

ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS OBSERVADOS NA PLACENTA DE GESTANTES INFECTADAS PELO CORONAVÍRUS TIPO 2 DA SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE: REVISÃO INTEGRATIVA

Ricardo Matheus Mota Sousa¹

Letícia Pereira Felipe²

Ana Caroline Rocha de Melo Leite³

RESUMO

No contexto da pandemia pela Doença Coronavírus 19 (COVID-19), o número reduzido de evidências científicas relacionadas às formas de contágio, fisiologia e patogênese do coronavírus tipo 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) elevou as gestantes e recém-nascidos à categoria de grupos prioritários. Nesse sentido, a literatura aponta o acometimento da gestante e feto pelo vírus, inclusive induzindo alterações placentárias. O estudo objetivou identificar e avaliar as evidências científicas relacionadas aos principais achados histopatológicos observados na placenta de gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2. Trata-se de uma revisão integrativa conduzida nas bases de dados Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), National Library of Medicine (PubMed), Scopus e Web of Science, em fevereiro de 2021. Baseada na estratégia PICO, foi formulada a seguinte pergunta norteadora: “Quais os achados histopatológicos observados na placenta em gestantes infectadas por SARS-CoV-2?”. A busca na base de dados foi realizada, utilizando os descritores “Coronavirus Infections”, “Placenta Diseases” e a palavra-chave “Histopathological” conectadas por meio do operador booleano And. Das 5 publicações incluídas, 04 constavam na PubMed, 02 foram conduzidas nos Estados Unidos e 03 tinham sido publicadas em revistas de Patologia. Entre os principais resultados obtidos, destacou-se, como acometimento histopatológico mais observado na placenta, a má perfusão vascular materna. 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

¹ Discente da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira. E-mail: ricardomatheus@aluno.unilab.edu.br

² Mestranda da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira. E-mail: leticiafelipe.51.51@gmail.com

³ Docente da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira. E-mail: acarolmelo@unilab.edu.br

determinado país, ano e revista especializada, além de adotarem um tipo de pesquisa com baixo nível de evidência. Os artigos apontaram, como principais fenômenos histopatológicos, a má perfusão vascular materna, infarto viloso, corioamnionite, maturação vilosa acelerada, arteriopatia decídua e deciduíte linfoplasmocitária crônica.

Palavras-chave: Infecções por Coronavírus; Placenta; Achados Histopatológicos.

ABSTRACT

In the context of the Coronavirus Disease 19 (COVID-19) pandemic, the reduced number of scientific evidence related to the forms of contagion, physiology, and pathogenesis of type 2 coronavirus of the Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV-2) eleven as pregnant and newly -births -births to the category of priority groups. In this sense, the literature indicates pregnant women and fetuses by the virus, including inducing placental changes. The study aimed to identify and evaluate the scientific evidence related to the main histopathological findings observed in the placenta of pregnant women infected with SARS-CoV-2. An integrative review was conducted in the databases Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), National Library of Medicine (PubMed), Scopus, and Web of Science, in February 2021. The following guiding question was formulated based on the PICO strategy: "What are the histopathological findings observed in the placenta in pregnant women infected with SARS-CoV-2?". The database search was performed using the descriptors "*Coronavirus Infections*", "*Placenta Diseases*" and the keyword "*Histopathological*", connected via the "AND" Boolean operator. Of the five publications included, 04 were in PubMed, 02 were conducted in the United States, and 03 were published in Pathology journals. Among the main results obtained, poor maternal vascular perfusion stood out as the most common histopathological involvement in the placenta. It is concluded that, although the studies included in this review were published mainly in a source database and in a universal language, their conduct was restricted, especially in a particular country, year, and specialized journal, in addition to adopting a type of research with a low level of evidence. The articles pointed out, as main histopathological phenomena, poor maternal vascular perfusion, villous infarction, chorioamnionitis, accelerated villous maturation, deciduous arteriopathy, and chronic lymphoplasmacytic deciduitis.

Keywords: Coronavirus infections; Placenta; Histopathological findings.

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, casos de pneumonia de etiologia desconhecida foram notificados na cidade de Wuhan (China) (NOGUEIRA et al., 2020), posteriormente denominada de Doença Coronavírus 19 (COVID-19) (VELAVAN; MEYER, 2020). 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 (CARDOSO et al., 2020).

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 (CARDOSO et al., 2020). 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) (BERNARD et. al, 2021; HATMAL et. al, 2020).

Nesse cenário, o número reduzido de evidências científicas relacionadas às formas de contágio, fisiologia e patogênese do vírus elevou as gestantes e recém-nascidos à categoria de grupos risco (RONDELLI et al., 2020). 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 (LYRA et al., 2020). Além do que, as alterações fisiológicas e anatômicas e a imunossupressão vivenciadas no período gestacional tornam a mulher mais susceptível a infecções (NOGUEIRA et al., 2020), incluindo as das vias aéreas, devido aos altos níveis de estrógeno e progesterona (LYRA et al., 2020).

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 (QIANCHENG et al., 2020), indicando ainda, como sinais mais comuns, a falta de ar, febre, tosse, fadiga e mialgia (JUAN et al., 2020). Entretanto, outras pesquisas mostram uma variabilidade na gravidade dos casos (JUAN et al., 2020; ELGIN et al., 2020). No trabalho de Allotey et al. (2020), os autores

apontaram, 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, Hosier et al. (2020) detectou, em células do sinciciotrofoblasto, a presença de SARS-CoV-2, bem como a invasão de macrófagos intervilosos na placenta. Em estudo de Vivanti et al. (2020), 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 de Valdespino-Vázquez et al. (2021), 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 Linehan et al. (2021), a infecção por SARS-CoV-2 pode contribuir para parto de alto risco por placentite, como consequência de complicação no terceiro trimestre gestacional, e também pode ocasionar uma lesão placentária expressiva, a qual resulta em comprometimento potencial do feto. Ainda, segundo Kotlyar et al. (2021), neonatos podem apresentar positividade ao RNA do novo coronavírus por swab nasofaríngeo.

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

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 (MULPURI et al., 2018). Segundo Souza et al (2010), 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 (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2020; SOUSA et al., 2017).

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) (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007).

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 por 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 (MOHER et al., 2007).

Para a síntese dos artigos incluídos na revisão, foram construídos quadros baseados no instrumento validado por Ursi e Gavão (2006), 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 (CARRILHO et al., 2019).

A classificação das evidências dos artigos foi baseada na proposta de Stillwell et al. (2010), na qual a característica ou força da evidência pode ser qualificada nos seguintes níveis: nível I – revisão sistemática ou metanálise; nível II – estudo randomizado controlado; 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.

3 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 artigos por não responderem a pergunta norteadora, após a leitura do título e resumo, e dos 25 trabalhos restantes, 20 foram retirados depois da leitura na íntegra por não se encaixarem nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Dessa forma, permaneceram 5 artigos na revisão (Figura 1).

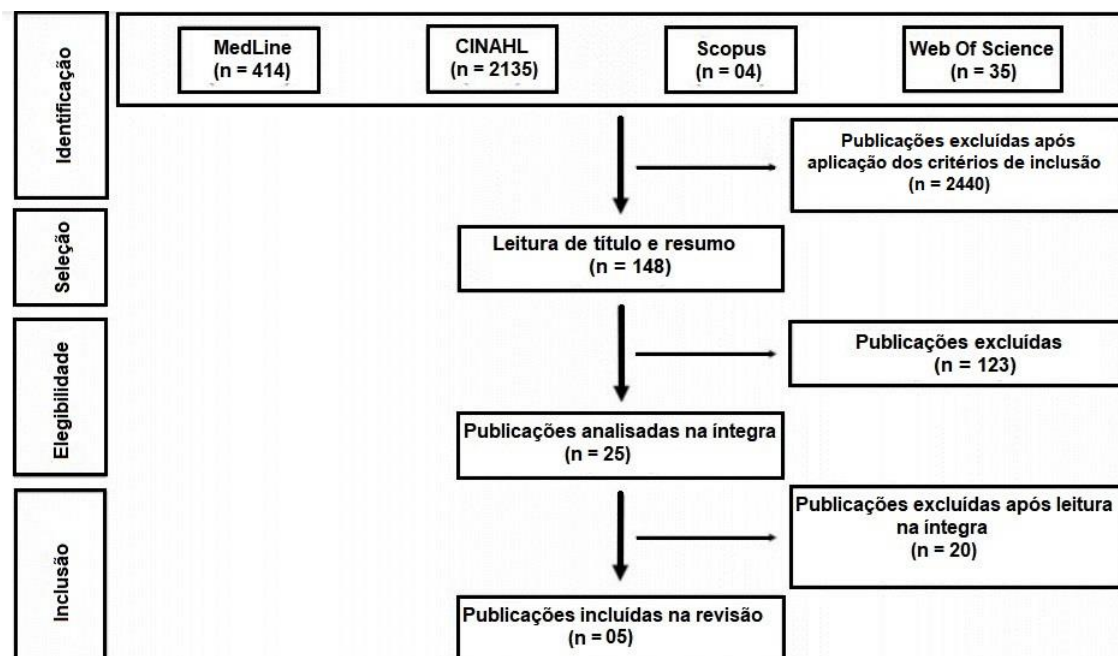


Figura 1: Fluxograma das publicações selecionadas para a revisão integrativa.

Das publicações, 04 constavam na base de dados PubMed, 03 tinham sido publicadas em 2021 e 02 foram conduzidas nos Estados Unidos. Todos os artigos estavam no idioma inglês e 03 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.	America Journal of Clinical Pathology 2020	Placental Pathology in COVID-19	Estados Unidos	PubMed
2	Debelenko et al.	Human Pathology 2021	Trophoblast damage with acute and chronic intervillitis: disruption of the placental barrier by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	Estados Unidos	PubMed
3	Gao et al.	Diagnostic Pathology 2021	Placental pathology of the third trimester pregnant women from COVID-19	China	PubMed
4	Richtmann et al.	Case Reports in Women's Health 2020	Fetal deaths in pregnancies with SARS-CoV-2 infection in Brazil: a case series	Brasil	PubMed
5	Gui et al.	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

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 única 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

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 decídua 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	<p>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 decídua ocorreu em 46,66% dos casos, incluindo aterosose 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 corangiiose (26,66%).</p>
2	<p>Setenta e cinco gestantes positivas para SARS-CoV-2, submetidas à análise placentária no terceiro trimestre, tiveram, como principais achados, a arteriopatia decídua 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 deciduíte linfoplasmocitária crônica foi mais prevalente na placenta de mulheres infectadas por SARS-CoV-2.</p>
3	<p>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 incluíram 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.</p>
4	<p>A avaliação histopatológica das 5 placentas indicou a presença de corioamnionite aguda. Dois casos tiveram deposição maciça de fibrina intervilar (40%)</p>

	associada a intervilite 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.

4 DISCUSSÃO

Esta revisão integrativa destacou achados histopatológicos observados na placenta de gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2, capazes de direcionar os cuidados obstétricos (LYRA et al., 2020) e contribuir com o estabelecimento da saúde da mulher, feto e recém-nascido (SHANES et al., 2020). 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 (GUI et al., 2021).

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 (WILLIAMSON; MINTER, 2019), além dela permitir o acesso à PubMed Central (PMC) e Centro Nacional de Informação Biotecnológica (WILLIAMSON; MINTER, 2019).

A maioria dos trabalhos foram publicados em 2021, e esse achado pode ser justificado pelo caráter emergencial da infecção, no qual as instituições de pesquisas priorizaram a questão relacionada a transmissibilidade do vírus, medidas de prevenção e tratamento em comparação as complicações da infecção. No que se refere 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 (BELLI et al., 2020). Sobre o domínio do idioma inglês entre os artigos dessa revisão, esse achado pode resultar da internacionalização científica (CINTRA; SILVA; FURNIVAL., 2020) e ser o inglês uma língua universal (RANI, 2017).

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 (OLIVEIRA et al., 2015), sendo classificados como nível VI, conforme Stillwell et al. (2010), esse dado é relevante se admitido que esse tipo de estudo contém informações descritivas necessárias para a produção de conhecimento e geração de hipóteses (TORRES-DUQUE; PATINO; FERREIRA, 2020).

No que se refere 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 (LYRA et al., 2020; SHANES et al., 2020).

Quanto aos resultados das publicações incluídas, a má perfusão vascular materna figurou como uma das alterações mais recorrentes entre os artigos. 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 da artéria espiral e promovendo anormalidades na oxigenação e dinâmica de fluxo no espaço interviloso, no parênquima viloso (ERNST, 2018). De etiologia não totalmente elucidada (KHONG et al., 2016), a má perfusão vascular da placenta se associa ao oligodrâmnio (diminuição do volume de líquido amniótico de acordo com a idade gestacional), restrição do crescimento fetal e parto prematuro (CHEN; ROBERTS, 2018).

Outro mecanismo capaz de induzir má perfusão vascular da placenta pode ser a hipóxia induzida pela infecção pelo SARS-COV-2, o que pode comprometer o desenvolvimento vascular placentário (SHARPS et al., 2020). Nesse contexto, estudo de Smithigall et al. (2020), o qual analisou 51 placentas do terceiro trimestre de gestantes 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 e trombos subcoriônicos.

Ao lado da má perfusão vascular da placenta, 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 associados 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 (REDLINE, 2007).

Nesse sentido, vale ressaltar que o acometimento viloso pode se associar à presença de agentes infecciosos, como o coxsackie e citomegalovírus (YU et al., 2015; GARCIA et al., 1989). Especificamente, na infecção por SARS-CoV-2, o comprometimento das vilosidades placentárias e a hipercoagulação proveniente do depósito maciço de fibrina podem estar vinculados ao dano às células endoteliais, o que, dentre outras implicações, pode aumentar a maturação vilosa (BERNARD et al., 2021).

Quanto à corioamnionite, definida como uma resposta inflamatória materna em que há infiltração neutrofílica nas membranas fetais (córion, âmnio, saco vitelino e alantoide) ou placenta na presença ou não de resposta inflamatória fetal (CHOI, 2017), 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 e elevar a resposta inflamatória cerebral fetal, interferindo no desenvolvimento neurológico do indivíduo (GUSSENHOVEN et al., 2018).

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 (CAPPELLETTI; PRESICCE; KALLAPUR, 2020) e que o estudo de Aslan et al. (2020) 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 (CAPPELLETTI; PRESICCE; KALLAPUR, 2020).

Com respeito à deciduíte linfoplasmocitária crônica, condição caracterizada pela presença de infiltrado linfoplasmocitário misto ou linfocítico na decídua (KATZMAN, 2015), 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 (MENTER et al., 2021). Sua identificação nesse tipo de infecção é relevante, já que esse fenômeno estar ligado a uma limitação do crescimento e morte fetal (KIM et al., 2015).

No tocante à arteriopatia decídua, condição caracterizada por lesões em vasos uteroplacentários associadas à aterosclerose aguda, necrose fibrinoide com ou sem células espumosas, vasculite decidual linfocítica/plasmocítica e trombose (SCHOOTS et al., 2018; CHAN; HELLER; BAERGEN, 2017), 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 microtrombose, endotelite e lesão endotelial (CASELLA, 2020).

5 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 apontaram, como principais fenômenos histopatológicos, a má perfusão vascular materna, infarto viloso, corioamnionite, maturação vilosa acelerada, arteriopatia decídua e deciduíte linfoplasmocitária crônica. Essas alterações causam principalmente, diminuição do fluxo sanguíneo e da nutrição fetal, aglutinação de vilosidades, trombos subcoriônicos, inflamação placentária, lesão endotelial, limitação do crescimento e morte fetal.

REFERÊNCIAS

- ALLOTEY, J. et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. **Bmj**, v. 370, 2020.
- ASLAN, M. M. et al. SARS-CoV-2 is not present in the vaginal fluid of pregnant women with COVID-19. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**. p. 01-03, 2020.
- BELLI, S. et al. Coronavirus mapping in scientific publications: When science advances rapidly and collectively, is access to this knowledge open to society?. **Scientometrics**. v. 124, p. 2661–2685, 2020.
- BERNARD, I. et al. Endothelium Infection and Dysregulation by SARS-CoV-2: Evidence and Caveats in COVID-19. **Viruses**, v. 13, n. 1, p. 1-26, 2021.
- CAPPELLETTI, M.; PRESICCE, P.; KALLAPUR, S.G. Immunobiology of Acute Chorioamnionitis. **Frontiers in immunology**. v. 11, 649, 2020.
- CARDOSO, M. E. V. et al. COVID-19 na gestação: uma revisão integrativa. **REAS/EJCH**. V. 12, n. 10, e4651, 2020.
- CARRILHO, E. et al. 10-MDP Based Dental Adhesives: Adhesive Interface Characterization and Adhesive Stability-A Systematic Review. **Materials**, v. 12, n. 5, p. 1-18, 2019.
- CASELLA, I. B. Fisiopatologia da trombose associada à infecção pelo SARS-CoV-2. **J. vasc. bras**. Porto Alegre. v. 19, 2020.
- CHAN, J. S.Y.; HELLER, D.S.; BAERGEN, R. N. Decidual Vasculopathy: Placental Location and Association With Ischemic Lesions. **Pediatric and Developmental Pathology**. v. 20, n. 1, p. 44–48, 2017.
- CHEN, A.; ROBERTS, D. J. Placental pathologic lesions with a significant recurrence risk - what not to miss! **APMIS**, v. 126, n. 7, p. 589-601, 2017.
- CHOI, C. W. Chorioamnionitis: Is a major player in the development of bronchopulmonary dysplasia?. **Korean J Pediatric**. v. 60, n. 7, p. 203-207, 2017.
- CINTRA P. R.; SILVA, M. D. P.; FURNIVAL, A. C. Uso do inglês como estratégia de internacionalização da produção científica em Ciências Sociais Aplicadas: estudo de caso

na SciELO Brasil. **Em Questão**, v. 26, n.1, p: 17-41, 2020.

CINTRA P. R.; SILVA, M. D. P.; FURNIVAL, A. C. Uso do inglês como estratégia de internacionalização da produção científica em Ciências Sociais Aplicadas: estudo de caso na SciELO Brasil. **Em Questão**. v. 26, n.1, p. 17-41, 2020.

DEBELENKO, L. et al. Trophoblast damage with acute and chronic intervillitis: disruption of the placental barrier by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. **Human pathology**, v. 109, p. 69–79, 2020.

DONG, L. et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. **Jama**, v. 323, n. 18, p. 1846-1848, 2020.

ELGIN, T. G. et al. The changing landscape of SARS-CoV-2: Implications for the maternal-infant dyad. **J Neonatal Perinatal Med**. v. 13, n. 3, p. 293-305, 2020.

ERNST, L. M. Maternal vascular malperfusion of the placental bed. *Journal Of Pathology, Microbiology And Immunology*. v. 126, ed. especial 7, p. 551-560, 2018.

GAO, L. et al. Placental pathology of the third trimester pregnant women from COVID-19. **Diagnostic pathology**, v. 16, n. 1, p. 8, 2021.

GARCIA, A. G. et al. Placental morphology in cytomegalovirus infection. **Placenta**. v. 10, n. 1, p. 1-18, 1989.

GUO, Y. et al. Case series of 20 pregnant women with 2019 novel coronavirus disease in Wuhan, China. **Journal of obstetrics and gynaecology research**, 2021.

GUSSENHOVEN, R. et al. Chorioamnionitis, neuroinflammation, and injury: timing is key in the preterm ovine fetus. **Journal of Neuroinflammation**. v. 15, n. 1, 113. 2018

HANAUER, D. A. et al. Applying MetaMap to Medline for identifying novel associations in a large clinical dataset: a feasibility analysis. **Journal of the American Medical Informatics Association: JAMIA**, v. 21, n. 5, p. 925–937, 2014.

HATMAL, M. M. 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**, v. 9, n. 12, p. 1-37, 2020.

HOSIER, H. et al. Infecção da placenta por SARS – CoV-2. **The Journal of Clinical Research**, v. 130, n. 9, 2020.

JUAN, J. et al. Effects of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcomes: a systematic review. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**. v. 6, n. 1, p. 15-27, 2020.

KATZMAN, P. J. Chronic inflammatory lesions of the placenta. **Seminars in Perinatology**. v. 39, ed. 1, p. 20-26, 2015.

KHONG T. et al. Sampling and definitions of placental lesions: Amsterdam placental workshop group consensus statement. **Arch Pathol Lab Med**. v. 140, p. 698–713, 2016.

KIM, C. J. et al. Chronic Inflammation of the Placenta: Definition, Classification, Pathogenesis, and Clinical Significance. **Am J Obstet Gynecol**. v. 213(4 Suppl). p. S53–S69, 2015.

KOTLYAR, A. M. et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. **Am J Obstet Gynecol**, v. 224, n. 1, p. 35-53, 2021.

LINEHAN L. et al. SARS-CoV-2 placentitis: An uncommon complication of maternal COVID-19. **Placenta**, V. 104, p. 261-266, 2021.

LU, R. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **Lancet**, v. 382, n. 10224, p. 565–574, 2020.

LYRA, A. C. F. B. et al. Transmissão vertical e SARS-COV-2: o que sabemos até agora?. **Braz. J. Hea. Rev.**, Curitiba, v. 3, n. 4, p. 9128-9141, 2020.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto Contexto – Enferm.**, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2020.

MENTER, T. et al. Placental Pathology Findings during and after SARS-CoV-2 Infection: Features of Villitis and Malperfusion. **Pathobiology**. v. 88, p. 69–77, 2021.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. **PLoS Medicine. Public Library of Science**, v. 6, 2007.

MULPURI, K. et al. Evidence-based Recommendations for Pediatric Orthopaedic Practice. **J Pediatr Orthop**, v. 38, n. 4, p. 225-229, 2018.

NOGUEIRA, C. M. C. S. et al. **Análise nacional do perfil das gestantes acometidas pela COVID-19.** *J. Hea. Rev.*, Curitiba, v. 3, n. 5, p. 14267-14278, set/out. 2020.

OLIVEIRA, M. A. P. E. et al. Entendendo a pesquisa clínica V: relatos e séries de casos. **FEMINA.** v. 43, n. 5, p. 235-238, 2015.

QIANCHENG, X. et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy. **Int J Infect Dis.** p. 376–383, 2020.

RANI, Y. M. Task based language teaching in promoting the target language culture through idioms and proverbs – a case study. **International Journal of Linguistics and Literature (IJLL).** v. 6, n. 1, p. 01-10, 2017.

REDLINE R. W. Villitis of unknown etiology: noninfectious chronic villitis in the placenta. **Hum Pathol.** v. 38, n. 14, p. 39–46, 2007.

RICHTMANN, R. et al. Fetal deaths in pregnancies with SARS-CoV-2 infection in Brazil: A case series. **Case reports in women's health,** v. 27, e00243, 2020.

RONDELLI, G. P. H. et al. Assistência às gestantes e recém-nascidos no contexto da infecção COVID-19: uma revisão sistemática. **DESAFIOS - Revista Interdisciplinar da Universidade Federal do Tocantins,** v. 7, n. Especial-3, p. 48-74, 2020.

SABAH, F. et al. Scientific collaboration networks in Pakistan and their impact on institutional research performance: A case study based on Scopus publications. **Library Hi Tech,** v. 37 n. 1, p. 19-29, 2019.

SANTOS, C. M; PIMENTA, C. A. M; NOBRE, M. R. C. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Rev Lat Am Enfermagem.,** v. 15, n. 3, p. 508-511, 2007.

SCHOOTS, M. H. et al. Oxidative stress in placental pathology. **Placenta.** v. 69, p. 153-161, 2018.

SHANES, E. D. et al. Placental Pathology in COVID-19. **American journal of clinical pathology,** v. 154, n. 1, p. 23–32, 2020.

SHARPS, M. C. et al. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. **Placenta.** v. 101, p. 13-29, 2020.

SMITHGALL M. C. et al. Third trimester placentas of SARS-CoV-2-positive women: histomorphology, including viral immunohistochemistry and in situ hybridization. **Histopathology**. v. 77. n. 6, p. 994-999, 2020.

SOUSA, L. M. M. et al. A Metodologia de Revisão Integrativa da Literatura em Enfermagem. **Rev. Investig em Enferm.**, 2017.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.

STILLWELL, S. B. et al. Evidence-based practice, step by step: Searching for the evidence. **Am J Nurs.**, v. 110, n. 5, p. 41-47, 2010.

SUTTON, A. et al. Meeting the review family: exploring review types and associated information retrieval requirements. **Health Info Libr J.**, v. 36, n. 3, p. 202-222, 2019.

TORRES-DUQUE, C. A.; PATINO, C. M.; FERREIRA, J. C. 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.** São Paulo, v. 46, n. 4, 2020.

URSI, E. S; GAVÃO, C. M. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. **Rev Lat Am Enfermagem**, v. 14, n. 1, p. 124–131, 2006.

VALDESPINO-VÁZQUEZ, M. Y. et al. Infecção fetal e placentária com SARS-CoV-2 no início da gravidez. **Journal of Medical Virology**, 2021.

VELAVAN, P. T.; MEYER, C. G. The COVID-19 epidemic. **Tropical Medicine and International Health**. v. 25, n. 3, p. 278–280, 2020.

VIVANTI, A. J. et al. Transmissão transplacentária da infecção por SARS-CoV-2. **Comunicações da natureza**, v. 11, n. 1, p. 1-7, 2020.

WANG, Y.; GRUNEWALD, M.; PERLMAN, S. Coronaviruses: An Updated Overview of Their Replication and Pathogenesis. In: MAIER, H. J.; BICKERTON, E. **Coronaviruses: methods and protocols**. 2. ed. New York: Springer Link, 2020.

WHO. Coronavirus disease (COVID-19): Pregnancy and childbirth. **World Health Organization**, 2 set. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-pregnancy-and-childbirth>. Acesso em: 1 abr. 2021.

WILLIAMSON, P. O.; MINTER, C. I. J. Exploring PubMed as a reliable resource for scholarly communications services. **Journal of the Medical Library Association**. v.107, n. 1, p. 16-29, 2019.

YU, W. et al. Coxsackie virus A16 infection of placenta with massive perivillous fibrin deposition leading to intrauterine fetal demise at 36 weeks gestation. **Pediatr Dev Pathol**. v. 18, p. 331–4, 2015.