

## Capítulo 17

### ANÁLISE HISTOLÓGICA PLACENTÁRIA EM GESTANTES INFECTADAS PELO SARS-COV-2 E A IMPLICAÇÃO MATERNO-FETAL

CAROLINE KUGERATSKI CARNEIRO<sup>1</sup>  
JULIANA GOMES MARGRAF<sup>1</sup>  
PATRICIA DUPONT<sup>1</sup>  
GABRIELA DAL CONTE<sup>2</sup>  
JONATAS CUNHA CASTILHO<sup>3</sup>  
CHENILY ANDRADE RIBEIRO<sup>1</sup>  
GIOVANNA VICTÓRIA MOURA ARAÚJO<sup>1</sup>  
JÚLIA ULIANA ROSSI<sup>1</sup>  
LAURA VITÓRIA RAMBO<sup>1</sup>  
AGATHA KEROLLIN JAZECKI<sup>1</sup>  
LÍVIA DANIEL BIANCHIN MARQUES<sup>1</sup>  
HELENA WASILEWSKI<sup>1</sup>  
JÚLIA PELLENZ STEFFEN<sup>1</sup>  
TAMINI LAISA DE BASTIANI GONÇALVES<sup>1</sup>  
IVANA DA ROSA IESBIK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Discente – Medicina na Universidade do Contestado, Campus Mafra, Santa Catarina.

<sup>2</sup>Discente – Medicina na Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

<sup>3</sup>Discente – Medicina na Universidade Central do Paraguai

**Palavras-Chave:** Sars-Cov-2; Gestação; Placenta.

## INTRODUÇÃO

Os primeiros casos de indivíduos infectados pelo vírus SARS-CoV-2 foram identificados na China, em dezembro 2019, em lavado broncoalveolar, que fazem parte dos vírus de origem animal SARS-CoV (coronavírus causador de síndrome respiratória aguda) e MERSCoV (coronavírus relacionado com a síndrome respiratória do Oriente Médio). A propagação foi rápida e mundial, denominando-se Pandemia pela Organização Mundial da Saúde. Sendo o primeiro caso registrado no Brasil em fevereiro de 2020. Em março de 2020, depois de anunciado como pandemia, começaram estudos relacionando o Covid com a gestação, pois muitas complicações como abortos, pré-eclâmpsia, trabalho de parto prematuro e mortalidade materna e fetal ocorridos durante a gestação foram associados com essa infecção (HELMÍ & AL-BADRI, 2024; GONZÁLEZ-ORTIZ; TRONCOSO; ESCUDERO, 2024)

A maior vulnerabilidade das mulheres grávidas tem sido relatada, principalmente relacionada a doença grave ou crítica. No entanto, uma elevada percentagem de mulheres grávidas infectadas com SARS-CoV-2 são assintomáticas para COVID-19, o que indica que os efeitos específicos do vírus durante a gravidez podem não ser evidentes na observação clínica. Nos estudos, foi demonstrada a presença de SARS-CoV-2 na placenta, associando a infecção placentária a alterações vasculares que poderiam afetar o fluxo útero-placentário, mas a transmissão vertical para o feto foi considerada rara, porém viável (GONZÁLEZ-ORTIZ; TRONCOSO; ESCUDERO, 2024).

A placenta é a única conexão física materno-fetal proporcionando um ambiente ideal para o crescimento e desenvolvimento fetal. O estudo da placenta no pós parto auxilia no conhecimento do processo da doença e identificar so-

luções e tratamentos para essas possíveis adversidades. Muitos vírus são conhecidos por atravessar essas barreiras, mas até então não se tem conhecimento que o SARS-CoV tem essa particularidade. Depois de avaliações histopatológicas da placenta humana de mães infectadas pelo coronavírus, poucos resultados foram demonstrados. Recentes evidências confirmaram uma taxa mais elevada de arteriopatia placentária e má perfusão da vasculatura materna e fetal no exame histopatológico, mas nenhum estudo correlacionou o efeito da duração nos achados histopatológicos da placenta (HELMÍ & AL-BADRI, 2024).

Um potencial preditor para a ocorrência de achados anormais morfológicos placentários após a infecção por Covid-19 é o maior tempo entre o diagnóstico da infecção e o parto. Portanto, a infecção por Covid 19 durante o final do segundo e início do terceiro trimestre de gravidez, em vez da infecção perto do termo, tem maior probabilidade de provocar uma alteração anormal no tecido placentário (HELMÍ & AL-BADRI, 2024).

Esse trabalho tem como objetivo reunir dados sobre a interação da infecção por coronavírus e suas implicações diretas e indiretas na placenta da gestante e consequentemente nos recém nascidos dessas mães portadoras do vírus.

## MÉTODO

O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa realizada por meio de pesquisas na base de dados PubMed, disponíveis digitalmente. A estratégia de busca inclui os descritores “SARS-CoV-2” AND “Placenta” OR “Gestação”, combinados com o operador booleano AND e OR.

Desta busca foram encontrados 148 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos originais em português, inglês e espanhol; pu-



blicados no período de 2019 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa.

Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo ou pagos, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam os demais critérios de inclusão. Após essa seleção, foram utilizados 16 artigos para a escrita do artigo. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### **Transmissão vertical do SARS-CoV-2 da mãe para o feto**

As alterações fisiológicas decorrentes da gestação aumentam a suscetibilidade das grávidas a infecções virais, incluindo a predisposição para formas graves de COVID-19 (DE OLIVEIRA *et al.*, 2021). Frente à pandemia de COVID-19, as manifestações clínicas em gestantes com a doença, como febre e sintomas respiratórios superiores e inferiores, alinham-se aos dados globais. Contudo, complicações graves nessas pacientes podem levar à hipoxemia fetal/neonatal, elevando os riscos de resultados perinatais adversos, como a possível VT (transmissão vertical) (ZHU *et al.*, 2020; YOUNG *et al.*, 2020). Dados coletados após as epidemias de SARS-CoV e MERS-CoV indicam que gestantes acometidas necessitaram de mais cuidados intensivos, como intubação e internação em UTI (DE OLIVEIRA *et al.*, 2021).

A transmissão vertical é uma forma de transmissão comum para algumas doenças contagiosas, pelas quais os patógenos passam da mãe para a criança através da placenta, do contato direto durante o parto ou através do leite materno. Por ser uma doença recente e com poucos estudos, as orientações se baseiam em outras infecções da mesma família viral. Um es-

tudo apontou a presença de níveis elevados de IgM e IgG em um recém-nascido de mãe com COVID-19, apontando possível transmissão vertical, pois a IgM, por sua estrutura, geralmente não atravessa a placenta (OLIVEIRA *et al.*, 2023).

Em relação aos neonatos, estudo da Itália com 42 gestantes com COVID-19 apresentou prevalência de infecção de 7,1%. Dos três neonatos que apresentaram resultado positivo, dois estavam em aleitamento materno exclusivo com mãe sem máscara, diagnosticadas com COVID-19 no período pós-parto. Os autores atribuíram a infecção do RN ao contato com a mãe, e não ao aleitamento materno, apesar de não terem dados relacionados à análise do leite. Em estudo realizado no Peru, o RN apresentou PCR positivo 16 e 48 horas pós-parto e evoluiu com desconforto respiratório. O RN não foi amamentado no seio materno, mas não foram colhidas amostras de diferentes espécimes que comprovassem a TV (De OLIVEIRA *et al.*, 2021).

Entretanto, SIEVERS, *et al.*, ao realizarem um estudo prospectivo, não identificaram transmissão vertical e/ou infecção placentária. As placentas a termo analisadas não possuíam genoma do SARS-CoV-2 detectável, mas anticorpos anti-SARS-CoV-2 S foram constados no sangue do cordão umbilical. Tais anticorpos, juntamente com o IgM, foram correlacionados com a ocorrência de COVID-19 materna grave. Identificou-se, também, anticorpos IgG, os quais possivelmente cruzaram a placenta no útero, tendo transferência mediada por fatores distintos, como títulos de IgG maternos e IG. A indução de potentes respostas de anticorpos neutralizantes foi comprovada, ainda, nas vacinas de mRNA, autorizadas para mulheres grávidas, com eficácia dependente do grau de deriva antigênica nas variantes do SARS-CoV-2 (SIEVERS, *et al.*, 2022).

As recomendações internacionais apontam que a infecção por SARS-CoV-2 não é indicação para parto cesáreo, que deve ser justificado pelas condições clínicas da gestante, idade gestacional e condições/viabilidade fetal, devendo ser avaliado individualmente. No entanto, os resultados da presente revisão apontaram altas taxas de cesárea em gestantes infectadas pelo coronavírus, em virtude das condições maternas e/ou fetais (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

### **Influência da infecção por SARS-CoV-2 nas placentas**

A infecção pelo SARS-CoV-2 e seu impacto sobre a placenta e saúde fetal têm sido um dos temas mais abordados nos últimos tempos, principalmente por ginecologistas e obstetras devido à vulnerabilidade deste grupo alvo. Análises histopatológicas mostraram má perfusão vascular fetal e materna em placentas de mulheres infectadas, associando-se a restrição de crescimento intrauterino, prematuridade e outros desfechos adversos. Em uma análise de 41 gestantes infectadas, foram informadas taxas de aborto de 39,1%, partos prematuros em 24,3%, ruptura prematura de membranas em 20,7%, pré-eclâmpsia em 16,2%, e RCIU em 11,7%, com mortalidade perinatal de 7,0% (OLIVEIRA, *et al.*, 2023).

Em estudo de revisão sistemática, placentas de mulheres infectadas foram submetidas a análise histopatológica, mostrando um aumento da fibrina perivillosa em 32,7% das amostras, trombose intervillosa observada em 14,6%, e outros achados como placas basais com fibras miometriais aderidas, acretismo microscópico, edema de vilosidades, aumento de glóbulos vermelhos nucleados circulantes ou membrana com hemorragia em 37,5% enquanto apenas 17,5% das amostras não apresentaram achados anormais (COUTO *et al.*, 2022). De acordo com Shanes *et al.*, esse fenômeno ocorre também porque a infecção pode impactar direta-

mente as células trofoblásticas da placenta, o que pode prejudicar o transporte de nutrientes e, consequentemente, aumentar os riscos durante a gestação (SHANES *et al.*, 2020).

Em contrapartida, em outra pesquisa realizada por Leal *et al.*, mostra que não existem características histopatológicas específicas nas placentas associadas à infecção por SARS-CoV-2. No entanto, as placentas de mulheres infectadas tendem a apresentar maior probabilidade de sinais de má perfusão, tanto materna quanto fetal. Entre os achados mais frequentes em placentas dessas mulheres, também encontraram a deposição de fibrina e um intenso recrutamento de células inflamatórias. Ademais, a transmissão do vírus através da placenta é considerada improvável, devido à baixa expressão do receptor para o SARS-CoV-2 nas células placentárias. No entanto, mais estudos são necessários para aprofundar a compreensão sobre a interação entre o vírus e a mãe/feto, assim como os efeitos nos resultados maternos e neonatais/fetais (LEAL *et al.*, 2021).

### **Aspectos morfológicos da infecção por SARS-CoV-2 nas placentas e sua vascularização**

Estudos recentes investigaram as possíveis implicações da infecção na vascularização placentária e suas consequências para o desenvolvimento fetal. As observações sugerem que a COVID-19 pode influenciar a estrutura placentária e alterar o ambiente intrauterino, afetando potencialmente a saúde do feto (SMITH *et al.*, 2021; MILLER *et al.*, 2020). A placenta de gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2 frequentemente apresenta características histopatológicas que indicam resposta inflamatória e estresse vascular. Segundo estudo de Chen *et al.* (2020), as principais alterações incluem vilite crônica, depósito de fibrina e aumento da presença de macrófagos e células T, o que sugere um processo inflamatório relacionado. Essas

alterações são consistentes com a hipóxia e podem resultar em consequências adversas para o feto (CHEN *et al.*, 2020).

Além disso, Roberts *et al.* (2021) observaram que a placenta intervilositária, caracterizada pela infiltração de leucócitos no espaço intervilositário, é comum em grávidas com COVID-19. Essa condição pode levar ao comprometimento da troca de gases e nutrientes entre mãe e feto, elevando o risco de restrição de crescimento fetal (ROBERTS *et al.*, 2021). Estudos sobre a vascularização placentária em pacientes com COVID-19 revelaram a presença de trombos e danos endoteliais nos vasos placentários. Miller *et al.* (2020) afirmando que a trombose dos vasos fetais e a disfunção endotelial podem reduzir o fluxo sanguíneo para o feto, impactando o desenvolvimento fetal. Esses achados sugerem que o SARS-CoV-2 pode causar disfunções endoteliais graves, o que compromete a oxigenação e a nutrição do feto (MILLER *et al.*, 2020).

Hecht *et al.* (2020) descreveram casos de má perfusão materna com redução da perfusão vascular nas placentas de pacientes infectados. Esta condição pode estar associada à presença de áreas de infarto na placenta, o que pode agravar o risco de complicações obstétricas, como parto prematuro e restrição de crescimento intrauterino (HECHT *et al.*, 2020).

#### **Possíveis complicações materno-fetais causadas pela infecção por SARS-CoV-2**

Devido às alterações fisiológicas e imunológicas presentes durante a gestação, a gestante torna-se mais suscetível a complicações respiratórias e sistêmicas em decorrência de infecções virais. Essas modificações incluem alterações anatômicas, como o aumento do diâmetro transversal da caixa torácica, elevação do diafragma, variações nos volumes pulmonares, vasodilatação da mucosa e modificações na imuni-

dade celular, o que resulta em uma menor tolerância à hipóxia (AURÉLIO *et al.*, 2021).

Além disso, resultados perinatais desfavoráveis foram observados em gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2, incluindo aborto espontâneo, ruptura prematura de membranas, baixo peso ao nascer, restrição de crescimento intrauterino, distúrbios hipertensivos, diabetes mellitus gestacional, redução nos movimentos fetais, sofrimento fetal, maior índice de cesarianas, admissão em terapia intensiva neonatal e morte neonatal. Esses efeitos estão associados à regulação negativa do sistema renina-angiotensina, que pode levar ao aumento da pressão arterial e comprometimento da vascularização placentária, resultando em complicações para a gestante e o feto (TOSTO *et al.*, 2023).

Novas percepções de estudos atuais propõem que os tecidos cerebrais podem ser afetados pelo SARS-CoV-2, já que, a furina é altamente expressa no cérebro fetal. Assim, essas moléculas podem desempenhar um papel na infecção patogênica do cérebro fetal durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez (VALDESPINO-VÁZQUEZ *et al.*, 2021).

Em outro relato sobre a infecção por SARS-CoV-2, foi destacado que ela pode causar movimentos fetais diminuídos, vistos como leucomalácia periventricular cística fronto-parieto-occipital bilateral pós-natal no dia 25, sugerindo que a infecção pode causar danos aos cérebros dos recém-nascidos (FAVRE *et al.*, 2001).

## **CONCLUSÃO**

O presente estudo reforça a importância do monitoramento da saúde materno-fetal em cenários de pandemia como a COVID-19, evidenciando que a infecção pelo SARS-CoV-2 em gestantes pode levar a desfechos adversos significativos, tanto materno quanto fetal. Diante dos dados expostos pela revisão integrativa, destaca-se as implicações materno-fetais e pla-

centárias associadas à infecção pelo coronavírus. Complicações obstétricas como prematuridade, restrição de crescimento intrauterino (R-CIU), pré-eclâmpsia e parto prematuro, associadas à infecção, têm impactos diretos na morbimortalidade materna e neonatal, indicando a necessidade de cuidados especializados e acompanhamento rigoroso durante o pré-natal.

Sob a perspectiva histopatológica, as descobertas placentárias em gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2 englobam uma perfusão materna e fetal deficiente, um aumento na deposição de fibrina, trombose vascular e uma resposta inflamatória acentuada, afetando a função placentária de maneira direta ou indireta. Essas circunstâncias podem afetar negativamente a transferência de nutrientes e gases entre a mãe e o feto, afetando diretamente o crescimento intrauterino. No entanto, a propagação vertical do vírus é um acontecimento incomum, embora não exclua a hipótese, levando em conta a detecção de anticorpos fetais e relatos de infecções neonatais isoladas, sinalizando a possibilidade de mecanismos ainda não totalmente elucidados.

Embora não haja consenso sobre a especificidade das alterações placentárias associadas ao COVID-19, a maior prevalência de danos vasculares e inflamação em placentas de mulheres infectadas sugere que o vírus pode desempenhar um papel indireto significativo, principalmente ao afetar a função endotelial e a vascularização.

Essa hipótese é reforçada, quando autores evidenciam um maior número de desfechos negativos em pacientes graves e maior gravidade em infecções que ocorrem no segundo e terceiro trimestres, momentos cruciais para o desenvolvimento fetal.

Diante disso, tem-se que a compreensão das interações entre o SARS-CoV-2, a placenta e a gestação é fundamental para melhorar os desfechos materno-fetais, reforçando a necessidade de ampliar os estudos sobre a interação entre o COVID-19, a placenta e a gestação. Além disso, destaca-se a importância de um acompanhamento pré-natal intensificado em gestantes infectadas pelo coronavírus, com foco na identificação precoce de alterações placentárias e no manejo de complicações obstétricas. Somado a políticas públicas que priorizem gestantes em campanhas de vacinação e atenção integral à saúde, com objetivo de reduzir significativamente os impactos da COVID-19 na saúde materno-infantil.

Por fim, destaca-se a importância de mais estudos para esclarecer os mecanismos subjacentes às alterações placentárias e os potenciais efeitos a longo prazo nos recém-nascidos. Contribuindo, dessa forma, para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes e para a elaboração de protocolos clínicos que assegurem maior segurança e bem-estar para as gestantes e seus filhos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AURÉLIO, Marcos; BABINI, Diana; EDUARDA, Maria; *et al.* Influence of SARS-CoV-2 during pregnancy: a placental view. *Biology of Reproduction*, 2021. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioab037>
- BADR MA, *et al.* Placental pathology in COVID-19: A review. *Journal of Clinical Pathology*, 2021.
- CHEN, H *et al.* Características clínicas e potencial de transmissão vertical intrauterina da infecção por COVID-19 em nove mulheres grávidas: uma revisão retrospectiva de prontuários médicos. *The Lancet*, 2020.
- COUTO ARM, *et al.* Histological findings in placenta of COVID-19-infected pregnant women: A systematic review. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 2022.
- HECHT, JL; QUADE, B.; DESHPANDE, V.; MURAWSKI, N.; STUART, T.; VARMA, U.; ANTENEY, A.; STACEY, A.; ZARITSKY, E. O SARS-CoV-2 pode infectar a placenta e está associado a alterações na morfologia e vasculatura. *American Journal of Pathology*, 2020.
- LEAL, CRV; MACIEL, RAM; JUNIOR, MDC. Infecção por SARS-CoV-2 e patologia placentária. *Revista Brasileira Ginecologia e Obstetricia*, 2021.
- MILLER, ES; HUANG, X.; GRUEN, RE; RODRIGUEZ, A.; SHEN, H. Patologia placentária na infecção por COVID-19: má perfusão vascular placentária. *Placenta*, 2020.
- OLIVEIRA IEG, *et.al.* A transmissão vertical do vírus SARS-CoV-2: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, 2023. DOI:10.34119/bjhrv6n3-29
- OLIVEIRA KF *et al* Transmission vertical and COVID-19: scoping review. *Revista Brasileira Enfermagem*. 2021. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0849>
- OUYANG Y, *et al.* Placental trophoblast infection by SARS-CoV-2: Implications for pregnancy outcomes. *Frontiers in Immunology*. 2021.
- ROBERTS, DJ; EDLOW, AG; ROMERO, R.; HIRSCH, E.; GOLDSTEIN, JA Patologia Placentária na Infecção por COVID-19. *Arquivos de Patologia e Medicina Laboratorial*, 2021.
- SHANES, ED, *et al.* Impact of SARS-CoV-2 on the placenta and pregnancy outcomes: A review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2020.
- SIERVERS, B. L, *et.al.* Antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection or mRNA vaccines have reduced neutralizing activity against Beta and Omicron pseudoviruses. *Science Translational Medicine*, 2022. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abn7842>
- SMITH, V.; WELLS, R.; HULL, M.; SHADDOCK, E.; BAKER, PN; VOGEL, JP; KHASHAN, AS; KHAN, KS Resultados maternos e neonatais associados à infecção por COVID-19: uma revisão sistemática. *PLoS ONE*, 2021.
- TOSTO, V.; MEYYAZHAGAN, A.; ALGASEM, M.; TSIBIZOVA, V.; DI RENZO, GC Pegadas do SARS-CoV-2 na placenta: o que sabemos após três anos de pandemia. *J. Pers. Med.* 2023. <https://doi.org/10.3390/jpm13040699>
- ZHU, H. *et al.* Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. 2020. doi:10.21037/tp.2020.02.06