

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES  
MESTRADO PROFISSIONAL EM MEDICINA

**ÁREA PLACENTÁRIA EM CASOS DE MORTE  
PERINATAL**

**LARISSA KERR DE ARAUJO SODRÉ**

VITÓRIA, ES – 2015.

LARISSA KERR DE ARAUJO SODRÉ

# **ÁREA PLACENTÁRIA EM CASOS DE MORTE PERINATAL.**

Dissertação apresentada ao Programa do Mestrado Profissional em Medicina do Centro das Ciências da Saude, Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Merçon de Vargas

VITÓRIA, ES, fevereiro de 2015.

# FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)  
(Biblioteca Central da Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

---

XXXXx Araujo Sodré, Larissa Kerr de, 1983-  
Área placentária em casos de óbito perinatal / Larissa Kerr de  
Araujo Sodré. – 2014.  
XXX f. : il.

Orientador: Paulo Roberto Merçon de Vargas.

Dissertação (Mestrado Profissional em Medicina) –  
Universidade Federal do Espírito Santo, Hospital Universitário  
Cassiano Antônio de Moraes.

1. Placenta. 2. Área placentária. 3. Anexos fetais. 4. Óbito  
perinatal. 5. Patologia. 6. Gravidez. 7. Diagnóstico pré-natal. I.  
Vargas, Paulo Roberto Merçon de. II. Universidade Federal do  
Espírito Santo. Hospital Universitário Cassiano Antônio de  
Moraes. III. Título.

XXX: XX

---

LARISSA KERR DE ARAUJO SODRÉ

## ÁREA PLACENTÁRIA EM CASOS DE MORTE PERINATAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Mestrado Profissional em Medicina (MPM) do Centro das Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para aprovação no mestrado em Medicina.

Aprovada em 27 de fevereiro 2015.

### **Banca examinadora:**

Prof. Dr. Paulo Roberto Merçon de Vargas  
Orientador, Departamento de Patologia e MPM, CCS, UFES

Prof. Dr. Luiz Cláudio França  
Membro externo, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, CCS, UFES

Prof. Dr. Antônio Chambô Filho  
Membro externo, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, EMESCAM

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Rita Elizabeth Checon de Freitas Silva  
Suplente interno, Departamento de Medicina Social e MPM, CCS, UFES

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof Dr Paulo Roberto Merçon de Vargas, incentivador primordial, que se dispôs a ensinar, explicar, orientar e a coordenar todas as etapas desse trabalho. Agradeço em especial por doar seu tempo, pela paciência e pelo ensino da Medicina, da Patologia Geral, da Anatomia Patológica, da Estatística e Epidemiologia Médicas e, acima de tudo, pelo ensino da moral. Sou grata a ele também pelo constante estímulo, lembrança e disponibilização de textos de outros estudos e dos materiais instrucionais por ele elaborados, pelo rigor e constante cobrança e pela ajuda na edição do texto final de modo a torná-lo compreensivo.

Ao Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes/UFES, representado à época pelo seu Diretor Clínico Prof Dr Wilson Mario Zanotti e ao Laboratório PAT Anatomia Patológica, representado pela Dra Flavya da Silva Souza Ribeiro, agradeço por permitirem o acesso aos documentos e espécimes dos respectivos arquivos.

Ao Mestrado Profissional em Medicina do Centro das Ciências da Saúde/UFES, representado pelo Prof Dr Gustavo Peixoto Soares Miguel, pelo apoio e incentivo e também por compreender a necessidade de prorrogar a apresentação do estudo.

Aos Professores Doutores Alex Assis de Carvalho, Carlos Musso (coordenador da Residência Médica em Anatomia Patológica), Elton Lucas de Almeida, Maria Carmem Lopes Ferreira Silva Santos, Paulo Roberto Merçon de Vargas e Renata Scarpat Careta, pelo ensino da Anatomia Patológica.

Ao Dr Robson Dettmann Jarske, médico patologista do HUCAM, por tão prontamente concordar e incentivar a continuação do seu Trabalho de Conclusão de Residência Médica em Anatomia Patológica sobre o tema.

Ao Dr Antonio Alfim Malanchini Ribeiro, companheiro de Residência Médica e do mestrado e do estudo da placenta nos casos de morte perinatal, por dividir comigo o trabalho de identificar os casos e coletar os dados.

Aos graduandos de Medicina da UFES, orientandos do Prof Paulo, André Portilho Pagotto Oliveira Freitas, Arthur Caus de Moraes, Caroline Gravel, Daniel Ribeiro da Rocha, Drielli Petri Rossato, Érico Induzzi Borges, Jayme Mendonça Ramos, Karina Silva Araujo, Lillian Paula Ribeiro, Loraine Entringer Falqueto, Marcella Silva Cunha, Rafael da Silva Araujo, Maria de Fátima Moreira da Silva Costa, Murilo Francisco Fernandes, Olivia Ferreira Lucena, Renata de Souza da Silva, Risia Pecinali Santos, Ulisses Alcântara Ferreira, Vinicius Felipe de Barros e Vismaquis Paulino de Jesus, agradeço pela ajuda nas tarefas do estudo, tão extensa e valiosa que estão registradas nos anexos 5 e 6. Em especial agradeço à Drielli, Érico e Marcella pela planimetria, ao Arthur, Caroline, Karina e Ulisses pela digitação dos dados nas planilhas e pela conferência do banco de dados e ao Arthur. Daniel e Karina pela imensa ajuda em preparar as tabelas e gráficos e editar o texto. Este estudo não teria sido concluído sem a boa vontade, disponibilidade a qualquer hora e a intensidade da ajuda da Karina, que participou de todas as etapas deste estudo.

Aos técnicos de autópsia do SAP/HUCAM: Carlos Alberto Patrocínio, José Gilvan dos Santos e Rafael Motta Costa e à auxiliar de macroscopia do Laboratório Pat Anatomia Patológica Berenice Oliveira Rodrigues, pelo auxílio em acessar os espécimes do arquivo.

Às secretárias do SAP/HUCAM, Elielma do Rosario Silva e à Ana Claudia Inácio e à secretária do Laboratório PAT-AP, pelo auxílio no acesso aos registros e documentos dos casos.

*Nature is kind in building the human body and the various organs and tissues which are necessary to the maintenance of life and the reproduction of the human race.*

*There has been a liberal allowance for destructive influences and reparative processes without the loss or marked shortening of life and fatal impairment of function which would otherwise result. This is true in adult life and also during the period of development. Organs may be of sufficient capacity, even though partially destroyed, for carrying the growing individual up to a point where the functional activity of the organ is exceeded by the increased demands of the larger and more mature organism.*

*During human development one can easily recognize the two distinct but interwoven stages of antenatal and postnatal growth. We find during these periods, organs which essential during one phase, are nonessential to life in the other epoch.*

*We might mention as examples of these, two organs having in part analogous functions; one, the placenta, which is vital during the period of intrauterine existence and useless for postnatal life; and another, the lung which is nonessential during the embryonic and fetal life but paramount importance if the existence of the newborn is to be established.*

*Defect or disease of the placenta, if of sufficient degree, may seriously affect the health and even to life of the fetus, but may not affect the postnatal life of that individual. Defect or disease of the lungs has no effect on the intrauterine growth and existence of the fetus, but may have a fatal or serious result during postnatal life.*

*The placenta can be considered to be the most important fetal organ as it is absolutely essential to life. Any other fetal organ may be so impaired as to be inconsistent with continued postnatal life and yet carry on its function without apparent difficulty during intrauterine life. It is naturally very difficult to test the functional capacity of the placenta, and for this reason anatomic studies, undertaken to determine the normal relationship between the placenta and the newborn infant, assume considerable importance.*

*Various workers have approached their problems from different angles but this has never been exhaustively studied.*

Adair FL & Thelander H. A study of the weight and dimensions of the human placenta in its relation to the weight of the newborn infant. *Am J Obst Gynecol, Am J Obst & Gynae* 10:17, 1925. Associate Professor of Obstetrics and Gynecology, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA and Intern at Minneapolis General and Swedish Hospitals.

## RESUMO

A área placentária (AP) reflete a área endometrial ocupada pela placenta e o suprimento sanguíneo uteroplacentário ao feto. Recentemente, tem sido demonstrado que a AP é um determinante precoce e independente de crescimento fetal e um marcador de desfecho reprodutivo ruim e de condições e doenças da vida adulta (hipótese de Barker). Há poucos estudos sobre a AP em condições e doenças fetais e nenhum em óbitos perinatais.

**Objetivo:** Descrever a distribuição e as anormalidades da AP em óbitos perinatais.

**Material e métodos:** Dentre as placentas de óbitos perinatais encaminhadas para exame anatomopatológico entre 2004 e 2014 a dois laboratórios de Vitória, ES, foram selecionadas 258 casos com idade gestacional (IG) confirmada por ultrassonografia. O contorno da placenta foi delineado em folha plástica transparente e a AP calculada por planimetria, convertida em escore z (z/IG), categorizada como pequena (PIG, z/IG < -1,28), adequada (AIG) e grande (GIG, z/IG > +1,28) e sua ocorrência determinada segundo o nível socioeconômico, o ambiente (fetal ou neonatal) e a cronologia do óbito.

**Resultados:** A distribuição da AP nos óbitos perinatais apresenta desvio para valores menores, grande variação (z/IG:  $-0,89 \pm 1,81$ ), maior ocorrência de PIG (46,5%) e a proporção esperada de GIG (12,8%), sem apreciável variação quanto ao nível socioeconômico, o ambiente e a cronologia do óbito.

**Conclusões:** Estes resultados confirmam que a AP é um marcador de desfecho perinatal ruim e aduzem evidência para sua rotineira aferição e avaliação nos exames ultrassonográfico e anatomopatológico.

**Palavras-chave:** PLACENTA/CRESCIMENTO & DESENVOLVIMENTO; TAMANHO DE ÓRGÃO; MORTALIDADE PERINATAL; IDADE GESTACIONAL; EPIDEMIOLOGIA.



## ABSTRACT

The placental area (PA) mirror the endometrium covered by the placenta and the uteroplacental blood flow to the fetus. Recently, has been demonstrated that PA is an early and independent determinant of fetal growth and a marker of adverse reproductive outcome and of adult health conditions and chronic diseases (Barker's hypothesis). There are few studies regarding PA in fetal diseases and none in perinatal deaths.

**Objective:** To describe the PA distribution and abnormalities in perinatal deaths.

**Material and methods:** Out from all perinatal deaths placentas examined between 2004 and 2014 at two Pathology Laboratories in Vitória City, Espírito Santo State, Brazil, we selected for the study 258 cases in which the gestational age (GA) was confirmed by ultrasound. The placental edge was outlined in a transparent plastic sheet and the PA measured by point counting planimetry, converted to z score (z/GA), classified as small (SGA, z/IG < -1,28), adequate (AGA), and large (LGA, z/IG > +1,28) for GA, and its occurrence calculated according to the socioeconomic status, the environment (fetal or neonatal) and the chronology of death.

**Results:** The PA distribution in perinatal deaths showed a leftward deviance and large variation (z/GA  $-0,89 \pm 1,81$ ), a high proportion of SGA (46,5%), the expected proportion of LGA (12,8%), and not any significant variation according to socioeconomic status, environment or chronology of death.

**Conclusion:** These results confirm that PA is a marker of adverse perinatal outcome, adducing evidence for its routine measurement and assessment in ultrasound and pathological examination.

**Keywords:** PLACENTA/GROWTH & DEVELOPMENT; ORGAN SIZE; PERINATAL MORTALITY; GESTATIONAL AGE; EPIDEMIOLOGY.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resumo dos estudos publicados sobre área ou o diâmetro placentário.

Tabela 2. Características demográficas maternas e história obstétrica em 258 óbitos perinatais, segundo a procedência institucional.

Tabela 3. Gestação atual e terminação em 258 óbitos perinatais, segundo a procedência institucional.

Tabela 4. Idade gestacional à terminação e cronologia, ambiente do óbito e peso fetal ao nascer em 258 óbitos perinatais, segundo a procedência institucional.

Tabela 5. Área placentária em 258 óbitos perinatais, segundo a procedência institucional, o ambiente e a cronologia do óbito.

Tabela 1. Resumo dos estudos publicados sobre área ou o diâmetro placentário.

Tabela 2. Características demográficas maternas e história obstétrica em 258 óbitos perinatais, segundo a procedência institucional.

Tabela 3. Gestação atual e terminação em 258 óbitos perinatais, segundo a procedência institucional.

Tabela 4. Idade gestacional à terminação e cronologia, ambiente do óbito e peso fetal ao nascer em 258 óbitos perinatais, segundo a procedência institucional.

Tabela 5. Área placentária em 258 óbitos perinatais, segundo a procedência institucional, o ambiente e a cronologia do óbito.

# LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Gráfico ramo-e-folha da idade gestacional à terminação em dias, nos 258 óbitos perinatais.

Gráfico 2. Classificação cronológica da IG à terminação em 258 óbitos perinatais.

Gráfico 3. Distribuição do peso fetal ao nascer segundo a idade gestacional e o ambiente do óbito nos 255 óbitos perinatais.

Gráfico 4. Discrepância (incremento proporcional porcentual, IPP) entre as aferições geométrica e planimétrica da área placentária em 228 óbitos perinatais.

Gráfico 5. Distribuição do coeficiente de erro (%) de duas aferições planimétricas de uma mesma placenta por três observadores diferentes, em dois momentos, na amostra teste de 60 casos.

Gráfico 6. Distribuição da discrepância (incremento proporcional porcentual) entre duas aferições da área de uma mesma placenta por um mesmo observador, em dois momentos, nos 60 casos da amostra teste.

Gráfico 7. Discrepância (incremento proporcional porcentual) entre duas aferições planimétricas da área de uma mesma placenta por dois observadores diferentes, nos 60 casos da amostra teste.

Gráfico 8. Gráfico ramo-e-folha com a distribuição da área placentária (cm<sup>2</sup>) nos 258 óbitos perinatais.

Gráfico 9. Gráfico ramo-e-folha com a distribuição do escore z/IG em 258 óbitos perinatais.

Gráfico 10. Distribuição da área placentária (cm<sup>2</sup>) segundo o ambiente de óbito, em relação com os valores de referência para a IG, nos 258 óbitos perinatais.

Gráfico 11. Distribuição do escore z/IG da área placentária segundo a procedência institucional em 258 óbitos perinatais.

Gráfico 12. Distribuição do escore z/IG da área placentária segundo o ambiente do óbito em 258 óbitos perinatais.

Gráfico 13. Distribuição do escore z/IG da área placentária segundo a cronologia em 258 óbitos perinatais.

Gráfico 14. Distribuição comparativa das frequências esperada e observada dos distúrbios da área placentária em nativos e nos de óbitos perinatal, fetal e neonatal.

# LISTA DE FIGURAS

Figura 1- A placenta como a viam os antigos egípcios.

Figura 2. Modelo teórico da hipótese DOaHD.

Figura 3. Processo de seleção e exclusão de casos.

Figura 4. Requisição obstétrica de exame dos anexos fetais. À esquerda sem e à direita com o número de registro no Serviço de Anatomia Patológica do HUCAM.

Figura 5. Recebimento, rotulagem, limpeza e fixação do espécime anexos fetais.

Figura 6. Ambiente do exame macroscópico e dissecação dos três anexos fetais: membranas extraplacentárias, cordão umbilical e placenta.

Figura 7. Aferição do peso dos anexos fetais em quatro etapas: A: peso de todos os anexos;; B: membranas extraplacentárias e placenta; C: placenta; D: registro de eventuais líquidos ou coágulos.

Figura 8. Aferição do comprimento do cordão umbilical apenso à placenta.

Figura 9. Confecção do *tracing*: A: delineamento do contorno da placa corial; B: verificação da qualidade do traçado; C: desinfecção em solução de hipoclorito de sódio; D: cópia do *tracing* em papel centimetrado, sobre negatoscópio.

Figura 10. Detalhe da cópia do *tracing*: o traçado copia do contorno (linha mais fina a lápis) é feito na face interna do traçado original (em azul, mais grosso).

Figura 11. Graticula integral com três densidades de pontos (WEIBEL 1979): marcadores: "L": 1 cm<sup>2</sup>, "+": 4 cm<sup>2</sup> e "⊕": 16 cm<sup>2</sup>, empregada na aferição da área placentária por planimetria.

Figura 12. Regra de contagem de pontos sem viés (GUNDERSON 19XX): um ponto é contado se dentro do objeto de interesse, se não toca a face interna do traçado que delimita este objeto. O ponto em A mas não o ponto em B deve ser contado.

Figura 13. Alinhamento da graticula com a guia de pontos aleatória, sistemática e uniformemente distribuída, previamente impressa no papel centimetrado. Em A, o ponto de 16cm<sup>2</sup> situado mais inferior e à esquerda da graticula é alinhado com um dos pontos da guia de pontos para a primeira contagem. Em B, alinhamento em outro ponto para a segunda contagem.

Figura 14. Catálogo das formas placentárias.

Figura 15. Sobreposição de *tracings* placentários, em A centrados no cento geométrico da placenta e em B centrados no cordão umbilical, mostrando a forma geral ovalada, as irregularidades do contorno e a variação do sítio de inserção do cordão umbilical, expressões da variada expansão radial do crescimento lateral (área) da placenta.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

<b>AIG</b>	- Adequado para a idade gestacional.
<b>BPN</b>	- Baixo peso ao nascer.
<b>CLAP</b>	- Centro Latino-Americano de Perinatologia e Desenvolvimento Humano/OPAS/OMS.
<b>dpm</b>	- Dias pós-menstruais.
<b>DOHaD</b>	- Developmental Origin of Health and Disease.
<b>DRR</b>	- Desfecho reprodutivo ruim.
<b>EAF</b>	- Exame anátomo-patológico dos anexos fetais.
<b>GEPR</b>	- Grupo de Estudo de Problemas Reprodutivos do Departamento de Patologia do Centro de Ciências da Saúde da UFES, coordenado pelo Orientador desta monografia.
<b>GIG</b>	- Grande para a idade gestacional.
<b>HUCAM</b>	- Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes
<b>ID</b>	- Incremento direto.
<b>IG</b>	- Idade gestacional.
<b>IMC</b>	- Índice de massa corpórea.
<b>MF</b>	- Morte fetal (intra-uterina)
<b>MNN</b>	- Morte neonatal.
<b>MPN</b>	- Morte perinatal, incluindo óbitos fetais (IG igual ou maior que 22spm) e óbitos neonatais (até 27 dias de vida pós-natal)
<b>NNE</b>	- Número necessário para o efeito.
<b>PAT-AP</b>	- Laboratório PAT- Anatomia Patológica
<b>PIG</b>	- Pequeno para a idade gestacional.
<b>RC</b>	- Referência de Crescimento (valores de referência).
<b>SOE</b>	- Sem outra especificação
<b>SAP/HUCAM</b>	- Serviço de Patologia do HUCAM.
<b>spm</b>	- Semanas pós-menstruais.
<b>US</b>	- Ultrassonografia.
<b>UTIN</b>	- Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.

# **SUMÁRIO**

## **1- INTRODUÇÃO**

### **1.1- DESFECHO REPRODUTIVO RUIM**

### **1.2- OS ANEXOS FETAIS COMO A “ALMA SECRETA” DO FETO**

### **1.3- CRONOLOGIA, DESENVOLVIMENTO E CRESCIMENTO**

### **1.4- AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO**

### **1.5- DESENVOLVIMENTO DOS ANEXOS FETAIS**

### **1.6- CRESCIMENTO DOS ANEXOS FETAIS**

### **1.7- CRESCIMENTO DA PLACENTA**

### **1.8- CRESCIMENTO PLACENTÁRIO E DRR**

### **1.9- EXAME DOS ANEXOS FETAIS**

### **1.10- JUSTIFICATIVA**

## **2- OBJETIVOS**

## **3- CASUÍSTICA E MÉTODOS**

### **3.1- DELINEAMENTO DO ESTUDO**

### **3.2- CASUÍSTICA**

### **3.3- MÉTODOS**

## **4- RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **4.1- CARACTERÍSTICAS DOS CASOS ESTUDADOS**

### **4.2- AFERIÇÃO DA ÁREA PLACENTÁRIA**

### **4.3- ÁREA PLACENTÁRIA NOS CASOS DE ÓBITO PERINATAL**

### **4.4- VANTAGENS E LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

### **4.5- SUMÁRIO DOS ACHADOS DO ESTUDO**

### **4.6- COMPARAÇÃO COM OUTROS ESTUDOS SOBRE O TEMA**

## **5- CONCLUSÃO**

## **6- PERSPECTIVAS**

## **7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## **8- ICONOGRAFIA**

## **9- ANEXOS**

# 1- INTRODUÇÃO

Infelizmente, nem toda gestação termina em sucesso reprodutivo. Doença e morte ocorrem desde a concepção e nos acompanham por toda a vida. O desafio médico é compreender o insucesso e tentar evitá-lo ou reduzir seu impacto. Para tanto, no período perinatal, uma condição *sine qua non* é conhecer os processos normais conducentes ao desenvolvimento e ao crescimento e as anormalidades subjacentes aos desfechos reprodutivos ruins (DRR). O presente estudo é um esforço neste sentido.

Nesta introdução serão revistos, brevemente, os conceitos, a classificação e a epidemiologia dos DRR, o desenvolvimento e o crescimento do feto e da placenta, os métodos empregados para o diagnóstico dos seus distúrbios e a justificativa para a estudo da área placentária.

## 1.1- DESFECHO REPRODUTIVO RUIM (DRR)

DRR compreende toda e qualquer condição anormal ou doença atribuível ao processo reprodutivo que se associe com morbidade ou morte. Eles podem ser agrupados em três categorias: (1) aqueles relacionados com o início da reprodução (esterilidade, infertilidade e aborto); (2) as intercorrências médicas e as complicações da gestação (diabetes melitus, doenças hipertensivas, descolamento prematuro da placenta, nascimento pretermo, etc); (3) aqueles referentes ao feto (morte perinatal, anomalias congênitas, doenças gênicas, prematuridade, restrição de crescimento, deficiências congênitas motoras, sensoriais, cognitivas e comportamentais, neoplasias congênitas, AIDS, etc).<sup>CORCHIA 2013</sup>

Além do sofrimento inerente à doença e à morte, um DRR acarreta aos familiares também a ansiedade decorrente da preocupação com sequelas e doenças pós-natais e com a chance de sucesso na próxima gestação.<sup>SINGH 2011</sup> Por isso, em caso de DRR, a todos os

país deveria ser oferecida uma investigação completa, incluindo autópsia e exame anatomopatológico da placenta, acompanhada de uma consulta de aconselhamento reprodutivo em que as implicações para a saúde familiar sejam explicadas.<sup>EGO 2013</sup>

Para os propósitos deste estudo, o escopo deste texto será limitado a dois DRR típicos: a morte perinatal e os efeitos tardios contemplados pela hipótese de Barker, tema atual e complexo, do qual têm se ocupado tanto a literatura médica específica quanto a leiga.

### 1.1.1- MORTE PERINATAL

Controvérsias à parte quanto à sua precisa definição, para os propósitos clínicos, epidemiológicos e legais, considera-se perinatal o período que se estende desde a IG 154dpm (22spm) até 27 dias de vida pós-natal, independentemente do momento em que ocorra o nascimento. Implícita nesta definição está o reconhecimento que, se nasce durante este período, o feto tem alguma possibilidade de sobrevivência. Aborto é a morte antes deste período e morte perinatal é a que ocorre em qualquer momento deste período, no ambiente intrauterino ou após o nascimento.

Exceto pelo período que o precede (aborto), o perinatal é aquele em que mais se morre. Mas é também o período em que mais sucesso foi obtido, com marcada redução da taxa de mortalidade (cerca de 2/3 da taxa de morte fetal, entre 1950 e 1975). Decomposta a mortalidade infantil em mortes fetal, neonatal precoce (até 7 dias) e neonatal tardia (7 a 27 dias), até 1 ano e no resto da infância, observa-se que o progresso foi maior após o período neonatal, permanecendo ainda grandes e com crescentes proporcionalidades as taxas de mortes fetal e neonatal precoce,<sup>MERÇON DE VARGAS 2000</sup> a demandar intervenção.

Este progresso é atribuído à redução da pobreza e à melhoria das condições gerais de vida, maiores oportunidades educacionais, mais acesso e melhor qualidade da atenção ao prenatal, ao parto e ao nascimento e à infância e à prevenção e tratamento das infecções.<sup>FLENADY 2011, EGO 2013</sup> A atenção atual volta-se para estender este progresso aos mais pobres e para o controle do sobrepeso e obesidade, tabagismo e idade materna avançada, condições potencialmente evitáveis e cada vez mais frequentes. Na verdade, ter acesso ou ser excluído deste progresso explica a marcada disparidade geográfica e



social observada nas taxas de mortalidade em todo o mundo. Trata-se, então, de um problema também político.

O enfrentamento médico da morte perinatal tem sido pautado por três enfoques: a definição da causa da morte expressa como nosologia, a busca por seus determinantes e uma abordagem patogenética e fisiopatológica. Implícito está que o conhecimento da causa da morte é essencial para explicar o DRR e para orientar a intervenção.

Além de agressões bem definidas, numerosas e variadas condições usualmente referidas como fatores de risco são apontadas como determinantes de DRR. Muitos destes fatores são características demográficas e comportamentais, pouco comuns individualmente, mas que frequentemente ocorrem em combinações variadas em determinada gestante ou gestação e explicam porque raramente uma gestação transcorre sem nenhum fator de risco.

Uma boa compreensão sobre as causas de morte pode ser obtida considerando a sua distribuição em uma grande casuística. Por exemplo, dentre 1960 mortes perinatais ocorridas no HUCAM, entre 1980 e 1999, 12,2% foram atribuídas a anomalias congênitas, 6,7% a doenças/condições específicas e as demais 81,1% a doenças/condições maternas, gestacionais e partais, potencialmente evitáveis<sup>MERÇON DE VARGAS 2000</sup>. A análise dos determinantes empíricos desta grande fração evitável (81%) revela que estão associadas com numerosíssimos e variadíssimos fatores de risco, incluindo atributos psicossociais, socioeconômicos e nutricionais maternos, tabagismo, intercorrências médicas e complicações gestacionais.

Diante de fatores tão díspares fatores causais e do pouco que se conhece sobre os mecanismos pelos quais determinam DRR, compreende-se que haja 33 propostas de classificação de morte perinatal<sup>EGO 2013</sup> e que a maioria delas falhe em estabelecer a causa da morte em grande proporção de casos (até 2/3 das mortes fetais).<sup>FLENADY 2011</sup> Tentando corrigir esta falha, as modernas classificações (*Amended Aberdeen, Extended Wigglesworth, PSAZ-PDC, RECODE, CODAC e Tulip*) incluem mais informações sobre os fatores de risco (mesmo que não sejam causas de morte propriamente ditas) e buscam ordená-las hierarquicamente.

Uma característica comum às modernas classificações é a inclusão de variáveis intermediárias entre os fatores da rede de causas e morte perinatal, que explicitariam a patogenêse e a fisiopatologia do processo nosológico determinante da morte. As mais importantes são o nascimento pretermo e a restrição de crescimento fetal,<sup>FLENADY 2011</sup> condições comuns subjacentes não somente à maioria das mortes perinatais como também a quase todos os outros DRR.

Uma compreensão importante nesta busca por entendimento dos determinantes de DRR é que a morte constitui tão somente o desfecho extremo resultante da ação dos variados agentes e condições da rede de causas.<sup>WIGGLESWORTH 1996</sup> Na maioria dos casos, estes agentes, variáveis em intensidade, momento e duração de atuação, determinam variadas lesões e doenças (e, às vezes, morte) que são também desfechos que se lhes pode atribuir. Constitui um erro, portanto, limitar qualquer estudo apenas à morte, sem considerar todo o espectro das consequências de atuação dos fatores da rede de causas. Isto implica em dar atenção também às consequências não letais, incluindo as expressas como anormalidades dos anexos fetais, nascimento pretermo, restrição de crescimento fetal e as consequências tardias (na vida adulta).

### 1.1.2- A HIPÓTESE DE BARKER (DOHaD)

Hipótese de Barker ou DOHaD (*Developmental Origin of Health and Diseases*)<sup>BARKER 1990</sup> é a fascinante e instigante hipótese de que a saúde e as doenças da vida adulta são determinadas também por fatores e eventos da vida fetal (ou do desenvolvimento). Em outras palavras, os problemas reprodutivos têm consequências tardias, reconhecíveis na vida adulta.

Originalmente, este autor observou que havia um paralelo entre doença e morte por causa cardiovascular e baixo peso fetal ao nascer.<sup>BARKER 1995</sup> Posteriormente, postulou-se que a hipertensão arterial do adulto seria causada por um coeficiente placentário aumentado, porque um grande leito e grande resistência vascular placentários imporiam uma demanda a que o sistema cardiovascular fetal responderia com adaptações cardiovasculares permanentes (reprogramação) e resultante doença hipertensiva arterial na vida adulta.<sup>BARKER 1990, 1995</sup>

Esta hipótese revelou-se fertilíssima, uma mudança de paradigma,<sup>XXX 20XX</sup> estimulando estudos que procuram atribuir às variações do ambiente intrauterino um papel causal em muitas doenças na vida adulta. Numerosas evidências empíricas têm sido aduzidas quanto a doenças tão variadas quanto hipertensão arterial,<sup>BARKER 2009</sup> enfarte miocárdico,<sup>BARKER 1995, 2007</sup> doença cerebrovascular,<sup>BARKER 19XX, XXX</sup> síndrome metabólica,<sup>BARKER 19XX, XXX</sup> diabetes tipo 2,<sup>BARKER 2010</sup> cânceres de mama,<sup>OPDAHL 2012, HAJIEBRAHIMI 2013</sup> próstata,<sup>XXX 20XX, XXX</sup> pulmão<sup>Barker 2010, ERIKSSON 2010</sup> e intestino,<sup>XXX 20XX, XXX</sup> disautonomia,<sup>XXX 20XX, XXX</sup> distúrbios neuropsiquiátricos,<sup>KHALIFE 2012</sup> e até sucesso econômico<sup>XXX 20XX, XXX</sup> e habilidades para casar e permanecer casado.<sup>XXX 20XX, XXX</sup>

**Plasticidade.** A ideia de plasticidade subjaz à hipótese DOHaD. Plasticidade é a possibilidade, intrínseca ao desenvolvimento, de modificar o curso da estruturação anatômica e funcional do corpo enquanto ainda em formação. Independentemente dos fatores causais e dos mecanismos gênicos, epigenéticos ou ambientais através dos quais atuam,<sup>GODFREY 2007, GODFREY 2013, HANSON 2011, BABENKO 2015</sup> o potencial realizado não é invariável, mas moldado por complexas interações que culminam por determinar um determinado corpo, órgão, tecido ou sistema biológico que são peculiares e únicos de cada indivíduo. Mesmo quando há um idêntico genoma, como nos gêmeos monozigóticos, os dois organismos resultantes não são idênticos.

O reconhecimento que condições do ambiente intrauterino determinam alterações estruturais e funcionais no corpo em desenvolvimento culminou no conceito de **reprogramação fetal**, enfatizando que o resultado depende de modificações no programa genômico original determinadas pelo ambiente.

A implicação mais geral é que esta plasticidade é um dos determinantes da diversidade biológica observável em uma mesma espécie, ou seja da constituição peculiar que caracteriza cada indivíduo -sua **rope** como a designavam os antigos.<sup>LEWIS 1964</sup> Uma vez formado o indivíduo, com sua peculiar individualidade, ela determinará seu sucesso adaptativo e sua vulnerabilidade às condições ambientais, e, portanto, resistência ou vulnerabilidade às agressões e manifestação nosológica.

A ideia de plasticidade não é surpreendente. Surpreende é que só recentemente tenha sido reconhecida e tenha passado a orientar nossos estudos. Afinal, nada mais plausível

que as lesões e doenças resultem tanto de variadas agressões como também da variável e peculiarmente individual formação de órgãos chave (como coração, fígado, pâncreas, rim e encéfalo) e dos complexos sistemas biológicos de controle e integração dos mecanismos que realizam a defesa contra agressões (inativação de radicais livres, inflamação, resposta imune, coagulação e hemostasia, metabolismo, etc). De fato, é um axioma de Patologia Geral que o processo patológico resulta tanto da ação direta das agressões como das respostas que desencadeiam no organismo.<sup>BRASILEIRO FILHO 20123</sup>

Numerosos estudos têm aduzido evidências empíricas e experimentais desta notável plasticidade em vários órgãos, tecidos e sistemas, em animais e humanos, e procurado correlacioná-la com a ocorrência de doenças. Uma das tentativas de dar conta da complexidade da hipótese, o modelo teórico da hipótese DOHaD, está reproduzido na Figura 2. Este modelo teórico é geralmente aceito, inclusive quanto às variáveis da rede de causas, mas há controvérsias e ainda muitas lacunas na compreensão dos mecanismos patogénéticos envolvidos.

Sem pretensão de resumir tão vasto e complexo campo de estudos e enfocando o tema do presente trabalho, a discussão será limitada ao papel central atribuído à placenta na reprogramação fetal, especificamente quanto às evidências que revelam os marcadores placentários de agressões ainda no ambiente uterino.

**Etiologia (elementos da rede de causas de reprogramação fetal).** Embora, inicialmente, se tenha focado os fatores nutricionais maternos como os determinantes etiológicos da reprogramação fetal, inúmeros outros fatores causais têm sido incluídos como o tabagismo e várias doenças e condições maternas. Na verdade, deve-se admitir que qualquer agressão que logre atingir a placenta e/ou feto deve ser considerada como possível elemento da rede de causa de reprogramação. Uma vez identificados os fatores determinantes de reprogramação, a atenção pode concentrar-se nos mecanismos de ação através dos quais atuam e nas lesões desencadeiam.

**Placenta como o fulcro da hipótese de Barker.** Como órgão fetal de adaptação ao organismo materno, todos os elementos da rede de causas, necessariamente, só podem atingir e atuar sobre o feto através da placenta. Isto significa que a placenta é o elemento fulcral da hipótese DOHaD, em que pesem as controvérsias e o nosso ainda pequeno

conhecimento das complexas interações materno-placentária-fetais e dos mecanismos patogénéticos envolvidos.

Seja como for, muitas variáveis relacionadas ao tamanho, forma e lesões placentárias têm sido apontadas como marcadores de anormalidades do ambiente intrauterino e de possível reprogramação fetal. Anormalidades da massa e da forma placentária indicariam que as agressões afetaram seu desenvolvimento e crescimento, mesmo quando não se acompanham de lesões placentárias específicas (por exemplo, enfarte), reveladoras da etiologia das agressões (por exemplo: isquemia útero-placentária).

Duas críticas são pertinentes à hipótese DOaHD: (1) as associações empíricas já verificadas não implicam, necessariamente, uma relação causal; (2) no estudo destas associações não se empregam as melhores variáveis para caracterizar o tamanho e o crescimento fetal e placentário. Por exemplo, baixo peso fetal não constitui boa caracterização do crescimento fetal e peso dos anexos fetais em conjunto não constitui boa caracterização do tamanho placentário.<sup>SALAFIA 2005</sup>

Em que pese nosso limitado conhecimento e para além do determinismo de morbidade e morte perinatais, o notável progresso representado pela hipótese DOHaD aduz evidência do papel central dos anexos fetais no determinismo da saúde e da doença, tanto durante a vida intrauterina como também por toda a vida.

Naturalmente, o requisito fundamental para verificar empiricamente esta hipótese e viabilizar intervenções nela baseadas é dispor, décadas após o nascimento, da história reprodutiva, especificamente quanto ao crescimento do feto e dos anexos fetais. Embora, em países com prontuário médico bem organizado e registro público de dados perinatais (como os países escandinavos), tamanho fetal e idade gestacional ao nascer estejam disponíveis há décadas, isto não ocorre para as dimensões placentárias embora a Noruega tenha incorporado o peso placentário no registro de nascimentos.<sup>HAAVALDSEN 2012, 2013</sup> Ademais, como salienta Salafia,<sup>2005</sup> o peso não é a melhor variável nem basta para caracterizar o crescimento placentário. O desafio é duplo: (1) definir e aferir as variáveis adequadas para caracterizar a história do desenvolvimento e do crescimento de cada criança e (2) incorporá-las no prontuário médico e disponibilizá-lo para a família e os médicos.<sup>MERÇON DE VARGAS 2013</sup>

Urge, portanto, aprimorar e padronizar a aferição, avaliação e registro da IG e das dimensões necessárias para caracterizar os crescimentos fetal e placentário.

## 1.2- OS ANEXOS FETAIS COMO A “ALMA SECRETA” DO FETO

Desde a antiguidade, sabe-se que os anexos fetais são órgãos de suporte ao feto.<sup>BOYD & HAMILTON 1970</sup> Os antigos egípcios a viam como uma segunda alma, uma alma auxiliadora e secreta do feto, à qual devia o feto sua existência. Havia um hieróglifo específico para representá-la e aparecia em muitos documentos. A paleta de Narmer, um documento do *circa* século 31 a.C, registra uma procissão cerimonial em que a placenta do faraó é conduzida para sepultamento em sua própria pirâmide (Figura 1).

Os anexos fetais (placenta, membranas fetais e cordão umbilical) são os órgãos de adaptação fetal ao ambiente materno, responsáveis pela proteção mecânica, nutrição, produção de hormônios, trocas gasosas (hematose), controle hidroeletrolítico e eliminação de excretas fetais.<sup>FOX 1978</sup> A maioria dessas funções são desempenhadas por um só órgão (a placenta) e por uma só célula, o sinciotrofoblasto, justificando a afirmação de Fox<sup>1978</sup> que “a placenta é um órgão esplendoroso”. Ela propicia a vida (sobrevivência) e a possibilidade de expressão da vida (desenvolvimento e crescimento). A sobrevivência, desenvolvimento e crescimento do feto dependem integralmente, portanto, de uma linha de suprimento materno mediada pela placenta.<sup>GRUNWALD 1975</sup> E tudo isso enquanto ela mesma também está em desenvolvimento e crescimento.

**Ambiente fetal.** Como órgãos fetais, os anexos fetais constituem o *habitat*, o nicho ecológico do feto, inserido no micro-ambiente uterino, este no matro-ambiente e a mãe no macro-ambiente, como o pediatra Jurado Garcia<sup>CARRERA MACIÁ 1981</sup> tão bem descreveu a ecologia fetal.

Em qualquer destes ambientes há inúmeros e variados estímulos e também variadas agressões. Na verdade, frequentemente estímulos e agressões diferem apenas pela quantidade e, na maioria das vezes, a agressão constitui uma privação de suprimento,<sup>GRUNWALD 1975</sup> da qual podem resultar tanto lesões diretas como indiretas e inespecíficas como a restrição de crescimento. Por isso, todo estudo dos problemas da

vida intrauterina precisa, primeiro, analisar o crescimento do feto, dos anexos fetais e de ambos, isto é, de um em relação ao outro.

Em geral, considera-se que os problemas da placenta sejam a causa, e os fetais a consequência. Todavia, é essencial recordar que ambos, feto e placenta, sofrem agressões e manifestam lesões resultantes de agressões provenientes do micro, do matro e do macroambiente e são covítimas das agressões, o que muitas vezes dificulta a distinção entre causa e consequência.

As lesões anátomo-patológicas dos anexos fetais, inclusive as alterações do crescimento, constituem, portanto, um diário da vida intra-uterina<sup>FOX 1978</sup> e os anexos fetais **o espécime**, o livro a ser lido para compreender o normal e o patológico do processo reprodutivo.<sup>SALAFIA 1990</sup>

Esta leitura tem sido predominantemente morfológica. Todavia, diferentemente dos demais espécimes e processos patológicos, a análise morfológica precisa considerar uma notável peculiaridade dos anexos fetais: suas anormalidades estão inextricavelmente ligadas temporalmente com desenvolvimento e crescimento. Na verdade, muitas delas constituem cronopatias e anormalidades do desenvolvimento e do crescimento, desfechos caracterizáveis pela história clínica e pelo exame macroscópico do feto e dos anexos fetais. Importantes quanto possam ser os estudos sobre os mecanismos moleculares, celulares e dos vários sistemas orgânicos, constitui uma miopia a moderna limitação reducionista a tão somente estes aspectos da nosologia reprodutiva.

### **1.3- CRONOLOGIA, DESENVOLVIMENTO E CRESCIMENTO**

Crescimento e desenvolvimento são realizações no tempo da potência contida no ovo. Desde a concepção até o nascimento (para alguns tecidos e órgãos, também após o nascimento), o corpo ganha forma, diferencia suas estruturas e realiza um tamanho. Por isso, cronologia, desenvolvimento e crescimento são indissociáveis.

### 1.3.1- CRONOLOGIA

Cronologia é o estudo do tempo em que ocorrem os fenômenos biológicos. Independentemente de qualquer debate ético sobre os conceitos de vida e pessoa, o fato biológico inegável é que o ser começa na concepção<sup>CORCHIA 2013</sup>. Este é o momento zero do tempo vital, o subtraendo do computo da idade gestacional, construto com o qual se contextualizam os eventos normais e patológicos.<sup>ANONIMO 1999, VILLAR 1982, LAMPL 2003, KIESSLING 2010</sup> Desenvolvimento e crescimento variam mais com a idade do que com qualquer outro fator.

Contar o tempo não é tarefa fácil e há uma longa história sobre como chegamos a fazê-lo.<sup>BOORSTIN 1989</sup> Contar o tempo dos eventos vitais significa vinculá-los a um calendário. Todavia, frequentemente, ignoramos o momento dos eventos, ou nos esquecemos de consultar o calendário ou nos esquecemos de que o fizemos, sobretudo quando se trata de eventos individuais, menos conspícuos socialmente como a gestação. Tal é o caso quanto a conhecer o tempo zero, o momento de início da vida. Ainda quando se aceita, praticamente, que este momento é o momento do início do ciclo menstrual em que ocorre a concepção (data da última menstruação, DUM), os variáveis momentos da ovulação, coito e duração do ciclo menstrual concorrem para torna-lo incerto. Por isso, impõe-se o emprego de medidas alternativas da duração do tempo na gestação.

Como vários métodos podem ser empregados para determinar a IG, critérios hierárquicos segundo a confiabilidade e acurácia são empregados para eleger a melhor estimativa da IG em cada caso.<sup>BLAIR 2004, HADLOCK 1984, CHERVNAK 1998</sup> Os métodos usuais, apresentados em ordem decrescente de acurácia e confiabilidade, são:

- **IG por data da concepção conhecida:** disponível, por exemplo, nas concepções *in vitro*;
- **IG por ultrassonografia (IG<sub>us</sub>)** com feto vivo, data, parâmetros biométricos (comprimento crânio-caudal (CR), perímetro cefálico (PC), diâmetro biparietal (BP), comprimento do fêmur (CF), etc) e valor dos parâmetros explicitados, conforme a seguinte ordem de confiabilidade:  $10 < CR < 120mm$  **ou**  $100 < PC < 220mm$  **ou**  $26 < BP < 45mm$  **ou**  $15 < CF < 45mm$  **ou**  $9 < IG < 20spm$ ;<sup>HADLOCK 1984</sup>



- **IG por exame físico neonatal** que emprega características físicas (tamanho, consistência, cor, etc) e neurológicas (reflexos), cujas características são convertidas em pontos de uma escala ordinal e estes somados a uma constante para estimar a IG;
- **IG por DUM**, obtida pela subtração do momento zero (DUM) do momento que se deseje (por exemplo, data da terminação).

Destes métodos, a IG<sub>US</sub>, por se tratar de método objetivo e acurado, tem se imposto como padrão-ouro em relação ao qual a acurácia e a confiabilidade das outras estimativas são aferidas. Na prática, sobretudo em gestantes atendidas nos serviços públicos ou em estudos retrospectivos, frequentemente não se pode contar com a IG<sub>US</sub>, de modo que se deve elaborar um algoritmo para decidir qual a IG melhor em cada caso.<sup>BLAIR 2004</sup>

Apesar da importância de eleger a melhor IG em cada caso, muitos estudos sobre crescimento fetal e placentário ou empregaram método menos confiável e acurado (DUM, exame físico neonatal) ou não mencionam os métodos e os critérios que orientaram a escolha da melhor IG no caso.

À parte sua importância primordial no estudo do desenvolvimento e do crescimento, a IG constitui, por si, variável definidora das cronopatias, isto é, das anormalidades do tempo. Estas anormalidades compreendem dois DRR: nascimento pretermo e o nascimento postermo. Nascimento postermo é um desfecho raro, cujas frequência e importância clínica têm sido reduzidas pelo conhecimento de uma IG mais precisa (IG<sub>US</sub>) e pela tendência moderna de ultimar o parto. Já nascimento pretermo significa nascer antes do tempo adequado, isto é, antes que o desenvolvimento e o crescimento correspondam à maturidade estrutural e funcional necessária para a vida extrauterina, razão pela qual é comumente denominado prematuridade. O nascimento pretermo é DRR frequente e um importantíssimo determinante de morbidade e morte, constituindo talvez o maior desafio da Obstetrícia moderna devido ao seu determinismo multifatorial e ao grande custo financeiro demandado para seu diagnóstico, prevenção e cuidado.

Uma importante causa de prematuridade em todo o mundo é a infecção amniótica. Menos valorizados são os possíveis determinantes da parturição relacionados com a percepção pelo feto e pela placenta de anormalidades do ambiente intrauterino com

desencadeamento do trabalho de parto, possibilidade que tem sido denominada “resgate pelo nascimento”.<sup>STALLMACH 2001</sup>

Em um organismo pluricelular, desenvolvimento significa a aquisição de funções especializadas pela progênie do ovo, ou seja, à medida que crescem (proliforam) as células se diferenciam da célula original (diferenciação “histórica”) e umas das outras (diferenciação “social”) e adquirem estruturas e funções específicas e especializadas. Neste processo, perdem a capacidade de realizar todas as funções individualmente, de modo que a vida só é possível pela função coordenada do conjunto de células do corpo.

### 1.3.2- DESENVOLVIMENTO

Desde a concepção, começa o desenvolvimento, que se pode entender como a realização (o corpo) de uma potência (o genoma) em um determinado ambiente. Potencial genômico e ambiente ou, como os conheciam os antigos e Shakespeare, *nature e nurture*, são as duas influências dominantes da ontogênese. Da interação de ambas decorre todo o devir. Há consenso que os primeiros eventos (antes da IG 8spm) são os mais importantes porque, neste período, ficam quase completamente definidas a programação epigenética, a elaboração do órgão adaptativo ao útero (anexos fetais) e a forma geral do corpo (embrião).

Sem ignorar a importância do genoma, talvez supervalorizado hodiernamente, o reconhecimento da importância do ambiente materno e do período inicial do desenvolvimento é essencial porque a ação dos fatores determinantes sobre ambos precede a percepção da gestação e portanto a possibilidade de intervenção segundo o paradigma tradicional de atenção prenatal.<sup>CORCHIA 2013</sup> Sobretudo quando se considera que os efeitos adversos podem se estender à vida adulta e à descendência, fica clara a necessidade de se adotar, juntamente com a atenção tradicional nos períodos pré-natal, perinatal e infantil, uma promoção permanente da saúde de homens e mulheres, desde antes da concepção, independentemente de seus planos reprodutivos.<sup>CORCHIA 2013</sup>

**Primeiros momentos.** A primeira diferenciação ocorre no blastocisto, definindo-se duas linhagens celulares, o embrioblasto que dará origem ao embrião e o trofotoderma que

dará origem aos anexos fetais. O blastocisto implanta-se no útero por volta da IG 20dpm (6 dias após a fertilização),<sup>MOORE 1994, BERNISCHKE, KAUFMAN e BAERGEN 2006</sup> invadindo o endométrio. O primeiro momento desta invasão é determinado pela tangência da esfera blastocisto sobre um ponto determinado do revestimento epitelial superficial endometrial, sempre sobre um capilar materno, característica explicada por um tropismo do trofotoderma pelo oxigênio, um trofotropismo, isto é, uma busca por suprimento. Isso estabelece uma polaridade, de modo que o que se volta para o tecido materno é dito basal e o que se volta para a cavidade uterina é chamado apical. Esse trofotropismo persiste e orienta a implantação para uma região do endométrio com adequada rede vascular materna, culminando com um tipo raro de relação materno-fetal entre os mamíferos: a implantação intersticial e uma placentação hemocorial.<sup>BENIRSCHKE, KAUFMANN & BAERGEN 2006</sup>

À medida que se aprofunda no endométrio e que cresce, a massa trofoblástica cava-se e se comunica com os capilares endometriais, processo esse gradual e contínuo que molda o trofoblasto em forma de cilindros ramificados (vilosidades coriônicas) separados por um espaço, o espaço interviloso repleto de sangue materno. A proliferação vilositária é intensa e difusa, de modo que rapidamente toda a circunferência do ovo é formada por vilosidades.

Recentemente, ganha força a ideia de que até a IG 10spm o ovo é suprido por nutrição histiotrófica, pobre em oxigênio, provida por secreção das glândulas endometriais, por fluido intersticial e por um filtrado do plasma através de massa trofoblástica intravascular, que banham o espaço interviloso.<sup>JAUNIAUX 2006</sup> Após 10spm, gradualmente e *pari passu* com a remodelagem das arteríolas espiraladas, o sangue materno arterial (rico em oxigênio) flui para o espaço interviloso, garantindo maior aporte de nutrientes e de oxigênio. Assim sendo, teríamos, no primeiro e mais importante momento, um suprimento pobre em oxigênio que não gera muitos radicais livres e num segundo momento, um suprimento rico em oxigênio em que os radicais livres são neutralizados pelas agora já expressas (diferenciação), enzimas protetoras (catalase, superoxidodismutase e glutathiona redutase). As implicações destes dois tipos de suprimento materno, sobretudo os possíveis efeitos deletérios de sua variabilidade temporal e quantitativa na programação fetal, têm sido recentemente alvo de numerosos estudos conducentes a

explicitar os mecanismos subjacentes às grandes síndromes obstétricas (aborto, DHEG, implantação viciosa, anormalidades da forma e do crescimento placentário, etc).<sup>JAUNIAUX 20XXX, LONGTINE 2011 E REFERÊNCIAS 4 A 11</sup>

**Diferenciação dos tecidos e estruturas placentárias.** Por volta da IG 8spm, observam-se já duas regiões distintas: o cório liso ou leve e o cório frondoso. As vilosidades associadas à decídua capsular (voltada para a cavidade uterina), devido à limitação de tecido e à compressão contra a parede oposta, podem receber um suprimento sanguíneo limitado e as vilosidades param de crescer (“atrofiam”), deixando o revestimento do saco corial fino e liso, com poucas vilosidades e constituído apenas por tecido mesenquimal (cório mesenquimal) e um revestimento trofoblástico externo, sem espaço interviloso. Com o avançar da gestação e a obliteração da cavidade uterina pela massa crescente do ovo, o cório leve se funde com a decídua parietal da parede oposta, formando as membranas fetais extra-placentárias.

Ao contrário, na porção basal, em que o trofoblasto invadiu até a camada basal do endométrio (decídua basal), o suprimento sanguíneo materno é abundante e permite maior crescimento, porque está diretamente ligado à vasculatura miometrial. Nesta região, as vilosidades proliferam e se ramificam profusamente à semelhança de uma árvore, constituindo o cório viloso ou cório frondoso, primórdio da placenta.<sup>MOORE 1994, BENIRSCHKE 2006</sup>

Um exame do ovo, neste momento, revela todos os anexos fetais (cordão umbilical, saco vitelino, âmnio, cório leve e cório frondoso) e o embrião, cada qual com seu programa de desenvolvimento e crescimento em execução. Apenas o que diz respeito ao cório frondoso (placenta) será seguido neste texto.

**Circulações materno-placentária e fetoplacentária e “barreira” placentária.** O crescimento fetal depende do aporte nutricional materno disponibilizado pela placenta, cuja estrutura funcional compõe-se de três componentes: a circulação materno-placentária, a membrana trofoblástica (“barreira placentária”) e a circulação fetoplacentária. O sangue materno das arteriolas espiraladas é lançado no espaço interviloso, onde banha as vilosidades coriônicas que contêm o sangue fetal e as trocas

são feitas pela membrana trofoblástica (“barreira placentária”) interposta entre ambas as circulações.

**Anexos fetais no II e III trimestres.** Por volta da IG 14 a 16spm, já se estruturaram os anexos fetais definitivos. O cório frondoso estrutura-se como bolo achatado (placenta quer dizer bolo ou torta achatada), em que se pode descrever duas faces ou superfícies, materna e fetal, e uma massa tecidual, o parênquima placentário. A face materna do trofoblasto (assoalho da placenta) está aposta à decídua basal (tecidos maternos e fetais dispostos lado a lado e com alguma interpenetração), formando a placa basal. A face fetal, voltada para o feto, é revestida pelo âmnio apoiado sobre o cório mesenquimal (placa corial) a partir do qual, para o lado materno, ramificam-se as vilosidades que formam o parênquima da placenta.

*In situ*, a face materna é plana porque comprime-se contra o miométrio, tornado mais firme pelo tônus muscular, enquanto a face fetal é convexa devido à expansão da massa placentária para a cavidade amniótica, menos firme porque é repleta de líquido amniótico. Após o secundamento, desaparecida a força contensora do miométrio e a força expansora do conteúdo amniótico, a face materna apresenta-se convexa com projeções (erroneamente chamados cotilédones), separados por sulcos (sulcos intercotiledônios) e a face fetal, voltada para o feto, apresenta-se plana porque o cório fibroso (placa corial) é mais denso e firme que o parênquima. Vista pela face fetal, a placenta tem a forma de um disco arredondado ou oval (elipse oblata), constituindo esta a forma normal do disco placentário.<sup>BENIRSCHKE 2006, SALAFIA et al 2006</sup>

Até aqui, descreveu-se o desenvolvimento até a formação completa da placenta como se nos apresenta no momento do nascimento. Antes de descrever o crescimento da placenta, é necessário, primeiro, explicitar em que consiste o crescimento, como é avaliado e quais são as suas anormalidades.

### 1.3.3- CRESCIMENTO

Crescimento é a agregação (incremento ou decremento) de massa na unidade de tempo, resultado de três processos:

- **Reprodução celular:** aumento ou diminuição da massa tecidual por aumento (hiperplasia) ou diminuição (hipoplasia) do número de células, isto é, da população celular;
- **Crescimento celular:** aumento ou diminuição de massa por aumento (hipertrofia) ou diminuição (hipotrofia) do tamanho de cada célula;
- **Acretion:** aumento ou diminuição de massa tecidual por depósito de material no interstício como a matriz extracelular, material fibrinóide e cálcio.

Considerando o potencial fetal, o aporte materno de nutrientes, a cronologia e as possibilidades etiológicas e patogênicas propostas por Wigglesworth<sup>1996</sup>, uma dimensão anormal ao nascer pode resultar de:

- **Cronopatia:** a dimensão é pequena apenas porque houve antecipação do parto e o feto não teve tempo para realizar o tamanho potencial;
- **Uma doença ou condição ambiental** que altere o suprimento ao conceito por algum dos seguintes mecanismos:
  - **Má qualidade do aporte materno de nutrientes** como na desnutrição materna e no diabetes, entre outros;
  - **Redução do aporte pré-placentário, isto é, isquemia útero-placentária**, como ocorre na DHEG e trombofilias maternas;
  - **Redução do aporte placentário** como ocorre na restrição de crescimento, dismaturidades e lesões destrutivas do parênquima placentário, como o descolamento placentário, infarto e depósito fibrinóide excessivos;
  - **Redução de aporte pós-placentário**, como nas obstruções e vasculopatias (vasculites e trombozes) fetoplacentárias;
- **Uma doença ou condição fetal que afete o uso do aporte recebido**, seja por:
  - **Doença ou condição intrínseca, primária do feto (“genética”)** que estimule ou iniba o crescimento;
  - **Agente físico, químico ou biológico que, comprometendo o feto, interfira com o metabolismo normal**, como se descreve para o vírus da rubéola, o uso de tabaco e outras substâncias.

Qualquer que seja a combinação destes fatores e dos mecanismos operantes em uma determinada gestação, o resultado será uma dimensão, do corpo como um todo, de algum órgão ou de um tecido, com menor ou maior massa. A aparente simplicidade desta observação é enganosa porque as diferentes estruturas fetais e placentárias são variadamente afetadas quanto a cronologia, extensão, intensidade e combinações de estruturas comprometidas. Isso significa que o crescimento é um processo dinâmico e complexo, cujo estudo não deve ser simplificado demasiadamente,<sup>DETER 1995</sup> nem pode ser sumarizado por única dimensão (como o peso fetal ou da placenta), sobretudo se esta a avaliação é limitada ao tamanho ou a um momento e não ao longo do tempo.<sup>METCOFF 1995</sup> Ademais, o desafio, para além do mero diagnóstico, é inferir dos distúrbios do crescimento seus fatores causais, mecanismos de ação e consequências, isto é, definir etiologia, patogênese e fisiopatologia.

Um estudo adequado do crescimento pressupõe conhecimento sobre o tamanho (uma aferição), o crescimento (um cálculo) em um determinado intervalo de tempo (a IG, também um cálculo), métodos de aferição, critérios de avaliação e, sobretudo, conhecimento substantivo médico.

## **1.4- AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO**

Embora constitua tema complexo, difícil e controverso, ainda com muitas lacunas, os fundamentos teóricos, métodos e critérios empregados para a avaliação do crescimento fetal e seus distúrbios são temas bem conhecidos dos obstetras e pediatras.

Tanto a aferição de uma dimensão como a sua avaliação são comparações. Na aferição, compara-se um objeto com um instrumento calibrado segundo um padrão (régua, balança, etc) e registra-se seu tamanho na escala de medida. Na avaliação, a dimensão aferida é comparada com um instrumento calibrado chamado referência de crescimento (RC) ou valores de referência, que consiste em um conjunto de dados que define a distribuição estatística de uma dimensão indexada por idade, sexo e outros fatores<sup>COLE 2002</sup>. A avaliação difere da aferição porque a calibração da RC é multidimensional. O

objetivo é expressar o tamanho e o crescimento compacta e explicitamente, em relação a ambas as escalas<sup>COLE 2002</sup>.

#### 1.4.1- REFERÊNCIA DE CRESCIMENTO

Referência de crescimento (RC) é um tema complexo e controverso porque implica em definir normalidade. Apesar da proposta de Dunn<sup>1985</sup> para o emprego de RC normativa, teórica, internacionalmente aplicável a todas as gestantes, em todos os lugares, a opção prevalente até o momento, é por RC empírica, descritiva da situação de um caso em relação com a população da qual faz parte. Mas qual seria esta população? Em que pesem os imensos progressos alcançados até o final do século 20,<sup>WHO, PHYSICAL STATE 1985, INTERGROWTH 21</sup> o problema parece longe de solução devido a dificuldades teóricas e práticas para definir qual a população de referência mais adequada para cada caso.

Uma mudança completa é esperada para este ano (2014), quando a OMS pretende publicar o que tem sido considerado a RC definitiva. A opção foi por uma RC normativa semelhante à proposta por Dunn,<sup>1985</sup> elaborada a partir de criteriosa seleção de casos de várias regiões geográficas (Brasil incluído), tão normais quanto possível, datados por US antes da IG 14spm e acompanhados até aos dois anos de idade.<sup>VILLAR 2014, PAPAGEORGHIOU 2014, UAUY 2013, VILLAR 2014</sup> Curiosamente, uma das dificuldades foi selecionar casos normais (apenas 26% em Pelotas, RS), devido à grande prevalência de condições anormais e doenças, incluindo exposição a ambientes e comportamentos potencialmente nocivos e à epidemia de obesidade.

Em vista disto, não surpreende que existam tão numerosas e diferentes propostas de RC. Entretanto, como é imprescindível dispor de RC, a opção que nos parece mais adequada e aplicável em nosso meio -e a escolhida para uso no GEPR/UFES- baseia-se no seguinte arrazoado: (1)RC estrangeira pode não ser válida localmente; (2)não há RC brasileira válida para nossa marcada variação étnica e de condições geográficas, econômicas e sociais; (3)mesmo uma RC regional ou local pode incluir grandes variações étnicas, de paridade, altura e massa corporal maternos; (4)as dimensões aferidas ao nascimento não refletem o crescimento fetal em todas as IG, subestimando o tamanho dos pretermos, seria adequada apenas uma RC híbrida, elaborada com as dimensões



**fetais** aferidas por US no pretermo e com as dimensões **neonatais** no termo.<sup>MONGELLI 1996, GARDOSI 2004, MIKOLAJCZYK 2011</sup>

Uma proposta recente recomenda empregar valores customizados para as características de cada caso, através da adoção de três procedimentos: (1) uso de uma curva de crescimento fetal híbrida; (2) ajuste da RC para as variáveis biológicas (etnia, peso, altura e paridade maternos, pluralidade e sexo fetal) para estabelecer o peso fetal ótimo ao termo em cada caso (3) expressão da RC como uma equação fracional percentual que, combinada com (1), (2) e com a mediana do peso no termo aferida localmente, permite calcular o peso fetal ótimo em cada IG.<sup>GARDOSI 1995, MONGELLI 1996, GARDOSI 1997</sup>

Os coeficientes de ajuste para as variáveis biológicas propostos para a Inglaterra têm sido validados na Holanda, Espanha, Nova Zelândia, Austrália e EUA, com melhor descrição do crescimento fetal, melhor discriminação de fetos PIG e GIG e melhor predição de DRR que as correspondentes curvas empíricas locais.<sup>DE JONG 2000, FIGUERAS 2008, GARDOSI 2004, 2006, 2009A, 2009B, ODIBO 2011</sup>

Pelas mesmas razões que o para o peso fetal, se deveria empregar RC customizada para as demais dimensões fetais e para as dimensões anexiais. Todavia, exceto para a espessura, não há RC para as demais dimensões placentárias aferidas ultrassonograficamente. Um dos motivos é que a demanda por maior resolução da imagem ultrassonográfica necessariamente implicou na redução do tamanho da janela de imagem para menos de 120mm, impossibilitando a visualização de toda a placenta na imagem gerada após a IG 22spm.

A recente disponibilização de ultrassonografia 3D e 4D e módulos específicos para cálculo de volume podem preencher esta lacuna, como a RC para o volume placentário estimado pela técnica VOCAL<sup>PAULA 2008</sup> e para o diâmetro e volume placentário por sofisticação matemática de imagens seccionais obtidas em US 2D.<sup>KINARE 2000, PROCTOR 2009, RIJKEN 2012, HOLROYD 2012</sup> Outra esperança é o emprego da ressonância nuclear magnética, método mais acurado para estimação do volume placentário.<sup>DUNCAN 2001, DEMODARAN 2010, DERWIG 2011</sup>

Enquanto não se dispõe de RC ideal, resta-nos empregar a melhor RC disponível, preferencialmente a elaborada com a mesma metodologia de aferição empregada localmente. Para uso pelo GEPR/UFES, embora haja várias propostas de valores de referência para o peso placentário<sup>KLOSS & VOGEL 1978, NAEYE et al 1987, THOMPSON 2007, PINAR 1996, HAAVALDSEN 2012</sup> optou-se por empregar os valores de referência do peso, diâmetro médio e espessura placentários tabulados no texto de Benirschke, Kaufmann & Baergen,<sup>2006</sup> atualmente na 5ª edição, considerado a bíblia da patologia placentária. A partir desses valores, foram elaboradas as respectivas equações das curvas de RC fracionais percentuais ajustadas para mediana na IG 40spm das dimensões localmente aferidas em placentas de gestações normais.<sup>MERÇON DE VARGAS 1992</sup>

A distribuição dos valores da RC pode ser apresentada como tabela com média e desvio padrão por IG, em gráficos com sete curvas separadas por um desvio padrão ou nove curvas separadas por 2/3 de desvio padrão<sup>COLE 2002</sup> ou ainda por equações. A forma gráfica é preferida para uso prático, mas equações são mais adequadas e menos sujeitas a erro quando se dispõe de planilhas de cálculo. Equações originais ou calculadas a partir dos valores de referência tabulados para as dimensões fetais e placentárias foram inseridas em planilha de análise e estão em uso no GEPR/UFES desde 2001 (Anexo 20), para avaliar tamanho e crescimento fetal e placentário.

Em que pese a óbvia necessidade de comparar o tamanho com uma RC, outras expressões de tamanho e de crescimento têm sido empregadas para caracterizar dicotomicamente o tamanho.

#### 1.4.2- AVALIAÇÃO DO TAMANHO

Um tamanho nos diz quanto existe de uma determinada matéria, aferido como uma dimensão (volume, peso, área, comprimento, largura, espessura, etc), expressa em uma determinada escala de medida (quilos, centímetros, etc). Tamanho, portanto, revela o resultado do crescimento. Sua aferição demanda o emprego de métodos adequados e está sujeita a variações e erros, mas de modo geral as dimensões fetais empregadas em Obstetrícia, Pediatria e Patologia estão padronizadas e seus métodos de aferição são considerados confiáveis.

Considerado como valor absoluto, sem relação com uma RC, o tamanho tem sido avaliado de dois modos: classificação arbitrária da dimensão e proporcionalidade.

**Classificação arbitrária do tamanho.** O peso fetal ao nascer tem sido categorizado em grupos de 500 gramas,<sup>OMS 1997</sup> das quais se derivam as cinco classes: extremo baixo peso (<1000 gramas), muito baixo peso (<1500 gramas), baixo peso (<2500 gramas), peso normal (2500 a 3999 gramas) e macrosomia (4000 gramas ou mais) ou as mais usuais três classes: **baixo peso ao nascer** (BPN, < 2500 gramas), **peso normal ao nascer**: (2500 a 3999 gramas) e **macrosomia** (4000 gramas ou mais). Todavia, é importante realçar que pequeno tamanho não implica necessariamente em restrição de crescimento, podendo corresponder a uma cronopatia ou a tamanho PIG, AIG ou GIG, não constituindo, portanto, verdadeira avaliação do crescimento.<sup>BAMBERG & KALACHE 2004, VILLAR 1982, COLE 2002.</sup>

Quanto à placenta há algumas propostas para categorização do tamanho absoluto, considerando grossa uma placenta com mais de 40mm de espessura em qualquer IG<sup>XXX</sup><sup>20XX</sup> ou placenta pequena aquela com menos de 100 mm (área de 79cm<sup>2</sup>) na IG XXX spm.<sup>XXX XXX</sup>

A maioria dos estudos emprega ou a média e desvio padrão do peso fetal ou a frequência de BPN para caracterizar o crescimento fetal por três razões: (1) o peso fetal é uma variável mais confiável (aferição objetiva); (2) está disponível em registros públicos de dados e (3) prescinde das complexidades da estimação de uma IG confiável e dos cálculos para com a RC. Ademais, a expressão das dimensões em índices de crescimento, como percentil e z/IG, é pouco familiar para muitos.

Adotada esta estratégia, muitos estudos das dimensões placentárias restringem-se à comparação de média e desvio padrão entre grupos com e sem alguma condição/doença (veja Tabela 1), presumindo que o contraste revele anormalidade de crescimento. Ainda que o faça, o resumo da distribuição pelos valores centrais oculta, exatamente, o que se pretende determinar: a proporção dos casos com valores extremos (pesos pequeno e grande).<sup>GARDOSI 2009, HUTCHEON 2012</sup>

**Proporcionalidade.** Outra tentativa de evitar a dependência da IG consiste em avaliar um tamanho em relação a outro, calculando uma proporcionalidade, expressa como

incremento ou como razões simples ou complexa.<sup>FEINSTEIN 2002</sup> Todavia, duas desvantagens têm obstado o uso amplo destes índices: (1) expressa como razão simples, a proporcionalidade varia tanto com o numerador como com o denominador, não explicitando, por si, qual deles está anormal <sup>FEINSTEIN 2002, HUTCHEON 20XX</sup> de modo que um mesmo coeficiente placenta/feto pode resultar tanto do aumento do peso placentário como da redução do peso fetal; (2) ainda que não empregue diretamente a IG, a proporcionalidade varia com o nível (*leverage*) da dimensão, que aumenta ao longo da gestação e, portanto, não é independente da IG.<sup>KRAMER 20XX</sup>

Apesar estas dificuldades, várias proporcionalidades têm sido usadas para avaliar as dimensões placentárias, como a relação área/espessura placentárias,<sup>WESTHOF 2020</sup> incremento direto entre os diâmetros placentários maiores,<sup>XXX 20XX</sup> a relação área placentária/peso fetal<sup>ADAIR & THELLANDER 1925, BOYD & HAMILTON 1970</sup> e a relação placenta/feto (coeficiente placentário) ou seu inverso, a relação feto/placenta.<sup>ADAIR & THELLANDER 1925, MOLTENI 19XX, HAAVALDSEN 2013, SALAFIA 2009</sup> A proporcionalidade também tem sido analisada pela equação de alometria.

Ainda que úteis e frequentemente o único que se pode fazer com os dados disponíveis, estas avaliações do tamanho por si não constituem verdadeiras avaliações do crescimento, como o são a avaliação do tamanho para uma RC e do crescimento para uma RC.

#### 1.4.3- TAMANHO SEGUNDO UMA REFERÊNCIA DE CRESCIMENTO.

A verdadeira avaliação do um tamanho requer sua comparação com uma RC.<sup>COLE 2002</sup> Esta comparação consiste em transformar o tamanho em um valor relativo à sua posição na distribuição da RC, considerada como padrão esperado ou grupo controle.<sup>CAMERON 2005</sup> Assim, ao mero registro que determinado feto nasceu com 3500 gramas, agrega-se que este peso corresponde ao percentil 50 (z/IG: 0,0). O que se busca é expressar este tamanho em uma medida independente da IG que permita categorizar a dimensão em relação à RC e se possa comparar a frequência destas categorias entre os grupos que se queira constituir.

Deste modo, conhecidos o valor de uma dimensão e a IG de um caso, interpretar ou classificar este valor requer duas atividades: (1) determinar seu local na distribuição da RC através de um índice estatístico; (2) estabelecer os pontos de corte (partição) da distribuição em três zonas definidoras do que sejam valores pequenos, valores centrais e valores grandes.

Os dois índices de localização mais empregados são o percentil e o escore z. **Percentil** é a posição (*ranking*) de um determinado valor na distribuição ordenada de todos os valores. Assim, um peso fetal no percentil 9 significa que se situa na posição 9 dos valores de referência ordenados de 1 a 100, cujo centro é ocupado pela mediana ou percentil 50. **Escore z** é a distância, medida em unidades de desvio padrão, de um determinado valor observado em relação ao valor central (média ou mediana). Assim, um escore z -1,28 significa que o valor observado encontra-se 1,28 unidades de desvio padrão para a esquerda do centro da distribuição (média ou mediana). Em uma distribuição gaussiana, há perfeita correspondência entre moda, mediana e média, o escore z e o percentil. Além destes índices, também tem sido empregada a razão simples entre o valor observado e o valor central da distribuição da RC (comumente a mediana), como o *birth weight ratio*,<sup>WILCOX 20XX, KRAMER et al 20XX, PHYSICAL STATUS, WHO 1995</sup> e o índice de realização do potencial de crescimento (GPRI).<sup>SIMON 1994, DETER 19XX e DETER 2014</sup>

Apesar do generalizado uso do percentil em Obstetrícia e Pediatria, o escore z tem sido recomendado por vários especialistas<sup>WHO 1986</sup> Ambos substituem os valores absolutos por valores relativos e explicitam a posição relativa do valor do caso na distribuição dos valores da RC considerados como grupo controle<sup>CAMERON 2005</sup>, definindo a normalidade e anormalidade conforme esta posição. Todavia, o escore z é uma variável intervalar (contínua), adimensional, com média zero e desvio padrão 1, mais adequada para cálculos matemáticos do que o percentil, uma variável ordinal<sup>FEINSTEIN 2002</sup>. O escore z explicita não apenas onde se situa mas **quanto** o valor do caso se afasta do centro, identificando mais claramente a intensidade da anormalidade, sobretudo nos extremos da distribuição que é a região de maior interesse. Por exemplo: um feto pesando 2342 gramas, nascido na IG 40,2 spm, situa-se no percentil 1 (z/IG: -2,67, PIG) e pode ser claramente distinguido de um feto que nasce pesando 2890 gramas na mesma IG, com

percentil 9 ( $z/IG$ : -1,35, PIG) muito mais próximo do centro da distribuição (“menos anormal”).

Os pontos de corte comumente empregados para variáveis dimensionais em Patologia Clínica são  $-2,0 < z < +2,0$ , correspondendo aos percentis 2,5 e 97,5. Para avaliar as dimensões fetais e placentárias em Obstetrícia e Pediatria, os pontos de corte usuais são  $-1,28 < z < +1,28$ , correspondendo aos percentis 10 e 90, a partir dos quais se definem três categorias de crescimento:

- **Pequeno para a idade gestacional (PIG):**  $z/IG < -1,28$ , correspondendo aos valores abaixo do percentil 10 (10% dos casos com menores valores);
- **Adequado para a idade gestacional (AIG):**  $z/IG$  entre  $-1,28$  e  $+1,28$ , correspondendo a valores entre os percentis 10 e 90, (80% dos casos centrais da distribuição, considerados normais);
- **Grande para a idade gestacional (GIG):**  $z/IG > +1,28$ , correspondendo a valores acima do percentil 90 (10% dos casos com maiores valores).

Ressalte-se que esta demarcação meramente localiza um determinado valor observado na distribuição de uma RC. A atribuição de normalidade ou anormalidade aos valores das zonas extremas demarcadas estatisticamente depende do conhecimento médico substantivo, ou seja, de saber-se que os valores destas zonas associam-se com normalidade ou anormalidade clínica. Há consenso, entretanto, que a classificação do peso fetal segundo a IG preenche este critério porque tanto os PIG como os GIG, assim definidos, associam-se com morbidade e mortalidade perinatais.<sup>KRAMER 1990, BLAIR 20XX</sup>

Embora usualmente empregada para o peso fetal, deveria ser prática rotineira avaliar deste modo qualquer dimensão, mas há poucos estudos sobre as dimensões placentárias que empregam esta avaliação. Isto surpreende porque Peter Gruenwald, um patologista, foi um dos primeiros a classificar o tamanho para a IG, definindo classes conforme o escore  $z$ <sup>GRUENWALD 1975</sup>. Uma exceção é o estudo de Hutcheon<sup>2012</sup> (veja seção XXX).

#### 1.4- CRESCIMENTO SEGUNDO UMA REFERÊNCIA DE CRESCIMENTO.

A mera categorização de um tamanho segundo uma RC não constitui verdadeira avaliação do crescimento porque nada nos diz sobre **como** este tamanho foi realizado, quanto de massa foi agregada por unidade de tempo (velocidade de crescimento), se houve variação desta agregação em diferentes intervalos de tempo e se esta quantidade é a esperada (normal). Para tanto, é necessário elaborar a curva de crescimento, como é usual em biometria fetal por US e da criança ao longo da infância. De fato, a análise da curva de crescimento revela, clara e imediatamente, quando e quanto cresceu ao longo do tempo, em suma, **como o tamanho atual foi atingido**.

Todavia, é preciso enfatizar que, em qualquer momento de análise (por exemplo, ao nascimento), a adequação para a idade, constitui, de fato, verdadeira avaliação do **resultado** do crescimento, ou seja, o tamanho realizado até determinada IG é o somatório de muitas agregações de massa ao longo do tempo de vida, que nos informa, resumidamente quanto, mas não como a massa atual foi alcançada.

Durante a vida intrauterina, naturalmente, são avaliáveis apenas as dimensões aferíveis por US, como o peso fetal, os diâmetros e os perímetros do crânio e do abdômen e o comprimento dos ossos longos, dimensões já incorporadas no exame rotineiro. Embora varias dimensões placentárias e do cordão umbilical possam ser aferidas à US e RC estejam disponíveis, apenas a espessura placentária tem sido aferida frequentemente. Apenas dimensões aferidas ao nascimento, evidentemente, não se pode avaliar todos os aspectos do crescimento.

**Alguns Índices complexos** têm sido propostos para sumarizar em um único número os distúrbios de várias dimensões, como o **Escore de Avaliação do Crescimento Neonatal (NGAS)**,<sup>DETER 1994 e 1995, LEE 2012</sup> que combina o **Índice de realização do potencial de crescimento (GPRI)**<sup>SIMON 1994</sup> de três a cinco dimensões fetais. Todavia, porque demandam mais cálculos e familiaridade matemática, não encontraram grande aceitação.

## 1.5- CRESCIMENTO DA PLACENTA

Embora constituam uma unidade anatômica com a placenta (anexos fetais) e tenham recebido menos atenção,<sup>BOYD & HAMILTON 1970</sup> o crescimento do cordão umbilical e das membranas fetais extrapola o escopo deste estudo e não será abordado.

**Complexidade do crescimento placentário.** O crescimento da placenta é complexo: diferentes dimensões refletem diferentes estruturas e diferentes aspectos do crescimento. Salafia e colaboradores aduziram evidências convincentes que a massa total placentária, representada pelo volume ou peso, constitui o resultado de dois crescimentos distintos: a expansão lateral da placa corial (área) e o vertical (espessura). Ambos precisam ser considerados quando se busca entendimento sobre a função e as anormalidades placentárias.<sup>SALAFIA 2006, YAMPOLSKY 2008</sup>

Na verdade, esta complexidade é ainda maior porque o crescimento também está inseparavelmente associado com o determinismo da forma do disco placentário e o sítio de implantação do cordão umbilical. Forma placentária, sítio de implantação do cordão umbilical e as dimensões peso, área e espessura placentários, comprimento e diâmetro do cordão umbilical têm sido registradas rotineiramente no exame anátomo-patológico dos anexos fetais, seguindo a recomendação de Benirschke.<sup>1961</sup> Esta complexidade também pode ser constatada atentando para as diferentes variáveis analisadas nos estudos sobre o tema: peso, área, perímetro ou circunferência, diâmetros, incremento direto entre os diâmetros, relação placenta/feto (ou o seu inverso), relação área placentária/peso fetal, relação área/espessura placentárias e excentricidade da implantação do cordão umbilical.

Forma, dimensões “clássicas” (Figura 14) e novas dimensões derivadas<sup>SALAFIA 20XX</sup> pretendem capturar diferentes aspectos da função placentária, alguns dos quais específicos de momentos críticos do desenvolvimento.<sup>NAEYE 1992, BENIRSCHKE 2006, BOYD JD 1970, MOORE 1994</sup> Constituem, portanto, não meras medidas da estrutura anatômica, mas tentativas de refletir diferentes estruturas e diferentes funções placentárias que, em conjunto, espelham e determinam o ambiente intrauterino e o crescimento fetal. Considerar toda esta fascinante e instigante complexidade extrapola o escopo do presente estudo, pelo que a discussão será limitada a alguns temas relevantes.



**Descrição do crescimento placentário.** Uma forma de explicitar como e quanto cresceu determinada dimensão é elaborar uma curva fracional através da conversão do valor absoluto aferido como porcentagem do valor no termo. Explicita-se assim quanto cada dimensão já realizou até o momento. No Anexo 16, apresenta-se o conjunto das curvas fracionais percentuais do crescimento do peso fetal e do peso, área e espessura placentários. Uma análise detalhada destes crescimentos revela:

- Se considerado desde o tempo zero, as curvas de crescimento têm a forma de “S”; se considerado após a IG 20 a 24spm, lembram uma função parabólica com tendência a aplanamento que reflete menor crescimento ao final da gestação.
- Até a IG 16spm, a taxa de crescimento total placentário (peso) é maior que a do fetal, momento em que ambos, peso fetal e peso placentário, se igualam;
- O momento da gestação em que se atinge 50% da dimensão final é diferente para cada dimensão: 32spm (peso fetal), 28spm (peso placentário), 26spm (área) e antes de 20spm (espessura), indicando variáveis velocidades de crescimento;
- Na IG 22spm, já se realizaram 12% do peso fetal, 29% do peso, 32% da área e 78% da espessura placentários;
- Na IG 28spm, 32% do peso fetal e 52% do peso, 61% da área e 90% da espessura placentários;
- Na IG 32spm, já se realizaram 52% do peso fetal e 67% do peso, 79% da área e 95% da espessura placentários;
- Na IG 36spm, 75% do peso fetal e 82% do peso, 92% da área e 98% da espessura placentários.

Além de explicitar a complexidade, esta revela também que o crescimento placentário precede o crescimento fetal e que o período de maior crescimento é diferente para cada estrutura.

O crescimento placentário precede o crescimento fetal. Uma vez que a função precípua da placenta é de suporte ao feto, o fato de crescer antes aduz evidência à inferência de que “o feto é pequeno porque a placenta é pequena” como defendem alguns,<sup>BLEKER 1977, 2006</sup> em contraposição à proposição de outros que “a placenta é pequena porque o feto é pequeno”.<sup>FOX 1978</sup>

O fato do momento de maior crescimento (e, portanto de maior vulnerabilidade) ser diferente para diferentes estruturas explica as aparentemente contraditórias variações de tamanho ao nascimento, por vezes denominadas fenótipos do crescimento. Uma importante implicação é o diagnóstico dos distúrbios do crescimento placentário pode ser feito antes que o feto seja afetado, sendo esta a justificativa para o estudo das dimensões placentárias como marcadores diagnósticos de agressões prenatais e como marcadores preditivos de eventuais distúrbios do crescimento fetal e pós-natal e de DRR.<sup>HAFNER 1998, TOAL 2007, 2008, PROCTOR 2009</sup>

**O crescimento reflete a função placentária.** Como a placenta é a única fonte fetal de nutrientes e oxigênio e como um suprimento adequado demanda uma massa tecidual funcional correspondente, há boa correlação entre tamanho da placenta e sua eficiência funcional de modo que, em geral, maior massa significa maior eficiência placentária. De fato, parece haver boa correlação do peso fetal com peso, área e espessura placentários<sup>ADAIR & THELANDER 1925, YOUNOSZAI & HAWORTH 1969, DROMBOWSKY 1994, SALAFIA 2008, BAPTISTE-ROBERTS 2008</sup> e com a superfície da membrana placentária de trocas gasosas.<sup>AHERNE E DUNILL 1966</sup> Por isso não surpreende que as anormalidades do crescimento placentário associem-se com correspondentes anormalidades do crescimento fetal e com maior risco de DRR.<sup>REYNOLDS 2011</sup>

Todavia isso não é sempre observado e há casos que parecem contradizer esta correlação, especificamente que pequena massa placentária parece suportar vitalidade e até crescimento fetal e que grande massa placentária seja observada em casos de restrição de crescimento e morte fetal. O primeiro caso tem sido explicado por uma grande reserva funcional placentária e o segundo por dismaturidade vilositária. Em outras palavras, massa placentária normal não implica, necessariamente, em eficiência de suprimento ao feto.

**Reserva funcional placentária.** Como parece ser a regra para quase todos os órgãos vitais, a placenta tem uma grande reserva funcional capaz de realizar o nível de função necessária tanto para a variável demanda fisiológica (como durante a parturição) como, em certa extensão, para certas condições patológicas. De fato, esta grande reserva funcional pode garantir a vitalidade fetal mesmo após perda de até 70% do parênquima placentário por descolamento placentário agudo.<sup>ADAIR & THELANDER 1925</sup> Em contrapartida,

certos casos parecem ter pouca reserva (com ou sem lesão placentária evidente), sobrevivendo restrição de crescimento e óbito fetais. Esta reserva, portanto, é variável.

**Imaturidade vilositária.** A explicação para este paradoxo reside na complexidade da estrutural e funcional placentárias, especificamente da diferenciação membrana trofoblástica. Estudos recentes têm descrito várias alterações de mecanismos específicos de absorção de aminoácidos, glicose, secreção de fatores de crescimento, metabolismo de glicocorticoides, entre outros e procurado correlacioná-los com DRR. ANSON 2010, SANDOVIC 2012, LEE 2012, RUCHAT 2013, ENTRINGER 2013, ROLAND 2014 Ademais, trofoblasto vilositário precisa prover crescente aumento de membranas vasculosinciciais para garantir as trocas gasosas para uma massa fetal também crescente, sobretudo no final da gestação.

**Determinismo do crescimento placentário.** O mais primordial determinante de crescimento é a constituição genômica, de modo que o tamanho fetal reflete o tamanho dos pais. A influência relativa dos componentes materno e paterno do genoma é pouco conhecida, mas há evidências que a expressão do *imprinting* gênico materno (alelo paterno expresso) favoreça e o paterno (alelo materno expresso) iniba o crescimento placentário. MOORE 2015 O mais conhecido e importante é o determinismo decorrente do feto partilhar o ambiente materno. Desde os clássicos experimentos com pôneis das Sheetlands e cavalos Shire, realizados por Walton & Hammond,<sup>1932</sup> sabe-se que o ambiente é mais determinante do tamanho do feto que o genoma.

Três tipos de determinantes podem ser distinguidos: o aporte materno de nutrientes e oxigênio, fatores de crescimento e doenças. Altura, peso e IMC maternos e ganho ponderal na gestação são variáveis que refletem a nutrição materna e a disponibilidade de nutrientes para o feto e relacionam-se diretamente com o tamanho realizado e com distúrbios do crescimento fetal e placentário. BAPTISTE-ROBERTS 2008 Em ovinos, há boa correlação entre o tipo e o timing nutricional durante a gestação e distúrbios do crescimento fetal., mediada pela placenta. YIALLOURIDES 2009 Vários hormônios e fatores de crescimento, maternos, placentários e fetais, incluindo insulina, glicocorticóides, fatores de crescimento insulino-símiles IGF-1 e IGF-2, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e outros têm sido apontados como determinantes de proliferação trofoblástica e da angiogênese vilositária. SILVA 2012, CHANG 2013, BASAK 2013, BUSHWAY 2014, WALLACE 2014

Além destes, os mesmos fatores que afetam o crescimento fetal parecem afetar também o placentário, incluindo o sexo masculino<sup>ERICKSON 2010</sup> e paridade (maior crescimento com maior paridade e sexo masculino).<sup>ADAIR & THELANDER 1925</sup>

**O crescimento placentário reflete ambiente uterino adverso.** Alterações do crescimento fetal e placentário associam-se com condições ou doenças maternas, placentárias e fetais. Entre as maternas incluem-se desnutrição, anemia, tabagismo, infecções crônicas, lúpus eritematoso sistêmico, trombofilias, diabetes melitus e as várias doenças hipertensivas (DHEG, hipertensão essencial e outras). Entre as fetais, sobressaem as anomalias congênitas e as infecções por agentes do complexo ToRCH, entre outras. Quanto às doenças placentárias, em sua maioria são reflexos de doenças maternas ou de doenças fetais, sendo pouco conhecidas as condições propriamente placentárias que afetam o crescimento fetal. Entre estas, merecem menção por sua especificidade o mosaicismos cromossômico limitado à placenta<sup>BENIRSCHKE 2006</sup> e as presumíveis e ainda grandemente desconhecidas manifestações placentárias das doenças gênicas e metabólicas. Todavia, muitas outras condições por si não patológicas, como o viver em grande altitude, a obesidade, a paridade, o sexo fetal e a dissimilaridade antigênica materno-fetal podem afetar os crescimentos fetal e placentário.

Mediadores moleculares atribuíveis a estes fatores e doenças, atuando em variadas intensidade, momento, duração e concomitância de fatores sobre uma placenta com também variável capacidade adaptativa, explicariam a patogênese dos distúrbios do crescimento. De fato, há convincentes evidências empíricas que os distúrbios do crescimento placentário refletem um ambiente intrauterino anormal e identificam possível reprogramação fetal, DRR e risco de doenças na vida adulta.<sup>ERICKSON 2010, REYNOLDS 20013a, 2013b, 2013c</sup> A implicação prática clínica é que crescimento placentário anormal pode, portanto, identificar precocemente quem deve ser alvo de intervenções preventivas.

A complexidade do tema não deve obscurecer o fato, sobejamente conhecido por obstetras e placentólogos que, em muitos casos, há aparente falta de correlação entre distúrbios do crescimento e lesões placentárias e desfecho reprodutivo. E este fato explica parte do descaso com o exame da placenta.

Todavia, “*se a morfologia nada nos diz sobre a função, então nós não estamos olhando adequadamente para ela*”.<sup>PERRIN 1984</sup> Dois novos olhares, recentemente enfatizados, talvez nos ajudem a entender o significado do crescimento e das lesões placentárias no determinismo do DRR. Primeiro, a capacidade de manter vivo o feto não deve ser tomada como evidência de que não houve agressão ou de que o feto não foi afetado, uma vez que distúrbios do crescimento placentário, ainda quando não afetam a vitalidade fetal e o crescimento, podem induzir reprogramação fetal com risco de doenças na vida adulta. Este olhar para o desfecho tardio confere significado e justificam o exame dos anexos fetais.

Segundo, os distúrbios do crescimento placentário não têm sido objeto da mesma criteriosa análise que o fetal, nem sua complexidade tem sido adequadamente considerada, demandando a nova abordagem proposta por Salafia e colaboradores<sup>2005</sup> descrita nas seções seguintes.

#### 1.5.1- CRESCIMENTO TOTAL DA PLACENTA

Crescimento total refere-se ao crescimento da massa total da placenta, expresso como volume ou como peso. O *rationale* para o emprego dessa variável é que representa um resumo do crescimento total (lateral e vertical) do órgão e que reflete tanto o aporte materno como também a eficiência e capacidade adaptativa da placenta.<sup>BAPTISTE-ROBERTS et al 2008, SALAFIA ET AL 2006, YAMPOLSKY et al 2008</sup>

O peso é a dimensão mais estudada e há mais tempo (desde o século XIX).<sup>BOYD & HAMILTON 1970</sup> Até recentemente, o que se fazia era avaliar o resultado total do crescimento placentário (tamanho) ao nascer, tarefa macroscópica realizada por obstetras e patologistas. Com o advento da ultrassonografia e, mais recentemente, da ressonância nuclear magnética, tem sido possível estudar o verdadeiro crescimento da placenta (agregação de massa) ao longo da gestação. Na avaliação da massa placentária, várias abordagens têm sido empregadas.

**Comparação do tamanho absoluto entre grupos.** Embora insatisfatoriamente, como já discutido, muitos estudos têm se limitado a comparar o tamanho expresso como média e desvio padrão entre grupos.

**Relação feto/placenta.** Tradicionalmente, a adequação da massa placentária tem sido avaliada pela relação placenta-feto (RPF) ou pelo seu inverso, a relação fetoplacentária (RFP).<sup>MOLTENI 1978, 1984, KLOOS & VOGEL 1978, AHERNE 1966, SALAFIA 2006, GODFREY 1991</sup> Embora, de modo geral, menor e maior RFP associem-se com peso fetal PIG e GIG, respectivamente, a interpretação não é tão fácil porque há casos de peso fetal PIG associado com grande RFP, indicando que crescimento compensatório da placenta não se associa sempre com maior eficiência de suprimento ao feto.<sup>ADAIR & THELANDER 1925</sup> Pelo contrário, grande RFP indica que a reserva placentária foi ultrapassada e não é capaz de sustentar um crescimento fetal ótimo, colocando fetos em risco de morte fetal e hipóxia durante o parto.

**Alometria.** Desde o trabalho de Aherne,<sup>1966, 1975</sup> investiga-se a relação entre as massas fetal (F) e placentária (P), através da equação de alometria,  $P = \alpha * F^\beta$  (veja seção XXX), em que  $\alpha=2,1$  e  $\beta=0,67$ , como previsto pela relação volume/superfície. Dombrowski e colaboradores<sup>1994a, 1994b</sup> estudaram esta relação em 29000 partos do III trimestre, encontrando coeficientes diferentes:  $\alpha= 0,0071$  e  $\beta= 2,0$ . No entanto, segundo Salafia e colaboradores,<sup>YAMPOLSKY et al 2008, SALAFIA et al 2007, 2009a, 2009b, 2008 e 2009</sup> partindo da lei de Kleiber proposta por West segundo a qual, como suporte nutricional do feto, a superfície de trocas placentárias deve seguir um modelo fractal da malha tridimensional de capilares, o coeficiente  $\beta$  deveria ser 0,75.<sup>SALAFIA 2006, YAMPOLSKY 2008, SALAFIA 2009</sup> Esta pressuposição foi confirmada empiricamente com dados da imensa casuística (cerca de 23000 casos com peso fetal e peso, diâmetros e espessura placentários) do *Collaborative Perinatal Project*: no termo normal, expressando os pesos em gramas como logaritmo neperiano,  $\alpha= 1$  e  $\beta 0,749$ , muito próximo do teórico 0,75.

Estes achados confirmam o pressuposto que uma massa adequada de placenta propicia o crescimento e a realização de uma massa fetal também adequada. Propõem os autores que o incremento direto entre o  $\beta$  observado e o  $\beta$  teórico seria um bom índice de função placentária. Assim, as agressões determinariam privação de suprimento e uma massa

placentária pequena ( $\beta$  grande), insuficiente para suprir nutrientes e oxigenação para o feto, culminando em restrição de crescimento.

Fascinante como possa ser, um aspecto prático tem obstado ampla aceitação, emprego e valorização da RFP como variável explicadora dos problemas e DRR: o peso fetal é um bom e reprodutível marcador da massa fetal, mas o peso placentário não. Isso porque muitos fatores podem modificar o peso da placenta, como o tempo de ligadura do cordão umbilical que, precoce ou tardio, faz variar muito a quantidade de sangue retido na vasculatura feto-placentária (até 150 gramas de sangue fetal podem ser retidos na placenta se a ligadura for tardia). Ademais, o peso placentário varia se a aferição é feita a fresco ou após fixação e se o cordão e as membranas extraplacentárias são excluídos ou não da pesagem.<sup>LEARY 2006</sup>

**Adequação para a referência de crescimento.** Poucos estudos analisaram a adequação do peso placentário para a IG como é usual em Obstetrícia e Pediatria. Uma exceção é o trabalho de Hutcheon e colaboradores<sup>2012</sup>: “*Placental Weight for Gestational Age and Adverse Perinatal Outcomes*”. Analisando 87600 casos, encontraram que peso placentário PIG e GIG são marcadores de risco para morbidade e morte perinatal, melhor que a média do peso e que a RFP.

### 1.5.2- CRESCIMENTO VERTICAL DA PLACENTA

Por crescimento vertical entende-se o crescimento da espessura da placenta, isto é, a massa de parênquima placentário interposta entre a placa corial e a placa basal. Ele ocorre por ramificação (arborização) progressiva das vilosidades coriônicas, que aumenta a superfície trofoblástica de trocas e a espessura dentro do marco da área placentária em resposta à demanda progressiva do feto por nutrientes e oxigenação.<sup>SALAFIA et al 2005 e 2006, YAMPOLSKY 2008</sup> A espessura, portanto, é uma medida indireta da superfície de trocas materno-fetais e reflete a adequação do crescimento da placenta às demandas do feto e à oferta do suprimento materno.<sup>SALAFIA et al 2005 e 2006</sup>

Anormalidades desta arborificação relacionam-se também com a estrutura das arteríolas dos troncos e ramos vilosos, o principal sítio de resistência da vasculatura feto-

placentária,<sup>SAGOL 1999, 2002, MITRA 2000</sup> e, portanto, da resistência periférica total e da demanda por trabalho cardíaco fetal.<sup>SEBIRE 2001</sup> Variações da espessura associam-se com variações do peso fetal por mecanismos distintos daqueles da massa placentária total.<sup>SALAFIA 2008</sup>

A espessura placentária tem sido ser estudada ultrassonograficamente durante a gestação como marcador de anemia materna e outras doenças.<sup>TONGSONG 1999</sup> Uma dificuldade para o estudo da espessura placentária é que apenas um estudo calculou o fator de conversão necessário para correlacionar as aferições ultrassonográfica e anatomopatológica visto que o colapso do espaço interviloso após o parto reduz muito esta dimensão (*in vivo*, a espessura é 37% maior).<sup>HELLMANN 19XX</sup> Embora há muito incluída no exame anátomo-patológico rotineiro, a espessura só recentemente tem sido valorizada<sup>SALAFIA et al 2005, 2006 e 2008</sup> e raramente é avaliada, como ocorre para as demais dimensões placentárias.

### 1.5.3- CRESCIMENTO LATERAL DA PLACENTA

Por crescimento lateral entende-se o aumento da área do disco placentário ao longo da gestação.<sup>SALAFIA 2006</sup>. Ele se dá por invasão de veias decíduais na periferia da placenta<sup>NAEYE 1992, CRAVEN et al 2000</sup> e ocorre predominantemente durante o I e II trimestres, refletindo, portanto, o ambiente intrauterino durante este período.<sup>BOYD & HAMILTON 1970, BAPTISTE-ROBERTS 2008</sup> <sup>SALAFIA et al, 2006</sup> Especificamente, o crescimento lateral reflete:

1. O tamanho e estrutura dos vasos alantocoriais, de grande calibre, grande capacitância e baixa resistência, que transportam grande volume de sangue fetal do e para o leito capilar vilositário;
2. A área endometrial coberta pela placenta<sup>Craven CM 2000</sup> e, portanto, o número de arteríolas espiraladas supridoras de sangue materno à placenta e ao feto.<sup>SALAFFIA et al 2006</sup> Constitui, portanto, marcador de adequação da linha de suprimento materno ao concepto.<sup>GRUENWALD 1975 e WIGGLESWORTH 1996</sup> Ademais, como a captura e a conversão das arteríolas espiraladas são uma realização do trofoblasto intermediário, reflete também a capacidade adaptativa da placenta ao ambiente uterino.



A área guarda relação com a forma placentária e o sítio de inserção do cordão umbilical, e tem sido predominantemente aferida pelos diâmetros maior e menor da placenta.

**Forma placentária.** Relativamente pouca atenção foi dada à área placentária e, quando o foi, permaneceu subentendido que poderia ser avaliada pelos dois maiores diâmetros ortogonais e a área geométrica calculada pela forma da elipse, razão pela qual foram incorporados no exame rotineiro dos anexos fetais.<sup>BENIRSCHKE 1961</sup>

Teoricamente, a forma placentária deveria ser arredondada, com o cordão umbilical inserido no centro (Figura 15). Entretanto, são comuns muitas variações, algumas assemelhadas a figuras geométricas (triangular, quadrangular, cordiforme, riniforme, etc), outras determinadas pela formação de mais de uma massa placentária (bi, tri e multilobada, lobos acessórios e espúrios)<sup>WILKIN 1977</sup> e outras ainda mais irregular e complexa como as formas estrelada regular e estrelada irregular.<sup>SALAFIA 20XX</sup> Benirschke<sup>2006</sup> denomina as formas aberrantes de anomalias do *outline*, que se poderia traduzir por anomalias do contorno do disco placentário. Um sumário pictórico destas anomalias modificado de Wilkin<sup>1977</sup> está reproduzido na Figura 14 e a relação entre forma e sítio de implantação do cordão umbilical na Figura 15.

O determinismo da forma placentária é pouco conhecido, mas admite-se que seja influenciada por variações regionais do suporte vascular materno: a placenta cresce (“migra”) para locais mais vascularizados ou sofre atrofia nos menos vascularizados.<sup>BENIRSCHKE 2006, SALAFIA 2010</sup> Estas anomalias também se associam com a eficiência funcional da placenta e com distúrbios de crescimento fetal.<sup>2SALAFIA 2005, 2007, 2008, YAMPOLSKY 2009, KAJANTIE 2010</sup>

Não levar em conta as variações da forma ao aferir a área placentária pelos diâmetros acarreta considerável erro. Merçon-de-Vargas, em estudo ainda não publicado de 67 placentas com forma geral ovalada/arredonda e com contornos regulares ou irregulares (mas sem as clássicas aberrações da forma descritas por Wilkin<sup>1977</sup> comparou a discrepância entre a área geométrica com a área calculada por planimetria, encontrando que a área geométrica apresenta um viés de superestimação com erro variando de -6,2% a +31,8%, mediana 6,8%, quartil 1 2,7% e quartil 3 11,0%. Estes resultados discrepam do relatado por Blickstein e Ron<sup>1995</sup> que encontraram boa estimativa da área calculada

pelo diâmetro médio aritmético, embora tenham limitado a análise a casos do termo e sem doenças clínicas e não mencionam a forma da placenta.

Como se vê, a variação da forma impossibilita o cálculo da área geométrica, sendo necessário o emprego da planimetria, manual ou através de programas de análise de imagens, método eficiente, em termos de acurácia e custo expresso pelo tempo de aferição<sup>WEIBEL 1980, GUNDERSEN 1977 e 1988, HOWARD & REED 2005</sup> Como demanda trabalho adicional, não tem sido incorporada ao exame rotineiro e são raros os estudos sobre que a empregam (Tabela 1).

A área é menos variável (coeficiente de variação no termo entre 18 e 21%) que o peso placentário (coeficiente de variação de 18%) e não é afetada pela fixação.<sup>BAPTISTE-ROBERTS 2008</sup>

Os estudos anatomopatológicos e ultrassonográficos sobre os diâmetros e a área placentários estão resumidos na Tabela 1. Como se pode ver, os objetivos, casuística, escopo da IG e métodos de aferição e análise são muito variáveis. A maioria limitou-se a comparar casos (várias doenças) e controles, expressando a dimensão como ela média e desvio padrão. Poucos pretenderam elaborar RC,<sup>BOYD & HAMILTON 1970, WOODS 1978, CHUNG 1974</sup> nenhum analisou a normalidade para a RC e nenhum estudou a área em óbitos perinatais, como fizeram Hutcheon e colaboradores<sup>2012</sup> e Hasegawa<sup>2011</sup> para o peso placentário.

Merece registro que, apesar da variada metodologia empregada, a média da área placentária no termo variou entre XXX e XXX cm<sup>2</sup> (Tabela 1), com discrepância média entre as aferições geométrica e planimétrica de XXXcm<sup>2</sup> (XXX%).

Apenas alguns diretamente relacionados ao tema do presente estudo serão discutidos.

Adair e Thelander,<sup>1925</sup> estudaram 392 placentas, das quais 370 no termo, descrevendo minuciosamente as dimensões placentárias (área por planimetria) e sua relação com o paridade, sexo e peso fetal. O mais chamativo neste artigo é o seu caráter minucioso e a criativa e didática análise e apresentação dos dados. Concluída a sua leitura, uma e outra vez, continuamos com a impressão que extraímos tudo dele.

Woods<sup>1978</sup>, estudaram 1801 placentas mulheres negras primigestas sul-africanas, sem especificação da seleção da amostra, entre 32 e 41spm, estimada por exame físico neonatal (Dubowitz), com o objetivo de elaborar RC. O aspecto mais notável deste estudo, único neste aspecto, foi a descrição de várias dimensões nos mesmos casos: peso fetal, peso placentário, CPF, diâmetro médio, área (planimetria) e espessura. Os resultados foram expressos como média e desvio padrão por classes de IG e sexo fetal; a área variou de  $244 \pm 36\text{cm}^2$  na IG 32spm até  $262 \pm 50\text{cm}^2$  na IG 41spm.

Chung e Park 1974, estudaram 372 placentas de mulheres coreanas, sem menção dos critérios de seleção da amostra e da estimação da IG, das quais 340 eram do termo, com objetivos de elaborar RC para peso, área e espessura placentários. Os resultados foram expressos apenas como media (sem desvio padrão) por IG e sexo. A área geométrica média no termo foi  $276\text{cm}^2$ .

Merçon-de-Vargas, estudou 962 placentas de um corte transversal do HUCAM, em Vitória, ES (1982), das quais 768 dispunham de IG por DUM concordante com o exame físico neonatal (Capurro), com o objetivo de elaborar *gamut* das lesões placentárias. Os resultados foram apresentados como média e desvio padrão por IG e frequência de PIG e GIG de 6,9% e 9,1%, respectivamente. MERÇON DE VARGAS 1992

Rashmi<sup>2012</sup>, em Bangalore, India, estudou 500 gestantes indianas normais, com DUM conhecida, encontrando que o diâmetro placentário aferido ultrassonograficamente entre 32 e 40spm é melhor estimador da IG que a DUM. O diâmetro médio no termo foi de  $217 \pm 19\text{cm}^2$  (coeficiente de variação de apenas 8,8%). Dois aspectos notáveis deste estudo, uma tese, merecem registro: foi o único a aferir ultrassonograficamente o diâmetro no III trimestre e o banco de dados foi disponibilizado!

Em uma série de publicações, Salafia e colaboradores<sup>1997, 1998, 2005, 2006, 2007, 2008 e 2009</sup> demonstraram que a área placentária é melhor determinante do crescimento fetal do que o peso placentário, demonstração esta que parece ter arrefecido até mesmo as duras críticas de Fox<sup>1978</sup> à importância da aferição das dimensões placentárias no exame rotineiro dos anexos fetais. Um dos estudos encontrou que 36,6% do determinismo do peso fetal se deve ao peso placentário e 10,0% adicionais à área placentária. SALAFIA 20XX  
Como grande parte do peso é determinado pela área, isto significa que a área é um maior

determinante do peso fetal que o peso placentário.<sup>SALAFIA et AL 2006</sup> Merece destaque nos trabalhos de Salafia e colaboradores a apresentação de um arrazoado biologicamente plausível, explicativo do crescimento placentário e da importância patogenética e fisiopatológica das suas variações quantitativas no determinismo do crescimento fetal e placentário.

Várias publicações de Barker e colaboradores e de outros estudiosos da hipótese DOaHD têm analisado coortes de milhares de nascimentos na vida adulta e correlacionado peso fetal, peso e diâmetros placentários com várias doenças da vida adulta. As associações encontradas com as dimensões placentárias são complexas, mas, têm se confirmado as seguintes associações:

- peso e áreas reduzidas nos filhos de mães de baixo nível socioeconômico com hipertensão arterial;<sup>BARKER 2009</sup>
- placentas ovais com hipertensão arterial e altura materna, indicando que o diâmetro menor é melhor sensor nutricional que o maior diâmetro.

Embora sejam estudos de peso placentário, três estudos merecem menção como paradigma de estudo adequado das anormalidades do crescimento placentário no determinismo de DRR.

Hutcheon e colaboradores<sup>2012</sup> estudaram 87.600 placentas de gestações únicas (Canadá, entre 1978 e 2007) com o objetivo de analisar a relação entre z/IG e a mortalidade fetal e neonatal ou morbidade neonatais grave (índice de Apgar <7 no 5º minuto, convulsões e morbidade respiratória). A IG foi estimada por DUM e/ou US e a placenta pesada na sala de parto, junto com o cordão umbilical e as membranas fetais. Controlando para o peso fetal e o sexo, encontrou uma distribuição em “U”, com z/IG <1,28 associado com OR de 2,0 (CI 95% 1,4 a 2,6) e z/IG >+1,28 com OR 1,4 (IC 95% 1,12 a 1,7) para MPN. Sua conclusão é que o peso placentário para a IG é um fator de risco independente do peso fetal para MPN.

Haavaldsen e colaboradores publicaram em 2013 uma análise de 534892 pesos placentários em nascidos vivos na Noruega, entre 1999 e 2008. A IG foi estimada por DUM e/ou US e a placenta pesada na sala de parto, junto com o cordão umbilical e as membranas fetais. Controlando para o peso fetal e o sexo, encontram resultados muito

semelhantes aos de Hutcheon: distribuição em “U” do z/IG e com z/IG <-1,28 associado com OR de 1,76 (95% IC 1,50 a 2,06) e z/IG >+1,28 OR de 1.18 (95% IC 0,99 a 1,41) para óbito fetal..

Hasegawa e colaboradores, no Japão, estudaram amostra de corte transversal de 3434 placentas entre 160 e 291 dpm, com a finalidade de elaborar RC para o peso placentário e a RFP e identificar associações com doenças maternas, restrição de crescimento fetal e morbidade perinatal, Os resultados estão apresentados como equações (RC), ocorrência e OR.

As condições e doenças perinatais associadas com anormalidades da área placentária estão apresentadas no Anexos 18 e 19.

## **1.6- CRESCIMENTO PLACENTÁRIO E DRR**

Do que se discutiu nas seções anteriores depreende-se que: (1)a estrutura e a função placentárias determinam a trajetória de crescimento do feto e que o crescimento placentário anormal está associado a variados DRR e a doenças na vida adulta; (2)medidas multidimensionais do crescimento placentário podem prover compreensão adicional para o entendimento sobre as variações do ambiente uterino, o momento em ocorreram e uma explicação para o DRR. Constituiriam, portanto, evidências da atuação de agressões e das capacidades adaptativa e funcional da placenta e do feto.

Ora, o crescimento é um processo biológico e suas anormalidades constituem variações quantitativas para mais ou para menos em relação à distribuição da RC, bastando para caracterizá-lo situar a dimensão do caso em estudo nessa distribuição. Duas dificuldades explicam a escassez de estudos adequados sobre o crescimento placentário: a determinação da IG e a escolha da RC. A solução desses dois problemas é condição *sine qua non* para o estudo do crescimento normal e anormal.

Com a introdução e a disseminação da ultrassonografia obstétrica, o problema de determinar a IG encontrou uma fácil solução tecnológica e parece resolvido, <sup>GARDOSI et al 1998,1999; KALISH et al 2009</sup> se este recurso for aplicado para estimar a IG no I trimestre da

gestação. Persiste, no entanto, como é regra para todas as soluções tecnológicas, o difícil problema de disponibilizar esse recurso para todas as gestantes.

Se para a anatomia patológica, a patogênese e a fisiopatologia já se delineiam conhecimentos básicos operacionalizáveis em variáveis a ser incorporados ao exame placentário, o mesmo não se pode dizer da etiologia e do significado clínico. Pode ser que isso se deva à dificuldade de operacionalizar a aferição da área como etapa do exame placentário rotineiro e, por consequência, à dificuldade de correlacioná-la com variáveis da rede de causas, aos distúrbios do crescimento e ao DRR.

Quanto ao valor diagnóstico clínico, vários estudos recentes procuram incorporar as dimensões placentárias aferidas precocemente no pré-natal ao esforço para identificar gestações de risco para doenças e MPN, como já mencionado.

Quanto à hipótese de Barker, basta recordar que o requisito fundamental para confirmá-la empiricamente e implementar intervenção nela baseada depende de se dispor, décadas após o nascimento, das dimensões fetais e placentárias.

Muito há, portanto, por conhecer quanto aos distúrbios do crescimento placentário, seus determinantes e suas relações com o crescimento fetal e com DRR. Na verdade, causa estranheza a escassez de estudos sobre o tema porque os anexos fetais são os espécimes mais disponíveis, porque há conhecimento e tecnologia para seu estudo e por causa da sua importância.

## **1.6- EXAME DOS ANEXOS FETAIS**

Os anexos fetais, essenciais à vida intrauterina, são eliminados na terminação e, portanto e estão sempre disponíveis para exame, sem o ônus de procedimentos invasivos. Se corretamente analisada e interpretada, sua morfologia pode revelar, como um diário, os eventos da vida intrauterina<sup>FOX 1978</sup> e explicar o DRR, de modo que os anexos fetais constituem o espécime e seu exame é condição *sine qua non* do estudo da reprodução.

Se é assim, por que o seu exame não é feito em todos os casos? É quase uma constante típica dos placentólogos a apologia do exame da placenta, exemplificada pelo título de

um artigo da Salafia: *Why all placentas must be examined in 1990's?*<sup>1990</sup> Isso contrasta com a das demais especialidades. Não se vê, por exemplo, nenhum dermatologista justificando o exame de todo segmento de pele biopsiado ou ressecado. Há várias razões para esta situação, minuciosamente descritas na tese do Orientador deste estudo<sup>MERÇON DE VARGAS 1992</sup> e resumidas em recente editorial do *Jornal Brasileiro de Patologia*,<sup>MERÇON DE VARGAS 2013</sup> que não serão reproduzidas aqui. Basta reafirmar que nada justifica deixar de incluir os benefícios deste exame do cuidado que dispensamos aos nossos pacientes.

Exceto pelo exame na sala de parto pelo obstetra ou parteira, em geral técnica e substantivamente inadequado, os anexos fetais não são examinados sistematicamente por patologistas em quase nenhum lugar do mundo. Salvo algumas exceções, este exame só é feito onde e quando há obstetras, pediatras e patologistas (frequentemente associados com não médicos) engajados em pesquisa, indicando que a placenta é um bom objeto para teses e publicações, mas não um espécime cujo exame pode contribuir para o cuidado do paciente. Uma situação que exemplifica a angustiante admoestação da epígrafe de um livro: *“Dedicado à compreensão que o objetivo da Medicina é o cuidado do doente e não a carreira do médico”*.

No Brasil a situação é semelhante, embora alguns grandes hospitais públicos (Hospital das Clínicas da USP-São Paulo, Hospital Regional da Asa Norte em Brasília, Hospital Universitário Antonio Pedro da UFF e Instituto Fernandes Figueira da FIOCRUZ). tenham tradição de examinar os anexos fetais de todos os partos.

Na Maternidade do HUCAM/UFES, os espécimes de abortos e os óbitos perinatais (desde 1978) e os anexos fetais de todas as terminações (desde 1982) ocorridas na maternidade do HUCAM, independentemente da IG, são encaminhados para exame anatomopatológico, acompanhados pelas correspondentes requisições do obstetra que assistiu à terminação. Na maternidade, os anexos fetais são acondicionados em sacola plástica, sem formaldeído, identificada com o nome da paciente e a data da terminação escrita em etiqueta adesiva e colada na face externa da sacola. Esta sacola é fechada com nó ou com fita adesiva e conservada em geladeira a 4°C, até o momento do transporte para o laboratório (Figura 5).

No SAP/HUCAM, até janeiro de 2010, os casos eram classificados quanto aos problemas clínicos descritos na requisição, e aqueles com indicação clínica<sup>MERÇON DE VARGAS 1992, LANGSTON et al 1997</sup> imediatamente registrados e fixados em formaldeído a 4% (formol a 10%). Os demais eram conservados sob refrigeração por uma semana e então, se não houvesse morte perinatal ou se não fosse solicitado exame pelo neonatologista, eram descartados. Desde janeiro de 2011, todos os espécimes passaram a ser registrados e fixados em formaldeído. Entre 2008 e 2013, cerca de 1.100 anexos fetais/ano foram enviados ao SP/HUCAM. Nem todos os casos são completamente estudados, (microscopia) devido à carência de recursos humanos e materiais. Os que o foram são casos de maior interesse clínico (sessões clínico-patológicas), demandados pela família (consultas de aconselhamento reprodutivo) ou pelo neonatologista, ou casos incluídos em estudos específicos.

Esta rotina foi implantada pelo Orientador, quando ainda estudante de graduação em Medicina e garantiu, ao longo dos últimos 36 anos, a coleção de um grande acervo, que este estudo emprega.

## **1.8- JUSTIFICATIVA**

O presente estudo justifica-se pelas seguintes razões:

1. As dimensões placentárias são marcadores do suprimento materno e/ou placentário, refletem o ambiente intrauterino e seus distúrbios são possíveis determinantes de DRR;
2. Até recentemente, a maioria dos estudos enfocaram as associações entre os fatores da rede de causas e o crescimento fetal ao nascer, sendo este o mais tardiamente afetado; evidências recentes indicam que as anormalidades da área placentária precedem e podem predizer RCF e DRR;
3. Se assim for, anormalidades da área placentária em casos de óbito perinatal constituiriam confirmação empírica de seu valor marcador de DRR, cujo conhecimento pode ser operacionalizado para orientar a intervenção médica preventiva e terapêutica durante a gestação e no período perinatal;



4. O presente estudo insere-se em amplo programa de estudos sobre o uso da biometria fetal e anexial na avaliação dos problemas perinatais e dá continuidade a estudo anterior, desenvolvido como Monografia de Residência Médica em Patologia pelo Dr Robson Dettmann Jarske, já concluído (2010), mas não publicado devido à pequena casuística (n=79);
5. Emprega procedimentos rotineiros e plenamente funcionais, incluindo instrumento (tecnologia) para determinar a IG, aferir e avaliar a área placentária (Anexo 20);
6. Fez parte das atribuições da Mestranda, como médica residente, examinar anexos fetais, sobretudo nos casos de óbito perinatal, incluindo vários da presente série.

## 2- OBJETIVOS

O objetivo deste estudo é descrever a distribuição da área placentária e a ocorrência de suas anormalidades (área pequena ou grande) em casos de morte perinatal, segundo:

- a. o nível sócio-econômico da gestante;
- b. o ambiente (intrauterino ou pós-natal) em que ocorreu a morte;
- c. o momento cronológico (idade gestacional) em que ocorreu a morte.

## 3- ESTUDO, PACIENTES E MÉTODOS

### 3.1- DELINEAMENTO DO ESTUDO

**Contexto.** O tema deste estudo insere-se em linha de pesquisa sobre o emprego da biometria fetal e anexial no estudo dos problemas perinatais e dá continuidade a estudos anteriores.<sup>MERÇON-DE-VARGAS 1992</sup> Inserido neste contexto, o presente estudo emprega instrumentos (tecnologia), textos e construtos de estudos anteriores, inclusive do estudo realizado pelo Orientador em 1997, junto ao CLAP/OPAS/OMS.

**Problema.** Não se conhece a distribuição da área placentária nem a ocorrência de suas anormalidades em casos de óbito perinatal, conhecimento este necessário para determinar se o tamanho da placenta é um marcador/determinante de DRR.

**Tipo de estudo.** Estudo descritivo e comparativo de relação de causa e efeito.<sup>FEINSTEIN AR 1985</sup>

**Variáveis do estudo.** As variáveis do estudo são dados demográficos maternos, obstétricos, neonatais e anátomo-patológicos, retrospectivamente extraídos de documentos institucionais.

**Sujeitos e objetos do estudo.** Os sujeitos do estudo são os pais, na peculiaríssima situação que é a morte perinatal e os objetos do estudo são o cadáver do feto/neonato e os anexos fetais encaminhados para autópsia clínica, em contexto de procedimento médico assistencial rotineiro.

**Procedência dos casos.** Os casos estudados são de nascimentos ocorridos em maternidades de vários hospitais do Estado do Espírito Santo, predominantemente da microrregião de Vitória.

**Local do estudo.** Este estudo foi realizado no Serviço de Anatomia Patológica do HUCAM/UFES.

**Período.** Este estudo foi realizado entre setembro de 2011 e fevereiro de 2015, com casos examinados entre janeiro de 2004 e fevereiro de 2014.

**Recursos.** Os recursos humanos e materiais empregados foram aqueles disponíveis nas instituições para assistência médica rotineira e os procedimentos do estudo não implicaram aumento de consumo. Recursos específicos para o estudo foram custeados pela Mestranda e pelo Orientador. Nenhum financiamento externo foi buscado.

**Implicações éticas.** Os dados empregados neste estudo foram obtidos em procedimentos de assistência médica rotineira e não implicaram em intervenção ou risco adicional para as gestantes ou seus filhos. O acesso aos prontuários foi autorizado pela Direção do HUCAM e pela Gerência do Laboratório PAT-AP e os dados foram extraídos retrospectivamente. A privacidade e a confidencialidade foram asseguradas pela anonimidade da identificação dos casos nos arquivos de uso. O projeto do estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa CEP/HUCAM/UFES, sem necessidade de obtenção de termo de consentimento (Parecer 257.385, Anexo 1).

## **3.2- PACIENTES E ESPÉCIMES**

### **3.2.1- PROCEDÊNCIA DOS CASOS**

Os casos estudados são de óbitos perinatais ocorridos em vários hospitais do Estado do Espírito Santo, dos quais os fetos/neonatos e seus respectivos anexos fetais foram encaminhados para exame em dois laboratórios de Patologia de Vitória, ES: o Serviço de Anatomia Patológica do HUCAM (SAP/HUCAM) e o Laboratório PAT - Anatomia Patológica (PAT AP).

#### **3.2.1.1 - Casos do SAP/HUCAM.**

O HUCAM é um hospital público terciário, referência regional de alto risco obstétrico para pacientes do SUS, com cerca de 250 leitos (29 de obstetrícia e 24 de UTIN), no qual

ocorrem cerca de 1500 partos anuais. No SAP/HUCAM são examinados, exclusivamente, os anexos fetais de parturientes atendidas na Maternidade do HUCAM.

Desde 1978, rotineiramente, os espécimes de produtos da concepção de todas as terminações, independentemente da IG, são encaminhados para exame anatomopatológico no SAP-HUCAM, acompanhados pelas respectivas requisições preenchidas pelos médicos assistentes (Figura 4). Estes espécimes incluem tecidos maternos (útero e espécimes de curetagens), anexos fetais, embriões, fetos e neonatos provenientes de abortos, terminações normais e óbitos perinatais. Os anexos fetais são acondicionados em sacola plástica, sem formaldeído, identificada com o nome da mãe e a data da terminação escrita em etiqueta adesiva e colada na face externa da sacola. Esta sacola é fechada com nó ou com fita adesiva e conservada em geladeira a 4º C até o momento do transporte para o SAP/HUCAM (Figura 5).

No SAP/HUCAM, até 2010, os casos eram classificados quanto aos problemas clínicos descritos na requisição e aqueles com indicação para exame anátomo-patológico eram registrados e fixados em formaldeído a 4% (formol a 10%). Os demais eram conservados sob refrigeração por uma semana e então, se não houvesse morte perinatal ou não fosse solicitado exame pelo neonatologista, eram descartados. Desde janeiro de 2011, todos os casos passaram a ser registrados e conservados em formaldeído, mas, devido à escassez de recursos humanos e materiais, apenas os casos com indicação clínica são processados e examinados microscopicamente.

#### **3.2.1.2 - Casos do PAT-AP**

O PAT-AP é um laboratório privado com sede em Vitória, ES, que realiza exames para vários hospitais do Estado do Espírito Santo, em sua maioria da microrregião de Vitória. Tais exames são frequentemente constituídos por espécimes de pacientes das classes média e alta, usuários de planos de saúde privados.

Os anexos fetais são recebidos acondicionados em sacola plástica, com formaldeído, identificada com o nome da mãe e a data da terminação escrita em etiqueta adesiva e colada na face externa da sacola.

Os casos são encaminhados tanto para exame rotineiro de gestações sem intercorrências (alguns obstetras encaminham os anexos fetais de todas as terminações) quanto de gestações com alguma intercorrência médica, complicação gestacional ou desfecho reprodutivo ruim. Todos os exames são realizados pelo mesmo patologista (PRMV) e em todos é emitido um laudo macro e microscópico.

### 3.2.2- SELEÇÃO DOS CASOS

Nas duas instituições, dentre 1833 autópsias embrio-fetais e perinatais (fetos de quaisquer IG e peso ao nascer) realizadas entre janeiro de 2004 (quando se introduziu a aferição planimétrica da área placentária) e fevereiro de 2014 foram excluídos:

1. 216 gestações múltiplas, devido à complexidade inerente à presença de dois conjuntos de anexos fetais, especificamente porque nem sempre há informação clínica disponível ou é possível identificar morfologicamente os anexos fetais correspondentes a cada feto;
2. 1218 casos sem idade gestacional à terminação confirmada por US;
3. 87 casos com idade gestacional à terminação confirmada por US mas menor que 154 dpm (22,0 spm) ou menos de 150 gramas de peso fetal ao nascer;
4. 54 casos, compreendendo:
  - casos de autópsia em que os anexos fetais não foram recebidos;
  - casos ainda não examinados: o feto e os anexos fetais foram recebidos mas o exame ainda não foi concluído por razões operacionais;
  - casos sem o *tracing* da placenta: os anexos fetais foram recebidos e examinados mas o *tracing* da placenta não foi feito por alterações artefatuais (placenta fragmentada) ou por esquecimento;

- casos em que houve extravio de documentos: os anexos fetais e/ou o feto foram recebidos e examinados e o *tracing* da placenta foi feito, mas não foi possível localizar os documentos do caso no prontuário anátomo-patológico;

Com estas exclusões, definiu-se uma casuística final de 258 casos (14,1% dos casos elegíveis para o estudo), constituídos por óbitos perinatais de gestações únicas, com IG de 154dpm (22,0 spm) ou mais, peso fetal ao nascer de 150 gramas ou mais e com aferição da área placentária por planimetria, isto é, com os dados necessários para o estudo. O processo de seleção dos casos está explicitado no Grafico 1.

### **3.3- MÉTODOS**

#### **3.3.1- AUTÓPSIA PERINATAL E EXAME DOS ANEXOS FETAIS**

Os procedimentos e protocolos anatomopatológicos foram padronizados pelo Orientador em 1978 (HUCAM) e 1981 (PAT-AP) e são semelhantes em ambos os laboratórios. Estes procedimentos estão minuciosamente descritos em textos anteriores,<sup>MERÇON-DE-VARGAS 1992, BATISTUTA-NOVAES 2003</sup> razão pela qual apenas os referentes à aferição da área placentária serão aqui descritos. Os achados foram registrados no protocolo de exame dos anexos fetais (Anexo A 2.6).

As autópsias foram realizadas por médicos residentes ou internos sob supervisão direta de médicos patologistas (casos do SAP-HUCAM) ou pelo Orientador (casos do PAT-AP). Para o presente estudo, apenas os dados sobre o hábito (características gerais), biometria física fetal e anexial e diagnóstico final foram extraídos dos protocolos.

Os anexos fetais foram examinados após fixação em formaldeído a 4% (formol a 10%) em duas etapas. Na primeira, realizada por Orientandos, pella Mestranda ou pelo Orientador (SAP-HUCAM) ou pelo Orientador (PAT-AP), foi feita a aferição das dimensões, o *tracing* da placenta e a amostragem padrão para microscopia. Na segunda etapa, os achados foram conferidos com o Orientador e foi feita a amostragem da placa basal e das lesões.

### 3.3.2- AFERIÇÃO DA ÁREA PLACENTÁRIA

Em todos os casos exame macroscópico incluiu a aferição do peso dos anexos fetais em conjunto, peso e comprimento do cordão umbilical, peso das membranas fetais extraplacentárias, peso e área da placenta (Figura 7). Para a pesagem, empregou-se, no HUCAM, balança digital marca Filizolla, modelo MF-6, com resolução de 1,0 grama e capacidades mínima de 1,0 grama e máxima de 6,0 quilos e, no PAT-AP, balança digital marca Filizolla, modelo BP-3, com resolução de 1,0 grama e capacidades mínima de 20,0 gramas e máxima de 3,0 quilos. Todas estas dimensões foram aferidas em todos os casos, mas apenas a área foi analisada no presente estudo.

O método usualmente empregado para estimar a área placentária é o geométrico, através da aferição com régua sobreposta à face fetal, dos dois maiores diâmetros ortogonais (diâmetros de Feret). A partir destes diâmetros calcula-se a área pela fórmula da área da elipse:  $((\pi.D.d)/4)$ , pressupondo-se que a elipse represente a forma placentária. Como muitas placentas não são circulares nem elipsiformes, (Anexos I 3 e I 5), este pressuposto acarreta erro,<sup>SALAFIA 2010</sup> e a aferição dos diâmetros com régua na macroscopia foi descontinuada. Por isso, introduziu-se o método planimétrico para a estimação da área placentária, através da confecção do *tracing* para registro tanto da forma como para o cálculo da área placentária. Assim, no período do estudo, a área placentária foi aferida por planimetria em todos os casos.

#### 3.3.2.1- *Tracing* da placenta

Na primeira etapa do exame, os anexos fetais foram dissecados, seccionando-se o cordão umbilical junto à sua implantação na placenta e as membranas na borda placentária (Figura 6). Em seguida, a placenta foi disposta sobre a bancada de exame com a face fetal voltada para cima e foi feito o *tracing* (Figura 9).

O *tracing* é a delimitação de uma área de interesse, delineada de forma manual, tradicionalmente empregado para aferição da área de feridas cutâneas<sup>MAJESKE et al 1992</sup> GETHIN et al 2006, BOHANNON 1983 e placenta.<sup>YOUNOSZAI e HAWORTH 1969</sup> Para a feitura do *tracing*, uma folha plástica transparente, obtida de chapa de Rx da qual se retirou a emulsão de prata



com hipoclorito de sódio, foi sobreposta à face fetal da placenta e foram copiados os marcos anatômicos de interesse com caneta marca Pilot 1.0mm, com tinta acrílica insolúvel em água e solúvel em etanol. Uma apresentação pictórica deste procedimento encontra-se as Figuras 9 e 10. Neste *tracing* registraram-se:

- o contorno da placenta;
- o contorno da placa corial, se distinto do contorno da placenta, como ocorre nas placentas extra-coriais;
- o sítio de implantação do cordão umbilical;
- o sítio do pólo inferior da placenta, isto é, o ponto da borda placentária mais próximo da borda de rotura das MEP, se identificado;
- eventuais lesões visíveis nas faces fetal e materna da placenta.

Concluído o *tracing*, a folha plástica foi colocada em bandeja com hipoclorito de sódio a 1% por 15 minutos, para desinfecção, lavada em água e seca com pano de algodão. Em seguida, o *tracing* foi copiado manualmente (ou fotocopiado) em folha de papel branco, tamanho carta, usando-se a margem interna do traço original do *tracing* como o limite da placenta (Figura 10).

### 3.3.2.2- Aferição planimétrica da área placentária

A planimetria por contagem de pontos foi feita na cópia em papel do *tracing* (Anexos I 19, I 20 e I 21), empregando graticula integral com quatro densidades de pontos por área (a/p): um ponto por 1cm<sup>2</sup>, um ponto por 4cm<sup>2</sup> e um ponto por 16cm<sup>2</sup>,<sup>WEIBEL1979</sup> obedecendo-se rigorosamente às regras do método, especialmente quanto à disposição aleatória da graticula sobre o *tracing* e à “*unbiased counting rule*” (Figuras 11 a 13).<sup>GUNDERSEN et al 1988a, 1988b, HOWARD & REED, 2005</sup> Segundo esta regra fundamental da *new stereology*, um ponto é contado se o ângulo superior direito da figura que define o ponto “L” ou “+” (Figura 12) se situa sobre área do achado de interesse.<sup>GUNDERSEN 1988</sup>

Não foram contados os pontos sobre a linha delimitadora da área de interesse porque esta linha, por definição, situa-se fora desta área. Foram contados os pontos sobre a placenta e, se presente, sobre a área extra-corial e demais lesões (Anexo I 20). Para o

presente estudo, foi empregada a área de toda a placenta, incluindo, se presente, a área da porção extra-corial.

As contagens foram feitas por Orientandos do GEPR, pela Mestranda ou pelo Orientador, digitando-se cada contagem nas planilhas IGQUIEMA (Anexo 20) ou QUANTIMETRIA, especialmente elaboradas para registro, cálculos e avaliação biométrica. As variáveis número de contagens, total de pontos contados, área placentária em centímetros quadrados e coeficiente de erro da contagem <sup>GUNDERSEN et al 1988a, 1988b, HOWARD & REED, 2005</sup> foram calculadas imediatamente após cada contagem. Seguindo as recomendações, adotaram-se os seguintes critérios de adequação da planimetria: (1) mínimo de 5 contagens por caso e (2) mínimo de 80 pontos contados por caso e (3) coeficiente de erro da contagem de pontos menor que 3,0% (inferior aos 10% recomendados). <sup>GUNDERSEN et al 1988a, 1988b, HOWARD & REED 2005</sup> Estrita observância destas regras foi seguida em todos os casos, continuando as contagens até perfeito atendimento dos três critérios.

As contagens e os valores calculados (área, coeficiente de erro, etc) foram copiados como valores na planilha LKA\_MPM\_TM, agregando-se cada caso aos anteriormente aferidos.

### **3.3.3- FONTES, EXTRAÇÃO E PROCESSAMENTO DOS DADOS**

Este estudo emprega informações geradas em procedimentos clínicos e anátomo-patológicos realizados em contexto de assistência médica rotineira e extraídas retrospectivamente das seguintes fontes:

1. Requisição obstétrica de exame de placenta;
2. Requisição neonatal de exame de placenta;
3. Requisição de necropsia (HUCAM);
4. Requisição escrita e informações fornecidas pessoalmente por médicos neonatologistas (HUCAM e PAT-AP);
5. Registro de procedimento médico no PAT-AP, contendo autorização assinada pela paciente ou familiares para realizar os exames, contendo dados demográficos e outras informações fornecidas pela parturiente ou familiares;

6. Registros do Berçário e da UTIN do HUCAM;
7. Cópias de documentos médicos clínicos (sumário de alta neonatal, prescrições, cartão da gestante, etc) e de exames complementares (ultrassonografia, hemograma, etc.) e anotações pelo patologista, fornecidos pelos pacientes, familiares e médicos assistentes;
8. Protocolo anatomopatológico de exame dos anexos fetais (Anexo 11);
9. Laudo anatomopatológico de exame dos anexos fetais;
10. Protocolo anatomopatológico de autópsia perinatal;
11. Laudo anatomopatológico de autópsia perinatal.

Em ambos os laboratórios, requisições, cópias de documentos médicos, protocolos de exames anatomopatológicos, anotações manuscritas e cópias de laudos encontram-se juntados e organizados no prontuário de exame anatomopatológico. As fontes que representam documentos estruturados como formulários de dados estão apresentadas nos Anexos 9 e 10.

**Extração dos dados.** Os dados foram extraídos retrospectivamente das fontes primárias pela Mestranda, Orientandos do GEPR e Orientador, manualmente, caso a caso, e registrados nos formulários de dados.

**Formulários de dados.** Para extração dos dados foram empregados os formulários do GEPR para registro sistemático de dados reprodutivos (Anexos A 2.1, A 2.2 e A 2.5). Estes formulários foram elaborados em 1981, estão em contínuo aprimoramento e foram incorporados na rotina assistencial médica de todo e qualquer procedimento anatomopatológico feito pelo Orientador.

**Digitação e processamento dos dados.** Na digitação, processamento e análise dos dados empregaram-se planilhas integradas em uma pasta do Excel (*Microsoft Office* 2010), elaborada pelo Orientador e em uso desde 2001. Esta pasta compõe-se de 13 planilhas integradas, especialmente formatadas para registro e análise de dados reprodutivos, inclusive cálculo da IG e avaliação de crescimento fetal e anexial. As quatro planilhas empregadas diretamente no presente estudo estão descritas a seguir.

- **ESTIMA\_IG:** uma planilha para entrada e análise de dados reprodutivos (Anexos A 3.7.1 a A 3.7.5), caso a caso, com digitação facilitada por mensagens de orientação,

códigos padronizados e avisos de erro; vários cálculos são realizados automaticamente (IMC, IG, z/IG, etc);

- **ESTIMA\_OBITO**: uma planilha para entrada dos dados necessários para o cálculo da IG ao óbito por critérios clínicos, biométricos (ultrassonográficos e anátomo-patológicos) e pelo tempo de retenção após morte intrauterina estimados pela distribuição e intensidade da autólise, segundo os critérios de Genest<sup>1992a, 1992b, 1992c</sup> (Anexos A 3.7.10, A 3.7.11 e A 3.7.12).
- **BAF\_GRAFICO**: duas planilhas de cálculos e apresentação gráfica da avaliação biométrica intrauterina e ao nascer, sumarizada pelos valores aferidos, escore z/IG, percentil e índice de realização do potencial de crescimento (GPRI)<sup>DETER 1995, 2004</sup>, explicitados tabular e graficamente em três apresentações:
  - **Crescimento fetal intra-útero**, incluindo o peso fetal estimado em cada exame ultrassonográfico e ao nascer, z/IG, percentil e GPRI, apresentados como gráfico de pontos do z/IG (Anexo A 3.7.9) e curva de crescimento (Anexo A 3.7.14) <sup>MONGELLI 2009</sup>;
  - **Tamanho fetal ao nascer**, incluindo peso fetal, comprimento vértice-calcâneo e perímetros cefálico, torácico e abdominal (Anexo A 3.7.9);
  - **Tamanho dos anexos fetais**, incluindo peso placentário, coeficiente placenta-feto, área e espessura média (Anexo A 3.7.9).
- **DADOS**: uma planilha contendo as variáveis digitadas e as calculadas, codificadas para uso como banco de dados, automaticamente vinculadas a partir das planilhas de digitação e análise (Anexo A 3.7.13).

**Consistência dos dados.** A consistência dos dados foi assegurada por várias conferências, realizadas em conjunto por Orientandos do GEPR, Mestranda e Orientador, variável a variável, procedendo-se à correção, quando possível, por meio de nova consulta aos documentos primários. Dados faltantes e não aplicáveis foram explicitados pelas siglas do Excel “N/D” e “N/A”, respectivamente.

**Banco de dados.** Concluída a análise de cada caso, os dados da planilha DADOS pertinente ao presente estudo foram copiados para a planilha LKA\_MPM\_BD (Anexo 20), sem identificadores de pessoa e já estruturada como o banco de dados do estudo.

### 3.4- ANÁLISE SUBSTANTIVA

A análise substantiva (conhecimento médico<sup>FEINSTEIN 1985, 2002</sup>) consistiu no refinamento das variáveis e elaboração dos construtos pertinentes ao tema de acordo com a arquitetura e os objetivos do presente estudo, de modo a orientar a estratégia da análise estatística e a interpretação dos resultados.

#### 3.4.1- CONVERSÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS.

As variáveis demográficas e clínicas, secundárias em relação aos objetivos deste estudo, estão descritas nesta seção. As morfométricas e definidores dos grupos, nas seções 3.4.2 e 3.4.3.

As variáveis primárias foram convertidas e categorizadas em construtos e categorias pertinentes, expressos em escalas intervalar, nominal ou ordinal<sup>FEINSTEIN 1970 e 2002</sup>, empregando-se os critérios recomendados pelo SIP/CLAP/OPAS/OMS e outras fontes. As variáveis empregadas e seus respectivos critérios definidores de categorias estão descritas nos parágrafos seguintes.

**Nível sócio-econômico.** À falta de informações específicas, como variável substitutiva do nível sócio-econômico, foi empregada a procedência institucional do caso, presumindo-se que as gestantes de melhor nível sócio-econômico puderam optar por atendimento através de planos de saúde complementar (casos do PAT-AP) e as gestantes de menor nível sócio-econômico recorreram ao atendimento pelo SUS (casos do HUCAM).

**Idade materna.** Idade materna em anos, como registrada nas fontes primárias (HUCAM) ou informada pela parturiente e familiares ou calculada pela data de nascimento, com preferência para a idade calculada pela data de nascimento, registrada em anos e categorizada em: < 20 anos, 20 a 34 anos e ≥ 35 anos.

**Cor/etnia materna.** Cor/etnia materna como registrada nas fontes primárias (HUCAM) ou informada pela parturiente ou familiares (casos do PAT), com preferência para a

informação médica, registrada como branca, parda, negra e amarela, como na Declaração de Óbito e no SINASC e categorizada como branca e não branca.

**IMC materno.** IMC materno calculado a partir do peso pré-gestacional ou da primeira consulta e da altura, como registrado nas fontes primárias (casos do HUCAM) ou informado pela paciente ou familiares (casos do PAT), com preferência para a informação médica. Esta variável foi categorizada como: magreza (IMC <18,5), normal (IMC ≥18,5 a <25), sobrepeso (IMC ≥25 a <30) e obesidade (IMC ≥30)<sup>WHO 1995</sup>.

**Grau de instrução materno.** O grau de instrução como registrado nas fontes primárias (casos do HUCAM) ou informado pela paciente ou familiares (casos do PAT), categorizada como: em 0 a 8 anos de estudo (I grau, completo ou incompleto), 9 a 11 anos de estudo (II grau, completo ou incompleto) e mais de 11 anos de estudo (III grau).

**Gestações.** Número de gestações prévias (excluída a atual), como registrado nas fontes primárias, com preferência para a fonte obstétrica, categorizada em primigesta (atual 1), 2 ou 3 e mais de 3 gestações prévias.

**Paridade.** Número de partos (excluído o atual) com 22 ou mais spm ou peso fetal igual ou maior que 500 gramas, segundo registrado nas fontes primárias, com preferência para a fonte obstétrica, categorizada em nulípara (atual: primeiro), primípara (atual: segundo), secundípara (atual: terceiro) ou múltípara (atual: quarto ou maior).

**Abortamentos.** Número de perdas reprodutivas prévias antes da IG 22spm ou peso fetal menor que 500 gramas, segundo registrado nas fontes primárias, com preferência para a fonte obstétrica, categorizada como sem ou com aborto prévio (pacientes não nulíparas) e não aplicável (nulíparas).

**Via da terminação.** A via da terminação, se vaginal ou cesariana, como registrada nas fontes primárias (HUCAM) ou informada pela parturiente ou familiares (casos do PAT), com preferência para a informação médica.

**Sexo do feto.** O gênero do feto, se masculino ou feminino, como registrado nas fontes primárias ou informado pela paciente ou familiares (casos do PAT), com preferência para os dados da autópsia.

**Peso fetal ao nascer:** Nos casos de nascimento vivo, foi empregado o peso aferido após o nascimento, como registrado nas fontes primárias, com preferência para os documentos do pediatra. Nos casos de óbito fetal, empregou-se o peso aferido à autópsia. O peso foi classificado de acordo com a OMS<sup>1995</sup> em: baixo peso (<2500g), peso normal (2500 a 3999g) e macrossomia (4000g ou mais).

**Condição ao nascer.** A condição ao nascer, se nativo ou natimorto, como registrado nas fontes primárias ou informado pela paciente ou familiares (casos do PAT), com preferência para a fonte pediátrica. Maceração observada à autópsia foi empregada como critério definidor de morte fetal anteparto.

**Índice de Apgar.** Nos casos de nativos, o escore no primeiro e no quinto minuto de vida, como registrado nas fontes primárias, com preferência para a fonte pediátrica, categorizado como menor que 7 ou maior ou igual a 7.

### 3.4.2- ESTIMAÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DA IDADE GESTACIONAL

Todas as informações disponíveis foram empregadas para o cálculo da melhor IG à terminação (IGT) e ao óbito (IGO), incluindo a DUM informada, a data da fertilização em casos de reprodução assistida, a IG estimada por US, a IG obstétrica SOE, a IG estimada pelo exame físico neonatal e a IG estimada por biometria física fetal ao nascer ou à autópsia. Estas informações foram empregadas para definir a melhor DUM em cada caso, num esforço para obter a melhor estimativa do início da gestação, a partir do qual se calcularia a IG de qualquer evento de interesse.

Os cálculos e a seleção da melhor estimativa foram realizados na seção **Cálculo da IG** da planilha IG\_QUIEMA (Anexo 20), elegendo-se a melhor DUM pelos seguintes critérios hierárquicos inspirados no algoritmo proposto por Blair<sup>2004</sup>:

- IG pela DUM informada;
- IG por biometria fetal ultrassonográfica estimada, em ordem decrescente de preferência, pelos parâmetros:
  - 10mm < CR < 120mm, correspondente a uma IG de 49 a 126dpm;

- $100 < PC < 220\text{mm}$ , correspondendo a uma IG de 98 a 165dpm;
- $26 < BP < 45\text{mm}$ , correspondendo a uma IG de 97 a 136dpm;
- $15 < CF < 45\text{mm}$ , correspondendo a uma IG de 99 a 171dpm.
- IG Obstétrica SOE, considerando que, provavelmente, a IG US ou a IG DUM foram levadas em conta para esta definição, embora os resultados ultrassonográficos não estivessem disponíveis;
- IG pelo exame físico neonatal, nos casos de óbito neonatal;
- IG por biometria física fetal à autópsia, empregando-se as mesmas equações e parâmetros utilizados em ultrassonografia.

Para o presente estudo, a melhor DUM foi definida comparando-se a DUM informada e a DUM calculada pela IG estimada por US realizada antes da IG 154dpm. Empregou-se a DUM informada nos casos com discrepância menor que 7 dias e a DUM calculada por US se a discrepância fosse de 7 ou mais dias.

A partir da melhor estimativa da DUM, calcularam-se:

- **A idade gestacional à terminação (IGT)**, subtraindo a data da terminação da DUM;
- **A idade gestacional ao óbito (IGO)**, diferenciadamente conforme se tratasse de óbito fetal ou pós-natal:
  - **IGO fetal:** subtraindo da DUM a data de óbito conhecida (BCF inaudível), ou inferida por biometria ultrassonográfica ou à autópsia ou pelo tempo de retenção estimado pelos critérios histopatológicos de Genest.<sup>1997</sup>
  - **IGO pós-natal**, somando a duração de vida pós-natal, em dias, à IGT.

Para o presente estudo, empregou-se a IG à terminação (IGT) como definida acima, e não a IG ao óbito (IGO), porque se pretendeu uma IG que representasse a idade da placenta (cuja vida é interrompida na terminação da gestação) e que pudesse ser empregada como variável independente para avaliação do tamanho da placenta à terminação.

A IG foi expressa em dias e em semanas pós-menstruais exatas (decimais), formato necessário para os cálculos matemáticos. Posteriormente, a IG foi categorizada em



classes definidas pelo desenvolvimento e maturação fetais e pelo risco de problemas perinatais, como pretermo (e suas subdivisões: pretermo extremo, muito pretermo e pretermo tardio) ou termo (e suas subdivisões: termo precoce, termo completo e termo tardio) ou postermo. (Anexo 13).

### 3.4.3- AMBIENTE DA MORTE PERINATAL

O entendimento da reprodução humana demanda a caracterização de dois aspectos essenciais: o ambiente e a cronologia. O desenvolvimento fetal transcorre no ambiente materno comumente referido como intrauterino, consistindo o nascimento, essencialmente, na saída deste para o macroambiente. Qualquer evento (nascimento, morte, etc), naturalmente, é um evento em um momento do tempo (data), podendo-se computar uma idade (um intervalo de tempo) contada a partir da concepção (início da vida fetal, idade fetal), do primeiro dia da última menstruação (começo do ciclo gravídico-puerperal, tempo da mãe, idade gestacional) ou do nascimento (idade de vida pós-natal, neonatal e pós-neonatal).

Combinando estes conceitos, caracterizou-se a morte conforme o ambiente em:

1. **Morte fetal:** morte do feto no ambiente materno (intra-útero), antes do nascimento;
2. **Morte neonatal:** morte do feto (neonato) nascido vivo antes de 28 dias de vida pós-natal;
3. **Morte perinatal:** o conjunto dos casos de morte fetal e neonatal.

### 3.4.4- CUSTO DA AFERIÇÃO PLANIMÉTRICA DA AREA PLACENTÁRIA

O custo da aferição planimétrica da área placentária foi estimado pelo tempo expresso em segundos gasto em cada etapa do procedimento de cada placenta: feitura do *tracing*, cópia do *tracing* em papel e contagem dos pontos; não se computou o tempo de digitação dos pontos contados porque foram digitados imediata e diretamente na planilha de cálculos. A soma do tempo gasto em cada etapa foi empregada como custo total do procedimento.

### 3.4.5- CONCORDÂNCIA ENTRE AFERIÇÕES GEOMÉTRICA E PLANIMÉTRICA DA ÁREA PLACENTÁRIA

Visto que a aferição planimétrica da área placentária é feita por contagem de pontos e gera uma dimensão por enumeração, um procedimento sujeito a viés e erros,<sup>HOWARD & REED 2005</sup> a concordância (*agreement*)<sup>FEINSTEIN 2002</sup> entre diferentes aferições foi avaliada em amostra teste de 60 casos aleatoriamente escolhidos dentre a casuística. Três observadores (DPR, EIB e LKA), aferiram a área placentária em dois momentos distintos, resultando em 360 aferições. Os valores destas aferições foram digitados EM planilha específica e foi calculada a concordância (Seção 4.2.2).

### 3.4.6- DISTRIBUIÇÃO DA ÁREA PLACENTÁRIA

A área placentária foi aferida em centímetros quadrados e posteriormente foi convertida em unidades de desvio padrão através do cálculo do escore z para a IG, pela fórmula:

$$\text{Escore z} = \frac{\text{(valor do caso – média do valor de referência)}}{\text{desvio padrão do valor de referência}}$$

A descrição da distribuição da área placentária foi feita no conjunto dos casos (mortes perinatais) e nos grupos definidos conforme o nível socioeconômico (procedência do caso), o ambiente e a cronologia do óbito, discriminadamente para os valores absolutos (cm<sup>2</sup>), o escore z/IG e a classificação da adequação à IG.

Como RC segundo a IG foi empregada a área calculada pelo diâmetro médio publicado por Boyd & Hamilton<sup>1970</sup> como tabulado em Benirschke, Kauffman & Baergen.<sup>2006</sup> Estes valores foram transformados em frações percentuais do valor na IG 40spm e empregados para calcular a equação de regressão da área placentária média fracional percentual para a IG através do **software CurveExpert Professional 2.0**.<sup>HYAMS 2010</sup> Esta equação foi então multiplicada pela média da área placentária na IG 40spm (258 cm<sup>2</sup>) obtida em amostra local de gestações normais (nascimento vivo, sem anomalias) com IG confirmada por US, resultando na equação para uso:

$$\text{Área placentária}_{\text{cm}^2} = 0,258 * (1079,354 / (1 + 146,827 * \text{EXP}(-0,188 * \text{IG}_{\text{spm}}))$$

Como os valores tabulados de Boyd & Hamilton não incluíam a variação da área placentária segundo a IG, foi empregado o coeficiente de variação de 18%, calculado na mesma amostra local<sup>MERÇON DE VARGAS1992</sup>. Esta estratégia e cálculos possibilitou trabalhar com a melhor RC disponível, ajustada para a população local e o método de aferição empregado localmente.

O emprego do escore z/IG tem a vantagem de substituir os valores absolutos na escala da aferição (cm<sup>2</sup>) por valores relativos expressos em escala adimensional com distribuição “normal” (gaussiana), de modo que, ao eliminar a IG e localizar o valor da área de uma determinada placenta na distribuição teórica (gaussiana, “normal” ou populacional) da RC é possível comparar a área de uma placenta de 22,4spm com a área de outra placenta de 40,8spm. A expressão de variáveis intervalares como escore z tem sido recomendada porque permite a comparação com a distribuição dos valores de referência, considerados como grupo controle.<sup>CAMERON 2005</sup> Assim sendo, esta medida satisfaz ao objetivo de avaliar a área placentária, identificando as anormalidades, primeiro e *sine qua non* requisito para seu emprego sistemático.<sup>HUTCHEON 2012</sup>

### 3.4.7- AVALIAÇÃO DA ÁREA PLACENTÁRIA

Como é prática usual em Obstetrícia e Pediatria, a distribuição da área placentária, expressa como z/IG, foi particionada em três classes:

- **Área placentária PIG**, isto é, com valor situado no extremo (*tail*) esquerdo, onde se situam os menores valores da distribuição;
- **Área placentária AIG**, compreendendo os casos com valores centrais da distribuição, considerados normais;
- **Área placentária GIG**, isto é, com valor situado no extremo (*tail*) direito, onde se situam os maiores valores da distribuição.

Para esta categorização foram empregados três pontos de corte:  $-2,0 < z/IG < +2,0$ ,  $-1,28 < z/IG < +1,28$  e  $-0,68 < z/IG < +0,68$ , correspondentemente delimitando uma porção

central de normalidade que inclui 95%, 80% e 68% da distribuição. Na análise dos resultados, exceto quando explicitamente expresso, adotou-se o segundo critério ( $-1,28 < z/IG < +1,28$ ), por ser este o critério usualmente empregado em Obstetrícia e Pediatria.

Assim, expressa ordinalmente nesta escala de três categorias (PIG, AIG e GIG), esta categorização corresponde à usual e universal prática de avaliação das dimensões fetais em Obstetrícia e Pediatria e atende ao objetivo de avaliar a normalidade da área placentária.

### **3.5- ANÁLISE ESTATÍSTICA**

A análise estatística compreendeu: (1) uma análise descritiva das variáveis, (2) o estudo da concordância entre diferentes aferições da área placentária, (3) a comparação da frequências esperada e observada da adequação à IG nos grupos do estudo e, adicionalmente, com grupo de 1872 nativos examinados no PAT-AP. Todas as análises foram feitas, separadamente, para os grupos MPN, MF e MNN. Adicionalmente, comparou-se também a distribuição dos grupos do estudo com uma amostra de placentas de nativos de mesma IG, examinadas no PAT-AP.

Casos com dados faltantes para determinada variável foram excluídos da análise desta variável específica, presumindo-se que esta falta foi aleatória, isto é, independente de outras variáveis e dos grupos do estudo, e que, portanto, não afetava a análise. O número efetivo de casos com dados foi explicitado em cada análise.<sup>FEINSTEIN 1970a, 1978b, 2002</sup>

#### **3.5.1- ANÁLISE DESCRITIVA**

**Variáveis não dimensionais.** A distribuição das categorias das variáveis não dimensionais (ou dimensionais categorizadas como discretas ou ordinais) foi sumarizada pela frequência relativa simples expressa como porcentagem e correspondente intervalo de confiança de 95% calculado pelo método de Wald.<sup>FEINSTEIN 2002</sup>

**Variáveis dimensionais.** A distribuição das variáveis dimensionais foi resumida pela média e desvio padrão, gráfico ramo-e-folha (*stem-and-leaf plot*), sumário de 7 números (menor valor – *low eitel* - quartil 1, **mediana**, quartil 3 – *high eitel* - maior valor) e gráfico *box-plot*.<sup>EMERSON & HOAGLIN 2000</sup>

### 3.5.2- CONCORDÂNCIA ENTRE AFERIÇÕES DA ÁREA PLACENTÁRIA

O estudo da concordância entre as aferições da área placentária compreendeu:

- **Concordância intraobservador**, isto é, duas aferições feitas pelo mesmo método (planimetria), em uma mesma placenta, por um mesmo observador, em dois momentos distintos;
- **Concordância interobservadores**, isto é, duas aferições feitas pelo mesmo método (planimetria), em uma mesma placenta, por dois observadores diferentes.

Inicialmente, calcularam-se os incrementos direto e proporcional (com e sem sinal), individuais (cada placenta), entre cada aferição de cada observador e a média das aferições deste observador (concordância intraobservador), e entre a média de duas aferições por um observador e a média de duas aferições por outro observador (concordância interobservador).<sup>ALTMAN 1991, FEINSTEIN 2002</sup>

A partir dos incrementos foram calculados:

- **erro sistemático:** média dos incrementos com sinal;
- **erro aleatório:** desvio padrão dos incrementos com sinal;
- **erro máximo absoluto:** média dos incrementos diretos sem sinal;
- **erro médio quadrado:** uma medida global do erro, correspondendo a valores intermediários entre os erros sistemático e aleatório;

Adicionalmente, calculou-se a proporção de casos concordantes definidos como a proporção dos casos em que a discrepância entre as aferições (limites de concordância) eram inferiores a 5%, 10% e 20%.

### 3.5.4- COMPARAÇÃO ENTRE AS DISTRIBUIÇÕES OBSERVADA E ESPERADA

As proporções observadas das categorias de interesse (PIG e GIG) nos casos de óbito foi comparada com a proporção esperada (10%), considerando a distribuição dos valores de referência como grupo controle,<sup>CAMERON 2005</sup> calculando-se os seguintes índices de contraste com respectivos critérios de magnitude significativa:<sup>FEINSTEIN 2002</sup>

- **p1**: proporção da categoria no grupo 1;
- **p2**: proporção da categoria no grupo 2;
- **Incremento direto (ID)**: a diferença entre as proporções da categoria nos dois grupos ( $p_1 - p_2$ ); um ID superior a 0,20 (20%) foi considerado um contraste de magnitude significativa;<sup>FEINSTEIN 2002</sup>
- **Número necessário para o efeito (NNE)**: o número de casos com a categoria necessário para obter um caso a mais do desfecho, calculado como o inverso do ID ( $1/ID$ ); um NNE superior a 5 foi considerado um contraste de magnitude significativa;<sup>FEINSTEIN 2002</sup>
- **Razão simples (RS)**, entre a proporções da categoria nos dois grupos ( $p_1/p_2$ ); uma RS superior a  $\pm 0,20$  (20%) foi considerada um contraste de magnitude significativa;<sup>FEINSTEIN 2002</sup>
- **Incremento proporcional (IP)**: a proporção de incremento em relação à proporção do grupo controle, calculado como  $ID/p_{\text{Controle}}$ ; um IP superior a 0,20 (20%) foi considerado contraste de magnitude significativa <sup>FEINSTEIN 2002</sup>;
- **Odds ratio (OR)**, a razão entre a probabilidade de uma característica estar presente *versus* a probabilidade de essa mesma característica estar ausente; uma  $OR > 2,2$  foi considerada contraste de magnitude significativa;<sup>FEINSTEIN 2002</sup>
- **Qui quadrado ( $X^2$ )**, para diferenças de proporções como teste da não independência da associação, adotando um nível de significância estocástica bicaudal de 5%; o teste exato de Fisher foi usado se a frequência esperada de alguma célula fosse menor que 5;<sup>FEINSTEIN 202</sup>
- **Teste t de Student**, para diferenças entre médias de dois grupos, adotando um nível de significância estocástica bicaudal de 5%.<sup>FEINSTEIN 202</sup>

## **4- RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os resultados e a discussão correspondente estão apresentados em conjunto nesta seção. As tabelas, gráficos e figuras estão apresentados na seção 8.

### **4.1- CARACTERÍSTICAS DOS CASOS ESTUDADOS**

Apesar do considerável esforço dispendido para localizar todas as fontes primárias de dados, devido à natureza retrospectiva e ao não acesso a todos os prontuários médicos, especialmente ao cartão da gestante, não foi possível obter todos os dados de todas as variáveis em todos os casos. No HUCAM, mesmo quando se acessou o prontuário clínico, constatou-se considerável incompletude de dados, um reflexo senão da qualidade da assistência prenatal e ao parto, da qualidade do prontuário. O que surpreende e frustra é que há instrumento disponível, adequado e eficiente, para preencher esta lacuna: a História Clínica Perinatal Básica do Sistema Informático Perinatal da OPAS/OMS. É incompreensível que não seja empregada rotineiramente em todo o Brasil.

Ainda que a extração de dados tenha sido feita por médicos e se tenha consultado várias fontes de dados, não é possível excluir um viés com seleção das gestantes de melhor nível socioeconômico, presumivelmente com maior acesso aos exames ultrassonográficos (casos do HUCAM).

Os casos do PAT-AP constituem, claramente, uma amostra com viés porque nem todos os obstetras enviam os anexos fetais a exame, mesmo em casos de óbito e porque muitos convênios não autorizam o procedimento autópsia. Ademais, mesmo tendo sido feita consulta de aconselhamento reprodutivo na maioria dos casos, não foi possível acessar o prontuário clínico.

Ainda assim, logrou-se obter dados demográficos e clínicos suficientes para esboçar uma descrição razoável desses casos, especificamente quanto às variáveis demográficas e nosológicas pertinentes ao tema crescimento fetal e placentário.

A procedência dos casos, características demográficas e históricas da gestação atual, da terminação e do desfecho perinatal estão apresentadas nas tabelas 2 e 3 e descritas nas seções seguintes. Na discussão correspondente, o enfoque limitou-se à análise do contraste quanto à procedência do caso, ambiente e cronologia do óbito porque nos pareceu temerário fazer inferências quanto à nosologia perinatal com a amostra e os dados disponíveis.

#### **4.1.1- PROCEDÊNCIA INSTITUCIONAL DOS CASOS.**

Os casos selecionados para o estudo compreenderam 258 casos, dos quais 137 (53,1%) eram do HUCAM e 121 (46,9%) do PAT-AP (Tabela 2), correspondendo a 7,5% e a 6,6% dos casos elegíveis, respectivamente (Figura 3). Visto que dispor de IG confirmada por US, dentre os casos elegíveis, constituiu critério de inclusão neste estudo, a elevada proporção de casos incluídos do PAT-AP deveu-se à prática do laboratório de condicionar a liberação do laudo ao envio de cópia dos laudos ultrassonográficos. No HUCAM, ou as pacientes não fizeram exame ultrassonográfico, ou os laudos não foram incorporados ou copiados para o prontuário institucional. Todavia, para os propósitos do presente estudo, uma casuística formada por aproximadamente metade dos casos oriundos de cada laboratório propiciou amostra variada quanto ao nível socioeconômico.

#### **4.1.2- CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS MATERNAS**

Considerando o objetivo pretendido de obter amostra variada da população do Estado do Espírito Santo, foi possível incluir um mínimo de 22 casos para algumas variáveis maternas que são fatores de risco para distúrbios do crescimento e mortalidade perinatal, como a idade, a cor/etnia, a instrução, a ocupação e a cidade de residência.

A ocorrência destes fatores de risco variou com a procedência do caso, sendo as gestantes do HUCAM em relação com as do PAT-AP caracterizadas por maior proporção de adolescentes, de cor/etnia não branca, com menor instrução e com maior proporção de ocupações do lar ou em trabalhos manuais, demonstrando que pertencem a estratos sócio-econômicos distintos (Tabela 2). O contraste mais notável é quanto à escolaridade:



3,9% e 62,1% das gestantes tinham mais de 11 anos de instrução, respectivamente no HUCAM e no PAT-AP.

#### **4.1.3- HISTÓRIA OBSTÉTRICA**

As nulíparas (primeiro parto atual) corresponderam a 51,3%, e as multíparas (3 ou mais partos, excluído o atual) a 7,8% dos óbitos perinatais (Tabela 2). Dentre as não nulíparas e com história obstétrica disponível, 36,9% relatavam algum aborto e 22,0% algum óbito fetal prévios. Nuliparidade e algum aborto prévio foram mais comuns nos casos do PAT-AP e multiparidade e algum óbito fetal prévio, mais comuns nos casos do HUCAM.

#### **4.1.4- GESTAÇÃO ATUAL**

**Prenatal.** A frequência ao prenatal foi inadequada (menos de 65% das consultas previstas para a IG) em 43,5% dos 85 casos do HUCAM com esta informação. Em 73,7% dos 61 casos com local do prenatal disponível, a assistência foi feita fora do HUCAM. Estas informações não estavam disponíveis nos casos do PAT-AP, embora se possa presumir frequência adequada ao prenatal na quase totalidade dos casos.

**Índice de massa corporal.** Nos 163 casos com dados sobre altura e peso maternos antes da gestação, magreza foi observada em 4,9%, sobrepeso em 24,5% e obesidade em 9,8%, diferindo segundo a procedência apenas quanto ao sobrepeso (32,8% no HUCAM *versus* 18,3% no PAT-AP). Estes achados são relevantes para o presente estudo porque indicam que gestantes também manifestam a crescente epidemia de obesidade. Além disso, altura e peso são marcadores de nutrição materna pregressa e atual, determinantes do crescimento fetal e placentário e também parecem estar implicados no determinismo de doenças da vida adulta.

**Uso de tabaco.** Algum uso de tabaco na gestação atual foi relatado por 6,9% das 101 pacientes do HUCAM com esta informação. Em contraste, nenhuma relatou uso de tabaco dentre as 92 gestantes do PAT-AP com informação sobre esta variável.

**Intercorrências médicas e complicações gestacionais.** Informações específicas sobre a presença ou ausência de intercorrências e complicações gestacionais, como requerido na HCPB/CLAP/OPAS/OMS, não estiveram disponíveis na maioria dos casos. Considerando-se, portanto, a ausência de menção nos documentos primários como ausência de intercorrências, havia relato de anemia materna em 3,8% (10/258), alguma doença hipertensiva em 24,0% (62/258), algum tipo de diabetes melitus em 5,8% (15/258), infecção urinária em 5,4% (14/258) e várias outras intercorrências e complicações gestacionais em 7,7% (20/258) dos casos.

#### **4.1.5- TERMINAÇÃO E DESFECHO PERINATAL**

Os resultados sobre a terminação e o desfecho perinatal estão apresentados na tabela 3 e 4.

**Via da terminação.** Parto cesariano ocorreu em 23,2% com marcada diferença segundo a procedência do caso (47,5% no PAT-AP *versus* 0,7% no HUCAM). A se confirmar em estudo específico, esta diferença aponta para um inaceitável problema quanto ao acesso à assistência à gestação e ao parto nas gestantes do SUS, sobretudo quando se considera que a terminação tem sido considerada um resgate de ambiente ruim para o feto<sup>STELLMACH 20XX</sup>.

**Sexo fetal.** Fetos masculinos corresponderam a 50,9% dos casos, não variando com a procedência, o ambiente ou a cronologia da gestação.

**Índice de Apgar.** Dentre os 71 nativos com dados disponível, índice de Apgar <7 no primeiro minuto foi observado em 69,0% dos casos, sem variação apreciável quanto à procedência, o que revela graves anormalidades ante e intrapartais com reflexo na condição ao nascer.

**Peso fetal.** O peso fetal pôde ser avaliado em 255 (98,8%) casos, variando de 150 a 5470g, com média 1514,5 ± 1030,9g, mediana de 1280g e 50% entre 620g e 2200g (Tabela 4 e gráfico 3). A mediana do peso fetal em gramas foi maior no HUCAM (1410g *versus* 1097g no PAT-AP), mas a distribuição das classes de peso, a distribuição do escore z/IG (-1,19 ± 2,81 *versus* -1,26 ± 3,05) e a ocorrência de PIG e GIG foram

semelhantes nos casos do HUCAM e do PAT-AP. Como esperado, observou-se marcado desvio da distribuição para valores menores e uma grande proporção de baixo peso ao nascer (79,2%, IC 95%: 73,6 a 84,8%), muito maior que os 7,7% do SINASC-ES. Esta distribuição não variou com a procedência do caso, o ambiente ou a cronologia do óbito.

#### **4.1.6- DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO O AMBIENTE DO ÓBITO**

Óbitos fetais e neonatais corresponderam a 62,7% e 37,2%, respectivamente, sendo os fetais mais comuns no PAT-AP e os neonatais no HUCAM (Tabela 4). Dentre os óbitos fetais, inferindo que maceração indica morte e retenção intrauterina superior a 24 horas e, portanto, óbito anteparto, 75,0% ocorreram antes do trabalho de parto. A maior proporcionalidade de óbitos fetais está em concordância com a tendência mundial.<sup>MERÇON</sup>

DE VARGAS 2000

#### **4.1.7- DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A CRONOLOGIA**

A distribuição dos casos segundo a IG e a classificação segundo a cronologia estão apresentados na tabela 4 e gráficos 1 e 2.

Neste estudo, a melhor estimativa da IG em cada caso correspondeu à IG por DUM confirmada por US em 52,7% e a somente à IG por US em 47,2%. Nos 208 casos com DUM informada e sem dúvida, a discrepância em dias entre ambos os métodos variou de -65 a +71 dias, com média de  $2,9 \pm 13,7$  dias, mediana +1 dia e 50% dos casos entre -2 e +7 dias. Esta discrepância foi maior no HUCAM (mediana de 3 e 50% dos casos entre -1 e +12 dias). O melhor método variou com a procedência do caso: houve maior ocorrência de DUM incorreta, com necessidade de empregar apenas a US para datear a gestação no HUCAM (66,4% *versus* 25,6%), revelando que onde a US é mais necessária (gestantes do SUS), ela esteve menos disponível.

Nos óbitos perinatais, a IG variou entre 154dpm (22,0spm) e 298dpm (42,4spm), com média de  $218,4 \pm 38,0$ dpm, mediana de 220dpm e 50% entre 184 e 250dpm. Não houve diferença significativa da distribuição da IG quanto à procedência do caso ou ambiente

do óbito (Tabela 4). Esta distribuição se traduz por 82,2% de nascimentos pretermos (<37 spm), dos quais 33,3% extremamente pretermos (22 a 27spm), 19,3% muito pretermos (28 a 31spm), 29,4% pretermos tardios (32 a 36spm), 17,4% no termo (37 a 41spm) e 0,4% no postermo (42spm ou mais).

Como é típico em estudos de mortalidade perinatal, esta distribuição revela uma marcada predominância de óbitos em pretermos, tanto nos fetais (80,2%) quanto nos neonatais (85,4%). Como se esperava, a ocorrência de pretermos foi muito maior, em ambos os laboratórios, que os 3,4 a 15,0% relatados em estudos populacionais brasileiros<sup>SILVEIRA 2008</sup> e os 4,8% no Estado do Espírito Santo<sup>SINASC-ES, BRAZIL</sup>.

## **4.2- AFERIÇÃO DA ÁREA PLACENTÁRIA.**

### **4.2.1- TEMPO GASTO PARA A AFERIÇÃO DA ÁREA**

O tempo necessário para a realização de cada etapa da aferição planimétrica da área placentária foi registrado ao final da série de casos, quando os aferidores já dominavam a técnica, obtendo-se os seguintes valores:

- Traçado do *tracing* da placenta: 2 minutos;
- Cópia do *tracing* em papel centimetrado: 1 minuto;
- Contagem de pontos: 1 minuto;
- Digitação da contagem na planilha de cálculos: 1 minuto.

Em termos de tempo dispendido, o custo da aferição planimétrica da área placentária é semelhante ao da macroscopia e menor que o da microscopia de uma biópsia simples. Trata-se, portanto, de procedimento rápido e de baixo custo.

A estimação da área a partir dos diâmetros placentários, seja na macroscopia, seja na cópia do *tracing*, é mais fácil e rápida (menos de 1 minuto) que a aferição planimétrica. Todavia, a escolha de qual método empregar em cada caso demanda consideração da acurácia, aspecto que será discutido na seção 4.2.2.

#### 4.2.2- QUALIDADE DA AFERIÇÃO PLANIMÉTRICA DA ÁREA PLACENTÁRIA

O emprego e valorização da área placentária como variável do exame da placenta, naturalmente, pressupõe que esta dimensão possa ser aferida adequadamente. Para tanto, é preciso explicitar cinco evidências desta qualidade: (1) coeficiente de erro da contagem de pontos, (2) concordância intraobservador, (3) concordância interobservadores, (4) impacto das discrepâncias entre aferições e (5) padronização e integridade de execução dos procedimentos.

**Coeficiente de erro da contagem de pontos.** Desde a introdução da planimetria (2002), predefiniu-se um coeficiente de erro da contagem de pontos inferior a 3% em cada caso, valor menor que o recomendado (10%)<sup>HOWARD & REED 2005</sup> e menor que o coeficiente de variação da área placentária (18%), podendo-se considerar que atende à qualidade pretendida. Nos casos deste estudo, considerando todos os observadores e aferições, a maior média foi de 2,2% e o maior desvio padrão 0,7% (Gráfico 5).

**Concordância intraobservador.** A discrepância entre duas aferições por cada um de três observadores, nos 60 casos da amostra teste, está apresentada no Gráfico 6. A maior discrepância média entre os três observadores, expressa como a raiz média quadrada do incremento direto (valores absolutos em cm<sup>2</sup>) e percentual (incremento proporcional percentual) foi de 4,9cm<sup>2</sup> e 3,8% da área placentária. Como estes valores são pequenos e inferiores ao recomendado, a distribuição é simétrica e a média e mediana situam-se muito próximas de zero (-0,6cm<sup>2</sup> e 2,6%), permitindo concluir que houve boa concordância intraobservador.

**Concordância interobservador.** No gráfico 7, apresenta-se a discrepância entre cada uma das 240 aferições em relação com a média das 240 aferições (duas por cada uma das 60 placentas, por dois observadores). A maior discrepância, expressa como incremento proporcional percentual foi de 8,0% da área placentária. Como estes valores são pequenos e inferiores ao recomendado, a distribuição é simétrica e a média e mediana situam-se muito próximas de zero, pode-se concluir que houve boa concordância entre observadores.

**Impacto das discrepâncias entre aferições.** Considerando uma placenta de 40spm, com área de 254cm<sup>2</sup> (diâmetro médio de 18cm) e uma discrepância máxima entre

aferições de 14,6%, o impacto desta discrepância, expresso como variação do diâmetro do círculo com área equivalente, resultaria em uma variação do diâmetro de  $\pm 1,3\text{cm}$ . Entretanto, em 97,5%, 95% e 90% das aferições, cujas discrepâncias máximas foram 8,6%, 7,2% e 5,5%, a variação do diâmetro seria de  $\pm 0,8$ ,  $\pm 0,6$  e  $\pm 0,5\text{cm}$ , respectivamente.

Estes erros são aceitáveis uma vez que, rotineiramente, o patologista não pretende aferir, nem expressa o diâmetro placentário aferido com régua com resolução maior que 0,5mm.<sup>RCP 2011</sup> Ademais, em 97,5% dos casos, este erro é inferior aos 10% que se admitem para a estimativa ultrassonográfica do peso fetal.<sup>HADCLOCK 19XX</sup>

Todavia, merece ser recordado que as aferições de 53,1% dos casos deste estudo e da amostra teste foram feitos por estudantes de Medicina (dois dos quais do terceiro período) e pela Mestranda, os quais não realizam primariamente este procedimento e conheceram o método trabalhando neste estudo.

**Padronização e integridade na execução dos procedimentos.** Um erro aceitável de aferição da área placentária naturalmente não depende apenas da obediência às regras matemáticas da contagem de pontos, mas também da qualidade de execução de todas as etapas envolvidas. Especificamente, depende do capricho na feitura do *tracing*, isto é, do traçado dos contornos, um fator conhecido de erro em imagiologia. Na verdade, análises das áreas e perímetros de objetos conhecidos, aferidos manualmente e com programas de análise de imagens têm mostrado, consistentemente, que o procedimento manual é tão ou mais preciso que o automático.<sup>HOWARD & REED 2005, ROSS 20XX</sup> O erro do *tracing*, isto é, a discrepância entre o real contorno da placenta e o contorno copiado à mão, não foi aferido objetivamente, mas pode-se inferir que seja pequeno porque o erro do traçado fica evidente no mesmo momento em que o traçado é feito e pode ser corrigido imediatamente.

Um problema mais difícil de resolver reside na delimitação do que seja a placenta porque isto requer conhecimento preciso da anatomia e da patologia, e estes se adquirem somente com a prática. Dois exemplos destas dificuldades específicas são: (1) o reconhecimento da porção extracorial, por vezes não demarcada pelo clássico anel de depósito fibrinóide e (2) a expansão do parênquima, geralmente por edema vilositário,

que torna obtuso o ângulo da borda da placenta, tornando a face materna visível quando observada pela face fetal da placenta. Neste estudo, foi considerada área placentária apenas a área da placa corial (com eventual porção extracorial), mas não a porção da face materna vista pela face fetal.

Uma das dificuldades encontradas, que enfatiza a necessária integridade para realizar a planimetria, foi a necessidade de aprendizado e treinamento para executar as várias etapas do procedimento de acordo com as regras, de modo a diminuir ao máximo o erro de aferição entre observadores diferentes. Além da estrita observância das regras de contagens de pontos, um aspecto particularmente difícil para o neófito é compreender os fundamentos matemáticos da planimetria, especificamente que o erro diminui mais com o número de contagens do que com o número de pontos contados em cada caso.<sup>GUNDERSEN 1988</sup> Essa compreensão é necessária para a decisão sobre qual graticula empregar em cada caso, decisão essa facilitada pelo cálculo, enquanto se digitam as contagens, do coeficiente de erro. Empregando a densidade de pontos correta e aumentando o número de contagens pode-se reduzir o coeficiente de erro para o valor que se deseje.<sup>HOWARD & REED 2005</sup> No presente estudo, a obediência a estas recomendações garantiu um coeficiente de erro inferior a 3,0% em todos os casos (Gráfico 4.4.1), um valor muito menor do que os 10% recomendados.<sup>HOWARD & REED 2005</sup>

O último aspecto que requer consideração nesta discussão quanto à qualidade da aferição da área diz respeito ao método alternativo (geométrico) de cálculo da área placentária a partir dos diâmetros. Quase todos os estudos sobre área placentária empregaram este método (Tabela 1), pressupondo que a elipse representa adequadamente a forma placentária. Há mesmo um estudo que pretendeu demonstrar que a área pode ser inferida pelos diâmetros.<sup>BLICKSTEIN1995</sup> Todavia, os autores não levaram em consideração, nem explicitaram qual a forma das placentas empregadas neste estudo. Em 228 casos deste estudo com aferições por ambos os métodos, o erro de estimação da aferição geométrica em relação com a planimétrica variou de -14,8% a +76,1%, com média +6,2%  $\pm$  8,3%, mediana +5,8%, 50% dos casos entre +1,7% a +9,9% e 25,9% maior que 10%. Estes valores são grandes, indicando que a estimação geométrica é claramente inaceitável (Gráfico 4).

### 4.2.3- EXEQUIBILIDADE DA AFERIÇÃO DA ÁREA PLACENTÁRIA.

Como se comprovou neste estudo, um profissional bem treinado realiza rapidamente todas as etapas, em cerca de 5 minutos por caso, desde que seja organizado, obedeça às regras e a uma rotina bem estabelecida e disponha dos recursos computacionais adequados.

Considerando a facilidade de execução, o baixo custo dos materiais necessários e a rapidez, a aferição planimétrica da área placentária pode ser considerada um procedimento exequível para ser incorporada na rotina anátomo-patológica de exame dos anexos fetais em qualquer laboratório de Patologia.

## 4.3- ÁREA PLACENTÁRIA NOS CASOS DE ÓBITO PERINATAL

### 4.3.1- DISTRIBUIÇÃO DA ÁREA PLACENTÁRIA NOS ÓBITOS PERINATAIS

A distribuição da área placentária, expressa em valores absolutos ( $\text{cm}^2$ ), nos 258 casos de óbito perinatal (Tabela 4 e Gráfico 8), variou de  $29,4\text{cm}^2$  a  $492,8\text{cm}^2$  com média  $158,0 \pm 75,4\text{cm}^2$ , mediana  $144,6\text{cm}^2$  e 50% dos casos entre  $100,9\text{cm}^2$  e  $203,4\text{cm}^2$ . Esta distribuição revela valores menores que os do termo ( $254 \pm 45,7 \text{cm}^2$ ), como se espera para uma casuística predominantemente formada por pretermos. Expressa como escore z/IG, variou de  $-4,08$  a  $+16,17$ , com média  $-0,74 \pm 2,15$ , mediana  $-1,07$  e 50% dos casos entre  $-2,18$  e  $+0,14$ , portanto, assimétrica e com desvio para valores menores, indicando que a placenta nos casos de morte perinatal tende a ser PIG (Gráfico 9)

**Distribuição segundo a procedência do caso.** Não se verificou variação do escore z/IG da área placentária conforme a procedência do caso (Gráfico 11):  $-1,12$  ( $-2,28$  a  $+0,24$ ) no HUCAM *versus*  $-1,16$  ( $-2,16$  a  $+0,00$ ) no PAT-AP.

**Distribuição segundo o ambiente do óbito.** Não se verificou variação do escore z/IG da área placentária nos óbitos fetais em relação com os neonatais:  $-1,06$  ( $-2,19$  a  $-0,02$ ) e  $-1,26$  ( $-2,21$  a  $+0,31$ ), respectivamente (Gráficos 10 e 12).



**Distribuição segundo a cronologia gestacional.** Não se observou variação significativa ao longo da gestação, com valores semelhantes no pretermo e no termo (Gráficos 13).

#### **4.3.2- ADEQUAÇÃO DA ÁREA PLACENTÁRIA À IDADE GESTACIONAL**

O gráfico 10 mostra a classificação da adequação da área placentária segundo a IG, isto é, a distribuição segundo as categorias PIG, AIG e GIG pelo critério  $-1,28 < z/IG < +1,28$  (percentis 10 e 90). Como esta distribuição não variou significativamente com a procedência do caso, nem com o ambiente ou a cronologia do óbito, apenas a distribuição no total dos casos (óbitos perinatais) será analisada.

Dispondo desta categorização, foi possível comparar a proporção observada de casos com área placentária PIG e GIG nos óbitos perinatais com a proporção esperada para os valores de referência, considerados como grupo controle<sup>CAMERON 2005</sup>. A distribuição observada caracterizou-se pela redução da fração AIG e correspondente aumento da fração PIG, tanto nos óbitos fetais como nos neonatais. A fração área placentária GIG foi discreta, mas não significativamente maior que a esperada (10%), tanto nos óbitos fetais como nos neonatais (Gráfico 14).

##### **4.3.2.1- Área placentária PIG**

Nos óbitos perinatais, foram observados 121 (46,9%, IC 95%: 38% a 55,8%) casos com área placentária PIG. Este valor corresponde a um incremento direto de 36,9% em relação ao esperado (10%), um aumento de magnitude grande (NNE: 2,7), significando que a cada 3 casos de MPN observa-se um caso a mais de área placentária PIG.

O marcado aumento da proporção de área placentária PIG nos óbitos perinatais indica que as agressões que levaram ao óbito acompanham-se de restrição do crescimento lateral da placenta. Portanto, tanto nos óbitos fetais como nos neonatais há uma distribuição em “J”, discrepando do estudo preliminar de 79 casos (21 dos quais óbitos neonatais)<sup>JARSKE 2010</sup> em que se observou uma distribuição em “U” devido a um aumento

do número de casos de área placentária GIG. Este achado discrepa também da distribuição em “U” relatada por Hutcheon<sup>2012</sup> para o peso placentário em óbitos fetais, com aumento tanto da fração PIG como da GIG.

O marcado desvio para valores menores e maior proporção de área placentária PIG foi observado de 22 a 42spm, revelando que óbitos perinatais se associam com precoce restrição de crescimento lateral da placenta. Isto significa que ou agressões pré-natais precoces agem através de privação de suprimento à placenta e ao feto, ou que problemas intrínsecos fetais e/ou placentários impedem a placenta de crescer lateralmente. Deste modo, nos óbitos perinatais, ou estariam operantes precocemente graves doenças e condições maternas, ou a placenta/feto teriam uma capacidade adaptativa ruim, prejudicando o crescimento do órgão adaptativo fetal ao ambiente materno.

Dos estudos publicados que localizamos, alguns analisaram a área ou o diâmetro placentário na DHEG e diabetes melitus e os acharam reduzidos ou aumentados, respectivamente (Tabela 1). Não localizados nenhum estudo específico sobre a área ou o diâmetro placentário em casos de óbito perinatal.

#### **3.4.2.2- Área placentária GIG**

Foram observados 33 (12,8%, IC 95%: 1,4 a 24,2%) casos com área placentária GIG. Este valor corresponde a um incremento direto de apenas 2,8% em relação aos esperados 10%, um aumento de magnitude pequena (NNE: 35,8), significando que a cada 36 casos de MPN observa-se um caso com área placentária GIG. Não houve variação significativa na proporção de casos com área placentária GIG em relação com a procedência, o ambiente ou a cronologia do óbito.

Uma área placentária grande indicaria que alguma privação de suprimento ao concepto seria compensada por uma placenta com ótima capacidade adaptativa, que cresce mais para extrair mais suprimento de um ambiente ruim. O resultado pode significar tanto a obtenção de um aporte adequado (verdadeira adaptação) ou o contrário, explicável por uma dissociação entre crescimento e maturação vilositários: mesmo realizando maior

massa não há correspondente maior eficiência da placenta em retirar e disponibilizar para o feto o suprimento materno.

Estas duas possibilidades têm sido aventadas para explicar o paradoxo do tamanho placentário na DHEG e no diabetes melitus materno, doenças em que o tamanho placentário pode ser grande ou pequeno, embora a maioria dos casos de DHEG se associe com placentas pequenas e a maioria dos casos de diabetes melitus com placentas grandes. O tema é complexo e demanda análise discriminada de todas as dimensões placentárias e fetais, o que extrapola o escopo de um estudo limitado a uma das dimensões placentárias.

Recorde-se, entretanto, que áreas placentárias PIG, AIG e GIG podem associar-se com peso (massa total) placentário PIG, AIG ou GIG, dependendo dos variados crescimentos vertical (espessura) da placenta. Seja como for, neste estudo, não se observou maior frequência de área GIG nas MPN.

#### **4.6- COMPARAÇÃO COM OUTROS ESTUDOS SOBRE O TEMA**

Não se logrou localizar nenhum estudo sobre a distribuição da área placentária ou suas anormalidades em casos de MPN. Uma síntese destes estudos está apresentada na Tabela 1. A maioria destes estudos discrepa marcadamente do presente quanto à arquitetura e métodos, sobretudo quanto:

1. Ao método de estimação da IG, que ou não é explicitado ou é menos confiável que a IG confirmada pela ultrassonografia;
2. O escopo da IG estudada é limitada e variável entre os estudos;
3. Os resultados estão sumarizados como média e desvio padrão por grupo de interesse (como DHEG e controle), verdadeira descrição da distribuição, adequação para a RC e a categorização diagnóstica usual (PIG, AIG e GIG).

Em vista disto, apenas alguns serão comparados com o presente estudo.

O estudo de Hutcheon et al<sup>2012</sup> sobre o peso placentário merece destaque por se tratar dos raros em que uma dimensão placentária foi expressa como escore z/IG e os

distúrbios categorizados como PIG ou AIG e sua frequência analisada quanto a doenças e MPN. Trata-se, portanto, de paradigma para os estudos a serem feitos sobre as dimensões placentárias que consideramos urgentemente necessários.

#### **4.5- VANTAGENS E LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

O presente estudo, original em relação ao estudo da área placentária nas MPN, compreendeu uma amostra grande, variada em relação aos fatores de risco para distúrbios do crescimento fetal e placentário (nível socioeconômico, nosologia, ambiente e cronologia do óbito) e empregou métodos adequados para determinar a IG (US do I e II trimestres da gestação), para aferir a área placentária, para descrever sua distribuição e para classificar os distúrbios do crescimento lateral da placenta. Ainda assim, merecem registro várias limitações.

##### **Primeira, limitação da casuística a casos com IG confirmada por ultrassonografia.**

O requerimento de IG confirmada por US determinou a exclusão de 53,8% dos casos de óbito perinatal disponíveis para o estudo da área placentária, porque dispor de IG confiável é condição *sine qua non* dos estudos de crescimento. E, por isso, optou-se por não considerar estimativas alternativas da IG, como se fez em muitos estudos sobre o tema. (Tabela 1). A exclusão ocorreu porque: (1) muitas pacientes não fizeram US para dateamento (predominantemente pacientes do HUCAM) ou (2) não foi possível acessar o prontuário clínico (pacientes do HUCAM e do PAT-AP) ou (3) os resultados não foram transcritos no prontuário (pacientes do HUCAM).

Ainda que, à autópsia, se tenha acesso à maioria das dimensões fetais empregadas à US para estimar a IG,<sup>WIGGLESWORTH 1991, MUNSICK 1984, HERN 1984, MERCER et al 1987, KALISH et al 2009</sup> este outro método não foi adotado por três razões: (1) o momento do óbito - IG máxima em cada caso - é inadequado, uma vez que as dimensões fetais podem estar alteradas (reduzidas ou aumentadas) pelas variadas agressões que alteram seu crescimento;<sup>BARR 19XX</sup> (2) ao final da gestação, a estimativa da IG por parâmetros biométricos caracteriza-se por aumento da variabilidade, com erros tão grandes quanto três semanas;<sup>HADLOCK 19XX</sup>

(3) ausência de estudos validando a IG por parâmetros biométricos aferidos à autópsia em relação à IG determinada por US, o padrão-ouro atual.

Em que pesem estas limitações, logrou-se obter um conjunto de casos com um mínimo de 45 casos para cada uma das classes de IG, exceto postermo. Uma muito maior proporcionalidade de pretermos é o esperado em estudos de morte perinatal. Ademais, dispor de numerosos casos pretermos resulta em duas vantagens para o estudo da área placentária: (1) maior estabilidade estatística, evidente no pequeno intervalo de confiança da ocorrência de pretermos (82,2%, IC 95%: 77,1 a 87,3) e (2) permitiu confirmar que a restrição de crescimento da área placentária ocorre, realmente, antes da IG 28spm, quando a placenta já atingiu 66,3% do seu crescimento lateral.

Os motivos de exclusão restantes, casos ainda não examinados ou em que não foi feito o *tracing*, ou prontuários sem dados clínicos, correspondeu a proporção relativamente pequena, não havendo motivo para inferir que introduzam viés de seleção. Naturalmente, devido à grande exclusão de casos pela falta de IG confiável, mesmo que por justificadas razões, não é possível garantir que os casos selecionados sejam representativos dos óbitos no Estado do Espírito Santo.

**Segunda, pequeno número de casos.** Embora 258 casos não seja um número pequeno para a análise de uma variável intervalar,<sup>FEINSTEIN 2002</sup> o ideal seria contar com mais casos. Estes casos existem – no SAP/HUCAM há, pelo menos 1000 outros casos utilizáveis - mas não puderam ser empregados devido à falta de informações sobre a US de dateamento, à carência de recursos humanos e materiais e a dificuldades operacionais.

**Terceira, falta de um grupo controle.** Uma objeção que se poderia fazer é que faltou ao estudo a comparação com um grupo de casos normais ou de casos em que o feto sobreviveu. Entretanto, esta objeção não procede quando se dispõe de valores de referência uma vez que, como enfatiza Cameron,<sup>2005</sup> estes constituem o verdadeiro grupo controle e para isso servem os valores de referência! Ademais, não se pretendeu, neste estudo, determinar a ocorrência de anormalidades da área placentária em doenças maternas e gestacionais, nem seu valor diagnóstico, objetivo que demandaria outro tipo de estudo.

**Quarta, RC imperfeitos.** Evidentemente, todo o delineamento do presente estudo pressupõe que há RC e que estes são aplicáveis aos casos locais. Na verdade, há apenas uma publicação com RC para o diâmetro médio da placenta segundo a IG.<sup>BOYD & HAMILTON 1970</sup> Embora elaborados com grande número de casos e métodos rigorosos, estes valores não preenchem todos os critérios necessários para garantir que representem todas as placentas e, menos ainda, que se aplicam aos casos em estudo. Por exemplo, a IG foi estimada pela DUM e expressa em meses lunares!

A escolha da RC é um tema difícil e controverso, cuja discussão foge ao escopo do presente estudo. Merecem lembrança, entretanto, que:

1. Não há consenso sobre quais RC são melhores para todas as variáveis empregadas em Medicina, mas há unanimidade na recomendação para se empregar **as melhores disponíveis** e explicitar sua fonte (casuística e métodos). A RC empregada é a única disponível e está endossada pelo mais clássico livro de Patologia Placentária (maior número de edições).<sup>BENIRSCHKE, KAUFMANN & BAERGEN 2006</sup>
2. Por definição, casos de nascimento pretermo ou postermo e casos de óbito perinatal não são normais e, portanto, não podem ser empregados para estabelecer RC, que somente podem ser obtidos com estudo ultrassonográfico, sobretudo no pretermo.<sup>HUTCHEON 20XX</sup>
3. Tão importante ou até mais importante quanto dispor de RC para as variáveis dimensionais em Medicina é avaliar, como enfatiza Monteiro<sup>1991</sup>, em cada estudo local, qual o impacto da escolha de determinada RC e dos critérios (pontos de corte) na proporção de casos anormais diagnosticados localmente. Trata-se de tema difícil e controverso que foge do escopo deste estudo, mas que sinaliza um problema a ser enfrentado antes de uma mais ampla aplicação. Em outras palavras, o problema não é tanto a falta de RC, mas uma análise crítica da sua aplicabilidade local.

Diante desta situação, o que se pôde fazer foi empregar a melhor RC disponível, consciente que constitui, em nossa opinião, um dos mais importantes temas de estudo da patologia placentária, a demandar urgente atenção.

**Quinta, limitação do escopo deste estudo.** O presente estudo tem escopo limitado a uma das dimensões dos anexos fetais, a área placentária, e à descrição de sua distribuição segundo o momento e o ambiente em que ocorreu a morte perinatal. O objetivo geral seria analisar a distribuição de todas as dimensões placentárias (volume, peso, área e espessura placentários, peso, comprimento e diâmetro do cordão umbilical e peso das membranas extra-placentárias), sua relação com as dimensões fetais e sua importância no determinismo da nosologia reprodutiva. Esta complexa tarefa foi postergada. A limitação do escopo à área placentária se justifica porque seu papel como determinante da massa total da placenta tem sido valorizado recentemente<sup>SALAFIA 2005, 2009, 2010, YAMPOLSKY 2008, 2013</sup> e porque há evidências empíricas que seja variável preditora de DRR e problemas pós-natais.<sup>BARKER 2010, KAJANTIE et al 2010</sup>

#### **4.6- IMPORTÂNCIA DOS ACHADOS DESTE ESTUDO**

O presente estudo demonstrou que a distribuição da área placentária na MPN caracteriza-se, em relação ao esperado, por diminuição da fração normal e aumento do extremo esquerdo (valores menores, área placentária PIG), correspondendo à restrição de crescimento lateral da placenta. A distribuição observada não variou, em magnitude ou significância estocástica, com o nível socioeconômico (procedência do caso), o ambiente (fetal ou neonatal) ou a cronologia da gestação em que ocorreu o óbito.

Que as agressões que culminam em óbitos perinatais atuem por ou se reflitam em restrição de crescimento placentário coaduna-se com o que se conhece da função deste órgão como suporte ao feto.<sup>GRUENWALD 1975</sup> Hutcheon<sup>2012</sup> demonstrou isso, cabalmente, quanto ao peso placentário. Não encontramos na revisão da literatura outro estudo sobre a área placentária em casos de óbito fetal.

Estes resultados aduzem evidência empírica para o emprego da aferição e avaliação quanto à adequabilidade cronológica da área placentária como determinante/marcador de DRR. A importância desta demonstração pode ser resumida nas quatro contribuições que o conhecimento dos distúrbios do crescimento placentário pode aportar para o

entendimento dos problemas reprodutivos: diagnóstico, entendimento, predição e tratamento.

#### **4.6.1- DIAGNÓSTICO**

Se o crescimento lateral da placenta é um dos determinantes do sucesso e sua alteração do insucesso reprodutivo, então se deve dispor de métodos e critérios que permitam **diagnosticar** a normalidade ou anormalidade deste crescimento, rotineiramente, no prenatal e ao nascimento, em todos os casos e disponibilizar esta avaliação para obstetras, pediatras e para a família.

Todavia, isso tem sido descuido, como se verifica pelo paradoxo das dimensões placentárias serem aferidas há décadas, mas não serem avaliadas quanto à adequação do crescimento, como é feito rotineiramente em Obstetrícia e Pediatria para as dimensões fetais e pós-natais. Correspondentemente, há também escassez de estudos e pouquíssima ênfase no crescimento placentário nos textos de Obstetrícia e Patologia Placentária.

O presente estudo demonstra que a aferição e o diagnóstico dos distúrbios do crescimento placentário têm baixo custo em termos materiais e de tempo e podem ser incorporados em todo exame da placenta. O desafio é disponibilizar este diagnóstico, anexando-o ao prontuário da criança em todos os casos,<sup>SALAFIA 1990</sup>, como se faz na Escandinávia<sup>HAAVALDSEN 2014</sup> e em muitas maternidades da Europa e dos Estados Unidos da América do Norte. Foi a disponibilidade destes dados que resultou na instigante hipótese de Barker de uma origem fetal para as doenças do adulto.

#### **4.6.2- ENTENDIMENTO**

Uma contribuição do diagnóstico da restrição de crescimento da área placentária consiste no fornecimento de evidências morfológicas objetivas dos mecanismos através dos quais as variadas agressões podem determinar DRR. Este entendimento é essencial porque o



distúrbio do crescimento placentário pode corresponder ao marcador morfológico da tradicional insuficiência placentária, tantas vezes apontada como causa de MPN.

O valor deste entendimento não pode ser subestimado. Alguns têm acusado a Obstetrícia de aumentar o nascimento pretermo com uma liberal indicação de cesariana, acusação que não pode ser tomada levianamente. Todavia, se há evidência que o ambiente intrauterino é ruim e pode ser fatal, como se demonstrou em 45,7% dos óbitos fetais deste estudo, então, sabendo, é melhor antecipar o parto. Na verdade, o feto e a placenta já fazem isso: ultimam a gestação pelo desencadeamento da parturição, situação que tem sido denominada “resgate pelo nascimento”.<sup>STAHLMACH 2004</sup> O obstetra, se puder diagnosticar um ambiente intrauterino ruim e ultimar a terminação, não faz mais que imitar a natureza.

Na experiência do Orientador deste estudo, o valor deste entendimento tem sido constatado nas consultas de aconselhamento reprodutivo, sobretudo quando não se encontra, mesmo à autópsia, nenhuma anomalia ou doença específica. Os familiares compreendem quando se explica, ainda que se ignorem a etiologia específica, que ocorreu um problema na placenta e o suprimento placentário ao feto ficou comprometido.

#### **4.6.3- PREDIÇÃO**

O diagnóstico de normalidade ou anormalidade do crescimento lateral da placenta tem valor preditivo em dois contextos.

**No prenatal.** Considerando que a placenta realiza cerca de 70% do seu crescimento lateral antes de 28spm, se sua área ou diâmetro puderem ser aferidos ultrassonograficamente, o obstetra pode informar a família, tranquilizando se o crescimento for normal ou alertando para o risco se a placenta for pequena, ou até programando um “resgate pelo nascimento”.

De fato, alguns estudiosos já tentam operacionalizar este conhecimento, introduzindo a avaliação do volume<sup>KINARE et al 2000, THAME 2001, 2004</sup> e da área ou diâmetro<sup>PROCTOR 009</sup> placentários, aferidos ultrassonograficamente durante o prenatal, como preditores de

DHEG, restrição de crescimento e óbito fetais.<sup>TOAL 2008</sup> O presente estudo pretende ter contribuído ao demonstrar que área placentária PIG é comum em casos de MPN.

**Após o nascimento.** À parte explicação para algum DRR, o diagnóstico de distúrbio de crescimento placentário, ainda quando não acompanhado por distúrbio de crescimento fetal, constitui um preditor de possíveis problemas na infância e vida adulta, cujo conhecimento possibilita intervenções precoces visando reduzir seu impacto na morbidade e na mortalidade.

Recentes estudos têm demonstrado que não somente o peso, mas também a forma e o diâmetro (área) placentários, são preditores de hipertensão arterial na vida adulta,<sup>KAJANTIE et al 2010</sup> o que não deveria surpreender, tendo em vista que o peso placentário é o resultado dos crescimentos lateral e vertical. Os resultados do presente estudo indicam que, se tivessem sobrevivido, 46,9% dos casos seriam propensos a manifestar doenças na vida adulta atribuíveis a agressões durante a vida intrauterina.

#### **4.6.4- TRATAMENTO**

Quando se dispõe de método diagnóstico de distúrbios do crescimento que são marcadores de DRR, é possível propor e avaliar intervenções para reduzir seu impacto ainda durante a vida intrauterina. Todavia, não está claro, no momento, se um ambiente intrauterino ruim pode ser modificado, se este diagnóstico justifica sempre uma intervenção, nem qual deva ser esta intervenção, ou ainda se ela pode reverter os efeitos em longo prazo que têm sido apontados.

Ressalte-se, entretanto, que nenhuma intervenção terapêutica pode ser tentada sem o diagnóstico da situação de risco. E as anormalidades de crescimento placentário, inclusive da área placentária, explicitam este risco.

## 5- CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo permitem as seguintes conclusões:

1. A casuística estudada é representativa das variações demográficas, nosológicas, da cronologia (retermo e termo) e do ambiente do óbito (fetal e neonatal).
2. A aferição panimétrica da área placentária e sua avaliação são exequíveis para inclusão na rotina anatomopatológica, tendo-se mostrado simples, rápidas, sem viés e não onerosas.
3. A distribuição da área placentária nos óbitos perinatais caracteriza-se por redução do intervalo de normalidade (AIG), pproporção esperada do extremo direito (GIG) e marcado aumento do extremo esquerdo (PIG).
4. A distribuição e a proporção de áreas placentárias PIG ou GIG não variaram em magnitude ou significância estocástica conforme o nível sócio-econômico, o ambiente e a cronologia do óbito.
5. Adotando-se o critério clínico usual de avaliação biométrica fetal ( $<p10$ ), a área placentária é PIG em 46,9% dos casos nos óbitos perinatais, 45,7% nos óbitos fetais e 49,0% nos óbitos neonatais.
6. Pelo mesmo critério, a área placentária é GIG ( $>p90$ ) em 12,8% dos óbitos perinatais, 11,1% dos óbitos fetais e 15,6% dos óbitos neonatais.
7. Estes resultados aduzem evidência empírica para a importância da aferição e da avaliação da área placentária e dos seus distúrbios como determinantes e marcadores diagnóstico de mecanismos patogénéticos e fisiopatológicos em atuação no ambiente intrauterino que estão associados com DRR.
8. Estes resultados também fornecem subsídio e estímulo para a inclusão desta aferição e sua avaliação tanto no exame ultrassonográfico prenatal, como procedimento preditivo de possível DRR como no exame anatomopatológico.