

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA- IMIP

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*

MESTRADO EM SAÚDE INTEGRAL

LUIZA ROCHA DE SOUZA

**ASSOCIAÇÃO DE DESFECHOS MATERNOS E PERINATAIS COM
ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS DE PLACENTAS DE PACIENTES
COM COVID-19: ESTUDO DE COORTE**

RECIFE

2023

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA- IMIP

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*

MESTRADO EM SAÚDE INTEGRAL

LUIZA ROCHA DE SOUZA

**ASSOCIAÇÃO DE DESFECHOS MATERNOS E PERINATAIS COM
ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS DE PLACENTAS DE PACIENTES
COM COVID-19: ESTUDO DE COORTE**

Dissertação apresentada no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira-IMIP como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Saúde Integral

ORIENTADORA: PROFA. DRA. LEILA KATZ

CO-ORIENTADORAS: PROFA. DRA MELANIA AMORIM

PROFA. DRA. BRENA MELO

LINHA DE PESQUISA: CUIDADOS INTENSIVOS NO PRÉ-NATAL, PARTO, PUERPÉRIO, NA CRIANÇA E IDADE ADULTA.

RECIFE

2023

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP
Elaborada por Ediane Santos CRB-4/1893

S729a Souza, Luiza Rocha de

Associação de desfechos maternos e perinatais com alterações histológicas de placentas de pacientes com Covid-19: estudo de coorte / Luiza Rocha de Souza. -- Recife, 2023.
94 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Saúde Integral) – Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Recife, 2023.
Orientadora: Leila Katz
Coorientadoras: Melania Amorim, Brena Melo

1. Covid-19. 2. Gravidez. 3. Placenta. 4. Morte materna. I. Título.

CDD 618.2

**ASSOCIAÇÃO DE DESFECHOS MATERNOS E PERINATAIS COM
ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS DE PLACENTAS DE PACIENTES
COM COVID-19: ESTUDO DE COORTE**

Dissertação de Mestrado em Saúde Integral do Instituto Prof. Fernando Figueira (IMIP),
submetida à defesa pública e aprovada pela banca examinadora em 22 de setembro de 2023

Orientadora- Profa. Dra. Leila Katz

Co-Orientadora- Profa. Dra. Melania Amorim

Co-Orientadora- Profa. Dra. Brena Melo

Membro da Banca- Prof. Dr. Aurélio Costa

Membro da Banca- Prof. Dr. Francisco Lázaro Pereira

Dedico este trabalho a todos os residentes de ginecologia e obstetrícia do IMIP, que em meio a medos e frustrações, foram essenciais para o cuidado de gestantes e puérperas durante a pandemia. Dedico também às nossas pacientes, que diante de um momento tão único de suas vidas, enfrentaram uma doença cuja magnitude poderia ter sido evitada por aqueles que estavam no poder.

A vocês, a nós, todo o reconhecimento.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, pelo seu apoio incondicional e carinho inefável em todas as fases da minha vida.

Ao meu amor, Matt, que já viveu (e viverá) tantas fases comigo, que teve tanta paciência com minhas ausências durante o todo o processo de pesquisa e escrita.

A Léo, meu companheiro de todas as horas, que na barriga e agora em meus braços já me deu tanta força para seguir em frente este ano.

Às estudantes Alice, Maria, Duda, Ju e Luciana, que foram meus braços e pernas nesta pesquisa, que trabalharam com tanto comprometimento e afinco.

À minha orientadora, Dra Leila, um exemplo de mulher e professora que toca a alma de todos que passam por ela.

À minha co-orientadora Dra Melania, que encanta gerações de obstetras, que nos ensina como ninguém a lutar pelo certo e pela saúde digna das mulheres.

À minha co-orientadora e chefe, Dra Brena, a quem devo o incentivo para realizar este mestrado, que me encantou com sua “prima engenheira” e tantas evidências desde quando eu era estudante e me faz mergulhar na busca incessante pelo conhecimento, assim como ela.

A Dr. Aurélio, a quem devo o apreço pela pesquisa, que promoveu meu primeiro contato com a Ciência no primeiro período e que me incentivou e facilitou realizar este mestrado mesmo ainda durante a residência médica.

A Dra. Gabi Melo, Dra. Lucia Rhor e Dra. Evelyn Schulz, a quem devo todo meu amor pela obstetrícia, que me ensinaram desde estudante a matar um leão todos os dias diante do caos e da superlotação para que possamos fazer o que nascemos para fazer: OBSTARE.

A vocês, minha eterna gratidão por me ajudarem a me tornar quem eu sou.

*“Para ser grande, sê inteiro. Nada teu exagera ou exclui
Sê todo em cada coisa. Põe o quanto és no mínimo que fazes.
Assim, em cada lago, a lua toda brilha, porque alta vive”*

Fernando Pessoa

RESUMO

Introdução: a placenta representa o principal órgão de interação materno-fetal e ponto-chave na compreensão de doenças infecciosas que acometem o binômio materno-fetal. Estudos vêm sendo realizados para avaliação do acometimento placentário em pacientes com COVID-19, mas poucos testam sua associação com possíveis repercussões clínicas. **Objetivos:** o objetivo deste estudo é determinar a associação entre o quadro clínico e os desfechos maternos e perinatais em pacientes que tinham COVID-19 no momento do parto e apresentavam alterações histopatológicas em suas placentas. **Método:** foi realizada uma análise secundária de um banco de dados obtido da coorte “Preditores clínicos e laboratoriais da progressão da COVID-19 e desfechos maternos e perinatais em gestantes e puérperas infectadas em centros de referência dos estados de Pernambuco e Paraíba”, com coleta de dados entre junho de 2020 e dezembro de 2021. Foram incluídas pacientes com RT-PCR positivo no momento do parto, cujas placentas foram coletadas e analisadas por patologista único totalizando 226 pacientes e placentas. Como procedimento do projeto-âncora e rotina do serviço, as placentas eram coletadas e então liberadas para análise histológica após confirmação do RT-PCR positivo. De forma paralela, realizava-se a busca ativa da paciente correspondente para preenchimento do formulário com dados pessoais e de internamento. No momento da alta, o preenchimento do formulário era encerrado e em seguida inserido no programa RedCap. Para a análise estatística foi utilizado o *software* Epi-Info 7.2.5., de domínio público. Para descrição das variáveis numéricas foram adotadas medidas de tendência central e de dispersão, para as variáveis categóricas foram construídas tabelas de distribuição de frequência. Para avaliação da associação entre as variáveis categóricas foi usado o teste qui-quadrado de associação, bem como o teste exato de Fisher, quando pertinente. Todos os valores de p foram bicaudados e adotou-se o nível de significância de 5%. **Aspectos éticos:** a pesquisa segue os termos preconizados pelo Conselho Nacional de Saúde (Resolução 466/2012 e 510/2016) e foi submetida à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Todas as pacientes do estudo âncora assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ou o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) e foi solicitada dispensa do termo nos casos em que não se conseguiu a assinatura da paciente ou seu familiar, em tempo hábil, considerando a situação pandêmica em situações de extrema gravidade e óbito. **Resultados:** em pacientes portadoras de SRAG, a idade gestacional de interrupção da gestação foi menor com mediana de 35 semanas, enquanto nas pacientes sem SRAG foi de 38 semanas ($p < 0.001$). Das 226 placentas, 44,7% apresentaram um ou mais tipo de alteração histológica, sendo as mais

frequentes: a má-perfusão vascular materna (38%), evidência de inflamação/infecção (9,3%), má-perfusão vascular fetal (0,8%) e alterações fibrinoides e trombos intervilosos (0,4%). O uso de oxigênio ($p=0,01$) e a necessidade de terapia intensiva ($p=0,04$) foram menos frequentes nas pacientes com alterações placentárias, que também apresentavam menor tempo de internamento ($p=0,04$). Não houve associação entre desfechos maternos e alterações placentárias. Quanto aos desfechos neonatais, percebeu-se uma associação significativa de morte fetal com evidências de inflamação/infecção na placenta ($p=0,02$). Os demais desfechos não se associaram com alterações placentárias no geral nem com alterações específicas. **Conclusão:** a morte fetal na COVID-19, apesar de infrequente, está associada a achados de inflamação/infecção. O uso de oxigênio e necessidade de UTI associaram-se com menos alterações placentárias por provável interrupção precoce destas pacientes. Os demais achados não demonstraram associação com o quadro clínico materno nem com desfechos perinatais adversos.

Palavras-chave: COVID-19; gravidez; placenta; morte materna

ABSTRACT

Introduction: the placenta is the main organ of maternal-fetal interaction and a key-point to understand infectious diseases that affect the maternal-fetal binomial. Research is being done to evaluate the placental involvement in patients with COVID-19, but only a few tests the association with the possible clinical repercussions. **Objectives:** the aim of this study is to associate the clinical picture with maternal and perinatal outcomes of patients with COVID-19 at the time of delivery with histopathological changes in their placentas. **Methods:** a secondary analysis was performed from a database built with the cohort study “Clinical and laboratorial predictors of the progression of COVID-19 and maternal and perinatal outcomes in pregnant and postpartum women in reference centers in Pernambuco and Paraíba” whose data collection was performed between June of 2020 and December of 2021. We included patients whose placentas were collected and analyzed by a single pathologist totalizing 226 patients and placenta. As a hospital and research procedure, placentas were collected and sent to analysis after confirmation of a positive RT-PCR. Concurrently, an active search of the corresponding patient was done by the research team to fill the research form with personal and medical data. At the moment of the hospital discharge the form was completed and inserted into the RedCap platform. For the statistical analysis we used the software Epi-Info 7.2.5, of public domain. For the description of numerical variables, measures of central tendency and dispersion were adopted, for categorical variables, frequency distribution tables were constructed. To assess the association between categorical variables, the chi-square test of association was used, as well as Fisher's exact test, when applicable. All p values were two-tailed and a significance level of 5% was adopted. **Ethical aspects:** the research follows the terms recommended by the National Health Council (Resolution 466/2012 and 510/2016) and was submitted to the Research Ethics Committee. All patients signed the Free and Informed Consent Term or the Free and Informed Assent Term. A Waiver Term was requested in cases of impossible access to the patient's or family's signature, considering the pandemic moment and situations of severe clinical conditions and death. **Results:** in patients with SARS, the gestational age of termination of pregnancy was lower with a median of 35 weeks, while in patients without SARS it was 38 weeks ($p < 0.001$). Out of the 226 placentas, 44,7% had one or more types of histological alteration. The most frequent was maternal vascular malperfusion (38%), followed by evidence of inflammation/infection (9,3%), fetal vascular malperfusion (0,8%) and fibrinoid alterations and intervillous thrombus (0,4%). The use of oxygen and ($p = 0,01$) and the need of intensive care ($p = 0,04$) were less frequent in patients with placental alterations and they also had a shorter

hospital stay ($p=0,04$). There were no associations between maternal outcomes and placental alterations. Considering the neonatal outcomes, a significant association was demonstrated between fetal death and evidence of inflammation/infection in the placenta ($p=0,002$). The other outcomes were not associated with general or specific placental histology. **Conclusion:** although infrequent, the fetal death is associated with signs of inflammation/infection in the placenta. The need of oxygen and intensive care were associated with less placental alterations probably due to earlier pregnancy interruption. The other findings were not associated with the clinical picture neither the maternal nor perinatal outcomes.

Keywords: COVID-19; pregnancy; placenta; maternal death

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Modelo teórico-causal.....	8
Figura 2. Fluxograma de captação e acompanhamento de participantes	14

LISTA DE QUADROS

Página

Quadro 1. Critérios de <i>near miss</i> materno (England et al. 2020)	19
---	----

SUMÁRIO

	Página
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. MODELO TEÓRICO.....	8
3. HIPÓTESES.....	9
4. OBJETIVOS.....	10
4.1 Objetivos gerais	10
4.2 Objetivos específicos	10
5. MÉTODOS.....	11
5.1 Desenho do estudo.....	11
5.2 Local do estudo.....	11
5.3 Período do estudo e coleta de dados	12
5.4 População do estudo.....	12
5.5 Amostra	12
5.6 Critérios e procedimentos para seleção de participantes.....	12
5.7 Fluxograma de captação de participantes.....	14
5.8 Variáveis de análise.....	15
5.9 Definição e operacionalização de termos, critérios e variáveis.....	16
5.10 Procedimentos, técnicas e exames.....	23
5.11 Coleta de dados.....	24
5.12 Processamento e análise de dados.....	24
5.13 Aspectos éticos.....	25
6. RESULTADOS.....	26
6.1 Artigo científico.....	27
7. CONCLUSÕES.....	56
8. SUGESTÕES E RECOMENDAÇÕES	57

8,1 Sugestões para a prática.....	59
8.2 Recomendações para pesquisas.....	59
REFERÊNCIAS.....	59
APÊNDICE A- Lista de checagem.....	69
APÊNDICE B- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	70
APÊNDICE C- Termo de Assentimento Livre e Esclarecido.....	74
APÊNDICE D- Instrumento de coleta.....	82
APÊNDICE E- Formulário para achados placentários.....	91
ANEXO 1- Aprovação do CEP.....	92

1. INTRODUÇÃO

A doença causada pelo SARS-CoV-2, denominada COVID-19, tornou-se foco da comunidade científica de todo o mundo desde seus primeiros casos em dezembro de 2019. Assumiu importância ainda maior quando o número de vítimas aumentou significativamente em nível mundial, sendo então declarada como pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em março de 2020¹.

O SARS-CoV-2 consiste em uma longa cadeia de RNA e tem como principal mecanismo de transmissão interpessoal o contato com gotículas e aerossóis respiratórios². Ele penetra na célula humana através da sua proteína S, que tem como principal receptor a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e a serina protease transmembrana tipo 2 (TMPRSS2). Acredita-se que a coexistência de ambos os receptores torna a célula ainda mais susceptível ao vírus². A ACE2 consiste em uma enzima aminopeptidase ligada à membrana cujo papel inclui a degradação da angiotensina I e II, mecanismo de proteção chave na regulação de funções vasculares e cardíacas^{2,3}.

A ACE2 por sua vez, está presente em alta densidade em diversos tecidos, tais como o epitélio nasal, alveolar, tubular renal, intestinal, células musculares lisas de vasos sanguíneos e cardiomiócitos^{3,4}. A abundância de receptores nestes diversos tecidos levou à percepção do caráter sistêmico da COVID-19, apesar de inicialmente considerada uma doença apenas respiratória⁵.

A COVID-19 pode se apresentar em três grandes formas clínicas. A forma leve é caracterizada por infecção do epitélio nasal e trato respiratório alto levando a sintomas como tosse, coriza, anosmia, ageusia associado a febre ou não. Acredita-se que esta apresentação mais amena da doença esteja relacionada com a ativação adequada da resposta Th1 e células TCD4 que conseguem eliminar o vírus antes do avanço de sua replicação⁶. Cerca de um quinto dos pacientes progridem para a forma moderada, caracterizada por uma pneumonia com aumento da frequência respiratória e frequente necessidade de suporte de oxigênio, chamada de síndrome respiratória aguda grave (SRAG)⁵. Neste caso, tem-se acometimento dos pneumócitos, alta secreção de citocinas com recrutamento de células inflamatórias e consequente dano alveolar. Por fim, existe a forma mais grave da SRAG, caracterizada por uma pneumonia de maior intensidade com importante dano alveolar e frequente necessidade de suporte respiratório avançado^{5,7}. A forma grave da COVID-19 está comumente associada à tempestade de citocinas,

o que representa uma inflamação sistêmica intensa podendo ser responsável por uma falência múltiplas de órgãos⁵.

Até agosto de 2023, a OMS registrou aproximadamente de 770.000.000 casos no mundo e 7.000.000 mortes⁸. Grandes estudos epidemiológicos apontam como determinantes de progressão para doença grave e morte a idade avançada e presença de comorbidades como obesidade, diabetes, hipertensão e imunossupressão⁹. A COVID-19 vem se mostrando dinâmica com aumento e diminuição de casos em ondas, porém de forma desigual ao redor do globo.

O padrão de acometimento nos mais diversos países diferiu em função de políticas de *lockdown*, restrições, disponibilidade e adesão às vacinas. Em junho de 2020, o Brasil ocupou o segundo lugar no mundo em casos e mortes por COVID-19 e persistiu como um dos países mais acometidos^{10,11}. A negação por parte do governo federal durante este período, a inacessibilidade aos serviços de saúde, o atraso de medidas preventivas como a aquisição de vacinas, além da demora em iniciar a vacinação em relação a outros países, foram fortes contribuintes para o mau desempenho do país¹⁰. Conforme análise de um estudo brasileiro, o grande número de mortos por COVID-19 reduziu a expectativa de vida ao nascer e a aos 65 anos para níveis que remetem a mais de 20 anos, período em que a fome e doenças infecciosas assolavam o país e o sistema único de saúde não era bem consolidado¹¹.

O Brasil, infelizmente, ganhou destaque mundial não só devido à péssima condução da pandemia resultando em elevadíssimo número de mortes, mas também por se apresentar como um dos países com maior mortalidade materna por COVID-19¹². Um estudo com dados populacionais brasileiros evidenciou que 15% das gestantes que foram a óbito não tiveram nenhum tipo de assistência ventilatória, 28% não teve acesso a leito de UTI e 36% não foi intubada ou utilizou ventilação mecânica¹³. Da mesma forma que na população geral houve vários problemas na condução da pandemia, o que levou a esse resultado catastrófico, no grupo de gestantes e puérperas destacam-se ainda a falta de elaboração precoce de um plano de contingência e a demora em incluí-las como grupo de risco para início precoce da vacinação¹³.

A pandemia da COVID-19 foi responsável pelo aumento mundial de desfechos maternos e fetais adversos e não necessariamente ligados diretamente à doença (morte materna, morte fetal, pré-eclâmpsia, parto prematuro, gestações ectópicas rotas e depressão), sendo mais significativos em países de média e baixa renda^{14,15}. Estima-se que em 2020 houve um aumento de 20% na taxa de mortalidade materna no Brasil e em 2021, a razão de morte materna (RMM)

chegou ao patamar de 110 por 100.000 nascidos vivos (enquanto a RMM em 2019 era de 57)^{16, 17}. Este aumento expressivo de morbidades relacionadas ou não à COVID-19 pode estar associado a um precário acesso ao serviço de saúde, o que se deveu principalmente à desestruturação de serviços e pré-natal e de urgência por foco na pandemia¹³.

A baixa incidência de COVID-19 na população de gestantes nos países asiáticos levou a comunidade científica a acreditar inicialmente, que, diferentemente de outros vírus respiratórios como H1N1, SARS-CoV e MERS, as gestantes seriam de baixo risco para a COVID-19¹⁸. É possível observar através da linha do tempo de publicações que com o aumento do número de casos mundiais, e conseqüentemente, maior número de gestantes acometidas, houve diversas mudanças de conceitos. O avanço da pandemia permitiu a realização de estudos populacionais que evidenciaram maiores taxas de internação em unidades de terapia intensiva, maior necessidade de ventilação mecânica assistida e morte na população de gestantes^{19, 20, 21}.

Assim como no restante da população, as gestantes portadoras de pneumopatias crônicas, idade avançada, hipertensão, diabetes e obesidade estão sob maior risco ainda maior de doença mais grave²¹. Além disso, estudos populacionais demonstraram que a infecção pelo SARS-CoV-2 aumenta o risco de desfechos perinatais adversos associados a parto prematuro, pré-eclâmpsia, morte fetal e baixo peso ao nascer podendo inclusive estar associados ao grau de gravidade da doença²².

Para um entendimento da associação entre gestação e desfechos graves é importante destacar algumas modificações do organismo durante a gestação. Um maior risco de desfechos adversos já havia sido observado em surtos de outros coronavírus, em anos anteriores¹⁸. As adaptações do organismo à gestação que favorecem um pior prognóstico envolvem múltiplos sistemas, entre eles: imunológico, cardiorrespiratório, vascular e hemostático²¹.

Entre as modificações do organismo materno que favorecem a infecção viral, observa-se no sistema imune a transição do fenótipo Th2 das células T CD4+ ao invés da Th1, diminuição das células natural killer (NK) e de células dendríticas plasmocitoides, o que dificulta mecanismos de *clearance* viral e a produção de interferon-1²⁴. Ademais, existe uma transição de um estado pró-inflamatório no primeiro trimestre (implantação e placentação) para o anti-inflamatório no segundo trimestre (crescimento fetal progressivo) e retorno para pró-inflamatório no terceiro (mecanismos de parturição)²⁵.

Já no sistema respiratório há alteração do formato torácico e elevação do diafragma, levando a uma diminuição da capacidade pulmonar total, dificuldade de drenagem de secreções respiratórias e aumento da susceptibilidade à hipoxemia^{19,26}. Em relação à trombose, sabe-se que a gestação é um estado de hipercoagulabilidade, com aumento dos níveis correntes de fatores de coagulação, da mesma forma que a COVID-19 é caracterizada por altas taxas de complicações tromboembólicas²⁷. O sistema endotelial materno também é altamente modificado em decorrência da invasão arteriolar da implantação trofoblástica, do volume intravascular aumentado e vasodilatação. Evidências recentes sugerem que a disfunção endotelial apresenta papel na evolução para SRAG, podendo ser causa e/ou consequência da infecção da COVID-19, o que justifica a presença de diabetes, doença cardiovascular, obesidade e idade materna acima de 35 anos como fatores de risco²⁸.

A placenta consiste no principal órgão de interação materno-fetal e ponto chave no entendimento de doenças infecciosas no binômio. Acredita-se que a ACE2 é ricamente expressa na placenta, sinciotrofoblasto, citotrofoblasto, endotélio e células musculares lisas das vilosidades primárias e secundárias, o que traz um risco teórico importante de acometimento placentário e de transmissão vertical do SARS-CoV-2^{29,30}.

O padrão de distribuição da ACE2 na placenta é um tema controverso, com achados bastante divergentes entre publicações: um estudo identificou que placentas de gestações saudáveis apresentam diminuição progressiva na expressão da ACE2 até o termo, sendo mais frequentemente encontradas no primeiro e segundo trimestre (apesar de a infecção pelo vírus não estar associada a maiores taxas de abortamento)³¹. Ao contrário, gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2 apresentam grande expressão do ACE2 no termo, principalmente na sua forma solúvel^{32,33}. Apesar da necessidade de maior investigação, postula-se, com base na análise do receptor em outras doenças, que o ACE2 pode ser realçado e mais transcrito em condições inflamatórias³⁴.

Levando em consideração experiências prévias com outras doenças virais como H1N1, Zika e Rubéola, a possibilidade de transmissão vertical foi um dos primeiros questionamentos realizados pela comunidade científica no início da pandemia. Mesmo com dados conflitantes, acredita-se que a abundância de ACE2 está principalmente no sinciotrofoblasto e no espaço perivascular^{30,33,34}. Entretanto, apesar de evidências da importante expressão da ACE2 na placenta, as taxas de infecção placentária e principalmente de transmissão vertical são baixas. Os critérios para definição de transmissão vertical pelo SARS-CoV-2 foram propostos por

Shwartz et. al e representam cerca de 2,8% dos casos, o que está de acordo com os surtos de outros coronavírus^{36,37}. Estes dados sugerem a presença de mecanismos antivirais locais ainda pouco compreendidos³². É importante ressaltar que a evidência de infecção placentária não necessariamente leva a transmissão vertical³⁷.

Algumas hipóteses foram propostas para justificar a incongruência entre a quantidade de receptores e a baixa transmissão vertical: A primeira delas é que são mínimas as células que contém a co-expressão da ACE2 e TMPRSS2, um dos pré-requisitos para penetração celular do vírus³⁸; a segunda hipótese consiste no fato de que o sinciciotrofoblasto, ponto essencial na interface entre mãe e feto, é caracterizado por uma arquitetura celular densa, com poucas junções intercelulares, regeneração celular frequente e padrão de transcrições gênicas que conferem uma defesa estrutural e imunológica à invasão de patógenos³⁹; Por fim, foi observada correlação direta entre a maior viremia e a chance de transmissão vertical assim como gravidade da doença. Como a tendência é que adultos tenham uma viremia baixa e transitória, a frequência de transmissão vertical também é menor^{40,41}.

Assim como foi observado nos surtos de SARS-CoV e MERS, mais do que a própria transmissão vertical, o SARS-CoV-2 é responsável por um importante acometimento placentário evidenciado por alterações anatomopatológicas^{42,43}. Alterações inflamatórias agudas ou crônicas são raras, entretanto, o acometimento vascular está fortemente presente^{44, 45,46}. É importante frisar que estas alterações não são específicas e não necessariamente associadas a infecção placentária propriamente dita⁴⁶. Segundo o modelo de Cardenas et al., infecções por vírus que não causam transmissão vertical tendem a causar danos placentários, além de facilitar a infecção bacteriana⁴⁷.

Postula-se que o complexo vírus-ACE2 leva à inativação da ACE2, o que causa um desequilíbrio entre a angiotensina II e a angiotensina 1-7, e consequentemente, ativação de complemento, vasoconstricção e trombose^{45, 48}. Além da localização perivascular da ACE2 e dos fatores trombóticos do próprio vírus, a placenta por si só apresenta mecanismos anti-hemorrágicos favorecendo a trombose, como altos níveis de fator tecidual e produção de *Plasminogen Activation Inhibitor-2* (PAI-2)⁴⁹. Estas características podem ser responsáveis pelo principal achado histopatológico de placentas que é a má-perfusão vascular materna (MVM), conforme foi evidenciado em diversas séries de casos, e mais recentemente, uma metanálise²². A hipóxia secundária à COVID-19 também pode ser um mecanismo de lesão hipóxico-isquêmica placentária⁴⁶.

A MVM consiste em alterações macro e microscópicas decorrente de insultos agudos ou crônicos à vasculatura da decídua comprometendo o fluxo sanguíneo uterino e intervilo⁴⁶. Achados macroscópicos incluem hipoplasia placentária, infartos e hemorragia retroplacentária, enquanto os microscópicos incluem hipoplasia vilar distal, aceleração da maturação dos vilos e arteriopatia decidual^{46,50}. A MVM é sabidamente associada a desfechos fetais e obstétricos adversos, incluindo restrição do crescimento e pré-eclâmpsia^{46,50}.

A má-perfusão vascular fetal (MVF), também conhecida como vasculopatia fetal trombótica, é outro achado frequente, sendo caracterizada por trombose, vilos avasculares, cariorrexe (fragmentação destrutiva do núcleo celular como consequência do dano endotelial fetal do estroma viloso), trombos intramurais de fibrina e obliteração dos vascular dos troncos vilosos^{43, 46, 51}. A presença de MVF reflete a obstrução do fluxo sanguíneo fetal, podendo levar a lesões do sistema nervoso central, restrição do crescimento, *status* fetal não tranquilizador e morte intrauterina^{52, 53}. Trabalhos divergem quanto à alteração mais prevalente. Um estudo propôs que o período do parto influencia estes achados, de modo que o parto na vigência de COVID aguda está mais relacionado a MVF e pacientes com história de COVID pregressa a mais MVM⁵³.

De forma semelhante a outras infecções virais emergentes, determinados padrões inflamatórios foram encontrados em placentas de mães com SARS-CoV-2 e estão frequentemente associados aos poucos casos de transmissão vertical e morte intrauterina^{43, 44, 54}. O espectro de alterações placentárias em recém-nascidos (RN) negativos é bastante variado, enquanto as placentas de RN positivos distinguem-se fortemente e apresentam um padrão relativamente uniforme⁵³.

A necrose trofoblástica é um achado frequente em placentas de fetos acometidos. Como o sinciciotrofoblasto é caracterizado por ser uma grande barreira física e imunológica à penetração viral, a morte de suas células permite a penetração do vírus na circulação fetal⁵⁵. O segundo achado bastante evidente nestes casos é a infiltração de células histiocíticas no espaço intervilo, processo conhecido como intervilosite histiocítica crônica (IHC). A IHC é marcada por uma importante infiltração de células inflamatórias nos espaços intervilosos e grande deposição de fibrina, sendo encontrada em casos de infecção congênita por citomegalovírus, toxoplasmose, sífilis e rubéola⁵⁶. Uma pequena série de casos sueca também relaciona estes achados a morte intra-útero e *status* fetal não tranquilizador⁵⁷.

Apesar das evidências crescentes quanto ao efeito sistêmico e placentário da COVID-19, os estudos que avaliam a associação dos diversos achados histopatológicos com o quadro clínico materno-fetal são pequenos e conflitantes.

O tropismo vascular do SARS-CoV-2 é uma característica bem documentada. A placenta, assim como o pulmão, é um órgão de grande densidade vascular, estando ambos expostos aos efeitos trombóticos virais. O frequente achado de trombos e deposição de fibrina em placentas pode traduzir que danos encontrados em nível placentário podem ser semelhantes em nível pulmonar⁵⁸. Alguns autores destacam que o aumento da expressão placentária do fator de Willebrand (vWf) e a redução da claudina e VE-caderina (proteínas de adesão de células endoteliais) podem justificar a associação da gravidade da doença com a permeabilidade vascular e dano placentário⁵⁹.

Uma pequena coorte identificou que pacientes com quadros mais graves têm maior chance de desfecho fetal adverso, MVM e IHC⁶⁰. Um estudo italiano de caso-controle dividiu pacientes com e sem necessidade de terapia intensiva e identificou que as do primeiro grupo tinham maior risco de apresentar MVM, deposição perivilosa de fibrina, arteriopatia decidual e trombos em vasos fetais⁵⁷. Entretanto, uma coorte maior publicada na *Nature* evidenciou que além de os achados placentários mais frequentes serem a MVM e MVF, não houve diferença nas suas incidências quando foram comparadas gestantes com sintomas leves e graves⁶¹.

Considerando a relevância mundial da pandemia de COVID-19 e o impacto que vem causando na população obstétrica e sua prole, este estudo visa a contribuir com dados que ainda são escassos, mesmo após três anos de pandemia. O objetivo deste trabalho é descrever os achados histopatológicos das placentas de pacientes e sua associação com o quadro clínico materno de COVID-19 e desfechos maternos e perinatais.

1. MODELO TEÓRICO

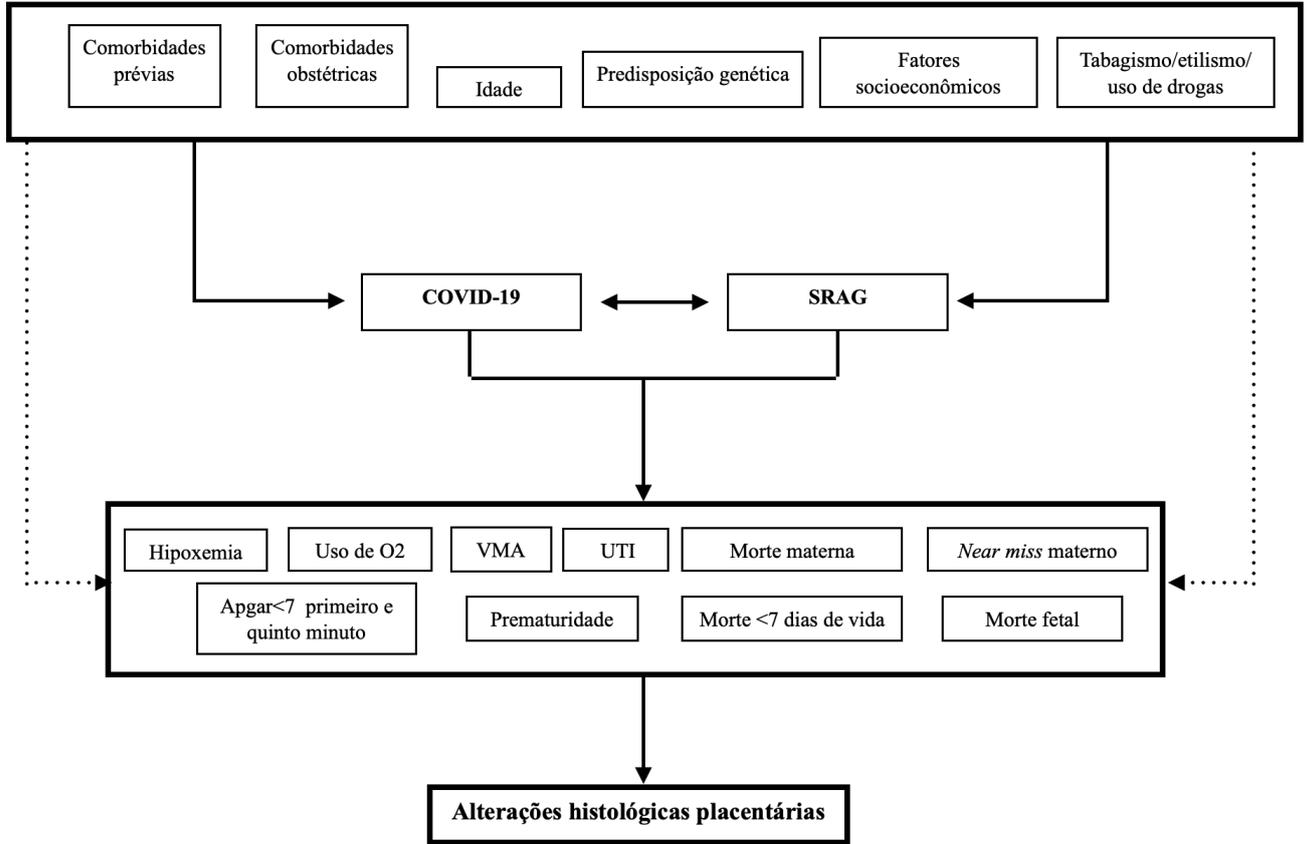


Figura 1. Modelo teórico-causal

3. HIPÓTESES

1. A presença de alterações histopatológicas placentárias de pacientes com COVID-19 está associada com pior desfecho materno e perinatal.
2. A presença de alterações histopatológicas placentárias de pacientes com COVID-19 está associada ao diagnóstico de SRAG.
3. Existe associação entre recém-nascido com RT-PCR positivo e alterações histopatológicas placentárias de gestantes com COVID-19.
4. Existe associação entre hábitos de vida, necessidade de UTI, necessidade de oxigenoterapia, ventilação invasiva, comorbidades de gestantes com COVID-19 com alterações histopatológicas placentárias.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

O objetivo deste estudo é determinar a associação entre o quadro clínico e os desfechos maternos e perinatais em pacientes que tinham COVID-19 no momento do parto e com alterações histopatológicas em suas placentas.

4.2 Objetivos específicos

Em pacientes com PCR positivo para COVID-19 que tiveram seus partos no IMIP e as placentas coletadas e analisadas:

1. Descrever os achados histológicos de placentas (evidências de má-perfusão vascular materna, anormalidades do sítio de implantação, evidências de infecção/inflamação, evidências de mau desenvolvimento dos vilos placentários, evidências de má-perfusão fetal vascular, evidências de separação uteroplacentária)
2. Determinar a associação de alterações histológicas placentárias (qualquer alteração e tipos específicos) com desfecho materno grave (morte materna ou *near miss*) e características clínicas da COVID-19 (presença de SRAG, tempo de internamento, necessidade de UTI, presença de hipoxemia, necessidade de oxigênio e ventilação mecânica [VMA])
3. Avaliar a associação entre alterações histológicas placentárias com características biológicas, sociodemográficas, hábitos de vida hábitos de vida, características do parto e presença de comorbidades prévias ou específicas da gestação à admissão ou desenvolvidas no internamento (síndromes hipertensivas, diabetes prévio, diabetes gestacional [DG], asma, trabalho de parto prematuro)
4. Avaliar a associação entre alterações histológicas placentárias com resultado de RT-PCR no recém-nascido
5. Avaliar a associação entre alterações histológicas placentárias com resultados perinatais (morte intraútero, morte do RN até o sétimo dia de vida, Apgar<7 no primeiro e quinto minuto)

5. MÉTODOS

5.1 Desenho do estudo

Este estudo consiste em uma análise secundária de um banco de dados criado a partir de uma coorte ambidirecional. As pacientes e as placentas incluídas neste estudo foram originárias do braço prospectivo da coorte.

5.2 Local do estudo

Este estudo consiste em um braço do projeto âncora intitulado “Preditores clínicos e laboratoriais da progressão da COVID-19 e desfechos maternos e perinatais em gestantes e puérperas infectadas em centros de referência dos estados de Pernambuco e Paraíba” iniciado em junho de 2020 e encerrado em junho de 2022. Este braço contou apenas com pacientes que foram atendidas no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), visto que só neste centro placentas foram coletadas. O IMIP é um hospital localizado em Recife-PE, no nordeste do Brasil, sendo um centro terciário e de referência nacional e estadual em saúde materno-infantil.

Desde março de 2020, o IMIP tornou-se hospital de referência para pacientes no ciclo gravídico-puerperal com COVID-19 suspeita ou confirmada, o que direcionou a maioria das pacientes do estado de Pernambuco para o serviço. Desde então, cerca de duas mil e quinhentas pacientes foram internadas no Centro de Atenção à mulher (CAM), que por sua vez foi inteiramente adaptado para o cuidado das pacientes em isolamento, promovendo assistência da gestação ao puerpério, além dos cuidados específicos da COVID-19. Com uma sala de parto e enfermaria adaptadas, o serviço também contou com dez leitos de unidade de terapia intensiva (UTI) exclusivos para pacientes obstétricas com COVID-19 suspeita ou confirmada.

5.3 Período do estudo e da coleta de dados

A coleta de dados, bem como a inclusão de placentas foi iniciada em junho de 2020 e encerrada em dezembro de 2021. Esta análise secundária do banco de dados foi iniciada em junho de 2022 e encerrada em dezembro de 2022.

5.4 População do estudo

A população do estudo consistiu em todas as pacientes com RT-PCR positivo para COVID-19 que tiveram o parto no IMIP, cuja placenta foi coletada e analisada pela patologista.

5.5 Amostra

5.5.1 Amostragem

Foi obtida uma amostra não probabilística, consecutiva de todas as pacientes com RT-PCR positivo para COVID-19 que preenchem os critérios de inclusão.

5.5.2 Tamanho amostral

Não foi realizado cálculo de tamanho amostral. Foram incluídas todas as pacientes que preenchem critérios de elegibilidade totalizando 226 pacientes e placentas.

5.6 Critérios e procedimentos para seleção dos participantes

5.6.1 Critérios de inclusão

- Pacientes com RT-PCR positivo para COVID-19 que:
 - ✓ Tiveram parto no IMIP;
 - ✓ Tiveram placentas coletadas e enviadas ao setor de patologia para análise.

5.6.2 Critérios de exclusão

- Pacientes cujas placentas não puderam ser analisadas por problemas técnicos.

5.6.3 Procedimentos para captação e acompanhamento dos participantes

O presente estudo é uma análise secundária de um banco de dados existente de uma pesquisa previamente aprovada pelos comitês de ética em pesquisa de cada instituição. O projeto âncora é de caráter ambidirecional, entretanto, a análise secundária realizada para a realização do presente estudo foi feita com o braço prospectivo. Apesar de o projeto âncora se tratar de um estudo multicêntrico, este braço avalia placentas e pacientes apenas atendidas no IMIP.

5.6.3.1.1 Formação do banco de dados utilizado para este estudo:

Desde junho de 2020, foi estabelecida como rotina no serviço a coleta das placentas de pacientes com COVID-19 suspeita ou confirmada que tiveram seus para estudo anatomopatológico. Após o parto, as placentas eram depositadas em formol tamponado a 10% e encaminhadas ao laboratório de patologia para preparo de lâminas.

Uma lista era realizada através do Excel pelos colaboradores do setor de patologia identificando as placentas que chegavam no laboratório. Esta lista era checada pelos pesquisadores que identificavam quais as placentas eram provindas de pacientes com RT-PCR positivo, permitindo então a entrada da paciente na pesquisa e seu processamento. A análise microscópica foi realizada por patologista única.

De forma paralela, realizava-se busca ativa na enfermaria das pacientes cujas placentas seriam analisadas. A lista de checagem (Apêndice A) era preenchida a fim de avaliar critérios de inclusão e exclusão. Em seguida, era obtido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice B), em caso de participantes maiores de 18 anos e o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) (Apêndice C) para menores de 18 anos juntamente com o TCLE assinado pelo seu responsável. A coleta era então iniciada com dados pessoais e clínicos através de um formulário (Apêndice D). Quando esta paciente recebia alta, completava-se o formulário já iniciado com dados do internamento que refletiam a evolução da paciente. O termo de dispensa de TCLE foi solicitado e aprovado em situações em que se não conseguiu a assinatura da paciente ou seu familiar, em tempo hábil, considerando a situação pandêmica e dificuldade de contato e deslocamento de familiares para assinar o termo em situações de extrema gravidade e óbito. Diante da recusa de participação da paciente, a placenta era imediatamente descartada.

Por questão logística, os dados perinatais dos recém-nascidos foram coletados retrospectivamente através de prontuários do arquivo médico, visto que frequentemente eles estavam em setores separados e não recebem alta no mesmo momento que a mãe. Foram avaliados dados dos primeiros sete dias de vida.

5.7 Fluxograma de captação e acompanhamento de participantes

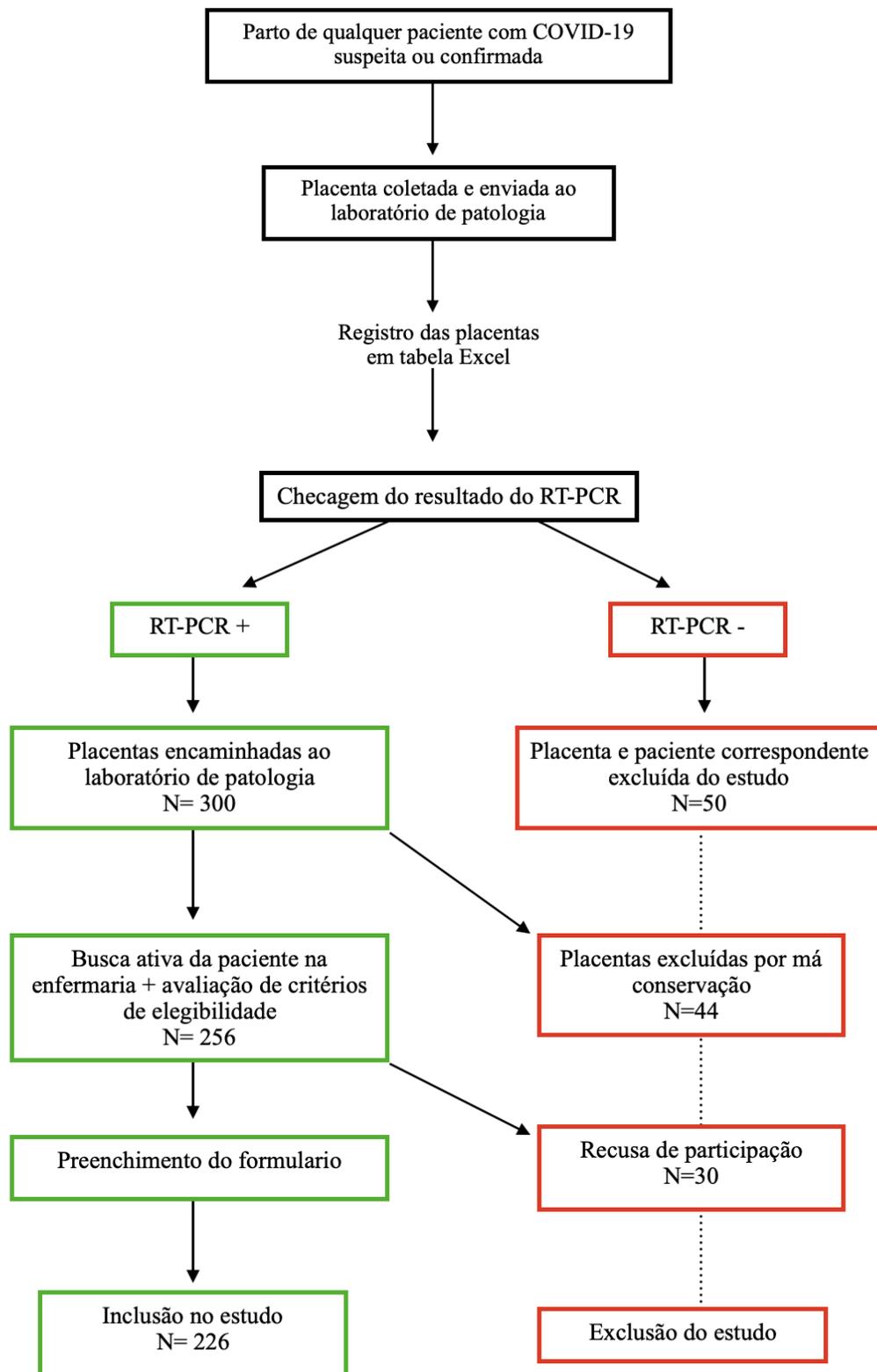


Figura 2. Fluxograma de captação de placentas e acompanhamento de participantes

5.8 Variáveis de análise

- Desfecho materno composto
 - *Near miss*
 - Morte materna
 - Necessidade de UTI
 - Uso de O₂
 - Uso de VMA
 - Presença de SRAG
- Desfecho perinatal composto
 - Morte neonatal com menos de sete dias de vida
 - Morte fetal
 - Apgar<7 no 1º minuto
 - Apgar<7 no 5º minuto
 - Prematuridade
- RT-PCR positivo nas primeiras 72h de vida do recém-nascido

Alterações histológicas placentárias

- Evidências de má-perfusão vascular materna
- Anormalidades do sítio de implantação
- Evidências de infecção/inflamação
- Evidências de mau desenvolvimento dos vilos placentários
- Evidências de má-perfusão fetal vascular
- Evidências de separação uteroplacentária
- Alterações fibrinoides e trombos intervilosos

Características biológicas

- Idade materna
- Presença de sobrepeso/obesidade

Características sociodemográficas

- Raça/cor

Hábitos de vida

- Tabagismo
- Etilismo
- Uso de drogas ilícitas

Características clínicas da infecção pela COVID-19

- Presença de sintomas respiratórios
- Tempo de internamento hospitalar
- Presença de hipoxemia

Comorbidades/complicações associadas maternas

- Síndromes hipertensivas
- Diabetes *mellitus* tipo 1 ou 2
- Diabetes *mellitus* gestacional
- Asma
- Tabagismo
- Etilismo
- Uso de drogas

Características do parto

- Idade gestacional no momento do parto
- Trabalho de parto prematuro

5.9 Definição e operacionalização de termos, critérios e variáveis

5.9.1 Definição de termos

- COVID-19: doença respiratória com potencial sistêmico causada pelo vírus SARS-CoV-2, identificado pela primeira vez em dezembro de 2019 na cidade chinesa de Wuhan, declarada pandemia pela OMS em março de 2020¹.
- RT-PCR: método de reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa para detecção qualitativa de ácidos nucleicos do SARS-CoV-2 em amostras respiratórias⁶².

5.9.2 Definição de variáveis

- Desfecho materno composto: definido pelas pesquisadoras como o conjunto de características a seguir:
 - *Near miss* materno: refere-se a uma mulher que quase morreu, mas sobreviveu a uma complicação grave que ocorreu durante a gravidez, o parto ou em até 42 dias após o término da gravidez, conforme critérios da OMS⁶³ (Quadro1). Variável categórica e dicotômica do tipo sim/ não.
 - Óbito materno: óbito de uma mulher durante a gestação, ou dentro de 42 dias após o término desta, ou por medidas adotadas em relação à gravidez, mas não devido a causas acidentais ou incidentais⁶⁴. Variável categórica e dicotômica do tipo sim/ não.
 - Necessidade de suporte de oxigênio: uso de suporte de oxigênio em qualquer modalidade em qualquer momento do internamento. Variável categórica e dicotômica do tipo sim/ não.
 - Necessidade de internação em UTI: variável categórica e dicotômica do tipo sim/ não.
 - Necessidade de VMA: uso de VMA em qualquer momento do internamento. Variável categórica e dicotômica do tipo sim/ não.
 - Presença de critérios clínicos para SRAG: critérios utilizados pelo Ministério da Saúde para definição. Consiste em síndrome gripal (febre, tosse, dispneia e outros sintomas inespecíficos), acompanhada de saturação de oxigênio < 95% (SatO₂), desconforto respiratório ou taquipneia, hipotensão e piora das condições clínicas da doença de base⁶⁵. Variável categórica e dicotômica do tipo sim/ não.

CRITÉRIOS CLÍNICOS	
<ul style="list-style-type: none"> • Cianose aguda • Gasping • Frequência respiratória >40 ou <6 • Choque • Oligúria não responsiva a fluidos ou diuréticos • Distúrbio de coagulação 	<ul style="list-style-type: none"> • Perda da consciência durante 12h ou mais • Ausência de consciência e ausência de pulso/batimento cardíaco • Acidente vascular cerebral • Convulsão não controlada/paralisia total • Icterícia na presença de pré-eclâmpsia
CRITÉRIOS LABORATORIAIS	
<ul style="list-style-type: none"> • Saturação de oxigênio <90% por >60 minutos • PaO₂/FiO₂<200 • Creatinina ≥3,5mg/dl • Bilirrubina ≥6mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> • pH <7,1 • Lactato >5 • Trombocitopenia aguda (<50.000) • Ausência de consciência e presença de glicose ou cetoacidose na urina
CRITÉRIOS DE MANEJO	
<ul style="list-style-type: none"> • Uso de droga vasoativa contínua • Histerectomia puerperal por hemorragia ou infecção • Transfusão de ≥ 5 unidades de concentrados de hemácias 	<ul style="list-style-type: none"> • Intubação e ventilação por ≥60min não relacionada a anestesia • Diálise para insuficiência renal • Ressuscitação cardiopulmonar (RCP)

- Desfecho perinatal composto: definido pelas pesquisadoras como o conjunto de características a seguir:
 - Morte fetal: óbito intraútero de feto com mais de 20 semanas de idade gestacional, peso maior que 500 gramas ou estatura de 25cm. Variável categórica e dicotômica do tipo sim/ não⁶⁶.
 - Morte do recém-nascido (RN) nos primeiros sete dias de vida: óbito de RN filho de mãe com RT-PCR que foi a óbito por qualquer motivo nos primeiros sete dias de vida. Variável categórica e dicotômica do tipo sim/ não.
 - Apgar <7 no 1º minuto: valor considerado contribuinte, porém não definidor de evento hipóxico-isquêmico⁶⁶. Variável categórica e dicotômica do tipo sim/ não.
 - Apgar <7 no 5º minuto: valor considerado contribuinte, porém não definidor de evento hipóxico-isquêmico⁶⁶. Variável categórica e dicotômica do tipo sim/ não.
 - Prematuridade: nascimento antes do termo com menos de 37 semanas e mais de 20 semanas, seja de forma espontânea ou planejada⁶⁷. Variável categórica e dicotômica do tipo sim/ não.

- RT-PCR positivo nas primeiras 72 horas de vida do recém-nascido: possível indicador de transmissão vertical (Schwartz)³⁶. Variável categórica e dicotômica do tipo positivo/negativo.
- Alterações anatomopatológico placentárias: alterações classificadas de acordo com o consenso do *Amsterdam Placental Workshop Group* de 2016⁵⁰ e modelo de laudo de Benton et.al 2019⁶⁸. Variáveis categóricas e dicotômicas do tipo sim/não.
 - Evidências de má-perfusão vascular materna: incluem os seguintes achados^{50,68}:
 - Infartos placentários: podendo ser recente (cogestão dos vilos, perda precoce da coloração dos núcleos do estroma) ou crônico (necrose, perda da coloração dos núcleos dos trofoblastos, vilosidades fantasmas)
 - Trombos subcoriônicos: coágulo localizado no espaço subcoriônico
 - Hipoplasia vilar distal: acometimento de pelo menos 30% da espessura total com tamanho reduzido dos vilos intermediários com vilosidades terminais dispersas, aparência fina e alongada e alongamento do espaço viloso. Alterações devidamente enquadradas de acordo com a idade gestacional.
 - Maturação vilar acelerada: presença de vilosidades de aspecto hipermaduro em áreas que não correspondam a áreas de infarto.
 - Aglutinação vilosa: aglomerados de vilosidades terminais aderentes, entremeados em fibrina e/ou nós sinciciais em ponte e/ou debris apoptóticos avaliados através do aumento de quatro a 10 vezes.
 - Aumento de nós sinciciais: agregados de núcleos de sinciotrofoblastos ao longo do tronco e/ou terminações vilosas que envolvam no mínimo 33% de todas as vilosidades.
 - Remodelamento vascular precário: vasos não remodelados com persistência de elastina e células musculares. Achados de arteriopatia decidual.
 - Necrose fibrinoide: tipo de necrose característica de pequenos vasos onde as paredes dos vasos necrosados estão impregnadas de fibrina, com característica homogênea à coloração com hematoxilina-eosina. Achados de arteriopatia decidual.

- Anormalidades do sítio de implantação: inclui o achado de acretismo microscópico sendo identificadas fibras miométriais na decídua⁶⁸
- Evidências de infecção/inflamação⁶⁸:
 - Resposta inflamatória materna: identificação de neutrófilos nas camadas trofoblásticas, âmnio, córion e placa coriônica
 - Resposta inflamatória fetal: identificação de vasculite coriônica, vasculite venosa umbilical, vasculite arterial umbilical, funisite necrotizante e perivasculite umbilical concêntrica
 - Vasculite de etiologia indeterminada: identificação de inflamação vilar é diversos graus
 - Intervilosite crônica: infiltração histiocitária do espaço intervilo
 - Corioamnionite crônica: infiltração de células mononucleares nas membranas corioamnióticas ou placa coriônica
- Evidências de mau desenvolvimento dos vilos placentários: incluindo os seguintes achado⁶⁸:
 - Corangiome: vilosidades com hipercapilaridade
 - Corangiomas: tumores oriundos de vasos placentários
 - Maturação vilosa retardada: vilosidades com capilares centralizados e membranas vásculo-sinciciais reduzidas, se assemelhando a vilosidades típicas de gestação inicial. Alterações presentes em pelo menos 50% da espessura total do corte.
- Evidências de má-perfusão fetal vascular: incluem as seguintes alterações^{50,68}:
 - Trombose no cordão umbilical, na placa coriônica ou em troncos vasculares
 - Presença de vilos avasculares
 - Deposição intramural de fibrina: deposição subendotelial ou intramuscular de fibrina ou ainda deposição de fibrina em grandes vasos fetais
 - Cariorrexe vásculo-estromal vilosa: consiste na fragmentação nuclear de células fetais com preservação dos trofoblastos ao redor
 - Obliteração de troncos vasculares
- Evidências de separação uteroplacentária: inclui as seguintes alterações⁶⁸:

- Hemosiderose coriônica: deposição de hemosiderina na placa coriônica
 - Hematoma retroplacentário: evidenciado macroscopicamente pela presença do hematoma, ou microscopicamente pela compressão do parênquima subjacente
 - Alterações fibrinoides e trombos intervilosos: deposição de fibrina em troncos vilosos ou em vilos terminais e presença de trombos entre vilos⁶⁸.
- *Características biológicas*
 - Idade materna: calculada com base na data de nascimento anotada no prontuário, nos dados de identificação hospitalar, ou segundo informações da paciente, em anos completos. Variável numérica e discreta.
 - Presença de sobrepeso/ obesidade: doença caracterizada pelo excesso de gordura subcutânea e visceral. Sobrepeso é definido como $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ e obesidade como $IMC > 30 \text{ em kg/m}^2$ ⁶⁹. Variável dicotômica do tipo sim ou não
- *Características sociodemográficas*
 - Raça/cor: conforme autodeclaração da paciente e colhido segundo informações e/ou anotados no prontuário ou cartão de pré-natal em preta, branca, parda, amarela e indígena⁷⁰. Variável categórica e policotômica.
- *Hábitos de vida*
 - Tabagismo: hábito de fumar, independentemente da quantidade, durante a gestação, segundo declarado pela paciente. Variável categórica e dicotômica do tipo sim/ não.
 - Etilismo: hábito de ingestão de bebidas alcoólicas, independentemente da quantidade, durante a gestação, segundo declarado pela paciente. Variável categórica e dicotômica do tipo sim/ não.
 - Uso de drogas ilícitas: uso de drogas não legalizadas, como maconha, cocaína, crack e afins, independentemente da quantidade, durante a gestação, segundo declarado pela paciente. Variável categórica e dicotômica do tipo sim/ não.

- *Características clínicas da infecção pela COVID-19*
 - Presença de hipoxemia: definida como índice de $pO_2/FiO_2 < 300$ avaliada pela gasometria arterial⁶⁵. Variável categórica e dicotômica do tipo sim/ não.
 - Presença de sintomas respiratórios: incluído coriza, anosmia, tosse seca, tosse produtiva, dispneia. Variável categórica dicotômica do tipo sim/ não.
 - Tempo de internamento hospitalar: duração do internamento em dias. Variável numérica discreta.
- *Comorbidades/complicações associadas maternas*
 - Síndromes hipertensivas da gestação: engloba todo o espectro de doenças hipertensivas da gestação, incluindo hipertensão gestacional, definida como PA (pressão arterial) maior ou igual a 140/90mmHg, diagnosticada acima da 20a semana de gestação, sem sinais de gravidade ou proteinúria; pré-eclâmpsia, definida como PA maior ou igual a 140/90mmHg, acima da 20a semana de gestação, associada à proteinúria (maior que 300mg/dl na urina de 24h ou de fita, ou relação proteína/ creatinina maior que 0,3mg/dl), ou à disfunção de órgão alvo, podendo ser categorizada em grave e não grave; pré-eclâmpsia superposta, definida como HASC associada a sinais de gravidade; eclâmpsia, definida como PA maior ou igual a 140/90mmHg acima da 20a semana de gestação, na presença de proteinúria (maior que 300mg/dl na urina de 24h ou de fita, ou relação proteína/ creatinina maior que 0,3 mg/dl), associada a crises convulsivas; síndrome HELLP, definida pela presença de hemólise, elevação das enzimas hepáticas, diminuição das plaquetas (abaixo de 100.000/L), elevação de TGO/TGP (acima de 70UI/L). Variável categórica e dicotômica do tipo sim/ não⁷¹.
 - Hipertensão arterial crônica: definida como pressão arterial (PA) maior ou igual a 140/90mmHg, diagnosticada antes da gestação, ou antes da 20a semana de gestação. Variável categórica e dicotômica do tipo sim/ não⁷¹.
 - Diabetes *mellitus* tipo 1 ou 2: definido pela presença de um dos critérios: HbA1C $\geq 6,5\%$ ou glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl – devendo-se repetir o teste – ou glicemia aleatória > 200 mg/dl, associado a sintomas de diabetes, conforme diagnóstico declarado pela paciente e anotado em prontuário. Variável categórica e dicotômica do tipo sim/ não⁷².

- Diabetes *mellitus* gestacional: definida pela presença de, pelo menos, um dos critérios após teste oral de tolerância a glicose (TOTG) realizado entre a 24^a e 28^a semana de gestação: glicemia de jejum ≥ 92 mg/dl, ou ≥ 180 mg/dl (após uma hora), ou ≥ 153 mg/dl (após duas horas), conforme diagnóstico declarado pela paciente e anotado em prontuário. Variável categórica e dicotômica do tipo sim/ não⁷².
- Asma: conforme informado pela paciente e/ou descrito no prontuário que apresenta o diagnóstico de asma. Variável categórica e dicotômica do tipo sim/ não.
- *Características do parto*
 - Idade gestacional no momento do parto: idade gestacional em semanas completas no momento do parto. Variável numérica discreta.
 - Trabalho de parto prematuro: definido como o desencadeamento espontâneo do trabalho de parto antes do termo (< 37 semanas), quando houve acima de três contrações em 30 minutos e alteração cervical, conforme avaliação clínica e obstétrica⁶⁷. Variável categórica e dicotômica do tipo sim/ não.

5.10 Procedimentos, técnicas e exames

- RT-PCR para COVID-19: o profissional do laboratório, devidamente paramentado com equipamentos de proteção individual (EPI) coletava uma amostra por swab da nasofaringe para RT-PCR de todas as pacientes internadas no serviço de obstetria. Estas amostras são enviadas para o Laboratório Central de Saúde Pública “Dr. Milton Bezerra Sobral” (LACEN-PE). Foram utilizados o *primers* para amplificação do RNA viral, que se baseia na detecção de sequências únicas de RNA viral, com confirmação por sequenciamento de ácidos nucleicos, quando necessário. Para o diagnóstico molecular de COVID-19, até o momento, os genes virais alvo do SARS-CoV-2 são: N, E, S e RdRP. Entre alguns protocolos existentes para detecção desses genes, o que tem sido adotado pela maior parte dos países, e recomendado pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), é o protocolo internacional desenvolvido pelo Instituto Charité/Berlim. Esse método tem sido amplamente utilizado por estabelecimentos de saúde pública e de saúde suplementar,

incluindo laboratórios da rede privada e, até esse momento, é considerado o método de referência no Brasil para confirmar a COVID-19⁷³.

- Coleta do *swab*: realizada com *swab* de fibra sintética com haste de plástico. Após a coleta, eles eram colocados imediatamente em tubos estéreis contendo 2-3 ml de meio de transporte viral. Para a coleta do *swab* de nasofaringe um cotonete era inserido na narina, paralelamente ao palato. O *swab* deve atingir profundidade igual à distância entre as narinas e a abertura externa da orelha. O cotonete era deixado no local, por alguns segundos, para absorver as secreções e remover lentamente o cotonete girando em 360°⁷³.
- Coleta da placenta: após o parto da paciente com suspeita ou com COVID confirmada, como parte do protocolo do serviço desde o início da pandemia, as placentas eram coletadas e depositadas individualmente em recipientes com formol tamponado a 10% com volume de seis vezes a quantidade de seu volume para fixação e preservação⁷⁴.
- Análise da placenta: no laboratório de patologia, as placentas foram processadas para obtenção de lâminas para sua avaliação microscópica. Após avaliação macroscópica da placenta, elas foram clivadas em fragmentos de 3-5mm de espessura que em seguida são submetidas a desidratação por álcool etílico, clarificação para remoção do álcool e infiltração pela parafina líquida. O bloco de parafina foi submetido a microtomia para obtenção de fatias ultrafinas e uniformes e posterior coloração com hematoxilina e eosina. Os cortes obtidos foram selados com xilol e lâminas foram confeccionadas para análise^{75,76}. A leitura das lâminas foi realizada por patologista único.

5.11 Coleta de dados

5.11.1 Instrumento para coleta de dados

O estudo âncora forneceu os dados para este estudo através de formulário (Apêndice D e E) pré-condicionado para entrada de dados nos programa RedCap (descrito a seguir), do qual foi extraído uma tabela Excel.

5.12 Processamento e análise de dados

5.12.1 Processamento de dados

Os formulários do projeto âncora foram preenchidos, assim como os TCLE foram escaneados. Os pesquisadores realizaram a digitação dos dados utilizando-se um banco específico criado no programa RedCap entre junho de 2020 e junho de 2022. Ao término da digitação, foi extraída uma planilha em Excel contendo as variáveis necessárias para a análise do presente estudo. Esta planilha foi submetida a revisão e a testes de consistências de onde foi extraída uma segunda planilha com os critérios de inclusão e exclusão deste braço.

4.12.2 Análise de dados

Para a análise estatística foi utilizado o programa de domínio público Epi-Info 7.2.5 para Windows (Atlanta, GA), de domínio público. Para descrição das variáveis numéricas foram adotadas medidas de tendência central e de dispersão, para as variáveis categóricas foram construídas tabelas de distribuição de frequência. Para avaliação da associação entre as variáveis categóricas foi usado o teste qui-quadrado de associação, bem como o teste exato de Fisher, quando pertinente. Todos os valores de p foram bicaudados. Adotou-se o nível de significância de 5%.

5.13 Aspectos éticos

5.13.1 Consentimento Livre e Esclarecido

Esta pesquisa segue a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, para pesquisa em seres humanos e aprovada pelo CEP do IMIP sob CAAE número 65112822.2.0000.5201. O estudo âncora foi previamente aprovado pelo CEP sob o CAAE número 31757620.5.3004.5050 e registrado no ClinicalTrials.gov sob número NCT04462367.

Como o presente estudo trata-se de uma análise secundária de banco de dados de pacientes cujos TCLE foram já coletados, foi solicitado termo de dispensa de TCLE.

5.13.2 Conflito de interesses

As pesquisadoras, assim como este estudo, não apresentam conflitos de interesse. Ressaltado o compromisso dos autores de enviar seus resultados para publicação em revista médica indexada à PubMed, com fator de impacto.

6. RESULTADOS

Os resultados desta dissertação são apresentados em forma de um artigo científico que será submetido à revista Placenta- Elsevier, cujo fator de impacto é 3,481.

6.1 ARTIGO

Associação de desfechos maternos e perinatais com alterações histológicas de placentas de pacientes com covid-19: estudo de coorte

Autores

Luiza Rocha de Souza^a

Melania Maria Ramos Amorim^b,

Brena Carvalho Pinto de Melo^c

Christiane Tiné Cantilino^d

Maria Alice de Oliveira Saunders^e

Maria Jucá de Petribú^e

Luciana Soares Lúcio^e

Juliana Rodrigues Marinho^e

Maria Eduarda Virgínia de Oliveira Correia^e

Leila Katz^{b,f}

^aAluna de mestrado em Saúde Integral pelo Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). Ginecologista e obstetra fellow em gestação de alto risco no IMIP.

^bProfessora do Programa de Pós Graduação no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP)

^cPreceptora do serviço de gestação de alto risco do IMIP e coordenadora do Centro de Simulação da Faculdade Pernambucana de Saúde (CSim)

^dCoordenadora do serviço de patologia do IMIP

^eEstudante de medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde-FPS

^fCoordenadora da Unidade de Terapia Intensiva Obstétrica do IMIP

Autora correspondente

Leila Katz. Centro de Atenção à Mulher (CAM)-IMIP. Rua dos Coelhos, 300. 5º andar, UTI obstétrica. IMIP. CEP 50070-550. Recife/PE, Brasil.

Email: katz.leila@gmail.com

Destaques:

- As alterações histológicas placentárias são frequentes em pacientes com COVID-19.
- A má-perfusão vascular materna foi o tipo de alteração mais frequente em placentas com COVID-19.
- A morte materna foi o único elemento do quadro clínico associado às alterações placentárias.
- A morte fetal em casos de COVID-19 está associada à inflamação/infecção placentária

RESUMO

Introdução: a placenta consiste em um ponto chave no entendimento de doenças infecciosas. Estudos vêm sendo realizados para avaliação do acometimento placentário em pacientes com COVID-19, mas poucos estabelecem sua associação com repercussões clínicas. O objetivo deste estudo é determinar a associação do quadro clínico e dos desfechos maternos e perinatais de pacientes com COVID-19 presente no momento do parto com alterações histopatológicas em suas placentas.

Método: foi realizada uma análise secundária de um banco de dados obtido de uma coorte, sendo selecionadas pacientes com RT-PCR positivo no momento do parto, cujas placentas foram coletadas e analisadas pela equipe de patologia, totalizando 226 pacientes.

Resultados: das 226 placentas, 44,7% apresentaram um ou mais tipos de alteração histológica, sendo as mais frequentes má-perfusão vascular materna (38%), evidência de inflamação/infecção (9,3%), má-perfusão vascular fetal (0,8%) e alterações fibrinoides e trombos intervilosos (0,4%). O uso de oxigênio ($p=0,01$) e a necessidade de UTI ($p=0,04$) foram menos frequentes nas pacientes com alterações placentária e estas também apresentavam menor tempo de internamento ($p=0,04$). A morte materna esteve associada com a presença de alterações placentárias ($p=0,04$) e houve mais mortes fetais entre as pacientes com evidências de inflamação/infecção ($p=0,02$).

Discussão: a morte fetal, apesar de infrequente, está associada com achados de inflamação/infecção. O uso de oxigênio e necessidade de UTI foram menos frequentes em pacientes com alterações por provável interrupção precoce. Os demais achados não foram associados com o quadro clínico materno e nem com desfecho perinatal adverso.

Palavras-chave: COVID-19; gravidez; placenta; morte materna

INTRODUÇÃO

A COVID-19 tornou-se foco da comunidade científica de todo o mundo desde seus primeiros casos em dezembro de 2019. Pensada inicialmente como uma doença respiratória, a abundância de receptores para o vírus (enzima conversora de angiotensina 2-ACE2 e a serina protease transmembrana tipo 2-TMPRSS2) em diversos tecidos denota seu caráter multissistêmico [1].

A baixa incidência de COVID-19 na população de gestantes nos países asiáticos levou a comunidade científica a acreditar inicialmente que, de forma diferente de outros vírus respiratórios como H1N1, SARS-CoV e MERS, as gestantes seriam de baixo risco para a COVID-19 [2,3]. Entretanto, com o aumento do número de casos mundiais, estudos populacionais evidenciaram maiores taxas de internação em unidades de terapia intensiva (UTI), maior necessidade de ventilação mecânica assistida (VMA) e morte na população de gestantes [2,3,4]. Além disso, diversos estudos vêm demonstrando que a infecção pelo SARS-CoV-2 aumenta o risco de desfechos perinatais adversos associados a parto prematuro, pré-eclâmpsia, morte fetal e baixo peso ao nascer, que podem estar associados à gravidade da doença [5]. Considerando a placenta como fonte de entendimento de inúmeras doenças, a resposta para alguns desfechos da COVID-19 pode residir nela.

Apesar de algumas controvérsias, acredita-se que a ACE2 é ricamente expressa na placenta, sincitiotrofoblasto, citotrofoblasto, endotélio e células musculares lisas das vilosidades primárias e secundárias, o que traz um risco teórico importante de acometimento placentário e de transmissão vertical do SARS-CoV-2 [6,7]. Assim como foi observado nos surtos de SARS-CoV e MERS, mais do que a própria transmissão vertical, o SARS-CoV-2 é responsável por um importante acometimento placentário evidenciado por alterações anatomopatológicas [8,9]. As alterações encontradas não são específicas e nem associadas à infecção placentária, porém é importante destacar que o acometimento vascular está fortemente presente [9,10].

Apesar de estudos crescentes com foco na histopatologia de placentas na COVID-19, pouco se sabe sobre as repercussões reais dessas alterações, assim como as características clínicas que podem levar a elas [5,8,9]. A compreensão da associação entre a clínica materna, os desfechos perinatais e as alterações placentárias pode favorecer o melhor cuidado e acompanhamento de gestantes com COVID-19. Este estudo foi realizado com o objetivo de avaliar a associação do quadro clínico e dos desfechos maternos e perinatais com alterações placentárias em pacientes com COVID-19.

MÉTODO

Este estudo consiste em uma análise secundária do banco de dados aprovado pelo comitê de ética sob o CAAE 65112822.2.0000.5201. O banco de dados analisado provém de um estudo de coorte ambidirecional multicêntrico realizado nos estados de Pernambuco, Ceará e Paraíba, Brasil, registrado na plataforma ClinicalTrials.gov sob o registro NCT04462367. Ele foi filtrado para avaliação apenas dos dados coletados no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) já que este foi o único centro que coletou e analisou as placentas. O IMIP encontra-se situado em Recife, Pernambuco, Brasil, país onde foi realizado o estudo, entre junho de 2020 e junho de 2022.

Seguindo o fluxo do estado de Pernambuco, as gestantes com COVID-19 eram admitidas no serviço para assistência ao parto (seja por trabalho de parto em vigência de COVID-19 ou comorbidade em vigência de COVID-19 que indicasse a interrupção) ou para aquelas com qualquer idade gestacional que estavam graves o suficiente para requerer tratamento clínico. Em outros casos, mesmo que assintomáticos, porém com teste positivo, as pacientes também eram tratadas no serviço durante o período da pandemia, caso contrário, elas eram direcionadas para outro hospital. Como rotina, as gestantes que tiveram seus partos no IMIP tinham suas placentas coletadas e analisadas se RT-PCR fosse positivo, não sendo considerados outros tipos de testes.

Os critérios de inclusão foram pacientes que tiveram seus partos no IMIP, que possuíam RT-PCR positivo ao internamento e cuja placenta foi analisada pelo laboratório de patologia. Não foi calculado o tamanho da amostra, sendo incluídos todos os casos no serviço que preenchiam critérios de inclusão e exclusão, no total 226 pacientes e suas placentas e recém-nascidos.

Os achados placentários foram descritos de acordo com o consenso do *Amsterdam Placental Workshop Group* de 2016 [11], seguindo o modelo de laudo de Benton et.al 2019 [12].

1. Coleta e análise da placenta

Após o parto, as placentas eram coletadas e armazenadas conforme protocolo habitual e em seguida processadas para avaliação microscópica por patologista único, com expertise em análise de placentas [13,14].

Foram avaliadas as alterações placentárias e divididas em grupos [11,12]:

- ⇒ Evidências de má-perfusão vascular materna (MVM): infartos placentários, trombos subcoriônicos, hipoplasia vilar distal, maturação vilar acelerada, aglutinação vilosa, aumento dos nós sinciciais e arteriopatia decidual.
- ⇒ Anormalidades do sítio de implantação: acretismo microscópico, sendo identificadas fibras miométriais na decídua.
- ⇒ Evidências de infecção/inflamação: resposta inflamatória materna (identificação de neutrófilos nas camadas trofoblásticas, âmnio, córion e placa coriônica), resposta inflamatória fetal (vasculite coriônica, vasculite venosa umbilical, vasculite arterial umbilical, funisite necrotizante e perivasculite umbilical concêntrica), vilite, intervilosite crônica, corioamnionite.
- ⇒ Evidências de mau desenvolvimento dos vilos placentários: corangiome, corangiomas, maturação vilosa retardada
- ⇒ Evidências de má-perfusão fetal vascular (MVF): trombose no cordão umbilical, na placa coriônica ou em troncos vasculares, presença de vilos avasculares, deposição intramural de fibrina, cariorrexe vículo-estromal vilosa, obliteração de troncos vasculares
- ⇒ Evidências de separação uteroplacentária: hemossiderose coriônica, hematoma retroplacentário
- ⇒ Alterações fibrinoides e trombos intervilosos: deposição de fibrina em troncos vilosos ou em vilos terminais e presença de trombos entre vilos.

2. Características da população estudada

As características maternas avaliadas foram idade, raça, sobrepeso/obesidade, tabagismo, etilismo, presença de SRAG (definida por síndrome gripal associada à $\text{SatO}_2 < 95\%$ ou desconforto respiratório ou taquipneia, hipotensão e piora das condições clínicas da doença de base), presença de distúrbios hipertensivos, diabetes gestacional, diabetes prévio, asma e trabalho de parto prematuro. Além destas, foram avaliados os desfechos maternos individuais e de forma agrupada como desfecho materno composto

(necessidade de O₂, uso de ventilação mecânica [VMA], presença de SRAG, *near miss* materno e morte materna), hipoxemia e tempo de internamento.

Os desfechos neonatais também foram avaliados de forma individual e agrupados em desfecho neonatal composto, consistindo do Apgar 1º minuto <7, Apgar 5º minuto <7, morte fetal, morte neonatal <7 dias e prematuridade. Também foi avaliada a presença de RT-PCR positivo para COVID-19.

Para avaliar a associação das alterações histológicas específicas com os desfechos maternos e perinatais, escolhemos utilizar MVM, MVF e inflamação/infecção. Apesar de terem sido investigadas mais alterações específicas, optou-se por testar a associação dessas três alterações histológicas com os desfechos, pois MVM e infecção foram as mais frequentes na população estudada e, em alguns estudos, MVF é uma alteração frequente.

3. Análise estatística

Para a análise estatística foi utilizado os programas Epi-Info 7.2.5 (Atlanta, GA), de domínio público. Para descrição das variáveis numéricas foram adotadas medidas de tendência central e de dispersão. Para as variáveis categóricas foram construídas tabelas de distribuição de frequência. Para avaliação da associação entre as variáveis categóricas foi usado o teste qui-quadrado de associação, bem como o teste exato de Fisher, quando pertinente. Todos os valores de p foram bicaudados. Adotou-se o nível de significância de 5%.

RESULTADOS

No período de coleta foram abordadas 300 pacientes que atendiam aos critérios de elegibilidade. Considerando as pacientes que recusaram a participação e situações de placentas mal conservadas, foram incluídas 226 pacientes com RT-PCR positivo cujo parto foi assistido no serviço e com placenta coletada e analisada (Figura 1).

Na análise placentária, 101 (44,7%) placentas apresentaram pelo menos uma alteração histopatológica, sendo a MVM a mais frequente, presente em 86 placentas (38%), seguida por evidência de inflamação/infecção em 21 placentas (9,3%), MVF sendo observada em duas placentas (0,8%) e alterações fibrinoides e trombos intervilosos observadas em uma única

placenta (0,4%). Não houve casos de anormalidades do sítio de implantação, separação uteroplacentária e de mal desenvolvimento de vilos placentários (Tabela 1).

A idade média foi semelhante entre os grupos, correspondendo a 27,5 (DP 6,8) no grupo com alterações histopatológicas e 27,1 (DP 6,7) no grupo sem alterações. Não houve diferença entre as medianas de idade gestacional (IG) na interrupção entre o grupo com e sem alterações placentárias (37/IQ 35-39 x 38/IQ 34-39). Não observamos diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto a raça negra, presença de sobrepeso/obesidade, tabagismo, etilismo, SRAG, duração da sintomatologia, distúrbios hipertensivos, diabetes clínico ou gestacional, asma e trabalho de parto prematuro (Tabela 2).

Em pacientes portadoras de SRAG, a idade gestacional de interrupção da gestação foi menor, com mediana de 35 semanas completas, enquanto nas pacientes sem SRAG foi de 38 semanas completas ($p < 0.001$) (dados não apresentados em tabelas).

Entre os desfechos maternos individuais foram identificadas nove mortes maternas (3,9%). A morte materna foi mais frequente entre as pacientes com qualquer alteração placentária quando comparadas com o grupo sem alterações, porém essa diferença não foi estatisticamente significativa (6,9% x 1,6%; $p = 0,08$). Ao avaliarmos cada uma das alterações histológicas (MVM, MVF e evidências de infecção), não houve diferença em relação à frequência de óbitos entre as que tinham uma dessas alterações e as pacientes sem aquela alteração. Houve 26 casos (11,5%) de *near miss* materno, mas não houve diferença significativa ao compararmos pacientes com ou sem alterações placentárias de forma geral ou considerando cada alteração específica. (Tabela 3).

A presença de SRAG foi registrada em 31 pacientes com alteração histológica (30,7%) e em 52 (41,6%) das pacientes sem alterações, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Da mesma forma, quando avaliada cada alteração específica, a frequência de SRAG não diferiu entre os grupos. Já a necessidade de suporte de oxigênio esteve associada à ausência de alterações placentárias (27,7% x 44,0% $p = 0,01$), entretanto, quando avaliado apenas o uso de VMA e a ocorrência de hipoxemia, não houve associação com a presença ou ausência de qualquer alteração placentária nem aquelas específicas (Tabela 3).

O desfecho materno composto ocorreu de forma mais frequente em pacientes sem alterações histológicas (37,6% x 48,8%) não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos. A associação de desfecho materno composto com alterações histológicas

específicas também não foi significativa. Não houve diferença na frequência de desfecho materno composto no grupo com qualquer alteração histológica quando comparado com o grupo sem alterações (82,8% x 80,0%). Não houve, tampouco, associação estatisticamente significativa da presença de sintomas respiratórios com alterações histológicas específicas (Tabela 3).

Foi possível evidenciar que a duração de internamento foi significativamente mais curta entre as pacientes com alteração histológica na placenta (4/IQ3-7 x 5/IQ2,5-10,5 $p=0,047$), mas sem associação com nenhum tipo específico. Da mesma forma, pacientes que necessitaram de UTI tiveram menos alterações histológicas do que as que não necessitaram (24,7% x 48,8% $p=0,04$). Não identificamos associação entre a necessidade de UTI e alterações específicas (Tabela 3).

Quanto aos desfechos neonatais, oito dos 63 recém-nascidos (RN) testados tiveram RT-PCR positivo nas primeiras 72 horas (11,9%) não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem qualquer alteração placentária. O único tipo de alteração histológica encontrada nesses RNs foi a MVM representando quatro casos (16,6%), porém sua detecção também não se associou com a presença de RT-PCR positivo. Morte fetal foi observada em oito casos (3,5%). Quando avaliada a morte fetal entre pacientes com ou sem qualquer alteração placentária, a morte fetal foi mais frequente no grupo com alterações (5,9% x 1,6), porém essa diferença não foi significativa ($p=0,08$). Avaliando a morte fetal em pacientes com ou sem evidências de infecção/inflamação, no entanto, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, sendo a morte fetal mais frequente quando existiam evidências dessas alterações (14,3% x 2,4%; $p=0,02$). Diferentemente da morte fetal, não observamos associação de alterações placentárias no geral ou específicas no caso de morte neonatal < 7 dias (Tabela 4).

Foram identificados 82 RN prematuros (36,2%) em nossa população. Não houve diferença significativa da frequência de prematuridade entre os grupos quando considerados qualquer alteração histológica e cada uma das alterações específicas. Comportamento semelhante foi observado quando se avaliou a ocorrência de Apgar < 7 no primeiro e quinto minuto e a presença de qualquer alteração ou alterações histológicas específicas (Tabela 4).

O desfecho perinatal composto ocorreu em 96 casos, dos quais 44 apresentaram alguma alteração histológica e 52 não tiveram alterações. Das alterações encontradas, a mais frequente foi MVM com 39 casos, seguida de inflamação com 9 casos e por MVF com um caso, porém

não foi identificada associação do desfecho composto com qualquer um destes achados (Tabela 4).

DISCUSSÃO

O presente estudo encontrou que alterações histológicas placentárias são frequentes em pacientes com SARS-CoV2, sendo a mais comum a MVM, contudo, no geral, nem este ou outros tipos parecem estar associados ao quadro clínico e aos desfechos maternos. Identificamos, porém, que os casos de morte fetal estão associados a inflamação/infecção placentária. Foi observado, todavia, que as alterações histológicas foram menos frequentes em pacientes que necessitaram de alguma forma de suporte ventilatório ou de UTI e que o internamento foi mais curto em pacientes com alterações histológicas placentárias.

Diante de uma nova doença, Shanes et. al e Taglauer et. al foram uns dos primeiros a comparar placentas de mulheres com COVID-19 no terceiro trimestre com controles [16,17]. Nos dois estudos, de forma semelhante aos presentes achados, a MVM foi a alteração mais frequente entre as pacientes positivas. Em contrapartida, alguns trabalhos encontram a MVF como a alteração mais frequente [8,18].

O caráter trombótico da COVID-19 é bem estabelecido, podendo justificar MVM e MVF como sendo as alterações mais comuns [8,19]. Postula-se que sua origem vem do fato de que o complexo vírus-ACE2 levar à inativação da ACE2, o que causa um desequilíbrio entre a angiotensina II e a angiotensina 1-7 e consequente ativação de complemento, vasoconstricção e trombose [19,20]. Doenças como pré-eclâmpsia e tabagismo podem estar associadas a esta e outras alterações placentárias, entretanto, em nosso estudo, dividimos nossa população entre presença e ausência de alterações histológicas e demonstramos que essas comorbidades não interferiram nos nossos achados [11].

A lesão hipóxico-isquêmica também é um mecanismo de dano placentário, principalmente de MVM [8,20,21]. Não encontramos estudos que avaliem a associação da hipóxia propriamente mensurada na mãe com COVID-19 com alterações placentárias com COVID-19. Embora não tenhamos evidenciado associação entre hipóxia materna e lesão placentária, é importante ressaltar que a hipóxia considerada foi em qualquer momento do internamento e apenas 93 das 226 pacientes realizaram gasometria, uma vez que indicávamos

este exame na presença de queixa de dispneia ou critérios para SRAG. A quantidade pequena de exames pode ter comprometido a melhor avaliação da possível associação através de um erro tipo II.

Conforme nossa hipótese, há de se esperar que pacientes mais graves e com piores desfechos tenham maior tendência a apresentar mais alterações placentárias, uma vez que a gravidade da doença (assim como a transmissão vertical) parece estar relacionada com o grau viremia materna [22,23]. Alguns trabalhos corroboram esta hipótese ao demonstrarem associação do achado de MVM com a gravidade da doença, entretanto, outros demonstram que apesar de haver este achado nas placentas de pacientes infectadas, não há diferença com os controles [24,25]. Da mesma forma, outros estudos também mostram que não há diferença de achados placentários entre pacientes assintomáticas e sintomáticas, assim como aquelas com doença leve e grave [26,27]. Este resultado pode ser explicado pela modificação do curso da doença através de terapias instaladas e interrupção da gestação mais precoce [18,25].

Diferentemente de um trabalho italiano, que associa necessidade de UTI com alterações histológicas na placenta (principalmente a MVM), nós encontramos o inverso [25]. A nossa população foi caracterizada por pacientes admitidas para interrupção da gestação (seja por trabalho de parto em vigência de COVID-19 ou comorbidade em vigência de COVID-19 que indicasse a interrupção) ou ainda, por pacientes admitidas em qualquer idade gestacional que estavam graves o suficiente para requerer internamento. Segundo o protocolo do serviço, pacientes com mais de 34 semanas e SRAG tinham suas gestações interrompidas de forma mais rápida para corroborar a melhora do quadro respiratório e em seguida eram encaminhadas para UTI [13].

O término mais rápido da gestação em nossa população pode ter contribuído para que estas pacientes tivessem menos tempo de exposição à doença grave, e conseqüentemente, menor tempo de viremia e inflamação que levasse às alterações placentárias. Esta hipótese também é reforçada ao identificarmos que pacientes com menor tempo de internamento tiveram menos alterações placentárias assim como a presença de uma baixa taxa de MVF (0,8%) quando comparamos com outros estudos com média de 9%, uma vez que esta está associada à doença aguda [28].

Outra forma de avaliar gravidade nas pacientes infectadas é a presença de SRAG, e sua associação com alterações placentárias também é conflitante na literatura. Um estudo também

brasileiro comparou achados placentários com a gravidade da COVID-19 e identificou que apenas casos considerados moderados estavam associados a alterações placentárias, provavelmente por maior tempo de terapia expectante [26].

Nós subdividimos nossa população em grave (com SRAG) e não grave (sem SRAG) não havendo diferença entre os grupos quanto à presença de qualquer alteração histológica ou específica, achados que condizem com um estudo americano que divide os grupos da mesma forma [27]. Um estudo indiano que avaliou 179 pacientes com COVID-19 também não encontrou associação da gravidade com alterações placentárias [29]. Uma possível explicação para este achado, assim como para pacientes com menor tempo de internamento e menor necessidade de UTI, é que com a doença grave, a gestação é prontamente interrompida sem haver tempo o suficiente para alterações histológicas.

A mortalidade materna em pacientes com COVID-19 é baixa, porém significativamente maior do que a de gestantes sem infecção, representando uma taxa de cerca de 1,3%-2% [30]. Esta taxa varia fortemente entre regiões, sendo consideravelmente maior nos países mais pobres [30,31,32]. Quando avaliados os poucos estudos que analisam a associação dos achados placentários com resultados perinatais, muitos não calculam a associação de alterações com mortalidade materna por não terem tido casos. Encontramos em nossa análise nove mortes maternas (representando 4% de nossa população), porém não houve associação significativa com a presença de alterações placentárias. Tivemos uma limitação em nossa análise por não termos determinado o momento da morte, o que poderia corroborar a hipótese de interrupção mais precoce da gravidez.

Identificamos em nossa amostra que o uso de oxigênio se associou a menos alterações placentárias no geral de forma significativa, porém, quando foi avaliado apenas a presença de ventilação mecânica, não houve diferença. Este achado pode estar relacionado com dois fatores: o primeiro deles é o fato de considerarmos o uso de oxigênio e ventilação mecânica em qualquer momento do internamento (gestante ou puérpera); ou, que mesmo com o uso de oxigênio em pacientes ainda gestantes, assim como postulou alguns autores, o uso de terapias pode ter modificado o processo de doença e lesão [18,25]. Gestantes que chegaram a ter necessidade de ventilação mecânica, provavelmente tinham a gravidez interrompida de forma ainda mais precoce. Outra possível hipótese para estes e outros achados em nosso estudo é que ao se tratar de placentas, o compartimento fetal teria uma tendência a apresentar mais consequências do que o materno.

Uma grande coorte identificou recém-nascidos de mães infectadas pelo SARS-CoV-2 têm maior chance de prematuridade, admissão em UTI, morte intraútero e morte perinatal, porém outros trabalhos não identificam este aumento [29,33]. Na tentativa de encontrar possíveis causas para o pior desfecho, avaliamos suas associações com alterações histológicas placentárias.

Um estudo indiano identificou que ter alterações histológicas placentárias aumenta o risco de morte intraútero e Apgar<7 no primeiro e quinto minuto [29]. Esse estudo associa as alterações de Apgar com a presença de coágulos/hemorragia retroplacentária e deposição intervilosa de fibrina, enquanto não descreve a associação de morte intraútero com achados específicos.

Da mesma forma que o estudo previamente citado, fizemos um recorte de nossa amostra em presença ou não de alterações específicas e qualquer alteração [29]. Diferentemente do trabalho indiano, não identificamos interferência de alterações placentárias nos escores de Apgar, o que pode ser justificado por dois fatos: no trabalho citado foram incluídas placentas a partir de 20 semanas de gestação, podendo refletir lesões placentárias crônicas com maior repercussão ao nascimento, enquanto em nosso estudo analisamos apenas as placentas de terceiro trimestre, cujo desenvolvimento está mais bem estabelecido, e em vigência de infecção aguda; em segundo, tivemos apenas um caso de deposição intervilosa de fibrina (alterações fibrinoides) e não tivemos nenhum caso de coágulo/hemorragia retroplacentária.

Ainda considerando o trabalho anterior [29], quando avaliamos a morte intraútero dividimos nossa população em qualquer alteração placentária e ausência de alteração e não encontramos diferença estatística. Entretanto, ao analisar este dado com alterações específicas, identificamos entre pacientes com placentas com evidência de infecção/inflamação, uma frequência significativamente maior de morte fetal.

A associação da inflamação de tecidos fetais com desfechos adversos é bem estabelecida na literatura [36]. Como a morte fetal é infrequente na COVID-19, não dispomos de grandes estudos que não séries de casos. Uma série de casos brasileira descreveu cinco casos de morte fetal de pacientes com COVID-19, todos os quais apresentavam corioamnionite aguda [36]. Outras séries de casos identificaram que em situações nas quais há óbito fetal, é frequente o achado de intensa inflamação placentária representada por intervilosite histiocítica crônica (CHI), vilosite de origem indeterminada (VUE) e deciduíte crônica [19,35].

Os achados de inflamação em nosso estudo foram raros, representando formas inespecíficas de resposta inflamatória materna e fetal como corioamnionite, corionite, subcorionite, funisite. Estas formas de inflamação são comumente associadas com infecções ascendentes do trato genital, mas não exclusivamente [36]. O mecanismo inflamatório em nível placentário do SARS-CoV-2 ainda é pouco compreendido, mas conforme o modelo proposto por Cardenas et. al, infecções por vírus que não causam transmissão vertical, tendem a causar danos placentários e facilitar a infecção bacteriana, o que pode justificar o achado de corioamnionite nestas pacientes [19,37]. Vale ressaltar que a COVID-19 como doença sistêmica favorece infecções secundárias [38,39]. Não encontramos casos de vilite, CHI ou VUE, frequentemente associada ao óbito fetal em pacientes com COVID-19, porém a associação de óbito com evidências de inflamação pode refletir a associação já estabelecida com corioamnionite de qualquer outra etiologia [38].

A possibilidade de transmissão vertical também representa um tema central em um momento de pandemia de um novo vírus. [15]. Apesar de termos oito casos de RT-PCR positivo em menos de 72 horas, poucos recém-nascidos foram testados e não foi factível detectar RNA placentário. Neste sentido, não podemos afirmar ou afastar transmissão vertical conforme orientado por protocolos [15].

O nosso estudo apresenta forças importantes, sendo a principal delas o tamanho amostral até então inédito, considerando a análise de placentas. Diante de estudos com pequeno número de placentas em diferentes populações, torna-se difícil a generalização de achados mais frequentes em pacientes com COVID-19. Neste sentido, esperamos contribuir com dados para futuras revisões sistemáticas com metanálises. Os nossos achados corroboram os de outros autores que não comprovaram uma associação direta do quadro clínico materno com alterações placentárias, o que reflete a provável existência de mecanismos ainda pouco compreendidos de proteção local contra o SARS-CoV-2 e a associação entre baixa transmissão vertical versus frequente dano placentário.

Entretanto, reconhecemos algumas limitações. A primeira delas é o preenchimento inadequado de prontuários, dificultando a obtenção de alguns dados importantes. Além disso, não determinamos o tempo entre os primeiros sintomas até o momento da interrupção, bem como o momento exato da morte materna (em relação à sintomatologia ao parto), da sua ida à UTI e do uso de oxigênio, o que poderia corroborar a hipótese de menos achados por interrupção precoce. Por fim, devido ao fluxo de admissão em nosso serviço, só pudemos realizar análise

de pacientes em vigência da COVID-19, não podendo ser incluídas aquelas que tiveram COVID de forma mais precoce sem doença ativa ao parto, mas que poderiam ter alterações placentárias e repercussão nos desfechos.

No geral, concluímos que a presença de alterações placentárias é frequente, sendo a forma mais comum a MVM. As alterações, porém, não estão associadas ao quadro clínico materno e nem com a maioria dos desfechos perinatais adversos, exceto a morte fetal, que apesar de infrequente, esteve associada a evidências de inflamação/infecção. O uso de oxigenioterapia e a necessidade de UTI foram associados a menos alterações placentárias, provavelmente por interrupção mais precoce da gestação.

FINANCIAMENTO

Este estudo foi financiado pelo CNPq, através de bolsa de produtividade em pesquisa (316482/2021-8). A agência financiadora é pública e não fez parte do desenho do estudo, coleta de dados, análise, decisão de publicação ou no preparo no manuscrito.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a equipe de patologia do IMIP pela disponibilidade e disposição de processar e analisar tantas placentas, assim como a equipe de enfermagem do centro obstétrico que garantiram que elas fossem coletadas.

REFERÊNCIAS

- [1] F. Qi, S. Qian, S. Zhang, Z. Zhang, Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses, *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 526 (2020) 135–140. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.03.044>.
- [2] D.J. Jamieson, S.A. Rasmussen, An update on COVID-19 and pregnancy, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 226 (2022) 177–186. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.08.054>.

- [3] M. Westgren, K. Pettersson, H. Hagberg, G. Acharya, Severe maternal morbidity and mortality associated with COVID-19: The risk should not be downplayed, *Acta Obstet Gynecol Scand.* 99 (2020) 815–816. <https://doi.org/10.1111/aogs.13900>.
- [4] S. Ellington, P. Strid, V.T. Tong, K. Woodworth, R.R. Galang, L.D. Zambrano, J. Nahabedian, K. Anderson, S.M. Gilboa, Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22–June 7, 2020, *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 69 (2020) 769–775. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6925a1>.
- [5] S.Q. Wei, M. Bilodeau-Bertrand, S. Liu, N. Auger, The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis, *CMAJ.* 193 (2021) E540–E548. <https://doi.org/10.1503/cmaj.202604>.
- [6] X.-Y. Ge, J.-L. Li, X.-L. Yang, A.A. Chmura, G. Zhu, J.H. Epstein, J.K. Mazet, B. Hu, W. Zhang, C. Peng, Y.-J. Zhang, C.-M. Luo, B. Tan, N. Wang, Y. Zhu, G. Crameri, S.-Y. Zhang, L.-F. Wang, P. Daszak, Z.-L. Shi, Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor, *Nature.* 503 (2013) 535–538. <https://doi.org/10.1038/nature12711>.
- [7] G. Valdés, L.A.A. Neves, L. Anton, J. Corthorn, C. Chacón, A.M. Germain, D.C. Merrill, C.M. Ferrario, R. Sarao, J. Penninger, K.B. Brosnihan, Distribution of Angiotensin-(1-7) and ACE2 in Human Placentas of Normal and Pathological Pregnancies, *Placenta.* 27 (2006) 200–207. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2005.02.015>.
- [8] A. AbdelMassih, R. Fouda, R. Essam, A. Negm, D. Khalil, D. Habib, G. Afdal, H.-A. Ismail, H. Aly, I. Genedy, L. El Qadi, L. Makki, M. Shulqamy, M. Hanafy, M. AbdelMassih, M. Ibrahim, M. Ebaid, M. Ibrahim, N. El-Husseiny, N. Ashraf, N. Shebl, R. Menshawey, R. Darwish, R. ElShahawi, R. Ramadan, S. Albala, S. Imran, S. Ahmed, S. Khaldi, S. Abohashish, S. Paulo, Y. Omar, M.A. Tadros, COVID-19 during pregnancy should we really worry from vertical transmission or rather from fetal hypoxia and placental insufficiency? A systematic review, *Egypt Pediatric Association Gaz.* 69 (2021). <https://doi.org/10.1186/s43054-021-00056-0>.
- [9] Y.P. Wong, T.Y. Khong, G.C. Tan, The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy: What Do We Know So Far?, *Diagnostics.* 11 (2021) 94. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010094>.
- [10] M.C. Sharps, D.J.L. Hayes, S. Lee, Z. Zou, C.A. Brady, Y. Almoghrabi, A. Kerby, K.K. Tamber, C.J. Jones, K.M. Adams Waldorf, A.E.P. Heazell, A structured review of placental

- morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection, *Placenta*. 101 (2020) 13–29. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.08.018>.
- [11] T.Y. Khong, E.E. Mooney, I. Ariel, N.C.M. Balmus, T.K. Boyd, M.-A. Brundler, H. Derricott, M.J. Evans, O.M. Faye-Petersen, J.E. Gillan, A.E.P. Heazell, D.S. Heller, S.M. Jacques, S. Keating, P. Kelehan, A. Maes, E.M. McKay, T.K. Morgan, P.G.J. Nikkels, W.T. Parks, R.W. Redline, I. Scheimberg, M.H. Schoots, N.J. Sebire, A. Timmer, G. Turowski, J.P. van der Voorn, I. van Lijnschoten, S.J. Gordijn, Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement, *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 140 (2016) 698–713. <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0225-cc>.
- [12] S.J. Benton, A.J. Lafreniere, D. Grynspan, S.A. Bainbridge, A synoptic framework and future directions for placental pathology reporting, *Placenta*. 77 (2019) 46–57. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.01.009>.
- [13] Protocolo assistencial para atendimento de casos suspeitos ou confirmados de Covid-19 em gestantes e puérperas no Centro de Atenção a Mulher (CAM) – IMIP-Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira. – Recife: IMIP, 2020.
- [14] B. Hargitai, BEST PRACTICE NO 178: Examination of the human placenta, *Journal of Clinical Pathology*. 57 (2004) 785–792. <https://doi.org/10.1136/jcp.2003.014217>.
- [15] D.A. Schwartz, D. Morotti, B. Beigi, F. Moshfegh, N. Zafaranloo, L. Patanè, Confirming Vertical Fetal Infection With Coronavirus Disease 2019: Neonatal and Pathology Criteria for Early Onset and Transplacental Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 From Infected Pregnant Mothers, *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 144 (2020) 1451–1456. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0442-sa>.
- [16] E.D. Shanes, L.B. Mithal, S. Otero, H.A. Azad, E.S. Miller, J.A. Goldstein, Placental Pathology in COVID-19, *American Journal of Clinical Pathology*. 154 (2020) 23–32. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa089>
- [17] E. Taglauer, Y. Benarroch, K. Rop, E. Barnett, V. Sabharwal, C. Yarrington, E.M. Wachman, Consistent localization of SARS-CoV-2 spike glycoprotein and ACE2 over TMPRSS2 predominance in placental villi of 15 COVID-19 positive maternal-fetal dyads, *Placenta*. 100 (2020) 69–74. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.08.015>.
- [18] C. Tasca, R.S. Rossi, S. Corti, G.M. Anelli, V. Savasi, F. Brunetti, M. Cardellicchio, E. Caselli, C. Tonello, P. Vergani, M. Nebuloni, I. Cetin, Placental pathology in COVID-19

- affected pregnant women: A prospective case-control study, *Placenta*. 110 (2021) 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.04.002>.
- [19] J.M. Connors, J.H. Levy, COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation, *Blood*. 135 (2020) 2033–2040. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006000>.
- [20] L.M. Ernst, Maternal vascular malperfusion of the placental bed, *APMIS*. 126 (2018) 551–560. <https://doi.org/10.1111/apm.12833>.
- [21] W.T. Parks, Manifestations of Hypoxia in the Second and Third Trimester Placenta, *Birth Defects Research*. 109 (2017) 1345–1357. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1143>.
- [22] H. Hosier, S.F. Farhadian, R.A. Morotti, U. Deshmukh, A. Lu-Culligan, K.H. Campbell, Y. Yasumoto, C.B.F. Vogels, A. Casanovas-Massana, P. Vijayakumar, B. Geng, C.D. Odio, J. Fournier, A.F. Brito, J.R. Fauver, F. Liu, T. Alpert, R. Tal, K. Szigeti-Buck, S. Perincheri, C. Larsen, A.M. Garipey, G. Aguilar, K.L. Fardelmann, M. Harigopal, H.S. Taylor, C.M. Pettker, A.L. Wyllie, C.D. Cruz, A.M. Ring, N.D. Grubaugh, A.I. Ko, T.L. Horvath, A. Iwasaki, U.M. Reddy, H.S. Lipkind, SARS-CoV-2 infection of the placenta, *Journal of Clinical Investigation*. 130 (2020) 4947–4953. <https://doi.org/10.1172/jci139569>.
- [23] L. Tang, Z. Yin, Y. Hu, H. Mei, Controlling Cytokine Storm Is Vital in COVID-19, *Front. Immunol.* 11 (2020). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.570993>.
- [24] A.G. Edlow, J.Z. Li, A.Y. Collier, C. Atyeo, K.E. James, A.A. Boatman, K.J. Gray, E.A. Bordt, L.L. Shook, L.M. Yonker, A. Fasano, K. Diouf, N. Croul, S. Devane, L.J. Yockey, R. Lima, J. Shui, J.D. Matute, P.H. Lerou, B.O. Akinwunmi, A. Schmidt, J. Feldman, B.M. Hauser, T.M. Caradonna, D. De la Flor, P. D’Avino, J. Regan, H. Corry, K. Coxen, J. Fajnzylber, D. Pepin, M.S. Seaman, D.H. Barouch, B.D. Walker, X.G. Yu, A.J. Kaimal, D.J. Roberts, G. Alter, Assessment of Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Viral Load, Transplacental Antibody Transfer, and Placental Pathology in Pregnancies During the COVID-19 Pandemic, *JAMA Netw Open*. 3 (2020) e2030455. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.30455>.
- [25] L. Resta, A. Vimercati, G. Cazzato, M. Fanelli, S.V. Scarcella, G. Ingravallo, A. Colagrande, S. Sablone, M. Stolfa, F. Arezzo, T. Lettini, R. Rossi, SARS-CoV-2, Placental Histopathology, Gravity of Infection and Immunopathology: Is There an Association?, *Viruses*. 14 (2022) 1330. <https://doi.org/10.3390/v14061330>.
- [26] G.F. Arcos Júnior, R.P.V. Francisco, B. Kill, S.V. Peres, M.A.B.C. Gibelli, S.M. Ibidi, W.B. de Carvalho, A.B. Simões, M. de L. Brizot, R. Schultz, M.A. Carvalho, Placental pathological findings in coronavirus disease 2019: Perinatal outcomes, *Placenta*. 128 (2022) 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.08.006>.

- [27] M. Mourad, T. Jacob, E. Sadovsky, S. Bejerano, G.S.-D. Simone, T.R. Bagalkot, J. Zucker, M.T. Yin, J.Y. Chang, L. Liu, L. Debelenko, C.J. Shawber, M. Firestein, Y. Ouyang, C. Gyamfi-Bannerman, A. Penn, A. Sorkin, R. Wapner, Y. Sadovsky, Placental response to maternal SARS-CoV-2 infection, *Sci Rep.* 11 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93931-0>.
- [28] S.M. Glynn, Y.J. Yang, C. Thomas, R.L. Friedlander, K.A. Cagino, K.C. Matthews, L.E. Riley, R.N. Baergen, M. Prabhu, SARS-CoV-2 and Placental Pathology, *American Journal of Surgical Pathology.* 46 (2021) 51–57. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000001772>.
- [29] B. Joshi, A. Chandi, R. Srinivasan, S.S. Saini, G.R.V. Prasad, G.D. Puri, A. Bhalla, V. Suri, R. Bagga, The placental pathology in Coronavirus disease 2019 infected mothers and its impact on pregnancy outcome, *Placenta.* 127 (2022) 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.07.009>.
- [30] L. Karimi, S. Makvandi, A. Vahedian-Azimi, T. Sathyapalan, A. Sahebkar, Effect of COVID-19 on Mortality of Pregnant and Postpartum Women: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Journal of Pregnancy.* 2021 (2021) 1–33. <https://doi.org/10.1155/2021/8870129>.
- [31] K.S. Medeiros, A.C.A. Sarmiento, A.P.F. Costa, L.T. de A. Macêdo, L.A.S. Silva, C.L. Freitas, A.C.Z. Simões, A.K. Gonçalves, Consequences and implications of the coronavirus disease (COVID-19) on pregnancy and newborns: A comprehensive systematic review and meta-analysis, *Intl J Gynecology & Obste.* 156 (2021) 394–405. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14015>.
- [32] J. Yang, R. D'Souza, A. Kharrat, D.B. Fell, J.W. Snelgrove, P.S. Shah, COVID-19 pandemic and population-level pregnancy and neonatal outcomes in general population: A living systematic review and meta-analysis (Update#2: November 20, 2021), *Acta Obstet Gynecol Scand.* 101 (2022) 273–292. <https://doi.org/10.1111/aogs.14318>.
- [33] E. Mullins, M.L. Hudak, J. Banerjee, T. Getzlaff, J. Townson, K. Barnette, R. Playle, A. Perry, T. Bourne, C.C. Lees, S. Nallapeta, E. Mills, B. Peers, S. Stables, S. Iliodromiti, M. Armstrong, H. Owen, S. Mccooty, A. Asghar, E. Mutema, E. Tanton, J. Syson, D. Thornton, J. Goddard, J. Goddard, E. Romero, M. Bray, M. Bourke, L. Trepte, J. Cresswell, T. Balling, V. Atkinson, B. Ajay, L. Margarit, S. Toure, L. Windsor, D. Wixted, R. Zill-E-Huma, V. Vasu, Z. Woodward, B. Hammond, W. Hassan, R. Gada, N. Mason, C. Midwif, L. Emmet, L. Chapman, S. Coxon, C. Moller-Christensen, S. Jaleel, S.. C. Harrington, R. Davies, C. Knight, K. Revell, A. Nejad, A. Amin, N. Aladangady, L. Sherris, E. Mullins,

R. Mansfield, J. Raven, H. Martin, C. Wyatt, K. Robinson, M. Javaid, V. Sukrutha, A. Mahdi, A. Fayadh, L. Swaminathan, S. Ratcliffe, H. Gbinigie, S. Kausar, A. Harrington, D. Southam, E. Lear, R. Kousar, J. Mead, M. Black, I. Crawford, A. Viner, A. Nicoll, L. Harris, N. Bale, B. Rather, S. Essien, S. Gowans, C. Huson, C. Huson, K. Barker, J. Cantliffe, J. Mossop, R. Newport, R.M. Susara Blunden, Z. Garner, S. Higgins, F. Lee, K. Watkins, J. Tipper, M. Anderson, C. Everden, C. Bressington, A. Rand, N. Shah, R. Jokhi, J. Rajeswary, H. Millward, A. Mackay, A. Khunda, A.Ahmed. Co-PI is Kim Hinshaw, C. O'Brien, G. McKeown, L. Bishop, S. Robinson, S. Greer, C. Heal, M. Gorti, S. Jones, M. Anim-Somuah, W.E. Jarvie, L. Camarasa, V. Murtha, L. Wee, S. Kidwai, D. Churchill, K. Cloherty, C. Flood, S. Ekladios, A. Kermack, M. Malarselvi, V. Giri, R. Liebling, P. Satodia, J. Radford, M. Chester, M. Khare, P. Wu, S. Halawa, D. Perkins, R. Arya, S. Narayanan, B. Sinha, E. Meadows, J. Grindey, J. Brain, A. Verma, E. Collins, A. Shah, B. Pandey, R. Hughes, E. Dooks, T. James, H. Tarft, A. Daniels, M. Parrott, T. Newman, A. Thomas, S. Davies, M. Hollins, A. Woodhead, F. Takacs, E. Stoddard, K. Rhead, J. Eedle, L. Frankland, M. Home, K. Holroyd, A. Sutton-Cole, V. Keeping, N. Singh, A. West, M. Kelly-Baxter, K. Barker-Williams, J. Jennings, G. Upson, J. Pike, A. Creeth, A. Grice, H. Sellers, S. Johnson, J. Rand, T. Hazelton, L. Hoole, S. Taylor, S. Parlapalli, G. Clarke, K. Gross-Gibbs, A. Edwards, C. Smith, R. Grant, T. Truslove, A. Lewin, A.M. Arias, T. Dunham, L. Willis, A. Mathew, M. Bowdler-Hayes, A. Perry, J. Goodier, E. Jenkins, J. Keable, G. Goodwin, K. Clark, K. Maternity, J. Earnshaw, J. Wagstff, C. Saad, S. Holt, P. Hadlow, M. Hyslop, S. Ambler, S. Virdee, E. Mphansi, S. Pepper, C. Dixon, G. Castle, E. Clare, M. Paulose, C. Campbell, L. Coke, M. Alvarez, R. Hardy, A. Govind, A. Ramshaw, J. Carpenter, K. Morries, C. Ashbrook-Raby, H. Anderson, L. Hodgen, L. Buck, R. Newport, S. Grigsby, L. Glyn-Jones, L. Chapman, A. Dorning, C. Blake, E. Pyart, G. Black, S. Burnard, H. Morgan, L. Henry, M. Gill, T. Kenny, K. O'Brien, H. Harwood, G. Parish, K. Jukes, F. Thompson, Z. Haslam, D. Hake, S. Bennett, S. Maher, E. Watkins, E. Ruding, D. Vigni, K. Lal, F. Yelnoorkar, J. Riches, N. Staines, Z. Coton, L. Devison, C. Marshall, K. Netherton, E. Lever, S. Wellstead, L. O'Leary, R. Watts, R.L.A. Hannington, F. Brewer, C. Prince, S. Miller, M. Patterson, A. O'Rourke, H. Hollands, V. Cope, L. Roughley, U. Durnea, L. Maudlin, L. Riddles, V. Cannons, K. Townsend, C. Williams, M. Evans, D. Wood, K. Elliott, J. Ingham, Pregnancy and neonatal outcomes of COVID -19: coreporting of common outcomes from PAN-COVID and AAP-SONPM registries, *Ultrasound in Obstet & Gyne.* 57 (2021) 573–581. <https://doi.org/10.1002/uog.23619>.

- [34] R. Richtmann, M.R. Torloni, A.R. Oyamada Otani, J.E. Levi, M. Crema Tobará, C. de Almeida Silva, L. Dias, L. Miglioli-Galvão, P. Martins Silva, M. Macoto Kondo, Fetal deaths in pregnancies with SARS-CoV-2 infection in Brazil: A case series, *Case Reports in Women's Health*. 27 (2020) e00243. <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2020.e00243>.
- [35] A. Bouachba, F. Allias, B. Nadaud, J. Massardier, Y. Mekki, M. Bouscambert Duchamp, B.D.L.A. Fourniere, C. Huissoud, A. Trecourt, S. Collardeau-Frachon, Placental lesions and SARS-Cov-2 infection: Diffuse placenta damage associated to poor fetal outcome, *Placenta*. 112 (2021) 97–104. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.07.288>.
- [36] C.J. Kim, R. Romero, P. Chaemsathong, N. Chaiyasit, B.H. Yoon, Y.M. Kim, Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 213 (2015) S29–S52. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.040>.
- [37] Cardenas, R.E. Means, P. Aldo, K. Koga, S.M. Lang, C. Booth, A. Manzur, E. Oyarzun, R. Romero, G. Mor, Viral Infection of the Placenta Leads to Fetal Inflammation and Sensitization to Bacterial Products Predisposing to Preterm Labor, *The Journal of Immunology*. 185 (2010) 1248–1257. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000289>.
- [38] R.L. da Costa, C. da C. Lamas, L.F.N. Simvoulidis, C.A. Espanha, L.P.M. Moreira, R.A.B. Bonancim, J.V.L.A. Weber, M.R.F. Ramos, E.C. de F. Silva, L.P. de Oliveira, Secondary infections in a cohort of patients with COVID-19 admitted to an intensive care unit: impact of gram-negative bacterial resistance, *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*. 64 (2022). <https://doi.org/10.1590/s1678-9946202264006>.
- [39] C.D. Russell, C.J. Fairfield, T.M. Drake, L. Turtle, R.A. Seaton, D.G. Wootton, L. Sigfrid, E.M. Harrison, A.B. Docherty, T.I. de Silva, C. Egan, R. Pius, H.E. Hardwick, L. Merson, M. Girvan, J. Dunning, J.S. Nguyen-Van-Tam, P.J.M. Openshaw, J.K. Baillie, M.G. Semple, A. Ho, J.K. Baillie, M.G. Semple, P.J. Openshaw, G. Carson, B. Alex, B. Bach, W.S. Barclay, D. Bogaert, M. Chand, G.S. Cooke, A.B. Docherty, J. Dunning, A. da Silva Filipe, T. Fletcher, C.A. Green, E.M. Harrison, J.A. Hiscox, A.Y. Ho, P.W. Horby, S. Ijaz, S. Khoo, P. Klenerman, A. Law, W.S. Lim, A.J. Mentzer, L. Merson, A.M. Meynert, M. Noursadeghi, S.C. Moore, M. Palmarini, W.A. Paxton, G. Pollakis, N. Price, A. Rambaut, D.L. Robertson, C.D. Russell, V. Sancho-Shimizu, J.T. Scott, T. de Silva, L. Sigfrid, T. Solomon, S. Sriskandan, D. Stuart, C. Summers, R.S. Tedder, E.C. Thomson, A.R. Thompson, R.S. Thwaites, L.C. Turtle, R.K. Gupta, C. Palmieri, M. Zambon, H. Hardwick, C. Donohue, R. Lyons, F. Griffiths, W. Oosthuyzen, L. Norman, R. Pius, T.M. Drake, C.J. Fairfield, S.R. Knight, K.A. Mclean, D. Murphy, C.A. Shaw, J. Dalton, M.

Girvan, E. Saviciute, S. Roberts, J. Harrison, L. Marsh, M. Connor, S. Halpin, C. Jackson, C. Gamble, G. Leeming, A. Law, M. Wham, S. Clohisey, R. Hendry, J. Scott-Brown, W. Greenhalf, V. Shaw, S.E. McDonald, S. Keating, K.A. Ahmed, J.A. Armstrong, M. Ashworth, I.G. Asiimwe, S. Bakshi, S.L. Barlow, L. Booth, B. Brennan, K. Bullock, B.W. Catterall, J.J. Clark, E.A. Clarke, S. Cole, L. Cooper, H. Cox, C. Davis, O. Dincarslan, C. Dunn, P. Dyer, A. Elliott, A. Evans, L. Finch, L.W. Fisher, T. Foster, I. Garcia-Dorival, W. Greenhalf, P. Gunning, C. Hartley, R.L. Jensen, C.B. Jones, T.R. Jones, S. Khandaker, K. King, R.T. Kiy, C. Koukorava, A. Lake, S. Lant, D. Latawiec, L. Lavelle-Langham, D. Lefteri, L. Lett, L.A. Livoti, M. Mancini, S. McDonald, L. McEvoy, J. McLauchlan, S. Metelmann, N.S. Miah, J. Middleton, J. Mitchell, S.C. Moore, E.G. Murphy, R. Penrice-Randal, J. Pilgrim, T. Prince, W. Reynolds, P.M. Ridley, D. Sales, V.E. Shaw, R.K. Shears, B. Small, K.S. Subramaniam, A. Szemiel, A. Taggart, J. Tanianis-Hughes, J. Thomas, E. Trochu, L. van Tonder, E. Wilcock, J.E. Zhang, L. Flaherty, N. Maziere, E. Cass, A. Doce Carracedo, N. Carlucci, A. Holmes, H. Massey, L. Murphy, N. Wrobel, S. McCafferty, K. Morrice, A. MacLean, K. Adeniji, D. Agranoff, K. Agwuh, D. Ail, E.L. Aldera, A. Alegria, B. Angus, A. Ashish, D. Atkinson, S. Bari, G. Barlow, S. Barnass, N. Barrett, C. Bassford, S. Basude, D. Baxter, M. Beadsworth, J. Bernatoniene, J. Berridge, N. Best, P. Bothma, D. Chadwick, R. Brittain-Long, N. Bulteel, T. Burden, A. Burtenshaw, V. Caruth, D. Chadwick, D. Chambler, N. Chee, J. Child, S. Chukkambotla, T. Clark, P. Collini, C. Cosgrove, J. Cupitt, M.-T. Cutino-Moguel, P. Dark, C. Dawson, S. Dervisevic, P. Donnison, S. Douthwaite, I. DuRand, A. Dushianthan, T. Dyer, C. Evans, C. Eziefula, C. Fegan, A. Finn, D. Fullerton, S. Garg, S. Garg, A. Garg, E. Gkrania-Klotsas, J. Godden, A. Goldsmith, C. Graham, E. Hardy, S. Hartshorn, D. Harvey, P. Havalda, D.B. Hawcutt, M. Hobrok, L. Hodgson, A. Hormis, M. Jacobs, S. Jain, P. Jennings, A. Kaliappan, V. Kasipandian, S. Kegg, M. Kelsey, J. Kendall, C. Kerrison, I. Kerslake, O. Koch, G. Koduri, G. Koshy, S. Laha, S. Laird, S. Larkin, T. Leiner, P. Lillie, J. Limb, V. Linnett, J. Little, M. Lyttle, M. MacMahon, E. MacNaughton, R. Mankregod, H. Masson, E. Matovu, K. McCullough, R. McEwen, M. Meda, G. Mills, J. Minton, M. Mirfenderesky, K. Mohandas, Q. Mok, J. Moon, E. Moore, P. Morgan, C. Morris, K. Mortimore, S. Moses, M. Mpenge, R. Mulla, M. Murphy, M. Nagel, T. Nagarajan, M. Nelson, M.K. O'Shea, I. Otahal, M. Ostermann, M. Pais, S. Panchatsharam, D. Papakonstantino, H. Paraiso, B. Patel, N. Pattison, J. Pepperell, M. Peters, M. Phull, S. Pintus, J. Singh Pooni, F. Post, D. Price, R. Prout, N. Rae, H. Reschreiter, T. Reynolds, N. Richardson, M. Roberts, D. Roberts, A. Rose, G. Rousseau, B. Ryan, T. Saluja, A. Shah, P. Shanmuga, A. Sharma, A. Shawcross,

J. Sizer, M. Shankar-Hari, R. Smith, C. Snelson, N. Spittle, N. Staines, T. Stambach, R. Stewart, P. Subudhi, T. Szakmany, K. Tatham, J. Thomas, C. Thompson, R. Thompson, A. Tridente, D. Tupper-Carey, M. Twagira, A. Ustianowski, N. Vallotton, L. Vincent-Smith, S. Visuvanathan, A. Vuylsteke, S. Waddy, R. Wake, A. Walden, I. Welters, T. Whitehouse, P. Whittaker, A. Whittington, P. Papineni, M. Wijesinghe, M. Williams, L. Wilson, S. Sarah, S. Winchester, M. Wiselka, A. Wolverson, D.G. Wootton, A. Workman, B. Yates, P. Young, Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study, *The Lancet Microbe*. 2 (2021) e354–e365. [https://doi.org/10.1016/s2666-5247\(21\)00090-2](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(21)00090-2).

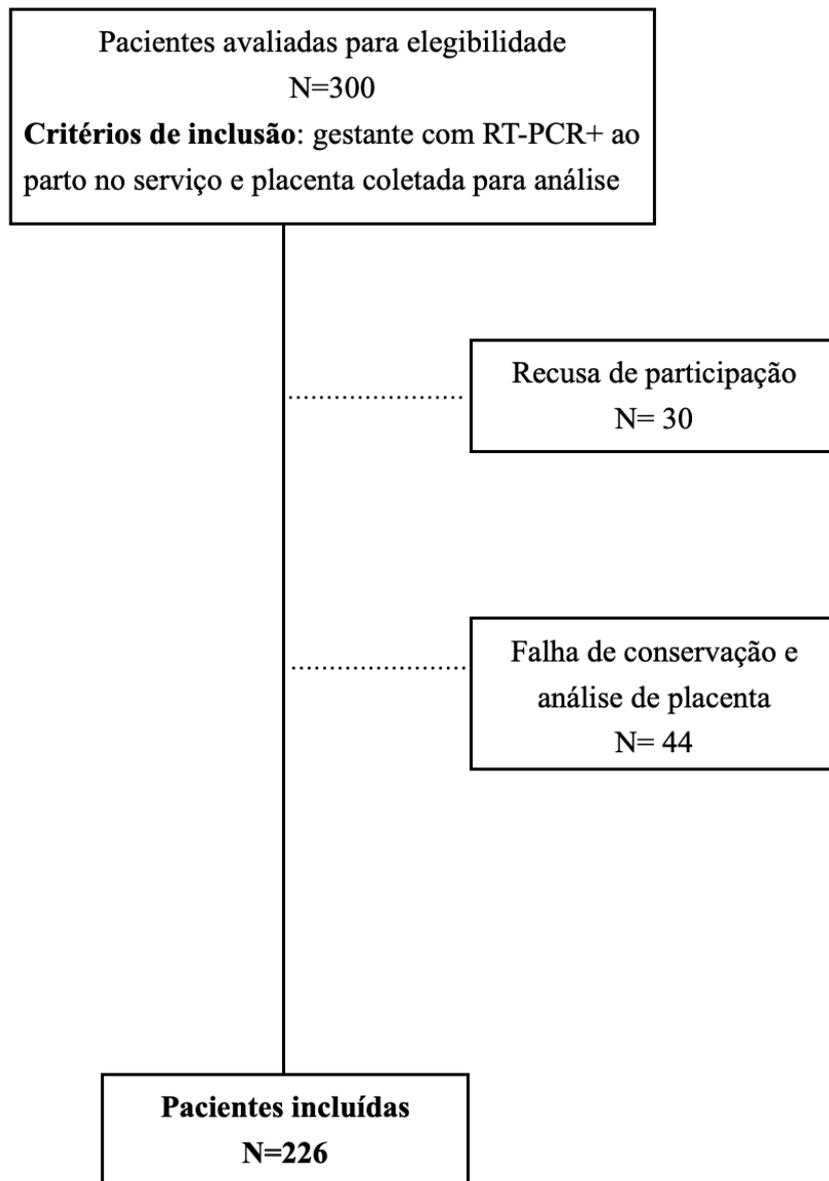


Figura. 1: Fluxograma de captação

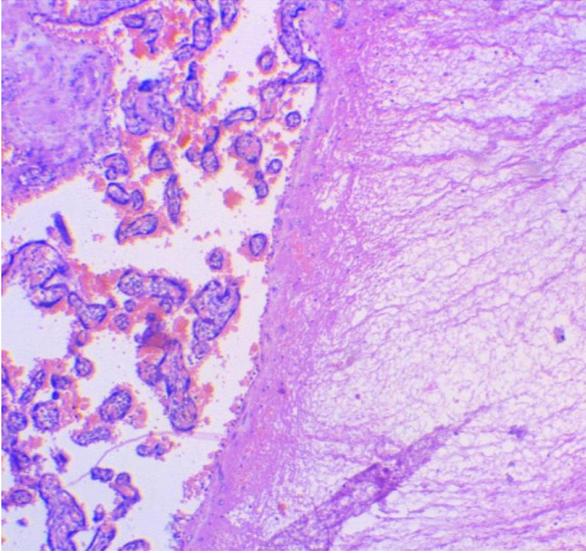


Fig. 2: Trombos subcoriônicos - sinal de MVM

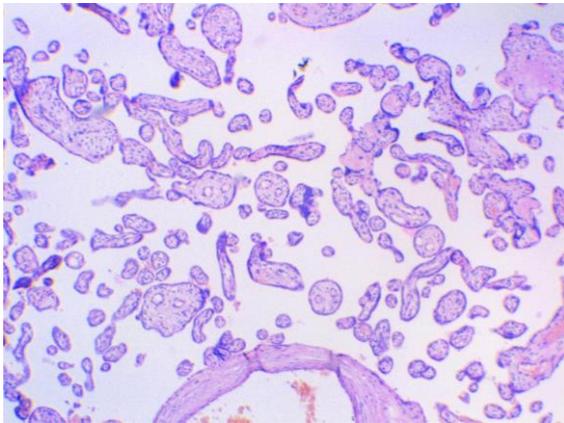


Fig. 3: Hipoplasia vilar distal- sinal de MVM

Tabela 1. Descrição das alterações histopatológicas em pacientes com COVID-19

Alteração histopatológica da placenta	N	%
Evidências de má-perfusão vascular materna (MVM)	86	38
Evidências de inflamação/infecção	21	9,3
Evidências de má-perfusão vascular fetal (MVF)	2	0,8
Anormalidades de sítio de implantação	0	0
Alterações fibrinoides e trombos intervilosos	1	0,4
Evidências de mau desenvolvimento de vilos placentários	0	0
Evidências de separação uteroplacentária	0	0
Qualquer alteração histológica *	101	44,7

**Algumas placentas apresentaram mais de uma alteração específica*

Tabela 2. Características maternas e sua associação com qualquer achado histopatológico em placentas de pacientes com COVID-19

Características maternas	Pacientes com qualquer alteração histopatológica	Pacientes sem qualquer alteração histopatológica	p
	n=101	n= 125	
Idade-anos (média /DP)	27,5/6,8	27,1/6,7	0,65
Idade gestacional (mediana/IIQ)	37/35-39	38/34-39	0,9**
Negra (n/%) ^a	9/11,4	10/10,1	0,78
Sobrepeso/Obesidade descrita no prontuário (n/%) ^b	15/26,3	18/27,3	0,9
Tabagismo (n/%) ^c	4/6,1	2/2,9	0,43*
Etilismo (n/%) ^d	3/4,7	6/8,8	0,49*
SRAG (n/%)	31/30,7	52/41,6	0,09
Distúrbios hipertensivos (n/%)	36/35,6	44/35,2	0,94
Diabetes clínico (n/%)	3/3,3	9/7,9	0,23*
Diabetes gestacional (n/%)	9/8,9	18/14,4	0,10
Asma (n/%)	4/3,96	4/3,2	1,00*
Trabalho de parto prematuro	7/6,9	6/4,8	0,57

*Utilizado teste de Fisher **Mann-Whitney^aDado disponível para 178 casos^bDado disponível para 125 casos^cDado disponível para 133 casos^dDado disponível para 130 casos

Tabela 3. Associação de desfechos maternos com qualquer alteração histológica de placentas de pacientes com COVID-19 ou alterações específicas

Desfechos	Qualquer alteração histológica			MVM			MVF			Evidência de inflamação/infecção		
	Sim (n%) n=101	Não (n%) n=125	P	Sim (n%) n=86	Não (n%) n=140	P	Sim (n%) n=2	Não (n%) n=224	P	Sim (n%) n=21	Não (n%) n=205	P
Morte materna	7/6,9	2/1,6	0,08*	6/7,2	2/2,1	0,06*	0/0	9/4,0	1,00*	1/4,7	8/3,9	0,60*
<i>Near Miss</i>	10/9,9	16/12,8	0,50	9/10,5	17/12,1	0,70	0/0	26/11,6	0,60*	2/9,5	24/11,7	0,76*
SRAG	31/30,7	52/41,6	0,09	28/32,6	55/39,3	0,30	0/0	83/37,1	0,28*	6/28,6	77/37,6	0,41
Uso de O ₂	28/27,7	55/44,0	0,01	25/29,1	58/41,4	0,06	0/0	83/37,0	0,28	6/28,6	77/37,6	0,41
VMA	11/10,9	18/14,4	0,40	10/11,6	19/13,6	0,60	0/0	29/12,9	0,58*	3/14,3	26/12,7	0,73*
UTI	25/24,7	47/37,6	0,04	22/25,6	50/35,7	0,10	1/50,0	71/31,7	0,58*	6/28,6	66/32,2	0,73
Desfecho materno composto	38/37,6	61/48,8	0,09	34/39,5	65/46,4	0,31	1/50,0	98/43,7	0,85*	8/38,1	91/44,4	0,58
Duração do internamento em dias (mediana / IIQ)	4 (3-7)	5 (2,5-10,5)	0,04**	4 (3-7)	4,5 (3-10)	0,20**	9 (1-17)	4 (3-8)	0,88**	3 (3-6)	4 (3-8)	0,57**
Presença de sintomas respiratórios	82/82,8	98/80,1	0,60	69/82,1	111/81,6	0,86	1/50,0	179/82,1	0,30*	18/85,7	162/80,6	0,46
Hipoxemia⁺	15/38,5	22/41,5	0,76	12/38,7	25/41	0,83	0/0	37/40,0	1,00*	3 /50,0	34/40,0	1,00*

*Utilizado teste de Fisher ** Utilizado teste de Mann-Whitney ⁺Apenas 93 pacientes tinham gasometria

Tabela 4. Associação de desfechos perinatais com qualquer alteração histológica de placentas de pacientes com COVID-19 ou alterações específicas

Desfechos	Qualquer alteração histológica			MVM			MVF			Evidência de inflamação/infecção		
	Sim (n%)	Não (n%)	P	Sim (n%)	Não (n%)	P	Sim (n%)	Não (n%)	P	Sim (n%)	Não (n%)	P
RT-PCR positivo⁺	4/13,3	4/11,7	0,73	4/16,6	4/10,2	0,46*	0/0	8/12,7	1,00*	0/0	8/14,0	1,00*
Apgar 1 <7 ⁺⁺	15/16,8	15/12,6	0,38	15/19,4	15/11,4	0,11	0/0	30/14,4	1,00*	1/6,0	29/15,2	0,47*
Apgar 5 <7 ⁺⁺⁺	2/2,7	3/3,7	1,00*	2/3,0	3/2,8	1,00*	0/0	5/2,2	1,00*	1/7,1*	4/2,5	0,35*
Morte fetal	6/5,9*	2/1,6	0,07	5/5,8*	3/2,1	0,06*	1/50,0	7/3,1	0,07*	3/14,3	5/2,4	0,02*
Morte neonatal <7 dias	2/2,0	3/2,4	1,00*	2/2,3*	3/2,1*	1,00*	0/0*	5/2,2	1,00*	0/0*	5/2,2	1,00*
Prematuridade	34/33,6	48/38,4	0,46	30/34,8	52/37,1	0,77	1/ 50,0*	81/36,2	1,00*	7/33,3	75/36,6	0,76
Desfecho perinatal composto	44/43,6	52/41,6	0,76	39/45,4	57/40,7	0,50	1/ 50,0*	95/42	1,00*	9/42,8	87/42,4	0,97

⁺63 fetos com resultado para RT PCR ⁺⁺Dado disponível em 208 pacientes ⁺⁺⁺Dado disponível para 171 pacientes *Utilizado teste de Fisher

7. CONCLUSÕES

1. As alterações placentárias foram identificadas em grande parte das pacientes com COVID-19 (44,8%) sendo o subtipo mais frequente a má-perfuão vascular materna, seguida de evidências de inflamação/infecção (9,8%), má-perfusão vascular fetal (0,8%) e alterações fibrinoides e trombos intervilosos (0,4%). Não houve casos de anormalidades do sítio de implantação, evidências de separação uteroplacentária ou de mau desenvolvimento de vilos placentários.
2. A presença de SRAG, hipoxemia e uso de qualquer modalidade de oxigênio não estiveram associados a alterações placentárias gerais ou específicas. Entretanto, pacientes com menor tempo de internamento, uso de ventilação mecânica e com necessidade de UTI tiveram menos alterações placentárias, o que foi estatisticamente significativo. Em pacientes que evoluíram com morte materna, houve maior número absoluto de placentas com alteração histológica, porém não foi demonstrada associação, assim como o *near miss* materno e alterações.
3. A idade média, raça, hábitos de vida e presença de comorbidades foram semelhantes entre os grupos com e sem alterações placentárias de modo que não houve diferença estatisticamente significativa
4. A presença de alterações placentárias não esteve associada a presença de RT-PCR positivo nas primeiras 72h no recém-nascido
5. A presença de alterações placentárias não esteve associada a Apgar<7 no primeiro e/ou no quinto minuto nem com morte neonatal até o sétimo dia de vida. Verificou-se associação significativa da presença de inflamação/infecção placentária com morte fetal.

8. SUGESTÕES E RECOMENDAÇÕES

8.1 Sugestões para a prática

Os resultados desta dissertação reforçam o impacto da COVID-19 na população obstétrica e que ela não deve ser negligenciada pelas autoridades nem pelas equipes de saúde.

Gestantes portadoras de SRAG têm sua gestação interrompida de forma mais precoce, aumentando assim a prematuridade e suas consequências em curto e longo prazo. Focar em medidas preventivas como uso de máscaras e vacinação ampla são fundamentais para reduzir o número de infectadas e as consequências deletérias da COVID-19 no ciclo gravídico-puerperal. Essas, ademais, são recomendações que podem ser extrapoladas para qualquer outra pandemia que possa vir a afligir a Humanidade, com maior impacto na população obstétrica.

Encontramos uma associação das evidências de inflamação e infecção placentária com a morte fetal. Estes achados demonstram os sabidos riscos da doença e a necessidade de uma atenção maior e individualizada da população de gestantes na vigência de COVID-19, bem como outras infecções impactando no binômio.

A vacinação tem o potencial de reduzir desfechos gestacionais adversos e, portanto, reduzir também distúrbios placentários e desfechos perinatais adversos, devendo ser fortemente recomendada na prática, apesar da falsa sensação de segurança que pode vir do sentimento que “a pandemia acabou”.

8.2 Recomendações para pesquisas

Recomendamos para pesquisas futuras uma nova avaliação de achados placentários e desfechos maternos e neonatais, especificando-se o momento do parto, o início de cada terapia e o momento da morte materna, situações estas que foram limitantes em nosso estudo. Também julgamos importante incluir a variável “*status vacinal*” nos estudos por vir, para avaliar se prévia e adequada vacinação materna contra COVID-19 pode modificar a magnitude das alterações placentárias. Apesar de

especularmos que sim, nossa amostra teve um número de pacientes vacinadas muito pequeno para permitir avaliação desse potencial impacto, porquanto o estudo foi realizado no auge da pandemia, quando ainda não havia começado a vacinação da população obstétrica no país (vacinação de todas as gestantes e puérperas só começou efetivamente em julho de 2021).

Apesar de este estudo apresentar uma casuística considerável em comparações com outros já publicados, é de grande importância que sejam realizados novos estudos com número de participantes ainda maior para reforçar ou até mesmo refutar nossos achados.

Sugerimos também a realização de estudos para avaliação de alterações placentárias e suas repercussões em pacientes que foram infectadas em qualquer momento da gestação e não apenas no momento agudo. Esta avaliação não foi possível em nosso estudo pela restrição de atendimento apenas às pacientes na vigência da COVID-19, porém é factível em serviços que atendem pacientes positivas e negativas.

Como avaliação placentária só é possível em estudos prospectivos, talvez esses estudos não sejam mais viáveis, exceto para aqueles conduzidos na pandemia que ainda não foram publicados.

9. REFERÊNCIAS

1. WHO recommendations for clinical management of COVID-19. Geneva; 2023. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.2>
2. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/Angiotensin 1–7 Axis of the Renin–Angiotensin System in Heart Failure [Internet]. *Circ Res* 2016 [access in 2023 Jan 9];118(8):1313–26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4939482/pdf/nihms771701.pdf>
3. Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses [Internet]. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2020 [access in 2023 Jan 9];526(1):135–40. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X20305234?via%3Dihub>
4. Zhang Q, Xiang R, Huo S, Zhou Y, Jiang S, Wang Q, et al. Molecular mechanism of interaction between SARS-CoV-2 and host cells and interventional therapy [Internet]. *Sig Transduct Target Ther* 2021 [access in 2023 Jan 9];6(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-021-00653-w>
5. Lai CC, Ko WC, Lee PI, Jean SS, Hsueh PR. Extra-respiratory manifestations of COVID-19 [Internet]. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020 [access in 2023 Jan 9];56(2):106024. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920301874?via%3Dihub>
6. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention [Internet]. *Nat Rev Immuno* 2020 [access in 2023 Jan 9];20(6):363–74. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0311-8>
7. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al., Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). *Stat pearls* [internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, Jan 2020.
8. Who coronavirus (COVID-19) dashboard [Internet]. World Health Organization. World Health Organization; [access in 2023 Ago 15]. Available from: <https://covid19.who.int/>
9. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [Internet]. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020 [access in 2023 Jan 9];8(4):420–2. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30076-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30076-X/fulltext)

10. Baqui P, Bica I, Marra V, Ercole A, van der Schaar M. Ethnic and regional variations in hospital mortality from COVID-19 in Brazil: a cross-sectional observational study [Internet]. *The Lancet Global Health* 2020 [access in 2023 Jan 9];8(8):e1018–26. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(20\)30285-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(20)30285-0/fulltext)
11. Castro MC, Gurzenda S, Turra CM, Kim S, Andrasfay T, Goldman N. Reduction in life expectancy in Brazil after COVID-19 [Internet]. *Nat Med* 2021 [access in 2023 Jan 9];27(9):1629–35. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01437>
12. Nakamura-Pereira M, Amorim MMR, Pacagnella R de C, Takemoto MLS, Penso FCC, Rezende-Filho J de, et al. COVID-19 and Maternal Death in Brazil: An Invisible Tragedy [Internet]. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2020;42(08):445–7. Available from: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0040-1715138>
13. Takemoto MLS, Menezes M de O, Andreucci CB, Nakamura-Pereira M, Amorim MMR, Katz L, et al. The tragedy of COVID-19 in Brazil: 124 maternal deaths and counting [Internet]. Vol. 151, *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. Wiley; 2020 [access in 2023 Jan 9]. p. 154–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13300>
14. Takemoto MLS, Menezes MO, Andreucci CB, Knobel R, Sousa LAR, Katz L, et al. Maternal mortality and COVID-19 [Internet]. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2020 [access in 2023 Jan 9];35(12):2355–61. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14767058.2020.1786056>
15. Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, Kalafat E, van der Meulen J, Gurol-Urganci I, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis [Internet]. *The Lancet Global Health* 2021 [access in 2023 Jan 10];9(6):e759–72. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(21\)00079-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(21)00079-6/fulltext)
16. Nakamura-Pereira M, Knobel R, Menezes MO, Andreucci CB, Takemoto MLS. The impact of the COVID-19 pandemic on maternal mortality in Brazil: 523 maternal deaths by acute respiratory distress syndrome potentially associated with SARS-CoV-2 [Internet]. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2021 [access in 2023 Jan 10];153(2):360–2. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.13643>
17. Gov.br. DATASUS [Internet]. Brasília; 2023 [access in 16 abr. 2023]. Ministério da Saúde (BR);. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/>
18. Elshafeey F, Magdi R, Hindi N, Elshebiny M, Farrag N, Mahdy S, et al. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth [Internet]. *Int J Gynecol*

- Obstet 2020 [access in 2023 Jan 13];150(1):47–52. Available from:
<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.13182>
19. Westgren M, Pettersson K, Hagberg H, Acharya G. Severe maternal morbidity and mortality associated with COVID-19: The risk should not be downplayed [Internet]. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020 [access in 2023 Jan 10];99(7):815–6. Available from:
<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aogs.13900>
 20. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy [Internet]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2022 [access in 2023 Jan 10];226(2):177–86. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(21\)00991-1/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(21)00991-1/fulltext)
 21. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval G, Saade GR, Grobman WA, et al. Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. *Obstetrics & Gynecology* 2021 [access in 2023 Jan 10];137(4):571–80. Available from:
https://journals.lww.com/greenjournal/fulltext/2021/04000/disease_severity_and_perinata_l_outcomes_of.3.aspx
 22. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Agoer N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis [Internet]. *CMAJ* 2021 [access in 2023 Jan 10];193(16):E540–8. Available from: <https://www.cmaj.ca/content/193/16/E540>
 23. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22–October 3, 2020 [Internet]. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020 [access in 2023 Jan 10];69(44):1641–7. Available from:
https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6944e3.htm?s_cid=mm6944e3_w
 24. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, et al. Pregnancy and COVID-19 [Internet]. *Physiological Reviews* 2021 [access in 2023 Jan 10];101(1):303–18. Available from:
<https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00024.2020>
 25. Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy [Internet]. *Nat Rev Immunol* 2017 [access in 2023 Jan 10];17(8):469–82. Available from: <https://www.nature.com/articles/nri.2017.64>
 26. Goodnight WH, Soper DE. Pneumonia in pregnancy [Internet]. *Critical Care Medicine* 2005 [access in 2023 Jan 13];33(Supplement):S390–7. Available from:

- https://journals.lww.com/ccmjjournal/abstract/2005/10001/pneumonia_in_pregnancy.21.aspx
27. Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study [Internet]. *BMJ* 2020 [access in 2023 Jan 13];m2107. Available from: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m2107>
 28. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed [Internet]. *Nat Rev Immunol* 2020 [access in 2023 Jan 13];20(7):389–91. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0343-0>
 29. Ge XY, Li JL, Yang XL, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor [Internet]. *Nature* 2013 [access in 2023 Jan 13];503(7477):535–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature12711>
 30. Valdés G, Neves LAA, Anton L, Corthorn J, Chacón C, Germain AM, et al. Distribution of Angiotensin-(1-7) and ACE2 in Human Placentas of Normal and Pathological Pregnancies [Internet]. *Placenta* 2006 [access in 2023 Jan 13];27(2–3):200–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0143400405000755?via%3Dihub>
 31. Jacoby VL, Murtha A, Afshar Y, Gaw SL, Asiodu I, Tolosa J, et al. Risk of pregnancy loss before 20 weeks 'gestation in study participants with COVID-19 [Internet]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2021 [access in 2023 Jan 13];225(4):456–7. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(21\)00747-X/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(21)00747-X/fulltext)
 32. Lu-Culligan A, Chavan AR, Vijayakumar P, Irshaid L, Courchaine EM, Milano KM, et al. Maternal respiratory SARS-CoV-2 infection in pregnancy is associated with a robust inflammatory response at the maternal-fetal interface [Internet]. *Med* 2021 [access in 2023 Jul 20];2(5):591-610.e10. Available from: [https://www.cell.com/med/fulltext/S2666-6340\(21\)00165-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2666634021001653%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/med/fulltext/S2666-6340(21)00165-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2666634021001653%3Fshowall%3Dtrue)
 33. Taglauer ES, Wachman EM, Juttukonda L, Klouda T, Kim J, Wang Q, et al. Acute Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Pregnancy Is Associated with Placental Angiotensin-Converting Enzyme 2 Shedding [Internet]. *The American Journal of Pathology* 2022 [access in 2023 Feb 13];192(4):595–603. Available from: [https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440\(22\)00011-6/fulltext](https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440(22)00011-6/fulltext)

34. Liu Y, Li N, You L, Liu X, Li H, Wang X. HSP70 Is Associated with Endothelial Activation in Placental Vascular Diseases [Internet]. *Mol Med* 2008 [access in 2023 Feb 13];14(9–10):561–6. Available from:
<https://molmed.biomedcentral.com/articles/10.2119/2008-00009.Liu>
35. Zheng QL, Duan T, Jin LP. Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2 and AXL in the Human Maternal-Fetal Interface [Internet]. *Reproductive and Developmental Medicine* 2020 [access in 2022 Dec 13];4(1):7–10. Available from:
https://journals.lww.com/rdm/fulltext/2020/01000/single_cell_rna_expression_profiling_of_ace2_and.2.aspx
36. Schwartz DA, Morotti D, Beigi B, Moshfegh F, Zafaranloo N, Patanè L. Confirming Vertical Fetal Infection With Coronavirus Disease 2019: Neonatal and Pathology Criteria for Early Onset and Transplacental Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 From Infected Pregnant Mothers [Internet]. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2020 [access in 2022 Dec 13];144(12):1451–6. Available from:
<https://meridian.allenpress.com/aplm/article/144/12/1451/441323/Confirming-Vertical-Fetal-Infection-With>
37. Robbins JR, Bakardjiev AI. Pathogens and the placental fortress [Internet]. *Current Opinion in Microbiology* 2012 [access in 2022 Dec 13];15(1):36–43. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1369527411002025?via%3Dihub>
38. Pique-Regi R, Romero R, Tarca AL, Luca F, Xu Y, Alazizi A, et al. Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2? [Internet]. *eLife* 2020 [access in 2022 Dec 13];9. Available from:
<https://elifesciences.org/articles/58716>
39. Kreis NN, Ritter A, Louwen F, Yuan J. A Message from the Human Placenta: Structural and Immunomodulatory Defense against SARS-CoV-2 [Internet]. *Cells* 2020 [access in 2022 Dec 13];9(8):1777. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/8/1777>
40. Tan C, Li S, Liang Y, Chen M, Liu J. SARS-CoV-2 viremia may predict rapid deterioration of COVID-19 patients [Internet]. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2020 [access in 2023 Feb 13];24(6):565–9. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867020301380?via%3Dihub>
41. Hosier H, Farhadian SF, Morotti RA, Deshmukh U, Lu-Culligan A, Campbell KH, et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta [Internet]. *Journal of Clinical Investigation* 2020 [access in 2023 Feb 13];130(9):4947–53. Available from:
<https://www.jci.org/articles/view/139569>

42. AbdelMassih A, Fouda R, Essam R, Negm A, Khalil D, Habib D, et al. COVID-19 during pregnancy should we really worry from vertical transmission or rather from fetal hypoxia and placental insufficiency? A systematic review [Internet]. *Egypt Pediatric Association Gaz* 2021 [access in 2023 Feb 13];69(1). Available from: <https://epag.springeropen.com/articles/10.1186/s43054-021-00056-0>
43. Wong YP, Khong TY, Tan GC. The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy: What Do We Know So Far? [Internet]. *Diagnostics* 2021 [access in 2023 Feb 20];11(1):94. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/1/94>
44. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental Pathology in COVID-19 [Internet]. *American Journal of Clinical Pathology* 2020 [access in 2022 Jul 14];154(1):23–32. Available from: <https://academic.oup.com/ajcp/article/154/1/23/5842018>
45. Mulvey JJ, Magro CM, Ma LX, Nuovo GJ, Baergen RN. Analysis of complement deposition and viral RNA in placentas of COVID-19 patients [Internet]. *Annals of Diagnostic Pathology* 2020 [access in 2022 Jul 14];46:151530. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S109291342030071X?via%3Dihub>
46. 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 [Internet]. *Placenta* 2020 [access in 2022 Jul 14];101:13–29. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0143400420302794?via%3Dihub>
47. Cardenas I, Means RE, Aldo P, Koga K, Lang SM, Booth C, et al. Viral Infection of the Placenta Leads to Fetal Inflammation and Sensitization to Bacterial Products Predisposing to Preterm Labor [Internet]. *The Journal of Immunology* 2010 [access in 2023 Mar 14];185(2):1248–57. Available from: <https://journals.aai.org/jimmunol/article/185/2/1248/83066/Viral-Infection-of-the-Placenta-Leads-to-Fetal>
48. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection [Internet]. *Nat Commun* 2020 [access in 2023 Mar 14];11(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-17436-6>
49. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation [Internet]. *Blood* 2020 [access in 2023 Jan 14];135(23):2033–40. Available from:

- <https://ashpublications.org/blood/article/135/23/2033/454646/COVID-19-and-its-implications-for-thrombosis-and>
50. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NCM, Boyd TK, Brundler MA, et al. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement [Internet]. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2016 [access in 2023 Jan 15];140(7):698–713. Available from: <https://meridian.allenpress.com/aplm>
 51. Heider A. Fetal Vascular Malperfusion [Internet]. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2017 [access in 2023 Jan 15];141(11):1484–9. Available from: <https://meridian.allenpress.com/aplm/article/141/11/1484/65504/Fetal-Vascular-Malperfusion>
 52. Pergialiotis V, Kotrogianni P, Koutaki D, Christopoulos-Timogiannakis E, Papantoniou N, Daskalakis G. Umbilical cord coiling index for the prediction of adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis and sequential analysis [Internet]. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2019 [access in 2023 Jan 15] ;33(23):4022–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767058.2019.1594187>
 53. Glynn SM, Yang YJ, Thomas C, Friedlander RL, Cagino KA, Matthews KC, et al. SARS-CoV-2 and Placental Pathology [Internet]. *American Journal of Surgical Pathology* 2021 [access in 2023 Jan 15];46(1):51–7. Available from: https://journals.lww.com/ajsp/abstract/2022/01000/sars_cov_2_and_placental_pathology__malperfusion.13.aspx
 54. Schwartz DA, Morotti D. Placental Pathology of COVID-19 with and without Fetal and Neonatal Infection: Trophoblast Necrosis and Chronic Histiocytic Intervillositis as Risk Factors for Transplacental Transmission of SARS-CoV-2 [Internet]. *Viruses* 2020 [access in 2022 Dec 10];12(11):1308. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4915/12/11/1308>
 55. Leung JM, Yang CX, Tam A, Shaipanich T, Hackett TL, Singhera GK, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19 [Internet]. *Eur Respir J* 2020 [access in 2022 Dec 10];55(5):2000688. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/55/5/2000688>
 56. Bos M, Nikkels PGJ, Cohen D, Schoones JW, Bloemenkamp KWM, Bruijn JA, et al. Towards standardized criteria for diagnosing chronic intervillitis of unknown etiology: A systematic review [Internet]. *Placenta* 2018 [access in 2022 Dec 10];61:80–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0143400417312055?via%3Dihub>

57. Zaigham M, Gisselsson D, Sand A, Wikström A, von Wowern E, Schwartz DA, et al. Clinical-pathological features in placentas of pregnancies with SARS-CoV2 infection and adverse outcome: case series with and without congenital transmission [Internet]. *BJOG* 2022 [access in 2023 Feb 18];129(8):1361–74. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.17132>
58. Resta L, Vimercati A, Cazzato G, Fanelli M, Scarcella SV, Ingravallo G, et al. SARS-CoV-2, Placental Histopathology, Gravity of Infection and Immunopathology: Is There an Association? [Internet]. *Viruses* 2022 [access in 2023 Mar 10];14(6):1330. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4915/14/6/1330>
59. Flores-Pliego A, Miranda J, Vega-Torreblanca S, Valdespino-Vázquez Y, Helguera-Repetto C, Espejel-Nuñez A, et al. Molecular Insights into the Thrombotic and Microvascular Injury in Placental Endothelium of Women with Mild or Severe COVID-19 [Internet]. *Cells* 2021 [access in 2023 Mar 10];10(2):364. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/2/364>
60. Rebutini PZ, Zanchettin AC, Stonoga ETS, Prá DMM, de Oliveira ALP, Dezydério F da S, et al. Association Between COVID-19 Pregnant Women Symptoms Severity and Placental Morphologic Features [Internet]. *Front. Immunol.*2021 [access in 2023 Mar 10];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.685919/full>
61. Mourad M, Jacob T, Sadovsky E, Bejerano S, Simone GSD, Bagalkot TR, et al. Placental response to maternal SARS-CoV-2 infection [Internet]. *Sci Rep* 2021 [access in 10 Mar 2023];11(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-93931-0>
62. Centers of Disease Control [www.cdc.gov]. CDC diagnostic tests for COVID-19 [access in 30 Ago 2022]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/testing.html>
63. England N, Madill J, Metcalfe A, Magee L, Cooper S, Salmon C, et al. Monitoring maternal near miss/severe maternal morbidity: A systematic review of global practices [Internet]. *PLoS ONE*2020;15(5):e0233697. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0233697>
64. Organização Mundial de Saúde. ICD-11 Mortality and Morbidity Statistics (ICD-11 MMS) 2018 version [access in 30 ago 2021]. Disponível em: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>

65. Ministério da Saúde Brasil. Definição de Caso e Notificação. Published 2020. [Access in 23 ago 2021] Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/definicao-de-caso-e-notificacao>
66. American College of Obstetricians and Gynecologists. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition [Access in 23 ago 2021] Disponível em: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/task-force-report/articles/2014/neonatal-encephalopathy-and-neurologic-outcome>
67. Iams J. Prediction and early detection of preterm labor [Internet]. *Obstetrics & Gynecology* 2003 [Access in 23 ago 2021];101(2):402–12. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002978440202505X?via%3Dihub>
68. Benton SJ, Lafreniere AJ, Gynspan D, Bainbridge SA. A synoptic framework and future directions for placental pathology reporting [Internet]. *Placenta* 2019 [Access in 2021 Aug 2021];77:46–57. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0143400418310300?via%3Dihub>
69. Organização Mundial da Saúde (OMS). Technical Report Series, No 894. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. [Internet]. 2000 [access in 2021 Aug 23]. Available from: https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/
70. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Características Étnico- raciais da População: um estudo das categorias de classificação de cor ou raça 2008. [Internet]. 2011 [access in 2021 May 03]. Available from: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv49891.pdf>.
71. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension*. 2018; 72(1): 24-43. [Internet]. 2018 [access in 2021 Aug 20] Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29899139/>
72. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2021 [Internet]. Vol. 44, *Diabetes Care*. American Diabetes Association; 2020 [access in 2021 Aug 20]. p. S200–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.2337/dc21-S014>
73. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de atenção primária a Saúde (SAPS). Protocolo de manejo clínico do coronavírus (COVID-19) na atenção primária à Saúde – Versão 7. 2020. p.37. [Internet]. 2020 [Access in 2021 Ago 31] Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/08/20200408-ProtocoloManejo-ver07.pdf>

74. Protocolo assistencial para atendimento de casos suspeitos ou confirmados de Covid-19 em gestantes e puérperas no Centro de Atenção a Mulher (CAM) – IMIP-Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira. – Recife: IMIP, 2020.
75. Hargitai B. BEST PRACTICE NO 178: Examination of the human placenta [Internet]. Vol. 57, Journal of Clinical Pathology. BMJ; 2004. p. 785–92. Available from: <https://jcp.bmj.com/content/57/8/785.long>
76. Junqueira, LCUA.; Junqueira LMMS. Técnicas básicas de citologia e histologia. São Paulo: Santos Editora, 1983.

APÊNDICE A**LISTA DE CHECAGEM**

ANÁLISE ANÁTOMO-PATOLÓGICA DE PLACENTAS DE PACIENTES COM COVID-19 E ASSOCIAÇÃO COM OS DESFECHOS MATERNOS E PERINATAIS: ESTUDO DE COORTE

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ RG: _____

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes com RT-PCR positivo para COVID-19 que:
 - ✓ Tiveram ou terão parto no serviço
 - ✓ Tiveram placentas coletadas e enviadas ao setor de patologia para análise

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes cujas placentas foram extraviadas
- Pacientes cujas placentas não puderam ser analisadas por problemas técnicos

CONCORDA EM PARTICIPAR?

SIM NÃO

CONCLUSÃO PARA INGRESSO NA PESQUISA

APTA NÃO APTA

APÊNDICE B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

(Participantes maiores de 18 anos)

Título do Projeto: Preditores clínicos e laboratoriais de progressão da COVID-19 e desfechos maternos e perinatais em gestantes/puérperas infectadas nas cidades do Recife e de Campina Grande.

Instituição Proponente:

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA (IMIP),
RECIFE, PE

Instituições Participantes:

INSTITUTO DE SAÚDE ELPÍDIO DE ALMEIDA (ISEA), CAMPINA GRANDE, PB
HOSPITAL DOM MALAN, PETROLINA, PE
MATERNIDADE FREI DAMIÃO, JOÃO PESSOA, PB

Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa porque foi atendida ou está sendo atendida nesta instituição. Para que você possa decidir se quer participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências pela sua participação.

Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e tem esse nome porque você só deve aceitar participar desta pesquisa depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe da pesquisa sobre quaisquer dúvidas que você tenha. Caso haja alguma palavra ou frase que você não entenda, converse com a pessoa responsável por obter este consentimento, para maiores esclarecimentos. Caso prefira, converse com os seus familiares, amigos e com a equipe médica antes de tomar uma decisão. Se você tiver dúvidas depois de ler estas informações, entre em contato com o pesquisador responsável.

Após receber todas as informações, e todas as dúvidas forem esclarecidas, você poderá fornecer seu consentimento, rubricando e/ou assinando em todas as páginas deste Termo, em duas vias (uma do pesquisador responsável e outra do participante da pesquisa), caso queira participar.

PROPÓSITO DA PESQUISA

Essa pesquisa será para entender melhor sobre uma doença nova que surgiu recentemente que é conhecida pela população como “coronavírus”. A pesquisa quer investigar se pessoas com alguns sintomas de gripe, como os que você está agora, pode ser uma suspeita desta gripe nova, que é chamada de COVID-19. A pesquisa quer entender o que pode acontecer com você

(dados clínicos), com seus exames (dados laboratoriais), com sua placenta e com seu bebê (dados clínicos) se você tiver com a doença.

PROCEDIMENTOS DA PESQUISA

Se você concordar, os pesquisadores responsáveis por esta pesquisa irão lhe fazer algumas perguntas e consultarão seu prontuário para saber sobre seus dados clínicos e laboratoriais, e de seu/sua bebê. Essa pesquisa quer observar o que você e seu/sua bebê sentiram ou sentirão por conta da doença assim como avaliar se a sua placenta apresenta alguma alteração ao ser avaliada pelo microscópio.

Todos os dados coletados por entrevista ou no prontuário serão mantidos em sigilo e confidencialidade. Você vai ser cuidada pelo hospital e você não vai tomar nenhum remédio a mais nem passar por nenhum procedimento a mais por conta dessa pesquisa. A entrevista para obtenção dos dados durará aproximadamente meia hora.

BENEFÍCOS E RISCOS

BENEFÍCIOS

Esta pesquisa não traz benefícios diretos aos participantes, mas ela pode ajudar no entendimento dessa doença e entender o que passa com as mulheres que tem a doença e com os bebês delas. Os resultados da pesquisa servirão para compreensão da doença que é nova. Assim, os resultados poderão beneficiar outras gestantes que possam vir a ficar doentes de COVID-19, bem como você mesma em uma próxima gestação, e seu/sua bebê no futuro.

RISCOS

Não existe pesquisa sem risco. Mas nesta pesquisa os riscos são mínimos. Você pode ficar um pouco constrangida por saber que há alguém estudando o seu caso e o do seu bebê, mas saiba que os pesquisadores se comprometem com o sigilo e nada pode ser comentado dizendo o seu nome.

CUSTOS

Não haverá nenhum custo para você, você não vai pagar nada da pesquisa. Nem vai receber nenhum dinheiro para participar. Sua participação é voluntária.

CONFIDENCIALIDADE

Se você optar por participar desta pesquisa, as informações sobre a sua saúde e seus dados pessoais, assim como os do seu bebê serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa. Seus dados somente serão utilizados sem sua identificação. Apenas os pesquisadores autorizados terão acesso aos dados individuais, resultados de exames e testes bem como às informações

do seu registro médico. Mesmo que estes dados sejam utilizados para propósitos de divulgação e/ou publicação científica, sua identidade permanecerá em segredo.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

A sua participação é voluntária e a recusa em autorizar a sua participação e/ou a de seu bebê não acarretará quaisquer prejuízo ou perda de benefícios aos quais você tem direito, nem mudança no seu tratamento e acompanhamento médico nesta instituição. Você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento sem qualquer problema. Em caso de você decidir interromper sua participação na pesquisa, a equipe de pesquisadores deve ser comunicada e a coleta de dados relativos à pesquisa será imediatamente interrompida. Se você desistir de participar, seus dados não serão utilizados.

ACESSO AOS RESULTADOS DE EXAMES

Você pode ter acesso a qualquer resultado relacionado à esta pesquisa. Estes resultados serão enviados ao seu médico e ele os discutirá com você. Se você tiver interesse, você poderá receber uma cópia dos resultados dos exames. Você pode se comunicar com os pesquisadores a qualquer momento pelos telefones que estão neste termo.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

A pessoa responsável pela obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe explicou claramente o conteúdo destas informações e se colocou à disposição para responder às suas perguntas sempre que tiver novas dúvidas. Você terá garantia de acesso, em qualquer etapa da pesquisa, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas e inclusive para tomar conhecimento dos resultados desta pesquisa. Neste caso, por favor, ligue para os pesquisadores: **Melania Amorim - tel.: (83) 9.8815-1514, Alex Sandro Souza - tel. (81) 9.8788-7924, Brena Melo - tel.: (81) 9.9964-8289, Leila Katz - tel.: (81) 9.8858-5977, Adriana Suely - tel.: (83) 9.973-2726, Alexandre Delgado - tel.: (81) 9.9618-4843, Anna Catharina - tel.: (83) 9.9106-7426, Lara Lira - tel.: (83) 9.8876-5679, Antônio Henriques - tel.: (83) 9.8833-3667, Eduardo Borges - tel.: (83) 9.9131-8677, Marcelo Marques - tel.: (87) 9.9925- 0809 e Thaise Villarim - tel.: (83) 9.9925-0975 de segunda à sexta das 08:00h às 17:00h ou entre em contato com o comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do IMIP (CEP-IMIP) que objetiva defender os interesses dos participantes, respeitando seus direitos e contribuir para o desenvolvimento da pesquisa desde que atenda às condutas éticas.**

Este termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma via ficará com você e outra será arquivada com os pesquisadores responsáveis.

CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi o propósito do estudo. Ficaram claros para mim quais são procedimentos a serem realizados, riscos, benefícios e a garantia de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos dados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo.

Entendo que meu nome não será publicado e toda tentativa será feita para assegurar o meu anonimato.

Concordo voluntariamente em participar desta pesquisa e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante a pesquisa, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Devido ao fato de haver armazenamento de amostras (sangue e placenta) para o biobanco do IMIP, assinale uma das alternativas abaixo:

() Eu concordo em participar desta pesquisa e **CONCORDO** em ter minhas amostras armazenadas e utilizadas para uso em pesquisas futuras aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP e para isto deverei assinar no futuro, um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, se eu concordar.

OU

() Eu concordo em participar desta pesquisa, mas **NÃO CONCORDO** em ter minhas amostras armazenadas para uso em pesquisas futuras. Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar nesta pesquisa.

_____ / ____ / _____

Assinatura da participante

Data

_____ / ____ / _____

Assinatura da testemunha imparcial

Data

_____ / ____ / _____

Assinatura do responsável pelo termo

Data

_____ **Rubrica do participante**

Impressão digital

_____ **Rubrica do pesquisador**

APÊNDICE C

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE)

(Participantes menores de 18 anos)

Título do Projeto: Preditores clínicos e laboratoriais de progressão da COVID-19 e desfechos maternos e perinatais em gestantes/puérperas infectadas nas cidades do Recife e de Campina Grande.

Instituição Proponente:

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA (IMIP),
RECIFE, PE

Instituições Participantes:

INSTITUTO DE SAÚDE ELPÍDIO DE ALMEIDA (ISEA), CAMPINA GRANDE, PB
HOSPITAL DOM MALAN, PETROLINA, PE
MATERNIDADE FREI DAMIÃO, JOÃO PESSOA, PB

Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa porque foi atendida ou está sendo atendida nesta instituição. Para que você possa decidir se quer participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências pela sua participação.

Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e tem esse nome porque você só deve aceitar participar desta pesquisa depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe da pesquisa sobre quaisquer dúvidas que você tenha. Caso haja alguma palavra ou frase que você não entenda, converse com a pessoa responsável por obter este consentimento, para maiores esclarecimentos. Caso prefira, converse com os seus familiares, amigos e com a equipe médica antes de tomar uma decisão. Se você tiver dúvidas depois de ler estas informações, entre em contato com o pesquisador responsável.

Após receber todas as informações, e todas as dúvidas forem esclarecidas, você poderá fornecer seu consentimento, rubricando e/ou assinando em todas as páginas deste Termo, em duas vias (uma do pesquisador responsável e outra do participante da pesquisa), caso queira participar.

PROPÓSITO DA PESQUISA

Essa pesquisa será para entender melhor sobre uma doença nova que surgiu recentemente que é conhecida pela população como “coronavírus”. A pesquisa quer investigar se pessoas com

alguns sintomas de gripe, como os que você está agora, pode ser uma suspeita desta gripe nova, que é chamada de COVID-19. A pesquisa quer entender o que pode acontecer com você (dados clínicos), com seus exames (dados laboratoriais), com sua placenta e com seu bebê (dados clínicos) se você tiver com a doença.

PROCEDIMENTOS DA PESQUISA

Se você concordar, os pesquisadores responsáveis por esta pesquisa irão lhe fazer algumas perguntas e consultarão seu prontuário para saber sobre seus dados clínicos e laboratoriais, e de seu/sua bebê. Essa pesquisa quer observar o que você e seu/sua bebê sentiram ou sentirão por conta da doença assim como avaliar se a sua placenta apresenta alguma alteração ao ser avaliada pelo microscópio.

Todos os dados coletados por entrevista ou no prontuário serão mantidos em sigilo e confidencialidade. Você vai ser cuidada pelo hospital e você não vai tomar nenhum remédio a mais nem passar por nenhum procedimento a mais por conta dessa pesquisa. A entrevista para obtenção dos dados durará aproximadamente meia hora.

BENEFÍCOS E RISCOS

BENEFÍCIOS

Esta pesquisa não traz benefícios diretos aos participantes, mas ela pode ajudar no entendimento dessa doença e entender o que passa com as mulheres que tem a doença e com os bebês delas. Os resultados da pesquisa servirão para compreensão da doença que é nova. Assim, os resultados poderão beneficiar outras gestantes que possam vir a ficar doentes de COVID-19, bem como você mesma em uma próxima gestação, e seu/sua bebê no futuro.

RISCOS

Não existe pesquisa sem risco. Mas nesta pesquisa os riscos são mínimos. Você pode ficar um pouco constrangida por saber que há alguém estudando o seu caso e o do seu bebê, mas saiba que os pesquisadores se comprometem com o sigilo e nada pode ser comentado dizendo o seu nome.

CUSTOS

Não haverá nenhum custo para você, você não vai pagar nada da pesquisa. Nem vai receber nenhum dinheiro para participar. Sua participação é voluntária.

CONFIDENCIALIDADE

Se você optar por participar desta pesquisa, as informações sobre a sua saúde e seus dados pessoais, assim como os do seu bebê serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa. Seus dados somente serão utilizados sem sua identificação. Apenas os pesquisadores autorizados terão acesso aos dados individuais, resultados de exames e testes bem como às informações do seu registro médico. Mesmo que estes dados sejam utilizados para propósitos de divulgação e/ou publicação científica, sua identidade permanecerá em segredo.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

A sua participação é voluntária e a recusa em autorizar a sua participação e/ou a de seu bebê não acarretará quaisquer prejuízo ou perda de benefícios aos quais você tem direito, nem mudança no seu tratamento e acompanhamento médico nesta instituição. Você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento sem qualquer problema. Em caso de você decidir interromper sua participação na pesquisa, a equipe de pesquisadores deve ser comunicada e a coleta de dados relativos à pesquisa será imediatamente interrompida. Se você desistir de participar, seus dados não serão utilizados.

ACESSO AOS RESULTADOS DE EXAMES

Você pode ter acesso a qualquer resultado relacionado à esta pesquisa. Estes resultados serão enviados ao seu médico e ele os discutirá com você. Se você tiver interesse, você poderá receber uma cópia dos resultados dos exames. Você pode se comunicar com os pesquisadores a qualquer momento pelos telefones que estão neste termo.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

A pessoa responsável pela obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe explicou claramente o conteúdo destas informações e se colocou à disposição para responder às suas perguntas sempre que tiver novas dúvidas. Você terá garantia de acesso, em qualquer etapa da pesquisa, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas e inclusive para tomar conhecimento dos resultados desta pesquisa. Neste caso, por favor, ligue para os pesquisadores: **Melania Amorim - tel.: (83) 9.8815-1514, Alex Sandro Souza - tel. (81) 9.8788-7924, Brena Melo - tel.:(81) 9.9964-8289, Leila Katz - tel.: (81) 9.8858-5977, Adriana Suely - tel.: (83) 9.973-2726, Alexandre Delgado - tel.: (81) 9.9618-4843, Anna Catharina - tel.: (83) 9.9106-7426, Lara Lira - tel.: (83) 9.8876-5679, Antônio Henriques - tel.: (83) 9.8833-3667, Eduardo Borges - tel.: (83) 9.9131-8677, Marcelo Marques - tel.: (87) 9.9925- 0809 e Thaise Villarim - tel.: (83) 9.9925-0975 de segunda à sexta das 08:00h às 17:00h ou entre em contato com o comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do IMIP (CEP-IMIP) que objetiva defender os interesses dos participantes, respeitando seus direitos e contribuir para o desenvolvimento da pesquisa desde que atenda às condutas éticas.**

Este termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma via ficará com você e outra será arquivada com os pesquisadores responsáveis.

CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi o propósito do estudo. Ficaram claros para mim quais são procedimentos a serem realizados, riscos, benefícios e a garantia de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos dados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo.

Entendo que meu nome não será publicado e toda tentativa será feita para assegurar o meu anonimato.

Concordo voluntariamente em participar desta pesquisa e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante a pesquisa, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Devido ao fato de haver armazenamento de amostras (sangue e placenta) para o biobanco do IMIP, assinale uma das alternativas abaixo:

() Eu concordo em participar desta pesquisa e **CONCORDO** em ter minhas amostras armazenadas e utilizadas para uso em pesquisas futuras aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP e para isto deverei assinar no futuro, um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, se eu concordar. OU

() Eu concordo em participar desta pesquisa, mas **NÃO CONCORDO** em ter minhas amostras armazenadas para uso em pesquisas futuras. Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar nesta pesquisa.

_____ / ____ / ____

Assinatura da participante

Data

_____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha imparcial

Data

_____ / ____ / ____

Assinatura do responsável pelo termo

Data

Rubrica do participante



Rubrica do pesquisador

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) *(Responsáveis pelas menores de 18 anos)*

Título do Projeto: Preditores clínicos e laboratoriais de progressão da COVID-19 e desfechos maternos e perinatais em gestantes/puérperas infectadas nas cidades do Recife e de Campina Grande.

Instituição Proponente:

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA (IMIP),
RECIFE, PE

Instituições Participantes:

INSTITUTO DE SAÚDE ELPÍDIO DE ALMEIDA (ISEA), CAMPINA GRANDE, PB
HOSPITAL DOM MALAN, PETROLINA, PE
MATERNIDADE FREI DAMIÃO, JOÃO PESSOA, PB

A menor sob sua responsabilidade está sendo convidada a participar de uma pesquisa porque foi atendida ou está sendo atendida nesta instituição. Para que você possa decidir se permite ela participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências pela sua participação.

Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e tem esse nome porque você só deve permitir que ela participe desta pesquisa depois de ter lido e entendido este documento. A menor também receberá um documento semelhante chamado Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE). Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe da pesquisa sobre quaisquer dúvidas que você tenha. Caso haja alguma palavra ou frase que você não entenda, converse com a pessoa responsável por obter este consentimento, para maiores esclarecimentos. Caso prefira, converse com os seus familiares, amigos e com a equipe médica antes de tomar uma decisão. Se você tiver dúvidas depois de ler estas informações, entre em contato com o pesquisador responsável.

Após receber todas as informações, e todas as dúvidas forem esclarecidas, você poderá fornecer seu consentimento, rubricando e/ou assinando em todas as páginas deste Termo, em duas vias (uma do pesquisador responsável e outra do participante da pesquisa), caso permita a menor participar.

PROPÓSITO DA PESQUISA

Essa pesquisa será para entender melhor sobre uma doença nova que surgiu recentemente que é conhecida pela população como “coronavírus”. A pesquisa quer investigar se pessoas com alguns sintomas de gripe, como os que a menor está agora, pode ser uma suspeita desta gripe nova, que é chamada de COVID-19. A pesquisa quer entender o que pode acontecer com ela

(dados clínicos), com os exames (dados laboratoriais), com a placenta e com o bebê (dados clínicos) caso ela tenha a doença.

PROCEDIMENTOS DA PESQUISA

Se você concordar, os pesquisadores responsáveis por esta pesquisa irão fazer algumas perguntas à menor e consultarão o prontuário dela para saber sobre seus dados clínicos e laboratoriais, e do bebê. Essa pesquisa quer observar o que ela e o bebê sentiram ou sentirão por conta da doença assim como avaliar se a sua placenta apresenta alguma alteração ao ser avaliada pelo microscópio.

Todos os dados coletados por entrevista ou no prontuário serão mantidos em sigilo e confidencialidade. Ela será cuidada pelo hospital e não vai tomar nenhum remédio a mais nem passar por nenhum procedimento a mais por conta dessa pesquisa. A entrevista para obtenção dos dados durará aproximadamente meia hora.

BENEFÍCOS E RISCOS

BENEFÍCIOS

Esta pesquisa não traz benefícios diretos aos participantes, mas ela pode ajudar no entendimento dessa doença e entender o que passa com as mulheres que tem a doença e com os bebês delas. Os resultados da pesquisa servirão para compreensão da doença que é nova. Assim, os resultados poderão beneficiar outras gestantes que possam vir a ficar doentes de COVID-19, bem como ela própria em uma próxima gestação.

RISCOS

Não existe pesquisa sem risco. Mas nesta pesquisa os riscos são mínimos. Você e a menor podem ficar um pouco constrangida por saber que há alguém estudando o caso e o do bebê, mas saiba que os pesquisadores se comprometem com o sigilo e nada pode ser comentado dizendo o seu nome.

CUSTOS

Não haverá nenhum custo para vocês, vocês não vão pagar nada da pesquisa. Nem vão receber nenhum dinheiro para participar. A participação é voluntária.

CONFIDENCIALIDADE

Se você optar por permitir a participação da menor nesta pesquisa, as informações sobre a saúde dela e os dados pessoais, assim como os do bebê serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa. Os dados somente serão utilizados sem a identificação. Apenas os pesquisadores autorizados terão acesso aos dados individuais, resultados de exames e testes

bem como às informações do registro médico. Mesmo que estes dados sejam utilizados para propósitos de divulgação e/ou publicação científica, sua identidade permanecerá em segredo.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

A sua participação é voluntária e a recusa em autorizar a participação e/ou a do bebê não acarretará quaisquer prejuízo ou perda de benefícios aos quais ela tem direito, nem mudança no tratamento e acompanhamento médico nesta instituição. Tanto você quando ela podem retirar o consentimento a qualquer momento sem qualquer problema. Neste caso, a equipe de pesquisadores deve ser comunicada e a coleta de dados relativos à pesquisa será imediatamente interrompida. Além disso, os dados não serão utilizados.

ACESSO AOS RESULTADOS DE EXAMES

Você pode ter acesso a qualquer resultado relacionado à esta pesquisa. Estes resultados serão enviados ao médico da menor e ele os discutirá com vocês. Se você tiver interesse, você poderá receber uma cópia dos resultados dos exames. Você pode se comunicar com os pesquisadores a qualquer momento pelos telefones que estão neste termo.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

A pessoa responsável pela obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe explicou claramente o conteúdo destas informações e se colocou à disposição para responder às suas perguntas sempre que tiver novas dúvidas. Você terá garantia de acesso, em qualquer etapa da pesquisa, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas e inclusive para tomar conhecimento dos resultados desta pesquisa. Neste caso, por favor, ligue para os pesquisadores: **Melania Amorim - tel.: (83) 9.8815-1514, Alex Sandro Souza - tel. (81) 9.8788-7924, Brena Melo - tel.:(81) 9.9964-8289, Leila Katz - tel.: (81) 9.8858-5977, Adriana Suely - tel.: (83) 9.973-2726, Alexandre Delgado - tel.: (81) 9.9618-4843, Anna Catharina - tel.: (83) 9.9106-7426, Lara Lira - tel.: (83) 9.8876-5679, Antônio Henriques - tel.: (83) 9.8833-3667, Eduardo Borges - tel.: (83) 9.9131-8677, Marcelo Marques - tel.: (87) 9.9925- 0809 e Thaise Villarim - tel.: (83) 9.9925-0975 de segunda à sexta das 08:00h às 17:00h ou entre em contato com o comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do IMIP (CEP-IMIP) que objetiva defender os interesses dos participantes, respeitando seus direitos e contribuir para o desenvolvimento da pesquisa desde que atenda às condutas éticas.**

Este termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma via ficará com você e outra será arquivada com os pesquisadores responsáveis, assim como o TALE (entregue à menor)

CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi o propósito do estudo. Ficaram claros para mim quais são procedimentos a serem realizados, riscos, benefícios e a garantia de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que a participação da menor a qual sou responsável é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos dados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo.

Entendo que nome da menor a qual sou responsável não será publicado e toda tentativa será feita para assegurar o anonimato.

Concordo voluntariamente em permitir a participação da menor a qual sou responsável nesta pesquisa e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante a pesquisa, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Devido ao fato de haver armazenamento de amostras (sangue e placenta) para o biobanco do IMIP, assinale uma das alternativas abaixo:

Eu permito a menor a qual sou responsável participar desta pesquisa e **CONCORDO** em permitir que suas amostras sejam armazenadas e utilizadas para uso em pesquisas futuras aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP e para isto deverei assinar no futuro, um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, se eu concordar.

OU

Eu permito a menor a qual sou responsável participar desta pesquisa, mas **NÃO CONCORDO** em permitir que suas amostras sejam armazenadas para uso em pesquisas futuras.

Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para que a menor participe desta pesquisa.

_____ / ____ / ____
Assinatura da participante **Data**

_____ / ____ / ____
Assinatura da testemunha imparcial **Data**

_____ / ____ / ____
Assinatura do responsável pelo termo **Data**

_____ Impressão digital _____
Rubrica do participante **Rubrica do pesquisador**

APÊNDICE D

PREDITORES CLINICOS E LABORATORIAIS DE PROGRESSÃO DA COVID-19 E DESFECHOS MATERNOS E PERINATAIS EM GESTANTES/PUÉRPERAS INFECTADAS NAS CIDADES DE RECIFE, PETROLINA, CAMPINA GRANDE E JOÃO PESSOA

INSTRUMENTO DE COLETA SIMPLIFICADO – BASEADO NO REDCAP

Hospital: IMIP

Nº do prontuário:

Nome da paciente:

Telefone para contato: ()

Número do formulário:

Data de admissão: ____/____/____

Data da alta: ____/____/____

Procedência domiciliar: Sim / Não

Município de Procedência:

Transferência hospitalar Sim / Não

Unidade de Procedência:

DADOS DE ANAMNESE/ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS

Idade: ____ (anos)

Ocupação: _____

Cor: Branca

Parda

Negra

Indígena

Asiática/Amarela

Escolaridade: _____ (em anos) Religião: _____

Estado civil: Casada

União estável

Solteira

Divorciada/Separada

Viúva

Tabagismo Sim / Não Etilismo Sim / Não Uso de drogas ilícitas: Sim / Não

Renda mensal/casa: _____

Nº de pessoas que vivem na casa: _____

Gesta: Para: Cesárea anterior Quantas? Aborto anterior Sim/Não

Idade gestacional (semanas completas no início dos sintomas):

Diabetes Sim / Não

Diabetes Gestacional / Pré-gestacional

Hipertensão: Sim / Não **Hipertensão:** prévia / Sd hipertensiva na gestação **Qual?**

Peso: _____ (em Kg/pré gravídico) **Estatura:** _____ (cm) **Obesidade** Sim / Não

Outras comorbidades associadas à gestação: Sim / Não

Especificar comorbidade associada: _____

Pré-natal: Sim / Não **Pré-natal (número de consultas):** _____

Gestação atual única: Sim / Não **Gestação atual gemelar:** Sim / Não

Gestação atual terminou em aborto: Sim / Não **Curetagem pós aborto:** Sim / Não

Número de dias pós-parto (do início dos sintomas): _____ (se puerpera)

PRINCIPAIS SINAIS E SINTOMAS CLÍNICOS NA ADMISSÃO

Sintomas clínicos na admissão: Sim / Não

Tempo de início de sintomas até admissão: _____ (em dias)

Isolamento social antes dos sintomas: Sim / Não

Febre Sim / Não **Tosse seca** Sim / Não

Astenia Sim / Não **Tosse produtiva:** Sim / Não

Coriza Sim / Não **Alteração paladar (Anosmia):** Sim / Não

Cefaleia: Sim / Não **Alteração do olfato (eugesia):** Sim / Não

Dispnéia Sim / Não **Dor abdominal:** Sim / Não

Dor torácica Sim / Não **Dor de garganta** Sim / Não

Mialgia (Dor no corpo) Sim / Não **Diarréia** Sim / Não

Outros sintomas Sim / Não

Descrever outros sintomas: _____

DADOS CLÍNICOS

FR (admissão): _____ **FR** - Pior resultado (durante internamento): _____

SatO2 (admissão): _____ **SatO2** - Pior resultado (durante internamento): _____

Febre (admissão): _____ **Febre** - Pior resultado (durante internamento): _____

Critérios de SRAG em algum momento durante internamento (dispneia, desconforto respiratório ou <95%) Sim / Não

EXAMES DE IMAGEM

Raio X Tórax: Sim / Não **Raio X Tórax (Data do exame)** ____ / ____ / ____

Raio X Tórax

(Resultado): _____

Tomografia Sim / Não **Tomografia (Data do exame)** ____ / ____ / ____

Tomografia Resultado:

Anotar aqui a USG obstétrica com doppler, se realizada:

(DATA: ____ / ____ / ____)

MEDICAÇÕES UTILIZADAS

Uso de terapia anticoagulante Sim / Não **Tempo de terapia anticoagulante (em dias)**

Tipo de terapia anticoagulante: _____ **profilática** / **terapêutica**

Uso de corticoterapia sistêmica: Sim / Não **Tempo de corticoterapia (em dias):**

Tipo de corticoterapia: (nome e dosagem):

Uso de antibióticos Sim / Não **Tempo de uso de antibiótico (em dias):**

Tipo de antibiótico (nome e dosagem):

Troca de antibióticos Sim / Não

Outros Tratamentos Sim / Não Outros Tratamentos (especificar): _____

Necessidade de suporte com O2 durante internamento: Sim / Não

Duração (em dias): _____

INTERNAÇÃO EM UTI

Internação em UTI Sim / Não **UTI Data admissão:** ____ / ____ / ____

Ventilação Não Invasiva Sim / Não

Ventilação Não Invasiva (Fluxo máximo utilizado): _____

Tempo de uso Ventilação Não Invasiva (em dias): _____

Intubação Orotraqueal Sim / Não

Tempo de Intubação Orotraqueal (em dias): _____

Ventilação Mecânica Sim / Não

Tempo de Uso Ventilação Mecânica (em dias) _____

Prona com Ventilação Espontânea Sim / Não

Prona com Ventilação Mecânica Sim / Não

Reanimação materna Sim / Não

Uso de Bloqueador Neuromuscular Sim / Não

Uso de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) Sim / Não

Hemodiálise Sim / Não **Hemotransfusão** Sim / Não

UTI Data alta ____ / ____ / ____

Tempo de permanência UTI (em dias): _____

DADOS DO PARTO

idade Gestacional no Parto: _____

Tipo de parto: _____ Data do parto: ____/____/____

Trabalho de parto Sim / Não Duração do Trabalho de Parto (em horas): _____

Analgesia de Parto Sim / Não Sofrimento fetal Sim / Não

Trabalho de Parto Prematuro Sim / Não

Ruptura Prematura de Membrana Sim / Não

Uso de antibiótico profilático para o RN: Sim / Não

Uso de Sulfato de magnésio: Sim / Não

Realizado corticoterapia antenatal: Sim / Não

Necessidade de interrupção pela COVID Sim / Não

Local de realização da cesariana: IMIP pré-parto / IMIP UTI COVID / Outro serviço

Indicação de cesariana: _____ Tipo de anestesia para cesariana: _____

Ligadura do cordão: Precoce / Oportuna

Hemorragia Pós-parto Sim / Não Near miss materno Sim / Não (Ver critérios)

Coleta de placenta para histopatológico: Sim / Não

DADOS DO RN

RN vivo ao parto: Sim / Não Peso RN (em gramas): _____

Apgar 1º minuto _____ Apgar 5º minuto: _____

Aleitamento materno Sim / Não Contato Pele a Pele Sim / Não

Reanimação neonatal Sim / Não Necessidade de UTI Neonatal Sim / Não

Near miss neonatal Sim / Não (Ver critérios)

Morbidades no RN Sim / Não **Tipos de morbidade RN:**

RT-PCR no RN Sim / Não **COVID confirmada no RN:** Sim / Não

Desfecho final RN Alta / Óbito

Data do desfecho neonatal: ____ / ____ / ____

Morte neonatal: Precoce / Tardia

DESFECHO MATERNO

Desfecho final materno Alta / Óbito

Data do desfecho materno ____ / ____ / ____

Tempo de permanência hospitalar (em dias): _____

COVID confirmada Sim / Não **Outro vírus confirmado (especificar):**

EXAMES VIRAIS

Coletado RT-PCR Sim / Não

Tempo dos sintomas quando coletado SWAB:

RT-PCR (Data da coleta): _____ **RT-PCR (Data do resultado):**

RT-PCR Resultado: _____

Painel Viral: Sim / Não **Painel Viral Data da Coleta** ____ / ____ / ____

Resultado de Painel Viral: _____

CULTURAS

Parâmetro	Realizado	Resultado	Microorganismo isolado
Urocultura	Sim / Não		
Hemocultura	Sim / Não		

EXAMES LABORATORIAS

Parâmetro	Realizado	Primeiro exame	Pior exame do internamento
Classificação Sanguinea	Sim / Não		
Hemoglobina	Sim / Não		
Hematócrito	Sim / Não		
Leucócitos (anotar o pior exame mais alto e o mais baixo)	Sim / Não		
Desvio à esquerda	Sim / Não		
Linfócitos típicos (%)	Sim / Não		
Linfócitos atípicos (%)	Sim / Não		
Plaquetas	Sim / Não		
TTPA	Sim / Não		
INR	Sim / Não		
Uréia	Sim / Não		
Creatinina	Sim / Não		
PCR	Sim / Não		

TGO	Sim / Não		
TGP	Sim / Não		
Bilirrubinas totais	Sim / Não		
Bilirrubina indireta	Sim / Não		
Bilirrubina direta	Sim / Não		
DHL	Sim / Não		
D-Dímero	Sim / Não		
Relação Pr/Cr Urinaria			

PARÂMETROS GASOMÉTRICOS

Parâmetro	Primeiro exame	Pior exame da internação
pH		
paO ₂		
pCO ₂		
Lactato		
Bicarbonato		
Índice de Oxigenação		
BE		
Sat		

OUTRAS COMPLICAÇÕES

Cardiopatía prévia Sim / Não

Disfunção miocárdica durante internamento Sim / Não

DPOC Sim / Não

Asma Sim / Não

Doença cerebrovascular Sim / Não

lesão renal aguda Sim / Não

Lesão renal crônica Sim / Não

imunossupressão prévia Sim / Não

SDRA Sim / Não

ITU Sim / Não

Pielonefrite Sim / Não

Pneumonia associada Sim / Não

Sepse Sim / Não

Choque séptico Sim / Não

Endometrite Sim / Não

Peritonite Sim / Não

HTA pós-parto Sim / Não

realizado LTB Sim / Não

Outras complicações: _____

APÊNDICE E***FORMULÁRIO DE ANÁLISE HISTOLÓGICA DA PLACENTA***

Nome da paciente: _____ Registro: _____

NÚMERO DA PEÇA: _____

MACROSCOPIA

=====

MICROSCOPIA

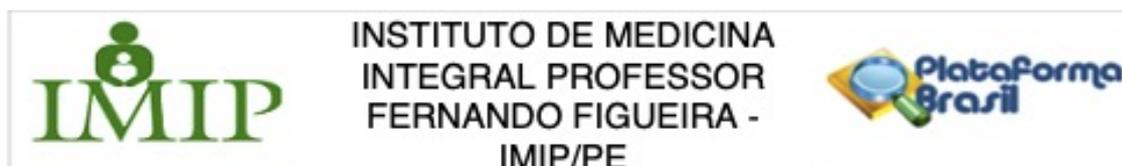
=====

- Peso da placenta _____ Relação peso do RN/peso da placenta _____
- Cordão umbilical _____
- Evidências de má-perfusão vascular materna: Presentes/Ausentes
- Evidências de arteriopatia materna decidual: Presentes/Ausentes
- Anormalidades do sítio de implantação: Presentes/Ausentes
- Evidências de infecção: Presentes/Ausentes
- Evidências de mau desenvolvimento dos vilos placentários: Presentes/Ausentes
- Evidências de má-perfusão fetal vascular: Presentes/Ausentes
- Evidências de separação útero-placentária: Presentes/Ausentes
- Alterações fibrinoides e trombos intervilosos: Presentes/Ausentes

CONCLUSÃO

=====

ANEXO 1



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE ANATOMOPATOLÓGICA DE PLACENTAS DE PACIENTES COM COVID-19 E ASSOCIAÇÃO COM OS DESFECHOS MATERNS E PERINATAIS: ESTUDO DE COORTE

Pesquisador: Lella Katz

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 65112822.2.0000.5201

Instituição Proponente: Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP/PE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.840.858

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do documento Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2034831.pdf, datado em 23/12/2022).

Introdução:

A doença causada pelo SARS-CoV-2, denominada COVID-19, tornou-se foco da comunidade científica de todo o mundo desde seus primeiros casos em dezembro de 2019. Assumiu importância ainda maior quando o número de vítimas aumentou significativamente a nível mundial sendo então declarada como pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em março de 2020. O SARS-CoV-2 consiste em uma longa cadeia de RNA e tem como principal mecanismo de transmissão interpessoal o contato com gotículas e aerossóis respiratórios. Ele penetra na célula humana através da sua proteína S, que tem como principal receptor a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e a serina protease transmembrana tipo 2 (TMPRSS2). Acredita-se que a co-existência de ambos receptores torna a célula ainda mais susceptível ao vírus. O ACE2 consiste em uma

Endereço: Rua dos Coelhos, 300

Bairro: Boa Vista

CEP: 50.070-902

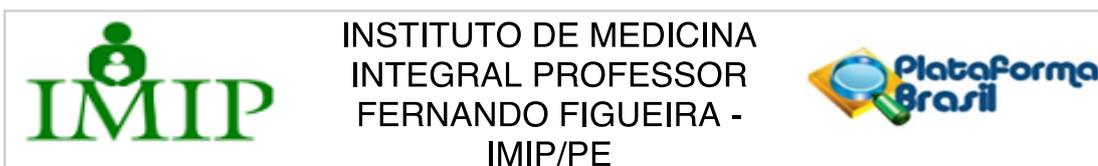
UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2122-4756

Fax: (81)2122-4782

E-mail: comitedeetica@imip.org.br



Continuação do Parecer: 5.840.858

2. No Item IX. CRONOGRAMA, no projeto de pesquisa, consta a coleta para ser iniciada em outubro de 2022 e no item Cronograma na Plataforma Brasil, consta o início para novembro de 2022. É necessário ajustar o mês de submissão do projeto ao CEP-IMIP e rever o mês de início da coleta. Esta, somente acontecerá, após aprovação do CEP-IMIP. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Ajuste realizado, no item Cronograma de Execução, do arquivo PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2034831.pdf, datado em 23/12/2022. Como também, no arquivo do projeto de pesquisa (ProjetCEPMestrado_LuizaRocha.docx, datado em 22/12/2022), itens 6.3. Período do estudo e da coleta de dados e item IX. Cronograma.

ANÁLISE: Pendência atendida.

SITUAÇÃO DO PROTOCOLO: APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2034831.pdf	23/12/2022 10:15:28		Aceito
Outros	S_DISPENSA.doc	23/12/2022 10:14:54	Leila Katz	Aceito
Outros	CARTA_word.doc	23/12/2022 10:12:01	Leila Katz	Aceito
Outros	S_carta.pdf	23/12/2022 09:41:07	Leila Katz	Aceito
Folha de Rosto	S_folha.pdf	23/12/2022 09:35:55	Leila Katz	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetCEPMestrado_LuizaRocha.docx	22/12/2022 11:43:24	Leila Katz	Aceito
Outros	CV_juliana_reduced.pdf	03/11/2022 14:58:42	Leila Katz	Aceito
Outros	CV_alice.pdf	03/11/2022 14:51:54	Leila Katz	Aceito
Outros	CV_luciana.pdf	03/11/2022 14:51:13	Leila Katz	Aceito

Endereço: Rua dos Coelhos, 300

Bairro: Boa Vista

CEP: 50.070-902

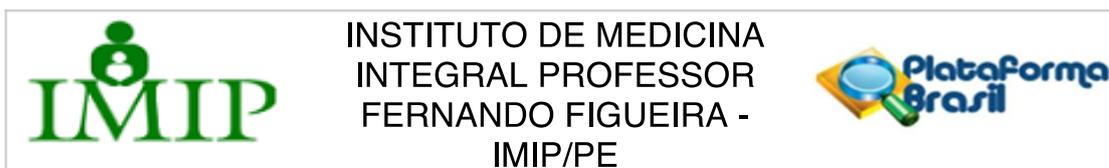
UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2122-4756

Fax: (81)2122-4782

E-mail: comitedeetica@imip.org.br



Continuação do Parecer: 5.840.858

Outros	CV_duda.pdf	03/11/2022 14:38:01	Leila Katz	Aceito
Outros	CV_maria.pdf	03/11/2022 14:35:30	Leila Katz	Aceito
Outros	CV_brena.pdf	03/11/2022 14:34:43	Leila Katz	Aceito
Outros	CV_melania.pdf	03/11/2022 14:24:15	Leila Katz	Aceito
Outros	CV_luiza.pdf	03/11/2022 14:23:32	Leila Katz	Aceito
Outros	CV_LEILA.pdf	03/11/2022 14:23:09	Leila Katz	Aceito
Outros	S_responsabilidade.pdf	01/11/2022 14:29:07	Leila Katz	Aceito
Declaração de Pesquisadores	S_termo_de_confidencialidade.pdf	01/11/2022 14:19:41	Leila Katz	Aceito
Declaração de concordância	S_anuencia.pdf	01/11/2022 14:18:27	Leila Katz	Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	IMG_3122.pdf	01/11/2022 14:16:43	Leila Katz	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 28 de Dezembro de 2022

Assinado por:
Lygia Carmen de Moraes Vanderlei
(Coordenador(a))

Endereço: Rua dos Coelhos, 300
Bairro: Boa Vista **CEP:** 50.070-902
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2122-4756 **Fax:** (81)2122-4782 **E-mail:** comitedeetica@imip.org.br