

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Bruno Horta Andrade

**CINTILOGRAFIA PULMONAR DE PERFUSÃO EM PACIENTES
EGRESSOS DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR POR SÍNDROME
RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE DECORRENTE DA INFECÇÃO
PELO SARS-CoV-2**

Belo Horizonte

2025

Bruno Horta Andrade

**CINTILOGRAFIA PULMONAR DE PERFUSÃO EM PACIENTES
EGRESSOS DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR POR SÍNDROME
RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE DECORRENTE DA INFECÇÃO
PELO SARS-CoV-2**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Orientador:

Prof. Dr. Ricardo de Amorim Corrêa

Coorientadora:

Profa. Dra. Valéria Maria Augusto

Belo Horizonte

2025

Andrade, Bruno Horta.
AN553c Cintilografia pulmonar de perfusão em pacientes egressos de internação hospitalar por Síndrome Respiratória Aguda Grave decorrente da infecção por SARS-CoV-2 [recurso eletrônico] / Bruno Horta Andrade. - - Belo Horizonte: 2025. 146f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador: Ricardo Amorim Corrêa.
Coorientadora: Valéria Maria Augusto.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Síndrome de Pós-COVID-19 Aguda. 2. Cintilografia de Ventilação/Perfusão. 3. Cuidados Críticos. 4. Testes de Função Respiratória. 5. Dissertação Acadêmica. I. Corrêa, Ricardo Amorim. II. Augusto, Valéria Maria. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WC 506.5

Bibliotecário responsável: Monaliza Maria Silveira Caires Lima CRB-6/1707



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

ATA DE DEFESA DE TESE

Às **13:00** horas do dia 26 de fevereiro de 2025, na Faculdade de Medicina da UFMG, SALA 526(SALA DE VIDEOCONFERÊNCIA DO CPG), 5o ANDAR, realizou-se a sessão pública para a defesa de tese de **BRUNO HORTA ANDRADE**, número de registro **2020719465**, graduado no curso de **MEDICINA**, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em **CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO**. A presidência da sessão coube ao **Prof. Ricardo de Amorim Correa**, orientador principal. Inicialmente, o presidente fez a apresentação dos demais componentes da Comissão Examinadora, assim constituída: **Prof. Ricardo de Amorim Correa - ORIENTADOR (UFMG)**, **Profa. Valeria Maria Augusto (UFMG) - COORIENTADORA**, **Prof. Manoel Otavio da Costa Rocha (UFMG)**, **Profa. Eliane Viana Mancuzo (UFMG)**, **Profa. Margareth Pretti Dalcolmo (Fundação Oswaldo Cruz Fiocruz)** e **Profa. Jaquelina Ota Arakaki (UNIFESP)**. Em seguida, o candidato fez a apresentação de sua Tese de Doutorado, intitulada: **"CINTILOGRAFIA PULMONAR DE PERFUSÃO EM PACIENTES EGRESSOS DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR POR SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE DECORRENTE DA INFECÇÃO PELO SARS COV2"**. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e, logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença do candidato e do público, e decidiu considerar a tese **APROVADA**. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a sessão, sendo lavrada a presente ata que, depois de lida e aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 26 de fevereiro de 2025.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Jaquelina Sonoe Ota Arakaki, Usuário Externo**, em 27/02/2025, às 14:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Manoel Otavio da Costa Rocha, Professor do Magistério Superior**, em 27/02/2025, às 20:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ricardo de Amorim Correa, Professor do Magistério Superior**, em 06/03/2025, às 10:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eliane Viana Mancuzo, Professora do Magistério Superior**, em 07/03/2025, às 10:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Margareth Maria Pretti Dalcolmo, Usuário Externo**, em 10/03/2025, às 15:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Valeria Maria Augusto, Membro de comissão**, em 20/03/2025, às 10:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3966795** e o código CRC **3597B189**.

Dedico esta tese aos meus professores:

Professor Ricardo de Amorim Correa, por toda excelência e orientação na minha formação acadêmica,
e à Professora Valéria Maria Augusto, mentora, confidente e incentivadora em todas as etapas da minha carreira.

AGRADECIMENTOS

São muitos a agradecer:

Agradeço primeiramente à Deus onipresente a quem pudermos servir como verdadeiros cristãos durante os tempos de pandemia e na geração de conhecimento humano com nossos estudos. Antecipadamente peço-lhe perdão se tiver me esquecido de algum agradecimento.

Ao meu orientador de mestrado, de doutorado, incentivador, companheiro e exemplo de profissional ílibado Prof. Ricardo Amorim Correa.

A minha querida co-orientadora, eterna incentivadora, madrinha, professora e companheira de muitas lutas, sonhos comuns e construções Profa. Valéria Maria Augusto.

Dra. Sandra Dumont, Dra. Carolina Marinho, Dr. Arnaldo Leite, Dra. Jackeline das Graças Ferreira, Dr. Jorge Lins, Dra. Eliane Mancuso, Dra. Aline Priscila, Dra. Viviane Marino, Dra. Cláudia Juliana Rezende aos colegas Daniel Bretas e Tarciane Prata, cientistas na sua essência, que também foram fonte de inspiração e incentivo. Sou grato a todos vocês por me ajudar a desenvolver esse doutorado.

Aos colaboradores diretos desta pesquisa: Um especial agradecimento a enfermeira Flávia Andrade, um anjo que surgiu em minha vida, companheira de profissão, por todo incentivo e por tudo que me ensinou nessa caminhada. A enfermeira Amanda, a Dra. Thais, então residente de Medicina Nuclear.

Aos pacientes que aceitaram participar da pesquisa que de forma humana permitiram ampliar os estudos e o conhecimento dessa doença mesmo se recuperando de situação de doença tão grave.

Ao hospital Julia Kubitschek, na pessoa do Dr. Gediel Cordeiro Júnior, que apoiou a criação do ambulatório de egressos de covid e permitiu o andamento desse projeto

A minha família, agradeço a meu querido pai Marino, pela ciência e pela composição de valores humanos no trato da Medicina. À minha mãe Judith, Agradeço à Priscilla pelo companheirismo, pela perseverança, por dividindo comigo mais esse sonho. Aos meus irmãos pelo incentivo. A minhas queridas filhas Marina e Roberta, que cederam meu tempo ao seu lado para o desenvolver desse projeto. Ao meu querido sogro, Roberto Mauro Amaral, que nos deixou ao longo dessa caminhada, mas cujos valores e vanguarda nos serviram de exemplo e de obstinação.

Sintam-se diante de um fato como uma criança, estejam preparados para abandonar todas as noções preconcebidas. Sigam humildemente para qualquer lugar e para qualquer abismo que a natureza os levar ou vocês não aprenderão nada (Thomas Henry Huxley, médico e cientista inglês do século XVIII).

Resumo

A COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, é uma enfermidade respiratória de alta transmissibilidade identificada em dezembro de 2019 e declarada pandemia em março de 2020. Responsável por mais de 7,1 milhões de óbitos no mundo, incluindo 714 mil no Brasil, a doença apresentou complicações sistêmicas como trombozes. As alterações vasculares crônicas causadas pela infecção pelo SARS-CoV-2 permanecem pouco conhecidas. Avaliar a ocorrência de defeitos de perfusão pela cintilografia pulmonar associada à tomografia do tórax 180 dias após a alta hospitalar em pacientes com COVID-19 grave tratados em unidade de terapia intensiva. Secundariamente avaliar sintomas associados, função pulmonar e qualidade de vida. Estudo observacional multicêntrico e prospectivo realizado em hospitais públicos de Belo Horizonte, Minas Gerais, que incluiu 383 pacientes hospitalizados por COVID-19 grave entre novembro de 2020 e dezembro de 2021, seguidos por 180 ± 30 dias após o diagnóstico. Variáveis clínicas e laboratoriais foram coletadas à admissão e cintilografia perfusional, tomografia computadorizada do tórax e avaliação funcional após seis meses. Os dados foram armazenados na plataforma RedCap e analisados utilizando o *software* SPSS 28.0, por meio de testes t, Mann-Whitney e qui-quadrado de Pearson. Foram descritas médias e desvios-padrão, medianas e intervalo IQ com análise univariada e multivariada por regressão logística. O estudo obteve aprovação dos Comitês de Ética das instituições envolvidas (CAAE 30753020.1.1001.5149). Noventa e sete pacientes foram analisados (55% masculinos; média de idade $58 \pm 11,5$ anos). A cintilografia pulmonar de perfusão revelou defeitos sugestivos de trombose pulmonar em 15 pacientes (15,5%). Desses, 12 (80%) apresentaram alterações radiológicas significativas. Distúrbios ventilatórios ocorreram em 35 (36,1%) e prejuízo da troca gasosa em 11 (11,4%). A anticoagulação profilática se revelou fator protetor de 93% (IC 95%, 0,01 - 0,75 $p=0,023$). Não houve correlação significativa entre sintomas iniciais, achados radiológicos ou protocolos de tratamento com os resultados da cintilografia. A ocorrência de defeitos de perfusão à cintilografia pulmonar seis meses após Covid-19 grave é relativamente frequente, mas seu impacto clínico é incerto, uma vez que não se associaram a sintomas. O efeito protetor da anticoagulação profilática, encontrado na presente série, necessita ser verificado em estudos envolvendo um número maior de participantes e com delineamentos específicos para esse fim.

Palavras-chave: Síndrome Pós-COVID-19, Cuidados Críticos, Cintilografia de Perfusão, Testes de Função Respiratória, Espirometria, Teste de caminhada de 6 minutos.

Abstract

COVID-19, caused by SARS-CoV-2, is a highly transmissible respiratory disease identified in December 2019 and declared a pandemic in March 2020. Responsible for over 7.1 million deaths worldwide, including 714,000 in Brazil, it has presented systemic complications such as thrombosis. Chronic vascular changes resulting from SARS-CoV-2 infection remain unknown. To assess the presence of perfusion defects identified through pulmonary scintigraphy 180 days post-diagnosis of COVID-19 in patients who were treated in the intensive care unit for severe COVID-19. Additionally, to evaluate the associated symptoms, lung function, and quality of life. This is a multicenter, prospective observational study carried out in public hospitals in Belo Horizonte, Minas Gerais, which included 383 patients hospitalized for severe COVID-19 between November 2020 and December 2021, followed up for 180+30 days after diagnosis. Clinical and laboratory variables were collected on admission and perfusion scintigraphy, chest computed tomography and functional assessment after 6 months. The data was stored on the RedCap platform and analyzed using SPSS 28.0 software, using t-tests, Mann-Whitney, and Pearson's chi-square tests. Means and standard deviations, medians, and IQ intervals were described using univariate and multivariate logistic regression analysis. The study was approved by the Ethics Committees of the institutions involved (CAAE 30753020.1.1001.5149). Ninety-seven patients were evaluated (55% male; mean age 58 ± 11.5 years). Pulmonary scintigraphy indicated defects suggestive of pulmonary thrombosis in 15 patients (15.5%). Of these, 12 (80%) exhibited significant radiological changes. Ventilatory disorders were identified in 35 (36.1%) of participants via spirometry, while gas exchange disorders were present in 11 (11.4%). Prophylactic anticoagulation was found to be a protective factor with an effect of 93% (95% CI, 0.01 to 0.75; $p = 0.023$). No significant correlations were found between initial symptoms, radiological findings, mechanical ventilation approaches, or treatment protocols and follow-up scintigraphy results. The occurrence of perfusion defects on lung scintigraphy six months after severe COVID-19 is relatively frequent, but their clinical impact is uncertain, since they have not been associated with symptoms. The protective effect of prophylactic anticoagulation found in this series needs to be verified in studies involving a larger number of participants and with specific designs for this purpose.

Keywords: Post-COVID-19 Syndrome; COVID-19 post-intensive care syndrome, Perfusion Imaging, Respiratory function tests; Spirometry; Walk Test.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1: Linhagens relevantes do SARS-CoV-2 ao longo do tempo Brasil, novembro de 2020 a dezembro de 2021	19
FIGURA 2: Patogênese da trombose na COVID-19.....	22
FIGURA 3: Disfunção do sistema renina angiotensina aldosterona.	24
FIGURA 4: Fluxograma do delineamento do estudo e variáveis analisadas	42

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AngioTC	Angiografia por Tomografia Computadorizada
ATS	American Thoracic Society
BA.1	Variante Omicron
B.1.1.28	Linhagem do SARS-CoV-2
B.1.1.28.1	Variante Gama, originária do Brasil (Manaus)
B.1.1.28.2	Variante Zeta, originária do Brasil (Rio de Janeiro)
B.1.1.28.3	Variante Teta, detectada nas Filipinas e no Japão
B.1.1.33	Linhagem do SARS-CoV-2
B.1.351	Variante Beta, descoberta na África do Sul
B.1.427/B.1.429	Variante Epsilon, identificada nos Estados Unidos (Califórnia)
B.1.525	Variante Eta, detectada em diversos países
B.1.617.1	Variante Kappa, detectada na Índia
B.1.617.2	Variante Delta, identificada na Índia
C.37	Variante Lambda, originária do Peru
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CAC	Coagulopatia Associada à COVID-19
CID	Coagulação Intravascular Disseminada
COVID-19	Doença do coronavírus 2019
CTI	Centro de Terapia Intensiva
DLCO	Difusão de Monóxido de Carbono
DPTEC	Doença Pulmonar Tromboembólica Crônica
DTC6M	Distância Percorrida em Seis Minutos
EANM	<i>European Association of Nuclear Medicine</i>

EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
ECA-2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
EP	Embolia Pulmonar
EQ-5D-3L	<i>EuroQol-5 Dimension, 3 Levels</i>
FHEMIG	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
HC/UFGM	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HEM	Hospital Eduardo de Menezes
HJK	Hospital Júlia Kubitschek
HPTEC	Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica
HRCT	<i>High-resolution Computed Tomography</i>
LACEN	Laboratórios Centrais de Saúde Pública
MAA	Macroagregado de Albumina Humana
mMRC	Escala de dispnéia (<i>Modified Medical Research Council</i>)
NETs	Armadilhas Extracelulares de Neutrófilos (<i>Neutrophil Extracellular Traps</i>)
OMS	Organização Mundial da Saúde
P.1	Variante Gama (B.1.1.28.1)
P.2	Variante de origem nacional
PAI-1	Inibidor do Plasminogênio 1
PAP	<i>Pulmonary Arterial Pressure</i>
PE _{máx}	Pressão Expiratória Máxima
PI _{máx}	Pressão Inspiratória Máxima
RT-PCR	Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa
SARS-CoV-2	Vírus Da Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2

SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SPECT	<i>Single Photon Emission Tomography</i>
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
TC	Tomografia Computadorizada do Tórax
TC6M	Teste de Caminhada de Seis Minutos
TCAR	Tomografia Computadorizada de Alta Resolução
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEV	Tromboembolismo venoso
TVP	Trombose Venosa Profunda
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VAI	Ventilação Artificial Invasiva
VEF ₁	Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo
VOC	Variante de Preocupação (<i>Variant of Concern</i>)
VOI	Variante de Interesse em Saúde Pública (<i>Variant of Interest</i>)
V/P	Cintilografia de Ventilação e Perfusão
VR	Volume Residual

SUMÁRIO

I – CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	18
1.1 Introdução	19
1.2 Antecedentes científicos	20
1.2.1 A segunda grande gripe	20
1.2.2 Fisiopatologia do acometimento vascular da COVID-19	23
1.2.2.1 Disfunção da hemostasia	24
1.2.2.2 Evidências do acometimento vascular	26
1.2.2.3 Coagulopatia associada a COVID-19	27
1.3 Explorando lacunas	29
1.4 O exame de cintilografia pulmonar	30
1.4.1 Técnicas	31
1.4.2 Interpretação dos resultados da cintilografia	32
1.4.3 Embolia Pulmonar Crônica e Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica	35
1.4.4 COVID-19 e a avaliação por cintilografia pulmonar	36
 II – JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	 38
 III – OBJETIVOS	 40
III.1 – Objetivo primário	41
III.2 – Objetivos secundários	41
 IV –METODOLOGIA	 42
4.1 Delineamento do estudo.....	43
4.2 Centros participantes	44
4.3 Participantes e métodos	44
4.3.1 Cálculo da amostra	46
4.3.2 Critérios de inclusão	47
4.3.3 Critérios de exclusão	47
4.4 Variáveis	47
4.5 Desfechos	50

4.6 Análise de dados	51
4.7 Considerações éticas	52
V – RESULTADOS	53
5.1 Artigo 1 Evaluation of Perfusion Defects with Perfusion Lung Scintigraphy in Survivors of SARS-CoV2.....	54
5.2 Artigo 2 Valor do d-dímero na predição de distúrbios da perfusão pulmonar no seguimento de pacientes após a COVID-19	78
VI – CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	93
CITAÇÕES BIBLIOGRÁFICAS	96
APÊNDICES	111
A Termo de consentimento livre e esclarecido – participante	113
B Termo de consentimento livre e esclarecido – representante legal	116
C Formulário de coleta de dados clínicos e laboratoriais	118
D Laudo radiológico para exames de tomografia computadorizada dos pacientes em recuperação de SRAG pelo COVID-19	128
E Formulário para coleta de dados de cintilografia	130
ANEXOS	135
ANEXO A Folha de aprovação do comitê de ética.....	136
Emenda 03.....	141
ANEXO B Dimensões da qualidade de vida segundo EQ5D-3L	146
ANEXO C Comprovante de submissão do artigo 1 ao Jornal Brasileiro de Pneumologia	147

I. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

I – CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 – Introdução

A doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 conhecida como COVID-19 é uma doença respiratória de alta infectividade, descrita inicialmente em dezembro de 2019, que rapidamente acompanhou os caminhos de um mundo globalizado e evoluiu de forma pandêmica, com reconhecimento a partir de 11 de março de 2020.¹

Tal pandemia impôs uma mortalidade de 7,1 milhões de pessoas até o presente, segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS).² No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, a incidência para o período de março de 2020 a novembro de 2024 foi de 18.500 casos/100mil habitantes, com um total de óbitos ao redor de 714 mil brasileiros.³ O curso clínico da COVID-19 ainda impôs sérios desafios ao sistema de saúde, especialmente na alocação de leitos hospitalares e unidades de terapia intensiva (UTI). Isso incluiu a necessidade de atender à demanda existente, muito além de qualquer potencial estimado, e de lidar com as disparidades regionais e as particularidades dos sistemas de saúde em diversas microrregiões.^{4,5}

A COVID-19 revelou-se uma doença sistêmica transmitida por gotículas respiratórias e capaz de disseminar-se pelas vias respiratórias. Ao longo da evolução da pandemia, reconheceu-se também sua capacidade de disseminação por via vascular, provocando repercussões em diferentes órgãos e sistemas⁶. A síndrome respiratória aguda grave (SRAG), iniciada pelo acometimento epitelial e ativação de macrófagos nos alvéolos, se tornou a principal causa de morte dessa doença.⁶ Ela envolve fenômenos trombóticos na fase aguda, que poderiam estar relacionados a alterações detectáveis à cintilografia pulmonar de perfusão.^{7,8}

A evolução dos pacientes graves que se recuperam do quadro agudo e a persistência de repercussão desses eventos na síndrome de COVID longa, ainda são objetos de pesquisas.⁹ O presente estudo refere-se à uma coorte multicêntrica envolvendo pacientes que foram acometidos por COVID-19 e egressos de internações por este motivo, de três hospitais de referência para

tratamentos dessa doença, localizados em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

1.2 – Antecedentes científicos

1.2.1 A segunda grande gripe

Assim como a epidemia da gripe espanhola no período de 1918 a 1919, a pandemia de COVID-19 emergiu como uma crise de saúde global, resultando em significativos impactos nas dimensões da saúde, sociais, econômicas e políticas. Essa pandemia se apresentou como o terceiro surto de coronavírus do século atual sendo antecedida pela SARS-CoV-1, que surgiu na China em 2002, e depois pela MERS-CoV na Arábia Saudita, Emirados Árabes e Coreia, em 2012. A COVID-19, apesar de manifestar menor letalidade que as anteriores, alcançou proporções dramáticas, atribuídas à frequência alarmante de casos e também à sua distribuição global.^{6,10,11,12}

As medidas de controle implementadas incluíram distanciamento social, interrupção de atividades laborais, uso de máscaras e *lockdowns*, bem como o fechamento de escolas e espaços públicos, visando conter a disseminação da doença. Essas medidas foram mantidas até a melhora do controle epidemiológico e o surgimento de respostas com as medidas de intervenção como o surgimento de vacinas a partir de dezembro de 2020. No Brasil, a campanha nacional de vacinação contra COVID-19 iniciou-se em 18 de janeiro de 2021.¹³ Em dezembro de 2021, o uso do molnupiravir e do paxlovid como terapias antivirais foram autorizados para o tratamento da COVID-19.

A sazonalidade das linhagens do vírus pode ter exercido impacto no comportamento do vírus e de suas repercussões clínicas. A partir de análises genéticas do SARS-CoV-2, percebeu-se que em vários países e em diferentes momentos o vírus sofreu mutações mais ou menos relevantes do ponto de vista clínico-epidemiológico.^{6,14,15} Foram classificadas as variantes circulantes globalmente em variantes de preocupação (VOC, do inglês: *variant of concern*) e variantes de interesse em saúde pública (VOI, do inglês: *variant of interest*).

No grupo das VOC foram detectadas quatro variantes: as variantes Alfa (B.1.1.7), identificada inicialmente no Reino Unido; Beta (B.1.351), descoberta na África do Sul; Gama (B.1.1.28.1), originária do Brasil (Manaus) e Delta (B.1.617.2), identificada na Índia. No grupo das VOI foram relatadas sete variantes: as variantes Eta (B.1.525), detectada em diversos países, Epsilon (B.1.427/B.1.429), identificada nos Estados Unidos da América (Califórnia), Zeta (B.1.1.28.2), originária do Brasil (Rio de Janeiro), Teta (B.1.1.28.3), detectada nas Filipinas e no Japão, Iota (B.1.526), descoberta nos Estados Unidos da América, Kappa (B.1.617.1) detectada na Índia, e Lambda (C.37), originária do Peru.¹⁴

No início da pandemia no Brasil, as linhagens B.1.1.28 e B.1.1.33 foram as mais prevalentes e assim predominaram até outubro de 2020.¹⁵ (Figura1) A partir desse período, houve alteração na frequência das linhagens dominantes, conforme dados da rede genômica da Fiocruz.¹⁶ Assim, destacaram-se a circulação de duas variantes de origem nacional, P.1 e P.2 (gama), originadas da linhagem B.1.1.28 (Figura 1). Em apenas quatro meses após sua emergência, essas duas variantes brasileiras representaram 75% dos sequenciamentos realizados em todo o país.¹⁷

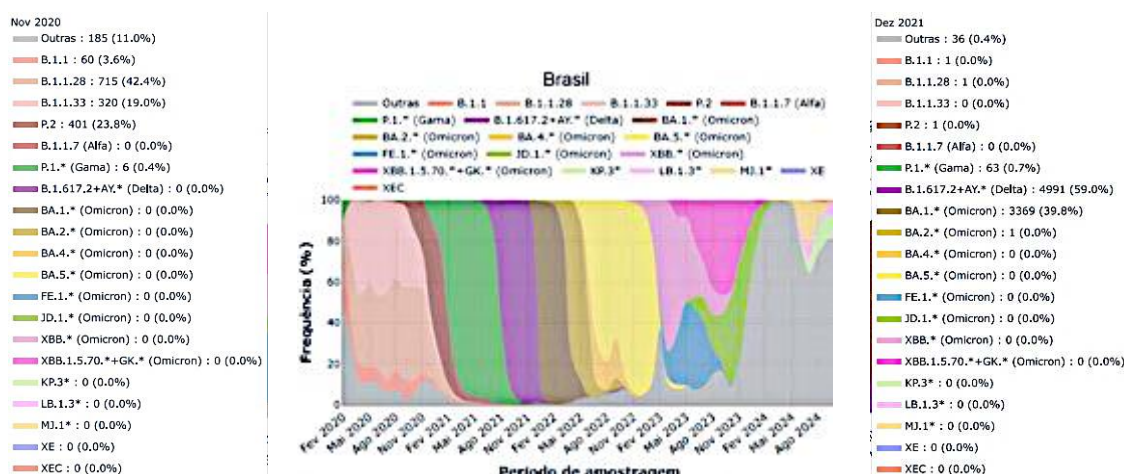


Figura 1: Linhagens relevantes do SARS-CoV-2 ao longo do tempo. Brasil, novembro de 2020 a dezembro de 2021.

Fonte: Rede Genômica FIOCRUZ, acessado em 10 de novembro de 2024, dados sujeitos a alterações. Disponível em <https://www.genomahcov.fiocruz.br/dashboard-pt/>

Durante o período deste estudo, foram identificadas no Brasil quatro variantes classificadas como VOC pela Organização Mundial da Saúde (OMS), incluindo a variante Gama, além de duas variantes categorizadas como VOI, a Zeta e a Lambda. A variante B.1.1.28.1, também conhecida como P.1, predominou durante a maior parte do tempo. Essa variante foi notificada à OMS em janeiro de 2021 pelo Japão, após a detecção em quatro viajantes provenientes do Brasil.¹⁴ A variante Gama, ou linhagem P.1, foi identificada em dezembro de 2020 em Manaus, no estado do Amazonas, e não estava presente nas amostras coletadas pela Fiocruz até novembro de 2020.¹⁴ Entretanto, em dezembro do mesmo ano, a variante foi identificada em 42% das amostras e em 91% em janeiro de 2021 no mesmo município. Até abril de 2021, a variante Gama já havia sido registrada em 43 países, segundo boletim epidemiológico semanal publicado pela OMS.¹⁸

A linhagem P.1 é reconhecida por sua maior transmissibilidade e risco de reinfecção, além de se apresentar como refratária a diversos anticorpos monoclonais e demonstrar resistência à neutralização por plasma de convalescentes soros de indivíduos vacinados.¹⁹ Está associada a aumento de 20% nas taxas de internação hospitalar e de mortalidade entre indivíduos com COVID-19 na faixa etária de 20 a 50 anos.¹⁷

A variante B.1.617 ou variante delta, indiana, assume maior relevância no período final de coleta do nosso estudo (Figura 1). Essa variante foi identificada primeiramente na Índia em dezembro de 2020 e em abril de 2021 já havia sido notificada em 21 países.²⁰ No Brasil, os primeiros casos dessa variante foram confirmados em maio de 2021, inicialmente no Maranhão, seguido por Rio de Janeiro e Minas Gerais. Em julho de 2021 havia 100 casos notificados.¹⁴ As mutações dessa variante apresentavam potencial de resultar em aumento na ligação do vírus à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) e maior transmissibilidade.²⁰

A ocorrência das variantes Omicron se deu em período posterior à coleta do estudo.¹⁶ (Figura 1) No período inicial da doença cerca de 5% dos casos necessitaram de tratamento em unidade de terapia intensiva (UTI) e 2,3% de ventilação artificial invasiva (VAI).^{6,21,22} A mortalidade geral variava de 0,53% a 0,82%, mas elevava-se para 24% em pacientes internados, apresentando-se ainda maior em pacientes críticos, com taxas de mortalidade de 34% a 57%.^{23, 24,25}

1.2.2 Fisiopatologia do acometimento vascular da COVID-19

A COVID-19 acomete predominantemente os pulmões, ocasionando dano alveolar difuso e consequente insuficiência respiratória aguda. As causas mais comuns de óbito são choque séptico e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).^{6,21}

A COVID-19 é uma doença que afeta os pulmões e se caracteriza, além disso, por alterações circulatórias. A gravidade das complicações em pacientes com COVID-19 está relacionada tanto à condição pulmonar quanto ao comprometimento do sistema circulatório.^{26, 27,28}

Evidências apoiam o reconhecimento de um processo trombótico modulado por imuno-trombo-inflamação na COVID-19.^{27,29,30} São muitos os mecanismos envolvidos na patogênese, que se forma a partir da ativação dos mecanismos de coagulação, de supressão fibrinolítica, trombocitose, ativação plaquetária e dano endotelial, contribuindo com a formação de trombos.^{29,30} (Figura 2)

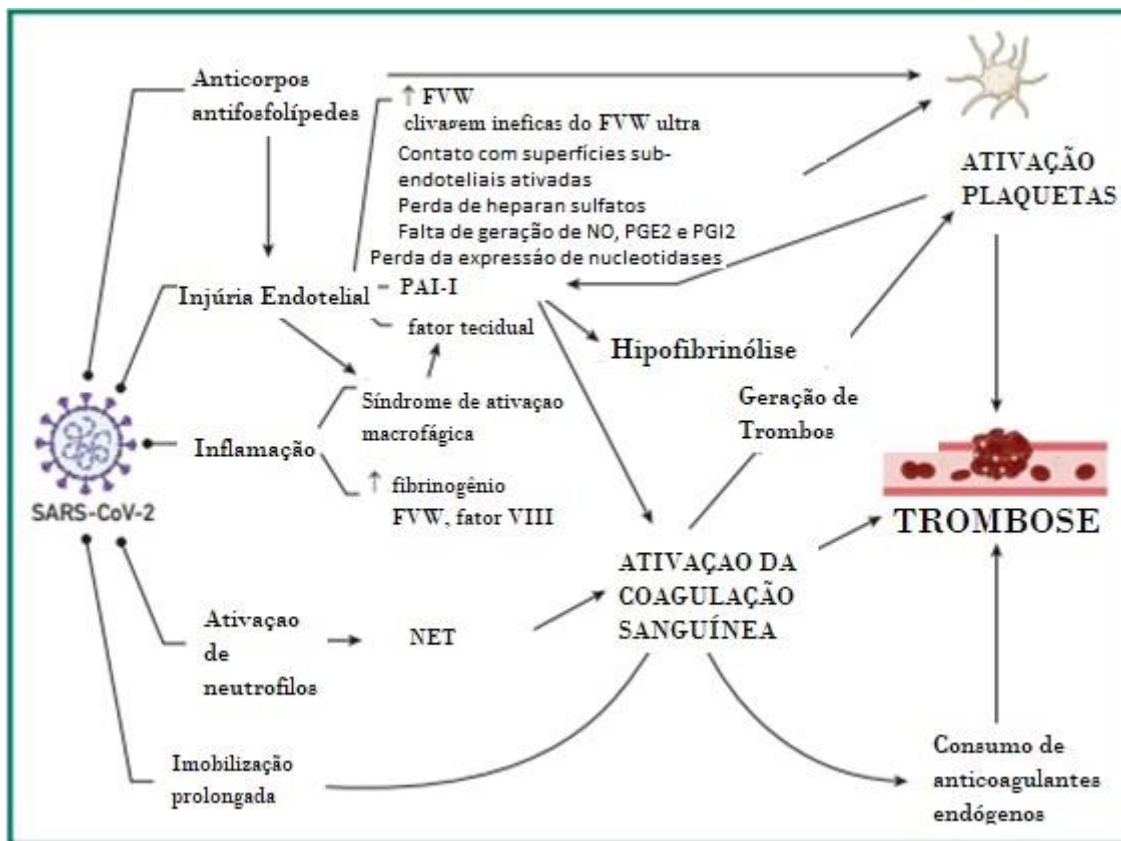


Figura 2: Patogênese da trombose na COVID-19

Fonte: Adaptado de Lippi G, Mayo Clin Proc (2021)

1.2.2.1 Disfunção da Hemostasia

O vírus SARS-CoV2 é capaz de alterar todas as três fases da hemostasia. A lesão endotelial ativa a hemostasia primária a partir da formação de um tampão plaquetário. Isso se dá através de eventos que incluem a ativação, adesão e agregação de plaquetas. Em pacientes com COVID-19 a lesão endotelial é comumente observada.²⁷ O vírus SARS-CoV-2 atua diretamente nas proteínas das vias de coagulação, o que é confirmado pela presença de partículas virais e pela subsequente endotelite.³¹ Por meio da interação direta entre plaquetas e vírus, mediada pelas proteínas de superfície, ocorre a liberação de fatores de coagulação e mediadores inflamatórios. Dessa forma, a ativação das plaquetas pode agravar a lesão endotelial, intensificando a inflamação e aumentando a coagulabilidade.

Na COVID-19 a lesão endotelial impulsiona a liberação de fatores teciduais que atuam na hemostasia secundária. Nas formas graves da doença, a extensa ativação de macrófagos e/ou monócitos resulta da interação direta do vírus, provocando uma reação pró-inflamatória excessiva conhecida como síndrome de ativação macrofágica (SAM) ou como tempestade de citocinas, entre elas se destacando a interleucina 6 (IL-6).^{32,33} Essa ação direta pode ser comprovada pela identificação de partículas virais no interior dos macrófagos.³¹ Os neutrófilos também exercem papel na ativação da via intrínseca através das armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) capazes de amplificar o potencial trombogênico dessa infecção.³⁴ Soma-se a isso tudo, a imobilização prolongada do paciente crítico, capaz de potencializar esses efeitos.

A disfunção da hemostasia terciária apresenta-se como hipofibrinólise.^{35,36} Tem-se demonstrado que a atuação do vírus através de níveis elevados do inibidor do plasminogênio 1 (PAI-1), o principal inibidor da via fibrinolítica, em formas graves da COVID-19. O PAI-1 é amplamente presente em células endoteliais, megacariócitos e plaquetas circulantes. Estudo de tromboelastografia demonstrou que, com a progressão da doença, o indivíduo desenvolve um estado de hipofibrinólise através do consumo de plasminogênio que, juntamente com a inflamação, provoca aumento do PAI-1 e redução do ativador do plasminogênio tecidual (tPA).³⁷

Outros mecanismos de descontrole da homeostase envolvem o desenvolvimento de anticorpos antifosfolipídicos e a disfunção do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

A presença de anticorpos antifosfolipídicos foi observada em pacientes com COVID-19, o que pode contribuir para a coagulopatia.³⁸ Esses anticorpos podem induzir um ambiente endotelial pró-inflamatório e pró-coagulante, aumentar a expressão de fatores teciduais diversos e causar hiperreatividade plaquetária.

O SARS-CoV-2 se liga à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), inibindo sua atividade. Isso resulta em um aumento dos níveis de angiotensina II e na

redução de angiotensina 1,7. A ECA2 é responsável pela conversão da angiotensina II em angiotensina 1,7, que exerce efeitos opostos às propriedades vasoconstritoras e pró-inflamatórias da angiotensina II. Com a elevação da angiotensina II, observam-se aumentos nos níveis de PAI-1 e na expressão de fator tecidual, levando a uma diminuição da fibrinólise, maior inflamação e vasoconstrição (Figura 3). Essas alterações no sistema renina-angiotensina-aldosterona promovem disfunção endotelial e hipercoagulabilidade.³⁹

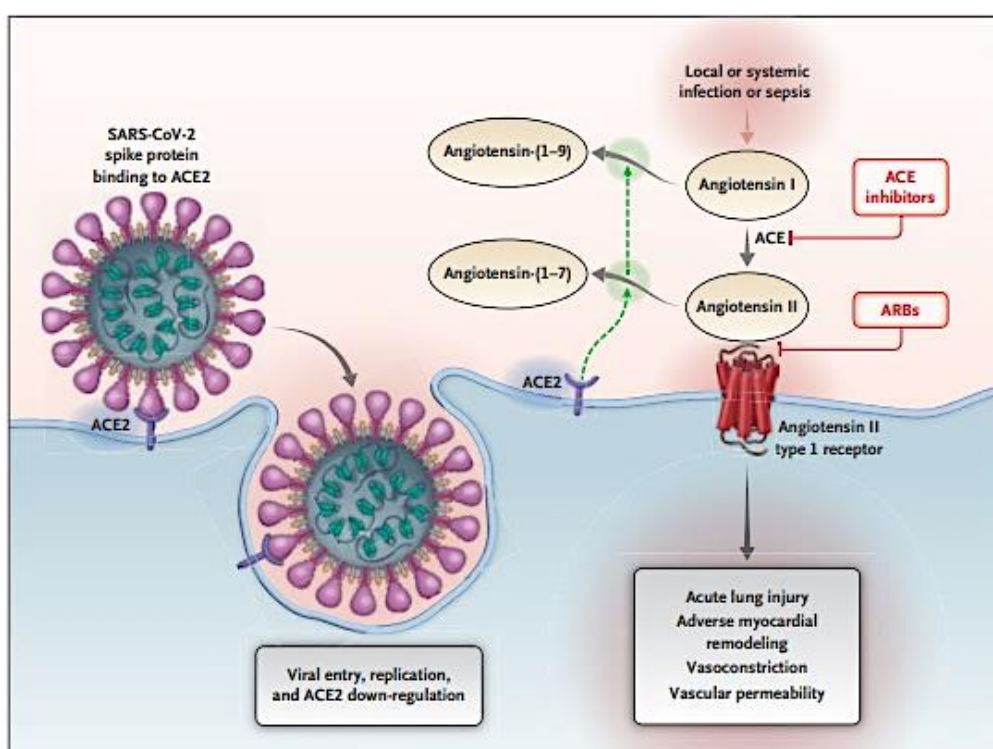


Figura 3: Disfunção do sistema renina angiotensina aldosterona

Fonte: Vaduganathan, M. et al, *New England Journal of Medicine*. (2020)

1.2.2.2 Evidências do acometimento vascular

A trombose dos vasos arteriais pulmonares segmentares e subsegmentares, foi observada mesmo durante o uso de anticoagulação profilática.²² Estudos de necropsia comprovaram a existência de hipercoagulabilidade, formação de microtrombos arteriolares e angiogênese nos pulmões de pacientes falecidos pela COVID-19.^{40,41,42} Outros estudos semelhantes também demonstraram que a lesão alveolar difusa causada pela infecção por SARS-CoV-2 é capaz de gerar a formação de trombos de fibrina.⁴

A elevação dos níveis séricos de D-dímero, assim como alterações cutâneas nas extremidades, que são sugestivas de microangiopatias, foi identificada em muitos pacientes.⁴⁴ A falência de múltiplos órgãos tem sido constantemente associada à coagulação intravascular disseminada e a fenômenos trombóticos em grandes vasos.⁴⁵ A maior ocorrência de tromboembolia pulmonar aguda já foi identificada em pacientes vítimas da COVID-19 de maior gravidade.^{42,46,47} A vasculopatia tem sido considerada uma justificativa para os defeitos na relação ventilação-perfusão, que contribuem para a hipoxemia e também pela compreensão dos benefícios com o posicionamento prono na melhora da oxigenação desses pacientes.⁴³

Três características vasculares distintas foram observadas em séries de casos de necropsias de pacientes falecidos pela COVID-19: lesão endotelial grave associada à presença intracelular do vírus SARS-CoV-2, com danos na membrana celular; trombose vascular difusa com microangiopatia e oclusão de capilares alveolares; e neoformação vascular por mecanismo de intussuscepção.⁴⁸

Há ainda a possibilidade de que os eventos tromboembólicos possam ser subestimados em pacientes criticamente enfermos, dada a limitação da avaliação propedêutica dessa condição.²⁹

1.2.2.3 Coagulopatia associada a COVID-19 (CAC)

A CAC pode ser compreendida como o desequilíbrio de múltiplas vias biológicas capazes de gerar uma resposta imune anormal e um estado pró-inflamatório intenso e descontrolado. Essa condição pode ser reconhecida na prática clínica sob a forma de distúrbios de hemostasia como coagulopatias e eventos trombóticos.²⁷

A avaliação de trombose venosa profunda (TVP) ou embolia pulmonar (EP) pode ser desafiadora, pois as manifestações clínicas de EP se sobrepõem às da COVID-19, e os estudos de imagem podem não ser viáveis, principalmente

para o paciente crítico. Dada a alta frequência desses eventos e a presença de fatores de risco adicionais de tromboembolismo venoso (TEV) em muitos indivíduos, a suspeição e o reconhecimento da TVP ou da EP é comumente reduzido.⁴⁹

Conhecimentos acumulados ao longo da pandemia nos permitiram reconhecer a COVID-19 também como uma doença vascular.²⁸

No contexto da COVID-19 o TEP é, portanto, uma questão de enorme relevância. A falha em identificar essa situação pode comprometer o prognóstico e a sobrevivência do paciente.⁵⁰ A cintilografia pulmonar por ventilação (V) e perfusão (Q) planar é um teste diagnóstico estabelecido para suspeita de EP.^{51,52} Por ser um procedimento de baixa radiação, a varredura V/Q pode ser aplicada preferencialmente em pacientes com baixa probabilidade clínica de alterações perfusionais e radiografia de tórax normal, em diferentes situações clínicas.⁴⁸ A desconexão entre a aeração e a perfusão bem como a quantificação dos defeitos que resultam em espaço morto permitem estabelecer informações clínicas e prognósticas. A avaliação dessas alterações, sua correlação com as alterações funcionais e radiológicas, a oportunidade de utilização de um exame com menor radiação bem como a possibilidade de realização sequencial justificam a aplicação do exame de cintilografia na avaliação de eventos tromboembólicos pulmonares na COVID-19. Desconhece-se o período de repercussão dessas alterações provocadas pela SARS-COV2 bem como a evolução dessas após a fase aguda da doença.^{7,8} A possibilidade de formação de trombos crônicos no pulmão é uma hipótese postulada diante dos fenômenos descritos.^{7,8} Em pacientes com COVID-19 longa percebe-se a permanência de lesões vasculares de longo prazo.⁵³ Estão sendo aguardados ensaios clínicos para determinar o tipo de medicamento, a dosagem e a duração ideal da profilaxia de eventos tromboembólicos.⁵⁴

A extensão da terapia anticoagulante oral por além de três meses para o tratamento de uma embolia pulmonar (EP) provocada pela COVID-19 não parece estar associada a diferenças no risco de recidiva da EP ou mesmo

risco de sangramento clinicamente significativo. Segundo Filippi *et al.*, prolongar a terapia anticoagulante além desse período não sugere melhores resultados a médio e longo prazo para pacientes com COVID-19.⁵⁵

1.3 Explorando lacunas

A utilidade da trombopprofilaxia no contexto pós-alta ainda permanece indefinida desde o início da pandemia.^{56,57} A prática de utilizar anticoagulação empírica em indivíduos que se recuperaram da COVID-19, mas que não apresentam tromboembolismo venoso (TEV) também permanece um tema controverso na literatura científica.⁵⁶ Permanecem não estabelecidos o prazo de permanência do estado de hipercoaguabilidade dessa doença, bem como repercussões de longo prazo e da escolha do momento ideal para a realização da avaliação da persistência de alterações do leito vascular pulmonar. Também tem sido objeto de discussão a capacidade discriminativa de um teste de triagem como o d-dímero para situações desse tipo.^{58,59,60}

Essas incertezas destacam a necessidade de mais pesquisas para estabelecer diretrizes claras sobre a anticoagulação em pacientes pós-COVID-19.

Um estudo avaliando a ocorrência de sequelas pulmonares em pacientes submetidos à ventilação mecânica por COVID-19 por prova funcional pulmonar e tomografia, três meses após a alta hospitalar, identificou que 55% dos pacientes ainda apresentavam alterações radiológicas e nos testes funcionais após esse período.⁶¹

Embora não haja reconhecimento do benefício da administração de anticoagulação após a alta hospitalar em todos os pacientes com COVID-19, os resultados do estudo MICHELLE, que avaliou pacientes com COVID-19, e do estudo MARINER, que avaliou pacientes hospitalizados por outras condições e que apresentavam fatores de risco para TEV, sugerem benefício do uso de anticoagulação após a alta em pacientes com alto risco de TEV.^{62,63} A partir desses estudos, a necessidade de profilaxia para TEV após a alta hospitalar relacionada à COVID-19 deve ser considerada caso a caso. Os critérios para avaliar o risco de TEV nesses pacientes são os mesmos

utilizados para pacientes hospitalizados por outras doenças agudas.

No estudo MICHELLE, que foi um estudo controlado, multicêntrico, randomizado, não cego, desenhado para a comparação do benefício do uso de rivaroxabana versus nenhum anticoagulante após alta por COVID-19 em pacientes considerados de alto risco de TEV, dois terços dos pacientes selecionados não preencheram os critérios de elegibilidade para o ensaio, o que limita a generalização dos resultados.⁶²

O estudo ACTIV-4c aleatorizou 1.217 pacientes que foram hospitalizados por COVID-19 sintomático por > 48 horas para receber apixabana 2,5 mg por via oral duas vezes ao dia ou placebo na alta hospitalar.⁶³ O desfecho composto de 30 dias de mortalidade por todas as causas, trombose venosa, ou trombose arterial ocorreu em 2,13% dos pacientes no braço apixabana e em 2,31% dos pacientes no braço placebo.⁶⁴ Os eventos hemorrágicos graves foram raros, ocorrendo em dois pacientes (0,4%) no grupo tratado com apixabana e em um paciente (0,2%) no grupo placebo. O estudo foi interrompido devido à taxa de eventos do desfecho primário ter sido inferior à prevista, além da diminuição no número de hospitalizações por COVID-19, o que dificultou o recrutamento de participantes.

1.4 – O exame de Cintilografia Pulmonar

A cintilografia pulmonar por perfusão, introduzida em 1964, permitiu a avaliação objetiva da circulação pulmonar em pacientes com suspeita clínica de embolia pulmonar.^{65,66} Em 1970, com a introdução do estudo cintilográfico de ventilação, os diagnósticos se tornaram mais acurados.^{67,68}

A introdução da angiotomografia pulmonar resultou em redução no uso da cintilografia pulmonar. No entanto, a cintilografia pulmonar V/Q apresenta vantagens, como alto valor preditivo negativo e baixa dose de radiação. Por esses benefícios, ela mantém relevância no acompanhamento da embolia pulmonar e na investigação da etiologia da hipertensão pulmonar.²³ A sensibilidade do método para detectar embolia pulmonar aguda, pelo critério *Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis* (PIOPED II

modificado) foi de 90% a 100% e a especificidade foi de 94% a 100%.²³

1.4.1 Técnicas

A cintilografia de ventilação/perfusão (V/P) pulmonar é uma técnica de imagem nuclear que permite avaliar o fluxo sanguíneo para os pulmões. Um macroagregado de albumina humana (MAA) marcado com tecnécio 99 metaestável (^{99m}Tc), com um diâmetro de 15–100 µm, é injetado por via intravenosa, para a sua realização.⁶⁹ A injeção do MAA leva à microembolização das arteríolas e pré-capilares pulmonares. É importante ressaltar que o exame leva à obstrução de uma fração muito pequena dos vasos pulmonares, sem comprometimento da sua interpretação. Cerca de 60.000 partículas podem ser suficientes para refletir a perfusão regional pulmonar.⁶⁹

A aquisição das imagens, na gama-câmara, pode ser estática e bidimensional ou dinâmica e tridimensional. As imagens dinâmicas utilizam a técnica SPECT ou tomografia por emissão de fóton único e permitem melhor definição dos segmentos e mais acurácia na determinação do tamanho e localização dos defeitos perfusionais. Dessa forma, permite maior sensibilidade e especificidade. A desvantagem desta técnica, seria a menor identificação de embolias pequenas, periféricas e isoladas.⁷⁰ Ambos os exames são importantes na avaliação pulmonar, mas a escolha entre eles depende da situação clínica e da necessidade de detalhes adicionais.⁶⁹

Outra técnica de estudo cintilográfico é o método V/P SPECT/TC, que permite a aquisição simultânea de imagens de ventilação e perfusão por tomografia por emissão de pósitrons (V/P SPECT) e tomografia computadorizada do tórax de alta resolução (HRCT).⁷¹⁻⁷⁵ Esse recurso oferece sensibilidade semelhante à do V/P SPECT, com maior especificidade, sendo especialmente útil no diagnóstico de doenças pulmonares, como embolia pulmonar.^{71,76}

Uma das vantagens do uso complementar da TC é permitir identificar anomalias não tromboembólicas, como o enfisema, a pneumonia e outras

alterações parenquimatosas, bem como a compressão vascular extrínseca.

Embora a utilização de TC em baixa dose, como alternativa às imagens de ventilação por cintilografia, demonstre sensibilidade comparável na detecção de embolia pulmonar, esse método apresenta uma taxa mais elevada de resultados falso-positivos. A cuidadosa interpretação por profissionais experientes, pode minimizar esses resultados.^{71,76,77}

Os defeitos observados na cintilografia de perfusão pulmonar podem ser variados e corresponder a diferentes condições clínicas.⁶⁹ Um exame de perfusão normal geralmente se apresenta com uma distribuição uniforme do radiotraçador.

Defeitos de perfusão reduzida são frequentemente observados na EP, resultantes da perda de perfusão na área correspondente ao volume suprido pela artéria terminal ocluída.^{69,78} A EP na cintilografia de ventilação/perfusão (V/Q) é caracterizada pela discrepância entre a ventilação e a perfusão, que se manifesta quando áreas do pulmão são ventiladas, mas não perfundidas, revelando possível obstrução embólica na vasculatura pulmonar.⁷⁹ Dessa forma, a V/Q SPECT explora a anatomia segmentar da circulação arterial pulmonar. Defeitos de perfusão não correspondentes a alterações ventilatórias também podem ser observados em outras doenças vasculares pulmonares, como embolia pulmonar aguda, doença veno-oclusiva pulmonar, tumores da artéria pulmonar, vasculite pulmonar, estenose da artéria pulmonar periférica e estenose da veia pulmonar.^{80,81}

Menos comuns, os defeitos de perfusão aumentada podem ocorrer em situações onde há um incremento do fluxo sanguíneo para áreas afetadas, reconhecida em situações como nos casos de pneumonia, processos inflamatórios ou neoplasias.⁶⁹

1.4.2 Interpretação dos resultados da cintilografia

Visando à obtenção de um diagnóstico preciso, a interpretação dos resultados da cintilografia deve ser realizada em conjunto com os achados clínicos, o

histórico do paciente e outros exames diagnósticos. É fundamental considerar fatores técnicos, como artefatos capazes de simular defeitos ou movimentos do paciente, por prejuízo da aquisição das imagens. Além disso, deve-se considerar que alguns defeitos de perfusão podem ser temporários e associados a condições agudas, como ocorre em situações de broncoespasmo.⁶⁹

Com o avanço da utilização da cintilografia surgiu a necessidade de padronização de critérios para uniformização do relato de resultados dos exames. A primeira tentativa foi feita por McNeil *et al.*, que propuseram uma classificação para resultados normais, baixa probabilidade, indeterminada e alta probabilidade.⁸² A classificação dos resultados de cintilografia pulmonar evoluiu ao longo dos anos. Subsequentemente, Biello e o estudo PIOPED propuseram classificações mais detalhadas.^{83,84}

Para a V/Q SPECT, os critérios de interpretação são tão importantes quanto a própria técnica de imagem. Estudos baseados em relatórios probabilísticos de imagens planas, estabelecidos no PIOPED I revelaram altas taxas de relatórios não diagnósticos. Com interpretação atual, a V/Q SPECT, classifica os resultados em três categorias: **EP**, quando a presença de EP é confirmada e o início do tratamento é autorizado; não compatível com EP, quando a EP é excluída e não diagnósticos, quando exames adicionais são necessários, conforme as diretrizes da *European Association of Nuclear Medicine* (EANM).⁶⁹ Sendo assim, essa classificação, revela-se associada a taxas muito baixas de relatórios não diagnósticos, permitindo uma conclusão diagnóstica binária em relação à EP.

Para a definição de EP aguda, é imprescindível a identificação de um desajuste entre a ventilação e a perfusão em pelo menos um segmento ou dois subsegmentos. Essa avaliação deve estar em conformidade com a anatomia vascular pulmonar, que pode se manifestar como defeitos em forma de cunha, com a base orientada para a periferia do pulmão.⁶⁹

A aplicação dos princípios de interpretação em estudos recentes de V/Q

SPECT, que abrangem mais de 5.000 casos, indicam um valor preditivo negativo entre 97% e 99%, sugerindo que um exame de V/Q SPECT negativo tem uma alta probabilidade de que a EP realmente não esteja presente.⁶⁹ A sensibilidade varia de 96% a 99%, o que significa que a maioria dos casos de EP é identificada pelo exame de cintilografia. Da mesma forma, a especificidade também é elevada, variando de 96% a 98%, reforçando a capacidade desse teste em identificar corretamente a ausência da doença quando não está presente.⁶⁹ Quanto aos resultados não diagnósticos, a taxa observada foi de apenas 1% a 4%, um índice considerado bastante baixo, indicando que a maioria dos exames realizados fornece informações valiosas para o diagnóstico.⁶⁹

A pandemia global de COVID-19 afetou o uso do estudo de ventilação pulmonar, uma vez que nos procedimentos V/Q de rotina, os estudos de ventilação podem ser acompanhados de contaminação por radioaerossol no ar, com subsequente pequeno grau de contaminação para membros da equipe da medicina nuclear.⁸⁵ A recomendação durante este período foi comparar a perfusão pela cintilografia e a TC. O critério diagnóstico é semelhante, EP é diagnosticada quando pelo menos um defeito em forma de cunha, periférico, estimado em $\geq 50\%$ de um segmento pulmonar sem anormalidade correspondente na imagem da TC e claramente visto em todos os três planos ortogonais.⁸⁵

Durante a pandemia, foram utilizados os critérios do PIOPED II modificados para cintilografia de perfusão isolada, ou seja, sem a realização da manobra ventilatória por cintilografia. A análise comparativa foi determinada comparando a cintilografia de perfusão com um estudo anatômico do tórax, radiografia de tórax ou TC, em substituição à manobra ventilatória. Um defeito de perfusão sem correspondente ao estudo de imagem, TC ou radiografia, foi considerado para a interpretação de alta probabilidade de EP. Os critérios do PIOPED II modificados utilizando informações da radiografia de tórax ou TC em comparação aos exames de perfusão demonstraram equivalência com aqueles que incluem cintilografia de ventilação, com menos estudos não diagnósticos.⁸⁶

1.4.3 Embolia Pulmonar Crônica e Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC)

As diretrizes atuais das Sociedades Europeias de Cardiologia e a Respiratória recomendam o estudo cintilográfico como o teste de primeira linha para o diagnóstico de HPTEC após embolia pulmonar, especialmente em casos de dispneia ou limitação funcional associada à alta probabilidade de hipertensão pulmonar por ecocardiografia.⁸⁷ No entanto, para sua definição, torna-se necessária a complementação por exames de imagem adicionais, pois defeitos de perfusão não correspondentes também podem ser observados em outras condições menos comuns.^{29, 30}

Essa condição pode resultar de pequenas embolias pulmonares recorrentes que não puderam ser clinicamente reconhecidas. A incidência de HPTEC estimada é de 5 a 6 casos por milhão de habitantes por ano na população geral, alcançando 13 casos por milhão de habitantes por ano quando se realiza um acompanhamento sistemático daqueles que apresentavam sintomas compatíveis com a doença. Quando secundária à embolia pulmonar aguda, a incidência é de aproximadamente 5%.^{69,88}

A presença de defeitos de perfusão que comprometam pelo menos 50% do volume do segmento vascular pode corroborar o diagnóstico de HPTEC, sendo aconselhada a realização de uma investigação adicional por meio de estudo hemodinâmico. Resultados normais na cintilografia de perfusão permitem a exclusão da HPTEC. Além disso, devido a mecanismos ainda não totalmente elucidados, o material trombótico nas artérias pulmonares, após uma embolia pulmonar aguda, pode se reorganizar em cicatrizes crônicas, que podem ocluir as artérias pulmonares e aumentar a resistência vascular pulmonar.^{89,90}

A embolia pulmonar crônica representa uma condição na qual os defeitos de perfusão causados por êmbolos pulmonares não foram resolvidos. Enquanto, após uma embolia pulmonar aguda, a maioria dos trombos se dissolve com o tratamento, nos demais, por motivos não completamente esclarecidos, os

coágulos não se dissolvem completamente e persistem. A patologia é uma combinação de obstrução crônica vascular mecânica devido à falha na resolução do coágulo e ocorrência de doença microvascular secundária tanto em áreas obstruídas quanto naquelas não obstruídas, resultado da doença pulmonar tromboembólica crônica (DPTEC).⁸⁸ Sua apresentação clínica é frequentemente insidiosa, podendo ser progressiva e resultar ou não em HPTEC.⁶⁹

Os achados de deficiência de perfusão na DPTEC podem ser diferentes dos da embolia pulmonar aguda.⁶⁹ O reconhecimento dos padrões de deficiências de perfusão identificados na avaliação inicial da DPTEC, assim como as mudanças esperadas após o tratamento nas imagens de acompanhamento, é fundamental para a interpretação correta dos achados da cintilografia. O estudo cintilográfico é considerado o procedimento de escolha para a avaliação da HPTEC.^{89,90} A presença de defeitos de perfusão que comprometam pelo menos 50% do volume do segmento vascular pode corroborar o diagnóstico de HPTEC, sendo recomendada a realização de uma investigação adicional por meio de estudo hemodinâmico. Resultados normais na cintilografia de perfusão permitem a exclusão da DPTEC.

Para o diagnóstico de HPTEC, o exame de cintilografia pulmonar V/P apresenta uma sensibilidade de 96% e uma especificidade de 90%. Esse exame se mostra superior à angiografia por tomografia computadorizada (AngioTC), que apresenta uma sensibilidade de cerca de 50%. A concordância entre a AngioTC e a cintilografia variou de aceitável ($\kappa = 0,31$) a leve ($\kappa = 0,09$).⁶⁹ A cintilografia pulmonar oferece ainda a possibilidade de diferenciar a topografia do acometimento da HPTEC.

1.4.4 COVID-19 e a avaliação por cintilografia pulmonar

A infecção por COVID-19 é reconhecida como um fator de risco para o desenvolvimento de uma embolia pulmonar (EP), com uma razão de incidência (IRR) de 12,01 (IC de 95%, de 9,91 a 14,56).⁹¹ O prolongamento da terapia anticoagulante oral além de três meses para o tratamento de embolia

pulmonar (EP) relacionada à COVID-19 não parece associar-se a diferenças no risco de recidiva da EP e nos resultados de médio e longo prazo nesses pacientes, em comparação com tratamentos de três meses ou menos.⁵⁵

Cobes *et al.* analisaram retrospectivamente cinco casos de pacientes com COVID-19 por cintilografia V/Q SPECT/CT que apresentavam dispneia persistente ou dor torácica, sugerindo a possibilidade de embolia pulmonar. O V/Q SPECT/CT permitiu diagnosticar embolia pulmonar em apenas um desses cinco pacientes. Por outro lado, esse estudo possibilitou a descrição das características da perfusão e ventilação em relação às lesões pulmonares na TC de tórax.⁹¹ As conclusões desse estudo foram que os pacientes apresentaram diferentes padrões e características do V/Q SPECT/CT e que as lesões pulmonares da COVID-19 não interferiram no diagnóstico da doença tromboembólica.⁹² Na maioria dos casos, as áreas afetadas eram responsáveis por defeitos ventilatórios, com preservação da perfusão, sobretudo no estágio inicial da doença no qual havia opacidades em vidro fosco. Em um estágio mais avançado da pneumonia viral, na vigência de anomalias parenquimatosas de pneumonia em organização, a perfusão demonstrou maior comprometimento, com defeitos de perfusão associados à prejuízos de ventilação.⁹² De acordo com o estudo, as hipóteses sobre a ocorrência de áreas de hipoperfusão podem ser justificadas por: 1) Mecanismo adaptativo com vasoconstrição pulmonar hipóxica e redistribuição da perfusão em áreas adjacentes bem ventiladas; 2) Mecanismo destrutivo, pela destruição alveolar envolvendo as paredes capilares, prejudicando a perfusão.⁹³ Nesse estágio, a possibilidade de um processo de fibrose pulmonar também poderia levar a uma alteração da perfusão; 3) Mecanismo de embolia, com a ocorrência de infarto pulmonar em áreas de consolidação.⁹⁴ Essa hipótese é considerada menos provável. Em pacientes com esses padrões, nenhum defeito de perfusão não correspondente pode ser identificado no V/Q SPECT/CT).

II. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

II - JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

O presente estudo propôs-se a avaliar, por meio da cintilografia pulmonar de perfusão, a ocorrência de defeitos de perfusão pulmonar após 180 dias em pacientes que foram internados por COVID-19 grave.

A hipótese nula foi que os pacientes não apresentariam alterações perfusionais após seis meses de diagnóstico de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) por COVID-19.

A investigação objetivou observar a presença de déficits de perfusão, por meio de alterações cintilográficas, tanto coincidentes quanto não coincidentes com a tomografia computadorizada de tórax. Também objetivou reconhecer fatores que pudessem estar associados a essas ocorrências.

A análise desses achados teve como objetivo contribuir para melhor compreensão das ocorrências de eventos vasculares pulmonares de longo prazo devidas à COVID-19, não descritas na literatura, e fornecer informações relevantes sobre a predição dessa ocorrência.

III. OBJETIVOS

III – OBJETIVOS PRIMÁRIO E SECUNDÁRIOS

3.1 Objetivo primário:

- Verificar a ocorrência de defeitos de perfusão utilizando a cintilografia pulmonar após 180 dias do diagnóstico de COVID-19 grave de pacientes egressos de internação hospitalar.

3.2 Objetivos secundários:

- Analisar a relação entre a elevação do nível sérico do d-dímero durante a internação e a ocorrência de defeitos de perfusão pulmonar, 180 dias após o diagnóstico.
- Verificar possíveis fatores de risco que possam ser preditores de defeitos cintilográficos de perfusão pulmonar.
- Comparar as alterações à cintilografia de perfusão entre pacientes que sobreviveram à SRAG por SARS-CoV-2, considerando aqueles que necessitaram ou não de ventilação artificial invasiva durante a internação em UTI.
- Descrever a percepção da qualidade de vida relacionada à saúde entre os pacientes recuperados de SRAG na amostra estudada.
- Verificar associações entre defeitos de perfusão pulmonar e variáveis clínicas da doença aguda, a saber necessidade de oxigenoterapia e/ou ventilação mecânica invasiva; duração da oxigenoterapia e/ou da ventilação mecânica.
- Verificar associações entre a presença de defeitos de perfusão pulmonar e alterações funcionais ventilatórias detectadas por espirometria de seguimento.
- Analisar a relação entre defeitos perfusionais e alterações da difusão de monóxido de carbono, em exame de seguimento.
- Investigar a associação entre defeitos perfusionais e alterações no nível de qualidade de vida.

IV. METODOLOGIA

IV – METODOLOGIA

4.1 Delineamento do estudo

Estudo coorte observacional prospectivo, multicêntrico, desenvolvido de forma descritiva e analítica, portanto não experimental e não randomizado.

4.2 Centros participantes

O estudo foi realizado em três hospitais públicos de Belo Horizonte, Minas Gerais, que se destacaram como referência no atendimento a pacientes com COVID-19. Esses hospitais possuem infraestrutura adequada e equipes multidisciplinares capacitadas. Oferecem também unidade de pronto-atendimento, internação e terapia intensiva. Além disso, durante a pandemia, foram capazes de implementar protocolos de controle da doença e monitoramento de pacientes.

Os três centros participantes foram:

Hospital Júlia Kubitschek

Hospital das Clínicas - UFMG

Hospital Eduardo de Menezes

4.3 Participantes e Métodos

No período de 17 de novembro de 2020 a 7 de dezembro de 2021 foram convidados a participar do estudo todos os pacientes adultos (>18 anos) admitidos nos CTIs do Hospital das Clínicas da UFMG/EBSERH (HC/UFMG), do Hospital Eduardo de Menezes (HEM) e do Hospital Júlia Kubitschek (HJK) com diagnóstico confirmado de COVID-19 e SRAG.

O diagnóstico de caso de COVID-19 se deu por confirmação molecular por RT-PCR da infecção por SARS-Cov-2, segundo o protocolo do Ministério da Saúde de notificação de SRAG, a partir de dados da coleta de *swab* naso e orofaríngeo por ocasião da internação e processamento nos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN) e Centros Nacionais de Influenza ou em laboratório contratado pelos hospitais participantes como parte do processo assistencial.⁹⁵

O estudo foi concomitante, no seu início, à prevalência, no Brasil, das linhagens B.1.1.28 e B.1.1.33. Posteriormente foram dominantes as variantes Omicron e Delta da linhagem B.1.617.2 e a circulação de duas variantes de origem nacional, P1 e P2 (gama), da linhagem B.1.1.28 (Figura 1). Foi também concomitante ao processo de vacinação, iniciado em dezembro de 2020.

A inclusão dos participantes ocorreu no momento da internação no CTI ou após a sua alta do setor independentemente de terem sido submetidos ou não à ventilação invasiva. Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais da internação foram obtidos em entrevista com o paciente ou familiar responsável ou extraídos do prontuário médico.

Os pacientes foram seguidos em avaliação clínica sequencial, em visita ambulatorial 180 ± 30 dias após a alta hospitalar, no ambulatório do Projeto de Extensão da Atenção Integral após a Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas da UFMG, ou no ambulatório pós COVID-19 do HJK (Figura 4).

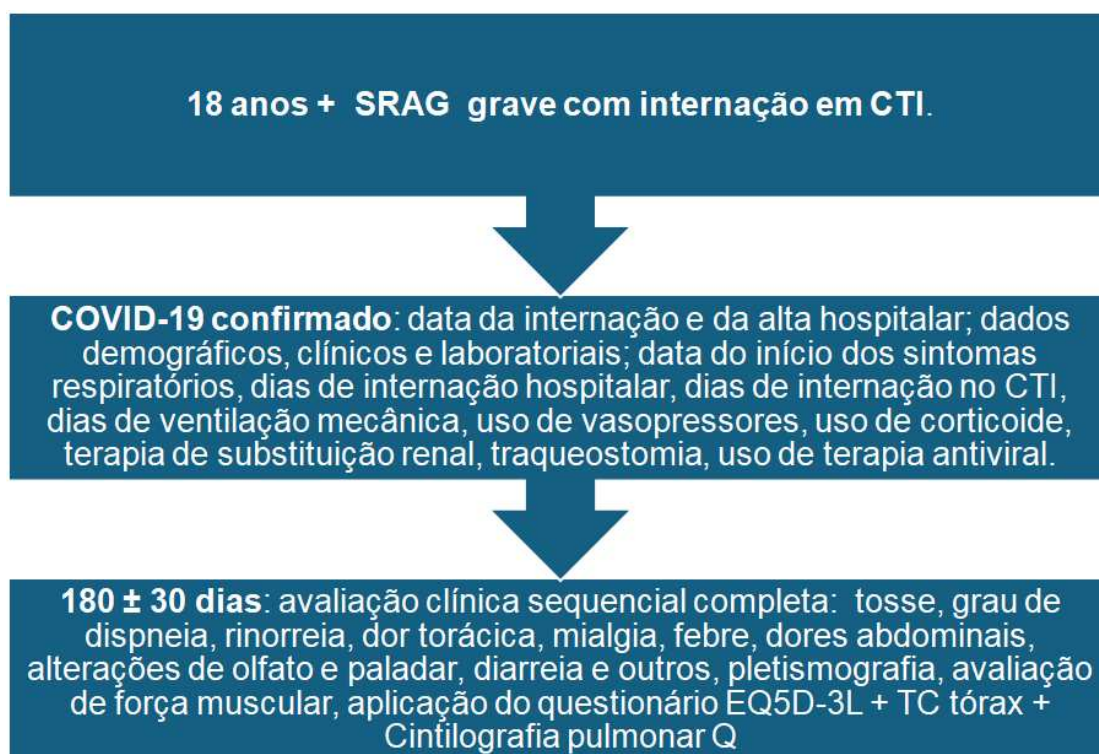


Figura 4: Fluxograma do delineamento do estudo e variáveis analisadas

Os pacientes vinculados ao Hospital Júlia Kubitschek e ao Hospital Eduardo de Menezes realizaram a tomografia de tórax nos próprios hospitais, enquanto que os pacientes do Hospital das Clínicas realizaram o exame no próprio.

Os testes de função pulmonar foram realizados no Laboratório de Função Pulmonar do Hospital das Clínicas da UFMG e o exame de cintilografia pulmonar no Serviço de Medicina Nuclear do HC/UFMG.

Foram incluídos os pacientes que compareceram à avaliação clínica de seis meses após a admissão hospitalar e que conseguiram concluir as avaliações dos exames requeridos.

De forma sincrônica, a cintilografia pulmonar perfusional foi realizada em todos os pacientes envolvidos no estudo, independentemente do centro em que foi selecionado, no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas. Seus resultados foram analisados por dois médicos nucleares experientes, com a avaliação das características perfusionais dos 18 segmentos. Diante do cenário da pandemia e em conformidade com as recomendações da Sociedade Internacional de Radiografistas e Tecnólogos, da Federação Mundial de Medicina e Biologia Nuclear e da Associação Europeia de Medicina Nuclear, a cintilografia de pulmonar de ventilação não foi realizada.⁹⁶⁻¹⁰⁰ As imagens das tomografias computadorizadas do tórax em alta resolução (TCAR) foram laudadas por dois médicos radiologistas experientes (C.J.R., A.L.B.) e disponibilizadas para a análise combinada à cintilografia de perfusão pelos médicos nucleares.^{101,102}

Os dados do período de internação e do seguimento sequencial após o sexto mês foram coletados e armazenados eletronicamente na plataforma RedCap, hospedada em endereço eletrônico do Centro de Telessaúde do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (www.telessaude.hc.ufmg.br/acessorredcap/). Os dados foram transferidos do prontuário eletrônico do paciente para a plataforma RedCap por pesquisadores médicos treinados. Por motivo operacional os dados das análises de cintilografia após 180 dias do evento foram armazenados no mesmo endereço eletrônico da plataforma RedCap registrados como projetos separados e seus dados lançados

pelos médicos nucleares envolvidos no estudo com dupla e independente digitação (S.M.D.S., V.S.P.M.). Os pesquisadores se reuniram semanalmente durante o período de coleta de dados para garantia da qualidade da informação. Os dados originados dessas duas bases de dados foram transferidos e depurados no programa Microsoft Excel 365 para serem analisados com o programa estatístico IBM® SPSS Statistic 28.0, e reunidos em base única para análise.

Foram adotadas estratégias de retenção de participantes previamente descritas para estudos de seguimento longitudinal, tais como engajamento da comunidade hospitalar e do familiar cuidador, criação e disseminação da identidade de imagem do projeto, envio de lembretes e mensagens motivacionais, obtenção de dados atualizados de contato em momentos estratégicos, uso de múltiplos métodos de contato, com múltiplas tentativas.^{103,104}

4.3.1 Cálculo da amostra

Devido à originalidade do presente estudo, bem como à epidemia em andamento e à imprecisão dos dados disponíveis na literatura até o início do projeto, a estimativa da amostra mínima foi baseada em uma taxa de 17,6% de ocorrência de eventos tromboembólicos em pacientes hospitalizados com COVID-19. Essa taxa foi obtida a partir de dados publicados em um estudo realizado em Nova York, que envolveu 3334 pacientes hospitalizados por COVID-19.^{56,105}

A amostra foi definida utilizando-se a ferramenta StatCalc: sample size and power (Epi Info 7.2.2.2®), com as seguintes premissas: poder do estudo 80%, nível de confiança de 95% e precisão da estimativa em 12,5%, o que dá um tamanho de efeito de 0,125. Esse cálculo resultou em uma estimativa de 122 pacientes que, somados a uma taxa estimada de perdas de 20%, resultou em uma expectativa aproximada de 150 participantes. Todos os pacientes que preenchiam os critérios de inclusão foram convidados a participar do estudo.

4.3.2 Critérios de inclusão

- Pacientes com 18 anos ou mais com critérios para SRAG devido a COVID-19

- Confirmação diagnóstica por RT-PCR durante a internação
- Admitidos sob cuidados intensivos nos hospitais participantes do estudo
- Ter recebido alta hospitalar.

O conceito de SRAG utilizado foi condição clínica que se manifesta por febre, mesmo que referida, acompanhada de tosse e/ou dor de garganta e por dispneia ou saturação periférica de oxigênio (SpO₂) menor que 95%, ou desconforto respiratório.⁹⁵

4.3.3 Critérios de exclusão

- Pacientes com definição de cuidados paliativos pela equipe assistencial do hospital de origem, devidamente documentada em prontuário médico.
- Gestantes ou pacientes em período de amamentação.
- Pacientes que não puderam retornar no prazo de 180 ± 30 dias para reavaliação clínica e realização dos exames.

4.4 Variáveis

Os dados basais demográficos, as características clínicas e os dados laboratoriais dos participantes foram inicialmente coletadas durante o período de internação e consistiram em grau de dispneia (*modified Medical Research Council* - mMRC), idade, sexo biológico, história de tabagismo, comorbidades auto-relatadas a saber, hipertensão arterial sistêmica, cardiopatia, doença pulmonar crônica, doença renal crônica, câncer, câncer hematológico, uso de terapia imunossupressora e imunodeficiências, data do início dos sintomas respiratórios, data da internação hospitalar, dias de internação hospitalar, dias de internação no CTI, dias de ventilação mecânica, uso de vasopressores, uso de corticoide, terapia de substituição renal, traqueostomia, uso de terapia antiviral e exames laboratoriais colhidos à admissão de acordo com os critérios da equipe assistente.

Na avaliação clínica sequencial em visita ambulatorial aos 180 dias, os

participantes foram submetidos ao seguimento longitudinal conforme a Figura 4. As variáveis demográficas e clínicas foram recoletadas e constavam de informações sobre presença de tosse, grau de dispnéia, rinorreia, dor torácica, mialgia, febre, dores abdominais, alterações de olfato e paladar, diarreia. Também foi avaliada a função pulmonar por espirometria, medida de volumes pulmonares e difusão de monóxido de carbono (DLCO), e teste de caminhada de seis minutos (TC6M). A avaliação funcional pulmonar foi realizada utilizando-se o sistema Collins CPL (Ferraris Respiratory, Louisville, CO, EUA). Os critérios de aceitação e reprodutibilidade para os testes de função pulmonar seguiram as recomendações da *American Thoracic Society*.^{106,107} Os valores encontrados foram registrados como valores absolutos e porcentagem em relação aos valores previstos para a população brasileira.¹⁰⁸ As variáveis analisadas incluíram capacidade pulmonar total (CPT), volume residual (VR), relação VR/CPT, capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e relação VEF1/ CVF. A DLCO foi realizada pelo método da respiração única e utilizados os valores previstos sugeridos por Guimarães et al.¹⁰⁹

O TC6M foi realizado em um corredor de 30 metros utilizando um oxímetro portátil (Nonin Medical, INC. Plymouth, MN, USA), seguindo as recomendações da ATS.^{110,111} Todos os pacientes foram submetidos a dois testes de caminhada, com intervalo mínimo de 30 minutos, utilizando-se frases de encorajamento a cada minuto. Foram coletados os seguintes parâmetros: frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR) e escore Borg de dispneia, no início e ao final do teste (dados não mostrados), SpO2 medida por oximetria de pulso e distância percorrida no teste da caminhada de seis minutos (DTC6M). A DTC6M foi expressa em valores absolutos e percentuais do previsto calculados através da equação de referência proposta por Soares et al. para a população brasileira.¹¹¹

Para avaliação da força muscular, foi utilizado o dinamômetro de preensão manual TKK 5401 GRIP-D® TAKEI – *Scientific Instruments* – Japan (capacidade de mensuração de 5 a 100 kg; resolução 0,05 kg; precisão $\pm 0,5\%$).

No momento dos testes, o paciente foi posicionado sentado confortavelmente, com o ombro aduzido, cotovelo fletido a 90°, antebraço e punho em posição neutra. Quatro mensurações foram realizadas em cada membro, sendo a primeira utilizada para adaptação e conhecimento do equipamento e, descartada, com utilização da média aritmética das três demais medidas.^{113,114}

As pressões respiratórias máximas foram avaliadas pelo manovacuômetro analógico (Makil, Londrina, Brasil), de acordo com a técnica descrita por Black e Hyatt.¹¹⁵ Os maiores valores de pressão inspiratória e expiratória máximas (PI_{máx} e PE_{máx}, respectivamente) foram registrados e os valores preditos, calculados segundo Neder et al.¹⁰⁸

A TCAR foi realizada em dois tomógrafos multidetectores de 64 canais hospedados no HC/UFMG e no HJK. Foram utilizados os seguintes parâmetros: 120 kVp; 250 mA; tempo de rotação = 0,8 s; pitch = 1,375. A aquisição volumétrica inspiratória foi realizada com 1 mm de colimação em incrementos de 1 mm e um algoritmo de reconstrução de tecidos moles. A TCAR foi realizada com janela para o mediastino (largura: 350- 450 UH; nível: 20-40 UH) e para o parênquima pulmonar (largura: 1.200-1.600 UH; nível: -500 UH a -700 UH), e as reconstruções foram realizadas no plano axial e coronal e analisadas por dois radiologistas independentes.

A cintilografia pulmonar de perfusão foi realizada, aos 180 ± 30 dias após o diagnóstico de COVID-19. Os exames foram executados por especialistas em medicina nuclear cegos para os dados clínicos e funcionais dos participantes. Cada exame consistiu em seis incidências: anterior, posterior, laterais esquerda e direita, oblíquas posteriores esquerda e direita. O método PISA-PED adotado refere-se ao mesmo aprovado pela Sociedade Internacional de Medicina Nuclear.¹⁰² Este sistema foi baseado na divisão do pulmão em segmentos, sendo o pulmão direito composto por 10 segmentos e o pulmão esquerdo por oito segmentos. Os leitores avaliaram independentemente as características perfusionais dos 18 segmentos. Um escore foi estabelecido a cada exame e em

cada momento do estudo sendo: 0 para o segmento normoperfundido, 0,5 para o segmento com até 50% de redução na perfusão, 1 para o segmento com hipoperfusão entre 50 e 100%. Foi calculado o escore total, entre 0 e 18. Com base em estudos anteriores, um segundo parâmetro foi investigado: a presença de áreas de hiperperfusão nos segmentos superiores e médios. Trata-se de parâmetro recentemente introduzido, que indica o aparecimento de áreas de perfusão incremental em áreas normalmente pouco perfundidas, a saber, regiões superiores e anteriores. Este fenômeno é atribuído à redistribuição da perfusão para áreas livres de trombos/êmbolos.⁸⁶ Diante do cenário de pandemia e das recomendações das entidades internacionais, as manobras ventilatórias da cintilografia pulmonar por inalação não foram realizadas e os achados da tomografia de tórax foram utilizadas para interpretação das alterações do componente ventilatório^{96,100}. As análises das interpretações dos dois avaliadores foram submetidas ao teste de Concordância de Kappa de Cohen para a variável ocorrência de defeito de perfusão com achado de concordância de 100% permitindo assim a análise unificada desse banco de dados.

As TCAR foram simultaneamente disponibilizadas a dois radiologistas que avaliaram a presença ou não de achados anormais incluindo opacidades em vidro fosco, reticulação, consolidações, atelectasias, alterações císticas, aprisionamento aéreo extensão do acometimento pulmonar.

A percepção da qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes foi verificada ambulatorialmente através do questionário de percepção da qualidade de vida EQ5D-3L.¹¹⁶

O fluxograma do delineamento do estudo e variáveis analisadas estão apresentados na Figura 4.

4.5 Desfechos

Foi considerado desfecho principal a ocorrência de defeitos de perfusão utilizando a cintilografia pulmonar após 180 dias da alta hospitalar.

As variáveis clínicas e laboratoriais, incluindo a relação entre a elevação do nível sérico do d-dímero durante a internação e a ocorrência de defeitos de perfusão pulmonar em até 180 dias, a função pulmonar, a DTC6M e o questionário de qualidade de vida após seis meses da admissão hospitalar foram analisados como desfechos secundários.

4.6 Análise de dados

Os bancos de dados com dados da coorte e da cintilografia coletados na plataforma RedCap, foram unificados em Excel e transportados ao *software* SPSS 28.0.

As variáveis categóricas foram descritas através das frequências e proporções. E as variáveis numéricas foram descritivas em termos de medidas de tendência central e dispersão (média e desvio padrão, ou mediana e intervalo interquartilico, quando apropriado).

Os testes *t* de *Student* e de *Mann-Whitney* foram utilizados para comparar os diferentes grupos de interesse em relação às variáveis numéricas com e sem distribuição normal gaussiana, respectivamente. Para verificar a hipótese de associação de variáveis categóricas nos grupos de interesse aplicou-se o teste Qui-quadrado de *Pearson* ou o teste exato de *Fisher*, quando as suposições do primeiro teste não foram satisfeitas. A capacidade de predição do d-dímero e a avaliação da acurácia dos valores de corte para os valores de 500 e 3000 ng/mL apontados na literatura foram mensurados por meio da metodologia de curva ROC e para definição do melhor valor de corte para essa predição utilizamos a estatística de *Youden*. Correlações entre os dados analisados foram realizadas através do coeficiente de correlação de Spearman.

Para avaliar os fatores associados ao desfecho dependente, alta probabilidade de TEP, foram ajustados modelos de regressão logística múltiplos. Os coeficientes exponenciados foram interpretados na forma de razão de chances. O modelo de regressão logística múltiplo foi ajustado considerando como variáveis preditoras aquelas que apresentavam significância estatística ao nível

de 20% na etapa de análise univariada. Após o ajuste do modelo inicial, prosseguiu-se com a seleção de variáveis até que apenas aquelas com p-valor $<0,05$ fossem mantidos no modelo final.

4.7 Considerações éticas

Este estudo pertence ao Projeto de Pesquisa intitulado “COVID-19 e acometimento pulmonar: aspectos funcionais, tomográficos e perfil sorológico no acompanhamento de pacientes após a doença aguda pela infecção por SARS-CoV-2”, que envolve pacientes que apresentaram infecção por SARS-CoV-2 e que foi aprovado no CONEP sob o número: CAAE 30753020.1.1001.5149 em 24/05/2020.

Foram incluídos os participantes que concordaram com a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido específico para esta pesquisa (EMENDA 3).

V. RESULTADOS

V. RESULTADOS

Conforme deliberação do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, os resultados dessa pesquisa serão apresentados na forma de dois artigos científicos.

5.1 Artigo 1

Evaluation of Perfusion Defects with Perfusion Lung Scintigraphy in SARS-CoV2 Survivors

Autores e suas instituições:

Bruno Horta Andrade^{1,2}, Carolina Coimbra Marinho¹, Arnaldo Santos Leite¹, Eliane Viana Mancuzo¹, Sandra Monetti Dumont Sanches³, Viviane Santuari Parisotto Marino³, Andrea de Lima Bastos³, Cláudia Juliana de Rezende⁴, Valéria Maria Augusto⁵, Ricardo de Amorim Corrêa^{1,5}

1. Programa de Pós-graduação Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais
2. Hospital Júlia Kubitschek, Belo Horizonte, Minas Gerais
3. Departamento de Anatomia e Imagem, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais
4. Hospital Madre Teresa, Belo Horizonte, Minas Gerais
5. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais

Abstract

INTRODUCTION: Chronic vascular changes resulting from SARS-CoV-2 infection remain uncertain.

OBJECTIVE: To assess the presence of perfusion defects identified through pulmonary scintigraphy 180 days post-diagnosis of COVID-19 in patients who were treated in the intensive care unit for severe COVID-19, and to evaluate

associated symptoms, lung function, and quality of life.

METHODOLOGY: A prospective observational multicenter study included 383 patients hospitalized for severe COVID-19 between November 2020 and December 2021, with follow-up occurring 180 days post-discharge. Data analysis utilized the RedCap platform and SPSS 23.0, employing t-tests and Mann-Whitney statistical tests, and Pearson's chi-square tests. Logistic regression was used for multivariate analysis. Assessments included perfusion scintigraphy, chest CT, lung function tests, and the EQ-5D-3L questionnaire. The study received approval by the Ethics Committees of the institutions involved (IRB 30753020.1.1001.5149).

RESULTS: From 97 patients included (55% male; mean age 58 ± 11.5 years), pulmonary scintigraphy indicated defects suggestive of pulmonary thrombosis in 15 patients (15.5%). Of these, 12 (80%) exhibited significant radiological changes. Ventilatory disorders were identified in 36 (36.1%) of participants via spirometry, while gasexchange disturbances were present in 11 (11.4%). Quality of life was not adversely affected. No significant correlations were found between initial symptoms, radiological findings, mechanical ventilation approaches, or treatment protocols and follow-up scintigraphy results.

CONCLUSION: Six months post severe COVID-19 diagnosis; pulmonary perfusion defects are common in patients with 15.5% defects on pulmonary scintigraphy. Prophylactic anticoagulation demonstrated a protective effect. Dyspnea and cough are frequent symptoms but were not associated with scintigraphy abnormalities and were insufficient for predicting perfusion defects.

Keywords: Post-COVID-19 Syndrome; COVID-19 post-intensive care syndrome, Perfusion Imaging, Respiratory function tests; Spirometry; Walk Test, Fibrin Degradation Products

INTRODUCTION

Coronavirus Infectious Disease 2019 (COVID-19), caused by the SARS-CoV-2, emerged in December 2019 as the third coronavirus outbreak of the century.¹⁻³ Despite having a lower lethality than earlier strains, its widespread transmission has led to significant mortality rates, with about 5% of cases requiring ICU care and 2.3% invasive ventilation.^{4,5} Overall mortality rates range from 0.53% to 0.82%, rising to 24% in hospitalized patients and up to 57% in critical cases.⁶⁻⁸

COVID-19 primarily affects the lungs but can impact multiple organs through respiratory droplets and blood circulation. Substantial evidence suggests an immuno-thrombo-inflammatory mechanism with coagulopathy associated with COVID-19 (CAC) linked to abnormal immune responses and severe inflammation leading to coagulation disorders and thrombotic events.⁹⁻¹²

Multiple organ failure has been associated with disseminated intravascular coagulation and thrombotic events.¹³ Necropsy studies have revealed hypercoagulability, microthrombi formation in arterioles, and angiogenesis in the lungs of deceased patients.¹⁴⁻¹⁶ Additionally, elevated D-dimer levels and skin changes indicative of microangiopathies are frequently observed, and neglecting to address thromboembolic events can adversely affect patient outcomes.¹⁷ Severe cases are particularly prone to acute pulmonary thromboembolism.¹⁶ Neglecting to identify and manage thromboembolic events can affect patient outcomes.¹⁸ Severe acute respiratory syndrome (SARS) initiated by epithelial involvement and macrophage activation of the alveoli has proven to be the main cause of mortality from this disease.⁴

The long-term effects of SARS-CoV-2 infection, particularly regarding vascular changes and chronic thrombus formation, are still being investigated. This includes the potential for chronic thrombus formation in the lungs, especially in patients experiencing long COVID.¹⁹⁻²¹ Its mechanism involves thrombotic phenomena in the acute phase that could be related to changes detectable in lung perfusion scintigraphy.^{19, 20} In long COVID patients, the persistence of vascular lesions has been observed.¹¹

Planar ventilation (V) and perfusion (Q) lung scintigraphy are key diagnostic

methods for suspected pulmonary embolism (PE), especially in patients with low clinical risk and normal chest radiographs²². These scans provide valuable clinical and prognostic information by assessing aeration-perfusion mismatches and quantifying defects.

This study aims to evaluate perfusion defects in patients admitted to ICUs due to SARS, assessed 180 ± 30 days post-discharge. Correlations among clinical symptoms, lung function, muscle strength, quality of life and pulmonary perfusion defects during follow-up period were also examined.

METHODS

A multicenter cohort study was conducted involving severe COVID-19 with SARS and ICU admission patients discharged from three public reference hospitals in Belo Horizonte, Brazil. These hospitals feature adequate infrastructure, trained multidisciplinary teams, and were able to implement disease control protocols and patient monitoring.

The study period spanned from November 17, 2020, to December 7, 2021, during the Gamma and Delta waves in southwest Brazil.

Ethical approval was granted by the Ethics Committee of the UFMG and the Brazilian National Research Ethics Committee (protocol number 30753020.1.1001.5149). Participants provided written informed consent before inclusion. Eligible subjects were adults aged 18 and older with confirmed COVID-19 on ICU admission.

A case of SARS was defined as the condition manifested by fever, cough, or sore throat accompanied by dyspnea or oxygen saturation (SpO₂) below 95% or respiratory distress.²¹ The COVID-19 case definition required molecular diagnostic confirmation of SARS-CoV-2 infection through RT-PCR.²¹ Patients were invited for outpatient follow-up 180 days post-diagnosis. Exclusions included non-ICU patients, those receiving palliative care, pregnant or breastfeeding women, those who withdrew consent and those unable to return to follow-up or to high-resolution computed tomography (HRCT) and

scintigraphy within ± 30 days of the 180 days protocol.

Data collected included demographics, clinical manifestations, comorbidities, continuous medication, smoking, use of immunosuppressive therapy, immunodeficiencies, date of onset of respiratory symptoms, date of hospital admission, days of hospital stay, days of ICU stay, days of mechanical ventilation, use of vasopressors, use of corticosteroids, replacement renal therapy, tracheostomy, use of any antiviral therapy, and laboratory tests taken upon admission.

Follow-up assessments included clinical evaluations, quality of life, lung function, lung perfusion scintigraphy, and HRCT scan of the chest. Perfusion scintigraphy was performed using a dual-head gamma camera with a wide field of view and low-energy collimators. Patients in supine position received an intravenous injection of 150 MBq (4mCi) of macro-aggregated albumin (99mTc-MAA). The MAA number of particles should be in the range of 200,000 – 700,000 particles within a size range of 15 to 100 micrometers. In Brazil, currently available preparations have at least 90% of MAA particles between 10-100 micrometers in size. Images were acquired with a 20% window around the technetium-99m photopeaks (140 keV). Planar images in anterior, posterior, right and left posterior oblique and right and left lateral views were acquired at 500Kct per view. In accordance with the PISA-PED method, SPECT acquisition protocols included 128 projections, 8–10 s per projection, using a dual-detector gamma-camera (Infinia Hawkeye®, GE Healthcare), over 360 degrees with a 128 x 128 matrix and high-resolution collimation and the patient was positioned supine with arms hyperextended above the head.²³ Images were reconstructed using GE software (Xeleris®). Image analysis was performed by two blinded specialists, achieving 100% agreement on perfusion defect incidence on Cohen's Kappa test. Ventilation scintigraphy was not conducted due to pandemic constraints.^{24,25,26} HRCT supported interpretation of ventilatory changes.²⁷ HRCT was performed using two 64-channel multidetector tomographs with a voltage of 120 kVp, a current of 250 mA, a rotation time of 0.8 seconds, and a pitch of 1.375. The acquisition involved inspiratory volumetric scanning with 1 mm collimation and 1 mm increments, utilizing a soft tissue

reconstruction algorithm. Reconstructions were conducted in axial and coronal planes and evaluated by two independent radiologists.

Results were expressed as high probability or not high (low) probability of pulmonary thromboembolism. Quality of life (QoL) data were collected using the EQ-5D-3L questionnaire.²⁸ Data were electronically stored on the RedCap platform at the UFMG.²⁹ Researchers were trained for ensuring accuracy through weekly meetings. Data collection sites included the three centers. Analysis was performed using IBM® SPSS Statistics 28.0, with significance set at $p < 0.05$. Categorical variables were reported as frequencies and ratios, while continuous variables were expressed as medians and interquartile ranges. t-Student test and Pearson's chi-square test were used for comparisons. The 6MWT was conducted in a 30-meter corridor, recording 6MWD (six-minute walk distance), SpO₂, heart rate (HR), respiratory rate (RR), blood pressure, and dyspnea Borg scale according to international recommendations.³⁰ The 6MWD was expressed in absolute values and %pred for the Brazilian population.³¹ A drop in SpO₂ $\geq$ 4% was considered altered results.³²

RESULTS

During the study period, a total of 383 patients were evaluated upon hospital admission, with 80 of these not requiring ICU care. Ten patients withdrew their consent, and 27 patients died during hospitalization, leaving 266 eligible participants. Among these, 26 withdrew consent after discharge, Seven were lost to follow-up, five were unable to participate due to time constraints, 56 did not respond to contact attempts, 28 missed their scintigraphy appointment, and nine missed their HRCT scan. Additionally, one patient had social limitations for participating, three were unable to adhere to the 180 ± 30 -day follow-up schedule, three died and 32 could not undergo scintigraphy due to lack of the necessary reagent. Ultimately, the final sample consisted of 97 patients evaluated 180 days after hospitalization for severe COVID-19 (Figure 1).

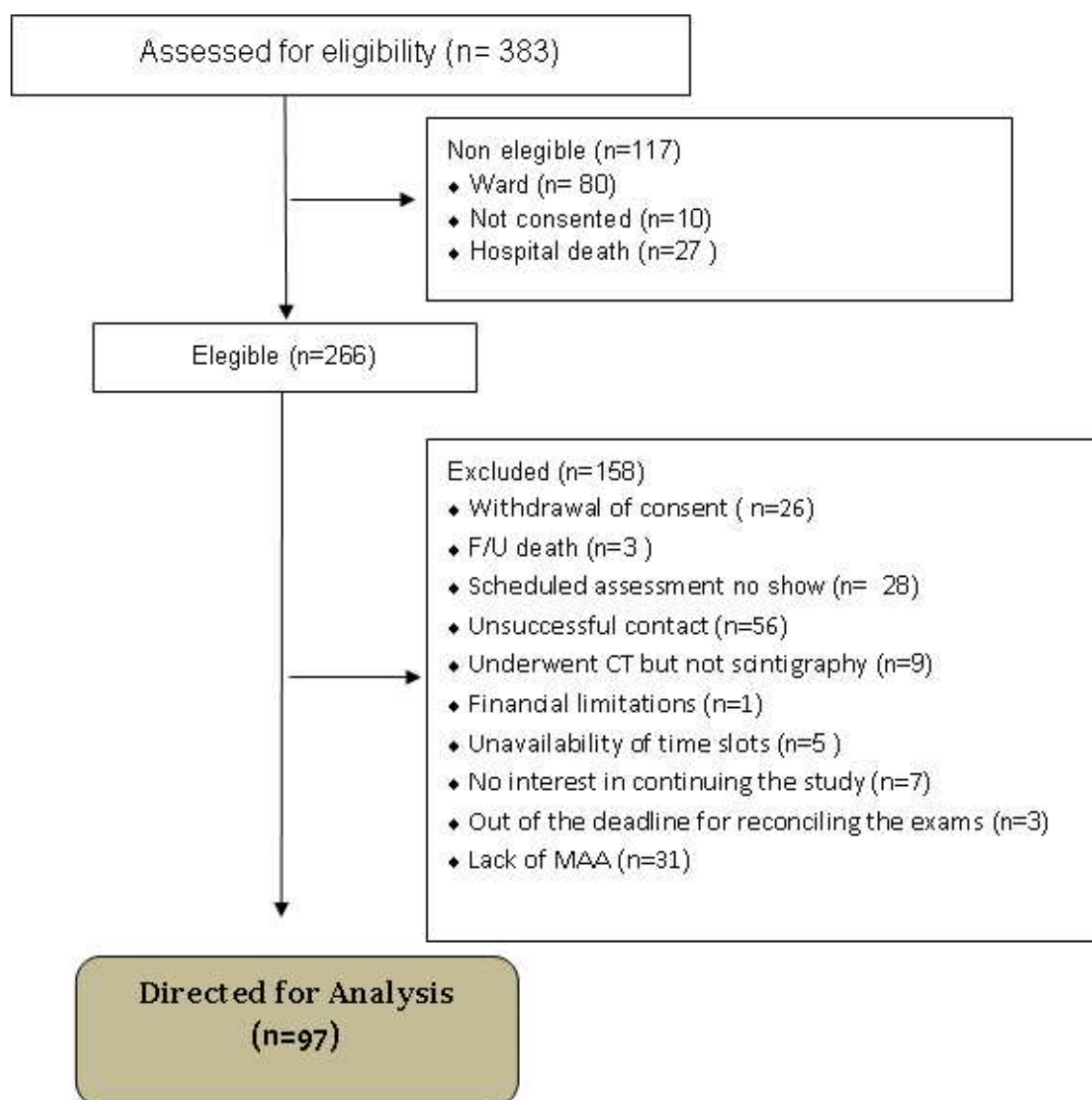


Figure 1: Flow chart of participant's selection process

Sociodemographic factors, prevailing circumstances, and acute symptoms at baseline in the sample were analyzed through groups. (Table 1)

Table 1: Sociodemographic factors, prevailing conditions, and acute symptoms at baseline in the sample and by group (Low vs High probability).

Variable	Total sample N = 97	Low prob. N=82	High prob. N=15	p value	OR (CI 95%)
Age (y)	57.54±11.5	56.98±11.37	60.79 ±12.05	0.392	1.03 (0.98-1.09)
Men	53 (54.6)	47 (57.3)	6 (40.0)	0.215	0.49 (0.16-1.52)
Comorbidities	88 (90.7)	74 (90.2)	14 (93.3)	1.000	1.51(0.17-13.07)
Pre-existing conditions					
Arterial hypertension n(%)	69 (71.1)	58 (70.7)	11 (73.3)	1.000	1.14 (0.33-3.93)
Obesity	38 (39.2)	34(41.5)	4(26.7)	0.280	0.51 (0.15-1.75)
ARB/ACEinh	57 (58.8)	49 (59.8)	8 (53.3)	0.642	0.77 (0.25-2.32)
Diabetes mellitus	32 (33.0)	29(35.8)	3(20)	0.233	0.45 (0.12-1.72)
Other comorbid diseases ^a	30 (30.9)	22(26.8)	8(53.3)	0.066	3.12 (1.01-9.61)
Smoking	23 (23.7)	20 (24.4)	3(20)	1.000	0.77 (0.20-3.02)
Hypoxemia	25(30.5)	22(31)	3(27.3)	1.000	0.83 (0.20-3.45)
Other CVD ^b	8 (8.3)	5(6.1)	3(21.4)	0.90	4.20 (0.87-20.1)
Asthma	5 (5.2)	3(3.7)	2(13.3)	0.170	4.05(0.62-26.13)
COPD	4 (4.1)	3(3.7)	1(6.7)	0.495	1.88 (0.18-19.4)
Heart failure	4 (4.2)	4 (4.9)	0 (0)	1.000	0.85 (0.78-0.92)
Chronic kidney disease	3 (3.1)	3 (3.7)	0 (0)	1.000	0.85 (0.78-0.92)
Imunosuppressor	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0)	1.000	0.84 (0.77-0.92)
Acute Symptoms					
Dyspnea	79 (85.9)	70 (88.6)	9 (69.2)	0.083	0.29 (0.74-1.13)
Cough	69 (74.2)	59 (74.7)	10 (71.4)	1.000	0.85 (0.24-3.00)
Fever	51 (56.1)	45 (57.7)	6 (46.2)	0.550	0.63(0.19 –2.04)
Other symptoms ^c	49 (53.3)	42 (53.2)	7 (53.8)	1.000	1.03 (0.32-3.33)
Mialgia	43 (46.7)	37 (46.8)	6 (46.2)	1.000	0.97 (0.30-3.15)
Diarrhea	28 (30.4)	24 (30.4)	4 (30.8)	1.000	1.02 (0.29-3.63)
Dysgeusia	28 (30.4)	25 (31.6)	3 (23.1)	0.747	0.65 (0.16-2.56)
Parosmia	25 (27.2)	24 (30.4)	1 (7.7)	0.105	0.19 (0.02-1.55)
Rhinorrhea	14 (15.2)	13 (16.5)	1 (7.7)	0.683	0.42 (0.51-3.54)
Abdominal pain	11 (12.0)	10 (12.7)	1 (7.7)	1.000	0.57 (0.07-4.91)

^aOther comorbid diseases: hypothyroidism:30.9%. HIV: 6.2%. alcoholism: 2.1%. dislipidemia: 4.1%. ^bOther CVD (cardiovascular disease): any cardiovascular condition except arterial hypertension and heart failure; ^cOther symptoms: vomiting 5.6%; headache 15.5%; adinamia 6.7%. chest pain 5.6%. nausea 5.6%.

Table 1 summarizes the baseline descriptive characteristics of the variables in relation to the probability of late scintigraphy findings. Based on lung scintigraphy performed 180 days after diagnosis of severe COVID-19 with hospitalization and ICU admission, 15 participants (15.5%) exhibited a high probability of pulmonary embolism (PE), while 82 participants (84.5%) showed a low probability. Demographic characteristics were comparable between the groups, with an average age of 58 ± 11.5 years. Additionally, 54.6% of participants were male, and 90.7% reported the presence of comorbidities. Approximately two-thirds (74.3%) of the participants identified themselves as non-white, 55.6%, as brown, 18.6%, as black, and 1% did not declare their race.

No acute symptoms at baseline were associated with a high probability of PE in the study. The presence of dyspnea, cough, fever, nausea and vomiting, headache, adynamia, chest pain, myalgia, diarrhea, parosmia, rhinorrhea, and abdominal pain at baseline did not differ between groups (Table 1).

Table 2: Radiological findings, hematological tests, ICU support, use of anticoagulants, and occurrence of vascular thrombosis at baseline in the sample analyzed through univariate analysis.

Variable	Total sample N = 97	Low prob. N=82	High prob. N=15	p value	OR (CI 95%)
HRCT					
GGO	58 (60.4)	52 (64.2)	6 (40)	0.092	0.37 (0.12-1.15)
Consolidation	21 (21.9)	18 (22.2)	3 (20)	1.000	0.87 (0.22 – 3.44)
Reticular opacities	12 (12.5)	12 (14.8)	0 (0)	0.203	0.82 (0.74-0.91)
Other abnormalities	24 (25)	19 (23.5)	5 (33.3)	0.517	1.63 (0.50 – 5.36)
Hematological tests					
WBC (10 ⁶ /mm ³) ^a	9.08 [6.0-12.12]	77 (93.9)	9 (60)	0.521	0.66 (0.88-1.21)
Platelets (x10 ⁶)	0.22 [0.10-0.34]	72(87.8)	11 (73.3)	0.529	0.82 (0.24-3.12)
Creatinin (mg/dL)	0.8 [0.6-1.10]	70 (85.4)	11(73.3)	0.502	0.31 (0.073-2.32)
Urea (mg/dL)	41.65 [33-53.07]	77 (93.9)	11 (73.3)	0.464	0.13 (0.07-0.27)
D-dimer (ng/mL) ^b	884 [577-2358]	67 (81.7)	9 (60)	0.085	0.93 (1.00-1.00)
Bilirubin (mg/dL)	0.6 [0.4-0.8]	50 (61)	7 (46.7)	0.288	0.27 (0.004-4.66)
Albumin	3.3 [3.0-3.6]	66 (80.5)	6 (40)	0.093	0.23 (0.60-8.03)
Ptta	28.1[24.1-30.9]	67 (81.7)	7 (46.7)	0.070	0.27(0.88-1.04)
INR	1.01 [1.0-1.12]	69 (84.1)	8 (53.3)	0.728	0.51(0.0-1,129.33)
CRP	90 [67-181.5]	75 (91.5)	10(66.7)	0.173	0.41(0.99-1.00)
AST	48.7 [38-66]	70 (85.4)	9 (60)	0.048	0.99 (0.97-1.03)
ALT	41 [27-62]	70 (85.4)	9 (60)	0.232	0.79 (0.97-1.03)
DHL	420 [337-562]	72 (87.8)	7 (46.7)	0.679	0.285 (0.99-1.00)
PaO ₂	78 [64-78]	69 (84.1)	10 (66.7)	0.595	0.70 (0.98-1.03)
FiO ₂	0.43 [0.29-0.77]	70 (85.4)	10 (66.7)	0.832	0.87 (0.08-18.56)
PaO ₂ /FiO ₂	183.9[106.3- 244]	69 (84.1)	10 (66.7)	0.965	0.94 (0.99-1.00)
ICU support					
Peripheral sats ^b (%)	93 [90-96]	71(86.6)	11(73.3)	0.316	0.58 (0.92-1.17)
Sofa score	3 [2-4]	61 (74.4)	8 (53.3)	0.886	0.33 (0.86-1.55)
PEEP (cmH ₂ O)	10 [8-12]	40 (48.8)	7 (46.7)	0.561	0.59 (0.68 -1.25)
IMV (days)	3.5 [0-9]	73 (89)	11(73.3)	0.746	0.76 (0.90-1.08)
NIMV	21 (24.7)	18 (24.3)	3 (27.3)	1.000	1.00 (0.75-13.37)
Failure	14 (66.7)	12 (66.7)	2 (66.7)	1.000	-
IMV post	5 (23.8)	4 (22.2)	1 (33.3)	1.000	-
ARDS	14(14.6)	12(14.8)	2 (13.3)	1.000	0.88 (0.18-4.42)
Tracheostomy	9 (17.6)	7 (16.3)	2 (25)	0.619	1.71 (0.28-10.30)
AKI	16 (18.4)	15 (19.7)	1 (9.1)	0,681	0.41 (0.05-3.43)
RRT	6 (6.3)	6 (7.5)	0 (0)	0.585	0.83 (0.76-0.91)
Vasopressors	32 (37.2)	26 (34.7)	6 (54.5)	0.316	2.26 (0.63-8.12)
Inotropes	5 (5.8)	5 (6.7)	0 (0)	1.000	0.86 (0.79-0.94)
Antibiotics	80 (92)	69 (90.8)	11 (100)	0.588	1.16 (1.06-1.3)

Variable	Total sample N = 97	Low prob. N=82	High prob. N=15	p value	OR (CI 95%)
Anticoagulants					
Anticoagulant use	77 (82.8)	67 (84.8)	10 (71.4)	0.252	0.45 (0.12-1.66)
Prophylactic	46 (49.5)	45 (57)	1 (7.1)	0.006	2.27 (0.39-13.22)
Therapeutic	35 (37.6)	26 (33)	9 (64.3)	0.072	0.13 (0.01-1.28)
Vascular events					
Vascular thrombosis	18 (19.4)	15 (19)	3 (21.4)	0.377	1.16 (0.29-4.70)
VTE	12 (12.9)	11 (13.9)	1 (7.1)		
Arterial thrombosis	6 (6.5)	4 (5.1)	2 (14.3)		
Bleeding	2 (2.3)	2 (2.7)	0 (0)	1.000	0.87 (0.80-0.94)
Systemic Steroids					
Dexamethasone	72 (83.7)	63 (82.9)	9 (90)	1.000	1.86 (0.22-15.95)

^a Values expressed as mean $\pm$ SD, ^b Values expressed median [IQR], ^c Requiring blood transfusion

HRCT: High resolution chest tomography. GGO: ground glass opacity; PE: pulmonary embolism; INR: international normalized ratio; CRP: C-reactive protein; ALT: alanine transaminase; AST: aspartate transaminase; PaO₂: arterial oxygen tension; FiO₂: fraction of inspired oxygen; SOFA score: sequential organ failure assessment; ARDS: acute respiratory distress syndrome; IVM: invasive mechanical ventilation; NIMV: non-invasive mechanical ventilation; RRT: Renal replacement therapy; AKI: acute kidney injury; LMWH: low molecular weight heparins; UFH: unfractionated heparin; DOAC: direct oral anticoagulant; VTE: venous thromboembolism; Dexamethasone 6mg/day.

According to the radiologic findings, 22 participants underwent chest radiography. HRCT was performed in 75 (77.4%) patients and revealed various findings, with ground-glass opacities (GGO) present in 58 participants, consolidation in 21, and reticular opacities in 12. No significant differences were observed between the low and high probability groups.

There was no association between the occurrence of pulmonary perfusion defects and clinical variables of acute illness, including WBC (white blood cell count), platelet levels, creatinine, urea, bilirubin, albumin, Ptt, INR, C-reactive protein, AST, ALT, DHL, severity of hypoxemia, and FiO₂/PaO₂ ratio. Although higher levels of d-dimer were observed in the high probability group, no significant association was found ($p = 0.085$, 95% CI 1.0-1.0). The SOFA score

was similar among the groups. Ventilatory-related variables, including PEEP, invasive (IMV) or non-invasive (NIV) mode, failure to NIV, proning, tracheostomy, the use and duration of invasive mechanical ventilation, and the occurrence of acute respiratory distress syndrome (ARDS). The use of renal replacement therapy and the demand for vasopressors, inotropes, or antibiotics were also similar between groups.

The use of prophylactic anticoagulation was presented as a protective factor against the finding of perfusion defect in lung scintigraphy. Individuals receiving prophylactic anticoagulation had a 93% lower likelihood of having perfusion defects in comparison to those who did not use anticoagulants. This finding was independent of the type of anticoagulant used (Table 2).

Furthermore, the occurrence of vascular thrombosis (arterial or venous thromboembolism) or bleeding was not correlated with scintigraphy defects. Among participants receiving systemic steroids (72 individuals, 83.7%), no significant association with scintigraphy defects was observed.

After a follow-up period of 180 days, dyspnea persisted in 33 (40.7%) of patients. Cough was present in 11 participants, 13.5%. No statistical difference was observed between the groups. Other clinical manifestations, including myalgia, alopecia, headache, memory loss, and insomnia, ranged from 25.5% to 6.6% and showed no significant difference among groups (Table 3). Additionally, there were no significant differences observed between the groups regarding clinical signs. Lung function variables were assessed, including vital capacity (VC), forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV₁), FEV₁/FVC ratio, total lung capacity (TLC), residual volume (RV), RV/TLC ratio, diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO), maximal inspiratory pressure (MIP), and maximal expiratory pressure (MEP). No significant differences were found between the groups. Additionally, results from the six-minute walk test (6MWT) were also not significant ($p > 0.05$; see Table 3).

Table 3: Dyspnea, cough, clinical complaints, pulmonary function tests, tomographic changes and a 6-minute walk test 180 days after hospitalization for COVID-19.

Variable	Total sample N = 97	Low prob. N=82	High prob. N=15	<i>p</i> value	OR (CI 95%)
Follow-up time on D180 (days)					
Clinical findings					
Dyspnea (mMRC)	33 (40.7)	31 (44.3)	2 (18.2)	0.185	0.28 (0.06-1.39)
Cough	11 (13.6)	9 (12.9)	2 (18.2)	0.640	1.51(0.28-8.12)
Obesity	50 (62.5)	44 (63.8)	6 (54.5)	0.739	0.68 (0.19-2.46)
Other Symptoms	49 (64.5)	41(62.1)	8 (80)	0.480	2.44 (0.48-12.42)
Myalgia	12 (25.5)	12 (30.8)	0 (0)	0.093	0.77 (0.64-0.92)
Alopecia	11 (23.4)	9 (23.1)	2 (25)	1.000	1.11 (0.19-6.49)
Memory loss	10 (21.3)	8 (20.5)	2 (25)	1.000	1.29 (0.22-7.65)
Headache	8 (17)	6 (15.4)	2 (25)	0.609	1.83 (0.30-11.33)
Insomnia	5 (10.6)	5 (12.8)	0 (0)	0.571	0.81 (0.70-0.94)
Abnormal Heart Sounds	8 (9.9)	8 (11.4)	0 (0)	0.590	0.85 (0.77-0.93)
Spirometry					
VC, L	3.05 [2.60- 3.77]	65 (79.3)	9 (60)	0.019	0.26 (0.07-0.91)
VC, % pred	86 [76.95-95.37]	65 (79.3)	9 (60)	0.270	0.97 (0.92-1.02)
FVC, L	3.05 [2.46-3.72]	67 (81.7)	11 (73.3)	0.029	0.36 (0.13-1.00)
FVC, % pred	84.54 [76.54-94.86]	67 (81.7)	11 (73.3)	0.824	0.98 (0.95-1.03)
FEV1, L	2.40 [2.00-2.91]	67 (81.7)	11 (73.3)	0.052	0.31 (0.09-1.07)
FEV1, % pred	83.24 [73.95-93.84]	67 (81.7)	11 (73.3)	0.903	0.99 (0.95-1.04)
Δ FEV1, L	0.04 [-0.01-0.10]	65 (79.3)	10 (66.7)	0.954	1.22 (0.00-1083)
Δ FEV1 %	1.64 [-0.60-3.98]	65 (79.3)	10 (66.7)	0.587	1.04 (0.89-1.22)
FEV1 / FVC	80.54 [77.69-83.91]	65 (79.3)	10 (66.7)	0.188	1.09 (0.96-1.24)
Lung volumes					
TLC, L	4.77 [3.83-5.61]	64 (78)	10 (66.7)	0.010	0.30 (0.12-0.75)
TLC, % pred	79.07 [67.15-85.8]	63 (76.8)	10 (66.7)	0.097	0.95 (0.90-1.01)
RV	1.31 [1.03-1.73]	64 (78)	10 (66.7)	0.125	0.35 (0.08-1.49)
RV, %pred	70.29 [58.60-88.07]	63 (76.8)	10 (66.7)	0.779	0.99 (0.96-1.02)
RV/TLC, %pred	89.2 [77.64-102.53]	63 (76.8)	10 (66.7)	0.822	0.96 (0.97-1.03)
DL _{co} mL.min ⁻¹ .mmHg	16.55 [14.3-20.81]	59 (72)	10 (66.7)	0.641	0.99 (0.88-1.11)
DL _{co} %pred	84.82 [73.96-93.84]	59 (72)	10 (66.7)	0.276	1.02 (0.98 – 1.05)
Respiratory muscle strength					
MIP, cmH ₂ O	52.26 [37.53-67]	64 (78)	11 (73.3)	0.621	0.99 (0.97-1.01)
MIP, % pred	60.77 [39.28-76.41]	63 (76.8)	11 (73.3)	0.442	1.01 (0.98-1.03)
MIP < LLN	22 (29.3)	19 (29.7)	3 (27.3)	1.000	0.88 (0.21-3.72)
MEP, cmH ₂ O	68 [55.15-90.08]	64 (78)	11 (73.3)	0.259	0.99 (0.96-1.01)
MEP, % pred	42.03 [32.25-48.39]	63 (76.8)	11 (73.3)	0.973	0.99 (0.97-1.03)
MEP < LLN	60 (80)	51 (79.7)	9 (81.8)	1.000	0.15 (0.22-5.96)

Variable	Total sample N = 97	Low prob. N=82	High prob. N=15	p value	OR (CI 95%)
Follow-up time on D180 (days)					
Six-minute walk test					
6MWD, m	409.6 [307-460]	67 (81.7)	11 (73.3)	0.594	0.99 (0.99-1.00)
SpO _{2i}	96 [95-97]	67 (81.7)	11 (73.3)	0.768	0.94 (0.64-1.39)
SpO _{2f}	93 [90-95]	67 (81.7)	11 (73.3)	0.913	0.98 (0.78-1.23)
SpO ₂ drop ($\geq 4\%$)	18 (23.1)	15 (22.4)	3 (27.3)	0.709	1.3 (0.31-5.52)
HRR, bpm	94 [77.5-104]	66 (80.5)	11 (73.3)	0.135	1.03 (0.99-1.06)
RF _i , breaths min ⁻¹	16 [14-20]	67 (81.7)	11 (73.3)	0.433	1.05 (0.93-1.19)
RF _f , breaths min ⁻¹	20 [18-24]	67 (81.7)	11 (73.3)	0.498	0.94 (0.79-1.12)
Borg _i	21 (29.6)	16 (26.2)	5 (50%)	0.473	1.21 (0.72-2.04)
Borg _f	49 (66.2)	39 (61.9)	10 (90.9)	0.174	1.22 (0.91-1.63)
Borg _f >4	25 (33.8)	20 (31.7)	5 (45.5)	0.492	1.79 (0.49-6.57)

mMRC: modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scale. VC, L: Vital Capacity in liters, VC, % pred: Vital Capacity as a percentage of the predicted value. FVC: Forced Vital Capacity. FEV₁: Forced Expiratory Volume in 1 second. Δ FEV₁: Change in FEV₁ (liters) after bronchodilator administration. FEV₁ / FVC: Ratio of FEV₁ to FVC. TLC: Total Lung Capacity. RV: Residual Volume. RV/TLC: Ratio of Residual Volume to Total Lung Capacity. DLCO mL.min⁻¹.mmHg: Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide, measured in mL/min/mmHg. MIP, cmH₂O: Maximal Inspiratory Pressure in cmH₂O. LLN: Lower Limit of Normal. MEP: Maximal Expiratory Pressure in cmH₂O. 6MWD, m: Six-Minute Walk Distance in meters. SpO_{2i}: Initial oxygen saturation (SpO₂) measured by pulse oximetry. SpO_{2f}: Final oxygen saturation. SpO₂ drop (> 4%): A decrease in SpO₂ greater than 4% during the test. HR_i, bpm: Initial heart rate in beats per minute. HR_f: Final heart rate after the 6MWT. HRR: Heart rate recovery, calculated as the difference between HR_f and HR_i. RF_i: Initial respiratory rate in breaths per minute. RF_f: Final respiratory rate after the 6MWT. Borg_i: Initial Borg scale rating (0–10 scale). Borg_f: Final Borg scale rating after the 6MWT. Borg_f >4: Final Borg rating greater than 4, indicating significant exertion or fatigue.

There were no significant differences between the low and high probability groups in the quality-of-life score (QoL) 180 days after discharge related to mobility, self-care, pain/malaise, or anxiety/depression (Table 4).

Table 4: Description of quality-of-life dimensions based on the EQ-5D-3L questionnaire 180 days post-hospitalization for COVID-19.

Variable	Total sample N %	Low prob. N%	High prob. N %	P value	OR (CI 95%)
Mobility					
No problems	50 (71.4)	41 (68.3)	9 (90)	0.262	0.24 (0.03 - 2.03)
Some problems or inability	20 (28.6)	19 (31.7)	1 (10)	-	-
Self-care					
No problems	63 (90)	54 (90)	9 (90)	1.000	1.00 (0.11-9.31)
Some problems or inability	7 (10)	6 (10)	1 (10)	-	-
Regular activities					
No problems	52 (74.3)	43 (71.7)	9 (90)	0.435	0.28 (0.33-2.39)
Some problems or inability	18 (25.7)	17 (28.3)	1 (10)	-	-
Pain/malaise					
Absent	30 (42.9)	25 (41.7)	5 (50)	0.735	0.71 (0.18-2.73)
Moderate or extreme	40 (57.1)	35 (58.3)	5 (50)	-	-
Anxiety/Depression					
Absent	38 (54.3)	33 (55)	5 (50)	1.000	1.22 (0.32-4.66)
Moderate or extreme	32 (45.7)	27 (45)	5 (50)	-	-

Except for other comorbid diseases, the variables of pre-existing conditions exhibited a similar distribution regarding the probability of changes in scintigraphy, with no statistically significant difference between low or high probability groups. A significant difference was noted regarding perfusion defects concerning other comorbid diseases, presenting a 4.28-fold increased likelihood of pulmonary embolism ($p=0.048$). Since this variable comprised 29 additional factors not individually captured in the data collection form, it was described as an open field. Notably, these included hypothyroidism (30.9%), AIDS (6.2%), dyslipidemia (4.1%), and alcoholism (2.1%), among others.

TABLE 5: Multiple Analysis (Cox Model) – Odds Ratio (OR) and 95% Confidence Interval (CI) – Outcome: High Probability of Pulmonary Embolism (PE) on Perfusion Scintigraphy 6 Months After Severe COVID-19

Variable	Multivariate OR	CI 95%	<i>p</i> - value
Other comorbidities	4.28	0.06-1.39	0,029
Prophylactic anticoagulation	0.073	0,007-0,07	0,028
Therapeutic anticoagulation	1.55	0,35-6,71	0,562

DISCUSSION

The incidence of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) increases with the severity of the initial infection and the presence of preexisting medical conditions. PASC has been observed across various SARS-CoV-2 variants, and variations in viral characteristics may contribute to differing clinical presentations. However, the persistence and extent of the risk of PASC remain uncertain.³³ The incidence of acute pulmonary embolism in patients with COVID-19 is significantly elevated, with variability noted across different studies.^{34,35} These variations can be attributed to differences in study populations, clinical settings, and diagnostic criteria. Notably, the incidence is reported to be higher in intensive care unit (ICU) patients, ranging around 25%. The long-term persistence of these repercussions remains an unknown topic of interest.

The main results of this study indicate that pulmonary perfusion scintigraphy revealed perfusion changes without corresponding ventilatory abnormalities in 15 patients (15.5%) six months after ICU support for COVID-19. No predictor variables were identified for this finding. Prophylactic anticoagulation was confirmed as a protective factor against long-term occurrences, while systemic steroids did not demonstrate a significant association with long-term scintigraphic defects.

After six months, clinical symptoms remained highly prevalent, with dyspnea persisting in 40.7% of patients and cough in 13.5% (Table 3). Although these symptoms may be clinically indicative of pulmonary vascular diseases, they were not associated with abnormalities in the scintigraphic in our data³⁶. The results

of the study should not be interpreted as a diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) or as false-positive findings. The isolated scintigraphic findings from this study is insufficient for diagnosis. The diagnosis should be considered in patients with persistent dyspnea and unexplained decline in exercise capacity after at least three months of anticoagulation or following an acute episode of thromboembolism with suggestive imaging on chest CT.^{36,37,38} The diagnosis requires a detailed clinical assessment and hemodynamic studies, with findings of a mean pulmonary arterial pressure (PAP) above 20 mmHg and pulmonary vascular resistance greater than three Wood units.³⁷ The scintigraphic analysis was performed by two experienced nuclear medicine physicians under blinded conditions, resulting in a Cohen's Kappa agreement of 100% for the detection of perfusion defects. The near perfect agreement may be attributed to the consistent application of standardized criteria, as defined by PISAPED, combined with the physicians' extensive collaborative experience in the same service over many years. These factors likely minimized subjective interpretations and reduced interobserver variability, contributing to the high level of concordance observed.

In terms of perfusion defects and pre-existing conditions, a significant difference was observed between the groups concerning other comorbidities ($p=0.048$), primarily including hypothyroidism, HIV, and alcoholism.

Although these conditions were associated with a 4.28-fold increased likelihood of pulmonary embolism, none were found to be significant when assessed individually. Although not statistically significantly, higher levels of d-dimer were observed in the high probability group, with a p-value of 0.085, suggesting a potential association with high probability of pulmonary embolism.

The high proportions of participants reporting no issues across QoL domains suggest a relatively stable functional status after six months, although the small size of the high probability group may limit the ability to detect significant differences. Further research with larger sample sizes may be necessary to explore these relationships more comprehensively.

The strength of this study is its multicenter design, involving key regional public referral hospitals that treat COVID-19 patients. Specialized teams, composed of both undergraduate and graduate students along with research faculty, carried out systematic data collection. They identified patients based on disease severity using a standardized questionnaire implemented through REDCap.

Our study had several limitations. The main one was participant attrition, as many withdrew due to rapid recovery and a desire to return to their normal activities. This was reflected in the high number of individuals who either withdrew consent or did not respond to multiple contact attempts. Scheduling HRCT scans and other examinations at two centers also posed challenges, since tests needed to be done on different days, which could have led to non-compliance. Additionally, a global shortage of reagents for the scintigraphy study affected the enrollment timeline within the specified 180 ± 30 days window, resulting in data collection issues and further participant loss. After excluding 32 eligible participants, the study was halted at the author's discretion.

The lack of ventilation scintigraphy should not be considered as a limitation, as it was supported by the international community and was effectively replaced by HRCT.²⁷ Similar to other follow-up studies on COVID-19, there is a risk of information bias regarding self-reported comorbidities during both the acute phase and convalescence.

The progression of critically ill patients recovering from acute illness and the lasting effects of these events remain further investigation³⁹. Clinical trials are essential to establish optimal medication, dosage, and duration of prophylaxis against thromboembolic events⁴⁰. In the absence of randomized clinical trials the empirical use of anticoagulation for individuals without venous thromboembolism (VTE) remains a contentious issue. Additionally, the ideal timing for conduction scintigraphy studies continues to be debated, underscoring significant scientific gaps in our understanding and management of thrombotic complications associated with COVID-19.

The findings of this study highlight the persistent challenges faced by COVID-19 survivors, particularly regarding pulmonary complications and the incidence of vascular post-acute sequelae in scintigraphy. Despite the protective role of prophylactic anticoagulation, a significant proportion of patients continue to experience symptoms such as dyspnea and cough months after recovery. These results underscore the need for ongoing research to better understand the long-term impacts of COVID-19 better and to develop effective management strategies for those affected. Future studies should focus on following up these patients to confirm the clinical repercussions of these findings and address the existing gaps in knowledge surrounding thromboembolic risks and their implications for patient care.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

BHA. VMA. SMDS. VPM. CCM. ASL. RAC: study conception, design, and planning; data analysis; and drafting and reviewing of the manuscript writing/revising the manuscript. BHA. VMA. CCM. RAC: writing and reviewing the manuscript.VMA; RAC: approval of the final version of the manuscript

CONFLICTS OF INTEREST

None declared.

REFERENCES

1. Abdullah S, Karam S, Alshahrani M, Alshahrani A, Alshahrani A, Alshahrani A. The emergence of SARS-CoV-2 and its impact on public health. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(1):1-10.
2. Hung I, To K, Chan J, Cheng V, Lee K, Chan K. Clinical features of SARS. *Lancet.* 2003;361(9365):1869-77.
3. Cho H, Lee J, Kim J, Kim S, Kim H, Kim Y. The role of coronaviruses in respiratory infections. *J Clin Virol.* 2016; 76:1-6.
4. Machhi J, Herskovitz J, Dhingra R, et al. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(5):305-6.

5. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
6. Meyerowitz-Katz G, et al. A systematic review and meta-analysis of the reported mortality of COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; 101:138-148.
7. Rieg S, et al. Mortality rates in COVID-19 patients: a systematic review. *Critical Care Medicine*. 2020;48(9):e1001-e1008.
8. Armstrong RA, et al. Mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(11):2475-2481.
9. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Favaloro EJ, Lavie CJ, Henry BM. Coronavirus disease 2019-associated coagulopathy. *Mayo Clin Proc*. 2021; 96(1):203-217.
10. Machhi J, Herskovitz J, Dhingra R, et al. The natural history of SARS-CoV-2 infection: a review of the literature. *J Med Virol*. 2020;92(11):2328-2339.
11. Tipre DN, Kaur S, Kaur H, et al. COVID-19 and coagulopathy: a review. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):1-10.
12. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness and the cardiovascular system: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(1):e1-e2.
13. Rico-Mesa JS, Rosas D, Ahmadian-Tehrani A, White A, Anderson AS, Chilton R. The role of anticoagulation in COVID-19-induced hypercoagulability. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(7):53.
14. Menter T, Huber T, Risch L, et al. Postmortem findings in COVID-19: a systematic review. *J Clin Pathol*. 2020;73(10):676-683.

15. Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):268-277.
16. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120-128.
17. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1099-1102.
18. Fauvel C, Roussel M, Dufour J, et al. Thromboembolic complications in COVID-19 patients: a review. *Thromb Res.* 2020;192:1-6.
19. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res.* 2020; 191:148-150.
20. Marconi L, Palla A, Cestelli L, Lazzeretti M, Carrozzi L, Pistolesi M, Sostman HD. Should perfusion scintigraphy be performed to follow patients with acute pulmonary embolism? If so, when? *J Nucl Med.* 2019;60(8):1134-1139.
21. Ministério da Saúde. Protocolo de tratamento do novo coronavírus (2019-nCoV). Brasília: Ministério da Saúde; 2020. Available in: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/05/Protocolo-de-manejo-clinico-para-o-novo-coronavirus-2019-ncov.pdf>. Accessed 28 Oct 2024.
22. Howard LS, Barden S, Condliffe R, Connolly V, Davies CWH, Donaldson J, et al. British Thoracic Society guideline for the initial outpatient management of pulmonary embolism (PE). *Thorax.* 2018;73(Suppl 2): ii1-ii29.

23. Watanabe N, Fettich J, Küçük NÖ, Kraft O, Mut F, Choudhury P, et al. Modified PISAPED criteria in combination with ventilation scintigraphic findings for predicting acute pulmonary embolism. *World J Nucl Med*. 2015;14(3):178-83.
24. Tulchinsky M, Osmany S. The American College of Nuclear Medicine guidance on operating procedures for a nuclear medicine facility during COVID-19 pandemic. *Clin Nucl Med*. 2021; 46:571–574.
25. Fielding PA, Morley NCD, Bradley KM. Beware COVID-19 on VQ scans (ventilation/perfusion scintigraphy). *QJM*. 2020;113(12):892-893.
26. Das JP, Yeh R, Schöder H. Clinical utility of perfusion (Q)-single-photon emission computed tomography (SPECT)/CT for diagnosing pulmonary embolus (PE) in COVID-19 patients with a moderate to high pre-test probability of PE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(3):794-799.
27. Cengiz TB, Abdelrahman A, Rohren SA, Doucette J, Ghesani M. The diagnostic accuracy of perfusion-only scan in the diagnosis of pulmonary embolism in the era of COVID-19: A single-center study of 434 patients. *Ann Thorac Med*. 2023;18(4):199-205.
28. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L user guide: basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. Version 6.0. Updated Dec. 2018. EuroQol Research Foundation; 2021.
29. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377-381.
30. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*.

2014;44(6):1428-46.

31. Soares MR, Pereira CA. Six-minute Walk test: reference values for healthy adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011;37(5):576-583.

32. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1447-78.

33. Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection in the pre-Delta, Delta, and Omicron eras. *N Engl J Med*. 2024;391(6):515–25.

34. Gong X, Yuan B, Yuan Y. Incidence and prognostic value of pulmonary embolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(3): e0263580.

35. Riyahi S, Dev H, Behzadi A, et al. Pulmonary embolism in hospitalized patients with COVID-19: a multicenter study. *Radiology*. 2021;301(3): E426-E433.

36. Kharat A, Hachulla AL, Noble S, Lador F. Modern diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Res*. 2018; 163:260-5.

37. Gopalan D, Blanchard D, Auger WR. Diagnostic evaluation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 (Suppl 3): S222-239.

38. Tapson VF, Platt DM, Xia F, Teal SA, de la Orden M, Divers CH, et al. Monitoring for pulmonary hypertension following pulmonary embolism: the INFORM study. *Am J Med*. 2016;129(9):978-85. e2.

39. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1743-6.

40. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: a report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1738-42.

5.2 Artigo 2

Valor do D-dímero na predição de distúrbios da perfusão pulmonar no seguimento de pacientes após COVID-19 grave.

Autores e suas instituições:

Bruno Horta Andrade^{1,2}, Carolina Coimbra Marinho¹, Arnaldo Santos Leite¹, Eliane Viana Mancuzo¹, Sandra Monetti Dumont Sanches³, Viviane Santuari Parisotto Marino³, Andrea de Lima Bastos³, Cláudia Juliana de Rezende⁴, Valéria Maria Augusto⁵, Ricardo de Amorim Corrêa^{1,5}

1. Programa de Pós-graduação Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais
2. Hospital Júlia Kubitschek, Belo Horizonte, Minas Gerais
3. Departamento de Anatomia e Imagem, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais
4. Hospital Madre Teresa, Belo Horizonte, Minas Gerais
5. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais

Resumo

INTRODUÇÃO: O acometimento pulmonar pela COVID-19 caracteriza-se por um extenso componente parenquimatoso, mas também por um envolvimento circulatório significativo devido a disfunção endotelial e fenômenos trombóticos. Entretanto, a ocorrência de falhas perfusionais pulmonares, suas repercussões após a fase aguda da COVID-19 e a estratégia ideal de anticoagulação durante e após a doença permanecem controversas. Postula-se se o D-dímero dosado no início da doença poderia ser um preditor dessas alterações circulatórias pulmonares a longo prazo após a doença.

OBJETIVOS: Investigar se o nível sérico de D-dímero é preditor da presença

de anormalidades na cintilografia pulmonar de perfusão em pacientes que foram hospitalizados por SRAG por COVID-19, seis meses após a alta hospitalar. Adicionalmente, verificar se há outras variáveis laboratoriais, clínicas, radiológicas ou funcionais pulmonares no momento da hospitalização poderiam ser preditoras desse achado.

METODOLOGIA: Trata-se de uma coorte prospectiva e multicêntrica, em que foram atendidos 522 pacientes, que foram acompanhados por um período de 180 dias entre julho de 2020 e junho de 2021. Dentre eles, 97 pacientes foram submetidos à cintilografia pulmonar. Todos os dados coletados foram armazenados na plataforma REDCap e analisados utilizando o *software* SPSS 28.0. Para a análise da capacidade preditiva do D-dímero e da acurácia dos valores descritos na literatura, aplicamos o teste *t-Student*, *Mann-Whitney* e *Youden*.

RESULTADOS: Entre os 76 pacientes, 55% do sexo masculino, com idades entre 24 e 84 anos (média de 58 anos), 15,5% apresentavam defeitos de perfusão pulmonar. A precisão do D-dímero na previsão desses defeitos de perfusão foi baixa, variando de 50% a 68%, dependendo do nível de dosagem. Além disso, não foi encontrada qualquer associação entre variáveis laboratoriais, clínicas, radiológicas ou funcionais pulmonares no momento da hospitalização que pudesse prever essas alterações, exceto que a anticoagulação profilática foi um fator protetor em relação à ocorrência dessas anormalidades.

CONCLUSÃO: O estudo sugere que falhas perfusionais pulmonares são comuns em pacientes que se recuperam de COVID-19 grave, mas o nível sérico do D-dímero não foi acurado como preditor da ocorrência dessas falhas. A anticoagulação profilática durante a doença aguda foi um fator protetor das anormalidades de perfusão.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome Pós-COVID-19; Cintilografia de Perfusão; Produtos de Degradação da Fibrina e do Fibrinogênio.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Pulmonary involvement by COVID-19 is characterized by an extensive parenchymal component, but also by significant circulatory involvement due to endothelial dysfunction and thrombotic phenomena. However, the occurrence of pulmonary perfusion failures, their repercussions after the acute phase of COVID-19 and the ideal anticoagulation strategy during and after the disease remain unknown. It is postulated that D-dimer dosed at the beginning of the disease could be a predictor of these pulmonary circulatory changes in the long term after the disease.

OBJECTIVE: Primarily to investigate the role of the serum level of D-dimer as a predictor of the presence of abnormalities in perfusion lung scintigraphy in patients who were hospitalized for SARS, six months after hospital discharge, and secondly to verify if there was any association among laboratory, clinical, radiological, or pulmonary functional variables at the time of hospitalization that could predict these alterations.

METHODOLOGY: This is a prospective, multicenter cohort in which 522 patients were seen and followed up for a period of 180 days between July 2020 and June 2021. Of these, 97 patients underwent lung scintigraphy. All the data collected was stored on the REDCap platform and analyzed using SPSS 28.0 software. The t-Student, Mann-Whitney and Youden tests were used to analyze the predictive capacity of the D-dimer and the accuracy of the values described in the literature.

RESULTS: Among seventy-six patients, 55% male, with ages ranging from 24 to 84 years (with a mean of 58 years), 15.5% had pulmonary perfusion defects. The accuracy of D-dimer in predicting these perfusion defects was low, ranging from 50% to 68% depending on the dosage level. Furthermore, it was not found any association among laboratory, clinical, radiological, or pulmonary functional variables at the time of hospitalization that could predict these alterations, excepted that prophylactic anticoagulation was a protective factor regarding the occurrence of these abnormalities. **CONCLUSION:** This study suggests that pulmonary perfusion defects are common in patients recovering from severe COVID-19, but D-dimer seric level was not an accurate tool for the prediction of these abnormalities. Prophylactic anticoagulation proved to be a significant protective factor.

Keywords: Post-COVID-19 Syndrome; Post-COVID-19 Syndrome; Perfusion Scintigraphy; Fibrin Fibrinogen Degradation Products.

INTRODUCTION

COVID-19 primarily affects the lungs and is also characterized by vascular changes. The severity of complications depends on both the pulmonary disease and the involvement of the circulatory system.^{1,2,3} Evidence supports the recognition of a thrombotic process modulated by immuno-thrombo-inflammation in COVID-19.^{2,4,5} Multiple mechanisms are involved in its pathogenesis, including coagulation activation, fibrinolytic suppression, thrombocytosis, platelet activation, and endothelial damage, all of which contribute to thrombus formation.^{4,5} Thrombosis in segmental and subsegmental pulmonary arteries has been observed even during prophylactic anticoagulation. Autopsy studies have confirmed hypercoagulability, microthrombus formation in arterioles, and angiogenesis in the lungs of patients who died from COVID-19.^{6,7,8,9} Furthermore, other studies have shown that diffuse alveolar damage caused by SARS-CoV-2 infection can lead to the formation of fibrin thrombi.¹⁰

The hypercoagulable state associated with COVID-19 may persist even after recovery from the acute phase of the disease. The recognition of pulmonary perfusion failures, their repercussions, and the best anticoagulation strategy remains an active scientific discourse after the acute phase of COVID-19. Some reports suggested a potential benefit of post-discharge anticoagulation in patients at high risk of venous thromboembolism (VTE).^{11,12}

The long-term effects of SARS-CoV-2 infection, particularly regarding vascular changes and chronic thrombus formation, are still under investigation. In long COVID-19 patients, the persistence of vascular lesions has been observed, highlighting the need for further research into chronic thrombus formation in the lungs and its implications for long-term management.¹

Elevated D-dimer levels, a marker of fibrin degradation, are frequently observed in COVID-19 patients, particularly in those with thromboembolic complications.¹³

High D-dimer levels may indicate the presence of clots or thrombus formation, while lower levels could predict their absence.^{14,15} An increased occurrence of acute pulmonary thromboembolism has been identified in patients with more severe COVID-19 highlighting the importance of D-dimer as a valuable marker for predicting pulmonary perfusion disorders.^{16,17,18} However, its interpretation must be careful and contextualized with other clinical and laboratory findings.¹⁹

The aim of this study was to investigate the serum level of D-dimer as a predictor of the presence of abnormalities in perfusion lung scintigraphy in patients who were hospitalized for SARS-CoV-2, six months after hospital discharge.

METHODS

A prospective multicenter observational cohort study was conducted involving severe COVID-19 patients discharged from three reference public hospitals in Belo Horizonte, Brazil. The study period spans from November 17, 2020, to December 7, 2021, during the Gamma and Delta waves of the COVID-19 pandemic in southwest Brazil.

Ethical approval was granted by the Ethics Committee of the UFMG and the Brazilian National Research Ethics Committee (IRB number 30753020.1.1001.5149). All participants provided written informed consent before inclusion. Eligible subjects were adults aged 18 and older with confirmed COVID-19 on ICU admission.

This study included adults over 18 years old who were admitted to an intensive care unit, regardless of the ventilatory support they received. Participants were evaluated 180 days, plus an additional 30 days, after the confirmed event of severe acute respiratory syndrome (SARS) due to COVID-19. The assessment was conducted through pulmonary perfusion scintigraphy, and clinical and laboratory information was analyzed.

Data was electronically stored on the RedCap platform at the Federal University of Minas Gerais. Researchers were trained to ensure accuracy through weekly

meetings and to transfer data from patients' electronic medical records to REDCap. Data collection sites included the three centers. Analysis was performed using IBM® SPSS Statistics 28.0, with significance set at p -value < 0.05 . *t*-Student test and *Mann-Whitney* tests were used to analyze the predictive capability of D-dimer and to assess the accuracy of the different cutoff values. Additionally, *Youden's* statistics were applied to determine the appropriate cutoff value for this prediction.

Perfusion scintigraphy was performed using a dual-head gamma camera with low-energy collimators. Patients in a supine position received an intravenous injection of 150 MBq (4 mCi) of macro-aggregated albumin (^{99m}Tc -MAA), with particle counts ranging from 200,000 to 700,000 and sizes between 15 and 100 micrometers. In Brazil, at least 90% of MAA particles are between 10 and 100 micrometers. Images were acquired with a 20% window around the technetium- ^{99m} photopeaks (140 keV) in various views, and SPECT protocols included 128 projections using a dual-detector gamma camera. Images were reconstructed with Infinia Hawkeye®, and analysis by two blinded specialists.²⁰ Ventilation scintigraphy was not performed due to pandemic restrictions, but HRCT supported the interpretation of ventilatory changes, conducted with two 64-channel multidetector tomographs. Reconstructions were evaluated by two independent radiologists.

Potential biases included COVID-19 diagnosis factors and participant selection, with RT-PCR testing confirming diagnoses. Multicenter design minimized selection bias.

RESULTS

A total of 383 individuals were initially assessed for eligibility, of which 117 were deemed non-eligible due to various reasons, including hospitalization, lack of consent, or death in the hospital. Consequently, 266 individuals were classified as eligible for participating.

Further evaluation resulted in the exclusion of 158 eligible participants based on

multiple criteria (Figure 1). Notably, 31 patients were excluded due to the supply failure of the macroaggregated albumin (MAA), a compound required for pulmonary scintigraphy, during the pandemic, which led to the early interruption of the study.

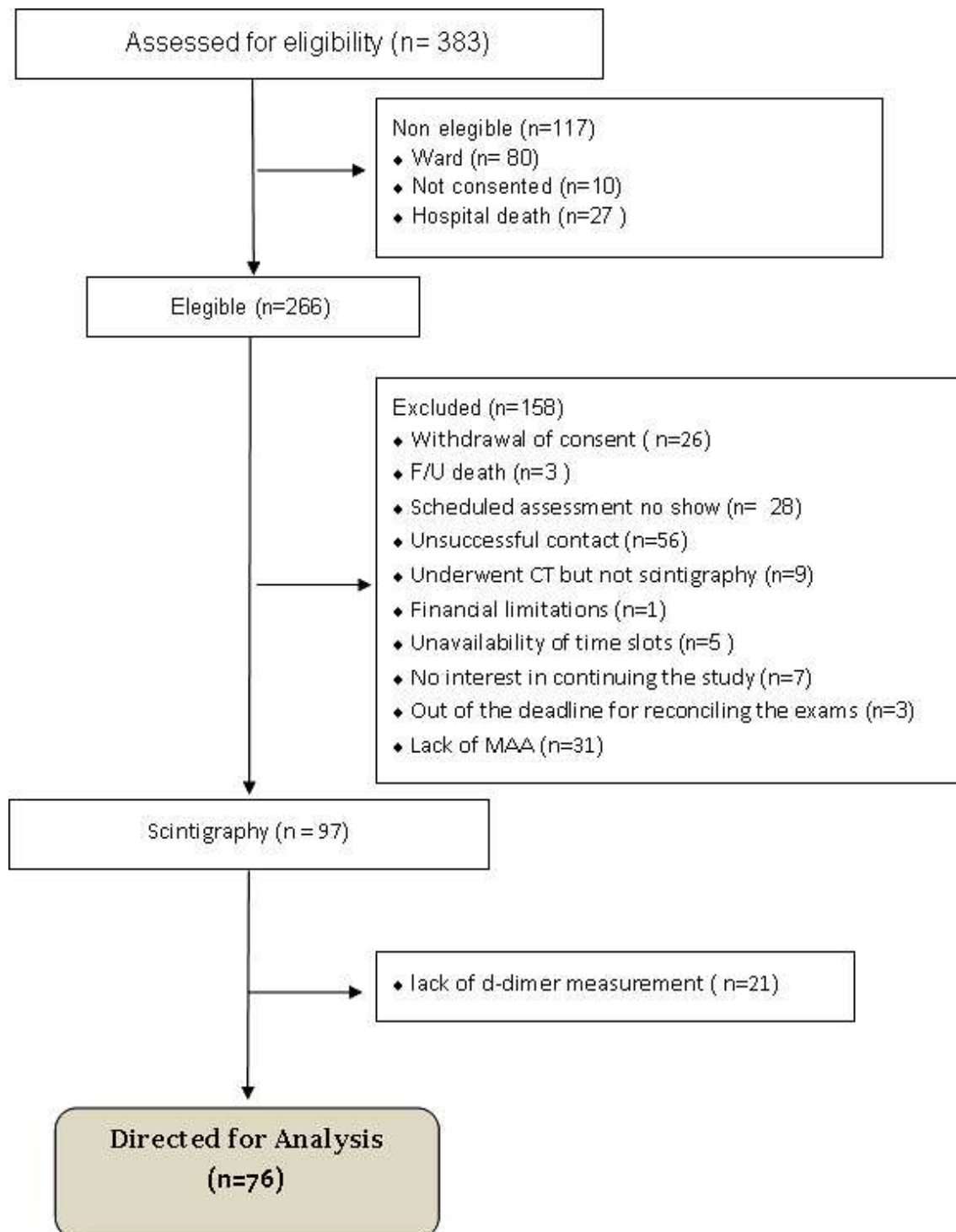


Figure 1: Consort flow diagram of patients' selection

Ultimately, 97 individuals proceeded to undergo lung scintigraphy, twenty-one of which lacked D-dimer measurements. Of the remaining 76, 55% were male, aged 24 to 84 years (mean 58 ± 11.5), and nine (11.84%) presented perfusion defects at six-months of follow up. Mechanical ventilation was utilized in 60 participants (78.95%), of whom 23 were placed in the prone position.

Table 1 summarizes the demographic and clinical characteristics of the participants ($n = 76$). Systemic arterial hypertension was the most common comorbidity (69; 90.8%), followed by obesity (37; 48.7%) and diabetes mellitus (32; 42.11%). Smoking was reported by 23 (30.26%) individuals.

Additional comorbidities are depicted in Table 1.

Table 1- Clinical characteristics and demographics of the study population

Variable	Total sample N = 76	(%)
Age (y)	58 $\pm$ 11.5	
Men	53	69.74
IMV	60	78.95
Prone positioning	23	30.26
Comorbidities		
Hypertension n (%)	69	90.8
Obesity	37	48.7
Smoking	23	30.26
Diabetes mellitus	32	42.11
Hypothyroidism	6	7.89
Heart failure	4	5.26
Chronic kidney disease	3	3.95
OSA	2	2.63
6-month F/U		
Parosmia	25	32.89
Dyspnea	62	81.57
Cough	50	65.79
Chest Pain	5	6.57
Abdominal Pain	11	14.5

For the determination of a D-dimer cutoff value for the occurrence of pulmonary

perfusion defects during the 180 ± 30 days follow-up of the patients, firstly we performed a comparison between the results of high and low probability groups for pulmonary embolism (PE), as it is the way of reporting perfusion defects in the scintigraphic study.

The comparison of D-dimer levels between the low probability (n=67) and high probability (n=9) groups is shown in the Table 1. In the low probability group, 81.7% had D-dimer levels below the threshold, while in the high probability group, this percentage was 60% (p=0.085)

For the low probability group, the D-dimer levels had an interquartile range (IQR) of 884 (95% CI: 575-2,124), while for the high probability group, the IQR was 1800 (95% CI: 1,250-3,668).

Table 1: Comparison of D-dimer Levels between High and Low Probability Groups*

Variable	Low prob. N=67	High prob. N=9	<i>p</i> value	OR (CI 95%)
D-dimer	81.7% 884 [575-2124]	60% 1800 [1250- 3668.5]	0.085	1.00 (1.00-1.00)

Figure 1 presents the distribution of the individuals across the groups.

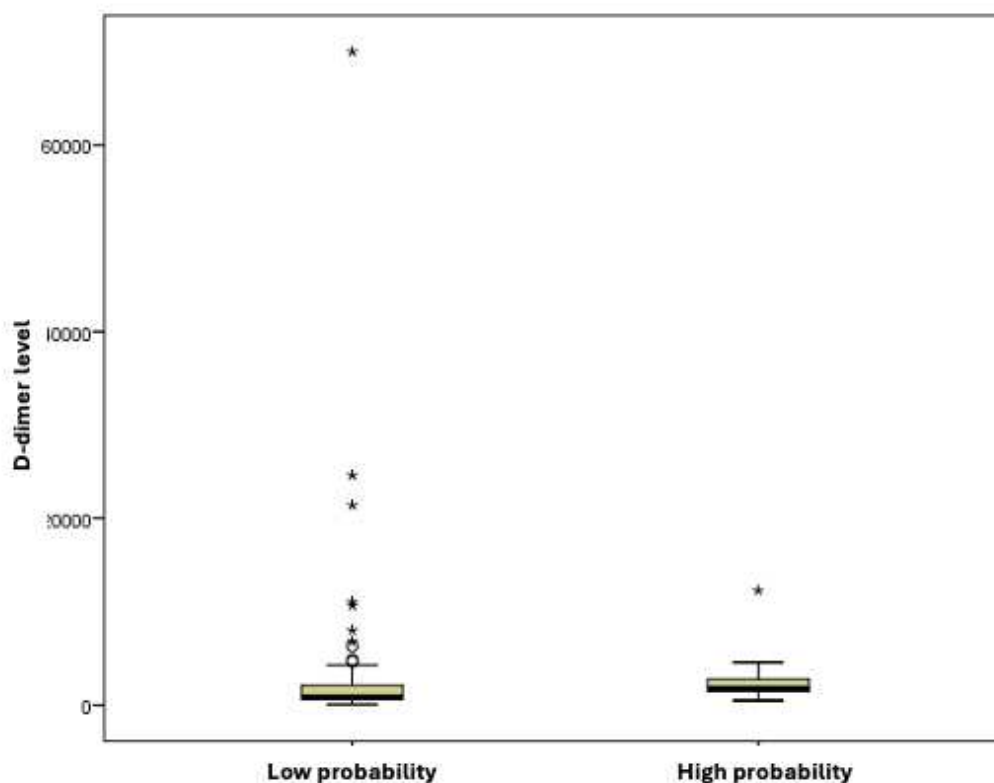


Figure 1: Comparison of D-dimer levels between high and low probability groups for perfusion pulmonary defects. *See the text for probabilities definition.

The ROC curve demonstrates that there is no optimal predictive level for D-dimer measurement (AUC 0.68; Figure 2).

The relationship between elevated serum D-dimer levels during hospitalization and the incidence of pulmonary perfusion defects was analyzed utilizing Youden's J statistic.²¹ This analysis aimed to identify the D-dimer threshold values that optimized the sensitivity and specificity for predicting the presence of pulmonary perfusion abnormalities. In our data, the thresholds around 937.00 and 1002.50 provide the best combination of sensitivity and specificity, making them the most reliable and the case of clinical decision-making. The model-predicted cutoff value of 1,000 ng/mL had a sensitivity of 88.9% and a specificity of 53.7%. Lower D-dimer values or those significantly higher showed diminished diagnostic value based on the Youden index.

The accuracy of the cut-off values for D-dimer (500 and 3,000) was compared between the high and low probability groups through the Mann-Whitney test. An association between D-dimer (categorical data) and the occurrence of perfusion defects was not found ($p = 0.085$).

The accuracy of D-dimer in predicting perfusion defects was 68% for a level of 1000 ng/mL, 54% for 500 ng/mL, and 50% for 3000 ng/mL. Prophylactic anticoagulation was found to have a 93% protective factor ($p=0.023$, 95% CI 0.01 - 0.75).

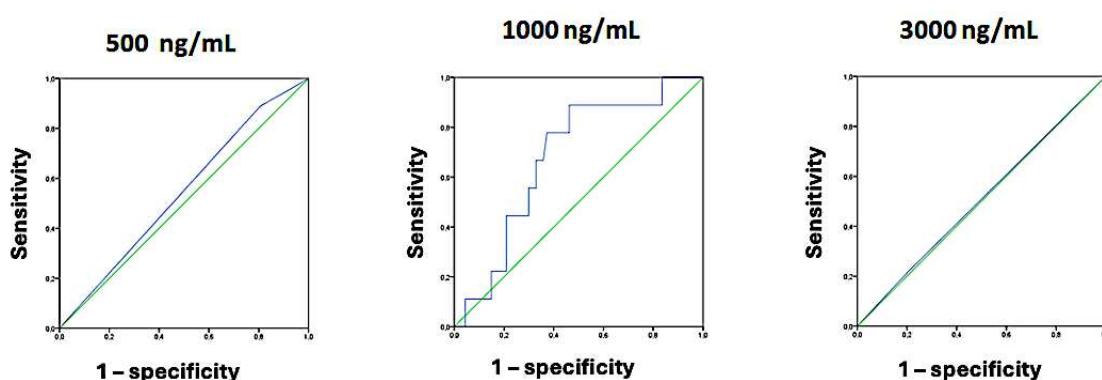


Figure 2: ROC curve of D-dimer results and scintigraphic findings of perfusion deficit 180 days after COVID-19 diagnosis.

It was not found any association among laboratory, clinical, radiological, or pulmonary functional variables at the time of hospitalization that could predict these alterations.

DISCUSSION

Pulmonary perfusion defects has been observed in convalescent patients following severe COVID-19.^{22,23} The D-dimer not only reflects thrombotic activity but may also serve as an indicator of the inflammatory response in COVID-19, as well in other diseases.²⁴ Therefore, while COVID-19, particularly in its more severe forms, presents a high potential for thromboembolic events, alterations in D-dimer levels are also influenced by the acute phase of the infection, making it difficult to differentiate one condition from the other and the its diagnostic value in such situations may also be affected. Understanding the potential mechanisms

of long COVID-19 in relation to long-term scintigraphic findings is an area of ongoing research.²²

In the present study, the D-dimer levels upon admission for COVID-19 demonstrated low accuracy in predicting the occurrence of pulmonary perfusion defects observed in lung perfusion scintigraphy after 180 days of hospital discharge. According to this study there was not any association among laboratory, clinical, radiological, or pulmonary functional variables at the time of hospitalization that could predict these alterations, except for prophylactic anticoagulation that appeared to be an independent protective factor regarding the occurrence of scintigraphic abnormalities.

The D-dimer values between 500 ng/mL and 3000 ng/mL also demonstrated insufficient accuracy. The 1000 ng/mL presented the highest correlation, although it remained relatively low.

Our study has several limitations. Firstly, the small sample size may have contributed to type-2 error in the analysis. Besides that, 21 patients lacked information on D-dimer levels at the time of the scintigraphy assessment. Furthermore, the study faced an early termination due to the cessation of the MAA supply during the pandemic, and this fact posed a challenge for retaining participants and data completeness of this research. Additionally, as no systematic anticoagulation was implemented, the data reflects the natural course of the disease within the context of routine clinical practice.

In conclusion, although the finding of pulmonary perfusion defects appears to be relatively common in patients recovering from severe COVID-19, in the present study D-dimer levels were not accurate for its prediction. The use of prophylactic anticoagulation seems to prevent the occurrence of these pulmonary perfusion abnormalities.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

BHA. VMA. SMDS. VPM. CCM. ASL. RAC: study conception, design, and

planning; data analysis; and drafting and reviewing of the manuscript writing/revising the manuscript. BHA. VMA. CCM. RAC: writing and reviewing the manuscript.VMA; RAC: approval of the final version of the manuscript

CONFLICTS OF INTEREST

None declared.

REFERENCES

1. Tipre DN, Kaur S, Kaur H, et al. COVID-19 and coagulopathy: a review. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):1-10.
2. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Favaloro EJ, Lavie CJ, Henry BM. Coronavirus disease 2019-associated coagulopathy. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(1):203-217.
3. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness and the cardiovascular system: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(1): e1-e2.
4. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J, et al. Coagulopathy of coronavirus disease 2019. *Crit Care Med*. 2020;48(9):1358-1364.
5. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry BM. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): the portrait of a perfect storm. *Ann Transl Med*. 2020;8(7):497.
6. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for critically ill patients with COVID-19. *JAMA*. 2020;323(15):1499–1500.
7. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 2020;77(2):198-209.
8. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C,

Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):268-277.

9. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120-128.

10. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(10):1299-1300.

11. Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalization for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomized, controlled trial. *Lancet.* 2022;399(10319):50-59.

12. Spyropoulos AC, Goldin M, Ageno W, Albers GW, Elliott CG, Hiatt WR. Rivaroxaban plus aspirin for extended thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: insights from the MARINER trial. *TH Open.* 2022;6(3): e177-e183.

13. Cerdà P, Ribas J, Iriarte A, Mora-Luján JM, Torres R, Del Río B, et al. Blood test dynamics in hospitalized COVID-19 patients: Potential utility of D-dimer for pulmonary embolism diagnosis. *PLoS One.* 2020;15(12):e0243533

14. Mouhat B, Besutti M, Bouiller K, et al. Elevated D-dimers and lack of anticoagulation predict PE in severe COVID-19 patients. *Eur Respir J.* 2020;56(4):2001811.

15. Kovács A, Hantosi D, Szabó N, Letoha A, Lengyel C, Földesi I, et al. D-dimer levels to exclude pulmonary embolism and reduce the need for CT angiography in COVID-19 in an outpatient population. *PLoS One.* 2024;19(1):e0297023.

16. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-128.
17. Vazquez F, Korin J, Baldessari E, Capparelli F, Gutierrez P, Pale C, et al. Recomendaciones actualizadas para profilaxia de la Enfermedad Tromboembólica Venosa en Argentina. *Med (Buenos Aires)*. 2020;80(12):69–80.
18. Hariri L, Hardin CC. Covid-19, Angiogenesis, and ARDS Endotypes. *N Engl J Med*. 2020;383(2):182–3.
19. Lehmann A, Prosch H, Zehetmayer S, Gysan MR, Bernitzky D, Vonbank K, et al. Impact of persistent D-dimer elevation following recovery from COVID-19. *PLoS One*. 2021;16(10):e0258351.
20. Watanabe N, Fettich J, Küçük NÖ, Kraft O, Mut F, Choudhury P, et al. Modified PISAPED criteria in combination with ventilation scintigraphic findings for predicting acute pulmonary embolism. *World J Nucl Med*. 2015;14(3):178-83.
21. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;3(1):32-5.
22. Piskac Zivkovic N, Mutvar A, Kuster D, Lucijanac M, Ljilja Posavec A, Cvetkovic Kucic D, et al. Longitudinal analysis of chest Q-SPECT/CT in patients with severe COVID-19. *Respir Med*. 2023;220:107461.
23. Fauvel C, Weizman O, Trimaille A, Mika D, Pommier T, Pace N, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: A French multicentre cohort study. *Eur Heart J*. 2020;41(32):3058–68.
24. Thachil J, Favaloro EJ, Lippi G. D-dimers-"normal" levels versus elevated levels due to a range of conditions, including "D-dimeritis," inflammation, thromboembolism, disseminated intravascular coagulation, and COVID-19. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2022;48(6):672-679.

VI. CONSIDERAÇÕES FINAIS

VI – CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pandemia de COVID-19 trouxe profundas repercussões, impactando a estruturação e o dimensionamento dos serviços de saúde. Desde o reconhecimento da pandemia em dezembro de 2019 até hoje, com a persistência da pandemia, vivemos a necessidade de monitoramento e o desenvolvimento de medidas científicas de desenvolvimento rápido para o controle, redução das mortes e a prevenção das doenças emergentes. Vivemos também a necessidade do desenvolvimento e testagem de tratamentos para implantação de maneira ágil a fim de conter todas as suas repercussões.

Não menos relevantes, a pandemia também gerou impactos sociais, econômicos e políticos que persistem, mesmo com a diminuição da morbimortalidade nos dias atuais.

Assim como a pandemia da Peste Negra no século XIV e a Gripe Espanhola no início do século XX, a pandemia por COVID-19 resultou em milhares de perdas humanas. Essa situação serve como um alerta de que essa não foi a primeira pandemia e, certamente, não será a última. Destaca-se, portanto, a importância do desenvolvimento científico e a oportunidade que o atual momento representa para a geração de novos conhecimentos. O acompanhamento a longo prazo dos sobreviventes que enfrentaram formas graves da doença, bem como a compreensão dos acometimentos pulmonares e vasculares, são pontos de especial interesse.

De forma inédita, este estudo foi planejado como uma coorte de pacientes e demonstrou a elevada permanência de alterações perfusionais, analisadas por meio de cintilografia pulmonar perfusional, seis meses após a internação hospitalar. Essas alterações não estavam associadas a uma alta carga de sintomas, e nenhum sinal ou sintoma estudado se revelou preditor das alterações cintilográficas. Apesar do papel protetor da anticoagulação profilática observado uma proporção significativa de pacientes apresentaram uma elevada ocorrência de alterações perfusionais ao estudo de cintilografia.

No segundo artigo, analisamos a relevância das alterações do d-dímero em relação a essas modificações. O d-dímero foi objeto de diversos estudos durante período agudo da COVID-19, gerando grande controvérsia, uma vez que se trata de um exame não específico para a avaliação dos distúrbios de coagulação. A própria infecção viral pode influenciar a dosagem desse marcador. Assim, a predição entre a elevação do nível sérico do d-dímero durante o período de internação e a ocorrência de defeitos de perfusão pulmonar a longo prazo analisada nesse artigo demonstrou não haver uma capacidade preditiva ótima. A área sob a curva (AUC) pela análise da curva ROC foi de 0,68. Com uma correlação ainda baixa, o melhor valor de corte sugerido pela estatística de Youden seria o d-dímero de 1000 µg/mL. Devido à originalidade do estudo, optamos por utilizar um estudo retrospectivo como referência para a ocorrência de eventos tromboembólicos agudos em pacientes hospitalizados com COVID-19. A partir desse estudo concluímos um cálculo amostral de 122 participantes para um poder de 80% e nível de confiança de 95%.^{55,87} De forma interessante, a ocorrência de eventos tromboembólicos neste estudo foi bastante semelhante aos achados do nosso estudo após seis meses. Contudo, devido a circunstâncias inesperadas relacionadas à pandemia, a realização do estudo por cintilografia se tornou impossibilitado pela falta do tecnécio-99m (Tc-99m), resultando em perda sequencial de paciente inscritos e, conseqüentemente causando a interrupção precoce do estudo e a perda de poder.

Por se tratar de um estudo prospectivo e multicêntrico, que envolveu os três maiores centros de referência para COVID-19 em Belo Horizonte, houve a inclusão de características demográficas e condições de saúde variadas que possibilita a extrapolação da representatividade da nossa amostra. Diante de período de diferentes linhagens SARS-CoV-2 ao longo do tempo não seria possível assegurar o mesmo achado dos nossos dados em outros períodos da pandemia.

CITAÇÕES BIBLIOGRÁFICAS

CITAÇÕES

1. Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the epidemiology of COVID-19: studies needed. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1194-6.
2. World Health Organization. COVID-19 deaths [Internet]. Disponível em: <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?n=o>. Acesso em: 10 nov. 2024.
3. Ministério da Saúde. Covid-19 - Casos e Óbitos [Internet]. Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html. Acesso em: 10 nov. 2024.
4. Noronha K, Guedes G, Turra CM, Andrade MV, Botega L, Nogueira D. The COVID-19 pandemic in Brazil: analysis of supply and demand of hospital and ICU beds and mechanical ventilators under different scenarios. *Cad Saúde Pública*. 2020;36(6):e00115320.
5. Castro MC, Carvalho LR de, Chin T, Kahn R, França GVA, Macário EM, de Oliveira WK. Demand for hospitalization services for COVID-19 patients in Brazil. *MedRxiv*. 2020.
6. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The natural history, pathobiology, and clinical manifestations of SARS-CoV-2 infections. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020;15(3):359-86.
7. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-7.
8. Marconi L, Palla A, Cestelli L, Lazzeretti M, Carrozzi L, Pistolesi M, et al. Should perfusion scintigraphy be performed to follow patients with acute pulmonary embolism? If so, when? *J Nucl Med*. 2019 ;60(8):1134-9.

9. Litjens JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1743-6.
10. Abdullah S, Karam S, Alshahrani M, Alshahrani A, Alshahrani A, Alshahrani A. The emergence of SARS-CoV-2 and its impact on public health. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(1):1-10.
11. Hung I, To K, Chan J, Cheng V, Lee K, Chan K. Clinical features of SARS. *Lancet*. 2003;361(9365):1869-77.
12. Cho H, Lee J, Kim J, Kim S, Kim H, Kim Y. The role of coronaviruses in respiratory infections. *J Clin Virol*. 2016;76:1-6.
13. Campanha Nacional de Vacinação contra Covid-19 [Internet]. Disponível em: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/covid-19-vacinacao>. Acesso em: 05 maio 2024.
14. Michelin CM. Principais variantes do SARS-CoV-2 notificadas no Brasil. *Rev. Bras. Anal. Clin*. 2021;53(2):109-116.
15. Candido DS, Claro IM, de Jesus JG, et al. Evolution and epidemic spread of SARS-CoV-2 in Brazil. *Science*. 2020;369(6508):1255-1260.
16. Rede Genômica FIOCRUZ. Dashboard. [Internet]. Acesso em: 10 nov. 2024. Dados sujeitos a alterações. Disponível em: <https://www.genomahcov.fiocruz.br/dashboard-pt/>
17. Marquitti FM, Coutinho RM, Ferreira LS, Borges ME, Portella TP, Silva RLP. Brazil in the face of new SARS-CoV-2 variants: emergencies and challenges in public health. *Rev Bras Epidemiol*. 2021;24:e210022.
18. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. Disponível em: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. Acesso em: 10 nov. 2024.
19. Wang H, Li X, Li T, Zhang S, Wang L, Wu X, Liu J. The genetic

- sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39:1629-35.
20. Cherian S, Mohandas S, Ponnalagu D, et al. SARS-CoV-2 variants in India: A review. *Indian J Med Res*. 2021;153(5):563-575.
 21. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-20. .
 22. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for critically ill patients with COVID-19. *JAMA*. 2020;323(15):1499–1500.
 23. Meyerowitz-Katz G, Merone L. A systematic review and meta-analysis of published research data on COVID-19 infection fatality rates. *Int J Infect Dis*. 2020 Dec;101:138-148.
 24. Rieg S, von Cube M, Kalbhenn J, Utzolino S, Pernice K, Bechet L, et al. COVID-19 in-hospital mortality and mode of death in a dynamic and non-restricted tertiary care model in Germany. *PLoS One*. 2020 Nov 12;15(11):e0242127.
 25. Armstrong RA, Kane AD, Cook TM. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia*. 2020 Oct;75(10):1340-1349.
 26. Tipre DN, Kaur S, Kaur H, et al. COVID-19 and coagulopathy: a review. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):1-10.
 27. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Favaloro EJ, Lavie CJ, Henry BM. Coronavirus disease 2019-associated coagulopathy. *Mayo Clin Proc*. 2021 Jan;96(1):203-217.
 28. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness and the cardiovascular system: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(1):e1-e2.
 29. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J, et al. Coagulopathy of

- coronavirus disease 2019. *Crit Care Med.* 2020 Sep;48(9):1358-1364.
30. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry BM. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): the portrait of a perfect storm. *Ann Transl Med.* 2020 Apr;8(7):497.
 31. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1417-1418.
 32. McGonagle D, et al. The role of cytokines, including interleukin-6, in COVID-19-induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev.* 2020;19(6):102537
 33. Goeijenbier M, van Wissen M, van de Weg C, Jong E, Gerdes VE, Meijers JC, Brandjes DP, van Gorp EC. Review: Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *J Med Virol.* 2012 Oct;84(10):1680-96.
 34. Skendros P, Mitsios A, Chrysanthopoulou A, Mastellos DC, Metallidis S, Rafailidis P. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J Clin Invest.* 2020 Nov 2;130(11):6151-6157.
 35. Cesari M, et al. Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1): a key factor linking fibrinolysis and age-related subclinical and clinical conditions. *Cardiovasc Ther.* 2010; 28(5):e72-91.
 36. Henry BM et al. Circulating plasminogen concentration at admission in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(7):859-862.
 37. Nougier C et al. Hypofibrinolytic state and high thrombin generation may play a major role in SARS-CoV-2-associated thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(9):2215-2219
 38. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020

Apr 23;382(17):e38.

39. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):1653-1659.
40. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs, suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 2020 Aug;77(2):198-209.
41. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2020 Aug 18;173(4):268-277.
42. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):120-128.
43. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome. *AmJ Respir Crit Care Med*. 2020 May 15;201(10):1299-1300.
44. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020 Jun;46(6):1099-1102.
45. Rico-Mesa JS, Rosas D, Ahmadian-Tehrani A, White A, Anderson AS, Chilton R. The Role of Anticoagulation in COVID-19-Induced Hypercoagulability. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(7):1–6.
46. Vazquez F, Korin J, Baldessari E, Capparelli F, Gutierrez P, Pale C, et al. Recomendaciones actualizadas para profilaxia de la Enfermedad Tromboembólica Venosa en Argentina. *Med (Buenos Aires)*. 2020;80(12):69–

- 80.
47. Hariri L, Hardin CC. COVID-19, Angiogenesis, and ARDS Endotypes. *N Engl J Med*. 2020;383(2):182–3.
48. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(10):1135-40.
49. Albricker ACL, Freire CMV, Santos SND, Alcantara ML, Saleh MH, Cantisano AL. Joint Guideline on Venous Thromboembolism - 2022. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(4):797-857. Erratum in: *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(6):1153.
50. Fauvel C, Weizman O, Trimaille A, Mika D, Pommier T, Pace N, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. *Eur Heart J*. 2020;41(32):3058-3068.
51. Yoo ID, Im JJ, Chung YA, Choi EK, Oh JK, Lee SH. Prediction of postoperative lung function in lung cancer patients using perfusion scintigraphy. *Acta Radiol*. 2019;60(4):488-495.
52. Howard LSGE, Barden S, Condliffe R, Connolly V, Davies CWH, Donaldson J. British Thoracic Society Guideline for the initial outpatient management of pulmonary embolism (PE). *Thorax*. 2018;73(Suppl 2):ii1-ii29.
53. Tipre DN, Cidon M, Moats RA. Imaging pulmonary blood vessels and ventilation-perfusion mismatch in COVID-19. *Mol Imaging Biol*. 2022;24(4):526-536.
54. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1738–42.
55. Filippi L, Turcato G, Milan M, Barbar S, Miozzo E, Zaboli A. Long-term follow-up of a multicentre cohort of COVID-19 patients with pulmonary

- embolism: Anticoagulation management and outcomes. *Thromb Res.* 2023;229:73-76.
56. Flaczyk A, Rosovsky RP, Reed CT, Bankhead-Kendall BK, Bittner EA, Chang MG. Comparison of published guidelines for management of coagulopathy and thrombosis in critically ill patients with COVID-19: Implications for clinical practice and future investigations. *Crit Care.* 2020;24(1):1–13.
 57. Reis S, Faske A, Monsef I, Langer F, Müller OJ, Kranke P. Anticoagulation in COVID-19 patients - An updated systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2024;238:141-150.
 58. Engels SYH, van Veen IHPAA, Oudkerk M, van der Palen J, Heuvelmans MA. An optimized D-dimer cut-off value to predict pulmonary thromboembolism in COVID-19 patients. *J Thorac Dis.* 2023;15(11):6317-6322.
 59. van Twist DJL, Appelboom Y, Luu IHY. Diagnostic strategies for pulmonary embolism in COVID-19. *J Thorac Dis.* 2024;16(4):2704-2706.
 60. Engels SYH, Oudkerk M, Heuvelmans MA. D-dimer cut-off value for pulmonary embolism diagnosis in COVID-19. *J Thorac Dis.* 2024;16(4):2707-2708.
 61. van Gassel RJJ, Bels JLM, Raafs A, van Bussel BCT, van de Poll MCG, Simons SO et al. High Prevalence of Pulmonary Sequelae at 3 Months After Hospital Discharge in Mechanically Ventilated COVID-19 Survivors. 2020;2:1–12.
 62. Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalization for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomized, controlled trial. *Lancet.* 2022;399(10319):50-59.
 63. Spyropoulos AC, Goldin M, Ageno W, Albers GW, Elliott CG, Hiatt WR. Rivaroxaban plus aspirin for extended thromboprophylaxis in acutely ill

- medical patients: insights from the MARINER trial. *TH Open*. 2022;6(3):e177-e183.
64. Wang TY, Wahed AS, Morris A, Kreuziger LB, Quigley JG, Lamas GA. Effect of thromboprophylaxis on clinical outcomes after COVID-19 hospitalization. *Ann Intern Med*. 2023;176(4):515-523.
 65. Quinn III JL, Whitley JE, Hudspeth AS, Prichard RW. Early clinical applications of lung scintiscanning. *Radiology*. 1964 ;82:315-7.
 66. Wagner HN Jr, Sabiston DC Jr, McAfee JG, Tow D, Stern HS. Diagnosis of massive pulmonary embolism in man by radioisotope scanning. *N Engl J Med*. 1964;271:377-84.
 67. DeNardo GL, Goodwin DA, Ravasini R, Dietrich PA. The ventilatory lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 1970;282(24):1334-6.
 68. Moser KM, Guisan M, Cuomo A, Ashburn WL. Differentiation of pulmonary vascular from parenchymal diseases by ventilation-perfusion scintiphotography. *Ann Intern Med*. 1971;75(4):597-605.
 69. Bajc M, Schümichen C, Grüning T, Lindqvist A, Le Roux PY, Alatri A et al. EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary embolism and beyond. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(12):2429-2451.
 70. Roach PJ, Bailey DL, Harris BE. Enhancing Lung Scintigraphy With Single-Photon Emission Computed Tomography. *Seminars in nuclear medicine*. 2008;38(6):441-9.
 71. Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, Johnbeck CB, von der Recke P, Petersen CL, et al. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. *J Nucl Med*. 2009;50:1987–92.
 72. Le Roux PY, Pelletier-Galarneau M, De Laroche R, Hofman MS, Zuckier

- LS, Roach P, et al. Pulmonary scintigraphy for the diagnosis of acute pulmonary embolism: a survey of current practices in Australia, Canada, and France. *J Nucl Med*. 2015;56:1212–7.
73. Le Roux PY, Robin P, Salaun PY. New developments and future challenges of nuclear medicine and molecular imaging for pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2018;163:236–41.
74. Roach PJ, Schembri GP, Bailey DL. V/Q scanning using SPECT and SPECT/CT. *J Nucl Med*. 2013;54:1588–96.
75. Bajc M. Potential of hybrid V/P SPECT-low-dose CT in lung diagnostics. *Breathe*. 2012;9:49–60.
76. Le Roux PY, Robin P, Delluc A, Abgral R, Palard X, Tissot V, et al. Additional value of combining low-dose computed tomography to V/Q SPECT on a hybrid SPECT-CT camera for pulmonary embolism diagnosis. *Nucl Med Commun*. 2015;36:922–30.
77. Palmowski K, Oltmanns U, Kreuter M, Mottaghy FM, Palmowski M, Behrendt FF. Diagnosis of pulmonary embolism: conventional ventilation/perfusion SPECT is superior to the combination of perfusion SPECT and nonenhanced CT. *Respiration*. 2014;88:291–7.
78. Van Beek EJ, Tiel-van Buul MM, Büller HR, Van Royen EA, Ten Cate JW. The value of lung scintigraphy in the diagnosis of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med*. 1993;20(2):173-81.
79. Le Roux PY, Le Pennec R, Salaun PY, Zuckier LS. Scintigraphic diagnosis of acute pulmonary embolism: from basics to best practices. *Semin Nucl Med*. 2023;53(6):743-751.
80. Narechania S, Renapurkar R, Heresi GA. Mimickers of chronic thromboembolic pulmonary hypertension on imaging tests: a review. *Pulm Circ* 2020;10: 2045894019882620.

81. Tamura Y, Tamura Y, Shigeta A, et al. Adult-onset idiopathic peripheral pulmonary artery stenosis. *Eur Respir J* 2023; 62: 2300763.
82. McNeil BJ, Holman BL, Adelstein SJ. The scintigraphic definition of pulmonary embolism. *JAMA*. 1974; 227:753-756.
83. Biello DR, Mattar A, McKnight RC, Siegel BA. Ventilation-perfusion studies in suspected pulmonary embolism. *Am J Radiol*. 1979;133:1033-1037.
84. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA*. 1990;263(20):2753-2759.
85. Lu Y, Macapinlac HA. Perfusion SPECT/CT to diagnose pulmonary embolism during COVID-19 pandemic. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2020;47(9):2064-5.
86. Parker JA, Coleman RE, Grady E, Royal HD, Siegel BA, Stabin MG, et al. SNM practice guideline for lung scintigraphy 4.0. *Journal of nuclear medicine technology*. 2012;40(1):57-65
87. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020; 41: 543–603.
88. Kim NH, D'Armini AM, Delcroix M, Jaïs X, Jevnikar M, Madani MM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2024;64(4):2401294.
89. Lang I. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a distinct disease entity. *Eur Respir Rev*. 2015;24(136):246-52.
90. Fernandes T, Planquette B, Sanchez O, Morris T. From acute to chronic thromboembolic disease. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13(suppl 3):S207–S21.

91. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Jerndal H, Lundevaller EH, Sund M. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after COVID-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. *BMJ*. 2022;377:e069590.
92. Cobes N, Guernou M, Lussato D, Queneau M, Songy B, Bonardel G. Ventilation/perfusion SPECT/CT findings in different lung lesions associated with COVID-19: a case series. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(10):2453-2460.
93. Euler US v, Liljestrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol Scand*. 1946;12(4):301–20.
94. Worsley DF, Kim CK, Alavi A, Palevsky HI. Detailed analysis of patients with matched ventilation-perfusion defects and chest radiographic opacities. *J Nucl Med*. 1993;34(11):1851–3.
95. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Doença pelo coronavírus COVID-19. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid19/2020/boletim_epidemiologico_covid_43_final_coe.pdf. Acesso em: 16 nov. 2024.
96. Fielding PA, Morley NCD, Bradley KM. Beware COVID-19 on VQ scans (ventilation/perfusion scintigraphy). *QJM*. 2020;113(12):892-893.
97. Williams DA, Carlson C, McEnerney K, Hope E, Hoh CK. Technetium-99m DTPA aerosol contamination in lung ventilation studies. *J Nucl Med Technol*. 1998;26(1):43-4.
98. Yang EC, Fang Z, Tan R, Guo Y, He S. Clinical manifestations, healthcare resource utilization, and costs among patients with long-chain fatty acid oxidation disorders: a retrospective claims database analysis. *Curr Med Res Opin*. 2024;40(11):1893-1906.

99. International Atomic Energy Agency. COVID-19 pandemic: technical guidance for nuclear medicine departments. Vienna: IAEA; 2020. Available from: <https://www.iaea.org/publications/14733/covid-19-pandemic-technical-guidance-for-nuclear-medicine-departments>. Acesso em: 17 Nov 2024
100. Paez D, Gnanasegaran G, Fanti S, Bomanji J, Hacker M, Sathekge M. COVID-19 pandemic: guidance for nuclear medicine departments. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(7):1615-1619.
101. Sostman HD, Miniati M, Gottschalk A, Matta F, Stein PD. Sensitivity and specificity of perfusion scintigraphy combined with chest radiography for acute pulmonary embolism in PIOPED II. *J Nucl Med*. 2008;49(11):1741-8.
102. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, Di Ricco G, Formichi B. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(5):1387-93.
103. Teague S, Youssef GJ, Macdonald JA, Sciberras E, Shatte A. Retention strategies in longitudinal cohort studies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18(1):151
104. Nguyen T, Thomas AJ, Kerr P, Stewart AC, Wilkinson AL. Recruiting and retaining community-based participants in a COVID-19 longitudinal cohort and social networks study: lessons from Victoria, Australia. *BMC Med Res Methodol*. 2023;23(1):54.
105. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;324(8):799–801.
106. Graham BL, Steenbruggen I, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, Hallstrand TS, et al. Standardization of spirometry 2019 update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):E70–88.

107. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948–68.
108. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Brazilian J Med Biol Res*. 1999;32(6):719–27.
109. Guimarães VP, de Miranda DM, Reis MAS, Andrade TL, Matos RL, Soares MR, et al. Reference values for the carbon monoxide diffusion (Transfer factor) in a Brazilian sample of white race. *J Bras Pneumol*. 2019;45(5):1–7.
110. Issues S, Test MW, Equipment R, Preparation P. American Thoracic Society ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. 2002;166:111–7.
111. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: Field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1428–46.
112. Soares MR, Pereira CA de C. Six-minute Walk test: reference values for healthy adults in Brazil. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2011;37(5):576–83. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22042388>.
113. Figueiredo IM, Sampaio RF, Mancini MC, Silva FC, Souza MAP. Teste de força de preensão utilizando o dinamômetro Jamar. *Acta Fisiátrica*. 2007;14(2):104-110.
114. Hamilton GF, McDonald C, Chenier TC. Measurement of grip strength: Validity and reliability of the sphygmomanometer and Jamar grip dynamometer. *J Orthop Sports Phys Ther*. 1992;16(5):215–9.
115. Hyatt RE, Black LF. Maximal Respiratory Pressures: Normal Values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis*. 1969;99:696–702.

116. Ferreira PL, Ferreira LN, Pereira LN. Contributos para a validação da versão portuguesa do EQ-5D. Acta Med Port. 2013;26(6):664-75.

APÊNDICES

A – Termo de consentimento livre e esclarecido do participante da pesquisa

B – Termo de consentimento livre e esclarecido do representante legal

C – Formulário para coleta de dados clínicos e laboratoriais – fase hospitalar

D – Formulário para coleta de dados clínicos de seguimento D180 - ambulatorial

E – Formulário para coleta de dados de cintilografia

Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

TÍTULO DO ESTUDO: “COVID-19 e acometimento pulmonar: aspectos funcionais, tomográficos e perfil sorológico no acompanhamento de pacientes após a doença aguda pela infecção por SARS-CoV-2”.

Caro Sr (a). _____,

Estamos convidando o Sr (a). para participar da pesquisa “COVID-19 e acometimento pulmonar: aspectos funcionais, tomográficos e perfil sorológico no acompanhamento de pacientes após a doença aguda pela infecção por SARS-CoV-2”. Sabe-se que a covid-19 é uma doença respiratória altamente transmissível e pode apresentar formas graves com necessidade de internação em unidade de terapia intensiva e uso de ventilação mecânica artificial. Este projeto foi avaliado e sua execução foi aprovada pelo Comitê de ética em Pesquisa da UFMG e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP. O CEP e o CONEP são os órgãos responsáveis pela avaliação dos aspectos éticos de todas as pesquisas que envolvem seres humanos no Brasil, desde a proposta da pesquisa, sua execução e apresentação de resultados.

OBJETIVOS DO ESTUDO: Essa pesquisa tem como objetivo realizar a avaliação da função pulmonar, tomografia do tórax, ultrassonografia pulmonar e do quadríceps (músculo da coxa), força muscular, produção e persistência de anticorpos contra o novo coronavírus, avaliação da força muscular e da percepção da qualidade de vida para detectar consequências tardias da infecção grave pelo *coronavírus*. Além disto, testes rápidos para confirmação da doença pela pesquisa de anticorpos serão realizados.

PROCEDIMENTOS: Caso concorde em participar do estudo, durante a internação hospitalar você será submetido à punção venosa periférica com retirada de sete ml de sangue para análise sorológica com o objetivo de verificar a produção de anticorpos contra o *coronavírus*. Esta punção ocorrerá no primeiro dia da internação e aos 7, 14, 30 e 45 dias após a internação e 6, 12 e 18 meses após a internação, totalizando 8 punções. Para testes rápidos a quantidade de sangue é mínima, menos que uma gota e será utilizada da mesma amostra. Caso concorde, você realizará os testes de função pulmonar (espirometria, medida de volumes pulmonares, difusão de monóxido de carbono, medidas de resistência e condutância de via aérea e teste de caminhada de seis minutos), aos 45 dias após a alta hospitalar, e também 6, 12 e 18 meses após a alta. Nestas datas também fará avaliação clínica da qualidade de vida respondendo a um questionário específico, e realizará ultrassonografia pulmonar e do músculo da coxa. Realizará ainda tomografia do tórax 6, 12 e 18 meses e cintilografia pulmonar 45 dias e 6 meses após a alta hospitalar. Todos esses procedimentos terão o objetivo de verificar as consequências tardias do coronavírus no seu organismo, especialmente nos pulmões. Durante seu acompanhamento ambulatorial o sr. poderá ser convidado a realizar avaliação neurocognitiva através de teste de triagem por telefone e avaliação presencial através de uma sequência de testes que avaliam a memória, atenção e comunicação, com duração aproximada de 1h, em uma data específica para este fim. Os seus dados demográficos, clínicos e laboratoriais da internação, bem como os resultados da ultrassonografia pulmonar e da tomografia do tórax – realizados durante a internação – serão verificados no seu prontuário médico hospitalar. Todos os dados ficarão armazenados por cinco anos em uma plataforma eletrônica de dados que se chama RedCap.

CONFIDENCIABILIDADE: Todas as informações obtidas serão consideradas CONFIDENCIAIS e a sua identificação será mantida como informação sigilosa. Os relatórios e resultados deste estudo serão apresentados sem nenhuma forma de identificação individual. As imagens dos exames de tomografia e ultrassonografia poderão ser utilizadas na apresentação dos resultados, sem a sua identificação.

DESCONFORTOS, RISCOS E BENEFÍCIOS: Quando submetido à punção venosa, você poderá sentir o

desconforto da punção e sofrer sangramento que é mínimo e será manejado individualmente. Entretanto, o procedimento será realizado por uma equipe qualificada. O risco durante a realização dos testes de função pulmonar, incluindo força muscular, é o cansaço dispendido na realização dos mesmos, mas caso ocorra, será interrompida a avaliação e o Sr. (a). será avaliado por um médico que está envolvido nesta pesquisa. O Sr. (a) receberá uma informação detalhada antes da realização dos testes. Esses, apesar de muitos, serão realizados em um mesmo local e deverão ter duração de uma a duas horas. O Sr. (a). também pode sentir constrangimento em fornecer dados pessoais e responder ao questionário de qualidade de vida, mas nenhuma informação que permita a identificação será publicada. Os dados de identificação ficarão guardados em sigilo sob a responsabilidade da coordenadora da pesquisa. A tomografia computadorizada utiliza radiação ionizante (Raios X), a qual pode em grandes doses cumulativas trazer riscos para a saúde. Para minimizá-los, será utilizado protocolo de segurança padrão para exame de tórax com baixa dose de radiação, ou seja, no qual se reduz a radiação empregada ao mínimo necessário para se obter imagem diagnóstica. O exame de cintilografia perfusional é realizado através da injeção intravenosa um radiofármaco. Quando submetido à punção venosa, o paciente poderá sentir o desconforto da punção e sofrer sangramento que é mínimo e será manejado individualmente. Entretanto, o procedimento será realizado por uma equipe qualificada. Outro risco é o da exposição do paciente à radiação. Para minimizar esse risco incluídos no estudo pacientes que se apresentarem gestantes ou em amamentação. Apesar de raros, podem ocorrer manifestações de alergia, descritas como leve após a injeção do radiofármaco e esses serão tratados individualmente. Os riscos relacionados aos testes de memória, atenção e comunicação são mínimos e estão relacionados ao cansaço pela sua duração e à possibilidade de constrangimento em caso de dificuldade para realizá-los. Para minimizar estes riscos os testes serão realizados por um especialista treinado e capaz de conduzi-los no menor tempo possível e com atenção e sensibilidade para lidar com as dificuldades do participante.

A realização da ultrassonografia do pulmão e do quadríceps pode gerar algum desconforto decorrente da pressão do “*probe*” (sonda utilizada para obter as imagens), que será amenizado pela informação que receberá previamente do examinador. Será garantido o ressarcimento de todos as despesas decorrentes do seu deslocamento e alimentação e do seu acompanhante e com a participação na pesquisa. Será garantido ainda o direito à assistência imediata, integral e gratuita em caso de danos decorrentes da participação na pesquisa, e pelo tempo que for necessário. É direito do participante da pesquisa buscar indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Os benefícios serão o conhecimento do estado de saúde de pacientes como o Sr. (a). após a infecção, e a melhoria do atendimento aos pacientes que tiveram a forma grave da covid-19. A recusa em participar do projeto, entretanto, não trará prejuízo para o seu tratamento ou internação.

DÚVIDAS: Em caso de dúvida, o Sr. (a). poderá se comunicar com Prof^a Dr^a Carolina Coimbra Marinho, coordenadora deste projeto na Faculdade de Medicina da UFMG, na Avenida Alfredo Balena, nº 190, sala 246 – Santa Efigênia – Belo Horizonte/MG. Telefone: (31)3409-9746. E-mail: cmarinho@ufmg.br. Caso haja dúvidas éticas sobre a pesquisa poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP da UFMG pelo telefone: (31) 3409-4592 ou a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP SRTV 701, Via W 5 Norte, lote D – Edifício PO700, 3º andar – Asa Norte CEP: 70719-040, Brasília/DF, pelo telefone (61) 33155877 de segunda a sexta de 8 às 18h ou pelo email: conep@saude.gov.br.

Agradecendo a sua colaboração, solicitamos a declaração de seu consentimento livre e esclarecido para participação no projeto de pesquisa e autorização do uso das imagens de tomografia, através da assinatura deste documento, elaborado em duas vias e assinado pelo participante da pesquisa e pela pesquisadora responsável ou pessoa designada por ela.

CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO: Sei que a minha participação é totalmente voluntária e que poderei recusar ou abandonar o estudo sem qualquer prejuízo pessoal. Contarei com o apoio das instituições vinculadas independentemente de minha participação, no sentido de obter atendimento médico, orientação ou encaminhamento para qualquer atenção médica ou laboratorial. Todas as informações prestadas por mim serão sigilosas e utilizadas somente para esta pesquisa. A divulgação das informações será anônima e em conjunto com as respostas de um grupo de pessoas. Eu li este formulário e recebi as instruções necessárias.

USO DE IMAGENS: Autorizo o uso das imagens de tomografia de tórax, cintilografia pulmonar e ultrassonografia de pulmão e de quadríceps (músculo da coxa) que serão realizadas durante a

internação hospitalar e durante o meu acompanhamento ambulatorial com a finalidade de mostrar as alterações ocasionadas pelo acometimento do coronavírus nos pulmões. A presente autorização é concedida a título gratuito, abrangendo o uso de imagens acima mencionadas em todo território nacional e no exterior, em todas as suas modalidades e, em destaque, das seguintes formas: artigos científicos e apresentação em congressos e seminários. Por esta ser a expressão da minha vontade declaro que autorizo o uso acima descrito sem que nada haja a ser reclamado a título de direitos conexos a minha imagem ou a qualquer outro.

_____/_____/_____ Nome do participante	_____ Assinatura do participante	_____ Data
---	-------------------------------------	---------------

_____/_____/_____ Nome do pesquisador	_____ Assinatura do pesquisador	_____ Data
--	------------------------------------	---------------

Rubrica do participante

Rubrica do pesquisador

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - Av. Antônio Carlos nº 6627, CEP 31270-901, Unidade
Administrativa II, 2º andar, sala 2005, Belo Horizonte – MG. 34094592.

Apêndice B – Termo de consentimento livre e esclarecido do representante legal da pesquisa

TÍTULO DO ESTUDO: “COVID-19 e acometimento pulmonar: aspectos funcionais, tomográficos e perfil sorológico no acompanhamento de pacientes após a doença aguda pela infecção por SARS-CoV-2”.

Caro Responsável legal do paciente _____

Estamos convidando o seu familiar para participar da pesquisa “COVID-19 e acometimento pulmonar: aspectos funcionais, tomográficos e perfil sorológico no acompanhamento de pacientes após a doença aguda pela infecção por SARS-CoV-2”. Sabe-se que a covid-19 é uma doença respiratória altamente transmissível e pode apresentar formas graves com necessidade de internação em unidade de terapia intensiva e uso de ventilação mecânica artificial. Este projeto foi avaliado e sua execução foi aprovada pelo Comitê de ética em Pesquisa da UFMG e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP. O CEP e o CONEP são os órgãos responsáveis pela avaliação dos aspectos éticos de todas as pesquisas que envolvem seres humanos no Brasil, desde a proposta da pesquisa, sua execução e apresentação de resultados.

OBJETIVOS DO ESTUDO: Essa pesquisa tem como objetivo realizar a avaliação da função pulmonar, tomografia do tórax, ultrassonografia pulmonar e do quadríceps (músculo da coxa), força muscular, produção e persistência de anticorpos contra o novo coronavírus, e da percepção da qualidade de vida para detectar consequências tardias da infecção grave pelo coronavírus. Além disso, testes rápidos para confirmação da doença pela pesquisa de anticorpos serão realizados.

PROCEDIMENTOS: Caso concorde em participar do estudo, durante a internação hospitalar o seu familiar será submetido à punção venosa periférica com retirada de sete ml de sangue para análise sorológica com o objetivo de verificar a produção de anticorpos contra o *coronavirus*. Esta punção ocorrerá no primeiro dia da internação e aos 7, 14, 30 e 45 dias após a internação e 6, 12 e 18 meses após a internação, totalizando 8 punções. Para testes rápidos a quantidade de sangue é mínima, menos que uma gota e será utilizada da mesma amostra. Caso concorde, o seu familiar realizará os testes de função pulmonar (espirometria, medida de volumes pulmonares, difusão de monóxido de carbono, medidas de resistência e condutância de via aérea e teste de caminhada de seis minutos), aos 45 dias após a alta hospitalar, e também 6, 12 e 18 meses após a alta. Nestas datas também fará avaliação clínica da qualidade de vida respondendo a um questionário específico, e realizará ultrassonografia pulmonar e do músculo da coxa. Realizará ainda tomografia do tórax 6, 12 e 18 meses e cintilografia pulmonar 45 dias e 6 meses após a alta hospitalar. Todos esses procedimentos terão o objetivo de verificar as consequências tardias do coronavírus no organismo do seu familiar, especialmente nos pulmões. Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais da internação, bem como os resultados da ultrassonografia pulmonar e da tomografia do tórax – realizados durante a internação – serão verificados no prontuário médico hospitalar. Todos os dados ficarão armazenados por cinco anos em uma plataforma eletrônica de dados que se chama RedCap.

CONFIDENCIABILIDADE: Todas as informações obtidas serão consideradas CONFIDENCIAIS e a identificação do seu familiar será mantida como informação sigilosa. Os relatórios e resultados deste estudo serão apresentados sem nenhuma forma de identificação individual. As imagens dos exames de tomografia e ultrassonografia poderão ser utilizadas na apresentação dos resultados, sem a identificação do seu familiar.

DESCONFORTOS, RISCOS E BENEFÍCIOS: Quando submetido à punção venosa, o seu familiar poderá sentir o desconforto da punção e sofrer sangramento que é mínimo e será manejado individualmente pela compressão local de acordo com a intensidade do sangramento. Entretanto, o procedimento será realizado por uma equipe qualificada. O risco durante a realização dos testes de função pulmonar, incluindo força muscular, é o cansaço dispendido na realização dos mesmos, mas caso ocorra, será interrompida a avaliação e o seu familiar será avaliado por um médico que está envolvido nesta pesquisa. O seu familiar receberá uma informação detalhada antes da realização dos testes. Esses, apesar de muitos, serão realizados em um mesmo local e deverão ter duração de uma a duas horas. O seu familiar também pode sentir constrangimento em fornecer dados pessoais e responder ao questionário de qualidade de vida, mas nenhuma informação que permita a identificação será publicada. Os dados de identificação ficarão guardados em sigilo sob a responsabilidade da coordenadora da pesquisa. A tomografia computadorizada utiliza radiação ionizante (Raios X), a qual pode em grandes doses cumulativas trazer riscos para a saúde. Para minimizá-los, será utilizado protocolo de segurança padrão para exame de tórax com baixa dose de radiação, ou seja, no qual se reduz a radiação empregada ao mínimo necessário para se obter imagem diagnóstica. O exame de cintilografia perfusional é realizado através da injeção intravenosa um radiofármaco próprio para captação das imagens pelo equipamento de cintilografia. Quando submetido à punção venosa, o participante poderá sentir o desconforto da punção e sofrer sangramento que é mínimo e será manejado individualmente pela compressão local de acordo com a intensidade do sangramento. Entretanto, o procedimento será realizado

Rubrica do responsável legal

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - Av. Antônio Carlos nº 6627, CEP 31270-901, Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005, Belo Horizonte – MG. 34094592.

Rubrica do pesquisador

por uma equipe qualificada. Outro risco é o da exposição do paciente à radiação. Para minimizar esse risco os exames das participantes que se estiverem gestantes ou em amamentação serão realizados apenas após o término da gravidez e lactação. Apesar de raros, podem ocorrer manifestações de alergia, descritas como leve após a injeção do radiofarmaco e esses serão tratados individualmente. A realização da ultrassonografia do pulmão e do quadríceps pode gerar algum desconforto decorrente da pressão do "probe" (sonda utilizada para obter as imagens), que será amenizado pela informação que o seu familiar receberá previamente do examinador. Será garantido o ressarcimento de todas as despesas decorrentes do deslocamento e alimentação do seu familiar e acompanhante e com a participação na pesquisa. Será garantido ainda o direito à assistência imediata, integral e gratuita em caso de danos decorrentes da participação na pesquisa, e pelo tempo que for necessário. Os benefícios serão o conhecimento do estado de saúde de pacientes como o sr(a), após a infecção, e a melhoria do atendimento aos pacientes que tiveram a forma grave da covid-19. A recusa em participar do projeto, entretanto, não trará prejuízo para o seu tratamento ou internação.

DÚVIDAS: Em caso de dúvida, o seu familiar poderá se comunicar com Profª Drª Carolina Coimbra Marinho, coordenadora deste projeto na Faculdade de Medicina da UFMG, na Avenida Alfredo Balena, nº 190, sala 246 – Santa Efigênia – Belo Horizonte/MG. Telefone: (31)3409-9746. E-mail: cmarinho@ufmg.br. Caso haja dúvidas éticas sobre a pesquisa poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP da UFMG pelo telefone: (31) 3409-4592 ou a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP SRTV 701, Via W 5 Norte, lote D – Edifício PO 700, 3º andar – Asa Norte CEP: 70719-040, Brasília/DF, pelo telefone (61) 33155877 de segunda a sexta de 8 às 18h ou pelo email: conep@saude.gov.br.

Agradecendo a sua colaboração, solicitamos a declaração de seu consentimento livre e esclarecido para participação do seu familiar no projeto de pesquisa e autorização do uso das imagens de tomografia e ultrassonografia, através da assinatura deste documento, elaborado em duas vias e assinado pelo participante da pesquisa e pela pesquisadora responsável ou pessoa designada por ela.

CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO: Sei que a participação do meu familiar é totalmente voluntária e que ele poderá recusar ou abandonar o estudo sem qualquer prejuízo pessoal. Ele(a) contará com o apoio das instituições vinculadas independentemente de sua participação, no sentido de obter atendimento médico, orientação ou encaminhamento para qualquer atenção médica ou laboratorial. Todas as informações prestadas pelo meu familiar serão sigilosas e utilizadas somente para esta pesquisa. A divulgação das informações será anônima e em conjunto com as respostas de um grupo de pessoas. Eu li este formulário e recebi as instruções necessárias.

USO DE IMAGENS: Autorizo o uso das imagens de tomografia de tórax, cintilografia pulmonar e ultrassonografia de pulmão e de quadríceps (músculo da coxa) que serão realizadas durante a internação hospitalar e durante o acompanhamento ambulatorial do meu familiar com a finalidade de mostrar as alterações ocasionadas pelo acometimento do *coronavirus* nos pulmões. A presente autorização é concedida a título gratuito, abrangendo o uso das imagens acima mencionadas em todo território nacional e no exterior, em todas as suas modalidades e, em destaque, das seguintes formas: artigos científicos e apresentação em congressos e seminários. Por esta ser a expressão da minha vontade declaro que autorizo o uso acima descrito sem que nada haja a ser reclamado a título de direitos conexos à imagem do meu familiar ou a qualquer outro.

_____	_____	Data ____/____/____
Nome do responsável legal	Assinatura do responsável legal	

_____	_____	Data ____/____/____
Nome do pesquisador	Assinatura do pesquisador	

_____	_____
Rubrica do responsável legal	Rubrica do pesquisador
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - Av. Antônio Carlos nº 6627, CEP 31270-901, Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005, Belo Horizonte – MG. 34094592.	

Apêndice C: formulário de coleta de dados clínicos e laboratoriais – fase hospitalar
Confidential

COVID-19 HC-UFMG
 Page 1 of 16

Identificação, datas e dados pregressos

Record ID	
Nome	
Iniciais	
Data Nascimento	
Data inclusão estudo	
Data admissão HC	
Data alta HC	
Internação UTI	☐ Yes ☐ No
Data admissão UTI	
	(Se admitido em UTI durante follow-up)
Data alta UTI	
Confirmação de COVID-19	☐ Yes ☐ No
Exame confirmação COVID	☐ RT_PCR ☐ Teste rápido
SOFA à admissão (D1)	
APACHE II primeiras 24h CTI	
	(Primeiras 24h CTI)
SOFA D3	
	(Após 48h da admissão)
SOFA D5 (após 48 do último SOFA - D3)	
	(48 do último SOFA D3)
SAPS 3	
Presença de comorbidades	☐ Yes ☐ No
Hipertensão arterial sistêmica	☐ Yes ☐ No (Apenas se confirmada)
Diabetes mellitus	☐ Yes ☐ No (Apenas se confirmada ou diagnosticada na internação atual)
DPOC	☐ Yes ☐ No (Apenas se confirmado ou fortemente suspeito durante a internação atual (TC tórax+ tabagismo > 20 anos/maço)))

Confidential

Page 2 of 16

- Asma
- ☐ Yes
☐ No
(Apenas se confirmada na anamnese)
- Outras doenças cardiovasculares
- ☐ Yes
☐ No
(Inclui AVC, aneurisma grandes vasos, placas ateroscleróticas em grandes vasos)
- Insuficiência cardíaca
- ☐ Yes
☐ No
(Apenas se confirmada - com FER ou FEP)
- Neoplasia sólida em atividade
- ☐ Yes
☐ No
(Se confirmada e em tratamento ou acompanhamento pós-terapia)
- Neoplasia hematológica em atividade
- ☐ Yes
☐ No
(Apenas se em tratamento ou em acompanhamento pós-terapia)
- Transplantado órgão sólido
- ☐ Yes
☐ No
- Transplantado medula óssea
- ☐ Yes
☐ No
- Uso medicamento imunossupressor
- ☐ Yes
☐ No
- Uso medicamento hiper-expressa ECA2
- ☐ Yes
☐ No
(Inclui: IECA, BRA e ibuprofeno)
- Tipo medicamento hiper-expressa ECA2
- ☐ IECA
☐ BRA
☐ Ibuprofeno

Confidential

COVID-19 HC-UTMG
Page 3 of 16**Internação atual e evolução clínica**

Febre (TAX > 37,8)	☐ Yes ☐ No (Considerar até o momento de inclusão no estudo)
Dor de garganta	☐ Yes ☐ No (Considerar até o momento de inclusão no estudo)
Tosse	☐ Yes ☐ No (Considerar até o momento de inclusão no estudo)
Tipo tosse	☐ Seca ☐ Produtiva
Rinorreia	☐ Yes ☐ No (Considerar até o momento de inclusão no estudo)
Dispneia	☐ Yes ☐ No (Considerar até o momento de inclusão no estudo)
Diarreia	☐ Yes ☐ No (Considerar até o momento de inclusão no estudo)
Dor abdominal	☐ Yes ☐ No (Considerar até o momento de inclusão no estudo)
Recebeu ventilação mecânica invasiva	☐ Yes ☐ No
Dias VM invasiva	_____
Recebeu ventilação não invasiva	☐ Yes ☐ No
Momento VNI	☐ Antes VM invasiva ☐ Após VM invasiva ☐ Somente VNI, sem VM invasiva
Resposta à VNI	☐ Sucesso ☐ Falha
Recebeu high-flow nasal catheter	☐ Yes ☐ No
Resposta à HFNC	☐ Sucesso ☐ Falha
Radiografia de tórax à admissão em CTI	☐ Normal ☐ Infiltrado localizado ☐ Infiltrado difuso (Considerar exame mais recente em relação à inclusão no estudo)

Confidential

Page 4 of 16

Alterações RX tórax	☐ Normal ☐ < 50% infiltrado ☐ > 50% infiltrado
Realizou TC tórax	☐ Yes ☐ No
Alterações TC tórax	☐ normal ☐ vidro fosco localizado ☐ vidro fosco difuso ☐ Consolidação ☐ Derrame pleural
Alterações TC localização	☐ unilateral ☐ bilateral ☐ predominantemente central ☐ predominantemente periférico
SARA durante internação	☐ Yes ☐ No
Lesão renal aguda durante internação	☐ Yes ☐ No
KDIGO	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
Terapia de substituição renal durante a internação hospitalar	☐ Yes ☐ No
PEEP máxima	_____
Recebeu ventilação em prona	☐ Yes ☐ No
Óbito na UTI	☐ Yes ☐ No
Óbito no hospital	☐ Yes ☐ No
Recebeu vasopressores durante a internação	☐ Yes ☐ No (considerar toda a internação hospitalar)
Dias de uso de vasopressores	_____ (Podem ser dias não consecutivos)
Uso de inotrópico	☐ Yes ☐ No (Notadamente, dobutamina)
Antibióticos durante a internação	☐ Yes ☐ No (Inclui antibióticos prescritos para o quadro respiratório inicial)
Quais antibióticos durante a internação	☐ Ceftriaxone ☐ Amoxicilina-clavulanato ☐ Fluorquinolona ☐ Azitromicina ☐ Clarithromicina ☐ Outros

Confidential

Page 5 of 16

- Uso de hidroxicloroquina para covid ☐ Yes
☐ No
- Uso de oseltamivir durante a internação ☐ Yes
☐ No
- Incluído Solidarity ☐ Yes
☐ No
- Esquema tratamento Solidariy ☐ Nada
☐ Cloroquina
☐ Hidroxicloroquina
☐ Lopinarvir/ritonavir
☐ Lopinarvir/ritonavir + interferon
☐ Remdesivir
- Incluído no estudo de Função pulmonar pós SARS ☐ Yes
☐ No

*Confidential*COVID-19 IIC-UTMG
Page 6 of 16**Laboratório geral inclusão (D1)**

Leucócitos totais dia da inclusão	_____
Linfócitos dia da inclusão	_____
Plaquetas dia da inclusão	_____
Ptta dia da inclusão	_____
	(em segundos)
RNI dia da inclusão	_____
Dímero d dia da inclusão	_____
Ureia dia da inclusão	_____
Creatinina dia da inclusão	_____
ASAT dia da inclusão	_____
ALAT dia da inclusão	_____
Bilirrubinas totais dia da inclusão	_____
LDH	_____
Ferritina sérica	_____

Confidential

COVID-19 IIC-UTMG
Page 13 of 16**Apache II Severity Of Disease Classification System (with scoring)**

Temperature - rectal (degrees)

Celsius or Fahrenheit?

- ☐ Celsius
☐ Fahrenheit

Degrees Celsius

Temperature Score
Temperatures are in Degrees Celsius

- ☐ 0 if: 36-38.4
☐ 1 if: 34-35.9 or 38.5-38.9
☐ 2 if: 32-33.9
☐ 3 if: 30-31.9 or 39-40.9
☐ 4 if: < =29.9 or >=41

Mean Arterial Pressure - mm Hg

Mean Arterial Pressure Score

- ☐ 0 if: 70-109
☐ 2 if: 50-69 or 110-129
☐ 3 if: 130-159
☐ 4 if: < =49 or >=160

Heart Rate (ventricular response)

Heart Rate Score

- ☐ 0 if: 70-109
☐ 2 if: 55-69 or 110-139
☐ 3 if: 40-54 or 140-179
☐ 4 if: < =39 or >=180

Respiratory Rate (non-ventilated or ventilated)

Respiratory Rate Score

- ☐ 0 if: 12-24
☐ 1 if: 10-11 or 25-34
☐ 2 if: 6-9
☐ 3 if: 35-49
☐ 4 if: < =5 or >=50

Oxygenation: FIO2 level

- ☐ >=0.5
☐ < 0.5

FIO2 >=0.5 record A-aDO2 mm Hg

A-aDO2 Score

- ☐ 0 if: < 200
☐ 2 if: 200-349
☐ 3 if: 350-499
☐ 4 if: >=500

FIO2 < 0.5 record PaO2 (mm Hg)

PaO2 Score

- ☐ 0 if: >70
☐ 1 if: 61-70
☐ 3 if: 55-60
☐ 4 if: < 55

Arterial pH (preferred) or
Serum HCO3 (venous mEq/l)
(not preferred, but may use if no ABGs)

- ☐ Arterial pH
☐ Serum HCO3 (venous mEq/l)

Arterial pH

Confidential

Page 14 of 16

Arterial pH Score	☐ 0 if: 7.33-7.49 ☐ 1 if: 7.5-7.59 ☐ 2 if: 7.25-7.32 ☐ 3 if: 7.15-7.24 or 7.6-7.69 ☐ 4 if: < 7.15 or >=7.7
Serum HCO ₃ (venous mEq/l)	_____
Serum HCO ₃ Score	☐ 0 if: 22-31.9 ☐ 1 if: 32-40.9 ☐ 2 if: 18-21.9 ☐ 3 if: 15-17.9 or 41-51.9 ☐ 4 if: < 15 or >=52
Serum Sodium (mEq/l)	_____
Serum Sodium Score	☐ 0 if: 130-149 ☐ 1 if: 150-154 ☐ 2 if: 120-129 or 155-159 ☐ 3 if: 111-119 or 160-179 ☐ 4 if: < =110 or >=180
Serum Potassium (mEq/l)	_____
Serum Potassium Score	☐ 0 if: 3.5-5.4 ☐ 1 if: 3-3.4 or 5.5-5.9 ☐ 2 if: 2.5-2.9 ☐ 3 if: 6-6.9 ☐ 4 if: < 2.5 or >=7
Serum Creatinine (mg/dl)	_____
Serum Creatinine Score	☐ 0 if: 0.6-1.4 ☐ 2 if: < 0.6 or 1.5-1.9 ☐ 3 if: 2-3.4 ☐ 4 if: >=3.5 or in ARF < 0.6 or 1.5 - 1.9 ☐ 6 if: in ARF 2-3.4 ☐ 8 if: in ARF >=3.5
(Point score is doubled for acute renal failure)	
Hematocrit (%)	_____
Hematocrit Score	☐ 0 if: 30-45.9 ☐ 1 if: 46-49.9 ☐ 2 if: 20-29.9 or 50-59.9 ☐ 4 if: < 20 or >=60
White Blood Count (total/mm ³) (in 1000s)	_____
White Blood Count Score	☐ 0 if: 3-14.9 ☐ 1 if: 15-19.9 ☐ 2 if: 1-2.9 or 20-39.9 ☐ 4 if: < 1 or >=40
Glasgow Coma Score (GCS)	_____
Score = 15 minus actual GCS	

Confidential

Page 15 of 16

A. Total Acute Physiology Score
(sum of 12 above points)

B. Age points (years)

- ☐ 0 if <=44
☐ 2 if 45-54
☐ 3 if 55-64
☐ 5 if 65-74
☐ 6 if >=75

C. Chronic Health Points

- ☐ Yes
☐ No

Does the patient have a history of severe organ system insufficiency or is immunocompromised as defined below?

Definitions: organ insufficiency or immunocompromised state must have been evident prior to this hospital admission and conform to the following criteria:

Liver - biopsy proven cirrhosis and documented portal hypertension; episodes of past upper GI bleeding attributed to portal hypertension; or prior episodes of hepatic failure/encephalopathy/coma.

Cardiovascular - New York Heart Association Class IV.

Respiratory - Chronic restrictive, obstructive, or vascular disease resulting in severe exercise restriction (i.e., unable to climb stairs or perform household duties; or documented chronic hypoxia, hypercapnia, secondary polycythemia, severe pulmonary hypertension (>40 mmHg), or respirator dependency.

Renal - receiving chronic dialysis.

Immunocompromised - the patient has received therapy that suppresses resistance to infection (e.g., immunosuppression, chemotherapy, radiation, long term or recent high dose steroids, or has a disease that is sufficiently advanced to suppress resistance to infection, e.g., leukemia, lymphoma, AIDS).

Assign points as follows:

- ☐ 5 points - nonoperative or emergency postoperative patients
☐ 2 points - elective postoperative patients

Total APACHE II Score
(add together the points from A+B+C)

Confidential

Page 16 of 16

Interpretation of Score:

0 to 4 = ~4% death rate	20 to 24 = ~40% death rate
5 to 9 = ~8% death rate	25 to 29 = ~55% death rate
10 to 14 = ~15% death rate	30 to 34 = ~75% death rate
15 to 19 = ~25% death rate	Over 34 = ~85% death rate

Apêndice D: laudo radiológico para exames de tomografia computadorizada dos pacientes em recuperação de SRAG pelo COVID-19

NOME DO PACIENTE: _____
 DATA DO EXAME: ____/____/____

Descrever os achados com os termos da Fleischner Society 2017 e literaturarecente sobre a pneumonia viral.

1- Atenuação em vidro

fosco (*)2-

Consolidação

3- Padrão reticular

4- Padrão misto (vidro fosco, consolidação e reticular)5- Faveolamento

(*) O **vidro fosco** deverá ser subdividido:

1- Puro

2- Associado a espessamento interlobular liso

3- Espessamento intralobular - pavimentação em mosaico4- Sobreposto à distorção arquitetural

Quantificar os achados em cada pulmão, o qual será dividido em **três zonas**: superior (acima da carina), média e inferior (abaixo da veia pulmonar inferior), usando o seguinte escore de 0 a 4 (cinco níveis):

0- 0% (ausente)

1- < 25%

2- $\geq 25\% \leq 50\%$

3- $\geq 50\% \leq 75\%$

4- $\geq 75\%$ ou mais

<i>PULMÃO DIREITO</i>			
DATA:	SUPERIOR	MÉDIA	INFERIOR
0% (ausente)			
< 25%			
$\geq 25\% \leq 50\%$			
$\geq 50\% \leq 75\%$			
$\geq 75\%$ ou mais			

<i>PULMÃO ESQUERDO</i>			
DATA:	SUPERIOR	MÉDIA	INFERIOR
0% (ausente)			
< 25%			
$\geq 25\% \leq 50\%$			
$\geq 50\% \leq 75\%$			
$\geq 75\%$ ou mais			

ESCORE TOTAL: _____?

Apêndice E – Formulário para coleta de dados de cintilografia

1. QUALIDADE DA IMAGEM

A. Boa

A. Razoável

B. Ruim/não interpretável

. Se Razoável ou Ruim - Motivo:

1. Problema com a marcação do fármaco

2. Baixa dose (infiltração)

3. Movimentação

4. Imobilização de membros

A. Planar + Spect

B. Planar apenas

. Justificativa _____

0. SEGMENTOS ACOMETIDOS NO PULMÃO DIREITO

A. Segmento 1

. <25%

i. 25-50%

ii. 50-75%

iii. >75%

A. Segmento 2

i. <25%

ii. 25-50%

iii. 50-75%

iv. >75%

A. Segmento 3

i. <25%

ii. 25-50%

iii. 50-75%

iv. >75%

A. Segmento 4

i. <25%

ii. 25-50%

iii. 50-75%

iv. >75%

A. Segmento 5

- i. <25%
- ii. 25-50%
- iii. 50-75%
- v. >75%

A. Segmento 6

- i. <25%
- ii. 25-50%
- iii. 50-75%
- iv. >75%

A. Segmento 7

- i. <25%
- ii. 25-50%
- iii. 50-75%
- iv. >75%

A. Segmento 8

- i. <25%
- ii. 25-50%
- iii. 50-75%
- iv. >75%

A. Segmento 9

- i. <25%
- ii. 25-50%
- iii. 50-75%
- iv. >75%

A. Seg 10

- i. <25%
- ii. 25-50%
- iii. 50-75%
- iv. >75%

A. Alterações não segmentares _____

A. Alterações casadas com CTPA

- . Sim
- i. Não

0. SEGMENTOS ACOMETIDOS NO PULMÃO ESQUERDO

A. Segmento 1

- i. <25%
- ii. 25-50%
- iii. 50-75%
- iv. >75%

B. Segmento 2

- i. <25%

- ii.** 25-50%
- iii.** 50-75%
- iv.** >75%

C. Segmento 3

- i.** <25%
- ii.** 25-50%
- iii.** 50-75%
- iv.** >75%

D. Segmento 4

- i.** <25%
- ii.** 25-50%
- iii.** 50-75%
- iv.** >75%

E. Segmento 5

- i.** <25%
- ii.** 25-50%
- iii.** 50-75%
- iv.** >75%

E. Segmento 6

- i.** <25%
- ii.** 25-50%
- iii.** 50-75%
- iv.** >75%

F Segmento 7

- i.** <25%
- ii.** 25-50%
- iii.** 50-75%
- iv.** >75%

G Segmento 8

- i.** <25%
- ii.** 25-50%
- iii.** 50-75%
- iv.** >75%

A. Alterações não segmentares _____

A. Alterações casadas com CTPA

i. Sim

ii. Não

0. INTERVALO ENTRE P E CTPA:

i. <24

ii. 24 e 48h

iii. 48 e 72h

0. NÚMERO DE ALTERAÇÕES NÃO COINCIDENTES

i. 1 segmento

ii. ≥ 2 subsegmentos

iii. ≤ 1 subsegmento

iv. 1 pulmão totalmente não perfundido

v. Não segmentar

vi. Ausência de alterações não coincidentes

0. NÚMERO DE ALTERAÇÕES COINCIDENTES

i. "Stripe sign"

ii. Não "Stripe sign"

iii. Ausência de alterações coincidentes

0. NÚMERO DE ALTERAÇÕES NÃO COINCIDENTES REVERSO

i. "Stripe sign"

ii. Não "Stripe sign"

iii. Ausência de alterações reversas

0. QUANTIFICAÇÃO POR TERÇOS - PULMÃO DIREITO

A. Terço superior _____

A. Terço médio _____

B. Terço inferior _____

C. Total _____

0. QUANTIFICAÇÃO POR TERÇOS - PULMÃO ESQUERDO

A. Terço superior _____

B. Terço médio _____

C. Terço inferior _____

D. Total _____

0. DIAGNÓSTICO PROVÁVEL

- i. TEP
- ii. Tumor
- iii. Derrame
- iv. TEP maciça
- v. IC (congestão)
- vi. Vasculite
- vii. Alteração do parênquima

0. INTERPRETAÇÃO FINAL

- A.** Alta probabilidade de TEP
- B.** Indeterminada
- C.** Baixa probabilidade de TEP

Observações: _____

ANEXOS

Anexo A - Folha de aprovação do comitê de ética - parecer consubstanciado da CONEP sob o número CAAE: 30753020.1.1001.5149 – emenda 3

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA 								
PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP								
DADOS DA EMENDA Título da Pesquisa: COVID-19 e acometimento pulmonar: aspectos funcionais e tomográficos no acompanhamento de pacientes após a doença aguda pela infecção por SARS-CoV-2. Pesquisador: Carolina Coimbra Marinho Área Temática: A critério do CEP Versão: 10 CAAE: 30753020.1.1001.5149 Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS Patrocinador Principal: PRO REITORIA DE PESQUISA DADOS DO PARECER Número do Parecer: 4.384.030 Apresentação do Projeto: As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1646790_E3.pdf, de 31/10/2020) e/ou do Projeto Detalhado (Projeto_Pos_COVID_19_brochura_sem_destaque_10_10_2020.docx, de 11/10/2020). RESUMO A pandemia de COVID-19 impõe elevada demanda por internações hospitalares e de UTI em decorrência de insuficiência respiratória. Os pacientes apresentam alterações tomográficas importantes, em especial opacidades em vidro fosco e consolidações do parênquima pulmonar. Não se conhece a evolução dos pacientes graves que se recuperam do quadro agudo. Ainda não existe avaliação da função pulmonar, das alterações tomográficas residuais e da qualidade de vida a longo prazo dos pacientes sobreviventes da COVID-19. Este projeto pretende analisar os aspectos funcionais, tomográficos e a percepção da qualidade de vida de pacientes após a cura pela infecção por SARS-CoV-2 que evoluíram com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Trata-se de estudo multicêntrico envolvendo 6 hospitais de Minas Gerais. Serão incluídos pacientes maiores de 18 anos com SRAG. Será feita coleta de dados clínicos, laboratoriais e acompanhamento ambulatorial para avaliação clínica, das provas de função pulmonar, da TC do								
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td colspan="2">Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar</td> </tr> <tr> <td>Bairro: Asa Norte</td> <td>CEP: 70.719-040</td> </tr> <tr> <td>UF: DF</td> <td>Município: BRASÍLIA</td> </tr> <tr> <td>Telefone: (61)3315-5877</td> <td>E-mail: conep@saude.gov.br</td> </tr> </table>	Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar		Bairro: Asa Norte	CEP: 70.719-040	UF: DF	Município: BRASÍLIA	Telefone: (61)3315-5877	E-mail: conep@saude.gov.br
Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar								
Bairro: Asa Norte	CEP: 70.719-040							
UF: DF	Município: BRASÍLIA							
Telefone: (61)3315-5877	E-mail: conep@saude.gov.br							

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.384.030

tórax e da percepção da qualidade de vida relacionada à saúde através de questionário. Paralelamente, será realizado estudo experimental da realização de testes rápidos em eluato de sangue coletado em papel filtro em comparação com os testes em amostra de sangue recém coletado. O estudo pretende contribuir para o entendimento da COVID-19, em especial da evolução dos pacientes após a cura da doença aguda, detectando precocemente sequelas funcionais ou lesões pulmonares permanentes detectáveis pela tomografia e passíveis de intervenção terapêutica. Pretende-se ainda investigar método alternativo de coleta de amostra de sangue em papel filtro para diagnóstico sorológico, que possa ser aplicado em situações de desabastecimento de testes rápidos para investigação soropidemiológica em tempo real.

HIPÓTESE

1- A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) decorrente da infecção por SARS-CoV-2 está diretamente relacionada com alterações pulmonares funcionais, alterações residuais à TC de tórax e piora da percepção da qualidade de vida relacionada à saúde a longo prazo.

2- Testes rápidos sorológicos realizados em eluato de amostra de sangue coletado em papel filtro e armazenadas por longo tempo sustentam reatividade e apresenta resultados concordantes com testes realizados em amostras de sangue recém coletado por punção digital ou venopunção.

METODOLOGIA

Os pacientes adultos (>18 anos) com SRAG admitidos nos hospitais participantes entre 1º de maio de 2020 e 31 de outubro de 2020 serão convidados a participar do estudo. A inclusão ocorrerá após a alta do CTI para a enfermaria ou durante a internação na enfermaria para aqueles que não forem internados no CTI. A inclusão se dará mediante consentimento por escrito de cada participante. Os participantes terão seguimento longitudinal conforme o fluxograma. A avaliação clínica sequencial ocorrerá em até 45 dias e aos 6 meses após a alta hospitalar. O atendimento será realizado no ambulatório do Projeto de Extensão Atenção Integral após a Terapia Intensiva, ou no ambulatório da Residência de Clínica Médica. Os testes de função pulmonar serão realizados no Laboratório de Função Pulmonar e a tomografia será realizada no Serviço de Radiologia, ambos no HC/UFG/Ebserh. Serão adotadas estratégias de retenção de participantes previamente descritas para estudos de seguimento longitudinal (30). Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais serão obtidos em entrevista com o paciente ou familiar ou extraídos do prontuário médico durante a internação e serão registrados em formulário de coleta de dados. O diagnóstico molecular por RT-PCR da infecção por SARS-Cov-2 se dará segundo o protocolo nos Laboratórios Centrais de

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PQ 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.384.030

Saúde Pública (LACEN) (31) ou em laboratório contratado pelos hospitais participantes como parte do processo assistencial dos pacientes incluídos. Estes exames não fazem parte dos procedimentos específicos deste projeto de pesquisa. Para pesquisa de anticorpos será utilizado o teste rápido, método imunocromatográfico para detecção de anticorpos IgM e IgG. O dia do início dos sintomas será considerado dia zero e o teste será realizado a partir do 15º dia. Paralelamente, será realizado teste comparativo de dois métodos de coleta de amostra para o teste rápido, soro e papel filtro. O teste será realizado em uma amostra de 50 pacientes confirmados para COVID-19 com sorologia + ou RT-PCR +, e de 50 não confirmados, com sorologia - e RT-PCR - (total 100 pacientes). Para avaliação da reprodutibilidade das reações realizadas em eluato de sangue dessecado em papel de filtro no decorrer do tempo, os exames serão realizados no dia da coleta, e nos dias 15, e 90 após a coleta. Todas as amostras serão codificadas e o estudo será realizado de maneira cega. Aproximadamente 10% da amostra será coletada em duplicata para avaliação da concordância interna. Medida de volumes pulmonares absolutos, espirometria e difusão de monóxido de carbono: será utilizado o sistema Collins CPL (Ferraris Respiratory, Louisville, CO, EUA). Os critérios de aceitação e reprodutibilidade para os testes de função pulmonar seguirão as recomendações da American Thoracic Society (32, 33). Os valores encontrados serão relatados como valores absolutos e porcentagem em relação aos valores previstos para a população brasileira. A medida da difusão de monóxido de carbono (DCO) será realizada pelo método da respiração única. Serão utilizados os previstos sugeridos por Guimarães e cols. Teste de caminhada de seis minutos (TC6M): será realizado em um corredor de 30 metros utilizando um oxímetro portátil (Nonin Medical, INC. Plymouth, MN, USA), seguindo as recomendações da ATS. Para avaliação da força muscular, será utilizado o dinamômetro de preensão manual TKK 5401 GRIP-D® TAKEI – Scientific Instruments – Japan (capacidade de mensuração de 5 a 100 kg; resolução 0,05 kg; precisão $\pm 0,5\%$). As pressões respiratórias máximas serão avaliadas com um manovacuômetro analógico (Makii, Londrina, Brasil), de acordo com a técnica descrita por Black e Hyatt. A TCAR volumétrica será realizada com um tomógrafo computadorizado multidetector de 64 canal. a percepção da qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes será verificada ambulatorialmente conforme fluxograma acima. Será investigada através do questionário de percepção da qualidade de vida EQ5D.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes com 18 anos ou mais com critérios para SRAG: indivíduo hospitalizado com febre, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta e que apresente dispneia ou

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Protocolo: 4.384.030

saturação de O₂ menor que 95% ou desconforto respiratório. Os pacientes com SRAG serão alocados nos grupos conforme os seguintes critérios:

GRUPO 1 – (COVID-19 + / ventilação artificial invasiva (VAI) +): Pacientes submetidos à VAI e com o seguinte perfil para SARS-CoV-2: RT-PCR POSITIVO e/ou IgM POSITIVO e/ou IgG POSITIVO no pelo teste rápido.

GRUPO 2 – (COVID-19 + / VAI –): Pacientes NÃO submetidos à ventilação artificial invasiva e com o seguinte perfil para SARS-CoV-2: RT-PCR POSITIVO e/ou IgM POSITIVO e/ou IgG POSITIVO no pelo teste rápido.

GRUPO 3 – (COVID-19 – / VAI +): Pacientes submetidos à ventilação artificial invasiva e com o seguinte perfil para SARS-CoV-2: RT-PCR NEGATIVO e IgM NEGATIVO e IgG NEGATIVO pelo teste rápido.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes que não consentirem formalmente em participar do estudo.
- Pacientes com definição de Cuidados Paliativos.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO (S) PRIMÁRIO (S)

Avaliar a função pulmonar e alterações tomográficas tardias no acompanhamento a longo prazo de pacientes que apresentaram a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) na fase aguda da infecção por SARS-CoV-2.

OBJETIVO (S) SECUNDÁRIO (S)

- Avaliar a evolução tardia da função pulmonar através da espirometria, medida de volumes pulmonares absolutos, difusão pulmonar de monóxido de carbono e teste de caminhada de 6 minutos em pacientes que sobreviveram à SRAG por SARS-CoV-2 e que necessitaram de ventilação artificial invasiva. Os testes serão realizados em 45 dias e aos 6 meses após a alta hospitalar.
- Avaliar a evolução da força muscular de pacientes que sobreviveram à SRAG por SARS-CoV-2 e que necessitaram ventilação artificial invasiva. A avaliação será feita através da dinamometria de preensão e será realizada em 45 dias e aos 6 meses após a alta hospitalar.
- Descrever as alterações em TC de alta resolução do tórax 6 meses após a alta hospitalar em pacientes que sobreviveram à SRAG por SARS-CoV-2 e que necessitaram ventilação artificial invasiva.
- Comparar a evolução da função pulmonar em pacientes que sobreviveram à SRAG por SARS-

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PQ 700, 3º andar
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.719-040
 UF: DF Município: BRASILIA
 Telefone: (61)3315-5877 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.384.030

CoV-2 e que necessitaram ventilação artificial invasiva com aqueles que se recuperaram de SRAG por outras causas (SARS-Cov-2 negativo), mas que também foram submetidos a ventilação artificial invasiva. - Comparar a evolução das alterações em tomografia de tórax em pacientes que sobreviveram à SRAG por SARS-CoV-2 e que necessitaram ventilação artificial invasiva com aqueles que recuperaram de SRAG por outras causas (SARS-Cov-2 negativo), mas que também foram submetidos a ventilação artificial invasiva. - Comparar a evolução da função pulmonar em pacientes que sobreviveram à SRAG por SARS-CoV-2 que necessitaram ventilação artificial invasiva com aqueles que não necessitaram ventilação artificial invasiva. - Comparar a evolução das alterações em TC de tórax em pacientes que sobreviveram à SRAG por SARS-CoV-2 que necessitaram ventilação artificial invasiva com aqueles que não necessitaram ventilação artificial invasiva.

- Descrever a percepção da qualidade de vida relacionada à saúde de todos pacientes incluídos no estudo que se recuperaram após a SRAG.

- Comparar a sensibilidade e especificidade do teste rápido anti-SARS-CoV-2 utilizando eluato de sangue dessecado em papel-filtro, em relação ao mesmo teste realizado com soro.

- Comparar a reprodutibilidade do teste rápido utilizando eluato de sangue dessecado em papel-filtro de acordo com o tempo de acondicionamento do papel-filtro.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

Os riscos envolvidos na pesquisa consistem em constrangimento pelo compartilhamento de dados pessoais. Nenhuma informação que permita identificação do paciente será publicada. Os dados de identificação ficarão guardados em sigilo sob a responsabilidade da coordenadora da pesquisa. Serão utilizados unicamente para a identificação dos sujeitos durante a avaliação clínica e realização dos testes propostos no seguimento ambulatorial. A partir da coleta os dados serão codificados e analisados em conjunto. O risco de exposição pública do sujeito de pesquisa será minimizado pela publicação dos resultados exclusivamente em veículos científicos. Os resultados serão tomados públicos, sejam eles favoráveis ou não. Não haverá coleta de material nem qualquer outro procedimento adicional durante a internação hospitalar pelo fato de estar participando do estudo. Para as avaliações após a alta hospitalar, serão solicitados exames tais como teste de caminhada de 6 minutos, espirometria e tomografia do tórax, observando sempre a tolerância e condicionamento físico do sujeito. Para minimizar o desconforto dos testes, o paciente receberá todas as informações detalhadas sobre como serão realizados. Em relação à tomografia, a qual pode trazer risco à saúde pela exposição à radiação, o risco será minimizado com aplicação

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.384.030

da baixa dose de radiação. Durante e após o estudo, os pacientes permanecerão cadastrados no Hospital das Clínicas, com acompanhamento pelas especialidades conforme a necessidade de cada caso.

BENEFÍCIOS

Conhecimento da evolução do paciente recuperado da infecção por COVID-19 após a fase aguda e terapia intensiva, com a identificação de eventual comprometimento pulmonar ou outras consequências tardias relacionadas à síndrome pós terapia intensiva que tenham impacto na qualidade de vida no longo prazo. Através da avaliação sequencial da função pulmonar, da força muscular, da percepção da qualidade de vida aos 45 dias e 6 meses, e da tomografia pulmonar após 6 meses, o presente estudo pretende contribuir para o conhecimento das consequências a longo prazo da infecção por COVID-19. Conhecimento da evolução tardia dos pacientes que apresentaram a forma grave da infecção por SARS-CoV-2 na fase aguda, sob o aspecto de função pulmonar, força muscular e qualidade de vida, visando contribuir para a identificação de oportunidades de otimização do cuidado à saúde dos pacientes, e para a melhoria da segurança e da qualidade da assistência. Oferta de assistência clínica preparada para identificar potenciais demandas de saúde geradas pelo evento crítico e terapia intensiva. Identificação de método alternativo de coleta de amostra em papel para diagnóstico soroprevalência útil e eficaz na eventualidade de desabastecimento temporário de testes rápidos durante a epidemia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Emenda 03

Justificativa da emenda: Esta emenda se justifica porque o avanço do conhecimento a respeito da covid-19 detectou acometimento microvascular pulmonar e tromboembolismo frequentes na fase aguda da doença. A evolução dessas alterações após a fase aguda da doença ainda é desconhecida, mas a possibilidade de formação de trombos crônicos no pulmão é uma hipótese plausível diante dos fenômenos descritos. A viabilidade dessa emenda está garantida através do financiamento do projeto concedido pela Pró-Reitoria de Pesquisa da UFMG (Projeto 27849 UFMG/RTR/PRPq/COVID 19*Subprojeto 34).

Os documentos alterados na presente emenda foram:

1. PROJETO DETALHADO de 10/10/2020.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.719-040
 UF: DF Município: BRASILIA
 Telefone: (61)3315-5877 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.384.030

Razão principal para alteração: a) Introdução: o referencial teórico a respeito do acometimento circulatório pulmonar na COVID-19 foi acrescentado (pág. 7).

b) Resumo: o item "cintilografia pulmonar" (pág. 9).

c) Objetivo: o objetivo específico relacionado à realização da cintilografia foi incluído (pág. 10).

d) Fluxograma: a cintilografia pulmonar de perfusão foi incluída nos D45 e 6 meses (pág. 12).

e) Metodologia: a metodologia de realização da cintilografia foi incluída (item "m", pág. 17).

f) Riscos: os riscos relacionados à realização da cintilografia e os procedimentos para sua mitigação foram descritos (pág. 19).

2. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARTICIPANTE de 11/10/2020.

- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO RESPONSÁVEL LEGAL de 11/10/2020.

Razão principal para alteração:

a) Procedimentos: a cintilografia aos 45 dias e 6 meses foi acrescentada na descrição dos procedimentos (pág. 1, linha 22 no TCLE do Participante e pág. 1, linha 21 no TCLE do Responsável Legal).

b) Riscos: os riscos relacionados à realização da cintilografia e os procedimentos para sua mitigação foram descritos (pág. 1, linhas 41 a 46 no TCLE do Participante e pág. 1 linhas 41 à pág. 2 linha 2 do TCLE do Responsável Legal).

c) Uso de imagens: a cintilografia foi acrescentada (pág. 2 linha 25 no TCLE do Participante e linha 26 no TCLE do Responsável Legal).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Solicita-se que o pesquisador proceda uma revisão ortográfica de ambos os TCLE:

1. TCLE do responsável legal:

1.1. Linha 8, "injecção", "radiofarmaco".

1.2. linha 11 (página 2/2), "eceleberá".

2. TCLE do participante de pesquisa:

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.719-040
 UF: DF Município: BRASILIA
 Telefone: (61)3315-5877 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.384.030

2.1. Linha 7, "injeção", "radiofarmaco".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se de análise de respostas ao parecer pendente (emenda) nº 4.362.968 emitido pela Conep em 26/10/2020:

1. Quanto aos TCLE (documento: TCLE_Resp_legal_emenda_cintilografia, com e sem destaque.doc; TCLE_Participante_emenda_cintilografia, com e sem destaque.doc), na p. 2 de 2 lê-se: "O exame de cintilografia perfusional é realizado através da injeção intravenosa um radiofármaco. Quando submetido à punção venosa, o participante poderá sentir o desconforto da punção e sofrer sangramento que é mínimo e será manejado individualmente. Entretanto, o procedimento será realizado por uma equipe qualificada. Outro risco é o da exposição do paciente à radiação. Para minimizar esse risco incluídos no estudo pacientes que se apresentarem gestantes ou em amamentação."

1.1. Solicita-se explicar no TCLE o que será feito para minimizar o sangramento da punção, de modo que esclareça o/a participante da pesquisa o significado de "manejado individualmente".

RESPOSTA: A expressão "manejado individualmente" foi esclarecida nas linhas 32-33 e 45 da pág. 1 do TCLE do participante, e nas linhas 31-32 e 44 da pág. 1 no TCLE do responsável legal.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.2. Solicita-se revisar o trecho "através da injeção intravenosa um radiofármaco", pois a frase está incompleta.

RESPOSTA: A frase foi revista e completada na linha 43 da pág. 1 no TCLE do participante, e linha 42 da pág. 1 no TCLE do responsável legal.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.3. A frase "Outro risco é o da exposição do paciente à radiação. Para minimizar esse risco incluídos no estudo pacientes que se apresentarem gestantes ou em amamentação" parece incompreensível, pois se há risco de radiação para gestantes e mulheres amamentando como elas serão incluídas? Solicitam-se esclarecimentos e adequação.

RESPOSTA: Esclareço que os exames de tomografia e cintilografia das participantes gestantes ou lactantes que forem incluídas no estudo prospectivo pós-covid serão realizados após o término da gravidez e lactação. A frase foi corrigida nas linhas 46 da pág. 1 e 1 da pág. 2 no TCLE do

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.719-040
 UF: DF Município: BRASILIA
 Telefone: (61)3315-5877 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.584.030

participante, e nas linhas 1-2 da pág. 2 no TCLE do responsável legal.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, 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 da emenda proposta ao projeto de pesquisa.

Situação: Emenda aprovada.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_164679_0_E3.pdf	31/10/2020 19:10:07		Aceito
Outros	Carta_pendencia_emenda3.docx	31/10/2020 19:09:17	Carolina Coimbra Marinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Resp_legal_pendencia_emenda3_sem_destaque.doc	31/10/2020 19:08:23	Carolina Coimbra Marinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Resp_legal_pendencia_emenda3_destaque.doc	31/10/2020 19:08:05	Carolina Coimbra Marinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Participante_pendencia_emenda3_sem_destaque.doc	31/10/2020 19:06:37	Carolina Coimbra Marinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Participante_pendencia_emenda3_destaque.doc	31/10/2020 19:06:25	Carolina Coimbra Marinho	Aceito
Outros	Carta_emenda_11_10_2020.doc	11/10/2020 11:52:57	Carolina Coimbra Marinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Pos_COVID_19_brochura_sem_destaque_10_10_2020.docx	11/10/2020 11:51:06	Carolina Coimbra Marinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Pos_COVID_19_brochura_destaque_10_10_2020.docx	11/10/2020 11:50:28	Carolina Coimbra Marinho	Aceito
Declaração de Instituição e	cartaHEM.jpg	26/06/2020 13:55:17	Carolina Coimbra Marinho	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PQ 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.384.030

Infraestrutura	cartaHEM.jpg	26/06/2020 13:55:17	Carolina Coimbra Marinho	Aceito
Outros	Carta_emenda_24mai2020.pdf	24/05/2020 15:47:16	Carolina Coimbra Marinho	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Termo_Biorrepositorio_24mai2020.pdf	24/05/2020 15:46:28	Carolina Coimbra Marinho	Aceito
Outros	Coleta_Portugues.pdf	09/05/2020 19:20:17	Carolina Coimbra Marinho	Aceito
Outros	HOB_anuencia.pdf	09/05/2020 19:18:41	Carolina Coimbra Marinho	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	23/04/2020 17:33:56	ARNALDO SANTOS LEITE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	compromisso_pesquisador.pdf	09/04/2020 21:33:32	ARNALDO SANTOS LEITE	Aceito
Outros	HC_UFMG_anuencia.pdf	09/04/2020 20:09:39	ARNALDO SANTOS LEITE	Aceito
Outros	FHEMIG_anuencia.pdf	09/04/2020 19:48:53	ARNALDO SANTOS LEITE	Aceito
Outros	HRTN_Parecer.pdf	09/04/2020 19:48:25	ARNALDO SANTOS LEITE	Aceito
Outros	HPM_anuencia.pdf	09/04/2020 19:36:25	ARNALDO SANTOS LEITE	Aceito
Outros	HJK_anuencia.pdf	09/04/2020 19:35:45	ARNALDO SANTOS LEITE	Aceito
Outros	HMG_anuencia.pdf	09/04/2020 19:06:53	ARNALDO SANTOS LEITE	Aceito
Declaração de concordância	Ambulatorio_anuencia.pdf	09/04/2020 19:02:12	ARNALDO SANTOS LEITE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

BRASILIA, 06 de Novembro de 2020

Assinado por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador(a))

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.719-040
 UF: DF Município: BRASILIA
 Telefone: (61)3315-5877 E-mail: conep@saude.gov.br

Anexo B – Dimensões da qualidade de vida segundo EQ5D-3L

Confidential

Teste AITI
Page 1 of 1

Brazil Portuguese Eq5d3l Redcap Self Complete

Projeto ID _____

Abaixo de cada título, por favor clique NO quadrado que melhor descreve sua saúde HOJE.

Mobilidade

- ☐ Não tenho problemas em andar
☐ Tenho alguns problemas em andar
☐ Estou limitado/a a ficar na cama

Cuidados Pessoais

- ☐ Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais
☐ Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir
☐ Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho/a

Atividades Habituais (ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)

- ☐ Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
☐ Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
☐ Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais

Dor / Mal Estar

- ☐ Não tenho dores ou mal-estar
☐ Tenho dores ou mal-estar moderados
☐ Tenho dores ou mal-estar extremos

Ansiedade / Depressão

- ☐ Não estou ansioso/a ou deprimido/a
☐ Estou moderadamente ansioso/a ou deprimido/a
☐ Estou extremamente ansioso/a ou deprimido/a

© EuroQol Research Foundation. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Research Foundation

Nós gostaríamos de saber o **quão** boa ou ruim a sua saúde está HOJE.

Esta escala é numerada de 0 a 100.

100 significa a melhor saúde que você possa imaginar.

0 significa a pior saúde que você possa imaginar.
 Por favor clique na escala para indicar como a sua saúde está HOJE.

0 - A
 pior saúde que
 você possa
 imaginar

50

100 - A
 melhor saúde que
 você possa
 imaginar

=====

(Place a mark on the scale above)

© EuroQol Research Foundation. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Research Foundation

Anexo C – Comprovante de submissão do artigo 1 ao Jornal Brasileiro de Pneumologia

22/02/2025, 13:04

ScholarOne Manuscripts

 **Jornal Brasileiro de Pneumologia**
 Home

 Author

 Review

Submission Confirmation

 Print

Thank you for your submission

Submitted to

Jornal Brasileiro de Pneumologia

Manuscript ID

JBPNEU-2025-0075

Title

Evaluation of Lung Perfusion Defects on Scintigraphy in SARS-CoV2 Survivors

Authors

Andrade, Bruno
 Marinho, Carolina
 Leite, Arnaldo
 MANCUZO, ELIANE VIANA
 Sanches, Sandra
 Bastos, Andréa
 Rezende, Cláudia
 Marino, Viviane
 Augusto, Valéria Maria
 Correa, Ricardo

Date Submitted

22-Feb-2025

[Author Dashboard](#)

© Clarivate | © ScholarOne, Inc., 2025. All Rights Reserved.

ScholarOne Manuscripts and ScholarOne are registered trademarks of ScholarOne, Inc.

ScholarOne Manuscripts Patents #7,257,767 and #7,263,655.

[@Clarivate for Academia & Government](#) | [System Requirements](#) | [Privacy Statement](#) | [Terms of Use](#) | [Definições de cookies](#) | [Accessibility](#)