



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ARTHUR ANTOLINI TAVARES

AVALIAÇÃO MORFOLÓGICA DAS ALTERAÇÕES PLACENTÁRIAS
ASSOCIADAS À INFECÇÃO PELO SARS-CoV-2 E ASSOCIAÇÃO COM
DESFECHOS CLÍNICOS

*MORPHOLOGICAL EVALUATION OF PLACENTAL FINDINGS ASSOCIATED
TO SARS-CoV-2 INFECTION AND CLINICAL OUTCOMES*

CAMPINAS

2023

ARTHUR ANTOLINI TAVARES

AVALIAÇÃO MORFOLÓGICA DAS ALTERAÇÕES PLACENTÁRIAS
ASSOCIADAS À INFECÇÃO PELO SARS-CoV-2 E ASSOCIAÇÃO COM
DESFECHOS CLÍNICOS

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, na área de concentração de Saúde Materna e Perinatal.

ORIENTADORA: PROFA. DRA. MARIA LAURA COSTA DO NASCIMENTO

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DEFENDIDA PELO
ALUNO ARTHUR ANTOLINI TAVARES E ORIENTADA PELA
PROFA. DRA. MARIA LAURA COSTA DO NASCIMENTO.

CAMPINAS

2023

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

An88a Antolini Tavares, Arthur, 1985-
Avaliação morfológica das alterações placentárias associadas à infecção pelo SARS-CoV-2 e associação com desfechos clínicos / Arthur Antolini Tavares. – Campinas, SP : [s.n.], 2023.

Orientador: Maria Laura Costa do Nascimento.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. SARS-CoV-2. 2. COVID-19. 3. Placenta. 4. Patologia. 5. Gestação. I. Nascimento, Maria Laura Costa do, 1979-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Morphological evaluation of placental findings associated to SARS-CoV-2 infection and clinical outcomes

Palavras-chave em inglês:

SARS-CoV-2

COVID-19

Placenta

Pathology

Pregnancy

Área de concentração: Saúde Materna e Perinatal

Titulação: Mestre em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Maria Laura Costa do Nascimento [Orientador]

Albina Messias de Almeida Milani Altemani

Carla Betina Andreucci Polido

Data de defesa: 22-12-2023

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0001-5964-4407>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/7361180065196713>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

ARTHUR ANTOLINI TAVARES

ORIENTADORA: PROFA. DRA. MARIA LAURA COSTA DO NASCIMENTO

MEMBROS TITULARES:

1. PROFA. DRA. MARIA LAURA COSTA DO NASCIMENTO

2. PROFA. DRA. ALBINA MESSIAS DE ALMEIDA MILANI ALTEMANI

3. PROFA. DRA. CARLA BETINA ANDREUCCI POLIDO

Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 22/12/2023

DEDICATÓRIA

A Lu e Clara, que sempre me acompanham na tribulação da vida

À memória da minha querida avó Eurídice Cândida

À minha família

À minha orientadora, grande mente ativa e incentivadora

Aos residentes da Anatomia Patológica que tanto ensinam ao ensiná-los

*Às várias pessoas que estão envolvidas com a execução de nosso trabalho e
que nele orbitam para que o resultado seja atingido*

EPÍGRAFE

“Tinha o coração disposto a tudo, não por inclinação à harmonia, senão
por tédio à controvérsia”

(Esaú e Jacó, Machado de Assis)

RESUMO

INTRODUÇÃO: O surgimento da síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2) a partir de 2019 (COVID-19) trouxe muitos desafios, sobretudo aos serviços de saúde. À semelhança de outras infecções respiratórias epidêmicas, houve uma maior gravidade dos casos na população obstétrica com potenciais implicações perinatais, como o risco de transmissão vertical. Um dos modos de se avaliar a gestação é a morfologia placentária. À princípio, os achados morfológicos da placenta foram considerados inespecíficos na COVID-19. No entanto, poucos estudos investigaram a influência do trimestre de infecção e gravidade da doença. Dessa forma, buscou-se investigar a morfologia placentária, conforme essas condições. **MÉTODOS:** Estudo caso-controle aninhado (*nested*) a um estudo de coorte prospectivo, de gestantes com infecção suspeita por SARS-CoV-2, testadas por ensaio de RT-qPCR e atendidas em maternidade de referência terciária, no período de março de 2020 a outubro de 2021, no contexto do estudo REBRACO (Rede Brasileira de COVID-19 em Obstetrícia). Foram realizadas análises macro e microscópicas das placentas, com coleta de dados clínicos e obstétricos, pelo trimestre de infecção por COVID-19 durante a gravidez, pela gravidade da infecção e os desfechos maternos e perinatais. Os achados morfológicos da placenta foram classificados em lesões circulatórias materna e fetal e inflamações aguda e crônica, segundo o Consenso de Amsterdã (2016), com análise descritiva e comparativa guiada pelo trimestre de infecção (primeiro/segundo trimestre *versus* terceiro trimestre) e pela gravidade clínica da doença (síndrome respiratória aguda grave *versus* não grave *versus* doença assintomática). Os casos suspeitos com exame molecular negativo para SARS-CoV-2 foram considerados como grupo controle para comparação dos achados placentários. **RESULTADOS:** Noventa e um discos placentários foram elegíveis, de 85 mulheres com infecção por SARS-CoV-2 comprovada. Em 73,6% delas havia comorbidades, como diabetes melito (36,5%), obesidade (35,3%) e hipertensão arterial (24,7%). A infecção ocorreu no terceiro trimestre em 68,2%, no segundo em 25,3% e no primeiro em 6,6%; 16,5% eram assintomáticas, 61,5% sintomáticas não graves e 22,0% sintomáticas graves (com dois óbitos maternos). Partos prematuros ocorreram em 33,0%, com um óbito fetal na vigência de infecção. O peso da placenta foi baixo em 17,6% e aumentado em 4,4%. A malperfusão vascular materna foi global em 45,1%, segmentar em 7,7% e ambas em 8,8%. Houve malperfusão vascular fetal de baixo grau em 22,0%

dos casos e de alto grau em 6,6%. Houve vilosite crônica de baixo grau em 24,2% dos casos, com placentite do COVID em três casos. Observou-se associação entre arteriopatia decidual ($p=0,047$) nas infecções do primeiro/segundo trimestre. Considerando a gravidade, a corangiose foi mais frequente em mulheres assintomáticas ($p=0,026$). No grupo controle houve 42 discos de 41 mulheres, apresentando frequência maior de pacientes com menos de vinte anos ($p=0,007$), obesas ($p=0,002$) e com pré-eclâmpsia ($p=0,015$), com infecções diagnosticadas no terceiro trimestre. Entretanto, a malperfusão vascular materna do tipo global foi mais frequente no grupo com COVID-19 ($p=0,038$). Não houve diferença significativa entre as demais lesões entre os dois grupos.

CONCLUSÃO: Alterações placentárias são mais frequentes após infecção por COVID-19 nos dois primeiros trimestres da gestação, com alterações hipóxicas predominantes. A lesão placentária extensa é rara, embora possa ser mais comum em mulheres com condições médicas subjacentes.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; COVID-19; Placenta; Patologia; Hipóxia; Gestação.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The emergence of severe acute respiratory syndrome caused by coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from 2019 (COVID-19) was challenging, especially to health services. As with other epidemic respiratory infections, there was a greater severity of cases in the obstetric population with potential perinatal implications, such as the risk of vertical transmission. One of the ways to evaluate gestational outcomes is the placental morphological description. At first, the morphological findings of the placenta were considered non-specific in COVID-19. However, few studies have investigated the influence of infection trimester and disease severity. Thus, we sought to investigate the placental morphology, according to these conditions. **METHODS:** Nested case-control study within a prospective cohort study of pregnant women with suspected or proven SARS-CoV-2 infection by RT-qPCR assay, attended at a tertiary reference maternity, from March 2020 to October 2021, included in the REBRACO study (Brazilian Network of COVID-19 in Obstetrics). Gross and microscopic analyzes of the placentas were performed, with collection of clinical and obstetric data, by the trimester of COVID-19 infection during pregnancy, by the severity of the infection and maternal and perinatal outcomes. The morphological findings of the placenta were classified into maternal and fetal circulatory lesions and acute and chronic inflammation, according to the guidelines of the Amsterdam Consensus (2016). A descriptive and comparative analysis was carried out guided by the trimester of infection (first/second trimester versus third trimester) and by the clinical severity of the disease (severe versus non-severe acute respiratory syndrome versus asymptomatic illness). Suspected cases with a negative molecular test for SARS-CoV-2 were considered as a control group for comparison of placental findings. **RESULTS:** Ninety-one placental discs were eligible, from 85 women. In 73.6% of them there were comorbidities, such as diabetes mellitus (36.5%), obesity (35.3%) and arterial hypertension (24.7%). SARS-CoV-2 infection occurred in the third trimester in 68.2%, in the second in 25.3% and in the first in 6.6%; 16.5% were asymptomatic, 61.5% were non-severely symptomatic and 22.0% were severely symptomatic (with two maternal deaths). Premature births occurred in 33.0%, with one fetal death during the infection. Placental weight was low in 17.6% and increased in 4.4%. Maternal vascular malperfusion was global in 45.1%, segmental in 7.7% and both in 8.8%. Low-grade fetal vascular malperfusion was present in 22.0% and high-grade in 6.6%. There was chronic low-grade villitis in 24.2% and placentitis in three cases. There was an association

between decidual arteriopathy ($p=0.047$) and first/second trimester infections. Considering the severity, corangiosis was more frequent in asymptomatic women ($p=0.026$). In the control group there were 42 disks from 41 women. This group had a higher frequency of patients up to twenty years old ($p=0.007$), obese ($p=0.002$) and with preeclampsia ($p=0.015$), with infections diagnosed in the third trimester, however, global maternal vascular malperfusion was more frequent in the group with COVID-19 ($p=0.038$). There was no significant difference between the other lesions between the two groups. **CONCLUSION:** Placental abnormalities after an infection by COVID-19 were more frequent after first/mid-trimester infections, mainly hypoxic lesions. Extensive placental lesions are rare, although they may be more common upon underlying medical conditions.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; Placenta; Pathology; Hypoxia; Pregnancy.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1. DESENVOLVIMENTO PLACENTÁRIO E ANORMALIDADES DA PLACENTA, DO CORDÃO E DAS MEMBRANAS	13
1.2. ANÁLISE ANATÔMICA DA PLACENTA E LESÕES PRINCIPAIS	15
1.3. A PANDEMIA PELO CORONAVÍRUS TIPO 2 (SARS-CoV-2) E PLACENTA	17
2. OBJETIVOS	19
2.1. OBJETIVO GERAL	19
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
3. MÉTODO.....	20
3.1. DESENHO DO ESTUDO	20
3.2. SELEÇÃO DAS PARTICIPANTES.....	20
3.2.1. Critérios de inclusão	20
3.2.2. Critérios de exclusão.....	20
3.3. INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS.....	20
3.4. COLETA DE DADOS	21
3.5. VARIÁVEIS E CONCEITOS	21
3.5.1. Variáveis associadas ao cordão umbilical	21
3.5.2. Variáveis associadas às membranas placentárias	22
3.5.3. Variáveis associadas ao disco placentário	23
3.5.4. Variáveis associadas à gestante.....	25
3.5.5. Variáveis associadas ao feto/recém-nascido	26
3.6. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	27
3.7. ASPECTOS ÉTICOS	27
4. RESULTADOS.....	29
4.1. ARTIGO PUBLICADO	29
4.2. MATERIAL SUPLEMENTAR	39
5. DISCUSSÃO	42
6. CONCLUSÃO	44
7. REFERÊNCIAS	45
8. ANEXOS	49
8.1. CAPÍTULO DE LIVRO PUBLICADO	49
8.2. AUTORIZAÇÃO JUNTO À EDITORA ATHENEU PARA USO DO REFERIDO CAPÍTULO NA DISSERTAÇÃO	59
8.3. PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISAS DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP) - CAAE 31591720.5.0000.5404	60
8.4. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO - CAAE 31591720.5.0000.5404	76

8.5. TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO - CAAE 31591720.5.0000.5404	81
8.6. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO RESPONSÁVEL LEGAL - CAAE 31591720.5.0000.5404.....	86
8.7. AUTORIZAÇÃO JUNTO À EDITORA ELSEVIER PARA USO DO ARTIGO NA DISSERTAÇÃO	92

1. INTRODUÇÃO

A placenta é um órgão transitório, porém fundamental para a manutenção da gestação, transferindo nutrientes, gases, eletrólitos, hormônios e anticorpos do meio interno materno para o fetal, além de produzir hormônios que mantêm a gestação, como a progesterona, estrógenos, gonadotrofina coriônica e somatotrofina, e que mantêm a homeostase das alterações fisiológicas maternas, como as adaptações vasculares. Além disso, atua como sistema excretório do feto, garantindo, por exemplo, gestação normal a um feto cuja vida extrauterina seria inviável, como na agenesia renal bilateral.

De fato, a sua análise anatômica demonstra frequentemente circunstâncias adversas ocorridas durante todo esse período e, embora muitas vezes não se possa datar com precisão uma lesão, quando considerada a evolução clínica, tem-se uma visão panorâmica geral da gestação. Dessa forma, para entender possíveis alterações morfológicas placentárias, é muito importante caracterizar o desenvolvimento do órgão. Os subitens abaixo foram formulados com base no Capítulo 14 do Livro Perinatologia Moderna - Visão Integrativa e Sistêmica: Obstetrícia, editores: Abimael Aranha Netto, Sérgio Tadeu Martins Marba e Helaine Maria Besteti Pires Mayer Milanez; Editora Atheneu, 2022 (1), disponível no Anexo 1 e com reprodução autorizada pelo Anexo 2.

1.1. Desenvolvimento placentário e anormalidades da placenta, do cordão e das membranas

O óvulo fecundado implanta-se no endométrio que, devido às alterações promovidas pelo corpo lúteo, iniciou a transdiferenciação do estroma funcional do endométrio para decídua. Esse processo ocorre em toda a cavidade uterina, definindo-se, após a implantação do ovo, as decíduas: vera ou basal (próxima à região de implantação), capsular (na superfície oposta à região onde houve a implantação) e parietal (na parede uterina oposta ao local de implantação).

No início do desenvolvimento, o óvulo desenvolve dois grupos celulares, os maciços celulares interno, que gerará o embrião, e o externo, que se diferenciará, ao final, à placenta. Dessa forma, toda ela tem uma estrutura simétrica, em que se define o embrião ao centro, com cavidade amniótica e vesícula vitelínica, adjacentes, um celoma extraembrionário (posteriormente, cavidade coriônica) e os vilos ao redor de toda a estrutura. Ao ultrassom, observa-se essa estrutura como o saco gestacional.

Com o desenvolvimento das vilosidades coriônicas, dotadas de camadas de trofoblasto, há a produção por eles, principalmente, de gonadotrofina coriônica humana. A ação dela produz alterações glandulares no endométrio, caracterizadas morfológicamente como a reação de Arias-Stella, em que essas estruturas aumentam de volume e de atividade nuclear, propiciando a nutrição da placenta primitiva (histotrofia), até que se forme a câmara vilosa ou espaço interviloso. Para que esse espaço seja formado, ao final do primeiro trimestre, quando a nutrição enfim se dará pelo sangue materno, há a recanalização dos vasos provisoriamente obliterados por trofoblastos endovasculares, que impedem que a pequena quantidade de células do ovo sofra com estresse oxidativo.

Essa estrutura simétrica, com o crescimento da cavidade amniótica e do embrião e, posteriormente, do feto, leva à compressão da cavidade coriônica, a uma fusão entre as decíduas e origina dois córions morfológicos. O que mantém o desenvolvimento no polo embrionário, próximo à região de implantação (córion viloso ou frondoso), ricamente vascularizada, delineando o disco placentário, e o que sofre atrofia (córion liso ou leve), pouco vascularizado, definindo as membranas placentárias ou amniocoriônicas, após a fusão decorrente, em torno do final do primeiro trimestre.

Ressalta-se que a morfologia da placenta e de suas membranas retém a simetria, porém uma eutrófica e outra atrófica, importante na explicação de processos patológicos.

As vilosidades coriônicas são constituídas por estroma conjuntivo frouxo, rico em vasos, e são revestidas por camadas de trofoblasto. A camada interna, ou de citotrofoblasto, apresenta células cúbicas uninucleadas, que originam as demais células trofoblásticas, como as células sinciciais (externas). Esse sinciciotrofoblasto são caracterizados por múltiplos núcleos hipercromáticos em um mesmo citoplasma, sendo banhados pelo espaço interviloso, onde está o sangue materno sob baixa pressão, adequado às trocas por difusão e pinocitose, definindo, pois, a essas células uma função endotelial e de trofismo das vilosidades.

Além dessa camada externa, o citotrofoblasto origina as células do trofoblasto intermediário (ou extraviloso, por não terem mais contato com as vilosidades), presente na placa que une a placenta à decídua (placa basal) e nos septos que vêm desta.

As vilosidades coriônicas ramificam-se da placa coriônica a vilos coriônicos, vilos-tronco, vilos secundários e vilos distais (ou terciários), estes responsáveis pelas trocas materno-fetais. Eles tendem a ter as seguintes características com o avanço da gestação, sobretudo após as vinte semanas, quando o crescimento fetal é mais acentuado: cada vez menores, com menos estroma, apresentando muito mais vasos por área, formando

membranas vasculossinciciais com um sinciciotrofoblasto cada vez mais delgado, por vezes exibindo pequenos agrupamentos, também chamados de nós sinciciais.

Dessa forma, até atingir a circulação fetal, à semelhança da microestrutura pulmonar, o nutriente deve atravessar as estruturas do trofoblasto, estroma e endotélio. A esse percurso, dá-se o nome de barreira hemato-placentária.

1.2. Análise anatômica da placenta e lesões principais

A termo a placenta atinge então mede 15 a 20 cm, com espessura de 2 a 3 cm, e pesa cerca de 500 g, ou um sexto do peso fetal, ocupando cerca de 15% a 30% da superfície uterina. A face em contato com a mãe (materna) geralmente apresenta reentrâncias pelos septos deciduais, definindo cotilédones, que, a termo, podem ser de dez a quarenta. Essas estruturas não têm relação com a funcional com as trocas feitas pela placenta, mas são importantes na avaliação das condições de dequitação.

O cordão umbilical tem coloração perolada, mede de 35 a 70 cm, e se continua com o disco placentário, apresenta duas artérias e uma veia, que se distribuem em espirais pelo trajeto, respeitando a proporção de uma a três a cada 10 cm de cordão. Pode se inserir no disco em vários pontos: central, paracentral (até dois terços do raio central do disco), marginal ou velamentoso (além do disco, isto é, na membrana placentária). As duas últimas inserções são consideradas patológicas, pelo risco de serem comprimidas pelo feto ou no trabalho de parto.

Ressalte-se que este desenvolvimento adequado do disco placentário depende da transformação das artérias uterinas pelos trofoblastos, iniciada no primeiro trimestre, deve ser completa ao redor das 24 semanas, permitindo que o espaço interviloso tenha baixa pressão sanguínea. Alterações nesse fenômeno levam a alterações clínicas no crescimento fetal e homeostase materna e morfológicas nos vasos da placa basal e na sua correspondente simétrica nas membranas, também chamadas de arteriopatia decidual à microscopia.

Essa condição tem várias feições, desde uma inflamação vascular por linfócitos a persistência de camada muscular, hipertrófica ou não, a alterações de dano vascular abrupto, como necrose da parede vascular (fibrinoide) com ou sem acúmulo de histiócitos (aterose aguda).

Aliás, as alterações vasculares são fundamentais na patologia placentária, sobretudo pela hipóxia potencial que provocam, tanto pela circulação materna (útero-placentária), relacionada a alterações no espaço interviloso, quando na circulação fetal (hipóxia pós-

placentária ou fetal), relacionada aos vasos do cordão umbilical e da placa coriônica e dos seus ramos.

Alterações placentárias podem repercutir desde alterações macroscópicas, como órgãos com baixo peso, isto é, abaixo do percentil 10 para a idade gestacional, por alguns denominados como hipoplásicos, tanto com alterações microscópicas maturativas, em que há, por exemplo, excesso de nós sinciciais e vilosidades muito pequenas ou com membranas vasculossinciciais deficitárias ou insuficientes para a nutrição do feto.

Como alguns fetos podem ter peso ao nascer normal, apesar de placentas hipoplásicas, eles estão susceptíveis a estresse fisiológico intrauterino. Esse tipo de inferência pode ser dado pela relação de peso feto/placenta, tabelada pela idade gestacional. O estresse fisiológico intrauterino é um importante fator para o desenvolvimento de doenças crônicas na idade adulta, conforme a teoria de “programação fetal”. Essas doenças crônicas são a principal causa de óbito de adultos em muitos países, de alta a média renda.

As lesões decorrentes de malperfusão placentárias por vasos maternos ou *maternal vascular malperfusion* (MVP) podem ser caracterizadas como: globais, isto é, afetando todo o disco placentário, denotando maturação vilosa acelerada ou hipoplasia vilosa distal; e segmentares ou completas, como lesões, em geral abruptas e irreversíveis, como infartos e hematomas.

As lesões decorrentes de malperfusão placentárias por vasos fetais ou *fetal vascular malperfusion* (FVP), podem ser globais e segmentares também, porém, a classificação em alto e baixo grau é mais prognóstica, pois lesões de alto grau podem afetar o desenvolvimento neuropsicomotor do lactente (até os dois anos de idade). As lesões de alto grau envolvem lesões obstrutivas, em geral trombóticas, em vários vasos calibrosos, portanto definíveis macroscópicos, como cordão umbilical, placa coriônica e vilos-tronco, além de múltiplos focos microscópicos, definidos como mais de três áreas distintas com mais de 45 vilos distais afetados ao todo. À macroscopia, pela ausência de sangue fetal nessas áreas, podem ser mais pálidas.

Outra condição que empalidece aos cortes a placenta fixada são os infiltrados inflamatórios de natureza crônica, por linfócitos e histiócitos, também conhecidos como vilosite. Para ter uma revelação macroscópica a vilosite em geral é de alto grau, isto é, acomete pelo menos 30% dos vilos à área amostrada na microscopia. Esse tipo de lesão pode se associar a infecções congênitas ou mais risco de natimortalidade por déficit de perfusão pela destruição tecidual (placentária e/ou fetal). As lesões de baixo grau são frequentemente achados microscópicos incidentais e têm baixo risco de complicação,

embora possam, por mecanismo imune, recorrerem e ter maior expressão em futuras gestações.

As infecções agudas da placenta, em geral causadas por bactérias e fungos, foram classificadas conforme o nível de acometimento anatômico e, devido à simetria entre placenta e membranas, têm uma boa correlação prognóstica, pois é possível afirmar se os neutrófilos da resposta inflamatória inata são de origem materna e fetal, dessa forma, definindo-se o risco perinatal.

Existem, ainda, outras lesões de menor frequência, como corangiose, ou de menor importância, como os trombos intervilosos. A primeira é uma resposta de diagnóstico microscópico, em geral referindo-se a hipoxemia leve, pouco conhecida fisiopatologicamente, mas que se associa a expressão de fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e de fibroblastos (FGF), citocinas e aumento de pressão vascular. A segunda lesão é diagnóstico diferencial microscópico de infarto e associa-se a pequenos sangramentos feto-maternos.

Por fim, relativo ao espaço intervilo, há aumento dos depósitos de material fibrinoide entre as vilosidades, que tem espectro de lesões microscópicas a placas visíveis à macroscopia até deposições maciças em que há grande risco de hipóxia intrauterina.

1.3. A pandemia pelo coronavírus tipo 2 (SARS-CoV-2) e placenta

A pandemia pelo coronavírus tipo 2, causador da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), declarada em março de 2020, trouxe grandes alterações globais, em diferentes contextos sanitários, e com gravidade diferente entre crianças, jovens, adultos e idosos. Além disso, houve aumento das taxas de mortalidade materna mundialmente (2), com grande contribuição de países de média renda, como o Brasil (3), incluindo-se posteriormente as gestantes e puérperas como pacientes de risco aumentado, à semelhança de outras pandemias recentes, como a SARS (2002-2003) e a de influenza A/H1N1 (2009) (4).

No entanto, o efeito da infecção sobre os desfechos perinatais e possível associação com idade gestacional da infecção ou gravidade de doença foi pouco estudado inicialmente. Sabe-se que os casos graves de infecção são menos frequentes (aproximadamente 1%), mas associam-se a maior proporção de cuidados intensivos e de indicação de resolução da gestação (5–7). Ainda que no início da pandemia tenham se observado mais casos de segundo e terceiro trimestres, com baixa frequência de casos graves, apontou-se risco

aumentado para prematuridade e óbito fetal nos primeiros estudos (8). A respeito da infecção ocorrida no primeiro trimestre na gestação, estudos observacionais mostraram que gestantes infectadas, com sintomas leves ou assintomáticas, não tiveram aumento da frequência de abortamentos (9,10). Entretanto, estudos mais recentes associaram que a prematuridade e o óbito fetal foram mais frequentes em infecções ocorridas no primeiro ou no segundo trimestre (11).

Embora já se conheça o baixo risco de transmissão vertical, relatado de cerca de 2% a 13%, e aparente doença branda nos recém-nascidos (7,12), o acometimento placentário ainda não foi completamente esclarecido.

A fim de se estudar os múltiplos impactos obstétricos e perinatais dessa infecção na população brasileira reuniram-se pesquisadores na iniciativa REBRACO (Rede Brasileira de COVID-19 em Obstetrícia).

A princípio, alterações histopatológicas placentárias foram descritas séries de casos na China (13), epicentro inicial da doença, e depois nos Estados Unidos (14), acompanhados por estudos descritivos em todo o mundo (15), sobretudo de placentas de terceiro trimestre. Posteriormente, surgiram estudos comparativos entre os casos de COVID-19 e coortes históricas (16) ou de pacientes sem a infecção (17). Nesses estudos, considerou-se que grande parte das alterações histológicas placentárias seriam inespecíficas, com distribuição das lesões entre hipóxicas, trombóticas no leito vascular materno e/ou no fetal e inflamatórias crônicas. O vírus também foi identificado nos tecidos placentários, por imuno-histoquímica (18,19) e microscopia eletrônica (19,20).

No entanto, com a evolução biológica do vírus surgiram novas variantes dele, a princípio mais transmissíveis e agressivas, quando predominaram entre as gestantes, como a alfa e a gama (21). Com o tempo, reconheceu-se uma apresentação rara da infecção, nomeada como “placentite do COVID”, caracterizada por deposição maciça de fibrina, lesão trofoblástica isquêmica e intervilosite crônica histiocítica, com potencial de hipóxia perinatal grave (22,23).

Dessa forma, este estudo busca investigar a presença de alterações morfológicas placentárias em casos de comprovada infecção por SARS-CoV-2 por teste molecular, comparando os achados segundo o momento de infecção (primeiro ou no segundo trimestre versus terceiro trimestre) e gravidade de doença, comparadas com paciente sintomáticas, sem confirmação desta infecção, em contexto terciário de atenção à saúde de gestantes com triagem universal para a infecção.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

- Comparar os achados placentários de casos suspeitos de COVID-19 com e sem infecção comprovada por testes moleculares e correlacionar com o trimestre da infecção e gravidade de doença.

2.2. Objetivos específicos

- Descrever as características demográficas, antecedentes clínicos e obstétricos e desfechos maternos e perinatais de casos suspeitos de COVID-19 com e sem infecção comprovada por testes moleculares
- Comparar achados anatômicos placentários de casos suspeitos de COVID-19 com e sem infecção comprovada por testes moleculares
- Comparar os achados anatômicos placentários de gestantes com infecção pelo SARS-CoV-2 comprovada molecularmente segundo o trimestre de infecção
- Comparar os achados anatômicos placentários de gestantes com infecção pelo SARS-CoV-2 comprovada molecularmente segundo a gravidade da doença

3. MÉTODO

3.1. Desenho do estudo

Estudo de coorte prospectivo, com análise de caso-controle aninhado (*nested*), de gestantes com suspeita de infecção pela COVID-19, atendidas no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher - Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti, da Universidade Estadual de Campinas, de março de 2020 a outubro de 2021.

3.2. Seleção das participantes

Foram incluídas todas as mulheres internadas no referido hospital escola que preencheram os critérios de inclusão e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.2.1. Critérios de inclusão

- Gestantes com infecção por SARS-CoV-2, suspeita ou comprovada por teste molecular (RT-qPCR), durante a gestação, com partos ultimados no referido hospital, cujas placentas foram autorizadas a receber análise anátomo-patológica.

3.2.2. Critérios de exclusão

- Testes moleculares com resultados inespecíficos ou inconclusivos para o SARS-CoV-2, sem repetição de contraprova
- Gestantes com infecção comprovada antes da gestação
- Gestantes com imunodeficiências primárias ou adquiridas, estas sem controle clínico
- Feto com malformações maiores ou letais
- Feto com aneuploidias

3.3. Instrumento para coleta de dados

Todas as mulheres que aceitaram participar do estudo REBRACO com Termo de Consentimento Livre e Esclarecido tiveram os seus dados clínicos colhidos por assistentes de pesquisa, utilizando formulário baseado na plataforma RedCap. Foram incluídas gestantes atendidas nos anos de 2020 e 2021 a partir das informações disponíveis no prontuário eletrônico. As descrições anátomo-patológicas de macroscopia e de microscopia foram colhidas a partir dos laudos disponíveis de cada paciente, com documentação

fotográfica das características microscópicas das lâminas de todos os casos, sendo todos os dados inseridos diretamente em banco de dados em planilha eletrônica com extensão “.xlsx”.

3.4. Coleta de dados

A coleta de dados clínicos foi realizada por médicos residentes, pós-graduando ou acadêmicos de medicina do Hospital da Mulher "Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti CAISM-UNICAMP". Os dados referentes à análise macroscópica da placenta foram realizados pelos médicos residentes em Anatomia Patológica do primeiro ano, sob supervisão do pesquisador responsável, bem como a conferência das lâminas histológicas decorrentes. Toda a coleta e preenchimento do banco de dados foram supervisionados pelo pesquisador responsável.

3.5. Variáveis e conceitos

- Gravidade clínica da infecção: variável categórica, dividida em: assintomática, sintomático não grave (leve a moderado) e sintomático grave, conforme diretrizes do National Institutes of Health (24) e protocolo previamente publicado (25).
- Trimestre de infecção: variável categórica do trimestre de infecção pelo COVID, feita pela subtração da data do parto pela data do início dos sintomas ou teste positivo, em semanas, dividido em primeiro (0-12 semanas), segundo (13-28 semanas) e terceiro (29-40 semanas) trimestres.

Variáveis associadas à avaliação morfológica placentária

Com conceitos e referenciais compilados por Khong et al. (26).

3.5.1. Variáveis associadas ao cordão umbilical

- Estrutura do cordão: variável categórica do cordão umbilical, classificada como longo (acima de 70 cm) ou não.
- Espiralamento do cordão: variável categórica da inserção do cordão umbilical na placenta, descrita como normal (entre uma a três espirais a cada 10 cm de cordão), hiperespiralado (acima de 3/10 cm) ou hipoespiralado (abaixo de 1/10 cm).
- Artéria umbilical única: variável categórica de artéria umbilical única do cordão umbilical, classificada como presente ou não.

- Inserção do cordão: variável categórica da inserção do cordão umbilical, descrita como central, paracentral, marginal ou velamentosa.
- Inflamação do cordão: variável categórica de resposta inflamatória fetal aguda no cordão, classificada como presente ou não.
- Trombose no cordão: variável categórica de trombose em vasos no cordão, classificada como presente ou não.
- Cordão alterado: variável categórica para síntese de alterações no cordão umbilical, classificada como sim ou não. As alterações incluem: artéria umbilical única, trombos, cordão longo, hipo- ou hiperespiralamento e/ou inserções marginal ou velamentosa.

3.5.2. Variáveis associadas às membranas placentárias

- Inflamação nas membranas: variável categórica de resposta inflamatória materna aguda nas membranas, classificada como presente ou não.
- Lesões de hipóxia: variável categórica de hipóxia nas membranas a partir de achados de pseudocistos coriônicos e/ou necrose laminar da decídua, classificada como presente ou não.
- Pigmento meconial nas membranas: variável categórica de depósitos meconiais nas membranas, classificada como presente ou não.
- Hemossiderina nas membranas: variável categórica de hemossiderina nas membranas, classificada como presente ou não.
- Trombos em vasos deciduais: variável categórica de trombose em vasos deciduais, classificada como ausente, focal (um foco) ou multifocal (pelo menos dois focos).
- Outros achados: variável categórica de outros achados nas membranas, classificada como ausente, âmnio nodoso/metaplasia escamosa e granulomas.
- Membranas alteradas: variável categórica para síntese de alterações nas membranas placentárias, classificada como sim ou não. As alterações incluem a presença de quaisquer das variáveis anteriores.
- Arteriopatia decidual: variável categórica de arteriopatia decidual (quaisquer dos aspectos histológicos descritos), nas membranas e/ou placa basal, classificada como presente ou não.

3.5.3. Variáveis associadas ao disco placentário

- Tipo de placenta: variável categórica, classificada em gestação única, gemelar monócoriônica-diamniótica (MonoDi) e gemelar dicoriônica-diamniótica (DiDi).
- Peso placentário: variável descritiva numérica do peso placentário, em gramas.
- Percentil do peso placentário: variável categórica do percentil do peso placentário para a idade gestacional clínica, classificada em extremo baixo peso (abaixo do percentil 3), baixo peso (abaixo do percentil 10), normal (entre os percentis 10 e 90) e aumentado (acima do percentil 90), conforme tabela de referência (27).
- Rotura placentária: variável categórica de rotura placentária, avaliada à macroscopia, como falha nos cotilédones por perda ou adesão de substância, classificada como presente ou não.
- Placenta alterada: variável categórica para síntese de alterações macroscópicas no disco placentário, classificada como sim ou não. As alterações incluem: peso abaixo do percentil 10, rotura do disco e alterações lesionais no disco à macroscopia, como infartos, trombos intervilosos e fibrina abundante.
- Maturação placentária: variável categórica sobre a maturação histológica placentária, classificada em adequada, hipermadura (subclassificada em maturação vilosa acelerada e hipoplasia vilosa distal), retardo maturativo e dismaturidade.
- Malperfusão vascular materna: variável categórica do tipo de malperfusão placentária por vasos maternos, classificada em: ausente; global/parcial; segmentar/completa; ou ambas.
- Placas de fibrina perivilosa: variável categórica para placas de fibrina perivilosa, caracterizadas como fibrina que circunda vários vilos, com ou sem atrofia dos trofoblastos, classificada em presente ou não.
- Aumento de fibrina intervilar: variável categórica para aumento de fibrina intervilar, caracterizada como pontes de fibrina entre as vilosidades, classificada em presente ou não.
- Trofoblastos multinucleados na placa basal: variável categórica para trofoblastos multinucleados na placa basal, classificada em presente ou não.
- Proliferação (ilhas) de trofoblastos extravilares: variável categórica para proliferação (ilhas) de trofoblastos extravilares, classificada em presente ou não.

- Aumento de nós sinciciais: variável categórica para aumento de nós sinciciais, definida como proporção de nós sinciciais acima do esperado para a idade gestacional (28), classificada em presente ou não.
- Infarto hipertensivo: variável categórica de presença infarto do tipo hipertensivo, isto é, localizado no centro do parênquima placentário, classificada em presente ou não.
- Infarto basal: variável categórica para presença de infarto basal, ou não hipertensivo, classificada em presente ou não.
- Aglutinação vilosa: variável categórica para aglutinação vilosa, definida como atrofia ou necrose trofoblástica associada a retração completa do espaço intervilo, classificada em presente ou não.
- Grau de malperfusão placentária por vasos fetais: variável categórica do tipo de malperfusão placentária por vasos fetais, classificada em ausente e presente (subcategorizada em alto ou baixo grau).
- Tipo de vaso afetado pela malperfusão placentária por vasos fetais: variável categórica do tipo de vaso afetado pelas lesões à circulação fetal, classificadas em ausente, pequenos vasos, grandes vasos ou ambos.
- Vilosite crônica: variável categórica de vilosite crônica, definida pela infiltração, com ou sem destruição trofoblásticas, de linfócitos e histiócitos no estroma das vilosidades, classificada em ausente e presente (subcategorizada em alto ou baixo grau).
- Resposta inflamatória materna: variável categórica de resposta inflamatória materna aguda na placa coriônica, exceto nos vasos coriônicos, classificada como presente ou não.
- Resposta inflamatória fetal: variável categórica de resposta inflamatória fetal aguda na placa coriônica, pela participação de vasos coriônicos, classificada como presente ou não.
- Deciduíte crônica: variável categórica para deciduíte crônica, pela presença de linfócitos, histiócitos e/ou plasmócitos em agrupamentos decíduais, classificada em presente ou não.
- Placentite: variável categórica para placentite do COVID-19, pela concomitância de necrose trofoblásticas, excesso e fibrina perivilosa e intervilosite histiocítica, classificada em presente ou não.

- Intervilosite crônica: variável categórica para intervilosite crônica, com histiócitos agrupados em focos no espaço intervilo, classificada em presente ou não.
- Trombo intervilo: variável categórica para trombos intervilo, caracterizados por depósitos de fibrina e hemácias no espaço intervilo, sem necrose tecidual adjacente, classificada em presente ou não.
- Corangiose: variável categórica para corangiose, definida como hipercapilarização de vilos terminais (mais de dez capilares em mais de dez vilos à objetiva de 10x) em pelo menos três focos, classificada em presente ou não.
- Outros achados: variável categórica para outros achados, classificados como ausente, edema (aumento de canais estromais, com ou sem destacamento da camada trofoblásticas), calcificações e acretismo (tecido muscular miometrial aderido à placa basal, sem interposição por decídua).

3.5.4. Variáveis associadas à gestante

- Idade materna: variável descritiva numérica discreta da idade materna, em anos, no momento do parto.
- Idade gestacional do parto: variável descritiva numérica da idade gestacional no momento do parto.
- Paridade: variável numérica discreta da contagem total de gestações, partos vaginais, partos cesáreos e abortamentos.
- Vacinação materna: variável categórica para presença de pelo menos uma dose de qualquer vacina contra o SARS-CoV-2, classificada em presente ou não.
- Comorbidades: variável categórica para quaisquer comorbidades clínicas prévias ou desenvolvidas durante a gestação, classificada em presente ou não.
- Diabetes materno: variável categórica para diabetes materno prévio ou gestacional, classificada em presente ou não.
- Hipertensão arterial sistêmica: variável categórica para hipertensão arterial sistêmica, classificada em presente (com subcategoria de crônica ou gestacional, com ou sem pré-eclâmpsia) ou não.
- Obesidade: variável categórica para obesidade materna, classificada em presente ou não.
- Outras comorbidades: variável categórica para outras comorbidades, classificada em: ausente; portador do vírus da imunodeficiência humana adquirida (HIV);

anemia (inclui formas carenciais e hemolíticas); asma; STORCH (acrônimo para sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes simplex); uso de substâncias psicoativas; hipotireoidismo; doença cardiovascular; hiperêmese gravídica; e infecção de trato urinário, de repetição ou única, com ou sem sepse.

- Infecção vigente no parto: variável categórica para infecção durante o parto, classificada em presente ou não.
- Via de parto: variável categórica para a via de parto, classificada em: vaginal ou cesáreo.
- Complicações hipertensivas: variável categórica para complicações hipertensivas, como elevações de pressão arterial, classificada em presente ou não.
- Complicações hemorrágicas: variável categórica para complicações hemorrágicas, como hemorragias pós-parto e atonia uterina, classificada em presente ou não.
- Complicações infecciosas: variável categórica para complicações infecciosas, como cistite, pielonefrite, endometrite, febre periparto ou pneumonia (viral ou bacteriana), classificada em presente ou não.
- Óbito materno: variável categórica para óbito materno, classificada em presente ou não.

3.5.5. Variáveis associadas ao feto/recém-nascido

- Peso do concepto (recém-nascido ou feto): variável descritiva numérica do peso do concepto ao nascer, em gramas.
- Sexo do concepto: variável categórica para o sexo do concepto, classificada em masculino ou feminino.
- Restrição de crescimento fetal: variável categórica para critérios presentes para restrição de crescimento fetal, classificada em presente ou não.
- Óbito fetal: variável categórica para natimorto, classificada em presente ou não.
- Escore de Apgar no quinto minuto: variável descritiva numérica do escore final de Apgar no quinto minuto após o nascimento.
- Admissão em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal: variável categórica para admissão em UTI neonatal, classificada em sim ou não.
- Tempo de internação: variável categórica do tempo de internação obtido pela subtração da data de alta pela data do nascimento, em dias.

- Condição de alta: variável categórica para condição do neonato na alta, classificada em: vivo ou transferido sem sequelas; vivo ou transferido com sequelas; ou morto.
- Teste molecular para COVID-19 no neonato: variável categórica para RT-qPCR no neonato, classificada em não realizada, positiva ou negativa.
- Relação ponderal feto-placenta: variável descritiva numérica do quociente entre o peso do concepto ao nascer e o peso placentário.
- Percentil da relação ponderal feto-placenta: variável categórica do percentil da relação feto-placentária para a idade gestacional, classificada diminuído (abaixo do percentil 10), normal (entre os percentis 10 e 90) e aumentado (acima do percentil 90), conforme tabela de referência (27).

3.6. Processamento e análise dos dados

Após o registro fotográfico e a coleta dos dados referentes a todas as variáveis de interesse, os dados foram revisados manualmente, para verificar a consistência do seu preenchimento em um arquivo com extensão “.xlsx”.

Para análise dos dados realizou-se inicialmente estatística descritiva: foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas, com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%), e estatísticas descritivas das variáveis numéricas, com valores de média, desvio-padrão, valores mínimo e máximo, mediana e quartis.

Para comparação das variáveis categóricas entre os grupos foram utilizados os testes Qui-Quadrado ou exato de Fisher (para valores esperados menores que 5). Para comparação das variáveis numéricas foi utilizado o teste de Mann-Whitney (dois grupos) ou o teste de Kruskal-Wallis (três ou mais grupos), devido à ausência de distribuição normal das variáveis.

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%, ou seja, $p < 0,05$.

3.7. Aspectos éticos

Este projeto de pesquisa cumpriu as normas de pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. Foram respeitados os princípios éticos promulgados pela Declaração de Helsinque (2013) e foram seguidas as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos contidas na resolução 466/12 do Ministério da Saúde do Brasil.

Foi salientado que nenhum procedimento experimental seria realizado e que ao aceitarem participar do projeto de registro de dados, os procedimentos realizados seriam os mesmos a que são submetidas as mulheres que não aceitassem a participação. Foi informado que os dados coletados poderiam ser utilizados para a análise científica no futuro por projetos de pesquisa que tenham sido aprovados por um Comitê de Ética em Pesquisa. As mulheres que aceitaram a participação no projeto de registro de dados tiveram a liberdade de não responderem perguntas que não desejassem. Foi lido ou oferecido para leitura logo no início da entrevista o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ou TCLE (Anexo 4). Neste termo as informações a respeito dos riscos, inconvenientes e benefícios da participação no projeto estão redigidas de forma clara e acessível. O Termo foi assinado em duas cópias pelas mulheres que aceitaram fazer parte do projeto, sendo uma cópia para arquivo e outra para a mulher. No caso em que a participante era menor de idade, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado pelo representante legal (Anexo 6).

Nesses casos, aplicou-se primeiramente o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido à menor de idade (Anexo 5) e, somente após o aceite da participação, aplicou-se o TCLE ao representante legal. Com isso, o livre arbítrio da menor de idade que solicitou a não divulgação do fato aos pais ou responsáveis foi respeitado. As mulheres foram informadas que os dados relacionados à pesquisa são de conhecimento apenas dos pesquisadores, não existindo forma delas serem identificadas, garantindo assim, o sigilo dessas informações. A documentação referente ao projeto é mantida em sigilo e em local seguro. O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Pesquisa do CAISM/UNICAMP e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP sob o número CAAE 53073621.2.0000.5404 (Anexo 3).

4. RESULTADOS

4.1. Artigo publicado

Antolini-Tavares A, Nobrega GM, Guida JP, Luz AG, Lajos GJ, do-Valle CCR, Souza RT, Cacatti JG, Mysorekar IU, Costa ML. Morphological placental findings in women infected with SARS-CoV-2 according to trimester of pregnancy and severity of disease. *Placenta* 139 (2023):190-199. doi:10.1016/j.placenta.2023.06.015



Morphological placental findings in women infected with SARS-CoV-2 according to trimester of pregnancy and severity of disease

Arthur Antolini-Tavares^{a,b}, Guilherme M. Nobrega^a, José P. Guida^a, Adriana G. Luz^a, Giuliane J. Lajos^a, Carolina C. Ribeiro do-Valle^a, Renato T. Souza^a, José G. Cecatti^a, Indira U. Mysorekar^{c,d}, Maria L. Costa^{a,*}

^a Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, University of Campinas, Campinas, SP, Brazil

^b Department of Pathology, School of Medical Sciences, University of Campinas, Campinas, SP, Brazil

^c Department of Medicine, Section of Infectious Diseases, Baylor College of Medicine, Houston, TX, 77030, USA

^d Department of Molecular Virology and Microbiology, Baylor College of Medicine, Houston, TX, 77030, USA

ARTICLE INFO

Keywords:

Placenta
Pathology
SARS-CoV-2
COVID-19
Placentitis
Villitis
Maternal vascular malperfusion
Decidual arteriopathy

ABSTRACT

Introduction: Placental morphology findings in SARS-CoV-2 infection are considered nonspecific, although the role of trimester and severity of infection are underreported. Therefore, we aimed to investigate abnormal placental morphology, according to these two criteria.

Methods: This is an ancillary analysis of a prospective cohort study of pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection, managed in one maternity, from March 2020 to October 2021. Charting of clinical/obstetric history, trimester and severity of COVID-19 infection, and maternal/perinatal outcomes were done. Placental morphological findings were classified into maternal and fetal circulatory injury and acute/chronic inflammation. We further compared findings with women with suspected disease which tested negative for COVID-19. Diseases' trimester of infection and clinical severity guided the analysis of confirmed COVID-19 cases.

Results: Ninety-one placental discs from 85 women were eligible as a COVID-19 group, and 42 discs from 41 women in negative COVID-19 group. SARS-CoV-2 infection occurred in 68.2% during third trimester, and 6.6% during first; 16.5% were asymptomatic, 61.5% non-severe and 22.0% severe symptomatic (two maternal deaths). Preterm birth occurred in 33.0% (one fetal death). Global maternal vascular malperfusion (MVM) were significant in COVID-19 group whether compared with negative COVID-19 tests group; however, fetal vascular malperfusion lesions and low-grade chronic villitis were not. Three placentas had COVID-19 placentitis. Decidual arteriopathy was associated with infection in first/mid trimester, and chorangiosis in asymptomatic infections. **Discussion:** Placental abnormalities after an infection by COVID-19 were more frequent after first/mid-trimester infections. Extensive placental lesions are rare, although they may be more common upon underlying medical conditions.

1. Introduction

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) is the causal agent of respiratory disease that became known as Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Declared a pandemic by the World Health Organization in March 2020, the disease provoked enormous global changes in every aspect of global life, from lockdowns to overcrowding of health systems, in different sanitary contexts, with varying degrees of severity among children, adolescents, adults, and the elderly. Furthermore, maternal mortality ratios increased worldwide [1], especially in

low and middle-income countries, such as Brazil [2].

Pregnant and postpartum women are considered to be at higher risk, similar to what occurred with other recent respiratory outbreaks such as SARS (2002–2003) and the influenza A/H1N1 (2009) [3]. Questions remain about the effect of SARS-CoV-2 infection on perinatal outcomes and a possible association between gestational age during infection and maternal severity of disease [4]. Severe disease is associated with a greater need for admission to intensive care units and, in obstetrical settings, delivery due to maternal infection [5–7]. Thus, initial studies indicated that infection during pregnancy is associated with an

* Corresponding author.

E-mail address: mlaura@unicamp.br (M.L. Costa).

<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2023.06.015>

Received 12 January 2023; Received in revised form 25 June 2023; Accepted 26 June 2023

Available online 8 July 2023

0143-4004/© 2023 Published by Elsevier Ltd.

increased risk for preterm birth and stillbirth [8,9], especially if infection occurred during the second trimester [10,11]. SARS-CoV-2 infection during the first trimester did not appear to increase abortion rates [12].

Despite evidence for low risk of vertical, and apparent mild disease in newborns [9,13,14], placental compromise has still not been fully elucidated. Changes in placental histology have been investigated in relation to severity or as an explanation for perinatal adverse outcomes in a few initial case studies from China [15], the initial epicenter of the disease. Cases were subsequently described in the United States [16], accompanied by descriptive studies worldwide [17], particularly of third-trimester placentas [18]. Afterwards, comparative studies between COVID-19 cases and historical cohorts [19] or women without infection [20] or even systematic reviews with over a thousand compiled cases emerged [21], showing that most changes in placental histology were nonspecific. These lesions were distributed into hypoxic, thrombotic in the maternal and/or fetal vascular bed, and chronic inflammatory. The virus has also identified in placental tissues by immunohistochemistry [22,23] and electron microscopy [23,24], predominantly in the syncytiotrophoblasts. With time, a rare presentation of infection was recognized and named “COVID placentitis”, characterized by massive fibrin deposition, trophoblastic necrosis and chronic histiocytic intervillitis, with potential severe perinatal hypoxia [9,25–27]. A single-center study showed differences in placental findings of SARS-CoV-2 infection cases of different variants, notably considering maternal vascular malperfusion, and decidual arteriopathy, more frequent in variants of concern (VoC), increasing in the Delta variant era [28]. However, the timing of infection and severity of the disease, and its repercussions on placental morphology have not been systematically considered.

In the current study, we sought to investigate morphological findings in the placentas of SARS-CoV-2 cases, with infection confirmed by molecular testing. Furthermore, we include a comparison of abnormal findings based on time of infection and severity of disease in a tertiary healthcare setting that managed pregnant women with universal screening for SARS-CoV-2 infection upon medical admission.

2. Methods

This is an ancillary analysis of a prospective cohort study of pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection from March 2020 to October 2021, considering the coordinating center of the study. These women were managed in a tertiary care referral maternity hospital, in the Southeast of Brazil, as a part of the REBRACO (Brazilian COVID-19 Network in Obstetrics) study [29]. All women with respiratory symptoms, regardless of gestational age, and all pregnant women admitted for childbirth were screened by molecular tests during the study period. All suspected cases and cases that tested positive for COVID-19 were invited to participate in the study. Women included in the study agreed that their placenta would undergo pathological evaluation after childbirth. Women who were tested due to symptoms and who did not deliver during the index admission were then followed-up at the institution's outpatient prenatal care unit until delivery. Women with inconclusive RT-qPCR tests, primary immunodeficiencies, fetal malformation/aneuploidy, and infection prior to pregnancy, actively and systematically questioned in the clinical setting, were excluded. Cases from the cohort, with suspected COVID symptoms and negative test during the symptoms, were further considered, to compare placental findings.

Data on maternal age, and obstetrical and clinical conditions, such as hypertension, diabetes, obesity, asthma, hypothyroidism, and other infections, were obtained. We also evaluated maternal and perinatal outcomes, such as mode of delivery, and gestational age at birth. For the comparison of placental findings, an analysis considering the trimester of infection and disease severity was proposed. All confirmed cases occurring up to 28 gestational weeks (GW), first and second trimesters, were grouped and compared to confirmed cases occurring beyond 29 GW (third trimester). Furthermore, a comparison was also made

between clinical presentation of respiratory infection due to SARS-CoV-2, according to guidelines of the National Institutes of Health [30], and previously published protocol [31]: asymptomatic, mild to moderate symptomatic, or with severe or critical disease. Severity of COVID-19 infection included severe acute respiratory syndrome, admission to the intensive care unit (ICU), need for intubation and prone position, renal impairment, any severe maternal outcomes and maternal death [31]. The main pregnancy adverse outcomes were bleeding complications (with uterine atonia), hypertension (preeclampsia, gestational arterial hypertension and chronic arterial hypertension), infection (chorioamnionitis, pneumonia and pyelonephritis), and maternal death. Fetal growth restriction was diagnosed by the 2016 Consensus [32]. The classification of newborn infants was based on birthweight (low weight was considered below 2500 g), Apgar score at 5 min (higher or lower than 7) and stillbirth/early neonatal death.

The placentas were collected on buffered-formalin fixative up to 48 h. Grossly, the umbilical cord was evaluated by color, brightness, size, coiling index, disc insertion and number of vessels, and the membranes by color, brightness, completeness and insertion. After, it was trimmed, the disc was weighted, and the weight was considered, depending on gestational age, using a standard table for centiles [33]. After, we calculated the ratio between the conceptus and the placental disc weights, which was also classified in percentiles [33]. The fetal face was evaluated for color, brightness, subchorionic fibrin and other lesions, and the maternal face for completeness, atrophy, calcifications, and other lesions. Then, it was sliced in less than 5 mm-thickness and evaluated for parenchymal color and gross lesions. Two cord slices, one or two membrane rolls, and at least four parenchyma slices, a minimal of two for maturation evaluation, and the others for gross lesions, were submitted for routine histological processing.

The classification of placental morphological findings was based on gross findings, umbilical cord features (insertion, coiling index, number of vessels), placental maturation, manifestations on maternal circulation (decidual arteriopathy, infarcts, increased fibrin and intervillous thrombus), chorangiosis, thrombi in the decidual vessels, obstruction to fetal circulation and acute/chronic inflammation, all classified and graded according to the Amsterdam guidelines [34] after a trained perinatal pathologist read the hematoxylin-eosin stained routine histologic slides. Photomicrographs of all cases were taken for record of maturation and any changes found in the placenta.

Initially, sociodemographic, obstetrical and clinical characteristics and placental morphological findings were compared among cases with confirmed infection and women that tested negative for COVID-19. Then, women with confirmed infection were divided into first/mid *versus* third trimester and also severe *versus* non-severe cases.

To compare numerical variables, the Mann-Whitney test (two groups) or Kruskal-Wallis test (three or more groups) were used, due to the lack of normal distribution of the variables. To compare categorical variables between first and second trimester groups *versus* third trimester groups, and between classification of infection severity (asymptomatic, non-severe symptomatic, and severe symptomatic women), the chi-square test or Fisher's exact test was used (for values expected to be lower than 5). For all analyses, a significance level (*p*-value) of less than 0.05 was set.

The study was approved by the Research Ethics Committee of the University of Campinas, under number 53073621.2.0000.5404. An Informed Consent Form was administered to all women selected for the study.

3Results.

During the first 17 months of the pandemic, 158 placentas were evaluated, obtained from women with a clinical suspicion or a positive molecular screening test for SARS-CoV-2 at the time of hospital admission, during pregnancy or labor/childbirth. It was confirmed that 85 pregnant women had SARS-CoV-2 infection, as described in the

flowchart on Fig. 1. Placental discs of twin pregnancies were considered independent along with their respective conceptuses.

Among cases of confirmed infection, mean patient age was 29 years, with a predominance of multiparous women ($n = 61$; 71.8%) and those with comorbid conditions ($n = 63$; 74.1%) including mainly diabetes ($n = 31$; 36.5%) and obesity ($n = 30$; 35.3%). SARS-CoV-2 infection occurred in 68.2% ($n = 58$) of cases during the third trimester. Cesarean delivery was performed in 61.2% of cases ($n = 52$) and the diagnosis was made in 43.5% ($n = 37$) of women only admitted for childbirth. None of the included cases had COVID-19 previously. Data are shown in Table 1.

Among the nineteen women with severe symptomatic SARS-CoV-2 infection, four (21.0%) were referred because of critical obstetrical care and six (31.6%) were followed at the institution's high-risk antenatal care, and nine (47.4%) were referred from primary care units.

Overall, thirteen deliveries (14.3% of the total) were by Cesarean-section because of SARS-CoV-2 infection, including 11 severe symptomatic women. Of these, ten were preterm births. Other 7 cases were

medically indicated preterm deliveries (including fetal distress, hypertensive disorders, and vasa previa). COVID-19 was significantly associated with medically indicated preterm delivery ($p < 0.0001$) (data not shown).

Two maternal deaths occurred due to respiratory complications in multiparous women with underlying comorbidities, admitted to intensive care unit and submitted to medically indicated preterm birth, respectively, at 30 and 29 GW, and 12 and 10 days after symptoms onset. One was obese and had two previous C-sections; grossly, the placenta was unremarkable, but histologically, showed chronic perivasculitis and decidual thrombi in membranes and accelerated villous maturation. The other case had prior diabetes, chronic hypertension, obesity, and hypothyroidism; and histologically, the placenta showed laminar decidual necrosis, decidual thrombi in membranes, multinucleated trophoblasts in basal plate, villous edema, and accelerated villous maturation.

The morphological characteristics of the included placentas are described in Table 2, as well as the COVID-19 negative group

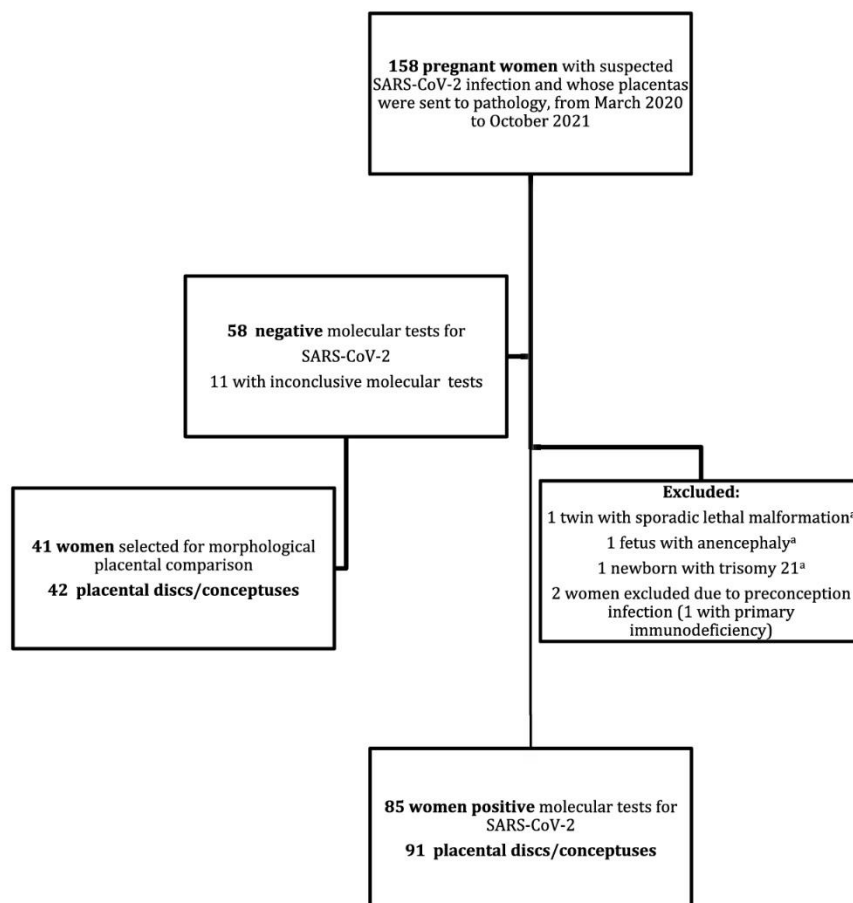


Fig. 1. Flowchart of included cases

^aCOVID-19 infection was after the malformation/syndrome diagnosis.

Table 1

Maternal characteristics and clinical/obstetric history of the included cases, comparing women that were COVID-19 positive and negative during pregnancy.

Maternal characteristics	COVID-19 positive		COVID-19 negative		p-value
	n =	%	n =	%	
	85		41		
Maternal age, mean $\pm$ SD (min-max)	29.1 $\pm$ 6.2 (15–41) years		27.1 $\pm$ 7.3 (13–41) years		
Maternal age					
<20 years	4	4.7	10	24.4	0.0086^b
20–29 years	43	50.6	14	34.1	
30–39 years	34	40.0	16	39.0	
≥ 40 years	4	4.7	1	2.4	
Parity					
Primiparous	24	28.2	18	43.9	0.0805 ^b
Comorbid conditions	63	74.1	28	68.3	0.4940 ^b
Diabetes mellitus	31	36.5	11	26.8	0.2821 ^b
Obesity	30	35.3	4	9.8	0.0025^b
Systemic arterial hypertension	21	24.7	15	36.6	0.1667 ^b
Pre-eclampsia	10	11.8	12	29.3	0.0153^b
STORCH ^c	7	8.2	2	4.9	0.7169 ^b
Asthma	6	7.1	3	7.3	1.000 ^d
Hypothyroidism	6	7.1	6	14.6	0.2025 ^b
HIV	1	1.2	0	0.0	1.000 ^d
GA at the time of infection (or suspicion), mean $\pm$ SD (min-max)	29.9 $\pm$ 8.8 (8–40) weeks		35.7 $\pm$ 4.1 (22–40) weeks		
Suspected/confirmed infection at time of delivery	37	43.5	31	75.6	0.0007^b
Trimester of suspected/confirmed infection					
3rd Trimester	58	68.2	37	90.2	0.0072^b
Disease severity					
Asymptomatic	14	16.5	0	0.0	< 0.001^a
Nonsevere Symptomatic	52	61.2	39	95.1	
Severe Symptomatic	19	22.3	2	4.9	
Vaccination	8	9.4	5	12.2	0.7558 ^b
Delivery route					
Cesarean	52	61.2	24	57.1	0.7766 ^b
Vaginal	33	38.8	17	40.5	
GA at birth, mean $\pm$ SD (min-max)	37.5 $\pm$ 2.9 (29–41) weeks		36.7 $\pm$ 3.5 (25–41) weeks		
Hypertensive complications	12	14.1	9	22.0	0.2690 ^b
Hemorrhagic complications	13	15.3	3	7.3	0.2077 ^b
Infectious complications ^e	17	20.0	4	9.8	0.1483 ^b
Maternal death	2	2.3	0	0.0	1.000 ^d
Perinatal outcomes	n =	%	n =	%	
	91		42		
Preterm	30	33.0	17	40.5	0.3997 ^b
Late preterm (34–37 weeks)	14	15.4	10	23.8	0.2402 ^b
Fetal growth restriction	9	9.9	3	7.1	0.7520 ^b
Low-weight newborn ^f	28	30.8	14	33.3	0.7674 ^b
Weight, mean $\pm$ SD (min-max)	2865.6 $\pm$ 801.03 (1267–4595)		2717.8 $\pm$ 797.0 (862–4045)		
Apgar at 5 min below 7	6	6.6	5	11.9	0.3224 ^b
Fetal death	1	1.1	0	0.0	1.000 ^d

SD: standard deviation; min: minimum value; max: maximum value; GA: gestational age; STORCH: acronym for congenital infections, including syphilis, toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus and herpes simplex; HIV: human immunodeficiency virus infection.

^a Fisher exact test.

^b chi-square.

^c Toxoplasmosis (2 cases, 1st and 3rd trimester), syphilis (2 cases), hepatitis B (2 cases, chronic and during pregnancy), chronic hepatitis C (1 case).

^d Both cases with sepsis due to pyelonephritis with respiratory failure.

^e Newborn weighing less than 2500 g.

^f Severe acute respiratory syndrome (5), viral pneumonia (5), peripartum fever (3), bacterial pneumonia (2), bacteremia, pyelonephritis, low urinary infection and endometritis (1 of each).

Table 2

Macroscopic and microscopic characteristics of the placentas, with comparison between placental findings among COVID-19 confirmed cases and a negative COVID-19 group.

Placental characteristics	COVID-19 positive		COVID-19 negative		p-value
	n =	%	n =	%	
	85		41		
Type of placental disc					
Singleton	78	91.8	40	97.6	0.273 ^a
Twin ^c	7	8.2	1	2.4	
Umbilical cord					
Acute inflammation	5	5.5	2	4.8	1.000 ^b
Thrombosis	3	3.3	3	7.1	0.380 ^b
Membranes					
Acute inflammation	13	14.3	7	16.7	0.721 ^b
Decidual thrombosis	31	34.1	10	23.8	0.234 ^b
Decidual arteriopathy	36	39.6	14	33.3	0.491 ^b
Placental disc					
Percentile of placental weight for singletons	n = 78	%	n = 40	%	
<p3	3	3.8	0	0.0	0.613 ^b
<p10	9	11.5	5	12.5	
p10–90	62	79.5	32	80.0	
>p90	4	5.1	3	7.5	
Fetal-placenta weight ratio for singletons (percentiles) ^d	n = 78	%	n = 40	%	
<p10	4	5.1	2	5.0	0.855 ^b
p10–90	62	79.5	34	85.0	
>p90	12	15.4	4	10.0	
Maternal vascular malperfusion	n = 91	%	n = 42	%	
Global/partial	41	45.0	11	26.2	0.038^b
Segmental/complete	7	7.7	3	7.1	1.000 ^b
Both	8	8.8	6	14.3	0.369 ^b
Fetal vascular malperfusion					
Low-grade	20	22.0	7	16.7	0.479 ^b
High-grade	6	6.6	2	4.8	1.000 ^b
Chorangioma	7	7.7	4	9.5	0.741 ^b
Intervillous thrombus/i	7	7.7	8	19.0	0.076 ^b
Chronic inflammatory lesions					
High-grade villitis	6	6.6	0	0.0	0.176 ^b
Low-grade villitis	22	24.2	9	21.4	0.728 ^b
Lymphocyte/plasma cell deciduitis	7	7.7	4	9.5	0.741 ^b
Placentalitis	3	3.3	0	0.0	0.551 ^b

^a Fisher exact test.

^b chi-square.

^c For the case group: three distinct women had monochorionic-diamniotic twins, considered five placental beds; and four distinct women had dichorionic-diamniotic twins, considered eight placental beds. For the COVID-19 negative group: one monochorionic-diamniotic twin, considered two placental beds.

^d Quotient between newborn weight according to placental disc: not calculated in the twin placental discs due to difficulty in measuring individual disc weights.

comparisons. Of the total cases included, 85.7% (n = 78) were singleton pregnancies. Among twin pregnancies (seven pregnancies), four were dichorionic (considered eight discs) and three were monochorionic

(considered five subjects, because one was excluded for *body stalk* malformation). Considering the challenge in evaluating abnormal placental findings in twin pregnancies, and previous studies in many acute infections [35], such as Zika, for example [36], showing that the in-utero environment is different for each twin, as, an example, the blood flow, and outcomes can be very discordant, as for neurological findings [37,38], we analyzed individual placentas in such cases (Table 2). We have included the details on cases that presented placentalitis as supplementary material (Supplementary Material 1).

There was an overall low rate of umbilical cord alterations: 11.0% with anomalous (marginal or velamentous) insertion ($n = 10$), 5.5% with fetal inflammatory response ($n = 5$) and 3.3% with nonocclusive arterial or venous vascular thrombosis ($n = 3$). There was maternal inflammatory response in the membranes in 14.3% ($n = 13$), thrombi in decidual vessels in 34.1% ($n = 31$) and decidual arteriopathy in 39.6% ($n = 36$) of cases (Fig. 3). The placental disc was hypoplastic (low weight) in 17.6% ($n = 16$) and weight was high in 4.4% ($n = 4$). Low weight placental discs were associated with some maternal comorbidity in 87.5% of cases (14/16).

Changes in placental perfusion due to maternal vessels (chronic uteroplacental hypoxia or maternal vascular malperfusion) affected the whole parenchyma (global malperfusion) in 45.0% ($n = 41$), and there was irreversible segmental hypoxia (such as infarcts) in 7.7% ($n = 7$); in 8.8% both patterns occurred ($n = 8$). Low-grade fetal circulation obstructive lesions were observed in 22.0% ($n = 20$) and high-grade lesions in 6.6% ($n = 6$) of cases (Fig. 3). Regarding the low-grade lesions, small vessels and greater ones were affected in 45% of cases each, while in 10% ($n = 2$) both kind of vessels were compromised. In the high-grade lesions, both small and greater vessels were affected in three of the cases (50%). In three placental discs (3.3%) trophoblastic necrosis occurred with extensive fibrin deposition and inflammation (Fig. 2); in seven (7.7%), lymphocyte/plasma cell deciduitis occurred, while in 22 (24.2%) there was low-grade villitis.

To further evaluate the abnormal placental findings that were associated to COVID-19 positive cases, we have proposed a comparison to a group of 41 COVID-negative women (suspected infection that tested negative on RT-qPCR, maintained until delivery). These women were younger, less obese and with more preeclampsia (Table 1). Nevertheless, the COVID-confirmed cases had, significantly, more SARS-CoV-2 severe disease and global maternal vascular malperfusion lesions (Table 2).

Comparisons between clinical presentation of COVID-19 infection and maternal, gestational, perinatal and placental characteristics based on severity of disease, evaluating severe infection, relative to

symptomatic non-severe and to asymptomatic cases, is presented in Table 3. Considering the timing of infection and childbirth, asymptomatic women and severe symptomatic women had a higher rate of infection at the time of delivery than non-severe symptomatic women [8 (53.3%) and 14 (70.0%) vs. 16 (28.6%), $p = 0.003$]. Severe symptomatic women had a higher rate of preterm births than non-severe symptomatic and asymptomatic women [12 (60.0%) vs. 14 (25.0%) and 4 (26.7%), $p = 0.014$]; a higher rate of complications [15 (75.0%) vs. 16 (28.6%) and 4 (26.7%), $p < 0.001$]; and a higher rate of infectious complications [13 (65.0%) vs. 5 (8.9%) and 1 (6.7%), $p < 0.001$]. Asymptomatic women had higher placental and newborns weights ($p = 0.049$). The time between infection and childbirth was higher in non-severe symptomatic women ($p = 0.010$). And, regarding placental morphological findings, asymptomatic women had a higher rate of chorangiosis (Fig. 3) than non-severe symptomatic and severe symptomatic women.

Analysis based on the trimester of the infection (Table 4) showed that when any gross alterations in the placental disc were grouped, a higher rate of disc alterations occurred in first plus second trimester infections compared to the third trimester, as well a higher rate of velamentous cord insertion. Furthermore, a higher rate of decidual arteriopathy was observed in first plus mid trimester infections [16 (55.2%) vs. 20 (32.3%), $p = 0.037$]. The remaining morphological variables showed no statistical significance in the comparisons made. We have combined the first with mid-trimester because of the limited number of cases with infection in the first trimester ($n = 6$ or 7.0% of mothers): one was asymptomatic and five had mild symptoms. We understand that the trophoblast interactions evolution gets to a steady state around the 24th gestational week. Therefore, 17 of 21 cases in second trimester were infected between the 12th gestational week (GW) and the end of 24th GW (80.9%): one was asymptomatic, 11 had mild symptoms and five had severe symptomatic disease. Of the four cases in the mid trimester infected from 25th GW to 28th GW, two had SARS-CoV-2 and two had mild symptoms. We have analyzed and compared the severity of disease between 1st and mid-trimester with Fisher's exact test with a p-value equal to 0.1548, not significant for more severe disease in the mid-trimester (results not shown).

Regarding perinatal outcomes, there was a predominance of male newborn infants ($n = 54$; 59.3%) and the hospitalization rate in a neonatal intensive care unit was 31.1% ($n = 28$). Preterm delivery (at less than 37 weeks of gestation) occurred in 33.0% ($n = 30$) and low birthweight in 30.8% ($n = 28$). There was one stillbirth from a clinically severe symptomatic pregnant with hypertensive disorder and diabetes, but the family refused an autopsy. Although, despite the normal fetal

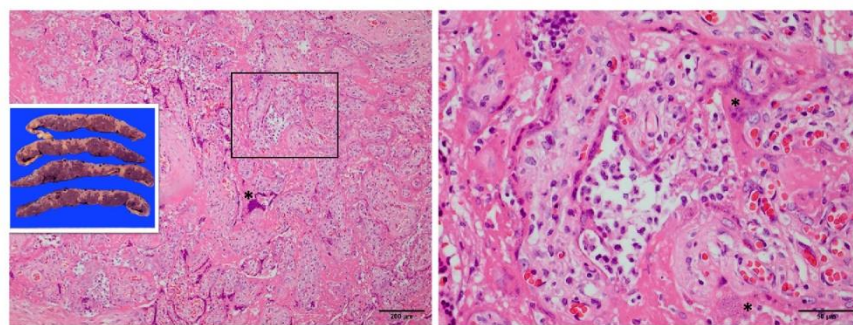


Fig. 2. (Inset) Gross macroscopic sections of a dichorionic-diamniotic twin placenta affected by excessive fibrin deposition, predominantly subchorionic, with transmurular areas, affecting at least half of disk area. (Left) At microscopy (HE, 40x), there is villi necrosis ("ghosts"), depicted by asterisks, along with excessive fibrin deposition and histiocytic intervillitis. (Right) This photo details (HE, 400x) the squared area on the left panel, showing histiocytes in the intervillous space, fibrin, and trophoblast necrosis (asterisks). This is characteristic of SARS-CoV-2 placentalitis, and both newborns were admitted to the neonatal intensive care unit, due to respiratory distress and low birthweight.

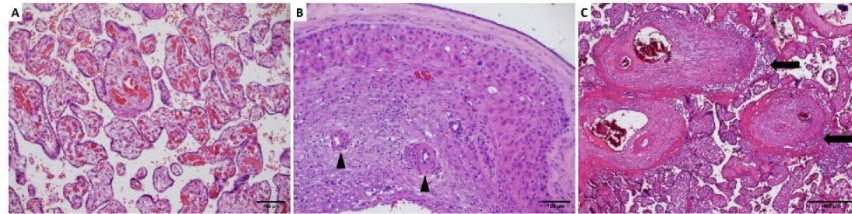


Fig. 3. A. Foci of chorionic villi with more than ten capillaries in more than ten villi, under objective lens of 10x magnification, characterizing chorangiosis (HE, 100x), in an asymptomatic diabetic patient with infection ten days before cesarean delivery at term, with a healthy baby. B. Persistence of the muscle layer in arteries of the membranous decidua (arrowheads) with mild lymphomononuclear infiltrate (HE, 100x), in a patient with no comorbidities who was non-severe symptomatic, with an infection 16 days before cesarean delivery at 31 weeks: this alteration is possibly unrelated to SARS-CoV-2 infection. C. High-grade villitis (stem villi) with intense trophoblastic destruction and fibrin deposition indicated by the arrow (HE, 40x), in a patient without comorbidities, with acute pyelonephritis and severe viral pneumonia during pregnancy in the second trimester, who gave birth by cesarean section at term, without perinatal complications.

Table 3

Comparison between clinical presentation of COVID-19 infection and maternal, gestational, perinatal and placental characteristics.

Maternal characteristics	Severe symptomatic (n = 20)	Non-severe symptomatic (n = 56)	Asymptomatic (n = 15)	p-value
Maternal age				
<20 years, n (%)	0	4 (7.1)	0	0.629 ^a
20–29 years, n (%)	9 (45.0)	28 (50.0)	10 (66.7)	
30–39 years, n (%)	10 (50.0)	22 (39.3)	4 (26.7)	
≥40 years, n (%)	1 (5.0)	2 (3.6)	1 (6.7)	
Parity				
Primiparous, n (%)	5 (25.0)	15 (26.8)	6 (40.0)	0.556 ^b
Multiparous, n (%)	15 (75.0)	41 (73.2)	9 (60.0)	
Comorbid conditions, n (%)	15 (75.0)	39 (69.6)	13 (86.7)	0.409 ^a
Diabetes mellitus, n (%)	6 (30.0)	17 (30.4)	9 (60.0)	0.088 ^b
Obesity, n (%)	9 (45.0)	18 (32.1)	5 (33.3)	0.578 ^b
Systemic arterial hypertension, n (%)	6 (30.0)	13 (23.2)	3 (20.0)	0.779 ^a
Asthma, n (%)	3 (15.0)	3 (5.4)	1 (6.7)	0.335 ^a
STORCH, n (%)	2 (10.0)	4 (7.1)	1 (6.7)	0.764 ^a
Hypothyroidism, n (%)	1 (5.0)	3 (5.4)	2 (13.3)	
HIV, n (%)	1 (5.0)	0	0	
Vaccination, n (%)	3 (15.0)	4 (7.1)	1 (6.7)	0.577 ^a
Infection at the time of childbirth, n (%)	14 (70.0)	16 (28.6)	8 (53.3)	0.003^b
Delivery route				
Cesarean, n (%)	16 (80.0)	33 (58.9)	9 (60.0)	0.230 ^b
Vaginal, n (%)	4 (20.0)	23 (41.1)	6 (40.0)	
Preterm, n (%)	12 (60.0)	14 (25.0)	4 (26.7)	0.014^b
Complications, n (%)	15 (75.0)	16 (28.6)	4 (26.7)	< 0.001^b
Hypertensive complications, n (%)	4 (20.0)	8 (14.3)	0	0.224 ^a
Hemorrhagic complications, n (%)	5 (25.0)	6 (10.7)	3 (20.0)	0.260 ^a
Infectious complications, n (%)	13 (65.0)	5 (8.9)	1 (6.7)	< 0.001^b
Maternal death, n (%)	2 (10.0)	0	0	0.072 ^a
Characteristics of the conceptus				
Fetal growth restriction, n (%)	1 (5.0)	5 (8.9)	3 (20.0)	0.366 ^a
Low-weight newborn ^c , n (%)	9 (45.0)	14 (25.0)	5 (33.3)	0.244 ^b
Apgar at 5 min, n (%)				
<7	4 (20.0)	2 (3.6)	0	0.059 ^a
7–8	3 (15.0)	4 (7.1)	1 (6.7)	
9–10	13 (65.0)	50 (89.3)	14 (93.3)	
Fetal death, n (%)	1 (5.0)	0	0	0.385 ^a
Characteristics of the placenta				
Any gross alterations of the placental disc, n (%)	7 (35.0)	21 (37.5)	8 (53.3)	0.481 ^b
Decidual arteriopathy, n (%)	9 (45.0)	22 (39.3)	5 (33.3)	0.782 ^a
Fetal inflammatory response in the cord, n (%)	3 (15.00)	1 (1.8)	1 (6.7)	0.061 ^a
Chorangiosis, n (%)	1 (5.0)	2 (3.6)	4 (26.7)	0.026^a

STORCH: acronym for congenital infections, comprising syphilis, toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus and herpes simplex; HIV: human immunodeficiency virus infection.

^a Fisher's exact test.

^b chi-square.

^c Newborn weighing less than 2500 g.

Table 4

Comparisons of sociodemographic characteristics, obstetric/clinical history, characteristics of SARS-CoV-2 infection and maternal/perinatal outcomes, comparing cases of infections occurring in the 1st and 2nd trimesters and 3rd trimester.

Maternal characteristics	1st+2nd trimesters (n = 29)	3rd trimester (n = 62)	p-value
Maternal age, n (%)			
<20 years	1 (3.4)	2 (4.8)	0.748 ^a
20–29 years	13 (44.8)	34 (54.8)	0.300 ^a
30–39 years	13 (44.8)	23 (37.1)	
≥40 years	2 (6.9)	2 (3.2)	
Parity, n (%)			
Primiparous	9 (31.0)	17 (27.4)	0.722 ^b
Multiparous	20 (69.0)	45 (72.6)	
Comorbid conditions, n (%)			
Diabetes mellitus, n (%)	21 (72.4)	46 (74.2)	0.858 ^b
Obesity, n (%)	12 (41.4)	20 (32.3)	0.396 ^b
Systemic arterial hypertension, n (%)	8 (27.6)	24 (38.7)	0.300 ^b
Asthma, n (%)	7 (24.1)	15 (24.2)	0.995 ^b
STORCH, n (%)	0	7 (11.3)	0.061 ^a
Hypothyroidism, n (%)	2 (6.9)	5 (8.1)	0.538 ^a
HIV, n (%)	2 (6.9)	4 (6.4)	
	0	1 (1.6)	
Vaccination, n (%)	3 (10.3)	5 (8.1)	0.706 ^a
Classification of severity, n (%)			
Asymptomatic	3 (10.3)	12 (19.3)	0.556 ^b
Non-severe Symptomatic	19 (65.5)	37 (59.7)	
Severe Symptomatic	7 (24.1)	13 (21.0)	
Gestational age of infection, mean ± SD (min-max), g	18.79 ± 5.92 (8.57–28.43)	34.88 ± 3.31 (29.00–40.57)	0.759 ^c
Delivery route, n (%)			
Cesarean	18 (62.1)	40 (64.5)	0.821 ^b
Vaginal	11 (37.9)	22 (35.5)	
Preterm, n (%)	7 (24.1)	23 (37.1)	0.220 ^b
Complications, n (%)	10 (34.5)	25 (40.3)	0.594 ^b
Hypertensive Complications, n (%)	6 (20.7)	6 (9.7)	0.187 ^a
Hemorrhagic Complications, n (%)	4 (13.8)	10 (16.1)	1.000 ^b
Infectious Complications, n (%)	5 (17.2)	14 (22.6)	0.559 ^b
Maternal death, n (%)	1 (3.4)	1 (1.6)	0.538 ^a
Characteristics of the conceptus			
Fetal growth restriction, n (%)	5 (17.2)	4 (6.4)	0.137 ^a
Low weight newborn ¹ , n (%)	8 (27.6)	20 (32.3)	0.653 ^b
Newborn weight, mean ± SD, g	2805.0 ± 785.24	2893.9 ± 813.08	0.526 ^c
Apgar at 5 min, n (%)			
<7	2 (6.9)	4 (6.4)	0.468 ^a
7–8	4 (13.8)	4 (6.4)	
9–10	23 (79.3)	54 (87.1)	
Fetal death, n (%)	0	1 (1.6)	1.000 ^a
Any gross alterations in placental disc, n (%)	16 (55.2)	20 (32.3)	0.037 ^b
Velamentous insertion, n (%)	5 (17.2)	1 (1.6)	0.044 ^a
Decidual arteriopathy, n (%)	16 (55.2)	20 (32.3)	0.037 ^b

SD: standard deviation; min: minimum value; max: maximum value; STORCH: acronym for congenital infections, comprising syphilis, toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus and herpes simplex; HIV: human immunodeficiency virus.

¹ Newborn weighing less than 2500 g.

^a Fisher's exact test.

^b chi-square.

^c Mann-Whitney.

weight, the placenta was hypoplastic (thus, above the 90th centile for fetal-placenta ratio), had delayed villous maturation, and infarcts, and the cord a venous non-occlusive thrombus. This case was associated with intense maternal respiratory decompensation due to viral pneumonia at 36 GW in a pregnant woman with diabetes and hypertension. Among the 90 newborn babies, all were molecularly tested at 12 h and 24/48 h after

birth, and only one tested positive for SARS-CoV-2 infection confirmed by nasal PCR test after 24 h of extrauterine life. Discharge (or transfer) without sequelae occurred in 94.4% (n = 85) of the newborns. Five of these infants (5.5%) were discharged or transferred with neurological sequelae (hyperexcitability syndrome or primary apnea).

4. Discussion

This study described hospitalized cases in a referral maternity hospital for high-risk women. The hospital managed a large proportion of severe COVID-19 cases, in pregnant women with a high rate of comorbid conditions and preterm labor. It was observed that COVID-19 infection during the first and mid trimesters was associated with increased abnormal placental morphology, including infarcts, thrombi in the fetal circulation, maturation and weight change, and a higher rate of decidual arteriopathy, in comparison to third trimester infections. However, there were no significant differences in perinatal outcomes considered. Only one neonatal case tested positive for SARS-CoV-2 by molecular test, although this occurred 24 h after birth. The mother of the baby was asymptomatic and had refused to wear a mask during breastfeeding.

SARS-CoV-2 is known to use the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor, to enter the cells. This molecule is found in the lungs, kidneys, heart and also the placenta. In the placenta, cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts express ACE2 at seven weeks of gestation. At term, there is a lower expression of this receptor. Thus, for infections that occur later in pregnancy, this might be a mechanism of protection against vertical transmission, as well as a predisposition to micro-thrombi [39]. In a control population, decidual thrombi occur in about 1.7% of the placentas [40]. In our cases, thrombi were confirmed in around one third of the placentas. Furthermore, studies during pregnancy have demonstrated an interface with preeclampsia [41,42], which is a major morbid condition during pregnancy and common among women considered in this study. However, it could be a bias from our institution being a referral center for preeclampsia, because the COVID-19 negative group also had high incidence of preeclampsia.

The incidence of pregnancy-related hypertension (24.7%) was lower than the rate of global maternal placental malperfusion (53.8%). Even in cases with low placental weight (17.6% of the placentas), only 4.4% were critical (below the third percentile). Nevertheless, other factors may influence this hypoxic alteration. Decidual arteriopathy is an example, indicating that trophoblasts interact insufficiently with decidual vessels, transforming the intervillous space into a low-pressure vascular compartment. In our study, it was present in 39.6% of the cases. In a control population, it occurs in around 20% of cases [40].

High-grade lesions in fetal circulation were observed in 6.6% of the placentas, which was greater than in a previously described control population [40]. Nevertheless, it was lower than when compared to a higher number of compiled COVID-19 cases [21], at about 14%.

Although many analyses of placental histopathology show nonspecific findings [21], in compiled studies, there was a predominance of third trimester infections with few severe cases. Severe disease used to occur in around 1% of the total number of cases. Analyzing the incidence of alterations in the study presented, it is similar to data compiled by Di Girolamo et al. [43]. Our study population included 22.0% of women with severe symptomatic COVID-19 infection. Severe abnormal placental morphological findings were described as placentalitis in three placental discs: grossly affecting more than half disk area. It should be highlighted that the three cases of placentalitis that occurred in a pair of dichorionic twins and in a monochorionic-diamniotic vascular bed were not associated with maternal or fetal deaths. Just like other intrauterine infections, such as TORCH group, it will not always lead to stillbirth, because it depends on the time, severity of villous injury, and fetal susceptibility. The COVID-19 placentalitis has been reported with a different range of fetal outcomes [9,26,27,44]. Similar to what occurs in other infections, such as with Zika virus [36], monozygotic and dizygotic twins are not always equally susceptible to infection. Therefore,

pathophysiological elements require further investigation [45].

COVID-19 vaccination in Brazil started in mid-January of 2021. In April of the same year, the campaign began for pregnant women. In eight pregnant women (8.8%) the vaccine was administered prior to infection, all with incomplete dosage. Therefore, the influence of this factor on the outcomes could not be evaluated. Nevertheless, most cases focused on COVID-19 diagnosis at the time of childbirth. Universal screening was implemented during that period at the maternity hospital, therefore cases that had third trimester infection may have been preferentially selected.

A limitation of our study is that viral identification was not investigated in the tissue, either by immunohistochemistry or molecular methods, particularly in situations of chronic inflammation. Nevertheless, it is important to consider that tissue staining for the virus may not occur even in infected women diagnosed by molecular tests [46]. An additional limitation is the possibility of higher risks of SARS-CoV-2 after the end of 24th GW, impaired by the low number of cases. Finally, we did not have genomic data on viral variant (e.g., Wuhan original lineage, Variants of Concern such as Delta, Alpha, and others). Comparison of placental morphological findings among cases that tested negative for COVID-19 was performed, but, we do understand that the best control group would have been of asymptomatic women with a negative test or cases followed previous to the pandemic, however, these were not available as part of our cohort. Nevertheless, the comparison performed added value to the findings of increased maternal vascular malperfusion lesions among COVID-confirmed cases.

According to our data, asymptomatic and severely symptomatic women were shown to have a higher infection rate at admission for childbirth: the former due to universal screening and the latter because of the need for hospital admission and therapeutic pregnancy resolution. As a result, there was a higher rate of preterm infants, and more complications and peripartum infections, corroborating previous epidemiological studies [5–7]. In contrast, asymptomatic and non-severe symptomatic women had a higher gestational age at childbirth because pregnancy resolution was less frequently required, reflecting a longer interval of time between infection and childbirth, which was higher in non-severe symptomatic women.

The weight of the placentas and newborn babies was higher in asymptomatic women. Regarding placental morphologic findings, asymptomatic pregnant women, positive for SARS-CoV-2, had a higher rate of chorangiosis, but, when this feature was compared to the COVID-19 negative group, it was not significantly different. This is characterized by a proliferation of capillaries in chorionic villi. According to Altschuler [47] criteria, when used in the evaluation, it is also associated with maternal hypoxia, although the time of exposure is not clear in the literature. This change was present in four women in a study by Shanes et al. [19]: two asymptomatic women, one within a week-long interval after infection, and another within a 34-day interval. In a French study, chorangiosis was more common in COVID-19 women during pregnancy, in contrast to placentas from studies originating in Canada and the United Kingdom [48], and it was observed in about 10% of placentas associated with this infection [21].

Chorangiosis in asymptomatic women with infection during childbirth and a greater likelihood of placental alterations in first trimester infections may reflect potential multifactorial perfusion alterations due to viral infection. It is known that SARS-CoV-2 infection may produce structural changes in the placentas of asymptomatic women without affecting maternal and fetal outcomes [49].

A study evaluating molecular-proven infection from preconception to the third trimester describes early infections (at preconception, first and mid-trimester) as a risk for lower gestational age at birth and newborn weight, with more MVM lesions, but less severe cases compared to third trimester infection, similar to our results [50]. This enhance the possibility of SARS-CoV-2 be a risk to be screened [9,50].

The most highly transmissible and/or more virulent variants of concern (VoC) for SARS-CoV-2 were the Alpha, Gamma, and Delta

variants. In pregnant women, SARS-CoV-2 wildtype virus caused less clinical severity and hospital admissions than the Alpha and Delta variants [13]. New studies have described that changes in placental malperfusion may vary according to the viral variant [28].

In summary, the evidence we present suggests the risk of placental abnormality increases in infections occurring in the first two trimesters. A thorough prenatal follow-up is recommended including fetal vitality assessment. Future studies are required to identify mechanisms involved in correlated findings.

Authors contributions

AAT collected and organized the data, analyzed the placentas and charts, wrote the article; GMN, RTS organized the data, reviewed and edited the article; JPG, AGL, GJL, CCRV, JGC, and IUM reviewed and edited the article; MLC conceived, reviewed, and edited the article; all the authors have approved the final version.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgements

We thank Dr. Robert Lawrence for editing and revising the manuscript, Professor Albina Altemani for insights about selection of placental images and text explanation on figures presented, Helymar da Costa Machado for helping with the statistical analysis and the local staff that helped in identifying cases and sending placentas for analysis. This study was supported by Fundo de Apoio ao Ensino, à Pesquisa e à Extensão (FAPEX-UNICAMP) [grant numbers 2300/20 and 2266/20], by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) [grant number 408407/2021-2 and 308378/2022-9] and FAPESP (Sao Paulo State ResearchSupport Foundation) under grant number 2021/09937-1. GMN was supported by *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior* (CAPES) [grant number 88887.600190/2021-00]. IUM was supported in part by National Institute for Health, NIHR Grant HD091218-04S1.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2023.06.015>.

References

- [1] M. Nakamura-Pereira, C. Andreucci, M. Menezes, R. Knobel, M.L.S. Takemoto, Worldwide maternal deaths due to COVID-19: a brief review, *Int. J. Gynecol. Obstet.* 151 (2020) 148–150, <https://doi.org/10.1002/ijgo.13328>.
- [2] M.L.S. Takemoto, M.O. Menezes, C.B. Andreucci, R. Knobel, L.A.R. Sousa, L. Katz, E.B. Fonseca, C.G. Magalhães, W.K. Oliveira, J. Rezende-Filho, A.S.O. Melo, M.M. R. Amorim, Maternal mortality and COVID-19, *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 35 (2022) 2355–2361, <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1786056>.
- [3] L.C. Pfister, J.G. Cecatti, R.C. Pacagnella, S.M. Haddad, M.A. Parpinelli, J. P. Souza, S.M. Quintana, F.G. Surita, M.H. Sousa, M.L. Costa, Severe maternal morbidity due to respiratory disease and impact of 2009 H1N1 influenza A pandemic in Brazil: results from a national multicenter cross-sectional study, *BMC Infect. Dis.* 16 (2016) 220, <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1525-z>.
- [4] D. Kumar, S. Verma, I.U. Mysorekar, COVID-19 and pregnancy: clinical outcomes; mechanisms, and vaccine efficacy, *Transl. Res.* 251 (2023) 84–95, <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2022.08.007>.
- [5] T.D. Metz, R.G. Clifton, B.L. Hughes, G. Sandoval, G.R. Saade, W.A. Grobman, T. A. Manuck, M. Miodovnik, A. Sowles, K. Clark, C. Gyamfi-Bannerman, H. Mendez-Figueroa, H.M. Sehdev, D.J. Rouse, A.T.N. Tita, J. Bailit, M.M. Costantine, H. N. Simhan, G.A. Macones, Disease severity and perinatal outcomes of pregnant patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), *Obstet. Gynecol.* 137 (2021) 571–580, <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004339>.
- [6] A. Khalil, E. Kalafat, C. Benlioglu, P. O'Brien, E. Morris, T. Draycott, S. Thangaratnam, K. le Doare, P. Heath, S. Ladhani, P. von Dadelszen, L.A. Magee,

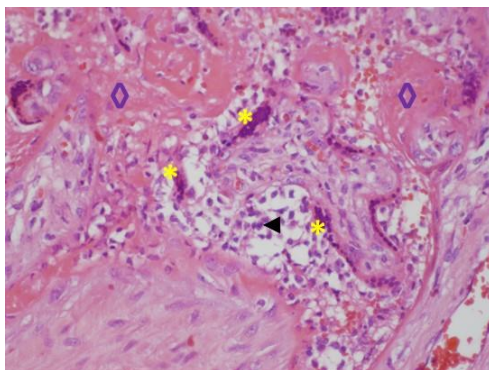
- SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes, *EclinicalMedicine* 25 (2020), 100446, <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2020.100446>.
- [7] M. Knight, K. Bunch, N. Voudens, E. Morris, N. Simpson, C. Gale, P. O'Brien, M. Quigley, P. Brocklehurst, J.J. Kurinczuk, Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study, *BMJ* (2020), m2107, <https://doi.org/10.1136/bmj.m2107>.
 - [8] J. Allotey, S. Fernandez, M. Bonet, E. Stallings, M. Yap, T. Kew, D. Zhou, D. Coomaraswamy, J. Sheikh, H. Lawson, K. Ansari, S. Attarde, M. Littmoden, A. Banjoko, K. Barry, O. Akande, D. Sambamurthy, M. van Wely, E. van Leeuwen, E. Kostova, H. Kunst, A. Khalil, S. Tiberi, V. Brizuela, N. Broutet, E. Kara, C.R. Kim, A. Thorson, R. Escuret, S. Gottlieb, V.T. Tong, S. Ellington, O.T. Oladapo, L. Mofenson, J. Zamora, S. Thangaratnam, Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis, *BMJ* (2020), m3320, <https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>.
 - [9] D.A. Schwartz, S.B. Mulkey, D.J. Roberts, SARS-CoV-2 placentalitis, stillbirth, and maternal COVID-19 vaccination: clinical-pathologic correlations, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 228 (2023) 261–269, <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.10.001>.
 - [10] S.N. Piekors, R.T. Roper, Y.M. Hwang, T. Sorensen, N.D. Price, L. Hood, J. J. Hadlock, The effect of maternal SARS-CoV-2 infection timing on birth outcomes: a retrospective multicentre cohort study, *Lancet Digit Health* 4 (2022), e95–e104, [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(21\)00250-8](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(21)00250-8).
 - [11] A. Dagelic, V. Stefanovic, J. Resic Karara, I. Kuzmic Prusac, D. Roje, I. Kosovic, S. Zekic Tomas, Does COVID-19 infection acquired in different pregnancy trimester influence placental pathology? *J. Perinat. Med.* 0 (2022) <https://doi.org/10.1515/jpm-2022-0452>.
 - [12] S. Cosma, A.R. Carosso, J. Cusato, F. Borella, M. Carosso, M. Bovetti, C. Filippini, A. D'Avolio, V. Ghisetti, G. di Perri, C. Benedetto, Coronavirus disease 2019 and first-trimester spontaneous abortion: a case-control study of 225 pregnant patients, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 224 (2021), 391.e1–391.e7, <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.005>.
 - [13] N. Voudens, R. Ramakrishnan, K. Bunch, E. Morris, N.A.B. Simpson, C. Gale, P. O'Brien, M. Quigley, P. Brocklehurst, J.J. Kurinczuk, M. Knight, Severity of maternal infection and perinatal outcomes during periods of SARS-CoV-2 wildtype, alpha, and delta variant dominance in the UK: prospective cohort study, *BMJ Medicine* 1 (2022), e000053, <https://doi.org/10.1136/bmjmed-2021-000053>.
 - [14] J. Villar, S. Ariff, R.B. Gunier, R. Thiruvengadam, S. Rauch, A. Kholin, P. Roggero, F. Prefumo, M.S. do Vale, J.A. Cardona-Perez, N. Maiz, I. Cetin, V. Savasi, P. Deruelle, S.R. Easter, J. Sitchit, C.P. Soto Conti, E. Ernawati, M. Mhatre, J. S. Teji, B. Liu, C. Capelli, M. Oberto, L. Salazar, M.G. Gravett, P.I. Cavarotto, V. B. Nachinab, H. Galadanci, D. Oros, A.I. Ayede, L. Sentilhes, B. Bako, M. Savorani, H. Cena, P.K. Garcia-May, S. Etuk, R. Casale, S. Abd-Elsalam, S. Ikenoue, M. B. Aminu, C. Vecchiarelli, E.A. Duro, M.A. Usman, Y. John-Akinola, R. Nieto, E. Ferrazzi, Z.A. Bhutta, A. Langer, S.H. Kennedy, A.T. Papageorgiou, Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: the INTERCOVID multinational cohort study, *JAMA Pediatr.* 175 (2021) 817–826, <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.1050>.
 - [15] S. Chen, B. Huang, D.J. Luo, X. Li, F. Yang, Y. Zhao, X. Nie, B.X. Huang, [Pregnancy with new coronavirus infection: clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases], *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 49 (2020) 418–423, <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200225-00138>.
 - [16] R.N. Baergen, D.S. Heller, Placental Pathology in Covid-19 positive mothers: preliminary findings, *Pediatr. Dev. Pathol.* 23 (2020) 177–180, <https://doi.org/10.1177/1093526620925669>.
 - [17] M.C. Sharps, D.J.L. Hayes, S. Lee, Z. Zou, C.A. Brady, Y. Almoghrabi, A. Kerby, K. K. Tambar, 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>.
 - [18] M. He, P. Skaria, K. Kreutz, L. Chen, L.S. Hagemann, E.B. Carter, I.U. Mysorekar, D. M. Nelson, J. Pfeifer, L.P. Dehner, Histopathology of third trimester placenta from SARS-CoV-2-positive women, *Fetal Pediatr. Pathol.* 41 (2022) 403–412, <https://doi.org/10.1080/15513815.2020.1828517>.
 - [19] E.D. Shanes, L.B. Mithal, S. Otero, H.A. Azad, E.S. Miller, J.A. Goldstein, Placental pathology in COVID-19, *Am. J. Clin. Pathol.* 154 (2020) 23–32, <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa089>.
 - [20] L. Bertero, F. Borella, G. Botta, A. Carosso, S. Cosma, M. Bovetti, M. Carosso, G. Abbona, G. Collemi, M. Papotti, P. Cassoni, C. Benedetto, Placenta histopathology in SARS-CoV-2 infection: analysis of a consecutive series and comparison with control cohorts, *Virchows Arch.* 479 (2021) 715–728, <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03097-3>.
 - [21] J.-T. Suhren, A. Meinardus, K. Hussein, N. Schaumann, Meta-analysis on COVID-19-pregnancy-related placental pathologies shows no specific pattern, *Placenta* 117 (2022) 72–77, <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.10.010>.
 - [22] M.C. Smithgall, X. Liu-Jarin, D. Hamele-Bena, A. Cimic, M. Mourad, L. Debelenko, X. Chen, Third-trimester placentas of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-positive women: histomorphology, including viral immunohistochemistry and *in-situ* hybridization, *Histopathology* 77 (2020) 994–999, <https://doi.org/10.1111/his.14215>.
 - [23] F. Facchetti, M. Bugatti, E. Drea, C. Tripodo, E. Sartori, V. Cancila, M. Papaccio, R. Castellani, S. Casola, M.B. Boniotti, P. Gavdini, A. Lavazza, SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of Placenta, *EBioMedicine* 59 (2020), 102951, <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102951>.
 - [24] G.N. Algarroba, P. Rekawek, S.A. Vahanian, P. Khullar, T. Palasia, M.R. Peltier, M. R. Chavez, A.M. Vintzileos, Visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 223 (2020) 275–278, <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.023>.
 - [25] D.A. Schwartz, E. Avvad-Portari, P. Babal, M. Baldeewijns, M. Blomberg, A. Bouachba, J. Camacho, S. Collardeau-Frachon, A. Colson, I. Dehaene, J. C. Ferreres, B. Fitzgerald, M. Garrido-Pontou, H. Gergis, B. Hargital, A. C. Helguera-Repetto, S. Holmström, C.L. Iries, Å. Leijonhufvud, S. Libbrecht, T. Marton, N. McEntagart, J.T. Molina, R. Morotti, A. Nadal, A. Navarro, M. Nelander, A. Oviedo, A.R.O. Otani, N. Papadogiannakis, A.C. Petersen, D. J. Roberts, A.G. Saad, A. Sand, S. Schoenmakers, J.K. Sehn, P.R. Simpson, K. Thomas, M.Y. Valdespino-Vázquez, L.E. van der Meeren, J. van Dorpe, R. M. Verdijk, J.C. Watkins, M. Zaigham, Placental tissue destruction and insufficiency from COVID-19 causes stillbirth and neonatal death from hypoxic-ischemic injury, *Arch. Pathol. Lab Med.* 146 (2022) 660–676, <https://doi.org/10.5858/arpa.2022-0029-SA>.
 - [26] L. Linehan, K. O'Donoghue, S. Dineen, J. White, J.R. Higgins, B. Fitzgerald, SARS-CoV-2 placentalitis: an uncommon complication of maternal COVID-19, *Placenta* 104 (2021) 261–266, <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.01.012>.
 - [27] L.L. Shook, S. Brigida, J. Regan, J.P. Flynn, A. Mohammadi, B. Etemad, M.R. Siegel, M.A. Clapp, J.Z. Li, D.J. Roberts, A.G. Edlow, SARS-CoV-2 placentalitis associated with B.1.617.2 (Delta) variant and fetal distress or demise, *J. Infect. Dis.* 225 (2022) 754–758, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac008>.
 - [28] E.D. Shanes, E.S. Miller, S. Otero, R. Ebbott, R. Aggarwal, A.S. Willnow, E.A. Ozer, L.B. Mithal, J.A. Goldstein, Placental pathology after SARS-CoV-2 infection in the pre-variant of concern, alpha/Gamma, delta, or omicron eras, *Int. J. Surg. Pathol.* (2022), 106689692211025, <https://doi.org/10.1177/10668969221102534>.
 - [29] M.L. Costa, R.T. Souza, R.C. Pacagnella, S.F. Bento, C.C. Ribeiro-do-Valle, A.G. Luz, G.J. Lajos, S.B. Mazun, L. Bahamondes, F.G. Surita, G.M. Nobrega, T.B. Griggio, C. M. Charles, M.J. Miele, R.P. Tedesco, K.G. Fernandes, S. Martins-Costa, F.J. Peret, F.E. Feitosa, R. Mattar, E. Traina, E. v Cunha Filho, J. Vettorazzi, S.M. Haddad, C. B. Andreucci, J.P. Guida, M.D. Correa Junior, M.A.B. Dias, L.G. Oliveira, E.F. Melo Junior, C.A. Menezes, M.G. Luz, J.G. Cecatti, Brazilian network of COVID-19 during pregnancy (REBRACO): a multicentre study protocol, *BMJ Open* 11 (2021), e051284, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051284>.
 - [30] National Institutes of Health, COVID-19 Treatment Guidelines Panel, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines, <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>, (n.d.).
 - [31] R.T. Souza, J.G. Cecatti, R.C. Pacagnella, C.C. Ribeiro-do-Valle, A.G. Luz, G. J. Lajos, G.M. Nobrega, T.B. Griggio, C.M. Charles, S.F. Bento, C. Silveira, F. G. Surita, M.J. Miele, R.P. Tedesco, K.G. Fernandes, S.H.A. Martins-Costa, F.J. A. Peret, F.E. Feitosa, R. Mattar, E. Traina, E.V. Cunha Filho, M.A. Costa, J. M. Haddad, C.B. Andreucci, J.P. Guida, M.D. Correa Junior, M.A.B. Dias, L. De Oliveira, E.F. Melo Junior, M.G.Q. Luz, M.L. Costa, R.T. Souza, M.L. Costa, J. G. Cecatti, R.C. Pacagnella, C.C. Ribeiro-do-Valle, A.G. Luz, G.J. Lajos, G. M. Nobrega, T.B. Griggio, C.M. Charles, S.F. Bento, C. Silveira, F.G. Surita, M. J. Miele, S. Metelus, L. Castro, S. Pabon, A.D. Silva, P.S.R. Junior, T.G. Sardinha, R. R. Japenga, E.R.F. Urquiza, M.R. Machado, M.M. Simões, L.M. Solda, J.V. Freitas-Jesus, R.E. Soeiro, R.P. Tedesco, K.G. Fernandes, P.B. Peres, C.L. Arbeli, R. M. Quevedo, C.F. Yamashita, J.D. Corradin, I. Bergamini, S.H.A. Martins-Costa, J. G.L. Ramos, M.L.R. Oppermann, L.S. Quadro, L. Marins, É.V. Paniz, T.V. Xavier, F. J.A. Peret, M.H.L. Almeida, B.F.V. Moura, L.R. França, H. Vieira, R.B. Aquino, A. C. Costa, F.E. Feitosa, D. Pinheiro, D. Cordeiro, P.L. Miná, C. Dornellas, R. Mattar, E. Traina, S. Yazaki-Sun, P. Mota, A.C. Soares, E. V Cunha Filho, J. Vettorazzi, E. Machado, A. Bergmann, G.R. Santos, S.M. Haddad, A. Tosetto, S. Savazoni, C. B. Andreucci, B.E. Parreira, J.P. Guida, M.D. Correa Junior, C. Leal, R. Amama, M. A.B. Dias, M. Nakamura-Pereira, B.O. Guerra, G. Gorga, L. De Oliveira, K.F. A. Oliveira, M.E.V. Makyama, E.F. Melo Junior, D.F. Leite, I. Monteiro, M.G.Q. Luz, L.R. Pereira, C.A. Salustiano, V.B. Pontes, R.A. Silva Franco, J.P. Bilbilio, G.P. Brito, H.P.C. Pinto, D.L. Oliveira, A.A. Guerra, A.O. Moura, N. Pantoja, F. David, A. Silva, The COVID-19 pandemic in Brazilian pregnant and postpartum women: results from the REBRACO prospective cohort study, *Sci. Rep.* 12 (2022), 11758, <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15647-z>.
 - [32] S.J. Gordijn, I.M. Beune, B. Thilaganathan, A. Papageorgiou, A.A. Baschat, P. N. Baker, R.M. Silver, K. Wynia, W. Ganzevoort, Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 48 (2016) 333–339, <https://doi.org/10.1002/uog.15884>.
 - [33] T. Boyd, D. Gang, G. Lis, J. McCall, A. Juozokas, S. Pflueger, Normative values for placental weights (N=15,419): baystate medical center 1995-97, in: F.T. Kraus, R. W. Redline, D.J. Gersell, D.M. Nelson, J.M. Dicke (Eds.), *Placental Pathology: Atlas of Nontumor Pathology*, The American Registry of Pathology, Washington, DC, 2004, pp. 312–316.
 - [34] T.Y. Khong, E.E. Mooney, I. Ariel, N.C.M. Balmus, T.K. Boyd, M.-A. Brundler, H. Derriotti, 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, *Arch. Pathol. Lab Med.* 140 (2016) 698–713, <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0225-CC>.
 - [35] A.V.S. Hill, Evolution, revolution and heresy in the genetics of infectious disease susceptibility, *Phil. Trans. Biol. Sci.* 367 (2012) 840–849, <https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0275>.
 - [36] N.C. Sobhani, E. Avvad-Portari, A.C.M. Nascimento, H.N. Machado, D.S.S. Lobato, J.P. Pereira, M.S. Esquivel, Z.C. Vasconcelos, A.A. Zin, I. Tsui, K. Adachi, E.

- B. Brickley, S.J. Fisher, K. Nielsen-Saines, P. Brasil, M.E. Moreira, S.L. Gaw, Discordant Zika Virus findings in twin pregnancies complicated by antenatal Zika Virus exposure: a prospective cohort, *J. Infect. Dis.* 221 (2020) 1838–1845, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz629>.
- [37] P.O.D. Pharoah, Neurological outcome in twins, *Semin. Neonatol.* 7 (2002) 223–230, <https://doi.org/10.1053/siny.2002.0109>.
- [38] R.W. Redline, Disorders of placental circulation and the fetal brain, *Clin. Perinatol.* 36 (2009) 549–559, <https://doi.org/10.1016/j.clp.2009.06.003>.
- [39] 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>.
- [40] R. Romero, Y.M. Kim, P. Pacora, C.J. Kim, N. Benshalom-Tirosh, S. Jaiman, G. Bhatti, J.-S. Kim, F. Qureshi, S.M. Jacques, E.J. Jung, L. Yeo, B. Panaitescu, E. Maymon, S.S. Hassan, C.-D. Hsu, O. Erez, The frequency and type of placental histologic lesions in term pregnancies with normal outcome, *J. Perinat. Med.* 46 (2018) 613–630, <https://doi.org/10.1515/jpm-2018-0055>.
- [41] G. Tossetta, S. Fantone, N. delli Muti, G. Balercia, A. Ciavattini, S.R. Giannubilo, D. Marzoni, Preeclampsia and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a systematic review, *J. Hypertens.* 40 (2022) 1629–1638, <https://doi.org/10.1097/HJH.00000000000003213>.
- [42] S. Verma, C.S. Joshi, R.B. Silverstein, M. He, E.B. Carter, L.U. Mysorekar, SARS-CoV-2 colonization of maternal and fetal cells of the human placenta promotes alteration of local renin-angiotensin system, *Méd.* 2 (2021) 575–590.e5, <https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.04.009>.
- [43] R. di Girolamo, A. Khalil, S. Alameddine, E. D'Angelo, C. Galliani, B. Matarrelli, D. Buca, M. Liberati, G. Rizzo, F. D'Antonio, Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis, *Am J Obstet Gynecol MFM* 3 (2021), 100468, <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100468>.
- [44] J.C. Watkins, V.F. Torous, D.J. Roberts, Defining severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) placentitis, *Arch. Pathol. Lab Med.* 145 (2021) 1341–1349, <https://doi.org/10.5858/arpa.2021-0246-SA>.
- [45] K. Moriarty, M. Yu, N. Hussain, K. Zgutka, M.M. Sanders, M. Harigopal, J. Wang, X. Wang, P. Hui, C. Liu, D. Sink, A. Shields, COVID-19 & differential effects in twins: insights from Placenta Pathology, *Placenta* 124 (2022) 62–66, <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.05.014>.
- [46] D. Levitan, V. London, R.A. McLaren, J.D. Mann, K. Cheng, M. Silver, K.S. Balhotra, S. McCalla, K. Loukeris, Histologic and immunohistochemical evaluation of 65 placentas from women with polymerase chain reaction-proven severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection, *Arch. Pathol. Lab Med.* 145 (2021) 648–656, <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0793-SA>.
- [47] G. Altshuler, Chorangioidosis. An important placental sign of neonatal morbidity and mortality, *Arch. Pathol. Lab Med.* 108 (1984) 71–74.
- [48] M.-E. Brien, D. Bouron-Dal Soglio, S. Dal Soglio, C. Couture, I. Boucoiran, Y. Nasr, K. Widdows, M.C. Sharps, D. el Demellawy, A. EP Heazell, D. Menzies, S. Girard, Pandemic stress and SARS-CoV-2 infection are associated with pathological changes at the maternal-fetal interface, *Placenta* 115 (2021) 37–44, <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.09.007>.
- [49] N. Jaiswal, M. Puri, K. Agarwal, S. Singh, R. Yadav, N. Tiwary, P. Tayal, B. Vats, COVID-19 as an independent risk factor for subclinical placental dysfunction, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 259 (2021) 7–11, <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.01.049>.
- [50] P.V. Hernandez, L. Chen, R. Zhang, R. Jackups, D.M. Nelson, M. He, The effects of preconception and early gestation SARS-CoV-2 infection on pregnancy outcomes and placental pathology, *Ann. Diagn. Pathol.* 62 (2023), 152076, <https://doi.org/10.1016/j.amdiagpath.2022.152076>.

4.2. Material suplementar

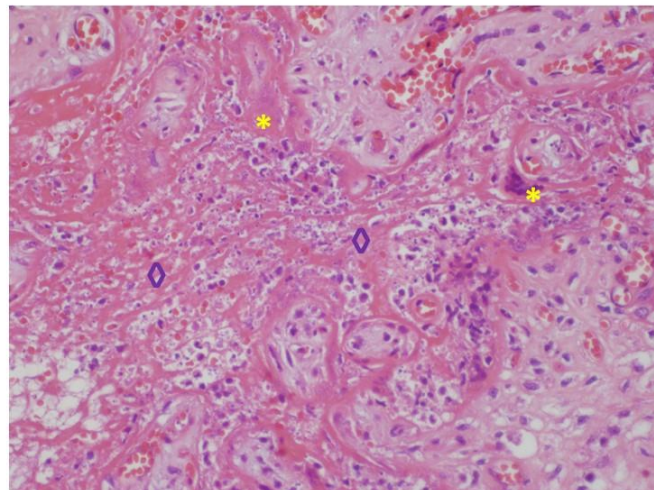
COVID-19 placentitis affecting DiDi twins

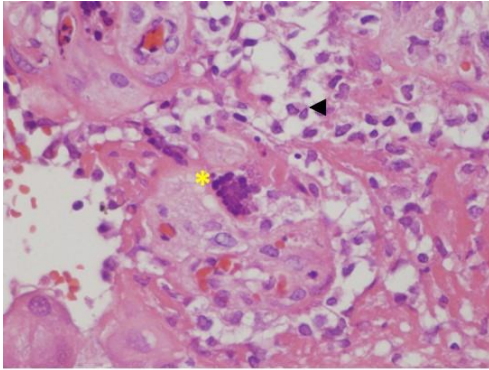
Twins were born from an unvaccinated primigravida, 25 years old, obese (BMI 46 kg/m²) and asthmatic, with mild respiratory failure and positive molecular test for SARS-CoV-2 eleven days before delivery, in need of progressive O₂ supplementation, without intubation. Cesarean delivery was performed at 34 weeks and 2 days. Two female newborns, Apgar scores 8/9, weighing 1670g and 1560 g. The patient evolved well in the ward, without respiratory discomfort postpartum. Pathological assessment confirmed chorionicity, weighed 280 g for disc A (between p5 and p10), depicted in the upper figure and 195 g for disc B (below p3), in the lower figure. The fetal-placental weight ratio was 6.0 (between the 25th and 50th percentiles) and 8.0 (above p90), respectively. Membranes with hemosiderin-laden macrophages and decidual arteriopathy. Grossly, both disks showed plaques of white material, with coarse granulations, occupying more than 30% of the total cut surface. Microscopically, accelerated villous maturation and intense deposit of fibrinoid material between the chorionic villi were observed in both discs, with trophoblast necrosis and an inflammatory infiltrate consisting of histiocytes, neutrophils and rare lymphocytes in the intervillous space and in the villi stroma (patchy chronic high-grade villitis). Both were discharged from the NICU after nine days, with two negative PCR tests for SARS-CoV-2 each up to 48h after birth.



Left. HE, 200x. DiDi twin A. Massive perivillous fibrin deposition (purple losange), histiocytic intervillitis (arrowhead) and syncytiotrophoblasts necrosis (yellow asterisk).

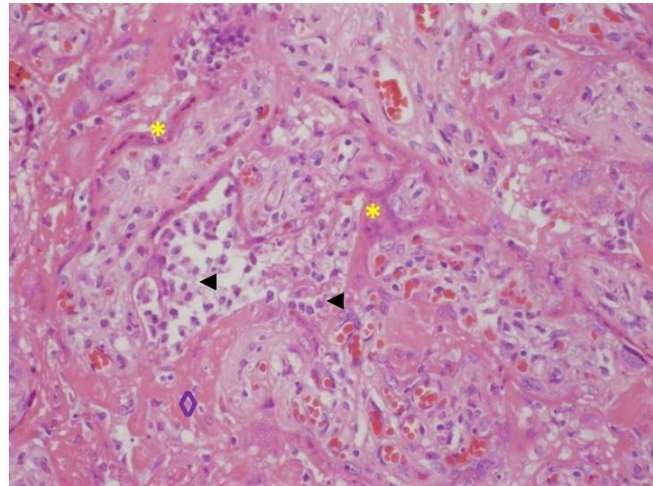
Right. HE, 200x. DiDi twin A. Syncytiotrophoblasts necrosis (yellow asterisk), recent (nuclei visible, right one) to remote ("ghost" nuclei, left), with overt cellular debris ("purpuric dust") over massive perivillous fibrin deposition (purple losange).





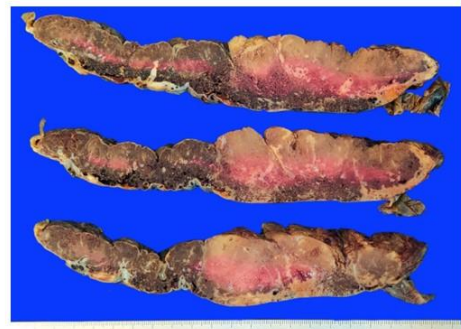
Left. HE, 400x. DiDi twin B. Massive perivillous fibrin deposition (purple losange), histiocytic intervillitis (arrowhead) and recent syncytiotrophoblasts necrosis (yellow asterisk).

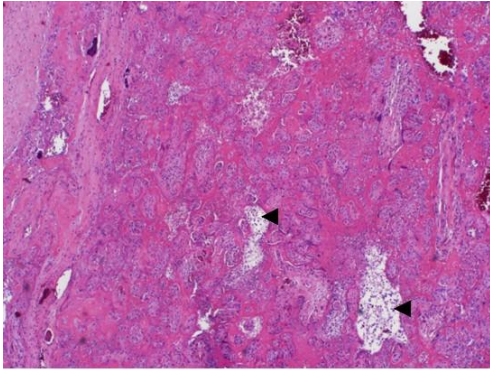
Right. HE, 200x. DiDi twin B. Remote syncytiotrophoblasts necrosis (yellow asterisk), depicted by "ghost" nuclei, histiocyte infiltration (arrowhead) over massive perivillous fibrin deposition (purple losange).



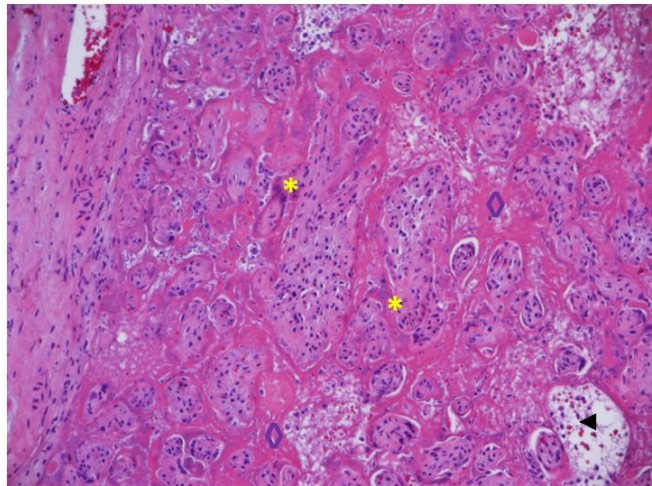
COVID-19 placentitis affecting one of a MonoDi twins

The third case of placentitis was from an unvaccinated 23 years old multiparous women, with two previous cesarean sections, and a monochorionic-diamniotic twin pregnancy, with type 2 selective fetal growth restriction and stage 1 anemia-polycythemia sequence, with ruptured membranes at 33 weeks and 2 days, no respiratory symptoms, with documented COVID-19 infection 16 days prior. Cesarean-section was performed on the following day, with two male newborns, weighing 1390 g and 2030 g, Apgar scores 8/9. The patient presented postpartum hemorrhage, treated with oxytocin and methylergonovine. Pathological assessment confirmed chorionicity, weighing 615 g (between the 25th and 50th percentiles). The smaller twin umbilical cord had marginal insertion. Grossly, the smallest vascular bed (on the right in the figure) showed a greater thickness (3.9 cm), edema, more firm consistency and plaques of white material, with coarse granulations, occupying more than 70% of the total cut surface of this bed; the big vascular bed was 2.5 cm thick and habitual consistency and color (depicted at left side of the figure). At microscopy, the left sided vascular bed showed chronic villitis, and accelerated villous maturation and multinucleated trophoblasts in the basal plate were observed in both discs. In the smallest vascular bed (restricted fetus), intense deposit of fibrinoid material between the chorionic villi were observed in both discs, with trophoblast necrosis and an inflammatory infiltrate consisting of histiocytes and rare lymphocytes in the intervillous space, associated with numerous avascular villi. Both were discharged after 15 days, with adequate weight gain, with three negative PCR tests for SARS-CoV-2 each.

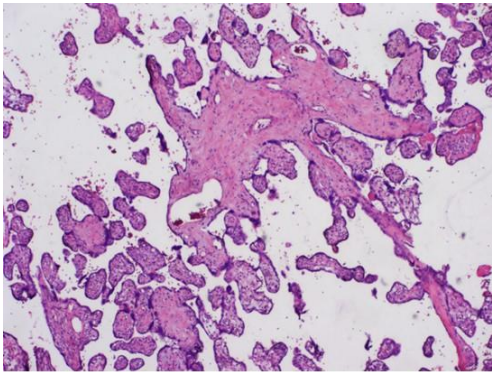




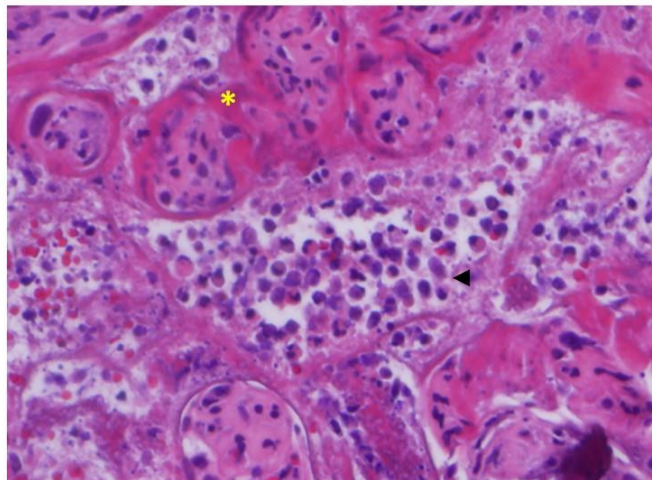
Left. HE, 40x. MonoDi twin B, fetal growth restricted. Massive perivillous fibrin deposition with foci of histiocytic intervillitis (arrowheads) trophoblasts necrosis.



Right. HE, 200x (from the central region of the left figure). MonoDi twin B, fetal growth restricted. Remote and recent syncytiotrophoblasts necrosis (yellow asterisk), histiocyte infiltration (arrowhead) over massive perivillous fibrin deposition (purple losange)



Left. HE, 100x. MonoDi twin B, fetal growth restricted. Focus of avascular villi.



Right. HE, 400x. MonoDi twin B, fetal growth restricted. Remote trophoblasts necrosis (yellow asterisk), histiocyte infiltration (arrowhead) over cellular debris

5. DISCUSSÃO

Esta dissertação de Mestrado aprofunda e sistematiza o conhecimento de morfofisiologia placentária e suas lesões que eu tenho adquirido com entusiasmo e cotidianamente desde 2016. Nesse período, deparei-me com uma mudança de nomenclatura que, se não trouxe lesões novas, retirou de cena entidades patológicas dúbias ou mal organizadas, que, em muito, impediam uma padronização de achados mundialmente ou uma didática fluida ou pelo menos com menos entes sobreponíveis, como em lesões obstrutivas na circulação fetal.

A introdução dessa dissertação tenta facilitar essa transição, trazendo aspectos classicamente estabelecidos, como a macroscopia, junto com elementos pouco detalháveis clinicamente como o desenvolvimento embrionário e placentário muito precoces.

O artigo publicado só foi possível devido aos esforços da REBRACO (estudo multicêntrico nacional para estudo de COVID-19 em gestantes e puérperas) e implementação dos protocolos da Força Tarefa de COVID-19 da Unicamp, viabilizando a triagem universal de todas as internações no CAISM-UNICAMP, incluindo as gestantes, com realização de testes moleculares (RT-PCR) na admissão hospitalar (desde junho de 2020)

Conseguiu-se um acompanhamento rigoroso das gestantes suspeitas e comprovadamente infectadas. Para a análise placentária, utilizamos apenas os dados do centro coordenador do estudo REBRACO, mesmo assim, obteve-se um número significativo de casos, sendo importante ressaltar a alta frequência de comorbidades e complicações clínicas, como consequência da análise em uma maternidade de referência para alto risco. Dessa forma, a presença de três casos de placentite associada ao COVID-19, demonstra incidência superior à habitualmente relatada na literatura. Os casos de placentite apresentados, felizmente, não levaram ao óbito intrauterino, conforme fora relatado na literatura na maior série de casos multinacional publicada (22). A explicação possível é de que as lesões placentárias causadas pelo COVID-19 podem, de certa forma, aparecerem num espectro de gravidade que não necessariamente leve ao óbito fetal, da mesma forma que para outros acometimentos patológicos da saúde humana. Em recorte considerando as doenças congênitas ou outras condições vasculares da placenta, essa é uma novidade, pois o óbito fetal demanda, por vezes, uma associação de fatores para ocorrer, podendo-se, portanto, ter lesões extensas que não afetem o feto de forma letal. No entanto, lesões não fatais, porém consideradas de alto grau, podem provocar acometimentos que prejudicam o desenvolvimento neurológico do lactente, pelo menos até os dois anos de

idade, ainda que muito se estude a respeito da influência desses efeitos intrauterinos até os dois anos de idade na saúde do indivíduo adulto, a chamada “programação fetal” (29).

A vacinação trouxe uma melhora importante da frequência desses casos, não tendo sido relatados esses efeitos nocivos em conceptos de pacientes (30). Embora isso alente o risco, tem-se tido baixa cobertura vacinal no Brasil nos últimos anos (31), servindo como um alerta de que essa doença pode manter-se endêmica e produzir casos fatais, maternos e fetais (32–35).

Acredito ser relevante pontuar que eu participei de todas as etapas do desenvolvimento deste estudo, além de ser o médico assistente responsável pelos laudos de anátomo-patológico das placentas da instituição considerada. Dessa forma, este trabalho trouxe-me amadurecimento e compreensão de outras doenças já estabelecidas dentre as infecções congênicas ou do ciclo gravídico-puerperal, mesmo para compreender o que já tinha sido feito em outras condições semelhantes.

Embora não tenha se utilizado de recursos tecnológicos avançados, por este trabalho, certamente, ser com uma doença nova e crítica, traz informações relevantes que podem ser reproduzidas em infraestrutura diagnóstica atual disponível pelo Brasil, um país de média renda com desigualdades de acesso às tecnologias em saúde.

Como perspectiva futura, irei manter a minha trajetória de formação acadêmica, buscando o Doutorado. Ao longo dos últimos anos, percebi o quanto gosto de ensinar, tanto pela satisfação de explicar ao aprendiz e vê-lo questionar, a pedra angular do desenvolvimento pessoal e profissional, quanto por poder estimular o professor com as novas informações. A pesquisa tem ampliado estas possibilidades de troca e aprendizado.

6. CONCLUSÃO

- Alterações morfológicas placentárias pela infecção pelo SARS-CoV-2 são inespecíficas, distribuindo-se, com aumento em relação à frequência habitual delas, entre os quatro grupos principais de lesões: hipóxicas maternas e fetais e inflamações aguda e crônica.
- Alterações morfológicas placentárias pelo SARS-CoV-2 podem ocorrer a qualquer momento durante a gestação.
- Alterações morfológicas placentárias pelo SARS-CoV-2 são mais comuns em infecções precoces e lesões extensas são raras.
- Lesões extensas, como a placentite associada ao COVID-19 e malperfusão placentária global pela circulação materna, são mais comuns em mulheres com comorbidades.

7. REFERÊNCIAS

1. Antolini-Tavares A, da Costa CFP, Pereira LAV, Costa ML. Desenvolvimento placentário e anormalidades da placenta, do cordão e das membranas. In: Netto AA, Marba STM, Milanez HMBPM, editors. *Perinatologia Moderna - Visão Integrativa e Sistêmica: Obstetrícia*. Atheneu; 2022. p. 101–10.
2. Nakamura- Pereira M, Andreucci C, Menezes M, Knobel R, Takemoto MLS. Worldwide maternal deaths due to COVID- 19: A brief review. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2020 Oct 9;151(1):148–50.
3. Takemoto MLS, Menezes MO, Andreucci CB, Knobel R, Sousa LAR, Katz L, et al. Maternal mortality and COVID-19. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2022 Jun 18;35(12):2355–61.
4. Pfitscher LC, Cecatti JG, Pacagnella RC, Haddad SM, Parpinelli MA, Souza JP, et al. Severe maternal morbidity due to respiratory disease and impact of 2009 H1N1 influenza A pandemic in Brazil: results from a national multicenter cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2016 Dec 21;16(1):220.
5. 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). *Obstetrics & Gynecology*. 2021 Apr;137(4):571–80.
6. Khalil A, Kalafat E, Benlioglu C, O'Brien P, Morris E, Draycott T, et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy: A systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes. *EClinicalMedicine*. 2020 Aug;25:100446.
7. 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. *BMJ*. 2020 Jun 8;m2107.
8. Allotey J, Fernandez S, Bonet M, Stallings E, Yap M, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020 Sep 1;m3320.
9. Cosma S, Carosso AR, Cusato J, Borella F, Carosso M, Bovetti M, et al. Coronavirus disease 2019 and first-trimester spontaneous abortion: a case-control study of 225 pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Apr;224(4):391.e1-391.e7.
10. la Cour Freiesleben N, Egerup P, Hviid KVR, Severinsen ER, Kolte AM, Westergaard D, et al. SARS-CoV-2 in first trimester pregnancy: a cohort study. *Human Reproduction*. 2020 Dec 27;36(1):40–7.

11. Piekos SN, Roper RT, Hwang YM, Sorensen T, Price ND, Hood L, et al. The effect of maternal SARS-CoV-2 infection timing on birth outcomes: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Digit Health*. 2022 Feb;4(2):e95–104.
12. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: The INTERCOVID multinational cohort study. *JAMA Pediatr*. 2021 Aug 1;175(8):817–26.
13. Chen S, Huang B, Luo DJ, Li X, Yang F, Zhao Y, et al. [Pregnancy with new coronavirus infection: clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020 May 8;49(5):418–23.
14. Baergen RN, Heller DS. Placental Pathology in Covid-19 positive mothers: preliminary findings. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2020 Jun 12;23(3):177–80.
15. Sharps MC, Hayes DJL, Lee S, Zou Z, Brady CA, Almoghrabi Y, et al. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Placenta*. 2020 Nov;101:13–29.
16. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental Pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol*. 2020 Jun 8;154(1):23–32.
17. Bertero L, Borella F, Botta G, Carosso A, Cosma S, Bovetti M, et al. Placenta histopathology in SARS-CoV-2 infection: analysis of a consecutive series and comparison with control cohorts. *Virchows Archiv*. 2021 Oct 1;479(4):715–28.
18. Smithgall MC, Liu- Jarin X, Hamele- Bena D, Cimić A, Mourad M, Debelenko L, et al. Third- trimester placentas of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS- CoV- 2)- positive women: histomorphology, including viral immunohistochemistry and *in-situ* hybridization. *Histopathology*. 2020 Dec 26;77(6):994–9.
19. Facchetti F, Bugatti M, Drera E, Tripodo C, Sartori E, Cancila V, et al. SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of Placenta. *EBioMedicine*. 2020 Sep;59:102951.
20. Algarroba GN, Rekawek P, Vahanian SA, Khullar P, Palaia T, Peltier MR, et al. Visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Aug;223(2):275–8.

21. Vousden N, Ramakrishnan R, Bunch K, Morris E, Simpson NAB, Gale C, et al. Severity of maternal infection and perinatal outcomes during periods of SARS-CoV-2 wildtype, alpha, and delta variant dominance in the UK: prospective cohort study. *BMJ Medicine*. 2022 Feb;1(1):e000053.
22. Schwartz DA, Avvad-Portari E, Babál P, Baldewijns M, Blomberg M, Bouachba A, et al. Placental tissue destruction and insufficiency from COVID-19 causes stillbirth and neonatal death from hypoxic-ischemic injury. *Arch Pathol Lab Med*. 2022 Jun 1;146(6):660–76.
23. Linehan L, O'Donoghue K, Dineen S, White J, Higgins JR, Fitzgerald B. SARS-CoV-2 placentitis: An uncommon complication of maternal COVID-19. *Placenta*. 2021 Jan;104:261–6.
24. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines.
25. Souza RT, Cecatti JG, Pacagnella RC, Ribeiro-Do-Valle CC, Luz AG, Lajos GJ, et al. The COVID-19 pandemic in Brazilian pregnant and postpartum women: results from the REBRACO prospective cohort study. *Sci Rep*. 2022 Jul 11;12(1):11758.
26. 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. *Arch Pathol Lab Med*. 2016 Jul;140(7):698–713.
27. Boyd T, Gang D, Lis G, McCall J, Juozokas A, Pflueger S. Normative values for placental weights (N=15,419): Baystate Medical Center 1995-97. In: Kraus FT, Redline RW, Gersell DJ, Nelson DM, Dicke JM, editors. *Placental pathology: atlas of nontumor pathology*. Washington, DC: The American Registry of Pathology; 2004. p. 312–6.
28. Loukeris K, Sela R, Baergen RN. Syncytial knots as a reflection of placental maturity: reference values for 20 to 40 weeks' gestational age. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2010 Jul 1;13(4):305–9.
29. Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental origins of chronic disease. *Physiol Rev*. 2016 Oct;96(4):1509–65.
30. Tavares Veras Florentino P, Cerqueira-Silva T, Freire De Carvalho L, Jôse Oliveira Alves F, De Araújo Oliveira V, Mateus Oliveira Aguiar G, et al. Safety of BNT162b2 and CoronaVac during pregnancy on birth outcomes and neonatal mortality: a cohort study from Brazil. *Int J Epidemiol*. 2023 Sep 10;

31. Boccolini P de MM, Boccolini CS, de Almeida Relvas-Brandt L, Alves RFS. Dataset on child vaccination in Brazil from 1996 to 2021. *Sci Data*. 2023 Jan 11;10(1):23.
32. de Andrade Pereira Silva M, Ribeiro HF, Oliveira RR de, Pelloso FC, Pujals C, Pedroso RB, et al. Factors associated with vaccination against Covid-19 in pregnant and hospitalized postpartum women: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2022 Jun 15;17(6):e0269091.
33. Schwartz DA, Mulkey SB, Roberts DJ. SARS-CoV-2 placentitis, stillbirth, and maternal COVID-19 vaccination: clinical–pathologic correlations. *Am J Obstet Gynecol*. 2023 Mar;228(3):261–9.
34. Paixao ES, Wong KLM, Alves FJO, de Araújo Oliveira V, Cerqueira-Silva T, Júnior JB, et al. CoronaVac vaccine is effective in preventing symptomatic and severe COVID-19 in pregnant women in Brazil: a test-negative case-control study. *BMC Med*. 2022 Dec 5;20(1):146.
35. Male V. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination in pregnancy. *Nat Rev Immunol*. 2022 May 18;22(5):277–82.

8. ANEXOS

8.1. Capítulo de livro publicado

Perinatologia Moderna - Visão Integrativa e Sistêmica: Obstetrícia, editores: Abimael Aranha Netto, Sérgio Tadeu Martins Marba e Helaine Maria Besteti Pires Mayer Milanez; Editora Atheneu, 2022.



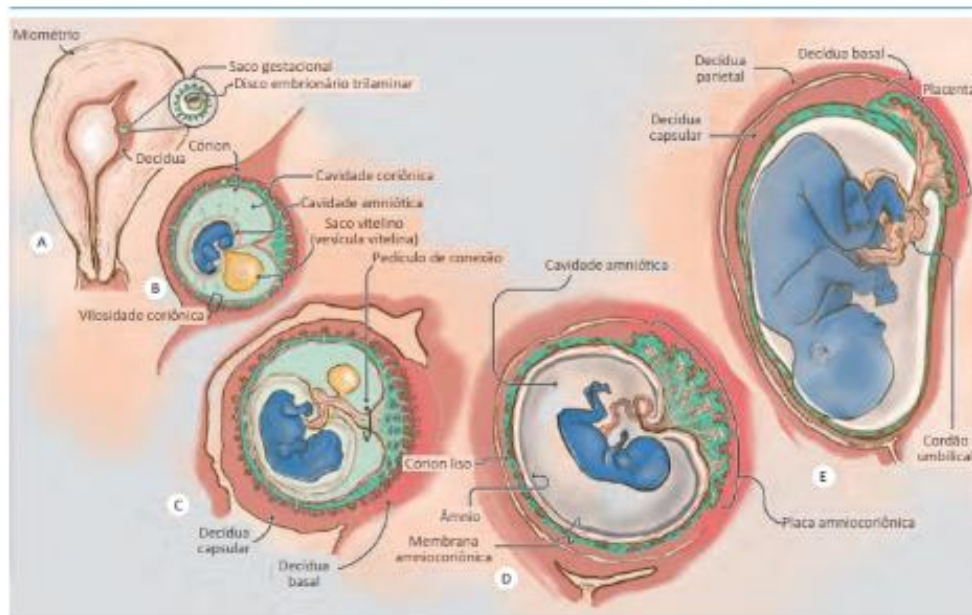


Figura 14.1. Evolução das cavidades embrionárias (amniótica, coriônica e saco ou vesícula vitelina) e dos precursores da placenta (vilosidades coriônicas e decidua). Da esquerda para a direita: (A) 2ª semana de desenvolvimento (4ª desde a DUM), o endométrio está em processo de decidualização (área alaranjada) e o saco gestacional contém um disco embrionário trilaminar. (B) Na 4ª semana de desenvolvimento (6ª desde a DUM), a principal cavidade que recobre o embrião é a cavidade coriônica, e o córion apresenta vilosidades em todo seu eixo. (C) Na 6ª semana (8ª desde a DUM), a cavidade amniótica já se expandiu consideravelmente, e a vesícula vitelina ainda é visível. (D) Na 12ª semana (14ª desde a DUM), o córion e o âmnio se fusionaram, e as vilosidades da região da membrana amniocoriônica foram obliteradas. (E) Feto com cerca de 5 meses, demonstrando as relações fetais com a parede do útero.

Fonte: Desenvolvida pela autora.

Por definição, a placenta é composta pela placa amniocoriônica (componente fetal) – única região do córion que contém vilosidades viáveis (funcionais) – e pela decidua basal (componente materno).

Analogamente, a membrana amniocoriônica é composta pelo âmnio e pelo córion. Essa membrana se romperá durante o trabalho de parto liberando o líquido amniótico.

Estruturas da placenta

- **Placa amniocoriônica** (ou simplesmente **placa coriônica**): região constituída pelo âmnio e pelo córion – o qual contém os vasos sanguíneos e ramos do cordão umbilical – em que se encontram as vilosidades coriônicas (Figura 14.2A e 2B).
- **Membrana amniocoriônica**: região constituída pelo âmnio e pelo córion desprovido de vilosidades coriônicas funcionais (Figura 14.2A).
- **Placa decidual** (ou simplesmente **placa basal**): área correspondente à decidua basal (Figura 14.2A).

- **Septo placentário** (ou **da decidua**): projeção da decidua basal em direção à placa amniocoriônica; os septos não alcançam a placa, mas deslocam o manto citotrofoblástico, que passa a revestir externamente o septo (Figura 14.2A).
- **Cotilédone**: espaço circunscrito entre os septos placentários. No interior do cotilédone, existem duas ou mais vilosidades-tronco de ancoragem e suas ramificações. Normalmente se encontram 10 a 40 cotilédones em uma placenta a termo e eles não correspondem a uma unidade morfofuncional da placenta (Figura 14.2A).
- **Artérias espiraladas**: recebem essa denominação porque são semelhantes a uma mola. A parede das artérias espiraladas – presentes na decidua basal – tem continuidade com o manto citotrofoblástico. Cerca de 80 a 100 artérias espiraladas forçam o sangue materno a invadir os espaços intervilosos até a membrana amniocoriônica. Conforme a pressão diminui, o sangue flui de volta para a placa decidual, entrando nas velas endometriais (Figura 14.2A).
- **Vilosidades coriônicas**: projeções digitiformes do córion em direção às lacunas do sincitiotrofoblasto (posterior-

mente espaço intervilloso) e à decidua. A vilosidade coriônica apresenta um eixo central de tecido conjuntivo (ou mesoderma extraembrionário ou simplesmente mesênquima) e vasos sanguíneos, sendo revestida externamente por uma camada de citotrofoblasto e outra de sinciotrofoblasto (Figura 14.2A, C, D, E).

- **Junção materno-fetal:** representada pelas vilosidades-tronco (ou de ancoragem) que surgem da placa amniocoriônica e progridem até o manto citotrofoblástico. A partir da vilosidade-tronco surgem as vilosidades intermediárias e terminais, em que ocorrem as trocas gasosas.
- **Manto citotrofoblástico:** camada de células citotrofoblásticas que estão em contato com as células da decidua basal. A extremidade das vilosidades coriônicas tem continuidade com o manto citotrofoblástico que está em contato com a decidua basal. Artérias e veias presentes na decidua passam por fendas existentes no manto citotrofoblástico e bombeiam e recolhem sangue do espaço intervilloso (Figura 14.2A, E).
- **Espaço intervilloso (ou câmara vilosa):** corresponde às lacunas do sinciotrofoblasto – formadas nas duas primeiras semanas de gestação – e, adicionalmente, a uma degeneração parcial da decidua basal, próxima às lacu-

nas do sinciotrofoblasto. À medida que as vilosidades coriônicas vão se desenvolvendo, aumenta o espaço (intervilloso) deixado pela degeneração local da decidua basal. O espaço intervilloso é preenchido por sangue materno. O somatório dos espaços intervillosos de uma placenta madura contém aproximadamente 150 mL de sangue materno, sendo todo o volume trocado 3 a 4 vezes por minuto (Figura 14.2A, C, D, E; Figura 14.3).

- **Trofoblasto extravilloso:** células citotrofoblásticas que perdem a adesão com as vilosidades coriônicas e invadem o endométrio (até alcançarem aproximadamente dois terços do mesmo), com o objetivo de ancorar as estruturas embrionárias em crescimento aos tecidos uterinos.
- **Trofoblasto endovascular:** corresponde às células citotrofoblásticas extravilosas que alcançam e invadem a parede das artérias espiraladas do útero, passando a substituir o endotélio (Figura 14.3H); provocam a destruição da camada média das artérias espiraladas; agregam-se no lúmen dessas artérias e obstruem a porção distal destes vasos. Assim, durante as 12 primeiras semanas de gestação, o espaço intervilloso é preenchido por um fluido claro que não apresenta – ou apresenta poucas – células sanguíneas maternas. Esse fluido rico em nutrientes, fatores de crescimento e citocinas são uma

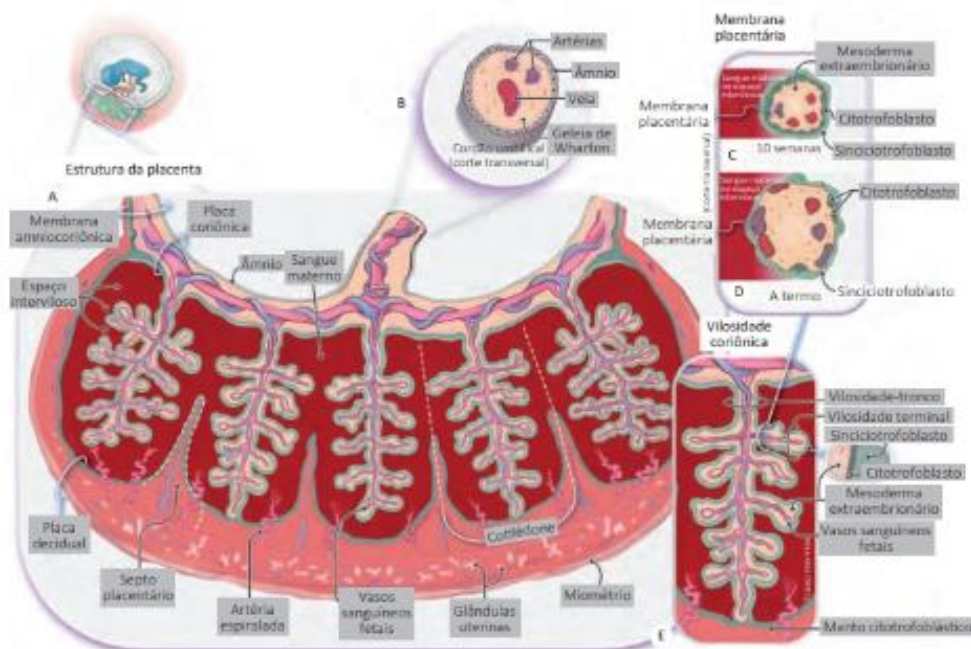


Figura 14.2. (A) Estruturas da placenta. (B) Anatomia do cordão umbilical em corte transversal. (C) Membrana placentária de uma placenta de 10 semanas. (D) A termo. (E) Detalhamento de uma vilosidade coriônica.

Fonte: Desenvolvida pela autora.

combinação de secreção das glândulas uterinas e de plasma sanguíneo materno que extravasa das artérias espiraladas. A obstrução das artérias espiraladas permite que o embrião se desenvolva em um ambiente de baixa concentração de oxigênio, reduzindo, assim, a quantidade de radicais livres potencialmente teratogênicos nesta fase do desenvolvimento. Somente no final do 1º trimestre de gestação, a obstrução trofoblástica (dentro do lúmen das artérias espiraladas) torna-se permeável (pérvia), permitindo, finalmente, que sangue materno adentre o espaço intervilloso.

Evolução das vilosidades coriônicas e da membrana ou barreira placentária

A membrana ou barreira placentária é a estrutura que separa o sangue materno do sangue fetal, constituída basicamente pelo endotélio do capilar fetal – presente na vilosidade coriônica – e pelos tecidos que compõem a vilosidade coriônica. O sangue materno entra no espaço intervilloso (ou câmara vilosa) pela extremidade distal das artérias espiraladas e banha as vilosidades coriônicas permitindo trocas metabólicas entre o sangue materno e fetal através da barreira placentária (Figura 14.2A, E).

As vilosidades coriônicas se formam a partir do córion inicialmente como vilosidades coriônicas primárias (constituídas apenas por citotrofoblasto e sinciotrofoblasto) que evoluem e se diferenciam em vilosidades coriônicas secundárias (adicionalmente têm o mesoderma extraembrionário) e, finalmente, em vilosidades coriônicas terciárias (adicionalmente à presença de vasos sanguíneos no mesoderma) (Figura 14.3).

Antes de 20 semanas de gestação, a membrana placentária é composta pelo sinciotrofoblasto, citotrofoblasto, mesoderma ou mesênquima extraembrionário (ou tecido conjuntivo da vilosidade) e endotélio do capilar fetal (Figura 14.2C).

Gradativamente com o progredir da gestação, a membrana placentária passa por modificações progressivas, conforme revisto por Huppertz (2008). Em resumo, após 20 semanas de gestação, em virtude do crescimento mais acentuado do feto e, portanto, maior necessidade de aporte nutricional, a membrana placentária vai gradativamente ficando mais fina para permitir maior passagem de nutrientes do sangue materno para o fetal. Assim, na membrana placentária – após 20 semanas de gestação –, ocorre a manutenção da presença do sinciotrofoblasto. No entanto, a camada de citotrofoblasto se torna descontínua; ocorre a diminuição de tecido conjuntivo dentro da vilosidade e, si-

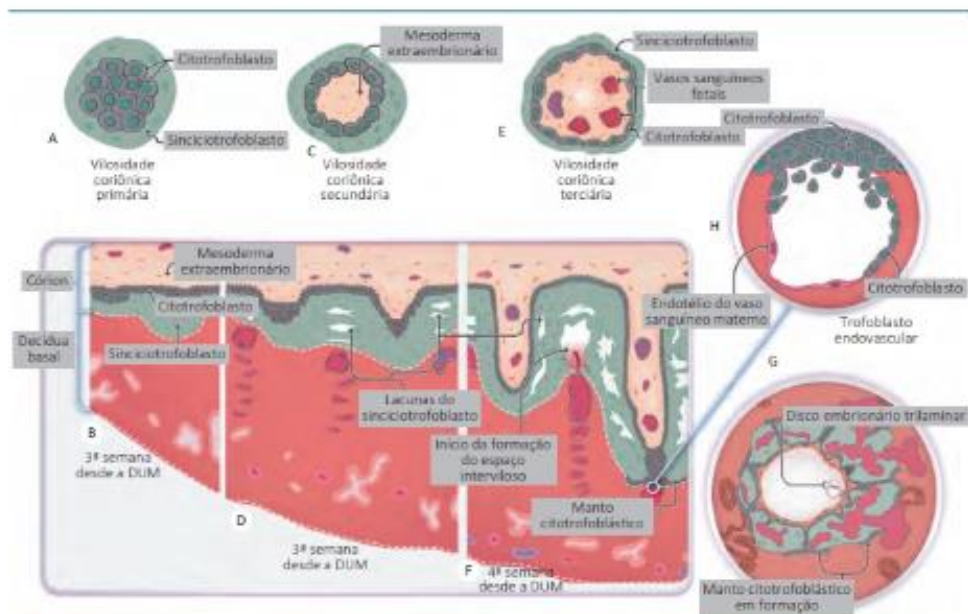


Figura 14.3. Evolução das vilosidades coriônicas. Na parte superior do esquema (a, c, e), estão representados cortes transversais de vilosidades coriônicas, enquanto na parte inferior (b, d, f) se observam cortes longitudinais do córion, juntamente com a decidua basal. Em (g) está representado um embrião em meados da segunda semana pós-fecundação (4ª semana desde a DUM) logo após o término da implantação, demonstrando a distribuição do manto citotrofoblástico, que recobre o embrião.

Fonte: Desenvolvida pela autora.

multaneamente, ocorre aumento no número e tamanho de capilares fetais (Figura 14.2C). Essas modificações morfológicas na membrana placentária a deixarão mais fina e, assim, permitirá maior troca de componentes do sangue materno e fetal.

Normalmente não há mistura de sangue materno e fetal na placenta, no entanto uma pequena quantidade de células sanguíneas fetais pode passar para o ambiente materno em decorrência de roturas microscópicas na membrana placentária, sem, no entanto, causar repercussões materno-fetais.

Líquido amniótico

O líquido amniótico preenche a cavidade amniótica, é claro e aquoso, contém células fetais descamadas, envolve e protege o conceito em desenvolvimento, cujas características foram revistas por Underwood et al. (2005) e Dubil et al. (2013).

Funções

- Permite o crescimento fetal simétrico, uma vez que o embrião permanece suspenso em um meio líquido; assim as forças externas são distribuídas igualmente no corpo do feto.
- Permite o desenvolvimento dos pulmões, por evitar a compressão torácica.
- Impede a aderência do âmnio ao embrião/feto, evitando as bridas amnióticas.
- Amortece forças mecânicas oriundas do ambiente materno.
- Auxilia na manutenção do controle da temperatura corporal, da homeostase de líquidos e eletrólitos fetais.
- Permite a livre movimentação fetal, facilitando o desenvolvimento do aparelho locomotor.

Produção

O líquido amniótico é produzido tanto pelo ambiente materno quanto pelo fetal.

- **Fetal:** inicialmente o líquido amniótico é secretado pelo epitélio amniótico (que recobre a cavidade amniótica), posteriormente, será composto pelo líquido intersticial fetal – oriundo do plasma –, bem como por secreções dos sistemas respiratório e digestório, que também contribuem para o volume total do líquido amniótico. A partir da 10ª semana pós-fecundação, a urina fetal contribui para a composição do líquido amniótico. No último trimestre de gestação, aproximadamente 500 mL de urina fetal ajudam a compor o líquido amniótico diariamente.
- **Materno:** a maior parte do líquido amniótico é derivada do líquido intersticial, proveniente do plasma materno, que, por forças hidrostática e osmótica, sofre difusão – pela membrana amniocoriônica – em direção à cavidade amniótica. Nesse aspecto, parte do líquido amniótico pode ser definida como um transudato diluído do plasma materno.

O volume total de líquido amniótico varia de acordo com a progressão da gestação, desde 30 mL em 10 semanas pós-fecundação, 350 mL em 20 semanas, até 1.000 mL em 37 semanas.

Renovação e dinâmica

O volume de água no líquido amniótico é trocado – com o ambiente materno – a cada 3 horas, principalmente através da membrana amniocoriônica. A troca de água do líquido também ocorre com o ambiente fetal através da parede do cordão umbilical.

O líquido amniótico não é normalmente aspirado, e sim engolido pelo feto, alcançando o sistema digestório. Nos estágios finais da gestação é estimado que o feto possa engolir 400 mL de líquido amniótico, o qual é absorvido no intestino e atinge a circulação sanguínea sistêmica. Nos rins, parte do volume de líquido amniótico é eliminado na forma de urina, que novamente contribui para compor o volume de líquido amniótico. O sangue fetal que segue pelo cordão umbilical atinge as vilosidades coriônicas, e as excretas fetais são eliminadas através da barreira placentária. Os rins fetais não exercem a função primordial de eliminação de excretas.

Composição

O líquido amniótico contém componentes orgânicos, inorgânicos em proporções aproximadamente iguais, além de células descamadas do feto, as quais, através de uma amniocentese podem ser utilizadas com finalidade diagnóstica. O estudo da concentração de componentes do líquido amniótico, tal como a alfafetoproteína – entre outros – também pode ser utilizado como elemento diagnóstico de anomalias congênitas. Ao longo da gestação, a composição do líquido amniótico se altera, especialmente em virtude da excreção de alguma quantidade de ureia pelos rins fetais.

Exame macroscópico da placenta e correlação clínica de achados anormais

A placenta é um órgão de forma discoide com 15 a 20 cm e diâmetro, com 2 a 3 cm de espessura, e ao redor de um sexto do peso fetal a termo, isto é, cerca de 500 g (disco apenas, ou seja, sem as membranas e o cordão) (Figura 14.4). A placenta recobrirá 15 a 30% da superfície interna do útero. A análise macroscópica da placenta deve seguir uma sequência estruturada, conforme Langston et al. (1997).

Na face materna da placenta, são identificados os cotilédones recobertos por uma fina camada de decidua. As fendas presentes entre os cotilédones correspondem aos septos placentários (ou da decidua), que tendem a ser mais delimitáveis com a progressão da gestação. A rotura ou fragmentação de cotilédones indicam a possibilidade de retenção placentária ou de acretismo placentário, isto é, que a placenta não tenha respeitado o limite da decidua e, morbidamente, fixou-se ao miométrio. Na face materna da placenta são visíveis frequentemente coágulos e focos de hemorragia. Estes, quando aderidos firmemente ou provocando depressões no parênquima, indicam que houve um hematoma retroplacentário, que, em conjunção com a apresentação clínica, indica descolamento prematuro da placenta (DPP). É prudente informar a extensão da aderência do hematoma em porcentagem do disco afetada, que, em geral, se apresenta com infarto recente (ver adiante).

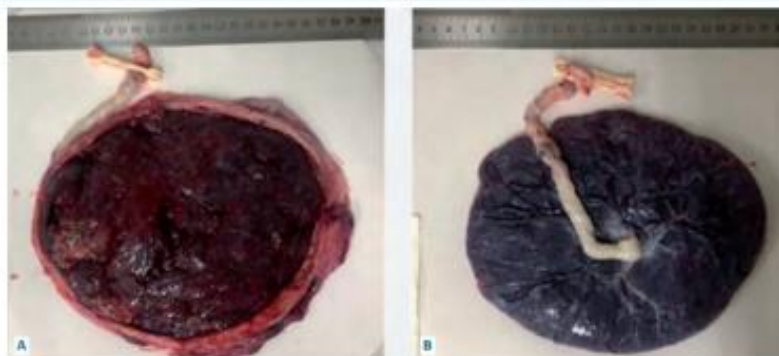


Figura 14.4. Fotografia da face materna (A) e face fetal (B) de uma placenta de termo, de gestação não complicada.

Fonte: Acervo da autora.

É achado comum, conforme a placenta se desenvolve, a presença de pontos amarelos a esbranquiçados na face materna, de consistência mais firme, por vezes arenosa, correspondentes a calcificações na fibrina perivilososa. Sem correlação prognóstica, ainda é utilizada por ultrassonografistas para avaliar o “envelhecimento” placentário pela escala de Grannum. Porém, deve indicar, se em excesso, uma análise histopatológica, pois podem conter alterações de perfusão deficitária de origem materna, por oclusão das artérias uteroplacentárias, cuja apresentação magna é o infarto placentário. Este pode ser hemorrágico, se muito recente, como no DPP ou em elevações hipertensivas abruptas na gestação, ou “crônicos” ou organizados – patologicamente, um infarto é uma agressão hipóxica aguda com dano irreversível ao tecido –, de coloração amarelada a brancacenta, podendo ou não ser firmes, em virtude de calcificações. O infarto classicamente é definido como triangular com o ápice voltado para a face materna, região na qual a lesão vascular se estabeleceu. Estima-se que 25% das gestações normais contenham tecido infartado, sobretudo nas regiões marginais, nas quais geralmente são pequenos, acometendo menos do que 5% do parênquima placentário, e não apresentam repercussão clínica. Porém, quando mais extensos (superior a 10% do parênquima placentário), estão associados à alta frequência de hipóxia fetal e retardo de crescimento e morte intrauterinos. A redução do fluxo sanguíneo para a placenta, pelas alterações das artérias uteroplacentárias, geralmente é mais importante na gênese do retardo de crescimento intrauterino e hipóxia fetal do que a quantidade de área de troca que é reduzida pelo infarto.

A face fetal da placenta corresponde à placa amniocoriônica, em que, por transparência do âmnio, podem se observar os vasos coriônicos que convergem para o cordão umbilical e têm, com o avanço da gestação, depósitos de fibrina ao seu redor, dando-lhes um halo esbranquiçado. Esses depósitos sofrem calcificação e são geralmente inócuos, exceto se muito extensos, isto, é confluentes ou além dos limites dos vasos formando “massas”. Lesões assim costumam

indicar trombozes subcoriônicas volumosas, infartos murais antigos ou trombose de vasos da placa coriônica, condições associadas à natimortalidade ou morbidade fetal grave. Em oposição aos infartos clássicos, a trombose de vasos da placa amniocoriônica tem ápice voltado para a face fetal, porém o aspecto, aos cortes, é de palidez e a consistência é normal. Hematomas flácidos, revestidos pela fina camada de âmnio, ou seja, subamnióticos, são, na maioria das vezes, iatrogênicos. Vale ressaltar uma última alteração neoplásica da face fetal: o corangioma. Apresentando-se como tumores arredondados, avermelhados e bem circunscritos, podem ser únicos ou múltiplos, com tamanho variável; os maiores podem provocar, em último grau, a hidropisia fetal e o polidrâmnio, devendo ser finalizada a gestação ou ablados invasivamente vasos nutrientes desta neoplasia.

Por fim, o disco placentário é planoconvexo e de consistência esponjosa. Sua coloração varia de castanho-pálida no 1º trimestre a vinhosa no 3º, em decorrência do aumento do volume de hemácias fetais em circulação. Com relação ao seu formato, as alterações mais comuns são a bilobulação e os lobos acessórios (succenturiados). A placenta bilobada apresenta dois lobos proporcionalmente semelhantes e ligados por membranas com o cordão entre eles. Os lobos acessórios têm dimensões irregulares, com o cordão no lobo maior e áreas de atrofia. A atrofia representa um adelgaçamento com perda de função do parênquima placentário, decorrentes, em ambas as alterações, de placentação em regiões desfavoráveis no útero, como a pericorinual, a prévia ou sobre leiomiomas ou cicatrizes, segundo Kaplan (2007 e 2008). Aos cortes, a região periumbilical frequentemente é a mais espessa e a que apresenta a melhor perfusão pelo sangue materno, em oposição às áreas marginais, e, por isso, é preferida na amostragem anatomopatológica.

Exame macroscópico do cordão umbilical e correlação clínica de achados anormais

O cordão umbilical tem coloração perolada, mede de 35 a 70 cm de comprimento e contém três vasos (duas artérias

e uma veia), parcialmente visíveis por transparência em decorrência de tecido mesenquimatoso muito frouxo e hidratado, a geleia de Wharton. Ao contrário de outras estruturas do corpo, as artérias são duplicadas e percorrem o disco superficialmente às veias. Outra diferença fisiológica importante é que as artérias umbilicais fluem o sangue menos oxigenado com relação ao que flui da veia umbilical. A artéria umbilical única pode ocorrer em gestações normais, porém é muito frequente em gestações de fetos com malformações (sobretudo renais) e alterações cromossômicas e também se associa com maior frequência de restrição de crescimento fetal.

Em continuidade com a placa amniocoriônica, o cordão é revestido externamente pelo âmnio e insere-se livremente no disco placentário de maneira central ou excêntrica, geralmente dentro dos dois terços internos do raio deste. No entanto, o cordão pode inserir-se em qualquer ponto na margem no disco (marginal) ou ramificar-se sem envolvimento pela geleia de Wharton (inserção forçada). Quando esta ocorre em distâncias variáveis pelas membranas, com os vasos em percurso sob um “véu” de âmnio, caracteriza a inserção velamentosa. À exceção das duas primeiras inserções, as demais podem repercutir hemodinamicamente no conceito. Por exemplo, cordões marginais e velamentosos são frequentes em placentas prévias (acretas, quando em cicatriz de cesárea, ou não) e podem colaborar para urgências obstétricas, como o vasa prévia e o prolapso de cordão. Ainda, o cordão tem espessura, a termo, que varia de 0,8 a 3 cm e é espiralado, com cerca de 1 a 3 espirais a cada 10 cm de comprimento. Se o cordão for muito fino, indica graves déficits de perfusão da placenta, podendo acarretar inclusive em oligodrâmnio; se excessivamente espesso, associa-se à trombose vascular fetal e a condições que resultam na macrosomia. O cordão longo ou excessivamente espiralado interpõe ao feto uma dificuldade hemodinâmica que pode evoluir de insuficiência cardíaca à trombose na circulação fetal (dependendo dos elementos da tríade de Virchow adicionais à diminuição no fluxo sanguíneo, a saber a lesão ao endotélio vascular e a hipercoagulabilidade). O cordão curto limita a movimentação do feto e provoca disrupções no seu desenvolvimento. A presença de traves de epitélio amniótico (*amnion webs*) fixando o cordão à superfície fetal também pode limitar a movimentação do cordão. Este, quando hipoespiralado, é suscetível, ainda, à compressões e acotovelamentos. O cordão pode sofrer um nó verdadeiro, isto é, uma volta (nó simples) ou mais delas (complexo) por dentro de si mesmo; se for muito firme, pode atrapalhar gravemente a perfusão fetal. Um apontamento importante é a respeito dos nós falsos, que decorrem de edema da geleia de Wharton ou de varizes dos vasos do cordão, que não têm repercussão fetal. Os vasos do cordão podem sofrer ainda com as inflamações agudas. Externamente, quando se formam microabscessos periféricos, há pontilhados mais nacarados na superfície do cordão, cujo agente etiológico é *Candida*, uma infecção gravíssima para o neonato. Focos de congestão e pontos de rigidez vascular à palpação, distantes das regiões de pinçamento cirúrgico, sugerem trombose em vasos fetais.

Exame macroscópico das membranas placentárias e correlação clínica de achados anormais

A partir das bordas do disco placentário, as membranas placentárias (ou amniocoriônicas) inserem-se e sua análise revela importantes informações sobre a integridade do “envelope” da cavidade amniótica, por exemplo, alterações do seu leito vascular, o ponto de rotura para progressão do parto ou se a dequitação foi completa. Em geral, a termo, é vermelho-azulada, sem vasos visíveis, e translúcida (em razão de decidua há mais opacidade com relação à membrana sobre a face fetal – lembre-se das deciduas capsular e parietal que se fundiram durante o desenvolvimento). Se a placenta estende-se para além das bordas das membranas, tem-se a placentação extracorial, que pode ser de dois tipos: *circum-marginada* ou circunvalada. A primeira exhibe uma elevação de fibrina na borda da membrana, geralmente regular, de ocorrência comum e de pequena importância patológica, enquanto a segunda mostra um dobramento da membrana sobre si mesma, formando um espaço fixado por fibrina (vala) e sempre tem significado patológico e associa-se a descolamentos marginais da placenta. Quando a coloração das membranas difere da descrita em geral, há três possibilidades: coloração verde-amarronzada pode indicar eliminação abrupta de mecônio; acastanhada, hemorragias em organização (hemossiderina); e amarelo-esbranquiçada, pus. Se a região de rotura, em partos vaginais, estiver a menos de 2 cm da borda da placenta, há indícios de placenta prévia, que ocorre quando a fixação do disco placentário está próxima ou sobre o orifício interno do colo uterino. Frequentemente observam-se coágulos sobre a superfície das membranas, sem grandes repercussões. Ainda, é frequente a observação de um remanescente do período embrionário, o remanescente do saco vitelínico ou vesícula vitelina (geralmente calcificado), de formato elíptico e coloração brancacenta entre o âmnio e o córion da face fetal. Sobre o âmnio, há duas alterações importantes, ambas relacionadas ao oligodrâmnio: o âmnio nodoso e a metaplasia escamosa. O primeiro representa escamas córneas eliminadas constantemente pelo feto e que se acumulam sobre o âmnio na escassez de líquido amniótico como pequenos nódulos acastanhados, sendo, por isso, retiráveis da superfície com mais facilidade, em oposição à metaplasia escamosa, que é uma alteração na estruturação do âmnio (de epitélio simples a pseudoestratificado para estratificado escamoso), decorrente, sobretudo, do atrito deste com o feto, e que é, por isso, uma alteração que não se destaca da superfície fetal. Além disso, podem-se observar alterações como bandas amnióticas em contexto de disrupção fetal.

Indicações para estudo anatomopatológico da placenta

As indicações de envio da placenta para estudo anatomopatológico estão divididas, entre as múltiplas diretrizes disponíveis, simplificada em indicações neonatais e obstétricas, resumidas no Quadro 14.1.

Quadro 14.1
Critérios para indicação de exame anatomopatológico da placenta
Indicações maternas: • Maior passado obstétrico: abortos espontâneos, natimortos, óbitos perinatais ou partos prematuros
Doenças maternas: • Coagulopatia • Hipertensão • Diabetes mellitus
Indicações relacionadas a condições do parto: • Prematuridade (especialmente < 32 semanas) • Pós-maturidade ou pós-data (> 42 semanas) • Oligodrômio • Polidrômio • Febre ou infecção materna • Sangramentos pela vagina de repetição • Descolamento de placenta
Indicações fetal e neonatal: • Natimorto ou morte perinatal • Restrição de crescimento intrauterino ou fetal • Hidropia • Depressão neonatal grave (encefalopatia, convulsões) • Escore de Apgar inferior a 3 no 5º minuto • Infecção suspeita • Anomalias congênitas • Mecônio espesso
Indicações placentárias: • Qualquer alteração macroscópica da placenta, membranas placentárias e cordão umbilical
Recomendações opcionais: • Prematuros entre 32 e 36 semanas de gestação • Escore de Apgar baixo no 1º minuto • Instabilidade clínica ou inesperada do feto • Gestação múltipla

Fonte: Desenvolvido pela autora.

Exame microscópico da placenta

A combinação dos exames macro e microscópico da placenta após o parto pode fornecer indícios de disfunções placentárias, restrição do crescimento fetal, doenças neonatais, causa de óbito fetal/perinatal, entre outros. Estima-se que cerca de 88% dos natimortos tenham a placenta como contribuinte para o óbito, conforme estudo de Kudron et al. (2009).

As alterações do disco placentário visíveis macroscopicamente têm correspondentes na microscopia ou podem por ela ter sua formação ou origem esclarecidas. Para isso, o patologista analisa cada compartimento da placenta em busca de alterações isoladas e em consonância com os achados de macroscopia e, depois, elabora o laudo e suas considerações. Esses compartimentos analisados rotineiramente são, conforme as diretrizes elaboradas por Khong et al. (2016):

- **Cordão umbilical:** vasos, geleia de Wharton e âmnio.
- **Membranas:** âmnio e sua membrana basal, córion (e sua celularidade), células do trofoblasto, decídua e seus vasos.
- **Disco placentário:** placa coriônica (âmnio, córion e vasos coriônicos), fibrina subcoriônica, vilosidades coriônicas (grau de maturação) e seus ramos (trofoblastos, estroma, vasos e hemácias fetais), espaço intervilloso e hemácias maternas, placa basal, fibrina basal e decídua.

Na Figura 14.5, pode-se observar a evolução comparativa das vilosidades em cada trimestre gestacional e a estrutura das membranas placentárias.

Resumidamente, a placenta pode ter dois tipos básicos de agressão tecidual: os relacionados à perfusão (vasculares) ou a processo inflamatório. Estas alterações têm morfologia que pode ser observada como na Figura 14.6.

A perfusão pode se alterar e provocar hipóxia, conforme revisto por Stanek (2013), que se classifica em: pré-placen-

tária (ou materna), uteroplacentária ou pós-placentária (ou fetal). As causas maternas relacionam-se à tensão de oxigênio entregues no espaço intervilloso pelo sangue materno, sobretudo em condições de rarefação do ar, como a altitude ou doenças cardíacas cianogênicas, poluição do ar intensa, tabagismo ou gestações múltiplas, que contribuem para a queda de oxigênio disponível. Repercutem como placentas com vilosidades coriônicas mais imaturas (e com mais células de Hofbauer ou citotrofoblasto) e com alterações vasculares, como a corangiase (proliferação capilar no interior de várias vilosidades agrupadamente).

As causas uteroplacentárias são as mais comuns e permitem, muitas vezes, a adoção de medidas profiláticas, conforme descrito por Redline (2015), como uso de AAS em baixas doses e carbonato de cálcio em gestações futuras, em especial no acometimento precoce (abaixo de 34 semanas gestacionais), pois advêm de distúrbios de migração trofoblástica e das doenças hipertensivas da gestação, com geração de hipóxias crônica e aguda para a placenta. As lesões microscópicas podem ir de acentuação dos depósitos de fibrina perivillosa, proliferação de trofoblastos extravilosos, persistência de citotrofoblasto, acentuação de nós sinciciais, entre outras, a infartos. Em geral, há hiperplasia em graus variáveis e arteriopatia decidual associada. Esta condição denota vasos deciduais com persistência da camada muscular com ou sem hipertrofia dela, podendo evoluir em gravidade para necrose fibrinóide da parede ou mesmo à aterosclerose aguda (lesão subintimal inflamatória grave com acúmulo de macrófagos de citoplasma espumoso). Associa-se, pois, à pré-eclâmpsia e a restrições de crescimento fetal mais precoces.

As causas fetais envolvem distúrbios de circulação fetal e, conforme explicado nas seções de macroscopia, podem atingir do cordão umbilical aos capilares vilosos. Nos estudos de seguimento pós-natal, essas condições, em geral, pioram o prognóstico neurológico em graus variáveis. Observa-se hiperplasia homogênea e vasos em número reduzido ou vilosidades totalmente avasculares, com ou sem fragmentação de hemácias. Associa-se, pois, à pré-eclâmpsia, ao diabetes mellitus e a restrições de crescimento fetal mais tardias.

Com relação às inflamações, elas podem ser divididas, simplificadamente, em agudas e crônicas. As primeiras são causadas principalmente por bactérias piogênicas e fungos, com via de transmissão ascendente do colo uterino, podendo afetar o cordão, como a *Candida*, ou as membranas e a placa coriônica, com ou sem alterações no estroma do cordão (provocado por elementos inflamatórios fetais), como o estreptococo do grupo B, ou os vilos, como a listeriose. Como em outras infecções purulentas, podem provocar abscessos no local acometido, e a gravidade está sujeita à duração da exposição, extensão e virulência do micro-organismo. As infecções crônicas têm duas causas principais: relação imunológica entre a placenta e o organismo materno, sendo a primeira semelhante a um aloenxerto, ou infecções hematogênicas, principalmente por vírus e, em menor incidência, protozoários. Os efeitos da infecção por via hematogênica variam conforme o agente etiológico, a época da gestação em que ocorreu e sua intensidade. Entre tais efeitos, estão: malformações, aborto, morte fetal, retardo de crescimento intrauterino e prematuridade.

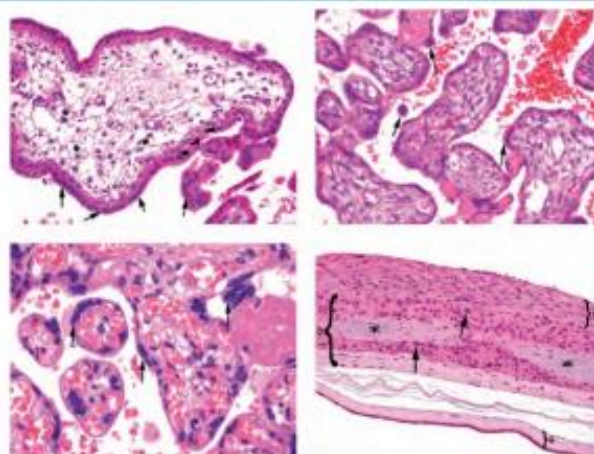


Figura 14.5. Da esquerda para a direita e de cima para baixo, podem-se observar as vilosidades coriônicas em cada trimestre (os quadros superiores em objetiva de 20x e o inferior esquerdo a 40x); gradativamente há diminuição do volume do estroma e da camada de células do citotrofoblasto (*cabeças de seta*), com agrupamento dos sinciotrofoblastos em sua camada (*setas*), formação de nós sinciciais (atente-se aos agrupamentos nos contornos das vilosidades) e aproximação dos vasos capilares a essa camada de trofoblasto (membrana vasculossincicial). No 1º trimestre é mais fácil observar os macrófagos residentes na placenta, as células de Hofbauer (*asteriscos*). O quadro inferior direito mostra a membrana amniocoriônica com suas camadas à objetiva de 10x: âmnio (*a*), córion (*b*) e decidua (*c*); as setas indicam o trofoblasto intermediário (ou extraviloso) e os asteriscos as "vilosidades fantasma", inviáveis em virtude da compressão do córion liso com o crescimento da cavidade amniótica.

Fonte: Acervo da autoria.

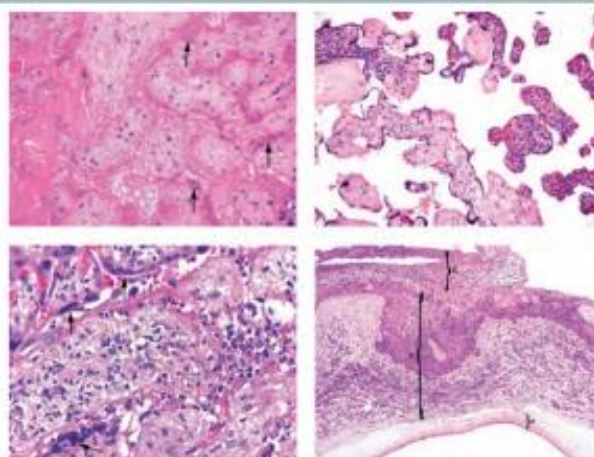


Figura 14.6. Da esquerda para a direita e de cima para baixo, observam-se: infarto antigo (objetiva de 20x), com setas indicando sinciotrofoblastos, necróticos como todo o tecido no quadro; vilos avasculares (objetiva de 10x) na metade esquerda do quadro, indicando trombose antiga em vasos fetais, em oposição à metade direita com vasos capilares congestionados; vilosite crônica (objetiva de 40x), com estroma contendo células mononucleares maternas como linfócitos e histiócitos; membranas corioamnióticas (objetiva de 4x), com decidua (*c*) e extensa infiltração do córion (*b*) ao âmnio (*a*) por neutrófilos (corioamnionite aguda).

Fonte: Acervo da autoria.

LEITURAS COMPLEMENTARES

- Dubil EA, Magann EF. Amniotic fluid as a vital sign for fetal wellbeing. *Australas J Ultrasound Med*. 2013;6(2):62-70.
- Fadi S, Moshiri M, Fligner CL, Katz DS, Dighe M. Placental imaging: Normal appearance with review of pathologic findings. *Radiographics*. 2017;37(3):979-98.
- Gude NM, Roberts CT, Kalionis B, King RG. Growth and function of the normal human placenta. *Thromb Res*. 2004;114(5-6):397-407.
- Huppertz B. The anatomy of the normal placenta. *J Clin Pathol*. 2008;61:1296-302.
- Kaplan CG. *Color Atlas of Gross Placental Pathology*. 2.ed. Nova York: Springer; 2007.
- Kaplan CG. Gross pathology of the placenta: Weight, shape, size, colour. *J Clin Pathol*. 2008;61:1285-95.
- Key HH, Nelson DM, Wang Y. *The placenta. From development to disease*. Wiley-Blackwell, Oxford; 2011.
- Khong TY et al. Sampling and definitions of placental lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140:698-713.
- Kidron D, Bernheim J, Aviram R. Placental findings contributing to fetal death, a study of 120 stillbirths between 23 and 40 weeks gestation. *Placenta*. 2009;30:700-4.
- Langston C, Kaplan C, Macpherson T, Mancini E, Peevy K, Clark B et al. Practice guideline for examination of the placenta: Developed by the Placental Pathology Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 1997;121:449-76.
- Moore K, Persaud TVN, Torchia MG. *Embriologia clinica*. 10.ed. Rio de Janeiro: Gen Guanabara Koogan; 2016.
- Pereira LAV, Frandsen CPC, Moraes SG. *Embriologia humana essencial* [e-book]. Paraná: Maringá – Dental Press; 2020 [Acesso 2020 out 13]. Disponível em: <http://www.embriologiahumana.com.br>. ISBN: 978-65-992833-0-07.
- Redline RW. The clinical implications of placental diagnoses. *Semin Perinatol*. 2015;39(1):2-8.
- Roberts DJ. Placental pathology, a survival guide. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132:641-51.
- Sadler TW. *Langman – Embriologia médica*. 13.ed. Rio de Janeiro: Gen Guanabara Koogan; 2016.
- Stanek J. Hypoxic patterns of placental injury: A review. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137:706-20.
- Underwood MA, Gilbert WM, Sherman MP. Amniotic fluid: Not just fetal urine anymore. *J Perinatol*. 2005;25(5):341-8.

8.2. Autorização junto à Editora Atheneu para uso do referido capítulo na dissertação

Autorização para uso de capítulo_Livro_Preinatalogia

Ana Aquino | Atheneu <ana.aquino@atheneu.com.br>

To: Maria Laura Costa do Nascimento <mlaura@unicamp.br>, Sergio Marba <livroperinatologia@gmail.com>, Arthur Antolini <arthurantolini@gmail.com>

Prezada Dra. Maria Laura, bom dia.

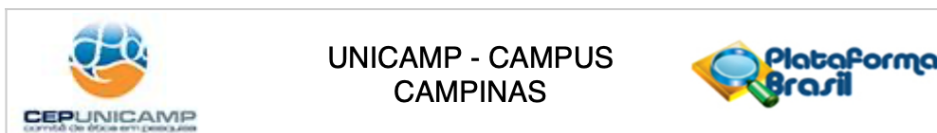
Não há nenhum problema em utilizar trechos dos capítulos desde que cite a fonte.

Atenciosamente,



Ana Paula Aquino
Gerente de Produção Editorial
Tel: (21) 3094-1266 | (21) 99162-9670
ana.aquino@atheneu.com.br

8.3. Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) - CAAE 31591720.5.0000.5404



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: REBRACO - REde BRAsileira em estudos do COVID-19 em Obstetrícia: prevalência na internação para parto e investigação viral em diferentes amostras biológicas

Pesquisador: Maria Laura Costa do Nascimento

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 31591720.5.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.047.168

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos apresentados para apreciação ética e das informações inseridas pelo Pesquisador Responsável do estudo na Plataforma Brasil.

Introdução:

A COVID-19 é uma doença respiratória viral severa e de alta relevância no panorama global. Esta doença é causada pelo Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2), um vírus da família Coronaviridae, sendo o sétimo descrito de sua família a infectar humanos. São vírus envelopados, com morfologia esférica, tendo cerca de 120nm de diâmetro. Seu genoma é constituído por uma fita simples de RNA associada à proteína N, formando o nucleocapsídeo^{1,2}. Desde dezembro de 2019, a nova infecção por este coronavírus demonstrou características epidemiológicas clínicas de rápida disseminação e capacidade de infectar a população geral. Em 13 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde declarou-a uma pandemia³. O início da emergência da doença começou em Wuhan, província de Hubei, China, em dezembro de 2019. De origem zoonótica ainda incerta, com semelhanças à coronavírus residentes de pangolim e morcego^{1,4}, uma doença respiratória de caráter pneumônico foi descrita nesta localidade e posteriormente descrito o patógeno causador, o SARS-CoV-2. Com o contexto humano atual de deslocamento rápido e interconexão global, o vírus se espalhou de maneira vertiginosa em janeiro

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.047.168

e fevereiro, tornando uma situação de caráter emergencial. Em apenas 3 meses de seu registro como um vírus emergente (dezembro/2019 – março/2020), o globo se situou em caráter pandêmico³. Após a caracterização da transmissão do SARS-CoV-2 humano-humano, ainda no início epidemia em uma família em Hubei, o patógeno se mostrou altamente contaminante⁵. A transmissão humana ocorre pelo contato direto, por gotículas de origem respiratórias e/ou superfícies contaminadas^{6–8}. Alguns estudos mostram que o número de reprodutibilidade (R_0) deste vírus variam de 3,1 a 6,27, baseados em comportamentos sociais vigentes de contato irrestrito^{9,10}. Ou seja, cada pessoa infectada pelo SARS-CoV-2 pode vir a infectar cerca de seis outras pessoas, em um cenário sem medidas de profilaxia. E é mostrado que o vírus é capaz de ser transmitido por portadores assintomáticos, liberando grandes quantidades de vírus na fase inicial da infecção, o que representava uma enorme, o que eleva o grau de transmissibilidade e de rastreamento da doença na população^{11,12}. Para isto diversas técnicas de profilaxia, com métodos de higiene (lavagem de mãos com água e sabão), e medidas de controle em níveis pessoais e médicos a medidas estatais são efetuadas, como o isolamento social e quarentena obrigatória^{13–15}. É estimado que o SARS-CoV-2 causa uma infecção de caráter de grau assintomático ou leve em 80,2% dos casos¹¹. Naqueles que se desenvolve a doença, a COVID-19, os sintomas clínicos descritos comumente são febre, tosse seca, hipo ou anosmia (perda parcial ou total da capacidade de sentir odores), dificuldade em respirar (dispneia), dor de cabeça e pneumonia⁶. Visto os sintomas e acometimentos de nível respiratório e sistêmicos, a COVID-19 tem como grupos de risco aqueles idosos (60 anos de idade), portadores de doença cardiovascular, diabetes, doenças respiratórias crônicas, hipertensão e imunodeprimidos^{16,17}. Mesmo majoritariamente de grau leve, a COVID-19 pode se agravar de maneira abrupta. A doença severa caracteriza-se por pneumonia induzida por vírus, incluindo aumento da temperatura corporal, diminuição do número de linfócitos e células sanguíneas, infiltrados. Evoluindo a síndrome da insuficiência respiratória aguda e disfunção de múltiplos órgãos, os casos críticos podem resultar em insuficiência respiratória a progressiva falência devido a dano alveolar e até óbito⁴. A taxa de mortalidade mundial da doença, baseada nos relatórios da OMS, é de ~ 4,2% dos casos confirmados¹⁸. Pacientes com comorbidades (doença cardiovascular, diabetes, doenças respiratórias crônicas, hipertensão, câncer) apresentaram maiores taxas de mortalidade (10,5%, 7,3%, 6,5%, 6,0%, 5,6%, respectivamente)¹¹. Idosos (especialmente acima de 60 anos) têm risco de óbito aumentado¹⁹. A remissão da infecção é variável, de 7 a 21 dias em média em casos leves e moderados, e de 10 dias após hospitalização nos casos de maior gravidade, com isolamento de 14 dias após alta em todos os casos^{20–22}. O diagnóstico diferencial inclui todos os tipos de infecções

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 4.047.168

virais respiratórias e infecções bacterianas. Dificilmente é possível diferenciar COVID-19 dessas infecções clinicamente ou através de exames laboratoriais de rotina, sendo assim necessário testes laboratoriais específicos²³. O diagnóstico específico da infecção por SARS-CoV-2 é realizado por testes moleculares em amostras respiratórias, como esfregaço da garganta e nasofaríngeo, escarro, aspirados endotraqueais e lavagem broncoalveolar¹³. O vírus também pode ser detectado nas fezes e, em casos graves, no sangue. Técnicas já estabelecidas de biologia molecular são utilizadas, se destacando o método de PCR em tempo real por retrotranscriptase (RT-qPCR), baseado na detecção do RNA viral, na região de transcrição gênica do nucleocapsídeo e/ou spikes virais¹¹. Outros testes, como testes rápidos e sorológicos, também são adotados²³. A saúde materna e perinatal pode ser impactada pela infecção, sendo a gravidez fator de risco para piores desfechos em outros casos de infecção respiratória²⁴. Até ao momento pouco se sabe sobre o real impacto da infecção pelo SARS-CoV-2 na gestação e puerpério, quer a curto ou longo prazo, e de igual modo, os efeitos da infecção em produtos conceptuais, tais como a placenta e o leite materno^{25,26}. Os estudos de séries de casos, recentemente publicados, sugerem não haver risco maior de evolução para gravidade em gestantes e não houve comprovação de transmissão vertical^{27,28}. Uma revisão sistemática com o objetivo de reunir os dados já disponíveis, considerando 108 casos, registrou que embora a maioria tenha recebido alta hospitalar sem maiores complicações, foram relatados casos de morbidade materna grave em decorrência de COVID-19 e óbitos perinatais. A transmissão vertical do COVID-19 não pôde ser descartada²⁹. No contexto nacional, casos de morte materna já foram mostrados na mídia, tanto no primeiro trimestre (um caso de 12 semanas), quanto segundo (27 semanas), terceiro (32 semanas) e pós-parto; gerando grande preocupação. Como consequência, o Ministério da Saúde incluiu gestantes de alto risco na sua definição de casos para risco de doença grave e no protocolo de manejo clínico da Covid-19 na Atenção Especializada, documento revisado em Abril³⁰, no capítulo de condições e fatores de risco a serem considerados para possíveis complicações da síndrome gripal, inclui-se: "gravidas em qualquer idade gestacional, puérperas até duas semanas após o parto (incluindo as que tiveram aborto ou perda fetal)". Portanto, fica claro que o acompanhamento cuidadoso das gestações com COVID-19 e medidas de prevenção da infecção neonatal são necessários, além da preocupação com os casos oligo ou assintomáticos, que podem complicar no pós-parto e ainda gerar propagação da infecção dentro do hospital, com riscos para profissionais de saúde e demais pacientes. Um estudo publicado, com avaliação (testagem universal) de todas as parturientes, identificou cerca de 30% de casos positivos entre assintomáticos na internação³¹. Este achado, se confirmado em outros cenários pode mudar a

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 4.047.168

proposta de assistência em Obstetrícia. Partos são procedimentos que não podem parar em tempos de pandemia e é preciso garantir o melhor cuidado para gestantes, recém-nascidos e profissionais de saúde. O leite materno é considerado a melhor fonte de nutrição para quase todos os bebês. Além do desenvolvimento como um todo, o leite materno como fluido biológico tem vários outros benefícios, incluindo a modulação da função intestinal pós-natal, a ontogenia imune e o desenvolvimento do cérebro. Não se sabe se há transmissão do SARS-CoV-2 através do leite materno³². Em estudos a outros vírus capazes de se comportarem em leite materno, se mantendo infeccioso em alguns casos^{33,34}. Adicionalmente, não se sabe se há transmissão do SARS-CoV-2 ao recém-nascido através do leite materno. Até o momento a recomendação é de manter a amamentação, com as medidas de segurança e higiene para evitar a transmissão respiratória³⁰. Outro aspecto gestacional de extrema relevância é a placenta. A placenta consiste na interface entre os leitos vasculares materno e fetal, mediando a troca de nutrientes e resíduos, permitindo a existência uterina fetal e mantém uma homeostase altamente confiável ^{35–37}. Visto o alto grau de complexidade e papel vital da placenta na gestação, os acometimentos de infecções durante este período podem ter consequências severas neste órgão. Existem outros vírus que conseguem quebrar a barreira-hematoplacentária, tais como o vírus Zika, citomegalovírus e parvovírus B19, levantando a possibilidade de infecção vertical do SARSCoV-2³⁸. Estudos anteriores não mostraram evidências de infecção vertical por SARS-CoV ou MERSCoV de gestantes infectadas durante a gravidez, membros da família Coronaviridae³⁹. No entanto, um recém-nascido nascido de uma gestante com COVID-19 deu positivo para infecção por SARS-CoV-2, 36 horas após o nascimento no Hospital Wuhan Tongji, levantando questionamentos de infecção trans-placentária⁴⁰. Vale ressaltar que a maneira de coleta e armazenamento do material é fundamental para que possa haver segurança na representatividade e adequada extração de RNA viral. Nenhum dos registros até agora publicados, com investigação viral placentária, detalhou a metodologia de coleta e processamento empregados. Nosso grupo tem experiência previa, com estudos durante a epidemia de Zika vírus, demonstrando que a coleta adequada pode fazer a diferença na investigação do tecido placentário⁴¹. A importância de um estudo que amplie o conhecimento sobre a infecção de SARS-CoV-2 durante a gestação é reiterada por todo o panorama antes descrito. O conhecimento sobre as repercussões deste vírus é limitado e sua ampliação necessário, tanto para o enfrentamento do COVID-19 na frente da Saúde MaternoFetal como para futuras repercussões. Assim, o atual estudo pretende descrever e avaliar fenótipos virais, características epidemiológicas e o efeito da infecção por SARS-CoV-2 na gestação em um corte transversal de parturientes atendidas no CAISMUnicamp, Hospital Estadual de Sumaré e Hospital Universitário da

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 4.047.168

Faculdade de Medicina de Jundiaí. Relevância e Justificativa O SARS-CoV-2 tem se mostrado um agente infeccioso emergente de alto impacto. Sua natureza respiratória, sua alta taxa de transmissão e sua letalidade tornou-o uma emergência global em saúde. Em tempos de globalização e intercâmbio constante de pessoas em espaços curtos de tempo, além de aspectos multifatoriais sociais, culturais e políticoeconômicos, a expansão deste patógeno foi agravada. Este panorama culminou para que no dia 11 de março de 2020, a COVID-19 fosse classificada como pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A expansão desse patógeno é factual e suas consequências para a saúde humana estão e serão sentidas de maneira significativa. Devido ainda à baixa ocorrência atual na população gestante (abril/2020) e ao seguimento de gestações vigentes, não é claro como a infecção por este patógeno comporta-se em sua completude. Algumas particularidades da infecção por este patógeno só serão constatadas uma vez efetuado um estudo minucioso e compreensivo, com um alto número de casos vigiados. Propondo uma abrangência de amostras biológicas e visando caracterizar a presença do vírus ou de anticorpos específicos para este, será possível gerar dados de grande robustez, tendo como qualidade o seguimento durante o desenvolvimento, do momento da infecção ao parto. Desta forma, o atual estudo tem como proposta entender como o SARS-CoV-2 interfere em um contexto gestacional, com resultados potencialmente de alto impacto para o aprimoramento da Saúde Materno-Infantil. Responder às dúvidas atuais quanto à possibilidade da gestação ser fator de risco para pior desfecho diante de infecção COVID-19, avaliar a prevalência de casos positivos, mesmo entre parturientes assintomáticas e estudar diversas fontes de material biológico, para definir ocorrência e risco de transmissão vertical, são etapas fundamentais para a melhor caracterização do impacto da COVID-19. A Universidade Estadual de Campinas (Departamento de Obstetrícia) tem experiência no planejamento, execução e administração de estudos multicêntricos; incluindo estudos durante a pandemia H1N1 (H1N1pdm09) e grande experiência na coleta e armazenamento de material biológico, especialmente durante o impacto do vírus Zika, justificando a liderança e exequibilidade deste estudo.

Hipótese:

1. As gestantes são positivas para SARS-CoV-2 nas amostras coletadas em taxa similar à da população não-gestante (atingindo prevalência de 10-15%).
2. Gestantes com manifestação clínica da doença (COVID-19) têm aumento de complicações maternas, diretamente relacionadas à gravidade da manifestação clínica da doença. Neonatos de gestantes incluídas no estudo têm baixíssimas ou nula taxa de positividade para SARSCoV-2, durante vigência de infecção no momento do parto, e se positivo, associados a patologia

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.047.168

placentária existente.

3. A placenta tem modificações histológicas e moleculares ligadas à infecção, quando comparada a placentas oriundas de gestações não-complicadas. O leite materno de mulheres com COVID-19 é positivo para a presença do SARS-CoV-2 na vigência da viremia da infecção e apresenta anticorpos específicos para este vírus. Haverá maior positividade em amostras biológicas (como secreção vaginal e fezes), conforme maior sintomatologia e viremia.

Metodologia Proposta:

Trata-se de um estudo de corte transversal, prospectivo, através do qual todas as parturientes dos centros selecionados que consentirem serão testadas quanto à positividade ou não para SARS-CoV-2, durante o período de 3 meses imediatamente após a aprovação pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP). Serão incluídas nessa fase do estudo todas as gestantes que forem admitidas no pronto atendimento e internadas para parto nos centros participantes deste componente. Inicialmente participarão o centro coordenador (CAISM) o Hospital Estadual de Sumaré (HES) e o Hospital Universitário de Jundiaí (HU/FMJ). Ao todo serão inclusas, em média, 3000 participantes e seus filhos (CAISM – ~275 partos/mês; HES – ~250 partos/mês; HU/FMJ - ~450 partos/mês). Posteriormente, poderão ser incluídas gestantes dos outros centros colaboradores conforme concordância do centro coordenador e aprovação do comitê de ética local. Igualmente, serão avaliados os seus recém-nascidos. A coleta das amostras acontecerá após a aceitação do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) ou do termo de assentimento livre e esclarecido (TALE), no caso de menores de 18 anos. Todas as gestantes incluídas no estudo de corte transversal e os seus recém-nascidos serão testados para SARS-Cov-2. Para tanto, será realizada detecção molecular (RTqPCR) e sorológica (IgM e IgG) de SARS-CoV-2. A detecção molecular será realizada a partir de amostras respiratórias de secreção naso/orofaríngea através de swabs ou lavado. As amostras respiratórias do CAISM serão acondicionadas de maneira adequada, preservadas e encaminhadas no mesmo dia da coleta, em menor intervalo possível, ao laboratório responsável por processar as análises conforme acordo com os centros participantes. No caso dos centros já previamente incluídos nesse componente da pesquisa, as amostras serão encaminhadas para Laboratório de Estudo de Vírus Emergentes (LEVE) do Instituto de Biologia e no Laboratório de Patologia Clínica (LPC) do Hospital de Clínicas, ambos na UNICAMP, onde serão processadas. As amostras respiratórias coletadas no HES e HU/FMJ serão encaminhadas à UNICAMP, 2 vezes/dia. Neste período todas as amostras devem ficar acondicionadas em Biofreezer - 80°C, a fim de preservação íntegra do material biológico, para detecção molecular fidedigna. Toda amostra encaminhada do HES e HU/FMJ devem ser transportadas em gelo seco e acondicionadas de modo a

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.047.168

se manterem preservadas durante o processo. As amostras encaminhadas para a detecção molecular, após processadas, serão analisadas através da reação em cadeia de polimerase por transcriptase reversa em tempo real (RTqPCR) para identificação específica de trechos de RNA específicos do SARS-CoV-2. Todos os resultados de detecção viral serão disponibilizados aos centros participantes e todos os procedimentos deverão ser aprovados pelas chefias locais (e centro local de controle de infecções). Para a detecção sorológica (teste rápido) de IgM e IgG para SARS-CoV-2, será realizada a amostragem de sangue (sangue total, soro ou plasma), utilizado para o teste do tipo cromatográfico. O teste rápido será realizado no momento da internação e o seu resultado tem como finalidade auxiliar como inquérito sorológico, para avaliação de soroconversão. Levando em consideração os parâmetros sanitários para garantir a exequibilidade segura do seguimento das participantes, serão realizados testes rápidos moleculares baseados em ensaio de RT-PCR. Para tal, serão coletadas amostras de swab oral-nasal e submetidas imediatamente à teste. Cada swab coletado e individualmente disposto em um cassete contendo solução reagente (Xpert Xpress SARS-CoV-2 - Cepheid), capaz de realizar extração nucleotídica e reação analítica. O resultado é obtido em 1h20-2h00, para nortear a assistência médica. Se positividade nos testes sorológicos e/ou molecular, após/durante o parto, serão coletadas amostras de líquido amniótico, placenta, sangue do cordão umbilical, sangue materno, urina, secreção vaginal, fezes.

Critério de Inclusão:

Serão incluídas nessa fase do estudo todas as gestantes que forem admitidas no pronto atendimento e internadas para parto nos centros participantes deste componente. Inicialmente participarão o centro coordenador (CAISM) o Hospital Estadual de Sumaré (HES) e o Hospital Universitário de Jundiaí (HU/FMJ). Ao todo serão incluídas, em média, 3000 participantes e seus filhos (CAISM – ~275 partos/mês; HES – ~250 partos/mês; HU/FMJ - ~450 partos/mês). Posteriormente, poderão ser incluídas gestantes dos outros centros colaboradores conforme concordância do centro coordenador e aprovação do comitê de ética local. Igualmente, serão avaliados os seus recém-nascidos. A coleta das amostras acontecerá após a aceitação do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) ou do termo de assentimento livre e esclarecido (TALE), no caso de menores de 18 anos.

Critério de Exclusão:

serão excluídos os casos de gestantes fora de trabalho de parto ou com internação clínica (sem indicação de parto), que estejam assintomáticas (sem sintomas gripais).

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.047.168

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Descrever a prevalência da infecção por SARS-CoV-2 em uma amostra da população obstétrica internada para parto.

Objetivo Secundário:

Analisar a presença de SARS-CoV-2 em diferentes amostras biológicas e associar com desfechos maternos e perinatais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não se trata de estudo de intervenção, portanto não há riscos previsíveis para as participantes, no entanto, poderá haver algum tipo de desconforto para a coleta de amostras biológicas, como swab nasal/oral, coleta de leite materno (possível desconforto pela manipulação das mamas) e secreção vaginal (desconforto para exame vaginal, embora não seja necessário exame especular, apenas coleta com swab). De igual modo, poderá haver desconforto na coleta de amostras de sangue, devido a punção venosa. Não há riscos previsíveis em relação à coleta de amostras da placenta, líquido amniótico, urina, fezes e sangue de cordão umbilical.

Benefícios:

Os benefícios da participação no estudo incluem o adequado diagnóstico da infecção por COVID-19, mesmo em parturientes assintomáticas, possibilitando adequadas medidas de isolamento, para prevenção da infecção de contactantes e profissionais da saúde e também adequada orientação nos cuidados com recém nascidos

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este protocolo se refere ao Projeto de Pesquisa intitulado "REBRACO - REde BRASileira em estudos do COVID-19 em Obstetrícia: prevalência na internação para parto e investigação viral em diferentes amostras biológicas", cuja Pesquisadora responsável é Maria Laura Costa do Nascimento com as colaborações dos pesquisadores participantes Silvana Aparecida Ferreira Bento, Magnun Nueldo Nunes dos Santos, Jose Guilherme Cecatti, Jose Luiz Proenca Modena, Renato Teixeira Souza, José Paulo de Siqueira Guida, Giuliane Jesus Lajos, Karayna Gil Fernandes, Charles Mpoca, Carolina Carvalho Ribeiro do Valle, Sérgio Tadeu Martins Marba, Samira El Merrawi Tebecherane Haddad, Rodolfo de Carvalho Pacagnella, Guilherme de Moraes Nobrega, Jamil Pedro de Siqueira Caldas, Stephanie Pabón Lozano e Fernando Ferreira Costa. A pesquisa foi enquadrada na Área "Ciências da Saúde" e a Instituição Proponente é o Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM da UNICAMP. Segundo as Informações Básicas do Projeto, a pesquisa

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 4.047.168

tem orçamento estimado em R\$ 1.888.480,05 e o cronograma apresentado contempla início do estudo para maio de 2020, com término em maio de 2022. Trata-se de um projeto multicêntrico e multiprofissional, uma iniciativa que incorpora a participação de médicos obstetras das três instituições paulistas consideradas para a avaliação de prevalência de Covid-19 em parturientes e o total de 14 maternidades para avaliação de resultados maternos, perinatais e avaliação de material biológico diverso, além de profissionais da neonatologia, biologia, biomedicina, alunos de graduação e pós-graduação.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram anexados os seguintes documentos:

- 1-Folha de rosto: "FRostoCovid.pdf 08/05/2020 12:29:59";
- 2-Projeto detalhado: "ProjetoCOVIDCEP_Resposta_3.pdf 23/05/2020 19:39:11";
- 3-Informações Básicas do Projeto: "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1553020.pdf 23/05/2020 19:46:20";
- 4-TCLE: "TCLEs_TALE.pdf 25/05/2020 20:23:48". Foi analisado somente os TCLES e TALE contemplado neste documento.
- 5-Outros:
 - ParecerCircunstanciado_REBRACO.pdf 08/05/2020 12:36:43;
 - identidadefuncional.pdf 08/05/2020 15:59:33;
 - Carta_Resposta_3.pdf 23/05/2020 19:25:10

Recomendações:

- 1-No item "Armazenamento de material biológico": "(...)utilizados para no atual projeto de (...) " corrigir a concordância da frase.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Lista de pendências e inadequações não atendidas emitidas no parecer CEP número 4.042.723:

- 3- Inserir o Regulamento do Biorrepositório atrelado ao protocolo de pesquisa. orientamos a pesquisadora consultar a versão atualizado do modelo do Biorrepositório na página do CEP (<https://www.prp.unicamp.br/pt-br/biorrepositorio>).

RESPOSTA (1):O regulamento do Biorrepositório está esclarecido no tópico Aspectos Éticos do projeto e anexado ao projeto (Anexo 4). A instituição do Biorrepositório seguirá todas as normativas esclarecidas no documento e demais normativas complementares e atualizadas.

ANÁLISE (1):PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA. A pesquisadora informa no TCLE e projeto que

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.047.168

ao final da pesquisa todo o material biológico será descartado, mas no item "e" do Regulamento do Biorrepositório lê-se: " Caso haja interesse, ao final do prazo de armazenamento do projeto, o material deste Biorrepositório poderá ser transferido formalmente para outro Biorrepositório ou Biobanco autorizado pelo sistema CEP/CONEP mediante comunicação ao participante e aprovação prévia do CEP/UNICAMP." essas informações não estão coerentes com as informações contempladas no TCLE e projeto. A possibilidade de transferência para outro biorrepositório ou Biobanco só é justificada quando o pesquisador armazena o material biológico com a possibilidade de utilização futura, o que não é o caso desta pesquisa. Solicitamos adequações e que esse documento seja anexado separadamente.

Somente a título de esclarecimentos e cabe a pesquisadora avaliar a pertinência ou não desta outra possibilidade, uma vez que a pesquisa prevê a oportunidade da coleta de materiais com COVID obtidos durante o período de pandemia. Esclarecemos que existe a possibilidade da criação de um Biorrepositório de longa duração atrelado a um projeto de pesquisa, visando à possibilidade de utilização em investigações futuras: nesse tipo de biorrepositório, após o processamento e a aquisição dos resultados, o pesquisador mantém o material biológico remanescente armazenado, almejando utilizá-lo em estudos futuros. A intenção do pesquisador em manter as amostras armazenadas após o seu processamento, realizado conforme previsto na pesquisa na qual as amostras foram coletadas, não é a possibilidade de repetir os testes e confirmar os resultados obtidos (embora possa fazê-lo), mas executar análises distintas daquela do protocolo vigente em um ou mais estudos no futuro. O prazo de vigência desse tipo de biorrepositório pode ser autorizado por até 10 anos, sendo possíveis renovações autorizadas pelo Sistema CEP/Conep mediante apreciação de justificativa e relatório apresentados pelo pesquisador ou as amostras poderão ser transferidas para um Biobanco. Para cada nova pesquisa, há necessidade de aplicação de um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ou, quando devidamente justificado, a obtenção de aprovação da dispensa do Termo pelo Comitê) para a utilização do material biológico armazenado e que foi coletado previamente. Neste caso, o item "e" do regulamento do Biorrepositório deverá ser mantido, adequar as informações no TCLE e projeto e no TCLE deverá ser inserido o item "Armazenamento de Material Biológico" (Vide estrutura Básica do TCLE no link: <https://www.prp.unicamp.br/pt-br/projeto-de-pesquisa>).
RESPOSTA(2): Realizado ajuste nos documentos, com inclusão do parágrafo no projeto e termos de consentimento: "ao final do prazo de armazenamento do projeto, o material deste Biorrepositório poderá ser transferido formalmente para outro Biorrepositório ou Biobanco autorizado pelo sistema CEP/CONEP mediante comunicação ao participante e aprovação prévia do CEP/UNICAMP." ANÁLISE (2): PENDÊNCIA NÃO

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 4.047.168

ATENDIDA. O Regulamento do Biorrepositório não foi alterado e consta a informação: "O prazo de armazenamento do material biológico humano no Biorrepositório consta no cronograma do projeto ao qual o Biorrepositório está associado, e será de 24 meses". Solicitamos que seja alterado para "O prazo de armazenamento do material biológico humano no Biorrepositório poderá ser de até 10 anos". Solicitamos que esse documento seja anexado separadamente do projeto original, como solicitado anteriormente.

Resposta (3): Realizado ajuste nos documentos adequando o prazo de armazenamento do material biológico. Anexado também um documento separado referente de Regulamento do Biorrepositório. Destacamos a alteração da localização e coordenação do Biorrepositório para o Laboratório de Vírus Emergentes (LEVE) – IB/UNICAMP – visando questões logísticas e procedurais.

Análise (3): PENDÊNCIA ATENDIDA.

4.6. No caso de inclusão de menores de idade como participantes da pesquisa, é fundamental a assinatura do TCLE pelos REPRESENTANTES LEGAIS e não por vizinhos, cuidadores, etc. Solicitamos que seja apresentado o TCLE direcionado ao responsável legal pela menor participante desta pesquisa. RESPOSTA (1): Adicionado um TCLE próprio para representantes legais no caso de menores de idade. ANÁLISE (1): PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA. O TCLE anexado não está direcionado ao Responsável legal pela menor participante da pesquisa, exemplos: "Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa", "Participando do estudo você está sendo convidado a: autorizar o acesso aos dados do seu prontuário para coleta dos seus(...)", etc. Estas informações devem ser redigidas para o responsável legal pela menor participante desta pesquisa, exemplos: " "Você está sendo convidado a autorizar a menor pela qual você é responsável legal a participar de uma pesquisa"; "Participando do estudo você está sendo convidado a: autorizar o acesso aos dados do prontuário da menor pela qual você é o responsável legal para coleta dos seus(...)", etc. Solicitamos adequações. RESPOSTA(2): Adequações realizadas. O documento TCLE próprio para representantes legais no caso de menores de idade está agora direcionado ao referente e não à participante menor de idade. ANÁLISE (2): PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA: Em relação as informações sobre o material biológico contempladas nesta versão do TCLE a pesquisadora informou (de acordo com a pendência 3) que as amostras serão armazenadas para pesquisa futuras. Sendo assim, as informações inseridas "As amostras serão armazenadas em Biorrepositório durante a vigência da pesquisa, e ao final todo material biológico que restar será descartado ou transferido formalmente para outro Biorrepositório ou Biobanco (...) precisam ser adequadas para "As amostras serão armazenadas em Biorrepositório por até 10 anos, e ao final

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.047.168

todo material biológico que restar poderá ser descartado ou transferido formalmente para outro Biorrepositório ou Biobanco (...). Como o material biológico poderá ser utilizado para pesquisa futuras, foi informado ANTERIORMENTE na Pendência 3 (versão 1) que: "(...)adequar as informações no TCLE e projeto e no TCLE deverá ser inserido o item "Armazenamento de Material Biológico" (Vide estrutura Básica do TCLE no link: <https://www.prp.unicamp.br/pt-br/projeto-de-pesquisa>).".Segue abaixo o item que a pesquisadora deverá ADEQUAR (Este é um exemplo) para a pesquisa proposta e inserir em todos os TCLEs e TALE:

Armazenamento de material: No caso de armazenamento de material biológico (resolução 441/2011 CNS/MS):

- justificar a necessidade e oportunidade para utilização futura;
- declarar que toda nova pesquisa a ser realizada com o material armazenado será submetida para aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP);
- detalhar o consentimento do participante da pesquisa, autorizando a coleta, o depósito, o armazenamento e a utilização do material biológico humano. Nesse caso, sugerimos a seguinte estrutura: () concordo em participar do presente estudo, porém NÃO AUTORIZO o armazenamento do meu material biológico, devendo o mesmo ser descartado ao final desta pesquisa. () concordo em participar do presente estudo e AUTORIZO o armazenamento do meu material biológico, sendo necessário meu consentimento a cada nova pesquisa, que deverá ser aprovada pelo CEP institucional e, se for o caso, pela CONEP. O descarte do material armazenado será autorizado nas seguintes situações:(detalhar). Em caso de falecimento ou condição incapacitante, os direitos sobre o material armazenado deverão ser dados a: _____.(pedir para o participante da pesquisa indicar o nome de uma pessoa a ser contatada).

Resposta (3): Todos os termos de consentimento (maiores de idade e responsável legal) e de assentimento livre esclarecidos foram alterados para adequar a correção "As amostras serão armazenadas em Biorrepositório por até 10 anos (...)", incluindo o tópico de "Armazenamento de Material Biológico" e atualizando o "Autorização para o armazenamento e compartilhamento dos seus dados em um banco de dados". Atualização no texto também foi realizada em "Aspectos Éticos", inserindo o seguinte trecho: "Por tratar-se de uma doença nova, ainda com muitas dúvidas sobre como se comporta na gravidez, podem surgir novas possibilidades de estudos ao longo do tempo e a utilização dos dados e material biológico coletados durante a pandemia será fundamental para ajudar a responder estas dúvidas. Toda nova pesquisa a ser realizada com o material armazenado será submetida para aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).O uso do material

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 4.047.168

biológico, e também dos dados armazenados neste projeto, em pesquisa futura pode ocorrer por obtenção do consentimento livre e esclarecido do participante por meio da assinatura de um TCLE específico para o(s) novo(s) projeto(s), dispensa de TCLE autorizada pelo CEP mediante solicitação justificada no caso de impossibilidade de obtenção do consentimento do participante para uso da amostra no novo projeto ou autorização prévia para uso futuro, esclarecida em TCLE anterior (anexos 1-3)".

Análise (3):PENDÊNCIA ATENDIDA.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Unicamp, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 4.047.168

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEs_TALE.pdf	25/05/2020 20:23:48	Renata Maria dos Santos Celeghini	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEs_TALE.docx	25/05/2020 20:22:24	Renata Maria dos Santos Celeghini	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1553020.pdf	23/05/2020 19:46:20		Aceito
Brochura Pesquisa	ProjetoCOVIDCEP_Resposta_3.pdf	23/05/2020 19:39:11	Maria Laura Costa do Nascimento	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Resposta_3.pdf	23/05/2020 19:25:50	Maria Laura Costa do Nascimento	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE_Responsavel_Resposta_3.pdf	23/05/2020 19:25:39	Maria Laura Costa do Nascimento	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.047.168

Justificativa de Ausência	TCLE_Responsavel_Resposta_3.pdf	23/05/2020 19:25:39	Maria Laura Costa do Nascimento	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_Resposta_3.pdf	23/05/2020 19:25:20	Maria Laura Costa do Nascimento	Aceito
Outros	Carta_Resposta_3.pdf	23/05/2020 19:25:10	Maria Laura Costa do Nascimento	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEresponsavel_legal_2.pdf	20/05/2020 09:28:54	Maria Laura Costa do Nascimento	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_2.pdf	20/05/2020 09:28:43	Maria Laura Costa do Nascimento	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_2.pdf	20/05/2020 09:28:31	Maria Laura Costa do Nascimento	Aceito
Outros	CartaResposta_2.pdf	20/05/2020 09:27:39	Maria Laura Costa do Nascimento	Aceito
Brochura Pesquisa	ProjetoCOVIDCEP_Pendencias2.pdf	20/05/2020 09:26:23	Maria Laura Costa do Nascimento	Aceito
Brochura Pesquisa	ProjetoCOVIDCEP_Pendencias.pdf	18/05/2020 17:47:30	Maria Laura Costa do Nascimento	Aceito
Outros	CartaRespostPedenciasCEP1Covid.pdf	18/05/2020 17:38:07	Maria Laura Costa do Nascimento	Aceito
Outros	identidadefuncional.pdf	08/05/2020 15:59:33	Maria Laura Costa do Nascimento	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_COVID_CEP_1.pdf	08/05/2020 15:54:47	Maria Laura Costa do Nascimento	Aceito
Outros	ParecerCircunstanciado_REBRACO.pdf	08/05/2020 12:36:43	Maria Laura Costa do Nascimento	Aceito
Folha de Rosto	FRostoCovid.pdf	08/05/2020 12:29:59	Maria Laura Costa do Nascimento	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.047.168

CAMPINAS, 25 de Maio de 2020

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

8.5. Termo de Consentimento Livre Esclarecido - CAAE 31591720.5.0000.5404**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****REBRACO - REde BRAsileira em estudos do COVID-19 em Obstetrícia**

Nome dos responsáveis: Maria Laura Costa do Nascimento, José Guilherme Cecatti, Rodolfo Carvalho Pacagnella e Renato Teixeira Souza

Número do CAAE: 31591720.5.0000.5404

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante da pesquisa e é elaborado em duas vias, assinadas e rubricadas pelo pesquisador e pelo participante, sendo que uma via deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento.

Justificativa e objetivos:

Esta pesquisa é sobre a ocorrência do COVID-19 (“coronavírus”) entre gestantes; trata-se de um estudo que envolve diferentes instituições no Brasil e tem o objetivo de entender o número de mulheres com esta doença, identificar o quadro clínico apresentado por elas, as complicações associadas (na gestante e no recém-nascido), além de coletar informações relevantes para prover respostas rápidas no enfrentamento desta doença.

Procedimentos:

Participando do estudo você está sendo convidado a: autorizar o acesso aos dados do seu prontuário para coleta dos seus dados clínicos, informações a respeito do seu parto e dos dados do seu (s) filho(s) recém-nascido; além disso, solicitamos a autorização para coleta de suas amostras de *swab* ou lavado nasal/oral, sangue, urina, secreção vagina, fezes, além de amostras de sua placenta, líquido amniótico, do sangue do cordão umbilical e do leite materno. Igualmente, solicitamos a sua autorização para coletar amostras do *swab* nasal e oral, do seu(s) filho(s) recém-nascido, caso seu exame venha positivo. As informações clínicas permitirão aos pesquisadores entender o comportamento da doença e suas manifestações mais frequentes entre as mulheres pesquisadas.

As amostras de sangue, urina, fezes, secreção vaginal, do *swab* ou lavado nasal e oral permitirão o diagnóstico molecular da infecção pelo “coronavírus” (SARS-CoV-2), enquanto as amostras de placenta, sangue do cordão umbilical, líquido amniótico e leite materno permitirão o estudo de possível infecção em seu filho recém-nascido. As análises também permitirão avaliar marcadores inflamatórios, moleculares e a presença da diversidade viral, bacteriana e fúngica das amostras, possibilitando análises de coinfeção por outros agentes respiratórios e definição de microbiota, especialmente gastrointestinal (conjunto de microorganismos que vivem no trato digestivo e podem ser vistos no estudo das fezes).

Rubrica pesquisador:_____

Rubrica participante:_____

As amostras serão armazenadas em Biorrepositório por até 10 anos, desde que você autorize.

A coleta das amostras do sangue, fezes, urina, secreção vaginal, swab nasal e oral serão realizadas no momento da sua admissão no estudo (isto é, logo que você aceitar participar do estudo) ou ao longo da sua internação para parto.

As amostras de placenta, sangue do cordão umbilical, leite materno, swab nasal e oral do recém-nascido serão coletados imediatamente após o parto. A coleta de líquido amniótico dependerá do contexto clínico, preferencialmente durante o trabalho de parto.

O *swab* nasal e oral serão coletados através de um cotonete que será colocado pela boca e outro pelo nariz até a região inicial da garganta.

Leite materno: serão coletados 10 ml da amostra do primeiro leite materno (colostró), através da manipulação da mama.

Urina: serão coletados 10ml de urina, jato médio, em frasco coletor universal estéril.

Fezes: serão coletados 25-100 gramas de fezes que serão distribuídas em frasco coletor universal estéril.

Líquido amniótico: serão coletadas no momento do parto/trabalho de parto em sala de pré-parto/parto.

Secreção vaginal: a coleta se dará através por swab estéril na região vaginal.

Sangue de cordão umbilical: serão coletados 1mL em 2 tubos de EDTA, 2 - 3 mL em tubo seco (coletado através do cordão umbilical preso a placenta, após parto e dequitação- expulsão da placenta).

Sangue: serão coletados 20mL em 2 tubos de EDTA e 10mL em tubo seco, através da introdução de uma agulha ou cateter em uma veia superficial do braço, após limpeza local com álcool 70%, utilizando procedimentos habituais para coleta de outros exames.

Todas as amostras coletadas (swab oral e nasal, sangue, urina, fezes, secreção vaginal, líquido amniótico, sangue do cordão umbilical, placenta e leite materno) serão encaminhadas para o Laboratório de Estudo de Vírus Emergentes (LEVE) do Instituto de Biologia na UNICAMP, onde serão processadas e adequadas em Biorrepositório.

Desconfortos e riscos: Os riscos associados à participação incluem o desconforto na coleta das amostras através do swab nasal e oral (semelhante a um cotonete), assim como para seu(s) bebê(s). Desconforto da coleta de amostra de leite materno, se associando ao possível incômodo decorrente da manipulação das mamas, e de secreção vaginal (espécie de cotonete introduzido na vagina, sem necessidade de exame ginecológico ou uso de espécule). De igual modo, terá desconforto associado a coleta das amostras de sangue, pela introdução da agulha.

Rubrica pesquisador: _____

Rubrica participante: _____

Não há riscos previsíveis em relação a coleta de amostras da placenta, urina, líquido amniótico, fezes e do sangue do cordão umbilical. As informações clínicas e amostras serão armazenadas de maneira que não permitirão a identificação das participantes da pesquisa.

Benefícios:

Você não terá benefícios diretos em participar desta pesquisa. Os benefícios indiretos da participação nesta pesquisa incluem o adequado diagnóstico da infecção por “coronavírus” (SARS-CoV-2) em mulheres assintomáticas, permitindo o seu isolamento, ou confirmação diagnóstica em mulheres com síndrome gripal.

Acompanhamento e assistência:

Você e seu(s) bebê(s) têm o direito à assistência integral e gratuita devido a danos diretos e indiretos, imediatos e tardios, pelo tempo que for necessário.

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado.

Ressarcimento e Indenização:

Você não terá gastos para participar da pesquisa, pois a coleta de dados será realizada durante o período em que você estiver internada ou no setor de pronto atendimento. No entanto, se houver qualquer tipo de despesas decorrente da sua participação e/ou de seu(s) bebê(s) na pesquisa, mesmo que eventual, haverá ressarcimento de suas despesas. Você terá a garantia ao direito à indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Armazenamento de material biológico:

Todas as amostras coletadas (swab oral e nasal, sangue, urina, fezes, secreção vaginal, líquido amniótico, sangue do cordão umbilical, placenta e leite materno) serão encaminhadas para o Laboratório de Estudo de Vírus Emergentes (LEVE) do Instituto de Biologia na UNICAMP, onde serão processadas e adequadas em Biorrepositório e utilizados para no atual projeto de pesquisa. Por tratar-se de uma doença nova, ainda com muitas dúvidas sobre como se comporta na gravidez, podem surgir novas possibilidades de estudos ao longo do tempo e a utilização dos dados e material biológico coletados durante a pandemia será fundamental para ajudar a responder estas dúvidas.

Rubrica pesquisador: _____

Rubrica participante: _____

Antes de qualquer novo projeto utilizar as amostras, toda nova pesquisa a ser realizada com o material armazenado será submetida para aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Sabendo destas possibilidades (assinale apenas uma das alternativas abaixo):

(...) concordo em participar do presente estudo, porém **NÃO AUTORIZO** o armazenamento do meu material biológico, devendo o mesmo ser descartado ao final desta pesquisa.

(...) concordo em participar do presente estudo e **AUTORIZO** o armazenamento do meu material biológico, sendo necessário meu consentimento a cada nova pesquisa, que deverá ser aprovada pelo CEP institucional e, se for o caso, pela CONEP. O descarte do material armazenado será autorizado nas seguintes situações: encerramento do Biorrepositório ou desautorização definitiva do seu armazenamento e uso após o final desta pesquisa.

Em caso de falecimento ou condição incapacitante, os direitos sobre o material armazenado deverão ser dados a:_____.

Autorização para o armazenamento e compartilhamento dos seus dados em um banco de dados:

Com o avanço das pesquisas sobre a COVID-19 (“coronavírus”) entre gestantes, é hoje de grande importância compartilhar em bancos de dados os resultados de alguns desfechos do estudo. No compartilhamento dos seus dados será assegurado que não haverá qualquer referência aos identificadores das amostras, (exemplo de identificadores: nome, filiação, endereço, número de registro hospitalar), mas poderão ser incluídas informações relevantes para a interpretação dos dados no contexto das pesquisas, tais como: sexo, idade, país e região de procedência, diagnóstico e outras informações clínicas pertinentes.

(...) **AUTORIZO** que os meus dados obtidos no âmbito deste projeto de pesquisa sejam disponibilizados no sistema eletrônico para armazenamento de dados (RedCap) que poderão ser consultados por pesquisadores da área médica, desde que esses dados não sejam vinculados com identificadores da amostra (exemplo: nome, filiação, endereço, número de registro hospitalar).

(...) **NÃO AUTORIZO** a disponibilização dos meus dados obtidos no âmbito deste projeto de pesquisa sejam disponibilizados no sistema eletrônico para armazenamento de dados (RedCap).

Rubrica pesquisador:_____

Rubrica participante:_____

Contato:

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável pelo estudo: **Maria Laura Costa do Nascimento** (mlaura@unicamp.br). **Endereço profissional:** Departamento de Obstetrícia, CAISM - Hospital da Mulher J. A. Pinotti - Rua Alexander Fleming, nº101, 13.083-881, Campinas. **Contato telefônico:** (19) 35219232.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretária do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:00hs às 11:30hs e das 13:00hs às 17:30hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936 ou (19) 3521-7187; e-mail: cep@unicamp.br

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP):

O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. Desempenha um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome da participante da pesquisa: _____

(Assinatura da participante da pesquisa)

Data: ____/____/____.

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante da pesquisa. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado e pela CONEP, quando pertinente. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante da pesquisa.

(Assinatura do pesquisador)

Data: ____/____/____.

8.6. Termo de Assentimento Livre Esclarecido - CAAE 31591720.5.0000.5404**TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****REBRACO - REde BRAsileira em estudos do COVID-19 em Obstetrícia**

Nome dos responsáveis: Maria Laura Costa do Nascimento, José Guilherme Cecatti, Rodolfo Carvalho Pacagnella e Renato Teixeira Souza

Número do CAAE: 31591720.5.0000.5404

Você está sendo convidado a participar nesta pesquisa através do assentimento com o consentimento de seu responsável legal. Este documento, chamado Termo de Assentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante da pesquisa e é elaborado em duas vias, assinadas e rubricadas pelo pesquisador, sendo que uma via deverá ficar com você e outra com o pesquisador. Este documento deverá estar associado a um Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) do Responsável Legal, devidamente assinado, para a validação do atual documento.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento.

Justificativa e objetivos:

Esta pesquisa é sobre a ocorrência do COVID-19 (“coronavírus”) entre gestantes; trata-se de um estudo que envolve diferentes instituições no Brasil e tem o objetivo de entender o número de mulheres com esta doença, identificar o quadro clínico apresentado por elas, as complicações associadas (na gestante e no recém-nascido), além de coletar informações relevantes para prover respostas rápidas no enfrentamento desta doença.

Procedimentos:

Participando do estudo você está sendo convidado a: autorizar o acesso aos dados do seu prontuário para coleta dos seus dados clínicos, informações a respeito do seu parto e dos dados do seu (s) filho(s) recém-nascido; além disso, solicitamos a autorização para coleta de suas amostras de *swab* ou lavado nasal/oral, sangue, urina, secreção vagina, fezes, além de amostras de sua placenta, líquido amniótico, do sangue do cordão umbilical e do leite materno. Igualmente, solicitamos a sua autorização para coletar amostras do *swab* nasal e oral, do seu(s) filho(s) recém-nascido, caso seu exame venha positivo. As informações clínicas permitirão aos pesquisadores entender o comportamento da doença e suas manifestações mais frequentes entre as mulheres pesquisadas.

Rubrica pesquisador: _____

Rubrica participante: _____

As amostras de sangue, urina, fezes, do swab/lavado nasal e oral permitirão o diagnóstico molecular da infecção pelo “coronavírus” (SARS-CoV-2), enquanto as amostras de placenta, sangue do cordão umbilical e leite materno permitirão o diagnóstico de uma possível infecção em seu filho recém-nascido. As análises também permitirão avaliar marcadores inflamatórios, moleculares e a presença da diversidade viral, bacteriana e fúngica das amostras, possibilitando análises de coinfeção por outros agentes respiratórios e definição de microbiota, especialmente gastrointestinal (conjunto de microorganismos que vivem no trato digestivo e podem ser vistos no estudo das fezes).

As amostras serão armazenadas em Biorrepositório por até 10 anos, desde que você autorize. A coleta das amostras do sangue, fezes, urina, secreção vaginal, swab nasal e oral serão realizadas no momento da sua admissão no estudo (isto é, logo que você aceitar participar do estudo) ou ao longo da sua internação para parto.

As amostras de placenta, sangue do cordão umbilical, leite materno, swab nasal e oral do recém-nascido serão coletados imediatamente após o parto. A coleta de líquido amniótico dependerá do contexto clínico, preferencialmente durante o trabalho de parto.

O *swab* nasal e oral serão coletados através de um cotonete que será colocado pela boca e outro pelo nariz até a região inicial da garganta.

Leite materno: serão coletados 10 ml da amostra do primeiro leite materno (coloostro), através da manipulação da mama.

Urina: serão coletados 10ml de urina, jato médio, em frasco coletor universal estéril.

Fezes: serão coletados 25-100 gramas de fezes que serão distribuídas em frasco coletor universal estéril.

Líquido amniótico: serão coletadas no momento do parto/trabalho de parto em sala de pré-parto/parto.

Secreção vaginal: a coleta se dará através por swab estéril na região vaginal.

Sangue de cordão umbilical: serão coletados 1mL em 2 tubos de EDTA, 2 - 3 mL em tubo seco (coletado através do cordão umbilical preso a placenta, após parto e dequitação-expulsão da placenta).

Sangue: serão coletados 20mL em 2 tubos de EDTA e 10mL em tubo seco, através da introdução de uma agulha ou cateter em uma veia superficial do braço, após limpeza local com álcool 70%, utilizando procedimentos habituais para coleta de outros exames.

Todas as amostras coletadas (swab oral e nasal, sangue, urina, fezes, secreção vaginal, líquido amniótico, sangue do cordão umbilical, placenta e leite materno) serão encaminhadas para o Laboratório de Estudo de Vírus Emergentes (LEVE) do Instituto de Biologia, onde serão processadas e adequadas em Biorrepositório.

Rubrica pesquisador: _____

Rubrica participante: _____

Desconfortos e riscos:

Os riscos associados à participação incluem o desconforto na coleta das amostras através do swab nasal e oral (semelhante a um cotonete), assim como para seu(s) bebê(s). Desconforto da coleta de amostra de leite materno, se associando ao possível incômodo decorrente da manipulação das mamas, e de secreção vaginal (espécie de cotonete introduzido na vagina, sem necessidade de exame ginecológico ou uso de espécule). De igual modo, terá desconforto associado a coleta das amostras de sangue, pela introdução da agulha.

Não há riscos previsíveis em relação a coleta de amostras da placenta, urina, líquido amniótico, fezes e do sangue do cordão umbilical. As informações clínicas e amostras serão armazenadas de maneira que não permitirão a identificação das participantes da pesquisa.

Benefícios:

Você não terá benefícios diretos em participar desta pesquisa. Os benefícios indiretos da participação nesta pesquisa incluem o adequado diagnóstico da infecção por “coronavírus” (SARS-CoV-2) em mulheres assintomáticas, permitindo o seu isolamento, ou confirmação diagnóstica em mulheres com síndrome gripal.

Acompanhamento e assistência:

Você e seu(s) bebê(s) têm o direito à assistência integral e gratuita devido a danos diretos e indiretos, imediatos e tardios, pelo tempo que for necessário.

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado.

Ressarcimento e indenização:

Você não terá gastos para participar da pesquisa, pois a coleta de dados será realizada durante o período em que você estiver internada ou no setor de pronto atendimento. No entanto, se houver qualquer tipo de despesas decorrente da sua participação e/ou de seu(s) bebê(s) na pesquisa, mesmo que eventual, haverá ressarcimento de suas despesas. Você terá a garantia ao direito à indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Armazenamento de material biológico:

Todas as amostras coletadas (swab oral e nasal, sangue, urina, fezes, secreção vaginal, líquido amniótico, sangue do cordão umbilical, placenta e leite materno) serão encaminhadas para o Laboratório de Estudo de Vírus Emergentes (LEVE) do Instituto de Biologia na UNICAMP, onde serão processadas e adequadas em Biorrepositório e utilizados para no atual projeto de pesquisa. Por tratar-se de uma doença nova, ainda com muitas dúvidas sobre como se comporta na gravidez, podem surgir novas possibilidades de estudos ao longo do tempo e a utilização dos dados e material biológico coletados durante a pandemia será fundamental para ajudar a responder estas dúvidas.

Rubrica pesquisador: _____

Rubrica participante: _____

Antes de qualquer novo projeto utilizar as amostras, toda nova pesquisa a ser realizada com o material armazenado será submetida para aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Sabendo destas possibilidades (assinale apenas uma das alternativas abaixo):

(...) concordo em participar do presente estudo, porém **NÃO AUTORIZO** o armazenamento do meu material biológico, devendo o mesmo ser descartado ao final desta pesquisa.

(...) concordo em participar do presente estudo e **AUTORIZO** o armazenamento do meu material biológico, sendo necessário meu consentimento a cada nova pesquisa, que deverá ser aprovada pelo CEP institucional e, se for o caso, pela CONEP. O descarte do material armazenado será autorizado nas seguintes situações: encerramento do Biorrepositório ou desautorização definitiva do seu armazenamento e uso após o final desta pesquisa.

Em caso de falecimento ou condição incapacitante, os direitos sobre o material armazenado deverão _____ ser _____ dados a:_____.

Autorização para o armazenamento e compartilhamento dos seus dados em um banco de dados:

Com o avanço das pesquisas sobre a COVID-19 (“coronavírus”) entre gestantes, é hoje de grande importância compartilhar em bancos de dados os resultados de alguns desfechos do estudo. No compartilhamento dos seus dados será assegurado que não haverá qualquer referência aos identificadores das amostras, (exemplo de identificadores: nome, filiação, endereço, número de registro hospitalar), mas poderão ser incluídas informações relevantes para a interpretação dos dados no contexto das pesquisas, tais como: sexo, idade, país e região de procedência, diagnóstico e outras informações clínicas pertinentes.

(...) **AUTORIZO** que os meus dados obtidos no âmbito deste projeto de pesquisa sejam disponibilizados no sistema eletrônico para armazenamento de dados (RedCap) que poderão ser consultados por pesquisadores da área médica, desde que esses dados não sejam vinculados com identificadores da amostra (exemplo: nome, filiação, endereço, número de registro hospitalar).

(...) **NÃO AUTORIZO** a disponibilização dos meus dados obtidos no âmbito deste projeto de pesquisa sejam disponibilizados no sistema eletrônico para armazenamento de dados (RedCap).

Rubrica pesquisador:_____

Rubrica participante:_____

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:00hs às 11:30hs e das 13:00hs às 17:30hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936 ou (19) 3521-7187; e-mail: cep@unicamp.br

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP):

O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. Desempenha um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome da participante da pesquisa: _____

(Assinatura da participante da pesquisa)

Data: ____/____/____.

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante da pesquisa. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado e pela CONEP, quando pertinente. Comprometo-me a utilizar material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante da pesquisa.

(Assinatura do pesquisador)

Data: ____/____/____.

**8.7. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Responsável Legal - CAAE
31591720.5.0000.5404**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – RESPONSÁVEL
LEGAL**

REBRACO - REde BRAsileira em estudos do COVID-19 em Obstetrícia

Nome dos responsáveis: Maria Laura Costa do Nascimento, José Guilherme Cecatti, Rodolfo Carvalho Pacagnella e Renato Teixeira Souza

Número do CAAE: 31591720.5.0000.5404

Você está sendo convidado a autorizar, como responsável legal, a participação da pessoa por quem é responsável em uma pesquisa. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Responsável Legal, visa assegurar os direitos como participante da pesquisa da pessoa menor de idade por que você é responsável e é elaborado em duas vias, assinadas e rubricadas pelo pesquisador e por você, sendo que uma via deverá ficar com você e outra com o pesquisador. Este documento também deverá estar atrelado a um Termo de Assentimento Livre Esclarecido (TALE) devidamente preenchido pela participante da pesquisa.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento.

Justificativa e objetivos:

Esta pesquisa é sobre a ocorrência do COVID-19 (“coronavírus”) entre gestantes; trata-se de um estudo que envolve diferentes instituições no Brasil e tem o objetivo de entender o número de mulheres com esta doença, identificar o quadro clínico apresentado por elas, as complicações associadas (na gestante e no recém-nascido), além de coletar informações relevantes para prover respostas rápidas no enfrentamento desta doença.

Procedimentos:

Participando do estudo, a pessoa sob sua responsabilidade está sendo convidado a: autorizar o acesso aos dados do seu prontuário para coleta dos seus dados clínicos, informações a respeito do seu parto e dos dados do seu (s) filho(s) recém-nascido; além disso, solicitamos a autorização para coleta de suas amostras de *swab* ou lavado nasal/oral, sangue, urina, secreção vagina, fezes, além de amostras de sua placenta, líquido amniótico, do sangue do cordão umbilical e do leite materno. Igualmente, solicitamos a sua autorização para coletar amostras do *swab* nasal e oral, do seu(s) filho(s) recém-nascido, caso seu exame venha positivo. As informações clínicas permitirão aos pesquisadores entender o comportamento da doença e suas manifestações mais frequentes entre as mulheres pesquisadas.

Rubrica pesquisador: _____

Rubrica participante: _____

As amostras de sangue, urina, fezes, secreção vaginal, do swab ou lavado nasal e oral permitirão o diagnóstico molecular da infecção pelo “coronavírus” (SARS-CoV-2), enquanto as amostras de placenta, sangue do cordão umbilical, líquido amniótico e leite materno permitirão o estudo de possível infecção em seu filho recém-nascido. As análises também permitirão avaliar marcadores inflamatórios, moleculares e a presença da diversidade viral, bacteriana e fúngica das amostras, possibilitando análises de coinfeção por outros agentes respiratórios e definição de microbiota, especialmente gastrointestinal (conjunto de microorganismos que vivem no trato digestivo e podem ser vistos no estudo das fezes).

As amostras serão armazenadas em Biorrepositório por até 10 anos, desde que seja autorizado.

A coleta das amostras do sangue, fezes, urina, secreção vaginal, swab nasal e oral serão realizadas no momento da admissão da participante no estudo (isto é, logo que você aceitar participar do estudo) ou ao longo da sua internação para parto.

As amostras de placenta, sangue do cordão umbilical, leite materno, swab nasal e oral do recém-nascido serão coletados imediatamente após o parto. A coleta de líquido amniótico dependerá do contexto clínico, preferencialmente durante o trabalho de parto.

O *swab* nasal e oral serão coletados através de um cotonete que será colocado pela boca e outro pelo nariz até a região inicial da garganta.

Leite materno: serão coletados 10 ml da amostra do primeiro leite materno (coloostro), através da manipulação da mama.

Urina: serão coletados 10ml de urina, jato médio, em frasco coletor universal estéril.

Fezes: serão coletados 25-100 gramas de fezes que serão distribuídas em frasco coletor universal estéril.

Líquido amniótico: serão coletadas no momento do parto/trabalho de parto em sala de pré-parto/parto.

Secreção vaginal: a coleta se dará através por swab estéril na região vaginal.

Sangue de cordão umbilical: serão coletados 1mL em 2 tubos de EDTA, 2 - 3 mL em tubo seco (coletado através do cordão umbilical preso a placenta, após parto e dequitação-expulsão da placenta).

Sangue: serão coletados 20mL em 2 tubos de EDTA e 10mL em tubo seco, através da introdução de uma agulha ou cateter em uma veia superficial do braço, após limpeza local com álcool 70%, utilizando procedimentos habituais para coleta de outros exames.

Rubrica pesquisador: _____

Rubrica participante: _____

Todas as amostras coletadas (swab oral e nasal, sangue, urina, fezes, secreção vaginal, líquido amniótico, sangue do cordão umbilical, placenta e leite materno) serão encaminhadas para o Laboratório de Estudo de Vírus Emergentes (LEVE) no Instituto de Biologia na UNICAMP, onde serão processadas e adequadas em Biorrepositório.

Desconfortos e riscos:

Os riscos associados à participação incluem o desconforto na coleta das amostras através do swab nasal e oral (semelhante a um cotonete), assim como para seu(s) bebê(s).

Desconforto da coleta de amostra de leite materno, se associando ao possível incômodo decorrente da manipulação das mamas, e de secreção vaginal (espécie de cotonete introduzido na vagina, sem necessidade de exame ginecológico ou uso de espéculo).

De igual modo, terá desconforto associado a coleta das amostras de sangue, pela introdução da agulha. Não há riscos previsíveis em relação a coleta de amostras da placenta, urina, líquido amniótico, fezes e do sangue do cordão umbilical. As informações clínicas e amostras serão armazenadas de maneira que não permitirão a identificação das participantes da pesquisa.

Benefícios:

A participante não terá benefícios diretos em participar desta pesquisa. Os benefícios indiretos da participação nesta pesquisa incluem o adequado diagnóstico da infecção por “coronavírus” (SARS-CoV-2) em mulheres assintomáticas, permitindo o seu isolamento, ou confirmação diagnóstica em mulheres com síndrome gripal.

Acompanhamento e assistência: A participante e seu(s) bebê(s) têm o direito à assistência integral e gratuita devido a danos diretos e indiretos, imediatos e tardios, pelo tempo que for necessário.

Sigilo e privacidade: A participante tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado.

Ressarcimento e indenização:

A participante não terá gastos para participar da pesquisa, pois a coleta de dados será realizada durante o período em que a participante estiver internada ou no setor de pronto atendimento. No entanto, se houver qualquer tipo de despesas decorrente da sua participação e/ou de seu(s) bebê(s) na pesquisa, mesmo que eventual, haverá ressarcimento de suas despesas. A participante terá a garantia ao direito à indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Armazenamento de material biológico:

Todas as amostras coletadas (swab oral e nasal, sangue, urina, fezes, secreção vaginal, líquido amniótico, sangue do cordão umbilical, placenta e leite materno) serão encaminhadas para o Laboratório de Estudo de Vírus Emergentes (LEVE) do Instituto de Biologia na UNICAMP, onde serão processadas e adequadas em Biorrepositório e utilizados no atual projeto de pesquisa.

Rubrica pesquisador: _____

Rubrica participante: _____

Por tratar-se de uma doença nova, ainda com muitas dúvidas sobre como se comporta na gravidez, podem surgir novas possibilidades de estudos ao longo do tempo e a utilização dos dados e material biológico coletados durante a pandemia será fundamental para ajudar a responder estas dúvidas. Antes de qualquer novo projeto utilizar as amostras, toda nova pesquisa a ser realizada com o material armazenado será submetida para aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Sabendo destas possibilidades (assinale apenas uma das alternativas abaixo):

() concordo com a participação no presente estudo, porém **NÃO AUTORIZO** o armazenamento do material biológico da participante, devendo o mesmo ser descartado ao final desta pesquisa.

() concordo com a participação no presente estudo e **AUTORIZO** o armazenamento do material biológico da participante, sendo necessário meu consentimento a cada nova pesquisa, que deverá ser aprovada pelo CEP institucional e, se for o caso, pela CONEP. O descarte do material armazenado será autorizado nas seguintes situações: encerramento do Biorrepositório ou desautorização definitiva do seu armazenamento e uso após o final desta pesquisa.

Em caso de falecimento ou condição incapacitante, os direitos sobre o material armazenado deverão _____ ser _____ dados a:_____.

Autorização para o armazenamento e compartilhamento dos seus dados em um banco de dados:

Com o avanço das pesquisas sobre a COVID-19 (“coronavírus”) entre gestantes, é hoje de grande importância compartilhar em bancos de dados os resultados de alguns desfechos do estudo. No compartilhamento dos seus dados será assegurado que não haverá qualquer referência aos identificadores das amostras, (exemplo de identificadores: nome, filiação, endereço, número de registro hospitalar), mas poderão ser incluídas informações relevantes para a interpretação dos dados no contexto das pesquisas, tais como: sexo, idade, país e região de procedência, diagnóstico e outras informações clínicas pertinentes.

(...) **AUTORIZO** que os dados daquela que sou responsável, obtidos no âmbito deste projeto de pesquisa sejam disponibilizados no sistema eletrônico para armazenamento de dados (RedCap) que poderão ser consultados por pesquisadores da área médica, desde que esses dados não sejam vinculados com identificadores da amostra (exemplo: nome, filiação, endereço, número de registro hospitalar).

(...) **NÃO AUTORIZO** a disponibilização dos dados daquela que sou responsável, obtidos no âmbito deste projeto de pesquisa sejam disponibilizados no sistema eletrônico para armazenamento de dados (RedCap).

Rubrica pesquisador:_____

Rubrica participante:_____

Contato:

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável pelo estudo: **Maria Laura Costa do Nascimento (mlaura@unicamp.br)**.
Endereço profissional: Departamento de Obstetrícia, CAISM - Hospital da Mulher J. A. Pinotti - Rua Alexander Fleming, nº101, 13.083-881, Campinas. **Contato telefônico:** (19) 35219232.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre a participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretária do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:00hs às 11:30hs e das 13:00hs às 17:30hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936 ou (19) 3521-7187; e-mail: cep@unicamp.br

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. Desempenha um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas de órgão consultor na área de ética em pesquisas

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, autorizo a participação daquela sob minha responsabilidade legal:

Nome da participante da pesquisa: _____

Nome do (a) responsável legal da participante da pesquisa:

 (Assinatura do responsável legal da participante da pesquisa)

Data: ____/____/____.

Rubrica pesquisador: _____

Rubrica participante: _____

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante da pesquisa. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado e pela CONEP, quando pertinente. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante da pesquisa.

(Assinatura do pesquisador)

Data: ____/____/____.

8.8. Autorização junto à Editora Elsevier para uso do artigo na dissertação

REQUEST DETAILS

Portion Type	Chapter/article	Distribution	Other territories and/or countries
Page Range(s)	190	Enter Territories/Countries	Brazil
Total Number of Pages	199	Translation	Original language of publication
Format (select all that apply)	Print, Electronic	Copies for the Disabled?	No
Who Will Republish the Content?	Academic institution	Minor Editing Privileges?	No
Duration of Use	Life of current edition	Incidental Promotional Use?	No
Lifetime Unit Quantity	Up to 499	Currency	USD
Rights Requested	Main product		

NEW WORK DETAILS

Title	MORPHOLOGICAL EVALUATION AND CLINICAL FEATURES OF PLACENTAL FINDINGS ASSOCIATED TO SARS-CoV-2 INFECTION	Institution Name	State University of Campinas, UNICAMP
		Expected Presentation Date	2023-12-22
Instructor Name	Maria Laura Costa do Nascimento		

ADDITIONAL DETAILS

Order Reference Number	N/A	The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Arthur Antolini Tavares
------------------------	-----	---	-------------------------

REQUESTED CONTENT DETAILS

Title, Description or Numeric Reference of the Portion(s)	Resultados	Title of the Article / Chapter the Portion Is From	Morphological placental findings in women infected with SARS-CoV-2 according to trimester of pregnancy and severity of disease
Editor of Portion(s)	Antolini-Tavares, Arthur; Nobrega, Guilherme M.; Guida, José P.; Luz, Adriana G.; Lajos, Giuliane J.; do-Valle, CarolinaC. Ribeiro; Souza, Renato T.; Cecatti, José G.; Mysorekar, Indira U.; Costa, Maria L.	Author of Portion(s)	Antolini-Tavares, Arthur; Nobrega, Guilherme M.; Guida, José P.; Luz, Adriana G.; Lajos, Giuliane J.; do-Valle, CarolinaC. Ribeiro; Souza, Renato T.; Cecatti, José G.; Mysorekar, Indira U.; Costa, Maria L.
Volume / Edition	139		
Page or Page Range of Portion	190-199	Issue, if Republishing an Article From a Serial	N/A
		Publication Date of Portion	2023-08-01

Total Items: 1

Total Due: 0.00 USD