

Análise anatomopatológica de placentas de gestantes com COVID-19

Pathological analysis of placenta of pregnant women with COVID-19

Ana Carolina Tubaldini Vilela¹, André Ribeiro Alexandre², Leonardo Frasson Reis³,
Rafael Batista de Oliveira⁴, Rodrigo Almeida Vitor Ribeiro⁵

¹Médica residente em Ginecologia e Obstetrícia pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM).; ²Médico graduado pela Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG).; ³Doutor em neurociência e cognição, filiado ao Departamento de Biologia da State University of New York (SUNY). ⁴Médico Ginecologista e Obstetra pela Santa Casa de Misericórdia de Passos (SCMP). ⁵Médico Patologista pela Faculdade de Medicina do ABC (FMABC).

Resumo

Introdução: sabe-se que, em outras infecções virais, no período gestacional, há a associação entre a doença e achados placentários específicos. Entretanto, em relação à COVID-19, o conhecimento ainda é limitado. **Objetivo:** analisar a existência de alterações placentárias em gestantes que contraíram a COVID-19, como também avaliar a correlação com manifestações clínicas e comorbidades do binômio materno-fetal. **Metodologia:** trata-se de um estudo observacional, analítico, transversal e retrospectivo, que analisou 81 placentas de gestantes que atendiam aos critérios de elegibilidade. Também foi realizada a análise de dados estatísticos, com os softwares Microsoft Excel® e JAMOVÍ®. **Resultados:** dentre as gestantes, 46,91% apresentaram a doença no terceiro trimestre da gestação, 33,33%, no segundo trimestre e 9,8%, no primeiro trimestre. No exame anatomopatológico, os achados predominantes foram calcificações grosseiras e níveis de fibrina subcoriônica aumentados. **Conclusão:** observou-se a existência de alterações anatomopatológicas nas placentas de gestantes infectadas pela COVID-19, embora outros estudos sejam necessários para testar a associação direta.

Palavras-chave: Doenças placentárias; patologia clínica; COVID-19; gestação.

Abstract

Introduction: It is known that, in other viral infections, during the gestational period, there is an association between the disease and specific placental findings. However, knowledge of COVID-19 is still limited. **Objective:** to analyse the existence of placental alterations in pregnant women who contracted COVID-19 and evaluate the correlation with clinical manifestations and comorbidities of the maternal-foetal binomial. **Methodology:** this is an observational, analytical, cross-sectional, and retrospective study, which analysed 81 placentas of pregnant women who met the eligibility criteria. Statistical data analysis was also performed using Microsoft Excel® and JAMOVÍ® software. **Results:** among the pregnant women, 46.91% presented the disease in the third trimester of pregnancy, 33.33% in the second and 9.8% in the first. In the anatomopathological analysis, the predominant findings were gross calcifications and increased levels of subchorionic fibrin. **Conclusion:** Anatomopathological alterations were observed in the placentas of pregnant women infected with COVID-19, although further studies are needed to test the direct association.

Keywords: Placental diseases; Clinical pathology; COVID-19; Pregnancy.

INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19 ainda é incipiente em resultados concretos na literatura médica sobre os desfechos e complicações materno-fetais pós-infecção. Sabe-se que as gestantes apresentam maior susceptibilidade a patógenos respiratórios e pneumonias graves, devido ao estado fisiológico de imunossupressão característico da gestação¹. Além disso, estados psíquicos alterados por estresse e ansiedade, reforçados pela pandemia, estão associados a pré-eclâmpsia, náusea, vômito, depressão, prematuridade, baixo peso ao nascer e baixo Apgar².

Atualmente, sabe-se que os desfechos maternos e neonatais, em casos graves de COVID-19, são desfavoráveis³, devido à maior sensibilidade e à intolerância à hipóxia⁴. De acordo com Elshafeey et al.⁵ (2020), as taxas de prematuridade e de cesariana são elevadas. Ressalta-se, ainda, que a hipertermia, durante o primeiro trimestre da gestação, pode estar relacionada a alterações da organogênese, impactando no aumento do risco de anomalias congênitas⁶.

O exame histopatológico do tecido placentário é de grande valia na descoberta de informações significativas sobre a situação de saúde do binômio materno-fetal. Ressalta-se que muitas alterações placentárias já foram descritas, algumas tendo relação direta com patologias gestacionais, inclusive patologias de etiologia viral. Por exemplo, na infecção materna por citomegalovírus, há vilosidade linfoplasmocitária, com aumento de vilosidade

Corresponding / Correspondence: André Ribeiro Alexandre – Endereço: Rua João Luis Alves, 826, apto. 02, Centro, Alfenas MG, CEP 37132-184. – E-mail: andreOribeiro2@gmail.com

des e deposição de hemossiderina intravilosa. Outras alterações placentárias específicas são encontradas em infecções pelo Zika vírus, vírus da dengue e outros⁷.

Uma revisão da literatura realizada em 2016, acerca da importância do exame anatomopatológico da placenta, concluiu que, além de se impor como importante ferramenta diagnóstica e auxiliar juridicamente em eventos adversos relacionados ao parto, esse exame também tem validade na determinação do prognóstico fetal e no manejo familiar⁸.

Um estudo que fez análise placentária, pela primeira vez, de mulheres que se infectaram com o SARS-CoV-2, abrangendo três casos de infecção no terceiro trimestre gestacional, obteve como resultado nenhuma alteração patológica específica além de graus variáveis de fibrina perivilosa aumentada e nódulos sinciciais locais aumentados, achados sem significado clínico relevante. Uma placenta apresentou infarto maciço e outra, corioangioma, sendo esses achados não correlacionados à infecção por COVID-19. Ademais, o artigo aponta que a chance de transmissão vertical é extremamente pequena⁹. No entanto, esse estudo possui limitações, pois o tamanho da amostra clínica é pequeno e, além disso, somente foram analisados casos de pacientes que contraíram o vírus no terço final da gestação.

Outro trabalho, que descreveu a patologia em 20 placentas de mulheres infectadas com o coronavírus, concluiu que 50% dos casos estudados evidenciaram alguma má perfusão vascular fetal ou trombose vascular fetal. Entretanto, o significado dessa análise não é preciso, sendo necessários, também, mais estudos aprofundados¹⁰.

Por meio da análise retrospectiva de oito casos de gestantes que tiveram COVID-19 no terceiro trimestre, constatou-se que as manifestações clínicas de mulheres grávidas infectadas eram basicamente semelhantes às da população em geral, e, portanto, sem agravos materno-fetais. Além disso, não houve alteração patológica inflamatória específica sugerindo invasão da placenta pelo coronavírus. No estudo, dos oito tecidos, nenhum mostrou alterações de intervillite histiocítica crônica típica, tampouco eles revelaram evidência de pior doença materna presente. Por outro lado, o trabalho também possui uma amostra pequena e restringe a contaminação ao terceiro trimestre gestacional¹¹.

Sabe-se que, em infecções virais, o estágio da gestação, no momento da infecção, é importante para a transmissão vertical. Por exemplo, na infecção pelo vírus da rubéola, há a diminuição do risco de transmissão materno-fetal quando a contaminação ocorre nos períodos mais tardios da gestação. Por outro lado, há estudos que corroboram a literatura médica atual, revelando ausência de evidências de transmissão vertical e sugerindo, ainda, que a placenta pode desempenhar um importante papel de barreira na prevenção de SAR-CoV-2¹¹. Contudo, conforme foi concluído em revisão sistemática, necessita-se de mais estudos aprofundados para confirmar tais constatações¹².

Nesse contexto, a presente pesquisa teve como objetivo lançar luz nesse rol de questionamentos, tendo em vista a escassez de estudos sobre a temática. Portanto, primeiramente, buscou-se analisar a existência de alterações placentárias em gestantes que contraíram a COVID-19, como também avaliar a correlação com manifestações clínicas e comorbidades do binômio materno-fetal.

METODOLOGIA

Tipo de estudo

Trata-se de um estudo observacional, analítico, transversal e retrospectivo, realizado com gestantes que testaram positivo para a COVID-19 durante a gestação e que tiveram o parto realizado na Santa Casa de Misericórdia, um hospital de um município do sudoeste de Minas Gerais. Ressalta-se que a pesquisa não implicou qualquer diferença na assistência à saúde prestada às gestantes.

O município em questão possui uma população estimada em 115.970 habitantes, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Ademais, conta com uma consolidada rede de atenção à saúde materno-infantil, sendo a maternidade em questão referência para 31 cidades da região.

População, critérios de seleção da amostra

A população do estudo foi composta por todas as gestantes que atendiam aos três critérios de elegibilidade e que tiveram o parto realizado entre março de 2020 e novembro de 2021. Os critérios de inclusão utilizados para a seleção amostral foram: gestantes que tiveram o parto realizado na maternidade em questão, foram infectadas pelo SARS-CoV-2 em algum momento da gestação e tiveram a placenta encaminhada ao laboratório de anatomopatologia do hospital.

Ressalta-se que o diagnóstico da infecção foi notificado e confirmado pela Vigilância Epidemiológica da região de referência do hospital, não sendo realizados testes diagnósticos na admissão para o trabalho de parto na instituição.

Instrumento de coleta de dados

Os prontuários de cada uma dessas mulheres foram utilizados como fonte de dados. Tais dados foram pesquisados nos prontuários visando preencher todas as lacunas previamente estabelecidas nos instrumentos de coleta de dados, que correspondiam a tabelas no *software* Microsoft Excel 2020®.

As variáveis sociodemográficas, obstétricas, neonatais e relativas às infecções virais pesquisadas foram: idade materna, etnia, estado civil, índice de massa corporal (IMC) inicial, IMC final, tipo sanguíneo, paridade, comorbidades maternas anteriores à concepção, comorbidades desenvolvidas no período da gravidez, medicamentos em uso, idade gestacional em que contraiu o coronavírus,

exames complementares realizados durante infecção, necessidade de internação no momento de infecção viral, via de parto, intercorrências durante o parto, desfecho do início do trabalho de parto, idade gestacional no momento do parto, alterações dopplerfluxométricas, prematuridade, peso do recém-nascido (RN), intercorrências pós-natal do RN, medidas de suporte de vida ao RN, índice de APGAR e sorologia materna para toxoplasmose.

Além disso, também foram consultadas, como fonte de informações relevantes, as lâminas histopatológicas das placentas pesquisadas. Novamente, tabelas no *software Microsoft Excel 2020®* foram utilizadas como *checklist*, guia para a análise padronizada dos achados histopatológicos previamente definidos.

Nesse momento, as variáveis analisadas foram: presença de corioamnionite, comprometimento inflamatório ou trombótico da microvasculatura das arteríolas espiraladas decíduais, nível de fibrina subcoriônica, lesões isquêmicas macrovisualizadas, infarto tecidual, decíduite aguda, necrose fibrinoide de vilos, impregnação meconial, corangiose, hipoplasia de vilos terminais, sinais macroscópicos de hemorragia, sinais de infecção, vilosite, calcificações grosseiras, falcilização de hemácias maternas no espaço intervilo, tromboespesamento vascular e sinais de má-perfusão, hipóxia, pré-eclâmpsia ou eclâmpsia.

Procedimentos de coleta de dados

A coleta dos dados oriundos dos prontuários das gestantes foi realizada entre dezembro de 2021 e fevereiro de 2022. Primeiramente, foi feito um levantamento dos casos de gestantes que atendiam ao recorte amostral da pesquisa. Nesse momento, foram encontrados, como resultado, dois bancos de dados que continham, ao todo, 181 casos. Após análise de duplicatas, a amostra ficou limitada a 102 casos. A seguir, uma solicitação das lâminas da amostra selecionada foi enviada ao laboratório de patologia, porém em 21 ocorrências não estavam disponíveis. Assim sendo, a amostra final da pesquisa foi composta por 81 placentas de gestantes que atendiam aos critérios de elegibilidade, sendo todos os prontuários analisados sistematicamente.

Na sequência, realizou-se a coleta dos dados oriundos das lâminas histopatológicas, sendo essa etapa executada entre abril e maio de 2022. Tal material foi reanalisado por meio de microscopia ótica, no Departamento de Patologia, por um único observador, médico especialista e patologista. A análise sistematizada tinha por objetivo preencher um *checklist* binário (sim ou não) com todas as variáveis pesquisadas.

Ressalta-se que as lâminas histopatológicas foram fixadas por 48 horas antes da dissecação, por conta da natureza infecciosa do tecido. Os cortes típicos histológicos foram fixados com uso do formol, processados em blocos de parafina e corados com a coloração usual de hematoxilina e eosina.

Análise dos dados

Por fim, com os resultados obtidos por meio do preenchimento completo dos instrumentos de coleta de dados, foram feitos cruzamentos e análises estatísticas dos dados obtidos, no período de junho a agosto de 2021, utilizando-se, para tal, o *software JAMOWI 2021®*.

Para apresentar o conjunto de dados, foram empregadas as frequências absoluta e relativa, média e mediana como medidas de tendência central e o desvio padrão como medida de dispersão. Para comparar a frequência das variáveis qualitativas, foi empregado o teste do qui-quadrado e o V de Cramer. Para conhecer a distribuição dos dados, foi empregado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk, e, para acessar a homoscedasticidade, foi utilizado o teste de Levene. Para comparar as variáveis quantitativas quando elas apresentaram distribuição normal ou homoscedasticidade, foi utilizado o teste T de Student; caso os dados não atendessem a esses requisitos, era empregado o teste U de Mann-Whitney.

Além disso, foi empregado um modelo de regressão logística para avaliar a associação entre o diagnóstico de COVID-19 e os desfechos maternos encontrados. O teste de Hosmer-Lemeshow foi adotado para avaliar a adequação do ajuste para modelos de regressão logística¹³.

Para medir a correlação entre duas variáveis dicotômicas, foi empregada a correlação tetracórica. A significância estatística de todas as análises foi definida como $P < 0,05$.

Aspectos éticos

Com base na Resolução 466 de 2012, este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SCMP, conforme parecer Nº 5.079.399, em 04 de novembro de 2021. A dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) também foi obtida no mesmo órgão, na mesma data.

O Termo de Anuência, com autorização institucional para execução da pesquisa e divulgação do nome do hospital foi assinado em 14 de setembro de 2021. O projeto de pesquisa foi submetido à Plataforma Brasil em 15 de setembro de 2021, com primeiro parecer liberado em 22 de outubro de 2021 com solicitação de pendência, a qual foi resolvida em 04 de novembro de 2021.

RESULTADOS

A pesquisa foi constituída da análise anatomopatológica de 81 placentas de gestantes que preenchiam os critérios de elegibilidade.

Na avaliação do perfil sociodemográfico da amostra, exposto na Tabela 1, notou-se que a idade materna média foi de 28,6 anos (DP $\pm 6,24$), sendo 18 anos a idade mínima e 43, a máxima. Quanto à etnia, houve discreta predominância de mulheres pardas (37,03%, $n = 30$) e brancas (30,86%, $n = 25$).

Em relação ao estado civil, a pesquisa observou discreta prevalência de mulheres solteiras (48,14%, n= 39) e casadas (45,67%, n= 37), em comparação com divorciadas e não informantes. Ademais, quanto ao IMC, a média geral da amostra foi de 28,4 Kg/m² no momento anterior à concepção e 31,9Kg/m² ao final da gestação.

Adentrando na avaliação das variáveis relacionadas à saúde das mulheres da amostra, também expostas na Tabela 1, observou-se que 38,27% (n= 31) das mulheres não apresentavam nenhuma comorbidade anterior à concepção, enquanto que 61,72% (n= 50) apresentavam, ao menos, uma patologia. Entre essas, as mais prevalentes foram hipertensão arterial sistêmica (HAS), obesidade e depressão.

Considerando-se o tipo sanguíneo das mulheres da amostra, houve prevalência significativa ($X^2=70,5$, $p<0,001$) de sangue tipo O+ (38,27%, n= 31) e A+ (37,03%, n= 30). Já em relação às comorbidades maternas pós-concepcionais, com exceção da COVID-19 – presente em 100% da amostra – notou-se incidência de: diabetes melítus gestacional (DMG) em 28,39% (n= 23) da amostra; síndromes hipertensivas gestacionais em 16,04% (n= 13); hipotireoidismo gestacional em 8,64%; anemia em 4,93%; infecção do trato urinário (ITU) em 8,64%; amniorexe em 8,64%; macrosomia fetal em 4,93%; e corioamnionite em 9,87%. Outras comorbidades estiveram presentes, no geral, em 34,56% (n= 28) da amostra e, entre elas, citam-se: sífilis, apendicite, tabagismo, etilismo, doença inflamatória pélvica (DIP), toxoplasmose aguda e crescimento intrauterino restrito (CIUR).

Tabela 1 – Caracterização sociodemográfica e de saúde da amostra populacional (n=81).

Variáveis	N	%
Idade		
18 a 23 anos	21	25,92
24 a 29 anos	24	29,62
30 a 35 anos	22	27,16
36 a 42 anos	14	17,28
Etnia		
Parda	30	37,03
Negra	9	11,11
Branca	25	30,86
Não informada	17	20,98
Estado civil		
Solteira	39	48,14
Casada	37	45,67
Divorciada	4	4,93
Não informado	1	1,23
Tipo sanguíneo		
O+	31	38,27
A+	30	37,03
B+	8	9,87
O-	8	9,87
AB+	3	3,7
A-	1	1,23

Comorbidades maternas pré-concepção

HAS	14	17,28
Obesidade	24	29,62
Depressão	7	8,64
Outras	40	49,38

Comorbidades maternas pós-concepção

DMG	23	28,39
Síndromes hipertensivas gestacionais	13	16,04
Corioamnionite	8	9,87
Hipotireoidismo gestacional	7	8,64
ITU	7	8,64
Amniorexe	7	8,64
Anemia	4	4,93
Macrossomia fetal	4	4,93

Fonte: autores (2022).

Quanto à avaliação das características da infecção viral, conforme é exposto na Tabela 2, 46,91% (n= 38) das mulheres tiveram a doença no terceiro trimestre da gestação, enquanto 33,33% (n= 27) foram infectadas no segundo trimestre e 9,8% (n= 08) no primeiro trimestre. Ademais, a maior parte das mulheres, 90,12% (n= 73), não necessitou de internação devido à COVID-19, embora 9,87% (n= 08) tivesse necessitado desse recurso.

Tabela 2 – Caracterização da COVID-19

Variável	N	%
Período da infecção pelo SARS-COV-2		
1º trimestre	8	9,8
2º trimestre	27	33,33
3º trimestre	38	46,91
Não informado	8	9,8
Necessidade de internação		
Ausente	73	90,12
Presente	8	9,87

Fonte: autores (2022).

Em relação à caracterização obstétrica e neonatal, apresentada na Tabela 3, verificou-se que a amostra era composta por 32,09% (n=26) de primíparas e 67,91% (n=55) de múltiparas. Gestações gemelares foram encontradas em 2,46% (n= 2) dos casos. Observou-se, também, pequena diferença quantitativa entre partos cesáreas (53,08%, n= 43) e partos via vaginal (46,91%, n= 38). Por outro lado, considerando-se a idade gestacional, a maioria dos partos (87,65%, n= 71) ocorreu a termo, e somente 12,34% (n= 10) foram prematuros.

Quanto ao peso dos RN, 79,51% (n= 66) foram considerados AIG; 16,86% (n= 14), GIG; e 2,40% (n= 2), PIG. Já em relação às medidas de suporte de vida prestadas aos RN, ressalta-se que a maioria (85,54%, n= 71) não precisou de internação, enquanto que 14,45% (n= 12) precisaram de internação na UTI Neonatal. Ademais, 68,67% (n= 57) da amostra precisou de estimulação, 38,55% (n= 32), de aspiração, 3,60% (n= 3), de CPAP, 2,40% (n= 2) de intubação. Convém ressaltar, novamente, que 2 gestações de mulheres da amostra eram gemelares,

sendo, então, a amostra neonatal composta por 83 RN. Com relação ao Índice de APGAR, observou-se resultado satisfatório em 85,54% (N= 71) dos RN, os quais tiveram pontuação maior que 7 no 1º e 5º minuto de vida.

Tabela 3 – Caracterização obstétrica e neonatal da amostra

Variável	N	%
História obstétrica		
Primíparas	26	32,09
Múltiparas	55	67,91
Número de fetos		
Gestação única	79	97,53
Gestação gemelar	2	2,46
Via de parto		
Vaginal	38	46,91
Cesárea	43	53,08
Prematuridade		
A termo	71	87,65
Prematuro	10	12,34
Peso do recém-nascido		
GIG	14	16,86
AIG	66	79,51
PIG	2	2,4
Não classificado	1	1,2%
Necessidade de internação		
Presente	10	14,45
Ausente	71	85,54
Medidas de suporte de vida		
Estimulação	57	68,67
Aspiração	32	38,55
CPAP	3	3,6
Intubação	2	2,4
Índice APGAR no 1º minuto		
0-3	2	2,40
4-6	9	10,84
>7	71	85,54
Não informado	1	1,20
Índice APGAR no 5º minuto		
0-3	0	0,00
4-6	1	1,20
>7	81	97,59
Não informado	1	1,20

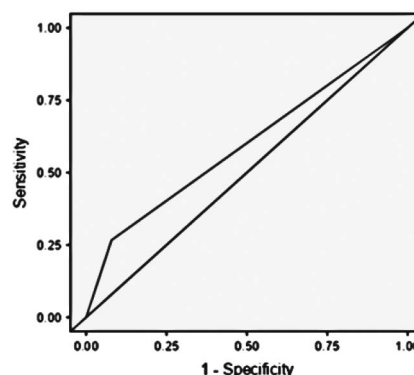
Fonte: autores (2022).

A análise estatística, por meio do cruzamento de dados, evidenciou que, quando as gestantes apresentavam comorbidades maternas anteriores à concepção, a chance de a via de parto ser cesariana foi 4,24 vezes maior (IC 95%, V de Cramer 0,243). A partir daí, foi feita uma regressão logística visando permitir a predição de valores.

A regressão logística é um método de análise multivariada confirmatória, que apresenta como resultado uma razão de chances (Odds Ratio, OR). Valores de razão de chance < 1 diminuem as chances de a via de parto ser cesárea, e valores > 1, aumentam. A razão de chance encontrada foi de 1,44 (intercepto), o que implica uma probabilidade de cesárea de 1,4 vezes maior para as

gestantes que apresentavam comorbidades maternas anteriores à concepção. Contudo é necessário considerar que essa análise encontrou um valor P = 0,036, o que a coloca acima do nível de significância estabelecido de 5%. A curva ROC evidenciou área sobre a curva de 0,594, sendo o cut-off 0,5 (Figura 1).

Figura 1 – Curva ROC evidenciando a área sobre a curva obtida por meio da regressão logística



Fonte: autores (2022).

Ainda sobre a análise estatística, ao serem comparados o desfecho gestacional e os dados clínicos das mulheres, concluiu-se que houve correlação estatística de força moderada ($r = 0,24$; $p = 0,02$) entre a idade gestacional e a ocorrência de intercorrências durante o parto; além de correlação significativa entre a idade gestacional e a via de parto ($p = 0,012$).

Na avaliação histopatológica das lâminas com fragmentos placentários, conforme está elucidado na Tabela 4, os achados mais prevalentes foram: calcificações grosseiras (61,44%), nível de fibrina subcoriônica leve (53,01%), nível de fibrina subcoriônica moderado (36,14%), hemorragia interviloza (25,30%) e infarto tecidual (20,48%). Além dessas alterações, também foram observadas, porém em menor proporção: impregnação meconial, lesões isquêmicas, nível de fibrina subcoriônica intensa, necrose fibrinoide de vilos, decídua aguda, hemorragia focal, corangiose, hipoplasia de vilos terminais e corioamionite.

Os três achados de menor ocorrência, os quais apresentaram distribuição igual entre a amostra, foram descritos na tabela como “outros achados”, sendo eles: metaplasia escamosa do epitélio amniônico, trombo-espessamento vascular e comprometimento inflamatório-trombótico da microvasculatura das arteríolas espiraladas decíduais. Ressalta-se que, embora fizessem parte do *checklist* de sistematização das análises, em nenhuma das placentas foram encontrados os seguintes achados: vilosite, sinais de infecção, falcização de hemácias maternas no espaço interviloza, má perfusão ou hipoxia e sinais de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia.

Tabela 4 – Caracterização anatomopatológica das placentas analisadas

Variável	N	%
Alterações placentárias		
Calcificações grosseiras	51	61,44
Nível de fibrina subcoriônica leve	44	53,01
Nível de fibrina subcoriônica moderado	30	36,14
Hemorragia intervillosa	21	25,30
Infarto tecidual	17	20,48
Impregnação meconial	12	14,45
Lesões isquêmicas	12	14,45
Nível de fibrina subcoriônica intensa	9	10,84
Necrose fibrinoide de vilos	9	10,84
Deciduíte aguda	7	8,43
Hemorragia focal	6	7,22
Corangiase	4	4,81
Hipoplasia de vilos terminais	3	3,61
Corioamnionite	3	3,61
Outros achados	3	3,61

Fonte: autores (2022).

As tabelas de contingência apontaram forte associação entre as variáveis quantitativas do nível de fibrina subcoriônica e a corioamnionite ($p=0,064$; V de Cramer= 0,257). Diante da presença de corangiase, foi verificada, conforme é exposto na Tabela 5, razão de chance 12,8 vezes maior de ocorrer hipoplasia de vilos terminais, com V de Cramer indicando forte associação entre as variáveis e valor de P dentro do esperado.

Outras associações estatisticamente relevantes foram: lesões isquêmicas e infarto tecidual ($p=0,006$; IC 95%; OR= 5,45; V de Cramer= 0,301); e lesão isquêmica e deciduíte aguda ($p=0,026$; IC 95%; OR= 5,58; V de Cramer= 0,245). Além disso, verificou-se uma tendência de associação entre impregnação meconial e hemorragias (focal ou intervillosa) ($p=0,091$; V de Cramer= 0,240).

Tabela 5 – Tabela de contingência entre hipoplasia de vilos terminais e corangiase, acrescida dos valores estatísticos.

Hipoplasia de vilos terminais				Valor de P= 0,0019	Intervalo de confiança= 95%
Corangiase	Não	Sim	Total		
Não	77	2	79	Odds Ratio= 12,8	V de Cramer= 0,258
Sim	3	1	4		
Total	80	3	83		

Fonte: autores (2022).

DISCUSSÃO

A análise do perfil epidemiológico da amostra evidenciou idade média de 28,6 anos e predominância de mulheres autodeclaradas pardas, sendo que tais dados corroboram o perfil de gestantes e puérperas contaminadas por COVID-19 no estado do Amazonas¹⁴. Entretanto, no estudo amazonense, 19,7% das mulheres necessitaram

de internação¹⁴, enquanto que, no presente estudo, apenas 9,87% dos casos resultaram em tal desfecho.

Ainda, com relação ao momento gestacional da infecção viral, os dados encontrados sugerem que 46,91% das infecções ocorreram no terceiro trimestre. Tal prevalência observada vai ao encontro da epidemiologia mundial, a qual aponta que a maioria das infecções ocorrem no terceiro trimestre¹⁵.

Quanto à classificação no sistema RH e ABO do tipo sanguíneo da amostra, observou-se predominância de sangue tipo A+ e O+ (75,3%). Tais dados corroboram os resultados apresentados por Pereira, Siebert¹⁶ (2020), segundo os quais, em sua amostra com 783 voluntários, os tipos sanguíneos A+ e O+ resultaram em 79,2% do total.

Lançando atenção às comorbidades adquiridas durante o período gestacional, observou-se que a DMG foi a patologia mais incidente, estando presente em 28,39% das gestantes analisadas. Tal epidemiologia deve ser considerada elevada, já que estudos anteriores revelam prevalência de tal patologia entre gestantes brasileiras em 7,6%¹⁷. Nesse sentido, vale ressaltar que a DMG já foi apontada como o principal fator de risco para o óbito materno quando se avaliam gestantes infectadas pela COVID-19¹⁸.

Falando-se em tipos de partos, o estudo atual avaliou que a ocorrência de partos cesáreos (53,08%) foi relativamente próxima à de via de parto vaginal (46,91%). Tal resultado encontra-se próximo ao limite inferior do esperado, quando se considera a revisão de escopo, a qual incluiu 15 estudos, totalizando 219 binômios materno-fetais, e se concluiu que a taxa de cesáreas em mulheres contaminadas por COVID-19 variou de 42,9 a 100%¹⁹.

Por outro lado, outra revisão sistemática da literatura, dessa vez englobando 18 estudos e 114 gestantes, observou taxa de cesariana de 91%¹². Nesse sentido, ressalta-se o resultado satisfatório da atuação do serviço de saúde pesquisado, haja vista que seguiu as recomendações mundiais, segundo as quais a infecção viral não deve ser considerada isoladamente como indicação de cesariana²⁰.

Quanto à caracterização neonatal da amostra, foram obtidos índices de APGAR satisfatórios, sendo maior que 7 em 85,54 da amostra no primeiro minuto e 97,59 no quinto minuto. Tais dados se encontram alinhados com os de outro estudo científico internacional, no qual o APGAR de primeiro minuto foi avaliado entre 8 e 9 em toda a amostra, e o APGAR de quinto minuto entre 9 e 10⁹.

Já em relação à análise anatomopatológica das placentas, os dados obtidos neste estudo sugerem prevalência aumentada para calcificações grosseiras e nível de leve a moderado de impregnação de fibrina subcoriônica. Ressalta-se que mais estudos são necessários para associar diretamente alguns desses achados à infecção viral.

Ademais, convém ressaltar que o depósito de cálcio na placenta é um fenômeno fisiológico e progressivo, que se inicia por volta da vigésima terceira semana gestacional, inclusive utilizado para a classificação ultrassono-

gráfica do grau de maturação placentária, não podendo ser relacionado exclusivamente a alteração própria da patologia viral²¹.

Já o quantitativo de fibrina, reflexo de processo de hemostasia e coagulação, e o infarto tecidual, resultante de estado hipoxêmico, podem ser causados por patologia de etiologia viral. De acordo com o sistema de classificação de lesões anatomopatológicas placentárias proposto por Silva²² (2004), os infartos se caracterizam por patologias vasculares uteroplacentárias, enquanto os depósitos de fibrina se enquadram nas lesões que envolvem a coagulação. Porém, para firmar tal associação, é preciso o desenvolvimento de mais estudos, tendo em vista que esses achados se encontram associados a patologias comuns, como diabetes gestacional e síndromes hipertensivas gestacionais, podendo também corresponder a um viés.

Um estudo publicado em 2002 concluiu que corioamnionite, infarto placentário e deposição de fibrina aumentada são achados comuns em placentas de PIG²³. Embora a prole da população aqui estudada fosse majoritariamente AIG, o estudo apresenta, como limitação, não ter estratificado as análises de acordo com patologias e condições coexistentes que já sabidamente alteram o exame anatomopatológico.

CONCLUSÃO

Na presente pesquisa, observou-se o predomínio de gestantes com idade média de 28,6 anos, pardas, com comorbidades associadas, e infecção por COVID-19 no terceiro trimestre gestacional, bem como a existência de alterações anatomopatológicas nas placentas dessas gestantes, sendo as mais prevalentes calcificações grosseiras e níveis de leves a moderados de impregnação de fibrina subcoriônica. Entretanto, outros estudos são necessários para testar a associação direta entre tais variáveis e excluir possíveis vieses de confusão.

Considera-se ainda que a pesquisa, pioneira na avaliação de amostras maiores, obteve êxito em seu objetivo de analisar as alterações anatomopatológicas placentárias de gestantes infectadas por COVID-19 e também de avaliar a correlação da infecção com as manifestações clínicas e frente às comorbidades do binômio materno-fetal.

Entretanto, a pesquisa apresenta como limitação uma amostra ainda considerada limitada quanto ao interesse em extrapolar os resultados para o nível global, e careceu de estratificar as análises de acordo com outras patologias e comorbidades maternas apresentadas, bem como de considerar cada alteração placentária esperada de acordo com cada patologia e desfecho obstétrico observado.

Ademais, o quantitativo de partos normais da amostra evidencia a tendência do serviço em não considerar a infecção viral uma indicação isolada de cesariana, o que se encontra de acordo com a literatura científica,

podendo ser considerado um indicador de qualidade do serviço pesquisado.

REFERÊNCIAS

- Marins LR, Picoloto ASB. Gestação e Covid 19: orientações de manejo, desfechos materno-fetais, tratamento e profilaxia. Amrigs [Internet]. 2021[citado 2024 maio 22]; 65:82-90. Disponível em: <https://www.amrigs.org.br/assets/images/upload/pdf/jornal/1625675724.pdf>
- Furlan MCR, Jurado SR, Uliana CH, Silva MEP, Nagata LA, Mais ACF. Gravidez e infecção por Coronavírus: desfechos maternos, fetais e neonatais – Revisão sistemática. Rev Cuid [Internet]. 2020 [citado 2024 maio 22];11(2):e1211. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/porta/resource/pt/biblio-1118364>
- Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Promoção da Saúde. Manual de Recomendações para a Assistência à Gestante e Puérpera frente à Pandemia de Covid-19: nota informativa nº 13/2020 – SE/ GAB/SE/MS [Internet] Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [citado 2024 mar 12]. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/manual-de-recomendacoes-para-a-assistencia-a-gestante-e-puerpera-frente-a-pandemia-de-covid-19/>
- Souza T, Silva J, Carvalho F. Complicações maternas associadas à infecção por SARS-COV-2: uma revisão narrativa de literatura. Unesc Em Revista [Internet]. 2021 [citado 2024 mar 12];4(2):20-32. Disponível em: <http://revista.unesc.br/ojs/index.php/revistaunesc/article/view/213>
- Elshafeey F, Magdi R, Hindi N, Elshebiny M, Farrag N, Mahdy S, et al. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. Int J Gynaecol Obstet. 2020 Jul;150(1):47-52. doi: 10.1002/ijgo.13182
- Cruz CD, Carvalho DA, Fernandes JM, Silveira MP. Características epidemiológicas das anomalias congênitas do tubo neural em menores de 5 anos de idade e possíveis fatores de risco para a sua ocorrência em campos de Goytacazes-RJ. Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos. 2019;14:22-8. doi: <https://doi.org/10.29184/1980-7813.rcfmc.197.vol.14.n1.2019>
- Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental Pathology in COVID-19. Am J Clin Pathol. 2020;154(1): 23-32. doi: 10.1093/ajcp/aqaa089.
- Silva TG, Lima TABC, Mota AVP, Guedes VR. A importância do exame anatomopatológico da placenta em obstetria e neonatologia. HU Rev [Internet]. 2016 jul [citado 2024 ago 20];42(3). Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/2324>
- Chen H, Guo J, Wang C, Lup F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet. 2020;395:809-15. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3
- Baergen RN, Heller DS. Placental Pathology in Covid-19 Positive Mothers: Preliminary Findings. Pediatr Dev Pathol. 2020 May-Jun;23(3):177-80. doi: 10.1177/1093526620925569
- Gao L, Ren J, Xu L, Ke X, Xiong L, Tian X, et al. [Placental Pathology Of The Third Trimester Pregnant Women From Covid-19]. Diagn Pathol. 2021;16:8. doi: <https://doi.org/10.1186/s13000-021-01067-6>
- Yang Z, Wang M, Zhu Z, Liu Y. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: a systematic review. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022;35(8):1619-22. 2022. doi: 10.1080/14767058.2020.1759541
- Demler OV, Paynter NP, Cook NR. Tests of calibration and goodness-of-fit in the survival setting. Stat Med. 2015;34(10):1659-80. doi: doi.org/10.1002/sim.6428

14. Barbosa FMC, Lopes FNB, Viana JFS, Ferreira BO. Síndrome respiratória aguda grave por covid-19: perfil epidemiológico em gestantes e puérperas no Amazonas. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2022;55(2). doi: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.rmrp.2022.194706>
15. Nogueira CMCS, Alcantara JR, Costa HMGS, Morais FRR, Bezerra, KP, Fialho AVM. Análise nacional do perfil das gestantes acometidas pela COVID-19. *Braz J Health Rev*. 2020;3(5):14267-78. doi: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n5-228>
16. Pereira LMM, Siebert THR. Frequência fenotípica dos grupos sanguíneos ABO e fator RH em Santarém, Pará-Brasil. *Braz J Dev*. 2020;6(10):78472-81. doi: <https://doi.org/10.34117/bjdv6n10-324>
17. Bolognani CV, Souza SS de, Calderon I de MP. Diabetes mellitus gestacional: enfoque nos novos critérios diagnósticos. *Com Ciências Saúde [Internet]*. 2011 [citado 2024 mar 12];22(Suppl 1):31-42. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-619118>
18. Silva JPR. Epidemiologia e fatores de risco da morte materna por síndrome respiratória aguda grave (srag) em decorrência do covid-19 na região nordeste do Brasil [Trabalho de Conclusão de Curso na Internet]. Salvador-BA: UNIRB; 2022 [citado 2024 mar 12]. Disponível em: <http://177.99.161.196/xmlui/handle/123456789/380>
19. Oliveira KFD, Oliveira JFD, Wernet M, Paschoini MC, Ruiz MT. Transmissão vertical e COVID-19: revisão de escopo. *Rev Bras Enferm*. 2021;74. doi: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0849>
20. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists -RCOG. Coronavirus infection and pregnancy [Internet]. United Kingdom: RCOG; 2022 [cited 2022 dec 02]. Disponível em: <https://www.rcog.org.uk/guidance/coronavirus-covid-19-pregnancy-and-women-s-health/coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy>
21. Mantovani, ER. Exame anatomopatológico da placenta: contribuições para o diagnóstico clínico [Monografia na internet]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem; 2013 [citado 2024 mar 15]. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/BUBD-9GFHPP>
22. Silva CCC da. Estudo Histopatológico Comparativo de placentas oriundas de gestações com Diástole Zero ou Reversa à Dopplervelocimetria das Artérias Umbilicais [Dissertação na internet]. São Paulo: Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina; 2004 [citado 2024 mar 15]. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5139/tde-12082005-163445/publico/Catiacristinechubadasilva2.pdf>
23. Oliveira LH, Xavier CC, Lana A. Alterações morfológicas placentárias de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional. *J Pediatr*. 2002;78:397-402. doi: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572002000500010>

Submetido em 25/11/2023

Aceito em 30/08/2024