

Consequências neonatais da calcificação placentária

Neonatal consequences of placental calcification

Luana Martos Vieira ¹, Thayariane Lira Mendes²

¹Mestranda em Ciências pela Pós Graduação em Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo/SP, Brasil; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6680-8529>

² Mestranda em Ciências pela Pós Graduação em Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo/SP, Brasil; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7414-8698>

Resumo: Objetivos:A presente revisão da literatura pretende analisar e sintetizar o conhecimento existente sobre calcificação gestacional, um fenômeno de interesse clínico e obstétrico. **Metodologia:** Para atingir esse objetivo, foram adotados métodos de pesquisa que envolveram a busca de artigos científicos pertinentes à temática em questão. Utilizando-se o banco de dados Pubmed, foram realizadas buscas específicas a fim de identificar estudos relevantes sobre calcificação gestacional com total de 40 artigos. Para a revisão levantou-se os artigos publicados nos últimos 10 anos, posteriormente, submetidos a um processo de pré-seleção, no qual o título e o resumo de cada artigo foram avaliados. Essa etapa teve como finalidade filtrar os artigos de acordo com critérios de inclusão e exclusão predefinidos. **Resultados:**Dos 25 artigos recuperados durante a busca, 19 foram excluídos após análise detalhada, pois não se enquadraram nos critérios de inclusão estabelecidos. Assim, apenas 06 artigos foram considerados elegíveis para o estudo e tiveram sua leitura integral realizada. Esses artigos forneceram informações detalhadas sobre a calcificação gestacional, permitindo uma análise aprofundada do tema. **Conclusão:** calcificação gestacional é um fenômeno multifacetado e frequente que pode acarretar consequências de grande relevância para a saúde materna e fetal.

Palavras Chaves: Placenta; Ultrassonografia Gestacional, Calcificação placentária

Abstract:Introduction: This literature review aims to analyze and synthesize the existing knowledge on gestational calcification, a phenomenon of clinical and obstetric interest. **Methodology:** To achieve this objective, research methods were adopted, involving the search for relevant scientific articles on the topic at hand. Using the Pubmed database, specific searches were conducted to identify relevant studies on gestational calcification, resulting in a total of 40 articles. For the review, articles published in the last 10 years were retrieved and subjected to a pre-selection process, in which the title and abstract of each article were evaluated. This step aimed to filter the articles according to pre-defined inclusion and exclusion criteria. **Results:** Out of the 25 articles retrieved during the search, 19 were excluded after detailed analysis as they did not meet the established inclusion criteria. Thus, only 06 articles were

considered eligible for the study and were read in their entirety. These articles provided detailed information on gestational calcification, allowing for an in-depth analysis of the topic. **Conclusion:** Gestational calcification is a multifaceted and frequent phenomenon that can have significant consequences for maternal and fetal health.

Keywords: Placenta; Gestational Ultrasound, Placental Calcification

Introdução:

A placenta é um órgão essencial na gravidez e no desenvolvimento fetal, composto por tecidos maternos e embrionários, e é altamente vascularizado. Localizada na parte superior do útero, desempenha um papel crucial na provisão de nutrientes, oxigênio e remoção de resíduos metabólicos entre a mãe e o feto [1]. Estudos científicos destacam a importância da placenta para uma gestação saudável e o adequado crescimento e desenvolvimento do feto [2]. Durante o processo da gestação, a placenta humana é suscetível à calcificação, fenômeno que ocorre de forma progressiva à medida que a idade gestacional avança. Através de exames de ultrassonografia, é possível identificar alterações placentárias relacionadas à calcificação, as quais têm sido associadas à maturidade fetal [3].

Calcificação placentária é um processo que pode ocorrer tanto como por envelhecimento fisiológico da placenta quanto com uma alteração patológica por influências ambientais [4]. A calcificação placentária é caracterizada pelo acúmulo de minerais de fosfato de cálcio no tecido da placenta. É incomum observar calcificação da placenta antes de 37 semanas de gestação, e a presença de calcificação é um indicativo de maturação precoce da placenta, sendo denominada calcificação pré-termo [5]. Essa calcificação acelerada está associada a complicações para o feto, tais como baixo peso ao nascer, restrição de crescimento intrauterino, sofrimento fetal e baixos índices de Apgar [6],[7].

Grannum e colaboradores determinaram [8] uma classificação do tipo de calcificação da placenta na qual vão desde o grau 0 ao grau III lesões. Conforme mostrado na Figura 01

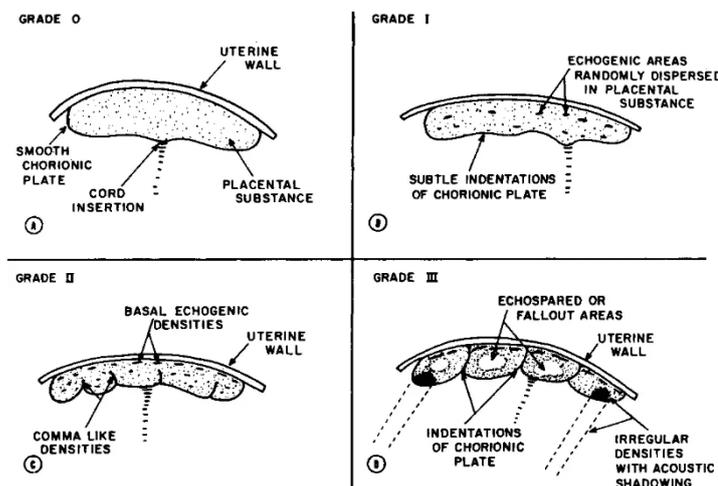


Figura 1: Classificação do Aspecto Ultrassonográfico da Placenta publicado por Peter Grannum

Logo, o objetivo deste estudo de revisão de literatura de análise descritiva, associação entre a calcificação placentária e os desfechos ao nascimento. Na qual permitirá obter informações atualizadas e relevantes sobre o impacto da calcificação placentária na saúde materna e fetal, contribuindo para o avanço do conhecimento científico nessa área. Além disso, tais informações poderão subsidiar intervenções mais direcionadas, visando a melhoria dos desfechos perinatais.

METODOLOGIA

O presente estudo realizou uma revisão da literatura utilizando métodos sistematizados e uma fonte de dados existente na literatura, por meio de critérios de elegibilidade, reunindo estudos científicos.

Banco de dados e estratégia de busca de artigos científicos

Como fonte de referências bibliográficas foi selecionado o banco de dados 'PubMed' (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), um banco coordenado pelo National Center for Biotechnology Information (NCBI) que possibilita a pesquisa em milhões de artigos científicos da área médica em abrangência mundial sendo o principal banco de dados de estudos científicos utilizado em pesquisas acadêmico-científicas. Como estratégia de busca, optamos pela utilização de expressões booleanas, que permitem a busca de forma abrangente minimizando o viés de perda na seleção dos estudos. Para isso, selecionamos as palavras-chave que melhor englobam o tema proposto. Foram elas: Placental; Placental calcification; Outcomes at birth; Dystrophic calcification;

Critérios de seleção e exclusão

Os estudos incluídos abordaram especificamente a utilização de placentas humanas como material biológico, bem como a avaliação dos desfechos ao nascimento. Dessa forma, foram excluídos os estudos que não se enquadravam nesse tema central, tais como aqueles que utilizaram outros tipos de material biológico ou que não abordaram diretamente os desfechos ao nascimento. Além disso, os estudos publicados em línguas distintas do inglês, espanhol ou português também foram excluídos, a fim de garantir a compreensão adequada dos resultados e evitar possíveis limitações de tradução. Da mesma forma, foram excluídos os estudos de revisão, uma vez que o objetivo era focar em estudos originais que apresentassem dados primários e análises específicas sobre a calcificação em placentas humanas e seus desfechos ao nascimento. Outro critério importante de exclusão foi a restrição temporal, sendo considerados apenas os estudos publicados no período definido entre 2013 e 2023. E os artigos que não estavam disponíveis para acesso foram excluídos.

Extração de dados dos estudos

A seleção dos estudos e obtenção dos dados foi conduzida em duas etapas seguindo critérios específicos. Na primeira etapa, os estudos encontrados foram

avaliados por meio da leitura de seus títulos e resumos. Todos os estudos que atenderam aos critérios pré-definidos foram separados. Caso o título ou resumo indicasse a relevância do estudo, mas não fosse possível determinar os critérios de seleção ou exclusão por meio dessas informações, o estudo era separado para uma avaliação completa.

Com os artigos selecionados, a segunda etapa foi iniciada, consistindo na leitura cuidadosa do texto completo. Novamente, os critérios de seleção e exclusão foram aplicados para escolher apenas os estudos dos quais era possível extrair corretamente os dados. Por fim, os dados dos estudos foram extraídos para análise descritiva.

DESENVOLVIMENTO

Seleção dos estudos

Utilizando as expressões booleanas pré-definidas no banco de dados 'Pubmed', e seguindo as fases de análise da busca bibliográfica, bem como os critérios de seleção e exclusão, apresentamos na figura 2 o fluxograma da busca dos estudos científicos.

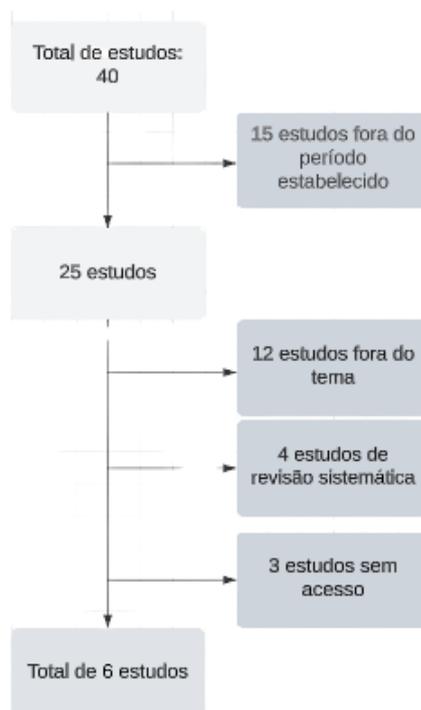


Figura 2: Fluxograma de busca e seleção dos estudos.

Como observado na figura 1, após uma leitura criteriosa dos estudos científicos cerca de 40% dos estudos foram excluídos pelo critério 'Fora do tema central'. Esperávamos alcançar esse resultado nesta etapa, pois empregamos várias expressões com palavras-chave abrangendo uma ampla gama de áreas de conhecimento em uma extensa base de dados como o 'PubMed'. No entanto, essa

configuração foi necessária para reduzir o viés na seleção dos estudos. A grande maioria dos estudos foram excluídos por não relacionarem a calcificação com resultados adversos ao nascimento. 4 estudos foram excluídos por serem revisões e 3 estudos não obtivemos acesso.

Características e análise descritiva dos estudos

As características gerais dos estudos finais selecionados são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1 – Características gerais dos estudos

Autor/Ano	Objetivo	População de estudo	Amostra Biológica	Método	Resultados
S. Dash et al, 2021	Determinar e comparar os resultados perinatais em gestações com e sem calcificação prematura (CPP) documentada da placenta	Grávidas realizando pré-natal no ambulatório do Hospital Terciário no Leste da Índia entre outubro de 2017 e setembro de 2019. Foram divididas em dois grupos: Grupo A: Grávidas sem calcificação prematura placentária (N=354) ; Grupo B: Grávidas com calcificação prematura placentária (N=140)	Placenta	Ultrassonografia/ Estudo de fluxo doppler	No grupo B a calcificação prematura da placenta foi associada a desfechos maternos e neonatais adversos, como pré-eclâmpsia, pelo menos um índice Doppler anormal, colestase obstétrica, descolamento prematuro da placenta, RCF, internação materna em UTI, bebês com baixo peso ao nascer e escores APGAR neonatais baixos.
I. V. Camen et al, 2022	Estabelecer uma correlação entre as alterações histopatológicas e imunohistoquímicas (IHC) da placenta e o nascimento prematuro com restrição do crescimento fetal (RCF)	30 mulheres grávidas de gestação única, sendo que 15 pacientes deram à luz a termo, após 37 semanas de gestação (TB) e 15 pacientes deram à luz prematuramente entre 32-35,6 semanas de gestação (PB) , entre janeiro de 2020 a janeiro de 2022	Placenta	imuno-histoquímica	Os achados histopatológicos frequentemente encontrados no grupo PB associados a RCIU foram a presença de calcificações intravilosas maciças, nós sinciciais e trombose vascular intravilosa.
Jamal A et al, 2017	Avaliar o papel da calcificação prematura em resultados adversos da gravidez.	293 mulheres gestantes que se apresentaram nas clínicas obstétricas de três centros médicos acadêmicos de setembro de 2011 a março de 2013. Foram divididas em dois grupos: A: composto por 69 pacientes que tiveram calcificação placentária detectável antes de 36 semanas de gestação; B: consistiu de 224 pacientes cuja placenta calcificação não foi confirmada entre 26 e 36 semanas de gestação	Placenta	Ultrassonografia/ ultrassonografia transabdominal	O grupo de calcificação placentária precoce também apresentou idade gestacional significativamente menor no parto (p ¼ .009) e menor peso ao nascer (p ¼ .001). O risco de parto antes de 37 semanas de gestação e o risco de baixo peso ao nascer foi 1,5 vezes maior no grupo com calcificação placentária precoce em comparação com o grupo sem calcificação.

Zeng J et al, 2017	Examinar a distribuição e a significância potencial das microcalcificações de partículas intravilosas e intra fibrinosas (IPMC)	Placentas com diagnósticos clínicos e histopatológicos diversos foram recuperadas do banco de dados do departamento de patologia do NYU Langone Medical Center entre janeiro de 2014 e junho 2015.	Placenta	Exame histológico	IPMC estiveram presentes em 12 dos 18 casos com morte fetal, 11 dos 19 infartos e 5 dos 21 casos com parto pós-termo. IPMC aumentado não foi visto em fetos com traços cardíacos fetais não tranquilizadores.
A. Volodarsky-Perel et al, 2021	Avaliar o padrão de placentação em nascidos vivos únicos resultantes da transferência de embriões frescos nos estágios de clivagem e blastocisto	677 nascidos vivos no Royal Victoria Hospital (RVH; o principal hospital universitário da McGill University) resultantes do tratamento de fertilização in vitro durante o período de 2009 a 2017	Placenta	Análise histopatológica da placenta	Maior incidência de calcificações parenquimatosas, APGAR neonatal baixo, bem como rastreamento intraparto não tranquilizador da frequência cardíaca fetal, foi revelada no grupo de blastocisto
Zhao et al, 2021	Selecionar sistematicamente várias medidas hipóxico- isquêmicas placentárias centrais que tenham uma alta relevância prognóstica para a saúde infantil.	O estudo utilizou 45.785 placentas disponíveis do Projeto Perinatal Colaborativo (CPP) que conta com 55.000 mulheres grávidas que tiveram seus filhos acompanhados durante 7 anos de 1959 a 1976.	Placenta	exame macroscópico e microscópico/ Lasso	Não houve relação entre calcificação e as medidas de nascimento

Todos os estudos selecionados demonstraram a relação da calcificação prematura da placenta, antes das 32 semanas, com diferentes desfechos neonatais adversos. Em relação a bebês com baixo peso ao nascer e baixos escores APGAR neonatais, todos os estudos demonstraram associação com a calcificação [9],[11],[12]. A calcificação placentária pode ocasionar um estreitamento progressivo dos vasos placentários devido à formação de depósitos de cálcio e fibrina, resultando na redução do fluxo sanguíneo uteroplacentário. Conseqüentemente, isso pode levar a complicações negativas tanto para o feto quanto para a mãe. Esses resultados foram condizentes com os achados na literatura, Chen e colaboradores [4] observaram maior incidência de resultado fetal adverso, incluindo parto prematuro, baixo peso ao nascer, baixo índice de Apgar e morte neonatal. Além disso, esses mesmos estudos oldarasky; jamal;dash demonstraram resultados adversos maternos como, hemorragia pós-parto, descolamento prematuro da placenta, hipóxia e a presença de hematoma retroplacentário.

A restrição de crescimento intrauterino (RCIU) foi associada à calcificação a um estudo [10] que analisou dois grupos diferentes, um composto por mulheres grávidas a termo e outro por gestantes que tiveram bebês prematuros. Bem como nós sinciciais e trombose vascular intervilosa. Ambos resultados adversos são prejudiciais para o bebe podendo causar, respectivamente, atraso cognitivo na

infância, crescimento físico deficiente, síndrome metabólica e doença cardiovascular [14] diminuição dos movimentos fetais e do fluxo sanguíneo para o feto.

Outros estudos selecionados [7], [12] associaram a calcificação com traços cardíacos fetais não tranquilizadores, a faixa usual da frequência cardíaca fetal é geralmente de 120 a 160 batimentos por minuto. Portanto, frequências significativamente mais altas (acima de 200) ou mais baixas (abaixo de 100) podem ser um sinal de possível sofrimento fetal ou algum tipo de complicação.

No entanto, há estudos na literatura que associam a calcificação sendo apenas um preditor de gravidez de risco por não encontrarem relações com desfechos neonatais adversos [15] como o caso de um estudo selecionado onde Zhao e colaboradores [13] observaram associação da calcificação como preditor de gravidez de risco, porém não encontraram relação com resultados neonatais adversos.

A calcificação isolada da placenta quando não detectada precocemente por meio de ultrassonografia, ela se torna um fator de risco para resultados adversos na gravidez, mesmo na ausência de outros fatores de risco conhecidos, como tabagismo, consumo de álcool, diabetes ou hipertensão. As mulheres com calcificação da placenta devem receber uma atenção especial, mesmo que a gravidez seja considerada normal e não apresente outros fatores de risco. Além disso, deve-se considerar qualquer relação direta e proporcional entre os elementos clínicos materno-fetais e os achados histológicos que ainda estão sendo estudados. Dessa forma, a identificação de um grupo de risco antes do parto pode ajudar a prevenir resultados adversos na gravidez.

Conclusão:

A calcificação gestacional é um fenômeno comum e complexo que pode ter consequências significativas tanto para a mãe quanto para o feto. Através desta revisão de literatura, foi possível constatar a associação entre a calcificação placentária precoce e uma série de desfechos neonatais adversos, incluindo baixo peso ao nascer, baixos escores APGAR e complicações maternas.

Os achados apresentados ressaltam a necessidade de uma abordagem abrangente no cuidado pré-natal, com ênfase na identificação precoce da calcificação placentária e na implementação de estratégias preventivas e de monitoramento adequadas. Essas medidas podem contribuir para melhorar os resultados da gravidez e promover a saúde materno-fetal.

Referências:

1. Mirza FG, Ghulmiyyah LM, Tamim H, Makki M, Jeha D, Nassar A. To ignore or not to ignore placental calcifications on prenatal ultrasound: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Mar;31(6):797-804. doi: 10.1080/14767058.2017.1295443. Epub 2017 Mar 6. PMID: 28264638.
2. Corrêa RRM, Salge AKM, Ribeiro GA, Ferraz MLF, Reis MA, Castro ECC, Teixeira VPA. Alterações anatomopatológicas da placenta e variações do índice de Apgar. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.* 2006;6(2):239-43.

3. KAZZI, George M. et al. Detecção de retardo de crescimento intrauterino: um novo uso para classificação ultrassonográfica da placenta. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* , v. 145, n. 6, pág. 733-737, 1983.
4. Chen KH, Chen LR, Lee YH. Exploring the relationship between preterm placental calcification and adverse maternal and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Mar;37(3):328-34. doi: 10.1002/uog.7733.
5. Mastrolia SA, Weintraub AY, Sciaky-Tamir Y, Tirosh D, Loverro G, Hershkovitz R. Placental calcifications: a clue for the identification of high-risk fetuses in the low-risk pregnant population? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Mar;29(6):921-7. doi: 10.3109/14767058.2015
6. Wallingford MC, Benson C, Chavkin NW, Chin MT, Frasch MG. Placental Vascular Calcification and Cardiovascular Health: It Is Time to Determine How Much of Maternal and Offspring Health Is Written in Stone. *Front Physiol.* 2018 Aug 7;9:1044. doi: 10.3389/fphys.2018.01044. PMID: 30131710; PMCID: PMC6090024
7. Zeng J, Marcus A, Buhtoiarova T, Mittal K. Distribution and potential significance of intravillous and intrafibrinous particulate microcalcification. *Placenta.* 2017 Feb;50:94-98. doi: 10.1016/j.placenta.2017.01.007. Epub 2017 Jan 5. PMID: 28161068.
8. Grannum PA, Berkowitz RL, Hobbins JC. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonary maturity. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:915–22.
9. Dash, S., Das, B., Panda, S.R., Rajguru, M., Jena, P., Mishra, A., Rath, S.K., 2021. Perinatal Outcomes in Premature Placental Calcification and the Association of a Color Doppler Study: Report from a Tertiary Care Hospital in Eastern India. *Clinics and Practice* 11, 841–849.. <https://doi.org/10.3390/clinpract11040099>
10. Camen, I.V., Istrate-Ofițeru, A.-M., Novac, L.V., Manolea, M.M., Dijmărescu, A.L., Neamțu, S.D., Radu, L., Boldeanu, M.V., Șerbănescu, M.-S., Stoica, M., Motoc, A.G.M., Novac, M.B., Bujorescu, D.-L., 2022. Analysis of the relationship between placental histopathological aspects of preterm and term birth. *Romanian Journal of Morphology and Embryology* 63, 357–367.. <https://doi.org/10.47162/rjme.63.2.07>
11. Jamal A, Moshfeghi M, Moshfeghi S, Mohammadi N, Zarean E, Jahangiri N. Is preterm placental calcification related to adverse maternal and foetal outcome? *J Obstet Gynaecol.* 2017 Jul;37(5):605-609. D doi: 10.1080/01443615.2017.1285871.
12. Volodarsky-Perel, A., Ton Nu, T.N., Buckett, W., Machado-Gedeon, A., Cui, Y., Shaul, J., Dahan, M.H., 2021. Effect of embryo stage at transfer on placental histopathology features in singleton live births resulting from fresh embryo transfers. *Fertility and Sterility* 115, 673–682.. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.06.017>
13. Zhao Y, Zhang H, Chen Y, Wu T, Zhang J. Choosing placental hypoxic-ischemic measures that have clinical implications in child development and diseases. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(25):7238-7247. doi: 10.1080/14767058.2021.
14. Kesavan K, Devaskar SU. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. *Pediatr Clin North Am.* 2019 Apr;66(2):403-423. doi: 10.1016/j.pcl.2018.12.009. PMID: 30819345.

15. Quinlan RW, Cruz AC, Buhi WC, Martin M. Changes in placental ultrasonic appearance. I. Incidence of Grade III changes in the placenta in correlation to fetal pulmonary maturity. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 468–470
16. Schiffer V, van Haren A, De Cubber L, Bons J, Coumans A, van Kuijk SM, Spaanderman M, Al-Nasiry S. Ultrasound evaluation of the placenta in healthy and placental syndrome pregnancies: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 Jul;262:45-56. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.04.042.
17. Cindrova-Davies T, Sferruzzi-Perri AN. Human placental development and function. *Semin Cell Dev Biol.* 2022 Nov;131:66-77. doi: 10.1016/j.semcdb.2022.03.039.