

Relação entre a Classificação Clínica de White e a Histopatologia das Placentas de Gestantes Diabéticas

The Relationship between White's Classification and the Histopathological Changes in the Placentas of Diabetic Pregnant Women

Iracema de Mattos Paranhos Calderon¹, César Pereira Lima^{2,3}, Marilza Vieira Cunha Rudge¹, Gilberto De Napoli², Emilio Antonio Jeckel Neto⁴, Maria Delgi Ramos¹

RESUMO

Objetivo: *analisar a relação entre a classificação clínica de White e as alterações histopatológicas de placentas de gestantes diabéticas, comparando, de forma qualitativa, as alterações histopatológicas de placentas de gestantes não-diabéticas e diabéticas gestacionais (classes A e A/B), clínicas de curta duração (classes B e C) e clínicas com vasculopatia (classes D a FRH), no termo e no pré-termo, e de acordo com a qualidade do controle glicêmico na gestação.*

Pacientes e Métodos: *foram colhidas amostras de placentas de todas as gestantes diabéticas, atendidas entre 1991 e 1996 na Maternidade do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, coradas pela técnica de hematoxilina-eosina e submetidas a exame histopatológico. A qualidade do controle glicêmico foi analisada pela média glicêmica da gestação e classificada em adequada e inadequada, com limite de 120 mg/dl. A idade da gestação foi individualizada em termo e pré-termo.*

Resultados: *observou-se que 42 recém-nascidos (43,3%) eram de termo e o restante, de pré-termo (56,7%). O índice de prematuridade foi maior nas diabéticas clínicas (classes B e C; D a FRH). Algumas alterações histopatológicas só foram encontradas em placentas de gestantes diabéticas: degeneração cistóide, edema corial, edema da íntima, dismaturidade, hiperplasia das células de Hofbauer, vilite, células fantasmas, dois vasos no cordão umbilical e endarterite.*

Conclusões: *as alterações histopatológicas de placentas de gestantes com diabetes gestacional (classes A e A/B), clínico de curta duração (classes B e C) e clínico com vasculopatia (classes D a FRH) foram semelhantes às das não-diabéticas e, portanto, independem da classificação clínica de White. As alterações histopatológicas de placentas de gestantes diabéticas não se relacionaram com a idade gestacional ao nascimento e com a qualidade do controle glicêmico materno. A comparação entre as alterações histopatológicas e a elevada proporção de recém-nascidos pré-termo nas diabéticas clínicas, classes D a FRH, sugerem amadurecimento placentário precoce nas diabéticas clínicas com vasculopatia.*

PALAVRAS-CHAVE: *Diabetes mellitus. Placenta. Prematuridade.*

Introdução

Inúmeros estudos morfológicos placentá-

¹ Faculdade de Medicina de Botucatu - SP

² Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre - RS

³ Faculdade de Medicina da PUC-RS / Porto Alegre - RS

⁴ Instituto de Geriatria e Gerontologia da PUC-RS / Porto Alegre - RS

Correspondência:

Iracema de Mattos Paranhos Calderon
Rua Atilio Losi, 226 - Jardim Paraíso
18610-260 - Botucatu - SP

rios foram realizados na tentativa de explicar a fisiopatologia do comprometimento fetal no diabetes. O problema é que as alterações encontradas não são características das placentas das diabéticas¹⁻⁶. As alterações macroscópicas dependem da severidade do diabetes materno, pois a análise da literatura⁷⁻⁹ mostra correlação entre a classificação de White¹⁰ e os critérios morfológicos da placenta¹¹. Entretanto, são discordantes os resultados dos trabalhos correlacionando a gravidade do diabetes materno, pela

classificação de White¹⁰, com a patologia placentária. Isso pode ser decorrente da heterogeneidade dos fatores maternos e fetais, que resultariam em alterações da estrutura ou função placentárias. Whitsett e Brownschidle² destacaram que lesões placentárias semelhantes podem ocorrer em gravidez normal, e sugeriram que as diferenças deveriam ser mais quantitativas do que qualitativas.

Nas gestantes diabéticas sem vasculopatia, as placentas são maiores, mais pesadas, com aumento do número de células, provavelmente devido ao aumento na velocidade de divisão celular, que ocorre antes da 36ª semana. Quando a angiopatia é grave, podem ser encontrados infartos a partir de 32-34 semanas¹²⁻¹⁴.

No diabetes existe imaturidade estrutural e funcional da placenta em relação à idade gestacional, que inclui tamanho aumentado do viló terminal, aparência edematosa, diminuição da vascularização e da formação da membrana vâsculo-sincicial, citotrofoblasto residual e aumento das células de Hofbauer¹⁵. O significado deste citotrofoblasto metabolicamente ativo no final da gestação é controverso: não está claro se representa retardo na maturação do órgão ou regressão a um estágio celular mais primitivo, induzido por alteração degenerativa do sinciotrofoblasto.

al-Okail & al-Attas¹⁶ não conseguiram correlacionar as alterações estruturais placentárias em pacientes com diabetes de longa duração e gestacional mal controlado, comparadas às não diabéticas. Jones e Fox^{15,17} demonstraram, por estudos ultra-estruturais e histoquímicos, que as alterações morfológicas placentárias do diabetes gestacional são semelhantes às descritas para as insulino-dependentes, porém em menor quantidade. Essas alterações, mais quantitativas do que qualitativas, entre as diabéticas gestacionais e clínicas, reforçam a hipótese de que a doença materna pode produzir uma gama de alterações no meio micrometabólico da placenta².

O objetivo deste trabalho é analisar a influência da classificação clínica de White sobre as alterações histopatológicas de placentas de gestantes diabéticas, comparando, de forma qualitativa, as alterações histopatológicas de placentas de gestantes não-diabéticas e diabéticas gestacionais (classes A e A/B), clínicas de curta duração (classes B e C) e clínicas com vasculopatia (classes D a FRH), no termo e no pré-termo, e de acordo com a qualidade do controle glicêmico na gestação.

Pacientes e Métodos

É um estudo baseado na análise histopatológica, prospectivo e cego, de placentas provenientes de gestantes normais e diabéticas, acompanhadas no Serviço de Diabetes e Gravidez da Disciplina de Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP. A análise histopatológica foi realizada no Departamento de Patologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Foram colhidas amostras de placentas de todas as gestantes diabéticas (n = 91) atendidas no período de 1991 a 1996 e de seis gestantes não diabéticas.

Foram incluídas no estudo as placentas de pacientes com diagnóstico de diabetes clínico, das classes B a FRH, e de diabetes gestacional, das classes A e A/B¹⁰. O grupo não-diabético foi composto por placentas de pacientes com rastreamento positivo para diabetes sem confirmação diagnóstica (grupo IA)¹⁸.

As gestantes e suas placentas foram classificadas segundo White¹⁰ e agrupadas, de acordo com Gabbe¹⁹, em diabéticas gestacionais (classes A e A/B), diabéticas clínicas de curta duração (classes B e C) e diabéticas clínicas com vasculopatia (classes D a FRH).

A qualidade do controle glicêmico materno foi analisada pela média glicêmica da gestação (MG), calculada pelo somatório de todas as glicemias plasmáticas avaliadas nos perfis glicêmicos de 24 horas, dividido pelo total de dosagens realizadas. O controle glicêmico foi considerado adequado quando a MG foi igual ou inferior a 120 mg/dl e inadequado quando superior a este limite²⁰. Após o parto, as placentas foram classificadas como sendo de gestação termo e pré-termo, com limite de idade gestacional, respectivamente, superior e inferior a 37 semanas completas.

Imediatamente após a dequitação, foi colhido um fragmento central do cotilédone, no local da inserção do cordão umbilical na placenta, desde a face materna até a face fetal, e um fragmento proximal do cordão umbilical. Ambos foram fixados em formol e confeccionadas as lâminas, coradas pela técnica de hematoxilina-eosina (HE).

Num estudo piloto, a análise de 20 placentas de gestantes diabéticas identificou 22 alterações histopatológicas, descritas a seguir:

Degeneração cistóide: presença de lacunas acelulares, contendo material fluido, proteináceo, encontradas no cório e, eventualmente, no viló.

Edema corial: aumento de líquido ao nível

corial.

Edema da íntima: túnica íntima dos vasos espessada.

Hemorragia intersticial: extravasamento de sangue para o tecido extravascular.

Congestão: vasos repletos de sangue.

Infarto subcorial: hemorragia em área subcorial.

Edema vilositário: identificado pelo espaçamento das células, pelo acúmulo excessivo de líquido extravascular e extracelular distendendo o vilos, com distribuição irregular.

Fibrose do vilos ou intervilosos: caracterizada pelo aumento de colágeno no interior do vilos ou como organização de áreas de infarto.

Calcificação: achados corados pela HE em azul escuro, sem tecido placentário identificável em seu interior, comuns em áreas mortas ou zonas nas quais o metabolismo está diminuído. Ocorrem como manifestações do processo distrófico. É um tecido degenerado onde o cálcio se precipita.

Degeneração focal hialina: é identificada pela presença de massas homogêneas, amorfas e eosinofílicas, de uma substância fortemente refringente, tingível com corantes ácidos. A patogenia não está totalmente clara. Discute-se a possibilidade de precipitação, por fibrinólise parcial ou imperfeita, ou absorção das proteínas do colágeno nos processos inflamatórios ou alterações circulatórias como consequência da acidose cística.

Dismaturidade: vilos com características de imaturidade entremeados com vilos maduros.

Hiperplasia das células de Hofbauer: aumento das células de Hofbauer ao nível dos vilos.

Corioangiiose: caracterizada por aumento do número dos vilos vilositários em extensão variável do disco placentário, ao nível dos cotilédones. Pode ser compensatória, decorrente de insuficiente aporte sanguíneo.

Nós sinciciais: denominação para a especialização do trofoblasto que se caracteriza por aglomerado nuclear com projeções periféricas dos vilos. Fazem parte da estrutura da placenta e têm coloração escura. É índice de maturação placentar e tem diminuição das células do citotrofoblasto.

Vilite: presença de exsudato inflamatório comprometendo os vilos.

Amnionite focal: exsudato inflamatório ao nível do âmnio.

“Células fantasmas” ou restos celulares: células mortas, com desaparecimento do núcleo, restando apenas o contorno celular.

Dois vasos: ausência de uma artéria no cordão umbilical.

Endarterite: oclusão vascular, geralmente por proliferação endotelial ou conjuntiva, conseqüente a processos inflamatórios vasculares ou na vizinhança de vasos.

Membrana duplicada: espessamento de membrana basal pelo alargamento do espaço sub-celular.

Hemorragia de cordão: presença de hemácias na geléia de Wharton.

Tais alterações foram agrupadas pelo patologista, de acordo com a etiopatogenia, em:

lesões circulatórias: degeneração cistóide, edema da íntima, hemorragia intersticial, congestão e infarto subcorial.

lesões degenerativas: edema vilositário, fibrose do vilos ou intervilosos, calcificação e degeneração focal hialina.

lesões proliferativas: dismaturidade, hiperplasia das células de Hofbauer, corioangiiose e nós sinciciais.

lesões inflamatórias: vilite e amnionite focal.

outras lesões: incluindo “células fantasmas” ou restos celulares, dois vasos, endarterite, membrana duplicada e hemorragia de cordão (Figuras 1 a 5).

O exame histopatológico do material foi cego por parte do patologista, que não tinha conhecimento prévio da classe diabética e da MG da paciente.

Na análise individual das placentas, foram atribuídos escores para a presença (1) ou ausência (0) das alterações histopatológicas. O somatório destes escores, dentro das classes de gestantes diabéticas, relacionado à idade gestacional (termo e pré-termo) e à qualidade do controle glicêmico (adequado e inadequado), foi usado para calcular o escore total.

O índice (%) de alteração placentária (IAP) foi calculado pela seguinte fórmula: $IAP (\%) = \frac{\text{Escore total}}{22} \cdot n \cdot 100$; onde 22 é número de alterações histopatológicas observadas nas placentas de gestantes diabéticas (estudo piloto) e n é o número de placentas estudadas por grupo.

A ocorrência de alterações histopatológicas foi analisada pelo teste do χ^2 , empregando-se, quando necessário, o teste exato de Fisher. As médias de glicemia materna e peso do recém-nascido foram comparadas pelo teste “t” de Student. Adotou-se 5% como nível de significância estatística ($p < 0,05$).

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu.

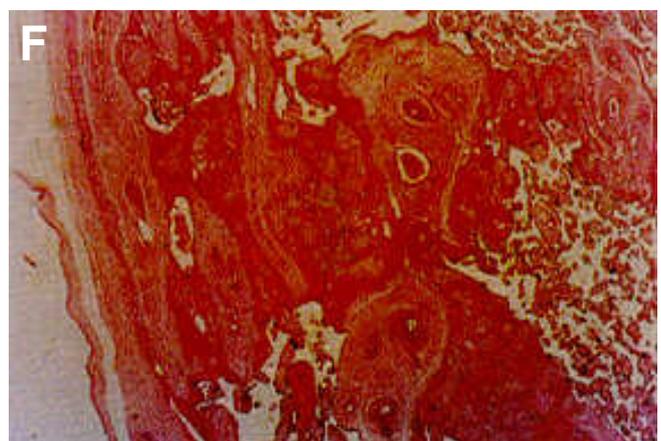
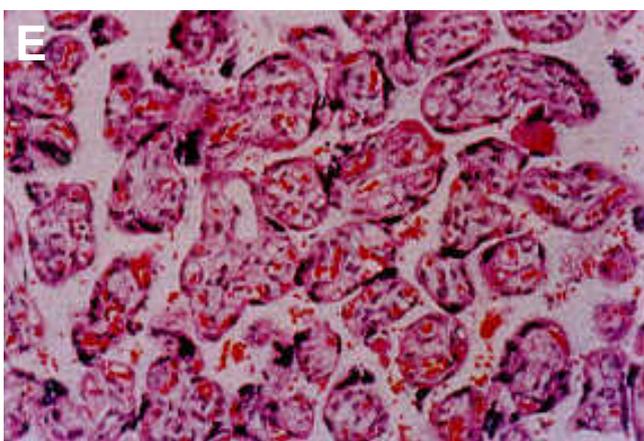
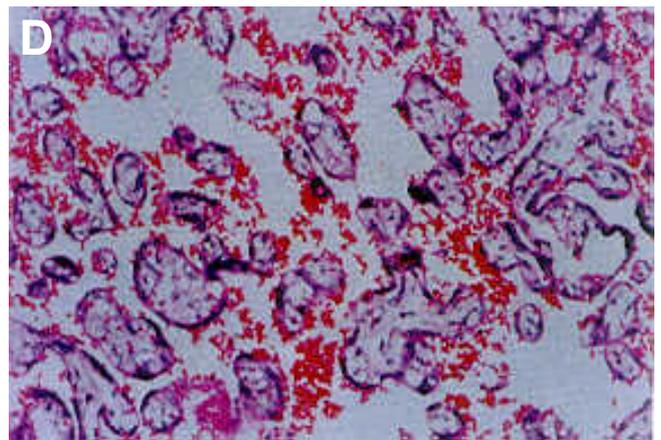
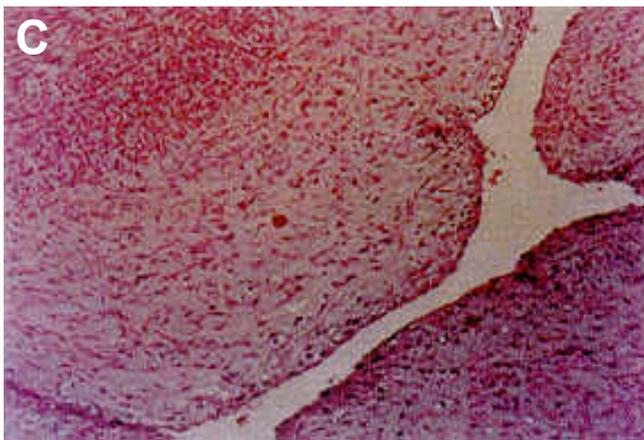
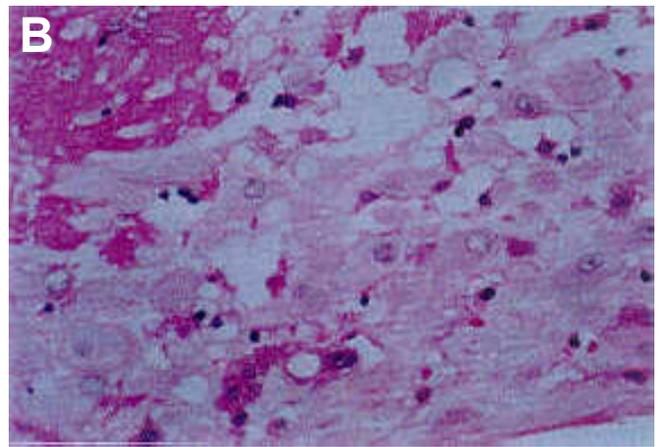
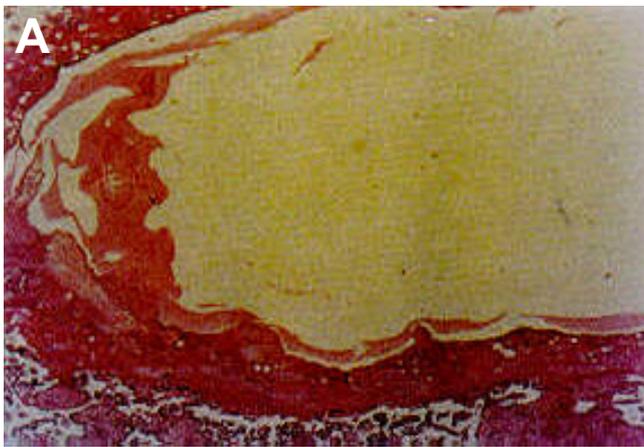


Figura 1 - Alterações circulatórias: **A)** degeneração cistoide: lacunas acelulares, com material fluido, proteináceo, encontradas no cório e, eventualmente, no vilos (HE lupa); **B)** edema corial: aumento de líquido ao nível corial (HE 40X); **C)** edema da íntima: túnica íntima dos vasos espessada (HE 10X); **D)** hemorragia intersticial: extravasamento de sangue para o tecido extra-vascular (HE 20X); **E)** congestão: vasos repletos de sangue (HE 20X); **F)** infarto sub-corial: hemorragia em área sub-corial (HE lupa).

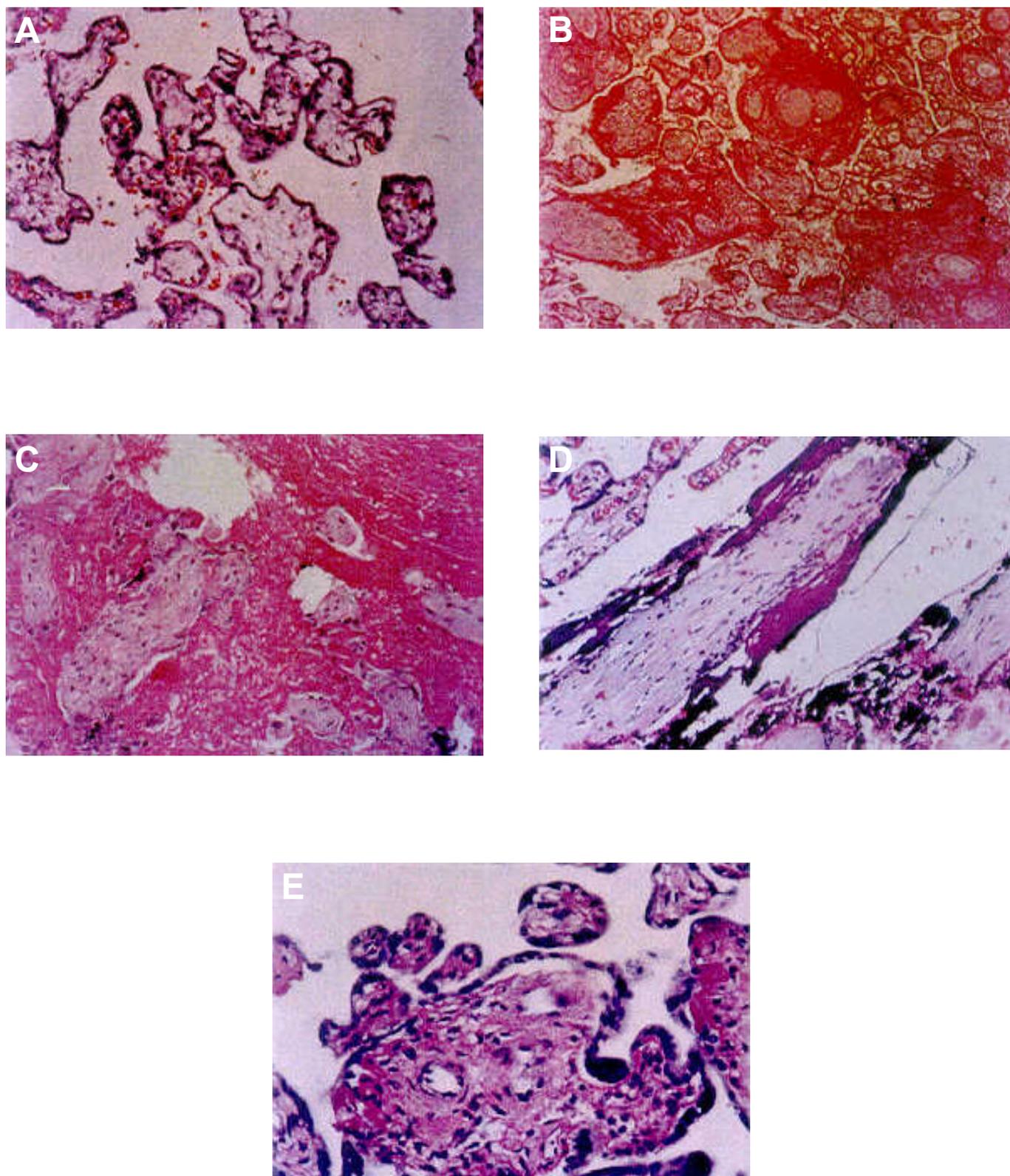


Figura 2 - Alterações degenerativas: **A)** edema vilositário: identificado pelo espaçamento das células, pelo acúmulo excessivo de líquido extravascular e extracelular distendendo o vilos, com distribuição irregular (HE 20X); **B e C)** fibrose do vilos (HE 10X) ou intervilososa (HE 20X): caracterizada pelo aumento de colágeno no interior do vilos ou como organização de áreas de infarto; **D)** calcificação: achados corados pela HE em azul-escuro, sem tecido placentário identificável em seu interior, comuns em áreas mortas ou zonas nas quais o metabolismo está diminuído. Ocorrem como manifestações do processo distrófico. É um tecido degenerado onde o cálcio se precipita (HE 20X); **E)** degeneração focal hialina: é identificada pela presença de massas homogêneas, amorfas e eosinofílicas, de uma substância fortemente refringente, tingível com corantes ácidos. A patogenia não está totalmente clara. Discute-se a possibilidade de precipitação, por fibrinólise parcial ou imperfeita, ou absorção das proteínas do colágeno nos processos inflamatórios ou alterações circulatórias como consequência da acidose cética (HE 40X).

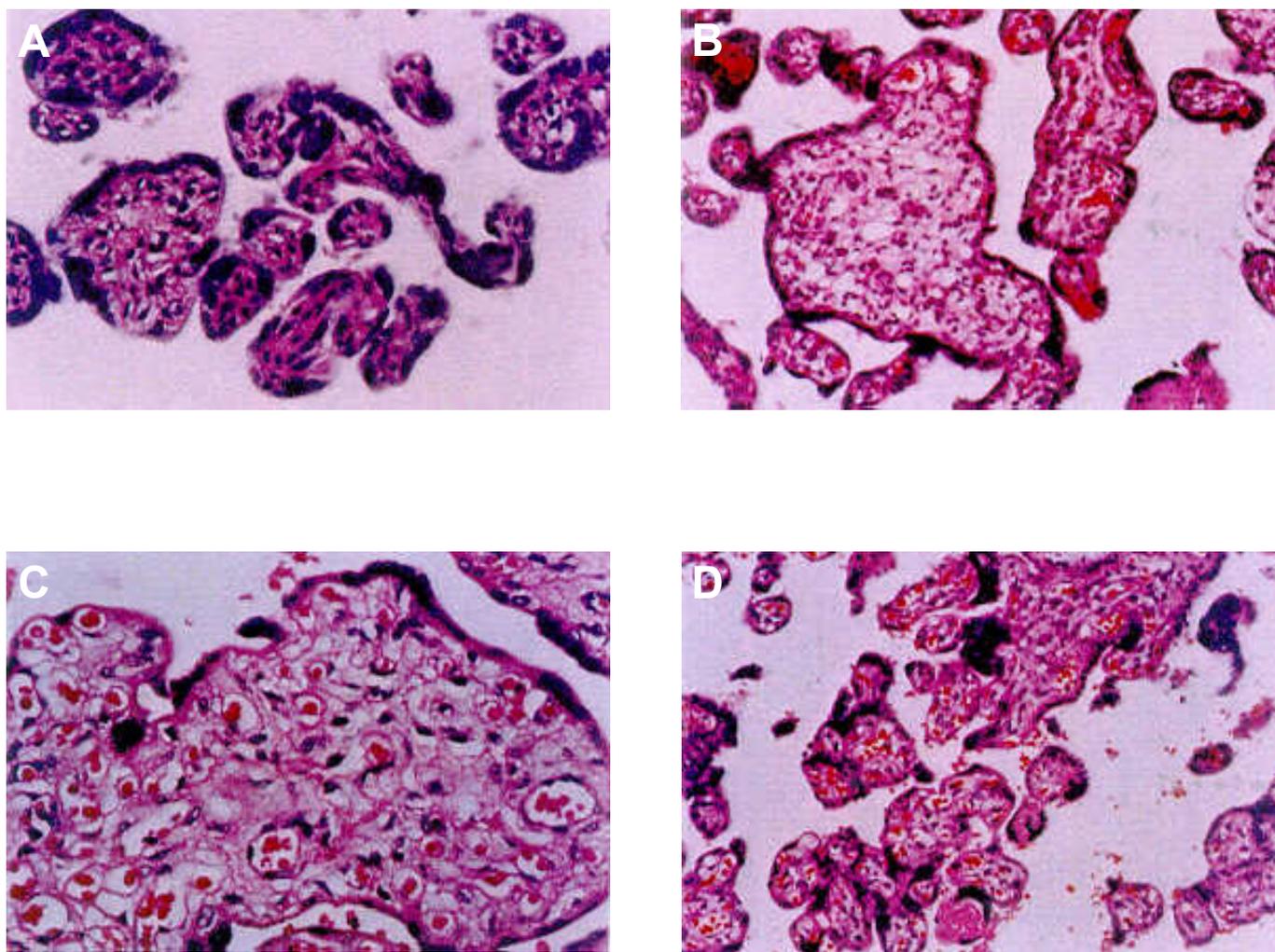


Figura 3 - Alterações proliferativas: **A**) dismaturidade: vilos com características de imaturidade entremeados com vilos maduros (HE 40X); **B**) hiperplasia das células de Hofbauer: aumento das células de Hofbauer ao nível dos vilos (HE 20X); **C**) corioangiiose: caracterizada por aumento do número dos vasos vilositários em extensão variável do disco placentar, ao nível dos cotilédones. Pode ser compensatória, decorrente de insuficiente aporte sanguíneo (HE 40X); **D**) nós sinciciais: denominação para a especialização do trofoblasto que se caracteriza por aglomerado nuclear com projeções periféricas dos vilos. Fazem parte da estrutura da placenta e têm coloração escura. É índice de maturação placentar e tem diminuição das células do citotrofoblasto (HE 20X).

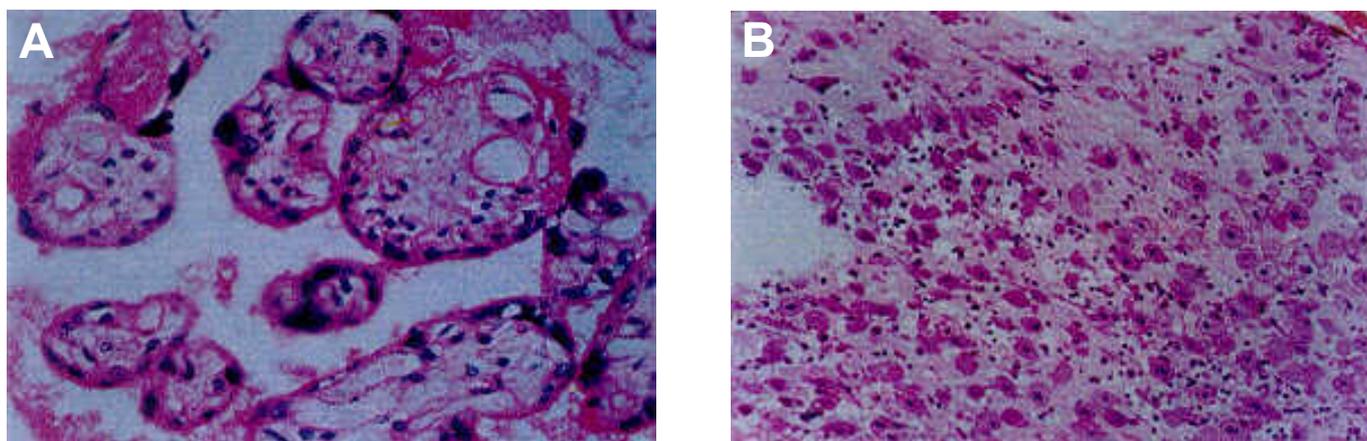


Figura 4 - Alterações inflamatórias: **A**) vilite: presença de exsudato inflamatório comprometendo os vilos (HE 40X); **B**) amnionite focal: exsudato inflamatório ao nível do âmnio (HE 20X).

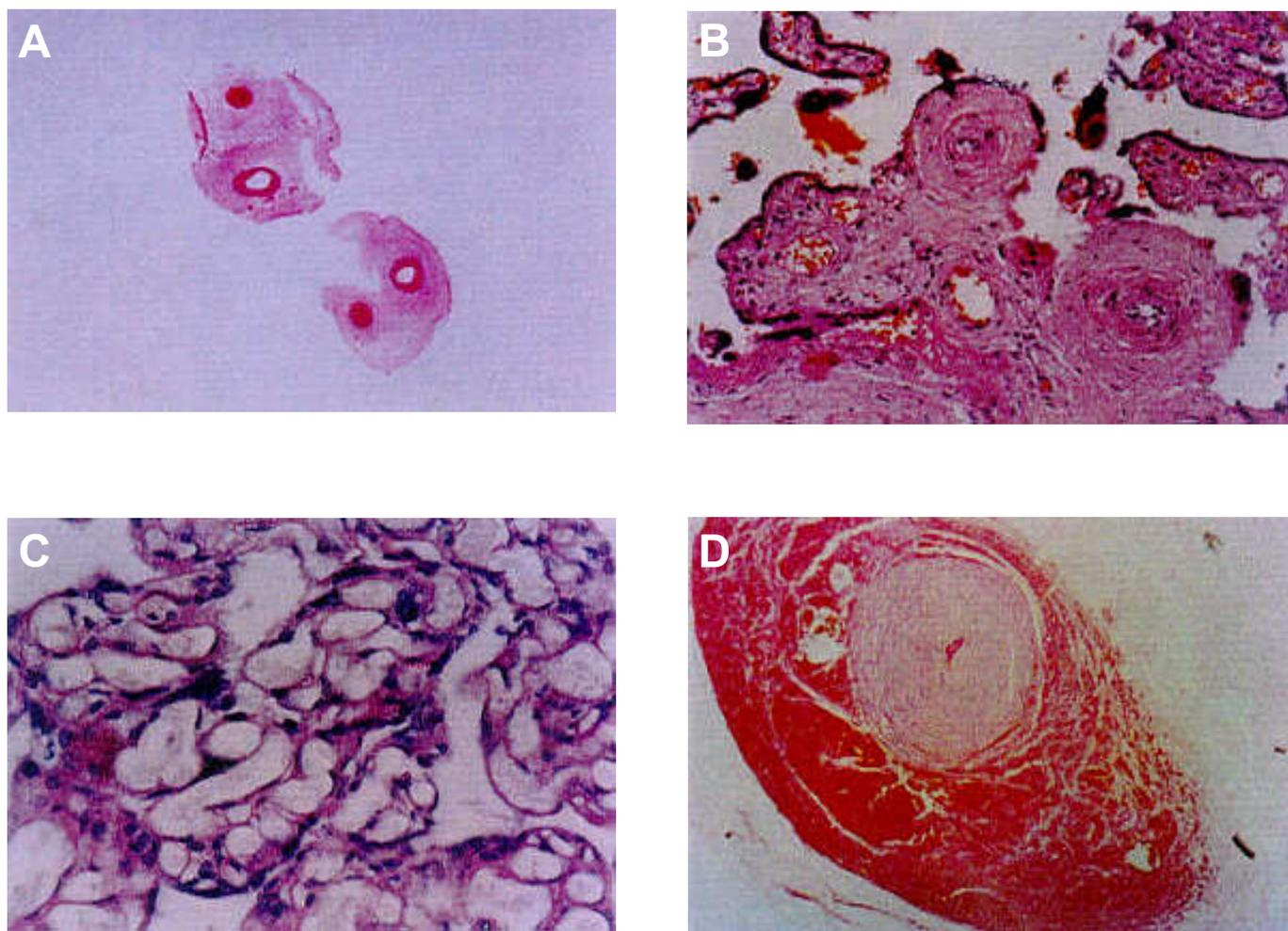


Figura 5 - Outras alterações: **A)** dois vasos: ausência de uma artéria no cordão umbilical (HE 10x); **B)** endarterite: oclusão vascular, geralmente por proliferação endotelial ou conjuntiva, conseqüente a processos inflamatórios vasculares ou na vizinhança de vasos (HE 20x); **C)** membrana duplicada: espessamento de membrana basal pelo alargamento do espaço sub-celular (HE 40x); **D)** hemorragia de cordão: presença de hemácias na geléia de Wharton (HE 10x).

Resultados

Foram analisadas 97 gestações, classificadas de acordo com White¹⁰ e agrupadas segundo Gabbe¹⁹: não-diabéticas (n = 6), diabéticas gestacionais (classes A e A/B - n = 36), diabéticas clínicas de curta duração (classes B e C - n = 43) e diabéticas clínicas com vasculopatia (classes D a FRH - n = 12). A idade materna foi semelhante entre os grupos, variando entre 26 e 29 anos completos. As pacientes diabéticas gestacionais apresentaram MG superior às não-diabéticas e inferior às das diabéticas clínicas. Entre as diabéticas clínicas, o tempo de evolução e a vasculopatia não interferiram nos valores da MG.

Os menores pesos de recém-nascidos foram observados nas classes D a FRH. Nas demais classes de gestantes diabéticas, os recém-nascidos tiveram média de peso equivalente aos dos filhos de mães não-diabéticas. Na classifica-

ção de recém-nascidos, relacionando peso e idade gestacional, não se observou diferença entre as proporções de adequados, pequenos e grandes, sendo a maioria deles de peso adequado para a idade gestacional (AIG). Observou-se que 42 recém-nascidos (43,3%) eram de termo e o restante, de pré-termo (56,7%). O índice de prematuridade foi maior nas diabéticas clínicas (classes B e C; D a FRH) (Tabela 1).

Algumas alterações histopatológicas só foram encontradas em placentas de gestantes diabéticas: degeneração cistóide, edema corial, edema da íntima, dismaturidade, hiperplasia das células de Hofbauer, vilite, células fantasmas, dois vasos no cordão umbilical e endarterite (Tabela 2). Outras, puderam ser observadas tanto em placentas de gestantes diabéticas como não-diabéticas, mas apenas algumas mostraram diferença significativa. Quando se considerou a classificação clínica de White¹⁰ e o agrupamento de Gabbe¹⁹, o infarto subcorial foi mais freqüente em placentas de gestantes normais, comparadas com

placentas de diabéticas gestacionais (classes A e A/B). A fibrose intervlosa diferenciou as placentas de diabéticas gestacionais e clínicas de curta duração (classes A e A/B > B e C). A membrana

duplicada foi mais observada em placentas de gestantes não-diabéticas quando comparadas com as diabéticas gestacionais (A e A/B) e clínicas de curta duração (B e C) (Tabela 2).

Tabela 1 - Características maternas e dos recém-nascidos (RN) e média glicêmica da gestação (MG) de não-diabéticas e diabéticas gestacionais (classes A e A/B), clínicas de curta duração (classes B e C) e clínicas com vasculopatia (classes D a FRH).

Características	Não-diabéticas	A e A/B	Diabéticas (classes)	
			B e C	D a FRH
Maternas				
MG (mg/dl) ^(*)	79,1	100,7	119,2	113,0
Recém-nascidos				
Peso médio (g) ^(*)	3250	3417	3229	2458
RN termo ^(*)	6 (100,0%)	24 (66,7%)	11 (25,6%)	1 (8,3%)
RN pré-termo ^(*)	0	12 (33,3%)	32 (72,1%)	11 (91,7%)
Total de casos	6	36	43	12

^(*)Significância estatística (p<0,05):

MG: (Não-diabéticas < A e A/B) < B e C = D a FRH; Peso RN: D a FRH < demais; RN termo: Não-diabéticas = A e A/B > B e C = D a FRH; RN pré-termo: A e A/B < B e C = D a FRH.

Tabela 2 - Porcentagem (%) de placentas com alterações histopatológicas nas gestantes não-diabéticas e diabéticas gestacionais (classes A e A/B), clínicas de curta duração (classes B e C) e clínicas com vasculopatia (classes D a FRH).

Alterações Histopatológicas	Não-Diabéticas	A e A/B	Classes de diabéticas	
			B e C	D a FRH
Circulatórias				
Degeneração cistóide		2 (5,6)	1 (2,3)	1 (8,3)
Edema corial			1 (2,3)	1 (8,3)
Edema da íntima		3 (8,3)	1 (2,3)	
Hemorragia intersticial	1 (16,7)	1 (2,8)	2 (4,7)	
Congestão	2 (33,3)	21 (58,3)	28 (65,1)	6 (50,0)
Infarto sub-corial (*)	2 (33,3)	1 (2,8)	2 (4,6)	
Degenerativas				
Edema vilositário	1 (16,7)	8 (22,2)	8 (18,6)	5 (41,7)
Fibrose do vilo	1 (16,7)	5 (13,9)	5 (11,7)	1 (8,3)
Fibrose intervlosa (*)	3 (50,0)	32 (88,9)	30 (69,8)	9 (75,0)
Calcificação	4 (66,7)	17 (47,2)	22 (51,7)	4 (33,3)
Degeneração focal hialina	4 (66,7)	33 (91,7)	34 (79,1)	10 (83,3)
Proliferativas				
Dismaturidade		6 (16,7)	2 (4,6)	3 (25,0)
Hiperplasia Hofbauer			1 (2,3)	
Corioangiose	1 (16,7)	2 (5,6)	5 (1,7)	
Nós sinciciais	1 (16,7)	3 (8,3)	4 (9,3)	1 (8,3)
Inflamatórias				
Vilite			1 (2,3)	1 (8,3)
Amnionite focal	1 (16,7)	5 (13,9)	3 (7,0)	
Outras				
Células fantasmas			1 (2,3)	
Dois vasos			2 (4,6)	1 (8,3)
Endarterite		5 (13,9)	2 (4,6)	1 (8,3)
Membrana duplicada (*)	2 (33,3)			1 (8,3)
Hemorragia do cordão	3 (50,0)	7 (19,4)	5 (11,7)	2 (16,7)
Total de casos	6	36	43	12

^(*)Significância estatística (p<0,05):

Infarto subcorial: Não-diabéticas > A e A/B; Fibrose intervlosa: A e A/B > B e C; Membrana duplicada: Não-diabéticas > A e A/B = B e C

Nas classes de gestantes avaliadas, o IAP foi semelhante em todas as placentas e não diferenciou as de termo e pré-termo. O mesmo se observou em relação à qualidade do controle

glicêmico (MG adequada e inadequada). O limite de MG de 120 mg/dl não diferenciou as alterações histopatológicas placentárias nas classes de gestantes diabéticas (Tabela 3).

Tabela 3 - Frequência (%), escore total e índice de alterações placentárias (IAP), agrupadas conforme a etiopatogenia, em gestantes não-diabéticas e diabéticas, relacionadas à idade gestacional e à qualidade do controle glicêmico: adequado e inadequado.

Alterações Histopatológicas	Não-diabéticas		Diabéticas		
	Termo n = 6	Termo n = 36	Pré-Termo n = 55	MG adeq n = 68	MG inadeq n = 23
Circulatórias	5 (19,3)	29 (18,7)	42 (20,7)	55 (19,8)	16 (19,8)
Degenerativas	13 (50,0)	98 (63,2)	125 (61,6)	171 (61,7)	52 (64,2)
Proliferativas	2 (7,7)	14 (9,0)	13 (6,4)	22 (8,0)	5 (6,2)
Inflamatórias	1 (3,8)	4 (2,6)	6 (3,0)	7 (2,5)	3 (3,6)
Outras	5 (19,2)	10 (6,5)	17 (8,3)	22 (8,0)	5 (6,2)
Escore total	26	155	203	277	81
IAP (%) (*)	19,7	19,6	16,8	18,5	16,0

(*) ns (p>0,05)

Discussão

Vários estudos demonstraram que as placentas de diabéticas não têm achados histopatológicos patognomônicos^{3-6,21}. Outros trabalhos relataram elevada incidência de anomalias nas placentas, porém sem definir achado característico²². Vogel²³ descreveu a placopatia diabética, caracterizada por vilo embrionário persistente, dismaturidade, desordens de ramificação do vilo e corioangiose. Fox²² encontrou anomalias na maturação do vilo, endarterite obliterativa intravilosa, espessamento da característica membrana basal do trofoblasto e necrose fibrinóide do vilo corial.

Das 22 alterações histopatológicas avaliadas neste trabalho, nove foram encontradas apenas nas placentas de gestantes diabéticas. A dismaturidade esteve presente em 11 de 91 (12,1%) e a endarterite, em cerca de 9% das placentas de gestantes diabéticas. Essas alterações foram consideradas, por outros autores, como lesões freqüentes em placentas de gestantes diabéticas²⁰.

As placentas das gestantes diabéticas mostraram características histopatológicas semelhantes às das não-diabéticas, sendo que algumas características que apresentaram diferença estatística não foram suficientes para separar as placentas das gestantes não-diabéticas das diabéticas gestacionais ou clínicas, dificuldade salientada, também, por Haust²⁴.

Chama a atenção que, a despeito das semelhanças entre a incidência de lesões histopa-

tológicas em placentas de gestantes não-diabéticas e diabéticas, a fibrose intervilosa foi mais freqüente em diabéticas gestacionais do que em diabéticas clínicas de curta evolução. Isto pode estar relacionado ao diagnóstico, que é mais tardio no diabete gestacional e, em conseqüência, o início do tratamento é retardado. Este aspecto clínico torna-se importante, pois a fibrose leva à hipoxia fetal, complicação associada a índices baixos de Apgar e aumento da morbimortalidade neonatal²⁵, evidenciando a importância do diagnóstico e tratamento precoces do diabete gestacional.

As lesões degenerativas e circulatórias foram as mais comuns, tanto nas placentas das diabéticas como das não-diabéticas. Os estudos pioneiros sobre placentas de gestantes diabéticas já caracterizavam a pletora, que se relaciona tanto à congestão e hemorragias, como à hipoxia tecidual, levando à corioangiose²⁵. As alterações degenerativas dos vilos - edema, fibrose, calcificação e degeneração hialina - foram interpretadas por esses autores como imaturidade do órgão. Entretanto, estudos posteriores admitem a dismaturidade da placenta no diabete, associada à corioangiose, alterações vilositárias e aumento dos nós sinciciais^{6,23,24}, características observadas, também, em placentas de gestantes não-diabéticas.

As lesões proliferativas também não foram exclusivas do diabete materno. A corioangiose e o aumento dos nós sinciciais, conseqüentes à hipoxia tecidual, podem estar presentes na hipertensão, na doença hemolítica perinatal e em tabagistas crônicas, o que explicaria o encontro

dessas alterações histopatológicas nas placentas de gestantes não-diabéticas.

O IAP traduziu o percentual das características histopatológicas nas placentas de gestantes não-diabéticas e diabéticas, no termo e pré-termo e no controle glicêmico materno adequado e inadequado. Apesar do cuidado na diferenciação destas variáveis confundidoras, o IAP não diferenciou as placentas resultantes de diferentes condições clínicas, idade gestacional ou qualidade de tratamento.

al-Okail & al-Attas¹⁶ encontraram alterações mais acentuadas nas placentas das diabéticas gestacionais, comparadas às das clínicas de longa evolução. Entretanto, não conseguiram correlacionar as alterações estruturais placentárias provenientes de pacientes com diabetes de longa duração com as de diabetes gestacional mal controlado. Teasdale²⁶ mostrou que diferentes alterações estruturais placentárias provêm de pacientes com a mesma gravidade clínica da doença.

Fox²² e Haust²⁴ já chamavam atenção para o cuidado que deve ser tomado no exame das placentas, ou seja, comparar placentas de mesma idade gestacional. Whitsett e Brownschidle² aventaram a hipótese de que a dismaturidade representaria retardo na maturação ou regressão a um estadió celular mais primitivo. Mesmo aceitando que a imaturidade estrutural e funcional da placenta é alteração que pode ser observada em gestações complicadas pelo diabetes em idades gestacionais mais avançadas, não foi possível diferenciar as alterações histopatológicas, no termo e pré-termo, entre diabéticas e não-diabéticas. É interessante a concordância dos achados histopatológicos do grupo controle e do grupo com diabetes clínico com vasculopatia, uma vez que as placentas do grupo controle são todas de termo, ao contrário daquelas de diabéticas clínicas com vasculopatia, nas quais 91,7% são pré-termo. Pode-se inferir que as placentas resultantes de gestações das classes D a FRH no pré-termo são semelhantes às das gestantes normais no termo. Este achado sugere senescência precoce das placentas no diabetes materno com vasculopatia.

É necessário que se analise com precaução os trabalhos que mostram resultados histopatológicos diferentes nas placentas de gestantes diabéticas. Nos últimos tempos, houve mudança na abordagem do diabetes materno e, conseqüentemente, nos resultados perinatais. O rígido controle da glicemia materna, princípio básico do tratamento atual no diabetes, previne as complicações decorrentes da hiperglicemia nos meios materno, fetal, neonatal e placentário²⁰.

Isto também aconteceu neste trabalho, em que a faixa média de glicemia materna não foi muito diferente entre os grupos e não atingiu 120 mg/dl. Na opinião de Benirschke e Kaufmann²⁷, nenhuma das alterações é específica para o diabetes materno, refletindo apenas a concentração de glicose disponível e os ajustes fetais para a oferta intermitente e excessiva deste metabólito. Os resultados aqui encontrados reforçam tal opinião - a histopatologia placentária não tem características específicas do diabetes e não se relaciona com a gravidade do quadro clínico materno. Concluímos que as alterações histopatológicas de placentas de gestantes com diabetes gestacional (classes A e A/B), clínico de curta duração (classes B e C) e clínico com vasculopatia (classes E a FRH) foram semelhantes às das não-diabéticas e, portanto, independeram da classificação clínica de White. As alterações histopatológicas de placentas de gestantes diabéticas não se relacionaram com a idade gestacional e com a qualidade do controle glicêmico materno.

A comparação entre as alterações histopatológicas e a elevada proporção de recém-nascidos pré-termo nas diabéticas clínicas, classes D a FRH, sugerem amadurecimento placentário precoce nas diabéticas clínicas com vasculopatia.

SUMMARY

Purpose: to analyze the relationship between White's classification and the histopathological changes occurring in the placentas of diabetic pregnant women, performing a qualitative comparison of histopathological changes in the placentas of nondiabetic pregnant women with those in the diabetic ones (classes A and A/B), clinical, short duration (classes B and C), and clinical with vasculopathy (classes D to FRH), studying the influence of the quality of glycemic control and of gestational age on placental changes in the three groups of diabetic pregnant women.

Patients and methods: specimens of placentas were collected from all diabetic pregnant women seen between 1991 and 1996 in the Maternity Section of the Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Botucatu, stained using the hematoxylin-eosin technique, and submitted to a histopathological examination. The quality of glycemic control was analyzed by the glycemia average of gestation and classified as adequate or inadequate, with a limit of 120 mg/dl. Gestational age was individualized as term and preterm.

Results: forty-two newborns (43.3%) were born at term and the remaining were preterm (56.7%). The prematurity rate was higher for women with clinical diabetes (classes B and C; D to FRH). Some histopathological alterations were observed only in placentas from diabetic pregnant

women: cystoid degeneration, chorial edema, intima edema, dysmaturity, Hofbauer cell hyperplasia, villitis, ghost cells, two vessels in the umbilical cord, and endarteritis.

Conclusions: *histopathological changes in the placentas of pregnant women with gestational diabetes (classes A and A/B), clinical, short duration (classes B and C), and clinical with vasculopathy (classes D to FRH) were similar to those in the nondiabetic ones, and, therefore, were independent of White's clinical classification. The histopathological changes in the placentas of pregnant women with gestational diabetes (classes A and A and B), clinical, short duration (classes B and C), and clinical with vasculopathy (classes D to FRH) were not related to gestational age at birth and to the quality of glycemic control of the mother. The comparison between histopathological changes and the increased number of preterm newborns in clinical diabetes, class D to FRH, suggest early placental ageing in clinical diabetes patients.*

KEY WORDS: *Diabetes. Placenta. Prematurity.*

Referências

- Oh W. Neonatal care and long-term outcome in infants of diabetic mothers. In: Merkatz IR, Adam PAJ. The Diabetic Pregnancy: a perinatal perspective. 1st ed. New York: Grune & Stratton; 1979. p.195-205.
- Whitsett JA, Brownscheidle CM. Aspects of placental structure and function in maternal diabetes. In: Merkatz IR, Adam AJ. The Diabetic Pregnancy: a perinatal perspective. New York: Grune & Stratton; 1979. p.123-43.
- Driscoll SG. The pathology of pregnancy complicated by diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 1965;49:1053-67.
- Benirschke K, Driscoll SG. The pathology of the human placenta. 1st ed. Berlin: Springer-Verlag; 1967. p.512.
- Jácomo KH, Benedetti WL, Sala MA, Alvarez H. Pathology of the trophoblast and fetal vessels of the placenta in maternal diabetes mellitus. *Acta Diabetol Lat* 1976; 13:216-35.
- Singer DB. The placenta in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Perspect Pediatr Pathol* 1984; 8:199-212.
- Emmrich P, Gödel E. Morphologie der Plazenta bei mütterlichem Diabetes mellitus. Ergebnisse morphologischer Untersuchungen. *Zentralbl Allg Pathol* 1972;116:56-63.
- Emmrich P. Morphologie der Plazenta bei mütterlichem Diabetes mellitus. I. Vorschlag einer einheitlichen morphologischen Plazentadiagnostik unter Berücksichtigung internistischer, geburtshilflicher und pädiatrischer Gesichtspunkte sowie Literaturübersicht. *Zentralbl Gynäkol* 1972; 94:881-7.
- Vogel M, Kloss K. Diabetes in der Schwangerschaft: neue morphologische Befunde Plazenta und Fetus in perinataler Medizin bd. 6.7. Dtsch. Kongress für Perinatale Medizin; Berlin 1974.
- White P. Classification of obstetric diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130:228-30.
- Semmler K, Emmrich P. Morphologie der Plazenta in Relation zur Glykämie in der Schwangerschaft beim Diabetes mellitus. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1989; 193:124-8.
- Benirschke K, Brown WH. Vascular anomaly of umbilical cord: Absence of one umbilical artery in umbilical cords of normal and abnormal fetuses. *Obstet Gynecol* 1955; 6:399-404.
- Benirschke K. A review of the pathologic anatomy of the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1962; 84:1595-622.
- Driscoll SG. Placental manifestations of malformation and infection. In: Gruenwald P, editor. The Placenta and its Maternal Supply Line: effects of insufficiency on the fetus. 1st ed. Baltimore: University Park; 1975. p.248.
- Jones CJ, Fox H. An ultrastructural and ultrahistochemical study of the placenta of the diabetic woman. *J Pathol* 1976; 119:91-9.
- al-Okail MS, al-Attas OS. Histological changes in placental syncytiotrophoblasts of poorly controlled gestational diabetic patients. *Endocr J* 1994; 41:355-60.
- Jones CJ, Fox H. Placental changes in gestational diabetes. An ultrastructural study. *Obstet Gynecol* 1976; 48:274-80.
- Rudge, MVC. Diabetes e gestação. *Femina* 1988; 16:125-40.
- Gabbe SG. Management of diabetes mellitus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153:824-8.
- Rudge MVC, Calderon IMP, Ramos MD, Abbade JF, Rugolo LMSS. Perinatal outcome of pregnancies complicated by diabetes and by maternal daily hyperglycemia not related to diabetes - A retrospective 10 years analysis. *Gynecol Obstet Invest* - in press.
- Zacks SI, Blazar AS. Chorionic villi in normal pregnancy, pre-eclamptic toxemia, erythroblastosis, and diabetes mellitus: a light and electron microscope study. *Obstet Gynecol* 1963; 22:149-53.
- Fox H. Pathology of the placenta in maternal diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 1969; 34:792-8.
- Vogel M. Plakopathia diabetica. Entwicklungsstörungen der Plazenta bei Diabetes mellitus der Mutter. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1967; 343:51-63.
- Haust D. Maternal diabetes mellitus effects on the fetus and placenta. In: Naeye RL, Kissane JM, Kaufman N, editors. Perinatal Diseases. 1st ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1981. p.201-77.
- Naeye RL. Disorders of the placenta, fetus and neonate: diagnosis and clinical significance. 1st ed. St. Louis: Mosby Year Book; 1992. p.375.
- Teasdale F. Histomorphometry of the human placenta in class B diabetes mellitus. *Placenta* 1983; 4:1-12.
- Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the human placenta. 3rd ed. New York: Springer- Verlag; 1995. p.871.