses casos, os resultados foram expressos em proporções. As correlações entre os graus de corioamnionite e diferentes parâmetros fetais foram verificadas pelo teste de Spearman. Foram consideradas diferenças significativas quando  $p < 0,05$ .

## Resultados

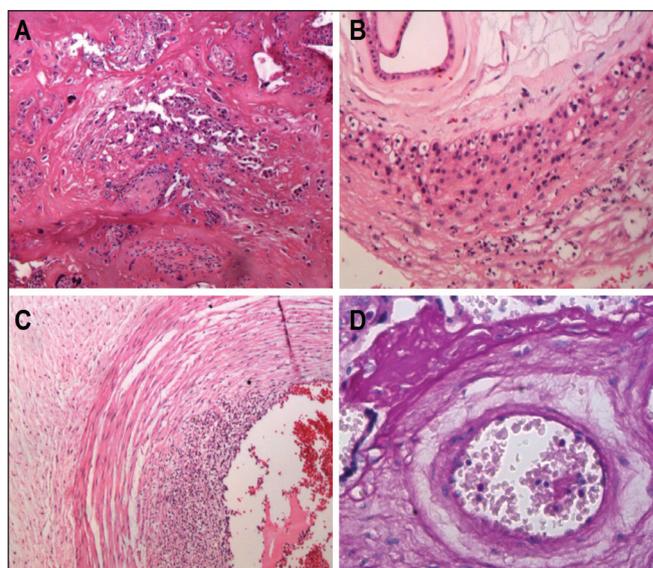
A média da idade materna foi de 22,8 anos. Quanto a intercorrências maternas, foram encontrados: 40 casos (50,0%) sem intercorrências, 12 (15,0%) com amniorrexe prematura, 12 (15,0%) infecção do trato urinário, 6 (7,5%) síndromes hipertensivas da gestação, 6 (7,5%) infecção transvaginal, 4 (5,0%) apresentaram infecção hematogênica e outras causas 10 (11,1%). Quanto ao gênero, 48 (53,3%) dos neonatos eram do sexo masculino. Foram considerados nascidos a termo 65 (72,2%) crianças e prematuras 25 (27,8%). A corioamnionite foi classificada nesses 90 casos, sendo que 51 (56,7%) apresentaram o grau I, 20 (22,2%) o grau II, 4 (4,4%) o grau III, 9 (10,0%) o grau IV e 6 (6,7%) o grau V (Figura 1).

Ao ser comparada a distribuição dos graus de corioamnionite entre neonatos de mães sem intercorrências maternas e com diferentes intercorrências, foram observadas diferenças significativas nos casos de infecção do trato urinário [grau I: 16,7%; grau II: 58,3%; grau III: 0,0%; grau IV: 25,0% e grau V: 0,0% ( $p=0,00$ )], infecção hematogênica [grau I: 50,0%; grau II: 25,0%; grau III: 25,0%; grau IV: 0,0% e grau V: 0,0% ( $p=0,01$ )], amniorrexe prematura [grau I: 41,7%; grau II: 25,0%; grau III: 16,7%; grau IV: 16,7% e grau V: 0,0% ( $p=0,02$ )] e outras causas [grau I: 20,0%; grau II: 10,0%; grau III: 10,0%; grau IV: 0,0% e grau V: 60,0% ( $p < 0,00$ )], em relação às mães sem intercorrências [grau I: 80,0%; grau II: 12,5%; grau III: 0,0%; grau IV: 7,5% e grau V: 0,0%] (Tabela 1).

Foram observadas correlações negativas entre todos os parâmetros fetais e o grau de corioamnionite, sendo significativa em relação ao peso (valor  $p=0,00$ ; valor

$r=-0,2$ ), ao comprimento (valor  $p=0,03$ ; valor  $r=-0,2$ ), ao perímetro torácico (valor  $p=0,00$ ; valor  $r=-0,2$ ) e ao Apgar no primeiro (valor  $p=0,00$ ; valor  $r=-0,4$ ) e quinto minutos (valor  $p=0,00$ ; valor  $r=-0,3$ ). Também houve correlação negativa, porém não significativa, em relação ao perímetro cefálico (valor  $p=0,08$ ; valor  $r=-0,1$ ) e ao perímetro abdominal (valor  $p=0,22$ ; valor  $r=-0,1$ ).

Não foi observada diferença significativa entre neonatos a termo e prematuros em relação ao grau de corioamnionite, contudo, observou-se o aumento da frequência de prematuro em associação à classificação da corioamnionite, exceto na classificação IV (teste  $\chi^2=0,2$ ) (Figura 2).

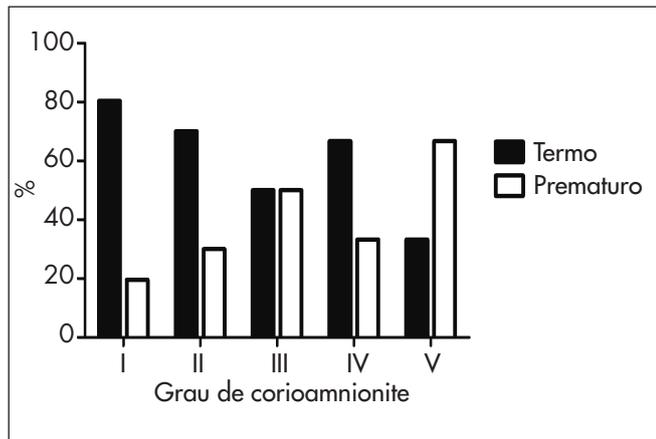


**Figura 1.** Classificação dos diferentes graus de inflamação na placenta: grau I – deciduitis; grau II – corioamnionite; grau III – corioamnionite e funisite. grau IV – corioamnionite, funisite e vasculite (sepsis neonatal)<sup>3</sup>. Imagem (A) Deciduitis: infiltrado inflamatório, caracterizado por múltiplas células com núcleo arroxeado e citoplasma escasso, na decidua (HE, 320x); Imagem (B) Corioamnionite: infiltrado inflamatório nas membranas amniótica e coriônica (HE, 620x); Imagem (C) Funisite: infiltrado inflamatório no cordão umbilical, localizado tanto na parede do vaso quanto na geleia de Wharton (HE, 320x); Imagem (D) Vasculite: infiltrado inflamatório em vaso do prato coriônico (PAS, 1250x).

**Tabela 1.** Distribuição da classificação da corioamnionite nas diferentes complicações maternas em porcentagem

Complicações maternas	Classificação da corioamnionite					Valor P
	I %	II %	III %	IV %	V %	
Normal	80,0	12,5	–	7,5	–	–
Infecção do trato urinário	16,7	58,3	–	25,0	–	0,00*
Infecção hematogênica	50,0	25,0	25,0	–	–	0,01*
Amniorrexe prematura	41,7	25,0	16,7	16,7	–	0,02*
Transtorno hipertensivo da gravidez	66,7	33,3	–	–	–	0,30
Infecção transvaginal	66,7	16,7	–	16,7	–	0,70
Outros diagnósticos	20,0	10,0	10,0	–	60,0	<0,00*

\* $p < 0,05$ , teste  $\chi^2$ , diferentes complicações maternas versus normal.



**Figura 2.** Distribuição dos neonatos a termo e prematuro de acordo com grau de corioamnionite (teste  $\chi^2=0,2$ ).

## Discussão

No presente estudo, as intercorrências maternas de maior frequência foram a amniorrexe prematura e a infecção do trato urinário. Um estudo realizado na população do estado de São Paulo, no período de 2002 a 2004, também foram encontradas essas alterações como as principais intercorrências maternas<sup>15</sup>. Nesse contexto, a infecção ascendente do trato genital feminino pode estar relacionada à recorrência de gravidez seguida por parto prematuro<sup>6,8</sup>, embora no presente estudo mais de 70% dos neonatos não tenham sido prematuros. O parto pré-termo é o determinante mais importante da mortalidade infantil<sup>16,17</sup>. A ruptura prematura de membranas é responsável por 80% dos nascimentos de crianças prematuras, havendo várias evidências de que a infecção intrauterina seja o principal fator responsável por essa intercorrência<sup>7,18</sup>. Como a infecção/inflamação intrauterina é o principal fator que leva ao parto pré-termo e a sequelas em gestações, as estratégias de intervenção deveriam focar na identificação precoce de gestantes de alto risco.

No achado quanto à idade das gestantes, em média de 28,5 anos, confirma estudos anteriores do presente grupo<sup>19</sup> e trabalhos recentemente publicados<sup>20</sup>. A corioamnionite foi classificada em todos os casos, sendo que mais de 60% apresentaram o grau I, seguido do grau II, IV e III. Embora a maioria das placentas apresentaram decíduite, mais de 20% apresentavam corioamnionite. A corioamnionite é uma infecção intrauterina materna que pode evoluir para resposta inflamatória fetal com presença de funisite, sendo geralmente resultante de infecção ascendente<sup>21</sup> e que ocorrem, geralmente, a partir do quinto mês de gravidez<sup>22</sup>. A corioamnionite geralmente é causada por organismos suscetíveis aos antibióticos, porém, devido à anatomia sacada cavidade uterina e por se tratar de um local imunologicamente privilegiado, as infecções placentárias não são facilmente curáveis<sup>23</sup>.

Ao ser comparada a distribuição dos graus de corioamnionite entre neonatos de mães sem intercorrências maternas e com diferentes intercorrências, observaram-se diferenças significativas nos casos de infecção do trato urinário, infecção hematogênica, amniorrexe prematura e outras causas, em relação às mães sem intercorrências. Observou-se que as intercorrências maternas mais presente foram relacionadas à infecção. Alguns autores acreditam que diante de um quadro inflamatório/infecioso tanto o feto quanto a mãe respondem com uma resposta inflamatória aguda diretamente para a cavidade amniótica<sup>1</sup>. A resposta imune fetal diante de uma infecção é efetuada tanto por mecanismos estruturais quanto por mecanismos funcionais. Os estruturais correspondem à integridade das membranas coriônicas, ao fechamento do canal cervical com secreções de muco e pelo sincitiotrofoblasto que circunda os vilos. Os funcionais incluem o sistema imune do endocérvix, a expressão de proteínas antibacterianas nas secreções glandulares do endométrio e no líquido amniótico, e a rápida mobilização das células da linhagem mieloide, derivadas da mãe e do feto, para a interface materno-fetal<sup>4</sup>. Frente a uma infecção, os neutrófilos são ativados para fazer fagocitose, secretar citocinas e outros mediadores inflamatórios, na tentativa de proteger o feto<sup>2</sup>. De uma maneira geral, durante a gestação, a imunidade adaptativa é imunomodulada com presença de células T reguladoras e pouca migração de células dendríticas<sup>24,25</sup>.

No entanto, alguns trabalhos relacionam a ausência de uma resposta inflamatória fetal com a morte neonatal<sup>20</sup>. Ainda, nesse mesmo estudo, os autores concluem que o aumento da incidência de corioamnionite histológica em extremos de gestação pode ter implicações importantes para natimortalidade no final da gestação, como, por exemplo: a porcentagem de aumentos inexplicáveis natimortos em curto prazo<sup>20</sup>.

Não foi observada diferença entre graus de corioamnionite nos neonatos a termo e prematuros, no entanto, é nítido o aumento do número de prematuros conforme aumenta o grau da classificação de corioamnionite, exceto no grau IV, provavelmente porque o número de casos é menor que nos demais graus. De forma semelhante, Lahra et al. sugerem que a incidência de corioamnionite é inversa e linearmente relacionada à idade gestacional<sup>22,26</sup>.

O presente estudo aponta correlações negativas em todos os parâmetros fetais e no grau de corioamnionite, sendo significativo em relação ao peso, comprimento, perímetro torácico e Apgar no primeiro e quinto minutos, demonstrando que o alto grau de corioamnionite é acompanhado por piora desses parâmetros fetais. Um trabalho anterior do nosso grupo demonstrou que o infiltrado inflamatório na placenta pode ter sido um

dos responsáveis por prejuízos às funções placentárias relacionadas ao fornecimento de substâncias necessárias ao crescimento e à oxigenação fetal, levando à redução do peso. Ademais, a maioria dos casos de óbito perinatal estava relacionada ao infiltrado inflamatório na placenta, sem associação com intercorrências maternas que pudessem justificar a perda fetal<sup>19</sup>.

Os presentes dados reafirmam que os diferentes padrões de corioamnionite estão relacionados a diferentes manifestações clínicas materno-fetais, influenciando nas

condições de vida do recém-nascido e na gravidade de lesões morfológicas encontradas em natimortos.

## Agradecimento

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e Fundação de Ensino e Pesquisa de Uberaba (FUNEPU).

## Referências

- Baldwin VJ. Morphologic pathology of fetomaternal interaction. *Contrib Gynecol Obstet.* 1982;9:1-16.
- Borregaard N. Neutrophils, from marrow to microbes. *Immunity.* 2010;33(5):657-70.
- Stallmach T, Hebisch G. Placental pathology: its impact on explaining prenatal and perinatal death. *Virchows Arch.* 2004;445(1):9-16.
- Redline RW. Placental inflammation. *Semin Neonatol.* 2004;9(4):265-74.
- Coats KS, Boudreaux CE, Clay BT, Lockett NN, Scott VL. Placental immunopathology in the FIV-infected cat: a role for inflammation in compromised pregnancy? *Vet Immunol Immunopathol.* 2010;134(1-2):39-47.
- Salafia CM, Mangam HE, Weigl CA, Foye GJ, Silberman L. Abnormal fetal heart rate patterns and placental inflammation. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160(1):140-7.
- Rosenberg VA, Buhimschi IA, Dulay AT, Abdel-Razeq SS, Oliver EA, Duzyj CM, et al. Modulation of amniotic fluid activin-a and inhibin-a in women with preterm premature rupture of the membranes and infection-induced preterm birth. *Am J Reprod Immunol.* 2012;67(2):122-31.
- Ghidini A, Salafia CM. Histologic placental lesions in women with recurrent preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84(6):547-50.
- Adams Waldorf KM, Gravett MG, McAdams RM, Paoletta LJ, Gough GM, Carl DJ, et al. Choriodecidual group B streptococcal inoculation induces fetal lung injury without intra-amniotic infection and preterm labor in *Macaca nemestrina*. *PLoS One.* 2011;6(12):e28972.
- Fahey JO. Clinical management of intra-amniotic infection and chorioamnionitis: a review of the literature. *J Midwifery Womens Health.* 2008;53(3):227-35.
- Fishman SG, Gelber SE. Evidence for the clinical management of chorioamnionitis. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17(1):46-50.
- Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the human placenta. 3rd ed. New York: Springer-Verlag; 1995.
- Driscoll SG. Placental examination in a clinical setting. *Arch Pathol Lab Med.* 1991;115(7):668-71.
- Redline RW. Inflammatory responses in the placenta and umbilical cord. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(5):296-301.
- Graner VR, Barros SMO. Complicações maternas e ocorrências neonatais associadas às gestações múltiplas resultantes de técnicas de reprodução assistida. *Rev Esc Enferm USP.* 2009;43(1):103-9.
- Callaghan WM, MacDorman MF, Rasmussen SA, Qin C, Lackritz EM. The contribution of preterm birth to infant mortality rates in the United States. *Pediatrics.* 2006;118(4):1566-73.
- Joseph KS, Liston RM, Dodds L, Dahlgren L, Allen AC. Socioeconomic status and perinatal outcomes in a setting with universal access to essential health care services. *CMAJ.* 2007;177(6):583-90.
- Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1500-7.
- Corrêa RRM, Salge AKM, Ribeiro GA, Ferraz MLF, Reis MA, Castro ECC, et al. Alterações anatomopatológicas da placenta e variações do índice de Apgar. *Rev Bras Saúde Matern Infant.* 2006;6(2):239-43.
- Gordon A, Lahra M, Raynes-Greenow C, Jeffery H. Histological chorioamnionitis is increased at extremes of gestation in stillbirth: a population-based study. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2011;2011:456728.
- Goldenberg RL, Thompson C. The infectious origins of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(3):861-73.
- Becroft DM, Thompson JM, Mitchell EA. Placental chorioamnionitis at term: epidemiology and follow-up in childhood. *Pediatr Dev Pathol.* 2010;13(4):282-90.
- Redline RW. Inflammatory response in acute chorioamnionitis. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17(1):20-5.
- Collins MK, Tay CS, Erlebacher A. Dendritic cell entrapment within the pregnant uterus inhibits immune surveillance of the maternal/fetal interface in mice. *J Clin Invest.* 2009;119(7):2062-73.
- Kahn DA, Baltimore D. Pregnancy induces a fetal antigen-specific maternal T regulatory cell response that contributes to tolerance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(20):9299-304.
- Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study. *Pediatrics.* 2009;123(5):1314-9.