

## HISTOPATOLOGIA DA PLACENTA DE GESTANTES INFECTADAS PELO CORONAVÍRUS TIPO 2 DA SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE

### HISTOPATHOLOGY OF PLACENTA IN PREGNANT WOMEN INFECTED BY SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS TYPE 2

### HISTOPATOLOGÍA DE LA PLACENTA EN MUJERES EMBARAZADAS INFECTADAS POR SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO GRAVE CORONAVIRUS TIPO 2

Ricardo Matheus Mota Sousa<sup>1</sup>  
 Letícia Pereira Felipe<sup>2</sup>  
 Davide Carlos Joaquim<sup>3</sup>  
 Juliana Jales de Hollanda Celestino<sup>4</sup>  
 Virgínia Cláudia Carneiro Girão-Carmona<sup>5</sup>  
 Carlos Henrique Moraes Irineu<sup>6</sup>  
 Ana Caroline Rocha de Melo Leite<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Enfermeiro - UNILAB. Membro do Grupo de Pesquisa Biotecnologia Aplicada da UNILAB. Redenção, Ceará – Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3466-1558>

<sup>2</sup>Enfermeira - UNILAB. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da UNILAB. Membro do Grupo de Pesquisa Biotecnologia Aplicada da UNILAB. Redenção, Ceará – Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2551-9143>

<sup>3</sup>Enfermeiro - UNILAB. Doutorando do Programa de Pós-graduação em Ciências Morfofuncionais - UFC. Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da UNILAB. Membro do Grupo de Pesquisa Biotecnologia Aplicada da UNILAB. Redenção, Ceará – Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0245-3110>

<sup>4</sup>Médica veterinária. Doutora em Ciências Veterinárias - UECE. Mestre em Ciências Veterinárias. Líder do Grupo de Pesquisa Biotecnologia Aplicada – UNILAB. Docente dos Cursos de Enfermagem e Farmácia da UNILAB. Redenção, Ceará – Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8788-3333>

<sup>5</sup>Médica veterinária – UECE. Doutora em Farmacologia - UFC. Mestre em Ciências Veterinárias - UECE. Docente do Departamento de Morfologia da UFC. Fortaleza, Ceará – Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0676-8585>

<sup>6</sup>Graduando do Curso de Enfermagem da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira – UNILAB. Redenção, Ceará – Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7915-9724>

<sup>7</sup>**Autor Correspondente:** Odontóloga - UFC. Doutora em Ciências Médicas pela UFC. Mestre em Farmacologia - UFC. Membro do Grupo de Pesquisa Biotecnologia Aplicada – UNILAB. Docente dos Cursos de Enfermagem e Farmácia da UNILAB. Redenção, Ceará – Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9007-7970>. E-mail – [acarolmelo@unilab.edu.br](mailto:acarolmelo@unilab.edu.br)

#### RESUMO

**Objetivo:** Identificar e avaliar as evidências científicas relacionadas aos principais achados histopatológicos observados na placenta de gestantes infectadas pelo coronavírus tipo 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2). **Método:** Trata-se de revisão integrativa conduzida nas bases de dados CINAHL, PubMed, Scopus e Web of Science, em fevereiro de 2021. Baseada na estratégia PICO, foi formulada a pergunta norteadora “Quais os achados histopatológicos observados na placenta em gestantes infectadas por SARS-CoV-2?”. A busca nas bases de dados foi realizada, utilizando descritores “Coronavirus Infections” e “Placenta Diseases”, palavra-chave “Histopathological” e operador booleano And. **Resultados:** Das cinco publicações incluídas, 80,0% constavam na PubMed e 60,0% tinham sido publicadas em revistas de Patologia. Destacou-se, como acometimento histopatológico placentário, a má perfusão vascular materna. **Conclusão:** Apesar dos estudos terem sido publicados principalmente em base de dados de relevância e em idioma universal, sua condução se restringiu especialmente em um determinado país, ano e revista especializada, além de adotarem um tipo de pesquisa com baixo nível de evidência. Embora os artigos não tenham se limitado a identificar, explorar e avaliar achados histopatológicos, eles apontaram, como principais fenômenos histopatológicos, a má perfusão vascular materna, infarto viloso, corioamnionite, maturação vilosa acelerada, arteriopatia decidual e deciduíte linfoplasmocitária crônica.

**Palavras-chave:** COVID-19; SARS-CoV-2; Placenta; Patologia; Histologia.

#### ABSTRACT

**Objective:** To identify and evaluate the scientific evidence related to the main histopathological findings observed in the placenta of pregnant women infected with the Severe Acute Respiratory Syndrome type 2 coronavirus (SARS-CoV-2). **Method:** This is an integrative review conducted in the CINAHL, PubMed, Scopus and Web of Science databases, in February 2021. Based on the PICO strategy, the guiding question “What histopathological findings observed in the placenta in pregnant women infected with SARS-CoV-2?”. The search in the databases was performed using the descriptors “Coronavirus Infections” and “Placenta Diseases”, keyword “Histopathological” and Boolean operator And. **Results:** Of the five publications included, 80.0% were in PubMed and 60.0% had been published in journals of Pathology. The poor maternal vascular perfusion was highlighted as placental histopathological involvement. **Conclusion:** Although the studies were published mainly in a relevant database and in a universal language, their conduct was restricted especially in a specific country, year and specialized journal, in addition to adopting a type of research with a low level of evidence. Although the articles were not limited to identifying, exploring and evaluating histopathological findings, they pointed out, as the main histopathological phenomena, poor maternal vascular perfusion, villous infarction, chorioamnionitis, accelerated villous maturation, decidual arteriopathy and chronic lymphoplasmacytic deciduitis.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; Placenta; Pathology; Histology.

#### RESUMEN

**Objetivo:** Identificar y evaluar la evidencia científica relacionada con los principales hallazgos histopatológicos observados en la placenta de gestantes infectadas por el coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo tipo 2 (SARS-CoV-2). **Método:** Se trata de una revisión integradora realizada en las bases de datos CINAHL, PubMed, Scopus y Web of Science, en febrero de 2021. Con base en la estrategia PICO, la pregunta orientadora “¿Qué hallazgos histopatológicos observados en la placenta en mujeres embarazadas infectadas con SARS-CoV-2?”. La búsqueda en las bases de datos se realizó mediante los descriptores “Infecciones por coronavirus” y “Enfermedades de la placenta”, palabra clave “Histopatológico” y operador booleano Y. **Resultados:** De las cinco publicaciones incluídas, el 80,0% estaban en PubMed y el 60,0% habían sido publicadas en revistas de Patología. La mala perfusión vascular materna se destacó como afectación histopatológica placentaria. **Conclusión:** si bien los estudios se publicaron principalmente en una base de datos relevante y en un idioma universal, su realización se restringió especialmente en un país, año y revista especializada, además de adoptar un tipo de investigación con bajo nivel de evidencia. Si bien los artículos no se limitaron a identificar, explorar y evaluar hallazgos histopatológicos, señalaron como principales fenómenos histopatológicos la mala perfusión vascular materna, el infarto de vellosidades, la corioamnionitis, la maduración acelerada de las vellosidades, la arteriopatia decidual y la deciduitis linfoplasmocítica crónica.

**Palabras clave:** COVID-19; SARS-CoV-2; Placenta; Patología; Histología.



## INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, casos de pneumonia de etiologia desconhecida foram notificados na cidade de Wuhan (China)<sup>(1)</sup>, posteriormente denominada de Doença Coronavírus 19 (COVID-19)<sup>(2)</sup>. Acometendo qualquer faixa etária e apresentando maior letalidade em pessoas mais idosas e com comorbidades, a COVID-19 é causada por uma nova cepa de coronavírus (coronavírus tipo 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave - SARS-CoV-2), cujos principais sinais e sintomas compreendem febre, tosse, dispneia, mialgia, fadiga e sintomas respiratórios e gastrointestinais<sup>(3)</sup>.

Em termos histopatológicos, a COVID-19 se caracteriza pelo acometimento de pneumócitos do tipo II e células endoteliais dos capilares pulmonares, ocasionando lesão alveolar difusa, com espessamento difuso da parede dos alvéolos, formação de membrana hialina e infiltração de macrófagos e de células mononucleares para o espaço alveolar<sup>(4)</sup>. Esses processos são mediados pela internalização e infecção celular pelo SARS-CoV-2, via interação entre a proteína S viral e receptores celulares da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) e Serina Protease Transmembrana 2 (TMPRSS2)<sup>(4,5)</sup>.

Apesar desses conhecimentos, o número ainda reduzido de evidências científicas relacionadas às formas de contágio, fisiologia e patogênese do vírus elevou as gestantes e recém-nascidos à categoria de grupos prioritários<sup>(6)</sup>. Essa priorização pode ser

embasada em experiências anteriores de surtos com SARS-CoV e com o coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), em que a gestante e o feto eram mais passíveis de resultados obstétricos mais graves<sup>(7)</sup>. Além do que, as alterações fisiológicas e anatômicas e a imunossupressão vivenciadas no período gestacional tornam a mulher mais susceptível a infecções<sup>(1)</sup>, incluindo as das vias aéreas, devido aos altos níveis de estrogênio e progesterona<sup>(7)</sup>.

No âmbito das manifestações da COVID-19 nesses grupos prioritários, estudos mencionam cursos e resultados clínicos de gestantes infectadas com o novo coronavírus comparáveis a mulheres não grávidas<sup>(8)</sup>, indicando ainda, como sinais mais comuns, a falta de ar, febre, tosse, fadiga e mialgia<sup>(9)</sup>. Entretanto, outras pesquisas mostram uma variabilidade na gravidade dos casos<sup>(9,10)</sup>. No trabalho os autores<sup>(11)</sup>, apontam que, além do maior risco de morte em mulheres grávidas com COVID-19, uma elevada incidência de parto prematuro e internação de recém-nascidos.

Em termos microscópicos, os autores<sup>(12)</sup> detectaram, em células do sinciciotrofoblasto, a presença de SARS-CoV-2, bem como a invasão de macrófagos intervilosos na placenta. Em estudo dos autores<sup>(13)</sup>, os pesquisadores observaram sinais de inflamação intervilosa aguda e crônica na placenta, desencadeados pela infecção por SARS-CoV-2. Os autores comprovaram ainda que a carga viral é muito maior no tecido placentário do que no líquido amniótico ou sangue materno.

Em pesquisa dos autores<sup>(14)</sup>, após análise de aborto espontâneo na 13ª semana, foram identificados a proteína N e o RNA do SARS-CoV-2 em amostras da placenta materna e pulmões e rins fetais. De acordo com os pesquisadores<sup>(15)</sup>, a infecção por SARS-CoV-2 pode ocasionar, além de parto de risco por placentite, como consequência de complicação no terceiro trimestre gestacional, lesão placentária expressiva, resultando em comprometimento potencial do feto. Ainda, segundo os autores<sup>(16)</sup>, neonatos podem apresentar positividade ao RNA do novo coronavírus.

Diante do exposto, esse estudo teve como objetivo identificar e avaliar as evidências científicas relacionadas aos principais achados histopatológicos observados na placenta de gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa, baseada no método da Prática Baseada em Evidências (PBE), que auxilia no aprofundamento do conhecimento de temas específicos, pois a PBE é um método que utiliza ferramentas metodológicas e epidemiológicas para buscar as melhores evidências na prática clínica<sup>(17)</sup>.

Segundo os autores<sup>(18)</sup>, esse tipo de revisão consiste na integração de dados qualitativos e quantitativos, incluindo pesquisas experimentais e não experimentais, com o objetivo de compreender plenamente o

fenômeno analisado por meio da aplicação de diversos métodos.

Quanto às etapas de elaboração da revisão, essa seguiu seis fases, a saber: - identificação do tema e descrição do problema de pesquisa; - estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão das publicações; - classificação das pesquisas; - avaliação das publicações incluídas na revisão; - interpretação dos resultados; - síntese do conhecimento dos principais resultados obtidos pela análise das publicações<sup>(19,20)</sup>.

Para a elaboração da pergunta norteadora, essa foi baseada na estratégia PICO, acrônimo em inglês que significa “Patient” (Pessoa/Problema), “Intervention” (Intervenção), “Comparison/Control” (Comparação) e “Outcome” (Resultado)<sup>(21)</sup>.

A presente revisão atribuiu, para a letra “P”, gestantes infectadas por SARS-CoV-2, para a letra “I”, análise histopatológica da placenta, “C” não foi aplicado e “O” foi associado ao acometimento placentário decorrente da infecção pelo SARS-CoV-2. Assim, obteve-se a seguinte pergunta norteadora: “Quais os achados histopatológicos observados na placenta em gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2?”.

A busca das publicações foi realizada em fevereiro de 2021, por meio da consulta ao Portal de Periódico da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - Ministério da Educação (MEC), nas seguintes bases de dados: Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature

(CINAHL), National Library of Medicine (PubMed), Scopus e Web of Science.

Para as buscas dos artigos, foram utilizados os descritores controlados em inglês “Coronavirus Infections” e “Placenta Diseases”, indexados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), e a palavra-chave “Histopathological”, para direcionar melhor a busca. Para a associação dos termos nas bases de dados, foi utilizado o operador booleano “AND” na separação dos termos.

Foram considerados, como critérios de inclusão, artigos disponíveis na íntegra, publicados nos anos de 2020 e 2021 e nos idiomas português, inglês e espanhol. Os critérios de exclusão adotados compreenderam publicações repetidas, editoriais, manuais, livros, teses, dissertações, monografias, relatórios, estudo de casos e revisões.

A seleção dos estudos seguiu as recomendações do método Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses – PRISMA, o qual consiste em um *checklist* com 27 itens e um fluxograma de 04 etapas, cujo objetivo é aprimorar as revisões sistemáticas e meta-análises, com foco em ensaios clínicos randomizados<sup>(22)</sup>.

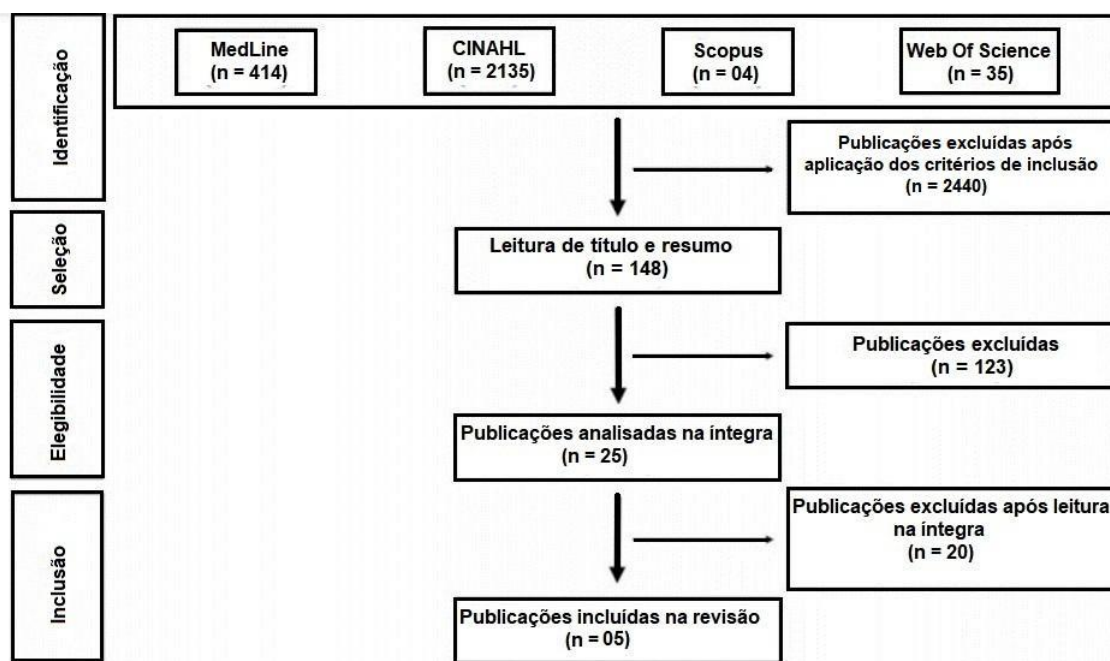
Para a síntese dos artigos incluídos na revisão, foram construídos quadros baseados nos autores<sup>(23)</sup>, os quais abordaram os seguintes pontos: código do artigo, autor, periódico/ano, título da publicação, país, base de dados, tipo de estudo, nível de evidência, objetivo e principais resultados.

Ressalta-se que a coleta e categorização dos dados foram realizadas em pares, com os títulos e resumos examinados pelo autor e os textos completos avaliados pelo autor e coautor, de forma independente, visando garantir a confiabilidade dos estudos elegíveis, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos<sup>(24)</sup>.

A classificação das evidências dos artigos foi baseada na proposta dos pesquisadores<sup>(25)</sup>, na qual a característica ou força da evidência pode ser qualificada nos seguintes níveis: nível I – revisão sistemática ou metanálise; nível II – estudo controlado randomizado; nível III – estudo controlado sem randomização; nível IV - estudo caso-controle ou estudo de coorte; nível V - revisão sistemática de estudos qualitativos ou descritivos; nível VI – estudo qualitativo ou descritivo; nível VII – opinião ou consenso.

## RESULTADOS

Mediante a aplicação da estratégia de busca, foram encontradas 2.588 publicações, das quais 2.440 foram excluídas após aplicação dos critérios de inclusão, resultando em 148 artigos. Desses, foram excluídos 123, após a leitura do título e resumo, e dos 25 trabalhos restantes, 20 foram retirados depois da leitura na íntegra. Dessa forma, permaneceram 5 artigos na revisão (Figura 1).

**Figura 1** - Fluxograma das publicações selecionadas para a revisão integrativa.

Fonte: Elaborada pelos autores

Das publicações incluídas, 80,0% (n = 4) constavam na base de dados PubMed, 60,0% (n = 3) tinham sido publicadas em 2021 e 40,0% (n = 2) foram conduzidas nos Estados

Unidos. Todos os artigos estavam no idioma inglês e 60,0% (n = 3) tinham sido publicados em revistas de Patologia (Quadro 1).

**Quadro 1** - Caracterização das publicações incluídas na revisão, de acordo com os autores, periódico/ano, título da publicação, país e base de dados. Redenção, CE, 2021

Nº	Autor	Periódico/Ano	Título da publicação	País	Base de dados
1	Shanes et al. <sup>(26)</sup>	American Journal of Clinical Pathology 2020	Placental Pathology in COVID-19	Estados Unidos	PubMed
2	Debelenko et al. <sup>(27)</sup>	Human Pathology 2021	Trophoblast damage with acute and chronic intervillitis: disruption of the placental barrier by	Estados Unidos	PubMed

			severe acute respiratory syndrome coronavirus 2		
3	Gao et al. <sup>(28)</sup>	Diagnostic Pathology 2021	Placental pathology of the third trimester pregnant women from COVID-19	China	PubMed
4	Richtmann et al. <sup>(29)</sup>	Case Reports in Women's Health 2020	Fetal deaths in pregnancies with SARS-CoV-2 infection in Brazil: a case series	Brasil	PubMed
5	Guo et al. <sup>(30)</sup>	Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 2021	Case series of 20 pregnant women with 2019 novel coronavirus disease in Wuhan, China	Japão	Web of Science

Fonte: Elaborada pelos autores

Quanto ao tipo de estudo e nível de evidência, todos os trabalhos incluídos eram séries de casos e tinham nível de evidência VI. No que se refere aos objetivos das publicações, de forma geral, elas visaram descrever, identificar, explorar e avaliar achados histopatológicos e clínicos na placenta de gestantes infectadas por SARS CoV-2, bem como avaliar os resultados perinatais diante da apresentação clínica da doença na gravidez (Quadro 2).

**Quadro 2** - Caracterização das publicações incluídas na revisão, de acordo com o tipo de estudo, nível de evidência e objetivo. Redenção, CE, 2021.

Nº	Tipo de estudo	Nível de evidência	Objetivo
1	Série de casos	VI	Descrever os achados histopatológicos nas placentas de mulheres infectadas por SARS-CoV-2 durante a gravidez
2	Série de casos	VI	Identificar a frequência e as características do envolvimento da SARS-CoV-2 na placenta de

			mulheres infectadas no momento do parto
3	Série de casos	VI	Explorar as características clínicas e as alterações patológicas placentárias de mulheres grávidas infectadas por SARS-CoV-2 no terceiro trimestre de 2019 e avaliar a possibilidade de transmissão vertical
4	Série de casos	VI	Descrever uma série de casos com morte fetal sem outras causas em gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2 em uma instituição brasileira
5	Série de casos	VI	Avaliar os resultados perinatais em relação à apresentação clínica na gravidez e o potencial de transmissão vertical do SARS-CoV-2

Fonte: Elaborada pelos autores

No que diz respeito aos resultados apresentados nas publicações, destacou-se, como acometimento histopatológico mais observado na placenta de gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2, a má perfusão vascular materna. Outros achados e características histopatológicas envolveram o infarto viloso, corioamnionite, maturação vilosa acelerada, arteriopatia decidual e deciduíte linfoplasmocitária crônica (Quadro 3).

**Quadro 3** - Caracterização das publicações incluídas na revisão, de acordo com os principais resultados. Redenção, CE, 2021

Nº	Principais resultados
1	Das 15 gestantes positivas para SARS-CoV-2, submetidas à análise placentária no terceiro trimestre, 80% tiveram, como principal achado, a má perfusão vascular materna. As características incluíram infartos vilosos centrais (6,66%) e periféricos (20,00%), aglutinação vilosa (20,00%) e maturação vilosa acelerada (13,33%). A arteriopatia decidual ocorreu em 46,66% dos casos, incluindo aterosclerose e necrose fibrinoide dos vasos maternos (20%) e hipertrofia mural das arteríolas da membrana (33,33%). Ainda foi observado que as placentas apresentaram vilosidades avasculares agrupadas (26,66%), maturação vilosa atrasada (26,66%) e cordão umbilical hiper enrolado (20%), bem como

	corangiose (26,66%).
2	Setenta e cinco gestantes positivas para SARS-CoV-2, submetidas à análise placentária no terceiro trimestre, tiveram, como principais achados, a arteriopatia decidual e má perfusão vascular materna, com hipoplasia vilosa distal e hiper maturidade vilosa. Embora as frequências de lesões inflamatórias crônicas tenham sido praticamente iguais entre os grupos positivo e negativo para SARS-CoV-2, a decíduite linfoplasmocitária crônica foi mais prevalente na placenta de mulheres infectadas por SARS-CoV-2.
3	Em todas as análises das 8 placentas de gestantes no terceiro trimestre infectadas por SARS-CoV-2, foi observada a má perfusão vascular materna. As características incluem infarto placentário central (12,5%) e periférico (12,5%), hipoplasia vilosa distal (12,5%) e aumento dos nós sinciciais (100%). Além disso, houve aumento da deposição focal de fibrina perivilosa (87,5%) e padrão maciço de deposição de fibrina perivilosa (12,5%). Quanto à infecção intrauterina ascendente, o exame da membrana da placenta mostrou que apenas 25% dos casos apresentavam infiltração de neutrófilos nos tecidos da membrana fetal com depósito de fibrina. Contudo, a infiltração de neutrófilos limitou-se à fibrina sob a lâmina coriônica ou camada decídua da membrana fetal, mostrando corioamnionite aguda, resposta inflamatória materna e estágio 1 (corionite aguda). A presença de RNA de SARS-CoV-2 foi detectada nas amostras de tecido da placenta de todas as participantes.
4	A avaliação histopatológica das 5 placentas indicou a presença de corioamnionite aguda. Dois casos tiveram deposição maciça de fibrina intervilar (40%) associada a intervilosite e vilite mistas e intensa infiltração de neutrófilos e linfócitos.
5	Foram analisadas 20 placentas de mulheres infectadas por SARS-CoV-2, das quais 10% apresentaram corioamnionite aguda e 5% exibiram infarto local e calcificação, mostrando infarto viloso, com vilosidades avasculares ou alterações inflamatórias.

Fonte: Elaborada pelos autores



## DISCUSSÃO

Esta revisão integrativa destacou achados histopatológicos observados na placenta de gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2, capazes de direcionar os cuidados obstétricos<sup>(7)</sup> e contribuir com o estabelecimento da saúde da mulher, feto e recém-nascido<sup>(26)</sup>. Particularmente, esse conhecimento pode colaborar na intensificação da vigilância em saúde pré-natal e perinatal a gestantes infectadas, assim como propiciar o desenvolvimento de estudos relacionados à temática<sup>(30)</sup>.

Nesse interim, quando avaliada a base de dados dos artigos incluídos na revisão, o destaque para a PubMed pode estar relacionado ao fato de ser ela uma base de dados que apresenta mais de 7.000 jornais/revistas, cujo acesso é gratuito e ilimitado a todos os usuários<sup>(31)</sup>, além dela permitir o acesso à PubMed Central (PMC) e Centro Nacional de Informação Biotecnológica<sup>(31)</sup>.

Para o maior número de trabalhos publicados em 2021, fenômeno inesperado diante do maior volume de artigos sobre a COVID-19 produzidos em 2020, o achado pode estar associado ao fato da análise placentária requerer, muitas vezes, o tempo gestacional adequado e das especulações e dificuldades de organizar as ideias e o que pesquisar na pandemia, além do longo prazo de avaliação de alguns periódicos.

No tocante ao país de publicação, o fato dos Estados Unidos ter se sobressaído pode estar diretamente relacionado ao grau de

desenvolvimento e significativo investimento em pesquisa e tecnologia nesse país, além de ser ele uma das nações que mais elaboraram trabalhos vinculados ao novo coronavírus<sup>(32)</sup>. Sobre o domínio do idioma inglês entre os artigos desta revisão, esse dado pode resultar da internacionalização científica<sup>(33)</sup> e ser o inglês uma língua universal<sup>(34)</sup>.

No que se refere a maior inclusão de publicações de revistas de Patologia, esse fenômeno pode ser compreendido com base no fato de que o objeto de estudo dessa pesquisa está diretamente relacionado a essa área da ciência. Sobre todos os trabalhos representarem séries de casos, considerados como estudos de baixo nível de evidência<sup>(35)</sup>, sendo classificados como nível VI, conforme os autores<sup>(25)</sup>, esse dado é relevante se admitido que esse tipo de estudo contém informações descritivas necessárias para a produção de conhecimento e geração de hipóteses<sup>(36)</sup>.

Com respeito aos objetivos, os estudos não se limitaram a descrever os achados, mas os avaliaram, além de terem investigado as características clínicas das gestantes e a transmissão vertical. Nesse sentido, vale mencionar que os resultados obtidos, a partir desses objetivos, possibilitaram uma compreensão microscópica da placenta de gestantes infectadas por SARS-CoV-2 e sua repercussão clínica e perinatal, o que pode impactar na conduta a ser instituída à gestante, feto, mãe e recém-nascido<sup>(7,28)</sup>.

Quanto aos resultados das publicações incluídas, a má perfusão vascular materna

figurou como uma das mais recorrentes. Essa representa um padrão reconhecível de lesão placentária relacionada ao fluxo sanguíneo uterino e interviloso, culminando com achados patológicos placentários nos vasos decíduais maternos, induzindo uma remodelação anormal das artérias endometriais espiraladas e promovendo anormalidades na oxigenação e dinâmica de fluxo no espaço interviloso, no parênquima viloso, como nos septos placentários<sup>(37)</sup>. A má perfusão vascular da placenta pode ser causa de oligidrânio (diminuição do volume de líquido amniótico de acordo com a idade gestacional), restrição do crescimento intra-uterino (RCIU) fetal e parto prematuro<sup>(38)</sup>.

De etiologia não totalmente elucidada<sup>(39)</sup>, a má perfusão vascular placentária pode ser decorrente da hipóxia induzida pela infecção pelo SARS-COV-2, o que pode comprometer o desenvolvimento vascular dessa estrutura<sup>(40)</sup>. Nesse contexto, estudo dos autores<sup>(41)</sup>, o qual analisou 51 placentas de gestantes do terceiro trimestre infectadas pelo novo coronavírus, constatou, como o achado histopatológico mais presente, a má perfusão vascular placentária, estando essa associada à presença de aglutinação de vilosidades coriônicas e trombos subcoriônicos.

Ao lado da má perfusão vascular placentária, o infarto viloso e a hipoplasia vilosa central e/ou periférica estiveram presentes entre os principais achados histopatológicos nos estudos incluídos. Particularmente, esses eventos estão

amplamente vinculados ao depósito de fibrina no espaço periviloso, o que por sua vez compromete a circulação uteroplacentária e, conseqüentemente, as estruturas envolvidas e o fornecimento nutricional e de oxigênio ao feto<sup>(42)</sup>.

Nesse sentido, vale enfatizar que o acometimento viloso pode se relacionar à presença de agentes infecciosos, como o coxsackie e citomegalovírus<sup>(43,44)</sup>. Especificamente, na infecção por SARS-CoV-2, o comprometimento das vilosidades placentárias e a hipercoagulação proveniente do depósito maciço de fibrina podem estar ligados ao dano às células endoteliais, o que, dentre outras implicações, pode aumentar a maturação vilosa<sup>(4)</sup>.

Quanto à corioamnionite, definida como uma resposta inflamatória materna em que há infiltração neutrofílica nas membranas fetais (córion, âmnio, vesícula umbilical e alantoide) ou placenta, na presença ou não de resposta inflamatória fetal<sup>(45)</sup>, sua ocorrência entre as gestantes positivas para SARS-CoV-2 é um fenômeno preocupante, já que esse tipo de resposta representa um fator de risco para a prematuridade, além de induzir alterações significativas no sistema imunológico, cardiovascular e elevar a resposta inflamatória cerebral fetal, interferindo no desenvolvimento neurológico do indivíduo<sup>(46,47)</sup>.

Particularmente, para a indução da corioamnionite pelo SARS-Cov-2, se admitido que essa infecção intrauterina é principalmente ocasionada por microrganismos ascendentes do

trato genital inferior<sup>(48)</sup> e que o estudo de Aslan et al.<sup>(49)</sup> não detectou esse vírus no fluido genital de gestantes, pode-se sugerir que o processo foi promovido pelo microrganismo oriundo da via hematogênica, com invasão da placenta<sup>(48)</sup>.

Com respeito à decíduite linfoplasmocitária crônica, condição caracterizada pela presença de infiltrado linfoplasmocitário misto ou linfocítico na decídua<sup>(50)</sup>, sua presença na placenta de gestantes das pesquisas aqui incluídas pode estar relacionada à infecção por SARS-CoV-2 nesse órgão, justificativa já atribuída à vilite linfo-histiocítica na fase aguda da COVID-19<sup>(51)</sup>. Sua identificação nesse tipo de infecção é relevante, posto que esse fenômeno está ligado a uma limitação do crescimento e morte fetal<sup>(52)</sup>.

No tocante à arteriopatia decidual, condição caracterizada por lesões em vasos uteroplacentários associadas à aterosose aguda, necrose fibrinoide com ou sem células espumosas, vasculite decidual linfocítica/plasmocítica e trombose<sup>(53,54)</sup>, sua identificação entre as gestantes com infecção por SARS-CoV-2 pode ser explicada se admitido que o vírus pode acometer a placenta e desencadear microtrombos, além de endotelite e lesão endotelial<sup>(55)</sup>, via receptores de ECA2, presentes nas células endoteliais<sup>(5)</sup>.

## CONCLUSÃO

Conclui-se que, apesar dos estudos incluídos nessa revisão terem sido publicados

principalmente em base de dados de relevância e em um idioma universal, sua condução se restringiu especialmente em um determinado país, ano e revista especializada, além de adotarem um tipo de pesquisa com baixo nível de evidência.

Os artigos não se limitaram a identificar, explorar e avaliar achados histopatológicos, e apontaram, como principais fenômenos histopatológicos, a má perfusão vascular materna, infarto viloso, corioamnionite, maturação vilosa acelerada, arteriopatia decidual e decíduite linfoplasmocitária crônica.

Ainda que de cinco estudos, tais achados histopatológicos carregam implicações relevantes para a saúde de uma gravidez, corroborando com a ideia de que as mulheres gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2 devem ser monitoradas mais de perto, utilizando, para isso, técnicas existentes e disponíveis. Esse propósito requer o acompanhamento integral e de base teórica sólida pelos profissionais de saúde, visando a desfechos materno-infantis positivos.

## REFERÊNCIAS

1. Nogueira CMC de S, Alcantara JR de, Costa HMG S, Morais FRR, Bezerra KP, Fialho AV de M. Análise nacional do perfil das gestantes acometidas pela COVID-19 / National analysis of the profile of pregnant women affected by COVID-19. *Brazilian Journal of Health Review* [Internet]. 2020;3(5):14267–78. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/18032>.
2. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health* [Internet]. 2020 [acesso em 15 Set 2021];25(3):278–80.

- Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32052514/>.
3. Cardoso MEV, Cassão G, Kasmirski C, Luz LF da S. COVID-19 na gestação: uma revisão integrativa. *Rev Eletrônica Acervo Saúde* [Internet]. 2020 [acesso em 15 Set 2021];12(10):e4651. Disponível em:  
<https://doi.org/10.25248/reas.e4651.2020>.
4. Bernard I, Limonta D, Mahal LK, Hobman TC. Endothelium infection and dysregulation by SARS-CoV-2: Evidence and caveats in COVID-19. *Viruses* [Internet]. 2020 [acesso em 15 Set 2021];13(1):29. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33375371/>.
5. Hatmal MM, Alshaer W, Al-Hatamleh MAI, Hatmal M, Smadi O, Taha MO, et al. Comprehensive structural and molecular comparison of spike proteins of SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-CoV, and their interactions with ACE2. *Cells* [Internet]. 2020 [acesso em 15 Set 2021];9(12):2638. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33302501/>.
6. Rondelli G, Jardim D, Hamad G, Luna E, Marinho W, Mendes L, Souza K, Gratão L. Assistência às gestantes e recém-nascidos no contexto da infecção COVID-19: uma revisão sistemática. *DRIUFT* [Internet]. 2020 [acesso em 15 Set 2021];7(Especial-3):48-4. Disponível em:  
<https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/desafios/article/view/8943/>.
7. Lyra ACFB, Rodrigues CCN, Silva IR, Silva JBM, Sirqueira SVT, Alves PCS, et al. Transmissão vertical e SARS-COV-2: o que sabemos até agora? *Brazilian Journal of Health Review* [Internet]. 2020 [acesso em 15 Set 2021];3(4):9128–41. Disponível em:  
<https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/13757/>.
8. Qiancheng X, Jian S, Lingling P, Lei H, Xiaogan J, Weihua L, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020 [acesso em 15 Set 2021];95:376–83. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353549/>.
9. Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 [acesso em 15 Set 2021];56(1):15–27. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32430957/>.
10. Elgin TG, Fricke EM, Hernandez Reyes ME, Tsimis ME, Leslein NS, Thomas BA, et al. The changing landscape of SARS-CoV-2: Implications for the maternal-infant dyad. *J Neonatal Perinatal Med* [Internet]. 2020 [acesso em 15 Set 2021];13(3):293–305. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7592679/>.
11. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2020 [acesso em 15 Set 2021];370:m3320. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32873575/>.
12. Hosier H, Farhadian SF, Morotti RA, Deshmukh U, Lu-Culligan A, Campbell KH, et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. *J Clin Invest* [Internet]. 2020 [acesso em 15 Set 2021];130(9):4947–53. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32573498/>.
13. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* [Internet]. 2020 [acesso em 15 Set 2021];11(1):3572. Disponível em:  
<https://www.nature.com/articles/s41467-020-17436-6>.
14. Valdespino-Vázquez MY, Helguera-Repetto CA, León-Juárez M, Villavicencio-Carrisoza O, Flores-Pliego A, Moreno-Verduzco ER, et al. Fetal and placental infection with SARS-CoV-2 in early pregnancy. *J Med Virol* [Internet]. 2021 [acesso em 15 Set 2021];93(7):4480–7. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8250563/>.
15. Linehan L, O'Donoghue K, Dineen S, White J, Higgins JR, Fitzgerald B. SARS-CoV-2 placentitis: An uncommon complication



- of maternal COVID-19. Placenta [Internet]. 2021 [acesso em 15 Set 2021];104:261–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33465727/>.
16. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2021 [acesso em 15 Set 2021];224(1):35–53.e3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32739398/>.
17. Mulpuri K, Schaeffer EK, Graham HK, Kocher MS, Sanders J, Zaltz I. Evidence-based recommendations for pediatric orthopaedic practice. *J Pediatr Orthop* [Internet]. 2018 [acesso em 15 Set 2021];38(4):e225–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28430703/>.
18. Souza MT de, Silva MD da, Carvalho R de. Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein (São Paulo)* [Internet]. 2010 [acesso em 15 Set 2021];8(1):102–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26761761/>.
19. Mendes KDS, Silveira RC de CP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto contexto enferm* [Internet]. 2008 [acesso em 15 Set 2021];17(4):758–64. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/XzFkq6tjWs4wHNqNjKJLkXQ/abstract/?lang=pt>.
20. Sousa LMMS, Marques-Vieira CMA, Severino SS, Antunes AV. Metodologia de Revisão Integrativa da Literatura em Enfermagem [Internet]. 2017 [acesso em 15 Set 2021]; Disponível em: <https://repositorio-cientifico.essatla.pt/handle/20.500.12253/1311?mode=full>
21. da Costa Santos CM, de Mattos Pimenta CA, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem* [Internet]. 2007 [acesso em 15 Set 2021];15(3):508–11. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17653438/>.
22. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021;372:n71. [acesso em 15 Set 2021];6(7):e1000097. Disponível em: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma/>
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* [internet].
23. Ursi ES, Gavão CM. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. *Rev Lat Am Enfermagem* [internet]. 2006 [acesso em 15 Set 2021];14(1):124–31. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/7hS3VgZvTs49LNX9dd85VVb/abstract/?lang=pt>.
24. Carrilho E, Cardoso M, Marques Ferreira M, Marto CM, Paula A, Coelho AS. 10-MDP based dental adhesives: Adhesive interface characterization and adhesive stability-A systematic review. *Materials (Basel)* [Internet]. 2019 [acesso em 15 Set 2021];12(5):790. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30866488/>.
25. Stillwell SB, Fineout-Overholt E, Melnyk BM, Williamson KM. Evidence-based practice, step by step: searching for the evidence. *Am J Nurs* [Internet]. 2010 [acesso em 15 Set 2021];110(5):41–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20520115/>.
26. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2020 [acesso em 25 Fev 2021];154(1):23–32. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32441303/>.
27. Debelenko L, Katsyv I, Chong AM, Peruyero L, Szabolcs M, Uhlemann A-C. Trophoblast damage with acute and chronic intervillitis: disruption of the placental barrier by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Hum Pathol* [Internet]. 2021 [acesso em 25 Fev 2021];109:69–79. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7733682/>.

28. 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* [Internet]. 2021 [acesso em 25 Fev 2021];16(1):8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7806280/>.
29. Richtmann R, Torloni MR, Oyamada Otani AR, Levi JE, Crema Tobará M, de Almeida Silva C, et al. Fetal deaths in pregnancies with SARS-CoV-2 infection in Brazil: A case series. *Case Rep Womens Health* [Internet]. 2020 [acesso em 25 Fev 2021];27(e00243):e00243. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32704477/>.
30. Guo Y, Yuan J, Wang M, Yu Y, Bian J, Fan C. Case series of 20 pregnant women with 2019 novel coronavirus disease in Wuhan, China. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2021 [acesso em 25 Fev 2021];47(4):1344–52. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33462908/>.
31. Williamson PO, Minter CIJ. Exploring PubMed as a reliable resource for scholarly communications services. *Journal of the Medical Library Association* [Internet]. 2019 [acesso em 15 Set 2021];107(1):16–29. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6300231/>.
32. Belli S, Mugnaini R, Baltà J, Abadal E. Coronavirus mapping in scientific publications: When science advances rapidly and collectively, is access to this knowledge open to society? *Scientometrics* [Internet]. 2020 [acesso em 15 Set 2021];124(3):1–25. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11192-020-03590-7>.
33. Cintra PR, Silva MDP, Furnival AC. Uso do inglês como estratégia de internacionalização da produção científica em Ciências Sociais Aplicadas: estudo de caso na SciELO Brasil. *Em Questão* [Internet]. 2020 [acesso em 15 Set 2021];26, n. 1:17–41. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/EmQuestao/article/view/88528/0>.
34. Rani YM. Task based language teaching in promoting the target language culture through idioms and proverbs – a case study. *International Journal of Linguistics and Literature*. 2017;6(1):01–10.
35. Oliveira MAP. Entendendo a pesquisa clínica V: relatos e séries de casos. *FEMINA* [Internet]. 2015 [acesso em 15 Set 2021];43(5):235–238. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2015/v43n5/a5320.pdf>.
36. Torres-Duque CA, Patino CM, Ferreira JC. Série de casos: delineamento de estudo essencial para a construção de conhecimento e a proposição de hipóteses para doenças raras e novas. *J bras pneumol* [Internet]. 2020 [acesso em 15 Set 2021];46, n. 4. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/tbvK5rNQzbX85MyKRcLC7PM/?lang=pt>.
37. Ernst LM. Maternal vascular malperfusion of the placental bed. *APMIS* [Internet]. 2018 [acesso em 15 Set 2021];126(7):551–60. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apm.12833>.
38. Chen A, Roberts DJ. Placental pathologic lesions with a significant recurrence risk - what not to miss! *APMIS* [internet]. 2018 [acesso em 15 Set 2021];126(7):589–601. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29271494/>.
39. Khong T. Sampling and definitions of placental lesions: Amsterdam placental workshop group consensus statement. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2016 [acesso em 15 Set 2021];140:698–713. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27223167/>.
40. Sharps MC, Hayes DJL, Lee S, Zou Z, Brady CA, Almoghrabi Y, et al. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Placenta* [Internet]. 2020 [acesso em 15 Set 2021];101:13–29. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7443324/>.
41. C. SMITHGALL M. Third trimester placentas of SARS-CoV-2-positive women: histomorphology, including viral

- immunohistochemistry and in situ hybridization. *Histopathology* [Internet]. 2020 [acesso em 15 Set 2021];77. n. 6:994–9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7405484/>.
42. Redline RW. Villitis of unknown etiology: noninfectious chronic villitis in the placenta. *Hum Pathol* [internet]. 2007 [acesso em 15 Set 2021];38:1439–46. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17889674/>.
43. Yu W, Tellier R, Wright JR Jr. Coxsackie virus A16 infection of placenta with massive perivillous fibrin deposition leading to intrauterine fetal demise at 36 weeks gestation. *Pediatr Dev Pathol* [Internet]. 2015 [acesso em 15 Set 2021];18(4):331–4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25826430/>.
44. Garcia AG, Fonseca EF, Marques RL, Lobato YY. Placental morphology in cytomegalovirus infection. *Placenta* [Internet]. 1989 [acesso em 15 Set 2021];10(1):1–18. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2541426/>.
45. Choi CW. Chorioamnionitis: Is a major player in the development of bronchopulmonary dysplasia? *Korean J Pediatr* [Internet]. 2017 [acesso em 15 Set 2021];60(7):203–7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5573742/>.
46. Gussenhoven R, Westerlaken RJJ, Ophelders DRMG, Jobe AH, Kemp MW, Kallapur SG, et al. Chorioamnionitis, neuroinflammation, and injury: timing is key in the preterm ovine fetus. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2018 [acesso em 15 Set 2021];15(1). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-018-1149-x>.
47. Mitchell T, MacDonald JW, Srinouanpranchanh S, Bammler TK, Merillat S, Boldenow E, et al. Evidence of cardiac involvement in the fetal inflammatory response syndrome: disruption of gene networks programming cardiac development in nonhuman primates. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 [acesso em 15 Set 2021];218(4):438.e1–438.e16. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29475580/>.
48. Cappelletti M, Presicce P, Kallapur SG. Immunobiology of acute chorioamnionitis. *Front Immunol* [Internet]. 2020 [acesso em 15 Set 2021];11:649. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7177011/>.
49. Aslan MM, Uslu Yuvacı H, Köse O, Toptan H, Akdemir N, Köroğlu M, et al. SARS-CoV-2 is not present in the vaginal fluid of pregnant women with COVID-19. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2020 [acesso em 15 Set 2021];1–3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32669014/>.
50. Katzman PJ. Chronic inflammatory lesions of the placenta. *Semin Perinatol* [internet]. 2015 [acesso em 15 Set 2021];39(1):20–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25455621/> doi: 10.1053 / j.semperi.2014.10.004.
51. Menter T, Mertz KD, Jiang S, Chen H, Monod C, Tzankov A, et al. Placental pathology findings during and after SARS-CoV-2 infection: Features of villitis and malperfusion. *Pathobiology* [Internet]. 2021 [acesso em 15 Set 2021];88(1):69–77. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32950981/>.
52. Kim CJ, Romero R, Chaemsaihong P, Kim J-S. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015 [acesso em 15 Set 2021];213(4 Suppl):S53–69. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26428503/>.
53. Schoots MH, Gordijn SJ, Scherjon SA, van Goor H, Hillebrands J-L. Oxidative stress in placental pathology. *Placenta* [Internet]. 2018 [acesso em 15 Set 2021]; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29622278/>. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2018.03.003>.
54. Chan JS, Heller DS, Baergen RN. Decidual vasculopathy: Placental location and association with ischemic lesions. *Pediatr Dev Pathol* [Internet]. 2017 [acesso em 15 Set 2021];20(1):44–8. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28276297/>.

DOI: 10.1177 / 1093526616689316.

55. Casella IB. Fisiopatologia da trombose associada à infecção pelo SARS-CoV-2. J Vasc Bras [Internet]. 2020 [acesso em 15 Set 2021];19:e20200128. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8218000/>.

**Submissão:** 2021-09-24

**Aprovado:** 2021-11-29