



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL de LONDRINA

---

RAFAELA RODRIGUES SAMPAIO NOGUEIRA

**FREQUÊNCIA DE TROMBOEMBOLISMO PULMONAR  
CRÔNICO E SUAS CARACTERÍSTICAS NOS PACIENTES  
COVID-LONGA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE  
LONDRINA**

---

Londrina  
2025

RAFAELA RODRIGUES SAMPAIO NOGUEIRA

**FREQUÊNCIA DE TROMBOEMBOLISMO PULMONAR  
CRÔNICO E SUAS CARACTERÍSTICAS NOS PACIENTES  
COVID-LONGA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE  
LONDRINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção de título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Fornazieri.

Coorientador: Prof. Dr. Alcindo Cerci Neto.

Londrina  
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Nogueira, Rafaela .

Frequência de tromboembolismo pulmonar crônico e suas características nos pacientes COVID-longa no Hospital Universitário de Londrina / Rafaela Nogueira. - Londrina, 2025.

45 f. : il.

Orientador: Marco Aurélio Fornazieri.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2025.

Inclui bibliografia.

1. Tromboembolismo pulmonar crônico - Tese. 2. Tromboembolismo pulmonar agudo - Tese. 3. COVID-19 - Tese. 4. COVID-longa - Tese. I. Fornazieri, Marco Aurélio . II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU 61

RAFAELA RODRIGUES SAMPAIO NOGUEIRA

**FREQUÊNCIA DE TROMBOEMBOLISMO PULMONAR  
CRÔNICO E SUAS CARACTERÍSTICAS NOS PACIENTES  
COVID-LONGA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE  
LONDRINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós  
Graduação em Ciências da Saúde do Centro de  
Ciências da Saúde da Universidade Estadual de  
Londrina.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Fornazieri  
Universidade Estadual de Londrina - UEL

---

Prof. Dr. Alexandre José Faria Carrilho  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

---

Prof. Dr. Marcos Ribeiro  
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 26 de Fevereiro de 2025.

“Não te mandei eu? Seja forte e corajoso!  
Não se apavore nem desanime, pois o Senhor,  
o seu Deus, estará por onde você andar.”

Josué 1:9-13

“E tudo que fizerdes, fazei-o de coração,  
como ao Senhor, e não aos homens.”

Colossenses 3:23

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, que sempre guiou meus passos e me sustentou diante das adversidades. Ele é o propósito de cada dia.

Ao Dr Marco Aurelio Fornazieri, meu orientador, que, sem me conhecer e com um projeto que fugia à sua linha de pesquisa, me concedeu um voto de confiança. Com técnica e paciência corrigiu e orientou tantas vezes. É um pesquisador e professor admirável, sou extremamente grata. Estendo o agradecimento a toda sua equipe (GEM), em especial a Ellen Garcia, por tantas correções e orientações, sempre com mesmo carinho e respeito.

Ao Dr Alcindo Cerci Neto, meu coorientador, à Dra Fátima Chibana e ao Dr Marcos Ribeiro, mestres que admiro profundamente. Eles que, em muitos momentos, acreditaram em mim, mais do que eu mesma, despertaram em mim o interesse pela pesquisa e pelo ensino, e seguem oferecendo suporte para que essa semente continue crescendo e frutificando.

À Banca Examinadora (qualificação e defesa), composta pela Dra Edna Reiche, Dr. Marcos Ribeiro e Dr. Alexandre Carrilho, agradeço pela disponibilidade, bem como pelas valiosas e criteriosas contribuições, que certamente o enriqueceram.

Ao meu marido, Rafael, minhas filhas, Manuela e Isabela. Obrigada por compreenderem a dedicação que esse projeto exigiu, por aceitarem as ausências e por enfrentarem, com paciência, os dias mais difíceis. Amo vocês imensamente, seguiremos vencendo juntos.

Aos meus pais, Pérsius e Sheila, sou o que sou, sem dúvida graças a vocês. Espero honrá-los em cada passo da minha trajetória. À minha irmã Bia e ao meu cunhado Luís, que, junto aos meus pais, foram uma rede de apoio essencial, permitindo que eu conciliasse as demandas do trabalho com as do mestrado. Como é bom ter vocês por perto. Deus foi maravilhoso comigo, amo vocês.

As minhas avós Fernanda e Salete e ao meu avô Nilton (in memorian), cuja ausência ainda é sentida profundamente. Sempre desejei novas conquistas para compartilhar com ele. Hoje, compartilho apenas em meu coração. Amo vocês.

Aos meus pastores, Sandra, Kelly e Pierre, que me ofereceram apoio espiritual e emocional ao longo desta jornada. Obrigada por se alegrarem comigo nos dias bons e por serem abrigo nos dias difíceis. Minha gratidão é imensa.

Aos muitos amigos, Ana Paula Junqueira, Jamile Riechi, Philipe Bellinati, Flávio Mai, Giselle Lages, obrigada por tantos momentos de conversas reconfortantes, capuccinos, orientações técnicas e por me lembrar que tudo teria um fim. Desiree Monteiro, Beatriz Diniz, que além dos momentos de apoio, também participaram da coleta de dados. Obrigada pela amizade de todos vocês.

Ao Caio Kasai, responsável pela análise estatística, realizou o trabalho com maestria. Você é brilhante, desejo um futuro de sucesso. Que venham muitos trabalhos juntos.

À Universidade Estadual de Londrina, Ambulatório de Especialidade Médicas do Hospital das Clínicas e seus funcionários e o Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, pelo ambiente de estímulo ao crescimento científico e profissional. Sou grata pela oportunidade de integrar este programa, que contribuiu de forma significativa para minha formação.

Por fim, a todos que, de forma direta ou indireta, contribuíram para que este projeto se tornasse realidade. Foi um dos maiores desafios que já enfrentei — e, ao iniciá-lo, não imaginei que seria tão difícil. Mas hoje posso dizer, com serenidade e gratidão: missão cumprida.

NOGUEIRA, Rafaela Rodrigues Sampaio. **Frequência de tromboembolismo pulmonar crônico e suas características nos pacientes COVID-longa no Hospital Universitário de Londrina.** 2025. 45 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2025.

## RESUMO

**Introdução:** O tromboembolismo pulmonar é a terceira causa de doença cardiovascular, mais comum, no mundo e sua fisiopatologia está relacionada a fatores da tríade de Virchow (estase, hipercoagulabilidade e lesão endotelial). Em dezembro de 2019 houve o reconhecimento de uma nova doença, *coronavirus disease-2019* ou doença pelo coronavírus-2019 (COVID-19), caracterizada por intensa atividade inflamatória e maior incidência de eventos tromboembólicos agudos. Diante desse cenário, levantou-se a hipótese de um aumento na ocorrência de eventos crônicos. **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo analisar a frequência de tromboembolismo pulmonar crônico e suas características nos pacientes COVID-longa do Hospital Universitário de Londrina. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo, com amostra consecutiva por conveniência, realizado a partir da revisão de prontuários. Foram incluídos 133 pacientes, com diagnóstico de tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo e COVID-19, submetidos a anticoagulação por pelo menos 3 meses. Um paciente foi excluído por ter diagnóstico prévio de hipertensão pulmonar. Os critérios de inclusão foram: pacientes com COVID-19 confirmado por RT-PCR ou sorologia e TEP diagnosticado por angiotomografia arterial de tórax. Os critérios de exclusão foram: antecedente de tromboembolismo pulmonar crônico (TEPC), hipertensão pulmonar, doença intersticial fibrosante, uso de oxigênio domiciliar e diagnóstico prévio de COVID-19. Dentre os pacientes incluídos, avaliou-se a presença de TEPC naqueles que mantiveram dispneia após o período de anticoagulação e/ou nos que apresentavam fatores de risco para TEPC no evento agudo (falha de enchimento central, ecocardiograma transtorácico sugestivo de hipertensão pulmonar na fase aguda). O diagnóstico de TEPC foi realizado por cintilografia pulmonar ou angiotomografia arterial de tórax, a partir dos quais foi calculada sua frequência na amostra. Além disso, foram analisados fatores de risco relacionados ao TEPC, como comorbidades, necessidade de oxigênio durante a internação, extensão do acometimento intersticial e gravidade da embolia, com base no índice PESI. **Resultados:** A frequência de TEPC por COVID-19 foi de 8,33%. Houve evidências de maior risco de tromboembolismo pulmonar crônico em pacientes com COVID-19 e neoplasia associada (27.27% vs 1.65%,  $p < 0.01$ ). Observou-se que os fatores de risco durante a fase aguda têm maior relevância na predição de TEPC do que a presença de sintomas após período de anticoagulação. **Conclusão:** A frequência de TEPC associada à COVID-19 foi superior à incidência observada em outras etiologias, não relacionadas a COVID-19, corroborando as expectativas iniciais. A presença de fatores de risco na fase aguda demonstrou maior relevância na predição de TEPC do que os sintomas, assim como a presença de neoplasias ativas. No entanto, estudos prospectivos são necessários para confirmar esses achados.

**Palavras-chave:** Tromboembolismo pulmonar crônico; Tromboembolismo pulmonar agudo; COVID-19; COVID-longa; Síndrome respiratória aguda grave.

NOGUEIRA, Rafaela Rodrigues Sampaio. **Frequency of chronic pulmonary thromboembolism and its characteristics in long-COVID patients in the University Hospital of Londrina.** 2025. 45 p. Dissertation (Master in Health Sciences) – Londrina State University, Londrina, 2025.

## ABSTRACT

**Introduction:** Pulmonary thromboembolism is the third most common cause of cardiovascular disease worldwide, and its pathophysiology is related to factors in Virchow's triad (stasis, hypercoagulability, and endothelial injury). In December 2019, a new disease, coronavirus disease-2019 (COVID-19), was recognized, characterized by intense inflammatory activity and an increased incidence of acute thromboembolic events. Given this context, the hypothesis of an increased occurrence of chronic events was raised. **Objective:** This study aimed to analyze the frequency of chronic pulmonary thromboembolism and its characteristics in long-COVID patients at the University Hospital of Londrina. **Methods:** This is a retrospective cohort study with a consecutive convenience sample, conducted through a medical record review. A total of 133 patients diagnosed with acute pulmonary thromboembolism (PTE) and COVID-19 who underwent anticoagulation for at least 3 months were included. One patient was excluded due to a prior diagnosis of pulmonary hypertension. Eligible patients had confirmed COVID-19 by RT-PCR or serology and PTE diagnosed by pulmonary arterial CT angiography. Exclusion criteria included a history of chronic thromboembolism (CTEP), pulmonary hypertension, fibrosing interstitial disease, prior use of home oxygen therapy, and previous COVID-19 diagnosis. Among the included patients, the presence of CTEP was assessed in those who experienced persistent dyspnea after the anticoagulation period and/or those who had risk factors for CTEP during the acute event (central filling defect, transthoracic echocardiogram suggestive of pulmonary hypertension in the acute phase). The diagnosis of CTEP was established through pulmonary scintigraphy or pulmonary arterial CT angiography, from which its frequency in the sample was calculated. Additionally, risk factors associated with CTEP were analyzed, including comorbidities, oxygen requirement during hospitalization, extent of interstitial involvement, and embolism severity based on the PESI index. **Results:** The frequency of COVID-19 associated CTEP was 8.33%. There was evidence of a higher risk of chronic pulmonary thromboembolism in patients with COVID-19 and associated neoplasia (27.27% vs. 1.65%,  $p < 0.01$ ). It was observed that risk factors for chronicity during the acute phase were more relevant in predicting CTEP than the presence of symptoms after the anticoagulation period. **Conclusion:** The frequency of CTEP associated with COVID-19 was higher than the incidence observed in other etiologies unrelated to COVID-19, corroborating the initial expectations. The presence of risk factors in the acute phase demonstrated greater relevance in predicting CTEP than symptoms, as well as the presence of active neoplasms. However, prospective studies are needed to confirm these findings.

**Key words:** Chronic pulmonary thromboembolism; Acute pulmonary thromboembolism; COVID-19; Long-COVID; Severe acute respiratory syndrome.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1 -</b>	Representação esquemática dos mecanismos de indução à hipercoagulabilidade e endotelite pelo SARS-CoV-2 .....	16
<b>Figura 2 -</b>	Fluxograma da seleção dos pacientes: não incluídos, incluídos e excluídos .....	23
<b>Figura 3 -</b>	Fluxograma da investigação de tromboembolismo pulmonar crônico.....	24
 <b>Artigo</b>		
<b>Figura 1 -</b>	Fluxograma da seleção dos pacientes: não incluídos, incluídos e excluídos .....	29
<b>Figura 2 -</b>	Fluxograma da investigação de tromboembolismo pulmonar crônico.....	30
<b>Figura 3 -</b>	Fluxograma dos exames diagnósticos para TEPC e os resultados confirmados .....	31

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Escala de dispneia modificada do <i>Medical Research Council</i> (mMRC).....	24
--	----

### Artigo

<b>Tabela 1</b> - Análise comparativa das características clínicas e sociodemográficas dos pacientes que evoluíram com ou sem TEPC.....	32
<b>Tabela 2</b> - Análise da necessidade de oxigênio suplementar e da extensão do acometimento intersticial entre pacientes que evoluíram com ou sem TEPC .....	32
<b>Tabela 3</b> - Características clínicas por fator de risco para TEPC na fase aguda e presença de sintomas de dispneia após período de anticoagulação .....	33
<b>Tabela 4</b> - Análise univariada de possíveis fatores de risco relacionados ao TEPC nos pacientes do HU de Londrina.....	34
<b>Tabela 5</b> - Análise multivariada de fatores de risco relacionados ao TEP Crônico nos pacientes do HU de Londrina .....	34

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE2	enzima conversora de angiotensina 2
AD	átrio direito
Ang II	angiotensina 2
CE	célula endotelial
CEP	comitê de ética em pesquisa
CF	classe funcional
CID-10	décima revisão da classificação internacional de doenças e problemas relacionados à saúde
COVID-19	coronavírus disease 2019
DP	desvio padrão
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
ECOTT	ecocardiograma transtorácico
EP	embolia pulmonar
ERO	espécies reativas de oxigênio
ESC	European Society of Cardiology
H1N1	vírus influenza A subtipo H1N1
HPTEC	hipertensão pulmonar por tromboembolismo pulmonar crônico
HU	hospital universitário
IC	intervalo de confiança
IgG	imunoglobulina G
IL-1 $\beta$	interleucina 1 beta
IL-2	interleucina 2
IL-6	interleucina 6
IL-7	interleucina 7

IL-8	interleucina 8
IL-10	interleucina 10
IL-17	interleucina 17
MCP-1	proteína quimioatraente de monócito tipo 1
mMRC	<i>modified Medical Research Council</i> (escala de dispneia)
NETS	armadilhas extracelulares de neutrófilos
ON	óxido nítrico
OR	odds ratio
PAI-1	inibidor do ativador de plasminogênio-1
PSAP	pressão sistólica da artéria pulmonar
RT-PCR	reação de transcriptase combinada com reação em cadeia da polimerase
SARS-CoV-2	vírus da síndrome respiratória aguda grave do tipo 2
SRAA	sistema renina-angiotensina-aldosterona
SRAG	síndrome respiratória aguda grave
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
TEP	tromboembolismo pulmonar
TEPC	tromboembolismo pulmonar crônico
TEV	tromboembolismo venoso
TF	fator tecidual
TNF-alfa	fator de necrose tumoral-alfa
UTI	unidade de terapia intensiva
VD	ventrículo direito
vWF	fator de Von Willebrand
V/Q	ventilação / perfusão

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	13
2	REVISÃO DA LITERATURA .....	15
3	JUSTIFICATIVA.....	20
4	OBJETIVOS .....	21
5	MATERIAL E MÉTODOS .....	22
6	ARTIGO .....	26
7	CONCLUSÃO .....	40
8	REFERÊNCIAS.....	41
9	ANEXOS .....	44

## 1. INTRODUÇÃO

A COVID-19 (*coronavirus disease-2019*) é uma doença viral multissistêmica, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2. Apresenta elevada atividade inflamatória, com hiperativação do sistema imunológico. Essa hiperativação resulta em liberação de citocinas inflamatórias (“tempestade de citocinas”)<sup>1</sup>, que ativam células endoteliais vasculares, causando lesão endotelial, predispondo alterações intravasculares (coagulopatia) e extravasculares (endotelite e disfunção endotelial), resultando em eventos tromboembólicos (micro e macrovascular), endotelite e vasoconstrição pulmonar hipóxica<sup>1</sup>.

O tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo, tem se apresentado como uma complicação frequente e relevante nos pacientes com COVID-19. A incidência de TEP em pacientes com COVID-19 é de 0,9 a 3,4% em pacientes hospitalizados sem necessidade de unidade de terapia intensiva (UTI) e de 8 a 59% em paciente em UTI<sup>2,3,4,5,6</sup>.

O tromboembolismo pulmonar crônico (TEPC) é considerado uma complicação de longo prazo após um TEP agudo, caracterizando-se pela persistência de falha de enchimento em ramos da artéria pulmonar devido ao remodelamento fibrótico, podendo ou não estar associada à hipertensão pulmonar por tromboembolismo pulmonar crônico (HPTEC)<sup>7,8,9</sup>.

Estudos que avaliam a incidência ou prevalência de TEPC sem hipertensão pulmonar (HP) são raros, com a maioria das pesquisas focadas na HPTEC. A incidência de HPTEC em casos não relacionados a COVID-19 é reportada entre 0,1% e 9,1% nos primeiros 2 anos após um evento agudo de embolia pulmonar<sup>8</sup>. Um único estudo reportou uma incidência de TEPC sem HP de 5,75% dois anos após a EP, de etiologia não relacionada à COVID-19, evidenciando que sua ocorrência pode ser tão frequente quando a da HPTEC<sup>10</sup>.

A síndrome da COVID-longa é caracterizada pela persistência de sintomas dos diversos sistemas do corpo após três meses da infecção aguda. Sua prevalência é estimada entre 10 e 20%, representando um impacto significativo na saúde pública e qualidade de vida dos pacientes afetados. Os sintomas podem incluir fadiga persistente, sintomas respiratórios, cardiovasculares e/ou neurológicos, que variam de leve a incapacitante<sup>11,12</sup>.

A COVID-longa é uma síndrome multifatorial e complexa, frequentemente associada a um estado pró-trombótico. Entre suas manifestações respiratórias, destaca-se a dispneia, que pode estar relacionada a condições tromboembólicas crônicas, como o TEPC e a HPTEC. Um achado relevante na COVID-longa é a elevação sustentada do dímero-D, por mecanismos ainda não completamente compreendidos, persistindo por meses após a infecção aguda, reforçando a associação entre COVID-longa, TEPC e HPTEC. Essas condições exigem acompanhamento, pois estão associadas a um aumento significativo da mortalidade<sup>13,14,15</sup>.

Sabendo que, previamente a pandemia, o TEP agudo não relacionado a COVID-19 já apresentava uma tendência crescente no Brasil, com um aumento das taxas de hospitalização

de 2,57 para 4,44 por 100.000 habitantes entre 2008 e 2019, e considerando que a COVID-19 elevou a incidência de eventos tromboembólicos, é esperado um crescimento adicional nos casos de TEP agudo secundário a infecção viral, estimando-se assim, um aumento no número de pacientes suscetíveis a complicações crônicas, como COVID-longa, TEPC e HPTEC<sup>16</sup>.

Portanto, a COVID-longa representa um desafio significativo para o sistema de saúde, tanto em termos de diagnóstico quanto de manejo. Dado seu impacto, compreender a frequência e fatores de risco associados ao TEPC e à HPTEC em pacientes COVID-longa é fundamental para desenvolver estratégias de tratamento e acompanhamento mais eficazes e individualizados.

Neste contexto, um estudo retrospectivo foi conduzido, avaliando 487 prontuários de pacientes com COVID-19 e TEP. Desses, 133 pacientes foram incluídos para análise, com foco no diagnóstico de TEPC e nas características associadas a essa condição. Os resultados deste estudo podem fornecer informações valiosas para a prática clínica e para a formulação de políticas de saúde direcionadas ao manejo da COVID-longa e suas complicações tromboembólicas.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Desde o primeiro reconhecimento da COVID-19 em Wuhan, uma cidade de mais de 11 milhões de habitantes na China central, em dezembro de 2019, a doença se espalhou globalmente. Um mês depois, pesquisadores chineses identificaram o novo coronavírus SARS-CoV-2 como o agente causador<sup>17</sup>. A COVID-19 foi declarada uma emergência mundial, levando a uma pandemia de proporções sem precedentes que, até 12 de janeiro de 2025 de acordo com os dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), houve um total de 777.315.739 casos positivos da doença e 7.083.869 óbitos<sup>18</sup>.

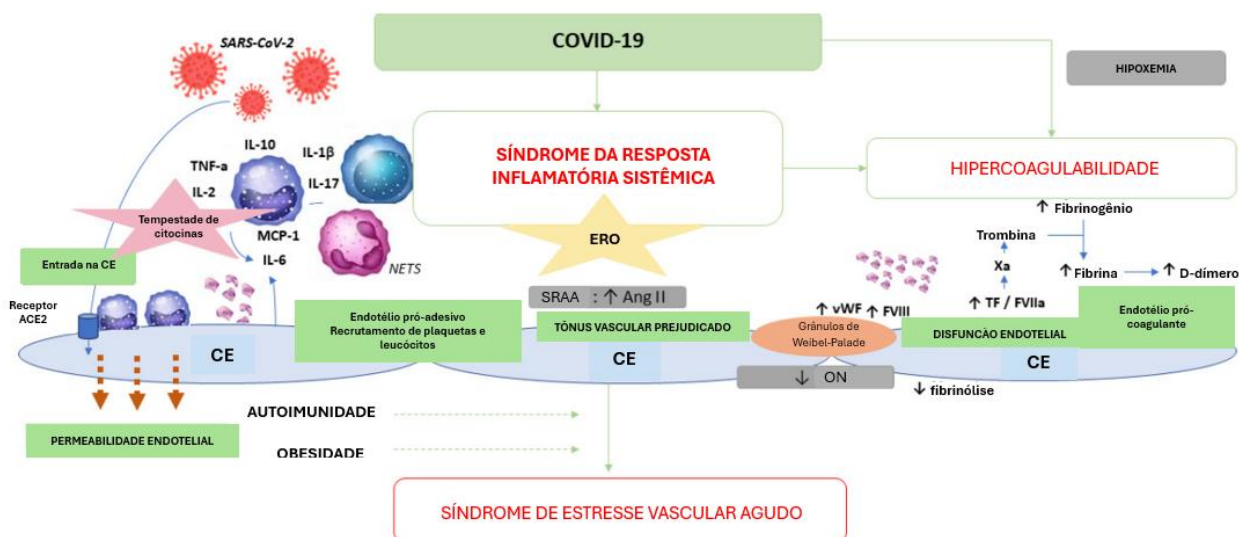
O SARS-CoV-2 entra nas células humanas ao se ligar ao receptor de superfície ACE2 (enzima conversora de angiotensina 2) (Figura 1). Estes receptores estão localizados na superfície dos pneumócitos tipo I e tipo II, macrófagos, nos periócitos perivasculares (ou células murais, essenciais para a integridade dos vasos, angiogênese e remodelamento vascular), células endoteliais arteriais e venosas e células musculares lisas arteriais<sup>1</sup>. Dessa forma, o vírus tem a capacidade de afetar diversos órgãos e causar uma ampla gama de complicações<sup>1</sup>.

No pulmão, a infecção pode evoluir com lesão pulmonar aguda ou síndrome respiratória aguda grave (SRAG), causando danos intersticiais e vasculares. A gravidade desses danos está diretamente relacionada com a hiperativação do sistema imunológico e liberação de citocinas pró inflamatórias, conhecida por “tempestade de citocinas”, caracterizada por concentrações plasmáticas elevadas de interleucinas (IL) como IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10 e IL-17), interferons, proteína quimioatraente de monócitos 1 (MCP-1) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa) (Figura1)<sup>1</sup>.

As citocinas podem ativar células endoteliais vasculares e causar lesão endotelial, levando a propriedades pró-trombóticas, predispondo alterações intravasculares (coagulopatia) e extravasculares (endotelite e disfunção endotelial), resultando em eventos tromboembólicos, trombose micro e macrovascular, endotelite e vasoconstrição pulmonar hipóxica (Figura1)<sup>1</sup>.

A angiotensina II induz a expressão do fator tecidual e do inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1) nas células endoteliais via receptor de angiotensina-1, contribuindo para um estado hipercoagulável.<sup>1,19</sup> A hipoxemia também pode induzir um estado hipercoagulável, aumentando a viscosidade do sangue, através de uma via de sinalização dependente do fator de transcrição induzido por hipoxia<sup>20</sup>.

**Figura 1.** Representação esquemática dos mecanismos de indução à hipercoagulabilidade e endotelite pelo SARS-CoV-2



CE: célula endotelial; Ang II: angiotensina 2; TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral alfa; ERO: espécies reativas de oxigênio; IL-2: interleucina 2; IL-10: interleucina 10; IL-1 $\beta$ : interleucina 1 beta; IL-17: interleucina 17; MCP- 1:proteína quimiotática de monócito -1; IL-6 interleucina 6; NETS: armadilhas extracelulares de neutrófilos; ON: óxido nítrico; receptor ACE2: receptor da enzima conversora de angiotensina 2; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TF: fator tecidual; vWF: fator de Von Willebrand.

**Fonte: adaptado de Riou, 2024 <sup>1</sup>.**

Caracteriza-se como Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) as síndromes gripais que apresentem dispneia, desconforto respiratório, pressão persistente no tórax, saturação de O<sub>2</sub> menor que 95% em ar ambiente ou cianose. Dentre os pacientes com COVID-19, 15% evoluem com SRAG, desencadeada pela tempestade inflamatória, que pode levar à insuficiência respiratória e complicações multisistêmicas<sup>21,22</sup>. Estudos de autópsia comparativas entre pacientes com SRAG causada por COVID-19 e H1N1, mostraram fatores inflamatórios significativos, com dano alveolar difuso em ambos os casos; no entanto, a COVID-19 também apresenta microangiopatia e microtrombos nos capilares alveolares<sup>23</sup>. Comparando com outras causas de SRAG, as complicações tromboembólicas são até nove vezes mais prevalente nos pacientes COVID-19; porém, ainda depende de estudos com maior número de pacientes para confirmação de tais achados e significância clínica<sup>2</sup>.

Diante da fisiopatologia da SRAG causadas pela COVID-19, o tromboembolismo pulmonar agudo (TEP), tem se apresentado como uma complicação importante e frequente.

A incidência de TEP agudo em pacientes com COVID-19 é de 0,9 a 3,4% em pacientes hospitalizados sem necessidade de UTI e de 8 a 59% em paciente em UTI<sup>2,3,4,5,6</sup>.

Além das complicações agudas, temos o desafio de identificar e manejar as complicações crônicas da COVID-19, que compõem a síndrome COVID-longa. Essa síndrome é caracterizada por sintomas persistentes que se desenvolvem após a infecção aguda por SARS-CoV-2, geralmente definidos como presentes por pelo menos três meses após o início da infecção, sem explicação alternativa<sup>11,12</sup>. Trata-se de uma condição multifacetada, com manifestações clínicas que afetam múltiplos sistemas orgânicos: respiratório, cardiovascular, dermatológico, otorrinolaringológico, psiquiátrico e/ou neurológico<sup>11,12</sup>.

Em relação aos sintomas apresenta dispneia, fadiga persistente, anosmia, ageusia, disfunções cognitivas (“*brain fog*”), distúrbios do sono, dor musculoesquelética, alterações autonômicas, distímia, depressão, ansiedade, cefaléia, dentre outros<sup>11,12</sup>. Do ponto de vista funcional, há evidências de redução da capacidade física e aeróbica, mesmo na presença de função pulmonar de repouso preservada, com diminuição consistente nas distâncias do teste de caminhada de 6 minutos e do VO<sub>2</sub> pico, além de redução da capacidade de difusão pulmonar (DLCO) em subgrupos<sup>24</sup>.

A prevalência de COVID-longa é variável, refletindo diferenças metodológicas e critérios diagnósticos das populações estudadas, sendo estimada entre 10% a 20%<sup>11,12</sup>. Sua fisiopatologia é complexa e multifatorial, envolvendo mecanismos como persistência viral, disfunção imunológica, inflamação crônica, disfunção mitocondrial, alterações endoteliais, coagulopatia, disbiose do microbioma e possível reativação viral latente<sup>25</sup>.

Estudos demonstram que não há uma relação direta e exclusiva entre a gravidade da COVID-19 aguda e o desenvolvimento da síndrome COVID-longa, indicando que mesmo casos leves ou assintomáticos podem evoluir com sintomas persistentes<sup>26,27</sup>.

Dentre as etiologias da dispneia na síndrome COVID-longa temos o TEPC e HPTEC como diagnósticos diferenciais a serem investigados<sup>11,12</sup>.

O tromboembolismo pulmonar crônico é considerado uma complicação de longo prazo após um TEP agudo, caracterizando-se pela persistência de falha de enchimento em algum ramo da artéria pulmonar devido ao remodelamento fibrótico, podendo ou não estar associada à HPTEC. A persistência de falha de enchimento, também chamada de defeito de perfusão é diagnosticada através da cintilografia de ventilação/perfusão (V/Q), método considerado padrão ouro (96 a 97% de sensibilidade e 90 a 95% de especificidade)<sup>2</sup>, ou na angiotomografia computadorizada arterial de tórax, capaz de detectar sinais de coágulos crônicos, organizados e fibróticos, manifestados como estenoses e oclusões totais crônicas<sup>7</sup>.

A investigação de TEPC/HPTEC deve ocorrer após um período mínimo de 3 meses de anticoagulação terapêutica<sup>7</sup>, nos pacientes que após esse período mantiveram sintomas respiratórios (dispneia e limitações funcionais), ou seja, classe funcional 1-4 pela mMRC

(modified Medical Research Council)<sup>28</sup>, ou pacientes com fatores de risco para cronificação no evento agudo independente da presença de sintomas, sendo considerados fatores de risco: evento prévio de tromboembolismo venoso (TEV), obstrução dos ramos centrais da artéria pulmonar, ecocardiograma transtorácico com sinais de hipertensão pulmonar (HP) e/ou disfunção de ventrículo direito (VD), além de condições clínicas como doenças inflamatórias intestinais, trombocitopenia essencial, policitemia vera, esplenectomia, síndrome do anticorpo antifosfolípide, reposição hormonal tireoidiana em altas doses e malignidades<sup>7,8,9</sup>.

A fisiopatologia do TEPC e da HPTEC não é completamente conhecida, mas é amplamente aceito que o aumento da resistência vascular pulmonar é provocado tanto pela obstrução dos vasos arteriais pulmonares por trombos ou êmbolos, quanto pelo subsequente remodelamento vascular<sup>7,8,9</sup>. Naqueles pacientes sem hipertensão pulmonar em repouso, a dispneia pode ser causada pela hipertensão pulmonar ao exercício e/ou o aumento da ventilação do espaço morto<sup>7</sup>.

Estudos que avaliam a incidência ou prevalência de TEPC sem HP são raros, com a maioria das pesquisas focadas na HPTEC. A incidência de HPTEC em casos não relacionados a COVID-19 é reportada entre 0,1% e 9,1% nos primeiros 2 anos após um evento agudo de embolia pulmonar<sup>8</sup>. Um único estudo reportou uma incidência de TEPC sem HP de 5,75% dois anos após a EP, de etiologia não COVID-19, o que evidencia ser tão frequente quando HPTEC<sup>10</sup>. Nos casos de COVID-19, foram publicados em 2024 dois estudos, um prospectivo, com pacientes que passaram por atendimento hospitalar, apresentou incidência de TEPC de 18% e de HPTEC 0,75%<sup>29</sup> e outro retrospectivo, que avaliou apenas pacientes ambulatoriais, com incidência TEPC de 9,9%<sup>30</sup>.

De acordo com Gomes, *et al*, no período de 2008-2019, foram registrados 81.152 casos de embolia pulmonar no Brasil, e uma taxa de hospitalização de 3,38/ 100.000 habitantes, sendo a região Sul do Brasil a que teve maior taxa de hospitalização 5,7/100.000 habitantes. Observou-se uma tendência crescente na taxa de hospitalização por TEP agudo que passou de 2,57 em 2008 para 4,44 por 100.000 habitantes em 2019 ( $p < 0,001$ ). Esse aumento foi acompanhado por uma elevação nos custos totais e médios de hospitalização, enquanto a taxa de mortalidade intra-hospitalar apresentou uma redução de 21,21% em 2008 para 17,11% em 2019 ( $p < 0,01$ ). Esses dados indicam que, mesmo antes da pandemia de COVID-19, já se observava um crescimento nos diagnósticos e internações por TEP agudo, que associado a redução da mortalidade, projeta-se um aumento no número de pacientes suscetíveis a complicações crônicas, como TEPC e HPTEC<sup>16</sup>.

A detecção precoce do TEPC e HPTEC é essencial para a modificação do curso clínico da doença. Estudo recente demonstrou um avanço expressivo nas taxas de sobrevivência de pacientes portadores de HPTEC nas últimas décadas, com aumento de 68% para 93% atribuível à introdução de novas abordagens terapêuticas, principalmente as invasivas<sup>31</sup>. No

entanto, tal resultado é melhor alcançados quando o diagnóstico é realizado em estágios iniciais, permitindo intervenções precoces e prevenindo complicações, como o desenvolvimento de disfunção ventricular direita.

### 3. JUSTIFICATIVA

O reconhecimento da frequência de TEPC e suas características nos pacientes COVID-longa é de extrema importância, uma vez que temos poucos estudos confirmando tais resultados. Os valores de incidência, prevalência ou frequência de TEPC sem HP são pouco documentados nos pacientes sem ou com COVID-19 e a identificação destes pacientes é crucial para o manejo eficaz da doença, reduzindo subdiagnósticos, prevenindo complicações e melhorando o prognóstico.

Quando diagnosticados de forma precoce, esses pacientes podem ser acompanhados adequadamente e receber intervenções terapêuticas mais eficazes, reduzindo morbimortalidade<sup>32</sup>.

Diagnósticos tardios, por outro lado, estão associados a um prognóstico mais desfavorável, com taxas mais altas de mortalidade e pior qualidade de vida, além de poder tornar os pacientes inelegíveis para tratamentos curativos. Assim, o acompanhamento contínuo e a detecção precoce do TEPC em pacientes com COVID-longa são fundamentais para minimizar os efeitos adversos da doença, garantindo melhor desfecho clínico<sup>31</sup>.

Conhecer as características que aumentem o risco de TEPC, nos permite buscar uma padronização da abordagem destes pacientes até o diagnóstico, com implementação de protocolos e capacitação de profissionais da saúde, sejam estes, clínicos ou especialistas, consequentemente garantindo uma gestão mais eficiente e personalizada para o paciente e para o sistema de saúde.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo Geral**

Avaliar a frequência de tromboembolismo pulmonar crônico (TEPC) nos pacientes que foram diagnosticados com TEP agudo por COVID-19 e realizaram anticoagulação adequada, a partir de 3 meses do evento.

### **4.2 Objetivo Específico**

Avaliar se existem fatores preditivos de risco para o desenvolvimento de TEPC por COVID-19, sendo variáveis preditivas: sexo, idade, extensão do acometimento intersticial (<50%,  $\geq$ 50%) na fase aguda, necessidade de oxigenoterapia na internação, comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, obesidade, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), neoplasia), tabagismo, trombólise.

## **5 MATERIAL E MÉTODOS**

### **5.1 Aspectos éticos**

O estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (CEP) (número do parecer de aprovação: 6.940.620). Foi solicitado ao CEP e autorizado, a dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), já que o estudo não teve intervenção. Registro: 117803/2022.

### **5.2 Delineamento**

Estudo de coorte retrospectivo, que avaliou pacientes internados no Hospital Universitário de Londrina (HU), hospital terciário referência em COVID-19, com diagnóstico de COVID-19 e TEP agudo entre março de 2020 e março de 2022 e que mantiveram acompanhamento no Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário de Londrina. Avaliou a frequência de TEPC e suas características nos pacientes COVID-longa.

### **5.3 Critérios de inclusão e exclusão**

Critérios de inclusão: foram incluídos pacientes com confirmação diagnóstica de COVID-19 através de reação em cadeia da polimerase após transcriptase reversa em tempo real (qRT-PCR) reagente ou sorologia IgM/IgG reagente, associado a TEP agudo confirmado por presença de falhas de enchimento em ramos da artéria pulmonar através da angiotomografia arterial de tórax, que tenham sido internados no HU de Londrina, cujo diagnóstico de tromboembolismo pulmonar tenha sido estabelecido até 30 dias após o resultado do exame confirmatório de COVID-19 e que tenham realizada anticoagulação adequada (uso de novos anticoagulantes orais ou varfarina acompanhada com INR 2-3) por pelo menos três meses.

Critérios de exclusão: tromboembolismo pulmonar crônico, hipertensão pulmonar e/ou doença pulmonar intersticial fibrosante já diagnosticado anteriormente a internação, pacientes em uso prévio de oxigenioterapia domiciliar por pelo menos 2 meses e diagnóstico prévio de COVID-19.

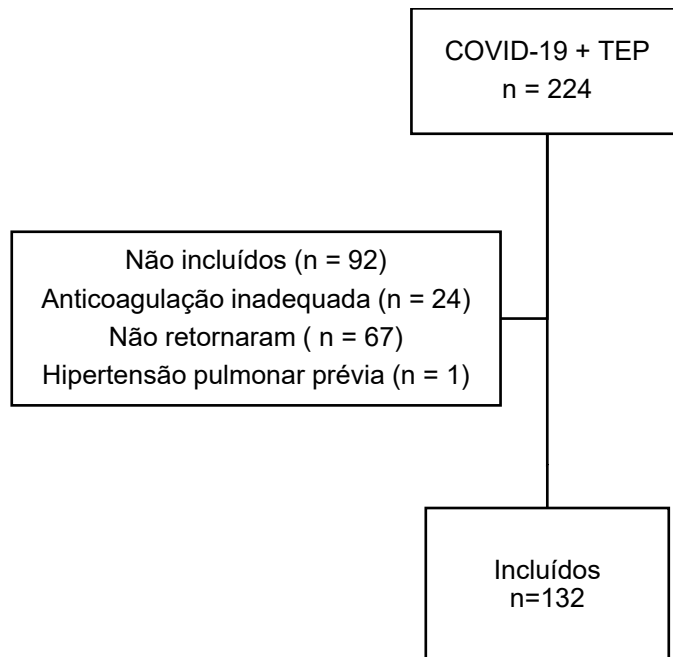
### **5.4 Amostra**

A amostra foi consecutiva e por conveniência, incluindo todos os prontuários que preencheram os critérios de inclusão durante o período do estudo. Nenhuma intervenção foi realizada.

A partir da listagem dos pacientes atendidos no HU registrados nos seguintes CID-10: B34.2 (infecção por coronavírus), U07.1 (COVID-19), I26 (embolia pulmonar), I26.0 (embolia pulmonar com cor pulmonale), I26.9 (embolia pulmonar sem menção de cor pulmonale), foram

selecionados apenas aqueles com diagnóstico de COVID-19 e TEP agudo que receberam alta hospitalar, totalizando 224 prontuários. No entanto, 91 pacientes não foram incluídos, sendo 24 por anticoagulação inadequada ou contraindicação ao uso de anticoagulante e 67 por não terem retornado ao ambulatório e 1 devido diagnóstico prévio de hipertensão pulmonar de etiologia desconhecida. Assim, 132 pacientes foram incluídos (Figura 2).

**Figura 2.** Fluxograma da seleção dos pacientes: não incluídos, incluídos e excluídos.



TEP: tromboembolismo pulmonar

**Fonte:** o próprio autor.

Entre os 132 pacientes, foi avaliada a presença de fatores de risco para TEPC na fase aguda da embolia e a persistência do sintoma de dispneia após 3 meses de anticoagulação.

Conforme protocolo da instituição, a realização de exames de imagem para investigação de TEPC é indicada nos seguintes contextos: persistência da dispneia após 3 meses de anticoagulação do evento agudo e/ou presença de fatores de risco para TEPC identificados na fase aguda da EP, independente da presença de dispneia. Na ausência de ambos os critérios, não há indicação de investigação adicional com exames de imagem para exclusão de TEPC (Figura 3)<sup>7</sup>.

Os fatores de risco para TEPC na fase aguda incluíram: obstrução dos ramos centrais da artéria pulmonar, conforme laudo da angiotomografia arterial de tórax; sinais de hipertensão pulmonar (HP) e/ou disfunção de átrio direito (AD) e/ou ventrículo direito (VD) conforme laudo do ecocardiograma transtorácico, além de condições clínicas como evento

prévio de TEV, doenças inflamatórias intestinais, trombocitopenia essencial, policitemia vera, esplenectomia, síndrome do anticorpo antifosfolípide e malignidades.

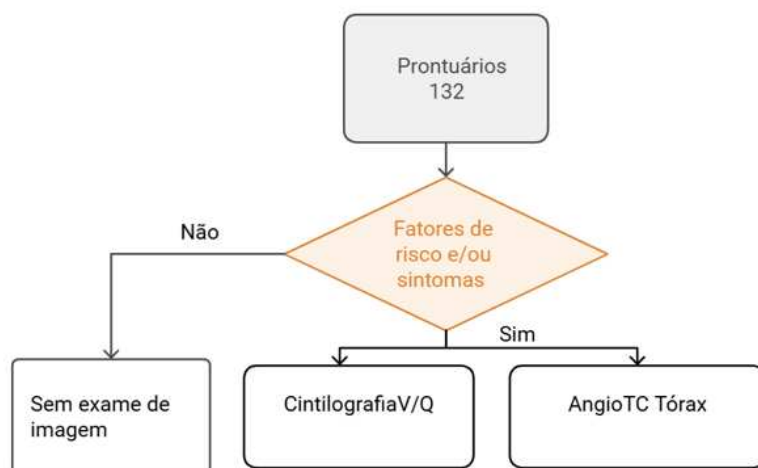
Os exames de ecocardiograma transtorácico foram realizados em aparelhos Philips CX50 e GE S70, e sua execução e interpretação, foram realizadas por diferentes especialistas em imagem cardiovascular, conforme a rotina assistencial do serviço.

O sintoma de dispneia foi classificado de acordo com a escala de dispneia mMRC (*modified Medical Research Council*)<sup>28</sup> (Tabela 1).

O diagnóstico de TEPC foi confirmado por cintilografia pulmonar V/Q com alta probabilidade de tromboembolismo pulmonar crônico ou a angiotomografia arterial de tórax com persistência das falhas de enchimento.

Também foram coletados dados da fase aguda, incluindo comorbidades, necessidade de oxigenioterapia na internação e extensão do acometimento intersticial (avaliada por laudo de tomografia de tórax).

**Figura 3.** Fluxograma da investigação de tromboembolismo pulmonar crônico



V/Q: ventilação/perfusão; AngioTC tórax: angiotomografia arterial de tórax

**Tabela 1.** Escala de dispneia modificada do *Medical Research Council* (mMRC).

Escala	Gravidade da dispneia relacionado às atividades
0	Dispneia apenas para exercícios extenuantes
1	Dispneia ao correr ou subir aclives
2	Anda mais lentamente que pessoas da mesma idade em terreno plano devido a dispnéia ou precisa parar para respirar ao caminhar no seu próprio ritmo no plano.
3	Pára para respirar depois de caminhar cerca de 100 m ou após alguns minutos em terreno plano.
4	Dispneia para se vestir; dispneia que impossibilita sair de casa.

Fonte: adaptado de Sunjaya, 2022<sup>28</sup>.

## 5.5 Análise estatística

A partir disso, foi realizada uma análise descritiva e quantitativa através do *software* STATA® BE 13.0. As variáveis contínuas foram testadas quanto a distribuição, através de análise de histograma e do teste de Shapiro-Wilk. Em caso de distribuição Normal (ou Gaussiana), as variáveis foram representadas pela média e desvio-padrão. Em caso de distribuição não Gaussiana, as variáveis foram representadas pela mediana e pelo intervalo interquartil. Já as variáveis categóricas foram representadas por número absoluto e proporção. Tabelas e gráficos foram criados para resumir as principais características da amostra.

Os pacientes foram divididos em dois grupos, com TEPC e sem TEPC. O teste t de Student e Wilcoxon Rank-Sum foram utilizados para comparar variáveis contínuas entre os dois grupos, quando pertinentes. Já o teste de Qui-Quadrado foi utilizado para comparar variáveis categóricas entre o mesmo grupo citado. Além disso, foi realizado uma regressão univariada logística para se explorar possíveis fatores de risco independentes para o diagnóstico de TEPC.

Uma regressão logística multivariada também foi realizada, buscando eliminar possíveis vieses de confusão, oriundos de possível desequilíbrio entre os dois grupos avaliados ou de variáveis confundidoras. Nesse sentido, foram incluídas as variáveis independentes que representam a presença de sintomas e de fatores de risco para TEPC, além das demais variáveis clínicas e sociodemográficas coletadas. Os resultados de possível associação foram descritos através da razão de chances (*odds ratio* - OR), além do intervalo de confiança 95%. O nível de significância utilizado foi de 0,05.

## 6. ARTIGO

### FREQUÊNCIA DE TROMBOEMBOLISMO PULMONAR CRÔNICO E SUAS CARACTERÍSTICAS NOS PACIENTES COVID-LONGA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE LONDRINA

**Autores:** Rafaela Rodrigues Sampaio Nogueira<sup>1,2</sup>, Caio Kasai<sup>2</sup>, Desiree Jacob Monteiro<sup>1</sup>, Beatriz Diniz Navarro<sup>1</sup>, Alcindo Cerci Neto<sup>1</sup>, Marco Aurelio Fornazieri<sup>1</sup>.

1. Universidade Estadual de Londrina

2. Pontifícia Universidade Católica de Londrina

#### INTRODUÇÃO

A COVID-19 (*coronavirus disease-2019*) é uma doença viral multissistêmica, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2. Apresenta elevada atividade inflamatória, com hiperativação do sistema imunológico, liberação de citocinas inflamatórias (“tempestade de citocinas”)<sup>1</sup>, que ativam células endoteliais vasculares, causando lesão endotelial, predispondo alterações intravasculares (coagulopatia) e extravasculares (endotelite e disfunção endotelial), resultando em eventos tromboembólicos (micro e macrovascular), endotelite e vasoconstrição pulmonar hipóxica<sup>1</sup>.

O tromboembolismo pulmonar agudo (TEP), tem se apresentado como uma complicação frequente e relevante nos pacientes com COVID-19. A incidência de TEP em pacientes com COVID-19 é de 0,9 a 3,4% em pacientes hospitalizados sem necessidade de unidade de terapia intensiva (UTI) e de 8 a 59% em paciente em UTI<sup>2,3,4,5,6</sup>.

O tromboembolismo pulmonar crônico (TEPC) é considerado uma complicação de longo prazo após um TEP agudo, caracterizando-se pela persistência de falha de enchimento em ramos da artéria pulmonar devido ao remodelamento fibrótico, podendo ou não estar associada à hipertensão pulmonar por tromboembolismo pulmonar crônico (HPTEC)<sup>7,8,9</sup>.

Estudos que avaliam a incidência ou prevalência de TEPC sem hipertensão pulmonar (HP) são raros, com a maioria das pesquisas focadas na HPTEC. A incidência de HPTEC em casos não relacionados a COVID-19 é reportada entre 0,1% e 9,1% nos primeiros 2 anos após um evento agudo de embolia pulmonar<sup>8</sup>. Um único estudo reportou uma incidência de TEPC sem HP de 5,75% dois anos após a EP, de etiologia não relacionada à COVID-19, evidenciando que sua ocorrência pode ser tão frequente quando a da HPTEC<sup>10</sup>.

A síndrome da COVID-longa é caracterizada pela persistência de sintomas dos diversos sistemas do corpo após três meses da infecção aguda. Sua prevalência é estimada entre 10 e 20%, representando um impacto significativo na saúde pública e qualidade de vida

dos pacientes afetados. Os sintomas podem incluir fadiga persistente, sintomas respiratórios, cardiovasculares e/ou neurológicos, que variam de leve a incapacitante<sup>11,12</sup>.

A COVID-longa é uma síndrome multifatorial e complexa, frequentemente associada a um estado pró-trombótico. Entre suas manifestações respiratórias, destaca-se a dispneia, que pode estar relacionada a condições tromboembólicas crônicas, como o TEPC e a HPTEC. Um achado relevante na COVID-longa é a elevação sustentada do dímero-D, por mecanismos ainda não completamente compreendidos, persistindo por meses após a infecção aguda, reforçando a associação entre COVID-longa, TEPC e HPTEC. Essas condições exigem acompanhamento, pois estão associadas a um aumento significativo da mortalidade<sup>13,14,15</sup>.

Sabendo que, previamente a pandemia, o TEP agudo não relacionado a COVID-19 já apresentava uma tendência crescente no Brasil, com um aumento das taxas de hospitalização de 2,57 para 4,44 por 100.000 habitantes entre 2008 e 2019, e considerando que a COVID-19 elevou a incidência de eventos tromboembólicos, é esperado um crescimento adicional nos casos de TEP agudo secundário a infecção viral, estimando-se assim, um aumento no número de pacientes suscetíveis a complicações crônicas, como COVID-longa, TEPC e HPTEC<sup>16</sup>.

Portanto, a COVID-longa representa um desafio significativo para o sistema de saúde, tanto em termos de diagnóstico quanto de manejo. Dado seu impacto, compreender a frequência e fatores de risco associados ao TEPC e à HPTEC em pacientes COVID-longa é fundamental para desenvolver estratégias de tratamento e acompanhamento mais eficazes e individualizados.

Neste contexto, um estudo retrospectivo foi conduzido, avaliando 487 prontuários de pacientes com COVID-19 e TEP. Desses, 133 pacientes foram incluídos para análise, com foco no diagnóstico de TEPC e nas características associadas a essa condição. Os resultados deste estudo podem fornecer informações valiosas para a prática clínica e para a formulação de políticas de saúde direcionadas ao manejo da COVID-longa e suas complicações tromboembólicas.

## **MÉTODOS**

Estudo de coorte retrospectivo, que avaliou complicações crônicas dos pacientes internados no Hospital Universitário de Londrina, hospital terciário referência em COVID-19. Avaliou pacientes com diagnóstico de COVID-19 e tromboembolismo pulmonar agudo entre março de 2020 e março de 2022 e que mantiveram acompanhamento no Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário de Londrina.

A amostra foi consecutiva e por conveniência, incluindo todos os prontuários que preencheram os critérios de inclusão durante o período do estudo.

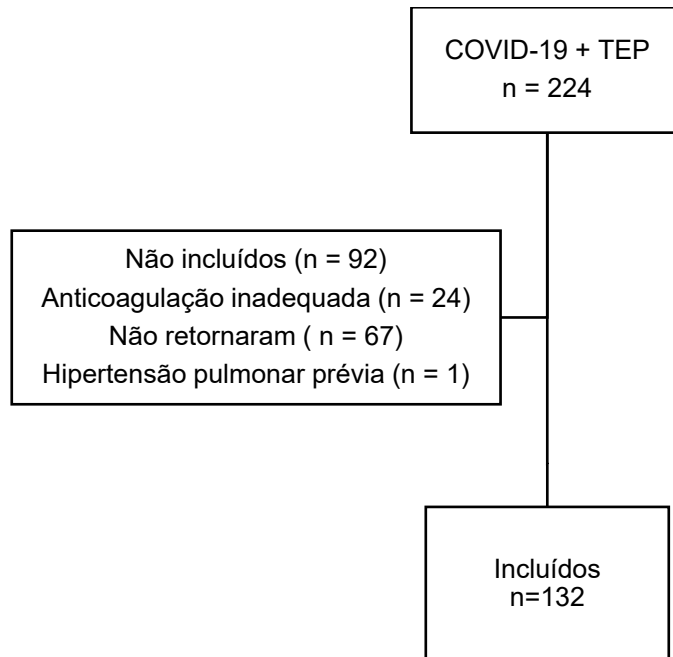
Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos, com dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Nenhuma intervenção foi realizada.

Critérios de inclusão: pacientes com diagnóstico de COVID-19 através de reação em cadeia da polimerase após transcriptase reversa em tempo real (qRT-PCR) reagente ou sorologia IgM/IgG reagente e TEP agudo confirmado por presença de falhas de enchimento em ramos da artéria pulmonar através da angiotomografia arterial de tórax. Os pacientes foram internados no HU de Londrina, e o diagnóstico de tromboembolismo pulmonar deve ter sido estabelecido até 30 dias após o resultado do exame confirmatório de COVID-19. É necessário que tenha realizado anticoagulação adequada (uso de novos anticoagulantes orais ou varfarina acompanhada com INR 2-3) por pelo menos 3 (três) meses.

Critérios de exclusão: tromboembolismo pulmonar crônico, hipertensão pulmonar e/ou doença intersticial fibrosante já diagnosticado anteriormente a internação, pacientes em uso prévio de oxigenioterapia domiciliar por pelo menos 2 meses e diagnóstico prévio de COVID-19.

A partir da listagem dos pacientes atendidos no HU registrados nos seguintes CID-10: B34.2 (infecção por coronavírus), U07.1 (COVID-19), I26 (embolia pulmonar), I26.0 (embolia pulmonar com cor pulmonale), I26.9 (embolia pulmonar sem menção de cor pulmonale), foram selecionados apenas aqueles com diagnóstico de COVID-19 e TEP agudo que receberam alta hospitalar, totalizando 224 prontuários. No entanto, 91 pacientes não foram incluídos, sendo 24 por anticoagulação inadequada ou contraindicação ao uso de anticoagulante e 67 por não terem retornado ao ambulatório. Um paciente foi excluído por apresentar hipertensão pulmonar prévia de etiologia desconhecida. Assim, 132 pacientes foram incluídos (Figura 1).

**Figura 1.** Fluxograma da seleção dos pacientes: não incluídos, incluídos e excluídos.



TEP: tromboembolismo pulmonar

**Fonte:** O próprio autor.

Entre os 132 pacientes, foi avaliada a presença de fatores de risco para TEPC na fase aguda da embolia e a presença de sintomas de dispneia após 3 meses de anticoagulação. Conforme protocolo da instituição, caso um destes estivesse presente, exames de imagem foram utilizados para afastar ou confirmar TEPC. Pacientes que não apresentavam nenhum dos critérios foram considerados sem TEPC, e não foram submetidos a exames de imagem (Figura 2).

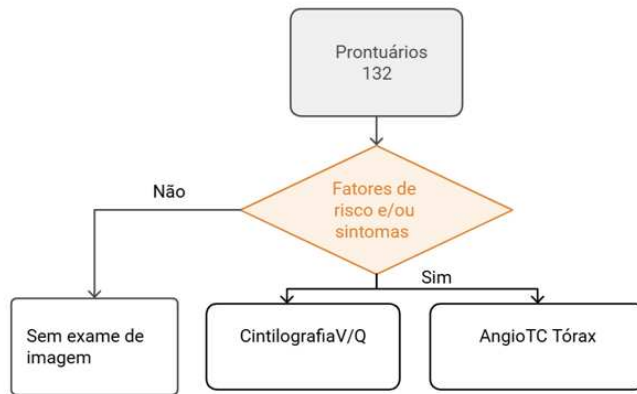
Os fatores de risco para TEPC na fase aguda incluíram: obstrução dos ramos centrais da artéria pulmonar, conforme laudo da angiotomografia arterial de tórax; sinais de hipertensão pulmonar (HP) e/ou disfunção de átrio direito (AD) e/ou ventrículo direito (VD) conforme laudo do ecocardiograma transtorácico, realizado em aparelhos Philips CX50 e GE S70; além de condições clínicas como evento prévio de TEV, doenças inflamatórias intestinais, trombocitopenia essencial, policitemia vera, esplenectomia, síndrome do anticorpo antifosfolípide e malignidades.

O sintoma de dispneia foi classificado de acordo com a escala de dispneia mMRC (*modified Medical Research Council*)<sup>17</sup>.

O diagnóstico de TEPC foi confirmado por cintilografia pulmonar V/Q com alta probabilidade de tromboembolismo pulmonar crônico ou a angiotomografia arterial de tórax com persistência das falhas de enchimento.

Também foram coletados dados da fase aguda, incluindo comorbidades, necessidade de oxigenioterapia na internação e extensão do acometimento intersticial, avaliada por laudo de tomografia de tórax.

**Figura 2.** Fluxograma da investigação de tromboembolismo pulmonar crônico



V/Q: ventilação/perfusão; AngioTC tórax: angiotomografia arterial de tórax

A partir disso, foi realizada uma análise descritiva e quantitativa através do *software* STATA® BE 13.0. As variáveis contínuas foram testadas quanto a distribuição, através de análise de histograma e do teste de Shapiro-Wilk. Em caso de distribuição Normal (ou Gaussiana), as variáveis foram representadas pela média e desvio-padrão. Em caso de distribuição não Gaussiana, as variáveis foram representadas pela mediana e pelo intervalo interquartil. Já as variáveis categóricas foram representadas por número absoluto e proporção. Tabelas e gráficos foram criados para resumir as principais características da amostra.

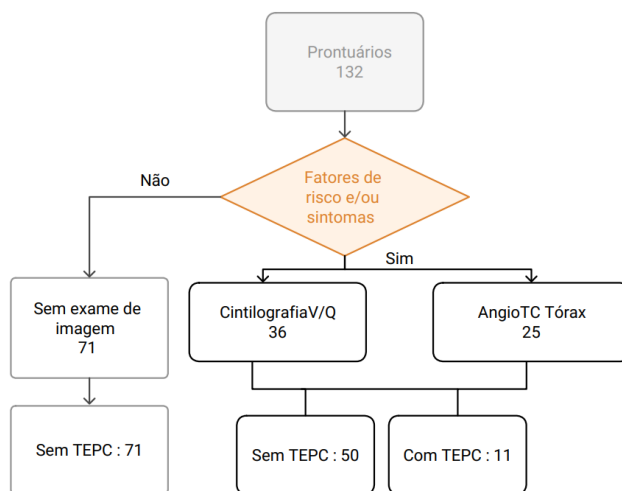
Os pacientes foram divididos em dois grupos, com TEPC e sem TEPC. O teste T de Student e Wilcoxon Rank-Sum foram utilizados para comparar variáveis contínuas entre os dois grupos, quando pertinentes. Já o teste de Qui-Quadrado foi utilizado para comparar variáveis categóricas entre o mesmo grupo citado. Além disso, foi realizado uma regressão univariada logística para se explorar possíveis fatores de risco independentes para o diagnóstico de TEPC.

Uma regressão logística multivariada também foi realizada, buscando eliminar possíveis vieses de confusão, oriundos de possível desequilíbrio entre os dois grupos avaliados ou de variáveis confundidoras. Nesse sentido, foram incluídas as variáveis independentes que representam a presença de sintoma e de fatores de risco para TEP crônico, além das demais variáveis clínicas e sociodemográficas coletadas. Os resultados de possível associação foram descritos através da razão de chances (*odds ratio* - OR), além do intervalo de confiança 95%. O nível de significância utilizado foi de 0.05.

## RESULTADOS

Realizou-se análise retrospectiva dos 132 prontuários incluídos; desses pacientes, 71 não apresentavam fatores de risco na fase aguda ou sintoma após 3 meses de anticoagulação; portanto, não foram submetidos a exames de imagem, sendo considerados sem TEPC. Do restante, 36 realizaram cintilografia V/Q e 25 angiotomografia de tórax. No total 11 pacientes evoluíram com tromboembolismo pulmonar crônico, resultando numa frequência de 8,33% (Figura 3).

**Figura 3:** Fluxograma dos exames diagnósticos para TEPC e os resultados confirmados.



AngioTC tórax: angiotomografia arterial de tórax V/Q: ventilação/perfusão

Comparando as características sociodemográficas dos pacientes com e sem TEPC (Tabela 1), não houve variação quanto a idade entre os grupos. Em relação a sexo, embora haja mais homens incluídos 80 (60,61%), o TEPC foi mais frequente entre as mulheres (63,64%), porém não houve significância estatística ( $p = 0,08$ ).

No que se refere a comorbidades, obesidade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e DPOC não houve diferença estatística entre os grupos, já os pacientes com neoplasia ativa apresentaram maior frequência de TEPC (27,27% vs 1,65%,  $p < 0,01$ ), dentre as neoplasias mama, mieloma múltiplo e cólon evoluíram com TEPC, enquanto orofaringe e próstata não evoluíram com TEPC, da mesma forma, pacientes com síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF), apresentaram maior frequência de TEPC (18,18% vs 0%,  $p < 0,01$ ) (Tabela 1).

Pacientes classificados na fase aguda do evento tromboembólico como alto risco, ou seja, com presença de instabilidade hemodinâmica, foram submetidos a trombólise química ou mecânica e 27,27% evoluíram com TEP crônico vs 1,65%  $p < 0,01$  (Tabela 1).

**Tabela 1.** Análise comparativa das características clínicas e sociodemográficas dos pacientes que evoluíram com ou sem TEPC.

	TEPC (N = 11)	Sem TEPC (N = 121)	Total (N = 132)	p-valor
Idade (DP)	51,81 (17,79)	56,70 (14,13)	56,29 (14,36)	0,28
Sexo (%)				0,08
Masculino	4 (36,36)	76 (62,81)	80 (60,61)	
Feminino	7 (63,64)	45 (37,19)	52 (39,39)	
Hipertensão Arterial Sistêmica (%)	5 (45,45)	57 (47,11)	62 (46,97)	0,91
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 (%)	1 (9,09)	29 (23,97)	30 (22,73)	0,26
DPOC (%)	0	1 (2,94)	4 (3,03)	0,54
Tabagismo (%)		4 (3,31)		0,64
Não	7 (63,64)	82 (67,77)	89 (67,42)	
Sim	0	6 (4,96)	6 (4,55)	
Ex-tabagista	4 (36,36)	33 (27,27)	37 (28,03)	
Neoplasias (%)	3 (27,27)	2 (1,65)	5 (3,79)	< 0,01
Gestante (%)	1 (9,09)	2 (1,65)	3 (2,27)	0,11
SAAF	2 (18,18)	0	2 (1,52)	< 0,01
IMC (%)				0,50
Saudável (18.5 - 24.9 kg/m <sup>2</sup> )	0	19 (16,24)	19 (14,84)	
Sobrepeso (25 - 29.9 kg/m <sup>2</sup> )	4 (36,36)	51 (43,59)	55 (42,97)	
Obesidade (> 30 kg/m <sup>2</sup> )	7 (63,63)	47 (38,84)	54 (40,90)	
Trombólise Química ou Mecânica (%)	3 (27,27)	2 (1,65)	5 (3,79)	< 0,01

DP: desvio padrão; TEP: tromboembolismo pulmonar; TEPC: tromboembolismo pulmonar crônico; HPTEC: hipertensão pulmonar por tromboembolismo pulmonar crônico; ECOTT: ecocardiograma transtorácico; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IMC: índice de massa corpórea; SAAF: síndrome anticorpo antifosfolípide.

Foi analisada a relação entre a extensão do acometimento intersticial (>50%) ou a necessidade de oxigênio suplementar com o TEP crônico, mas não apresentou significância estatística (Tabela 2).

**Tabela 2** – Análise da necessidade de oxigênio suplementar e da extensão do acometimento intersticial entre pacientes que evoluíram com ou sem TEPC.

	TEPC (N = 11)	Sem TEPC (N = 121)	Total (N = 132)	p-valor
Oxigênio suplementar (%)				0,75
Sem necessidade	1 (9,09)	8 (6,61)	9 (6,82)	
Necessidade	10 (90,91)	113 (93,39)	123 (93,18)	
Extensão (%) - > 50%				0,44
Não	4 (36,36)	31 (25,62)	35 (26,52)	
Sim	7 (63,64)	90 (74,38)	97 (73,48)	

TEPC: tromboembolismo pulmonar crônico.

Também foram analisados os 132 pacientes dividindo-os em quatro grupos com base na presença de fatores de risco na fase aguda e/ou sintoma após 3 meses de anticoagulação. O objetivo foi verificar se dentre sintoma e fatores de risco, um destes se correlaciona de forma mais frequente ao diagnóstico de TEPC (Tabela 3).

Dentre os 132 pacientes avaliados, a maioria, 105 (79,54%) vs 27 (20,45%) permaneceu assintomático, e em relação a fatores de risco a maioria, não apresentava fator de risco na fase aguda 93 (70,46%) vs 39 (29,54%).

No grupo com sintoma pós ACO (27 pacientes, 20,45%), 5 (18,52%) evoluíram com TEPC, desses 2 (7,40%) apresentavam fator de risco na fase aguda.

No grupo que apresentava fator de risco na fase aguda (39 pacientes, 29,54%), 8 (20,51%) evoluíram com TEPC, sendo que 6 (17,65%) desses não apresentavam sintoma de dispneia (Tabela 3).

Todos os pacientes com neoplasia apresentaram fator de risco na fase aguda e não apresentaram sintoma após o período de anticoagulação (Tabela 3).

**Tabela 3** - Características clínicas por fator de risco para TEPC na fase aguda e presença de sintoma de dispneia após período de anticoagulação.

	Fator de risco (N = 39)		Sem Fator de Risco (N = 93)		Total (N = 132)
	Sintoma (n = 5)	Sem Sintoma (n = 34)	Sintoma (n = 22)	Sem Sintoma (n = 71)	
TEP Crônico (%)	2 (40)	6 (17,65)	3 (13,64)	.0	11 (8,33)
Neoplasia	0	5 (14,70)	0	0	5 (3,79)
Extensão (%)					
<50%	1 (20)	13 (38,23)	3 (13,64)	18 (25,35)	35 (26,51)
≥50%	4 (80)	21 (61,76)	19 (86,36)	52 (73,23)	96 (72,72)
O <sub>2</sub> suplementar (%)					
Sem necessidade O <sub>2</sub>	2 (40)	2 (5,88)	.	5 (7,04)	9 (6,82)
Com necessidade O <sub>2</sub>	3 (60)	32 (94,12)	22 (100)	66 (92,96)	123 (93,18)
Trombólise Química ou Mecânica (%)	1 (20)	4 (11,76)	.	.	5 (3,79)

ACO: anticoagulação oral; TEP: tromboembolismo pulmonar; HPTEC: hipertensão pulmonar por tromboembolismo pulmonar crônico; O<sub>2</sub>: oxigênio.

A Tabela 4 apresenta a análise univariada dos possíveis fatores de risco associados ao desenvolvimento de TEPC. Os resultados indicam que a presença de sintoma após três meses de anticoagulação está associada a um risco aumentado de TEP crônico, com um odds ratio (OR) de 2,06 (intervalo de confiança (IC) 95%: [1,04; 4,10], p=0,03).

Neoplasias e a realização de trombólise química ou mecânica apresentaram forte associação, ambas com OR de 22,31 (IC 95%: [3,22; 154,40], p < 0,01).

Dentre os achados ecocardiográficos da fase aguda, a presença de pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) > 35mmHg (p = 0,02), aumento de átrio direito (p=0,02) e aumento de ventrículo direito (p < 0,01), no evento agudo, também se correlacionaram a maior taxa de TEPC, sendo que aumento de AD e VD tiveram uma relação superior em relação ao aumento da PSAP (OR 7,44 vs 6,40 vs 1,06).

**Tabela 4.** Análise univariada de possíveis fatores de risco relacionados ao TEPC nos pacientes do HU de Londrina.

	OR não ajustado	p-valor	IC95%
Neoplasias	22,31	< 0,01	[3,22; 154,40]
Trombólise Química ou Mecânica	22,31	< 0,01	[3,22; 154,40]
Dados do ECOTT:			
PSAP > 35mmhg	1,06	0,02	[1,00;1,12]
Aumento de AD	7,44	0,04	[1,02;54,31]
Aumento de VD	6,40	0,02	[1,20;33,95]
Sintoma após 3 meses de ACO	2,06	0,03	[1,04; 4,10]

ACO: anticoagulação oral; AD: átrio direito; ECOTT: ecocardiograma transtorácico; IC: intervalo de confiança; OR:odds ratio; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; VD: ventrículo direito.

Foi realizada análise multivariada (Tabela 5), comparando a presença de sintoma após os 3 meses de anticoagulação e a presença de fatores de risco para TEPC na fase aguda, porém os fatores de risco na fase aguda (OR: 9,04 [95%IC: 1,64-49,61], p = 0,01), demonstraram discreta superioridade em relação a presença de sintoma (OR: 8,60 [95%IC: 1,64-44,96], p=0,01). A necessidade de trombólise no evento agudo também apresentou importante correlação com OR 9,78 ([1,12;84,96], p=0,03).

**Tabela 5 -** Análise multivariada de fatores de risco relacionados ao TEPC nos pacientes do HU de Londrina.

	OR ajustado	p-valor	IC95%
Sintoma após 3 meses de ACO	8,60	0,01	[1,64; 44,96]
Fator de Risco da fase aguda	9,04	0,01	[1,64; 49,61]
Trombólise Química ou Mecânica	9,78	0,03	[1,12; 84,96]

Pseudo R2 = 0,31 LR chi2 = 30,96

ACO: anticoagulação oral

## DISCUSSÃO

A frequência de TEPC nos pacientes que tiveram TEP por COVID-19 neste estudo foi de 8,33%. A literatura apresenta incidência de TEPC não relacionada a COVID-19 de 5,25%<sup>10</sup> e TEPC por COVID-19 de 18%<sup>18</sup>. Estes resultados demonstram uma maior frequência de TEPC nos pacientes com COVID-19 do que por outras etiologias. A discrepância entre os resultados dos estudos de TEPC por COVID-19 (8,33% vs 18%), pode ser explicada pelo viés de ambos os estudos serem unicêntricos.

Em relação aos dados sociodemográficos, embora a maioria dos pacientes sejam do sexo masculino (60,61%), o sexo feminino apresentou maior número de TEPC (63,64%). No entanto, não houve significância estatística (p-valor 0,08), o que está em conformidade com estudos prévios, que não demonstram diferença de prevalência entre os sexos<sup>19</sup>.

Considerando que um dos possíveis fatores de risco para TEPC poderia ser a intensidade da atividade inflamatória no evento agudo, levantou-se a hipótese de que a inflamação subjacente a algumas comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, DPOC, obesidade) poderia amplificar esse risco, porém os resultados não demonstraram significância estatística (p-valor = 0,91; 0,26; 0,54; 0,50).

Partindo do mesmo conceito relacionado a atividade inflamatória, avaliamos a correlação entre a extensão do acometimento intersticial, necessidade de oxigenoterapia e a ocorrência de TEPC, mas não houve relevância estatística (p-valor=0,44; 0,75). Assim, não é possível estabelecer relação entre quadros clínicos mais graves na fase aguda e o desenvolvimento de TEPC. Esse achado é consistente com estudos de COVID-longa, que avaliaram outros sintomas crônicos e, também não encontraram uma associação direta entre a severidade da fase aguda e a intensidade dos sintomas crônicos subjacentes<sup>20</sup>.

A associação de neoplasia e tromboembolismo pulmonar já é bem estabelecida<sup>21,22</sup>, ao analisarmos este perfil, pacientes com neoplasia ativa apresentaram maior frequência de TEPC (27,27% vs 1,65%,  $p < 0,01$ ), nenhum destes pacientes apresentou sintoma de dispnéia ou limitação funcional após 3 meses de terapêutica, mas todos apresentaram falha de enchimento central e/ou alterações ecocardiográficas na fase aguda. O que demonstra ser importante que pacientes com neoplasia e TEP extenso ou com hipertensão pulmonar na fase aguda sejam acompanhados e investigados em relação a TEPC independente da presença de sintoma, e acompanhados para avaliar evolução para HPTEC. Nakamura et al. mostraram que pacientes com HPTEC e histórico de neoplasia tiveram uma taxa de sobrevivência em 5 anos significativamente menor em comparação com aqueles sem neoplasia (65% vs. 89%,  $p=0,03$ ),

a presença de neoplasia impacta negativamente a sobrevida de pacientes com HPTEC, devemos acompanhar esses pacientes e não subestimar risco de complicações por TEP<sup>23</sup>.

É validado que trombos centrais e alterações ecocardiográficas sugestivas de HP na fase aguda são fatores de risco para TEPC/HPTEC<sup>7</sup>. Este estudo confirma que estes critérios permanecem relevantes em pacientes com TEP por COVID-19 e devem ser considerados durante a reavaliação após período de anticoagulação. Entre os 11 diagnósticos de TEPC, 6 (54,54%) apresentaram fator de risco na fase aguda e não apresentavam sintoma. A investigação pós TEP agudo baseada exclusivamente nos sintomas é uma estratégia comum no seguimento dos pacientes, no entanto, vemos que essa estratégia possibilita o subdiagnóstico de TEPC.

Na análise multivariada, a presença desses fatores de risco mostrou ser ligeiramente mais preditiva para o diagnóstico de TEPC do que sintoma (OR 9,04 / 8,60 p-valor <0,01, IC [1,64; 49,61] [1,64;44,96]). Além disso, pacientes submetidos a trombólise, os quais, são submetidos devido a critérios de instabilidade ocasionados por trombos extensos, centrais ou presença de choque distributivo por HP aguda, os quais são contemplados dentro dos fatores de risco agudo, também apresentou ser preditivo para TEPC, com OR 9,78, p-valor 0,03, IC [1,12;84,96]. Embora o intervalo de confiança seja amplo, o p-valor baixo indica significância estatística. Uma amostra maior seria necessária para aumentar a precisão e reduzir a amplitude do intervalo de confiança.

### Limitações

Por ser um estudo local que incluiu apenas pacientes hospitalizados, ou seja, mais graves, há a possibilidade de viés de seleção. Além disso, não foi possível documentar a frequência de TEPC como prevalência. Portanto, são necessários estudos multicêntricos com maior tempo de seguimento para confirmar os resultados e aumentar a representatividade dos resultados na população geral.

A não inclusão de 40,63% dos pacientes, sendo 24 (10,71%) devido a anticoagulação inadequada e 67 (29,91%) por não terem retornado ao ambulatório (seja por mudança de cidade, institucionalizados, ou medo/traumas relacionados a pandemia), embora semelhante à de outro trabalho que investigou TEPC relacionado a COVID-19 com perda de 34,9%<sup>18</sup>, demonstra a dificuldade de manter o seguimento destes pacientes na vida real.

### Conclusão

Em resumo, este estudo explora quatro aspectos fundamentais. O primeiro é a confirmação de uma maior frequência de TEPC em pacientes com TEP associado à COVID-19 em comparação com outras etiologias. O segundo destaca a superioridade dos fatores de risco na fase aguda em relação à presença de sintoma após três meses de tratamento na predição da evolução para TEPC. O terceiro evidencia que pacientes oncológicos apresentam maior frequência de TEPC, muitas vezes de forma assintomática. Por fim, o estudo demonstra a ausência de uma relação estatisticamente significativa entre a severidade do quadro inflamatório na fase aguda (representado pela necessidade de oxigênio e extensão do acometimento intersticial) ou a presença de comorbidades e o desenvolvimento de TEPC, sugerindo que outros mecanismos, além da resposta inflamatória aguda, podem estar envolvidos na patogênese da doença.

Esses achados reforçam a importância de uma abordagem clínica individualizada, evitando a suposição de que quadros agudos mais graves necessariamente resultam em um maior risco de complicações tromboembólicas crônicas, assim como a falsa segurança de que casos menos intensos estejam isentos dessas complicações.

Além disso, o estudo destaca a necessidade de um seguimento desses pacientes, considerando a importância dos sintomas, mas não subestimando os demais fatores de risco da fase aguda, garantindo a identificação de TEPC, possibilitando uma abordagem adequada e reduzindo o impacto da doença a longo prazo.

## REFERÊNCIAS

1. Riou M, Coste F, Meyer A, Enache I, Samy T, Charloux A, et al. Mechanisms of pulmonary vasculopathy in acute and long-term COVID-19: a review. **Int J Mol Sci**. 2024;25(9):4941.
2. 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.
3. Aktaa S, Wu J, Nadarajah R, Rashid M, De Belder M, Deanfield J, et al. Incidence and mortality due to thromboembolic events during the COVID-19 pandemic: multi-sourced population-based health records cohort study. **Thromb Res**. 2021;202:17–23.
4. Piroth L, Cottinet J, Mariet AS, Bonniaud P, Blot M, Tubert-Bitter P, et al. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. **Lancet Respir Med**. 2021;9(3):251–259.
5. Weir-McCall JR, Galea G, Mak SM, Joshi K, Agrawal B, Screatton N, et al. Vascular thrombosis in severe COVID-19 requiring extracorporeal membrane oxygenation: a multicenter study. **Crit Care Med**. 2022;50(4):624–632.
6. COVID-ICU group on behalf of the REVA network and the COVID-ICU investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. **Intensive Care Med**. 2021;47(1):60–73.
7. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. **Eur Heart J**. 2022;43(38):3618-3731.
8. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). **European Heart Journal**. 2020;41(4):543-603.
9. Klok FA, Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, Vliegen HW, Pruszczyk P, Hasenfuß G, et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. **J Thromb Haemost**. 2016;14(1):121-128.
10. Held M, Pfeuffer-Jovic E, Wilkens H, Güder G, Küsters F, Schäfers HJ, et al. Frequency and characterization of CTEPH and CTEPD according to the mPAP threshold > 20 mm Hg: retrospective analysis from data of a prospective PE aftercare program. **Respir Med**. 2023;210:107177.

11. Ahamed J, Laurence J. Long COVID endotheliopathy: hypothesized mechanisms and potential therapeutic approaches. **J Clin Invest**. 2022;132(15):e161167.
12. Sharma SK, Mohan A, Upadhyay V. Long COVID syndrome: An unfolding enigma. **Indian J Med Res**. 2024;159(6):585-600.
13. Schwartz SS, Madsen N, Laursen HB, Hirsch R, Olsen MS. Incidence and Mortality of adults with pulmonary hypertension and congenital heart disease. **Am J Cardiol**. 2018; 121(12):1610-1616.
14. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. **Lancet Respir Med**. 2016;4(4):306–22.
15. Townsend L, Fogarty H, Dyer A, Ignacio ML, Ciaran B, Parthiban N, et al. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. *J Thromb Haemost*. 2021;19(4):1064-1070.
16. Gomes JA, Barros JEB, Nascimento ALO, Rocha CAO, Almeida JPO, Santana GBA, et al. Hospitalizations for pulmonary embolism in Brazil (2008-2019): an ecological and time series study. **J Bras Pneumol**.2022;48(3):e20210434.
17. Sunjaya A, Poulos L, Reddel H, Jenkins C. Qualitative validation of the Modified Medical Research Council (mMRC) dyspnoea scale as a patient-reported measure of breathlessness severity. **Respir Med**. 2022;203:106984.
18. Caguana-Vélez OA, Khilzi K, Piccari L, Rodríguez-Sevilla JJ, Badenes-Bonet D, Gonzalez-Garcia J, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism in SARS-CoV-2. **Respiration**.2024;103(2):79-87.
19. Lai Y, Chen M, Chen M, Li C, Chen X, Lai Y, et al. Gender differences in the incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: A meta-analysis. **Medicine (Baltimore)**. 2024;103(3):e35150.
20. Imoto W, Yamada K, Kawai R, Imai T, Kawamoto K, Uji M, et al. A cross-sectional, multicenter survey of the prevalence and risk factors for long COVID. **Sci Rep**. 2022;12:22413.
21. Bick RL. Cancer-associated thrombosis. **N Engl J Med**. 2003;349(2): 109–11.
22. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schafers HJ, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **Eur Respir J**. 2009;33(2):325-31.
23. Nakamura J, Tsujino I, Shima H, Nakaya T, Sugimoto A, Sato T, et al. Impact of cancer on the prevalence, management, and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **J Thromb Thrombolysis**. 2023;56(4):588-593.

## 7. CONCLUSÃO

Este estudo atingiu os objetivos propostos. Em relação ao objetivo primário, foi documentada uma frequência de TEPC relacionado a COVID-longa de 8,33%, resultado que confirma as expectativas iniciais, ou seja, se mostra superior à incidência de TEPC não relacionada a COVID-19 presente na literatura, de 5,25%<sup>10</sup>. O trabalho apresenta limitações por ser unicêntrico, com seguimento de até 12 meses e uma perda de 40,63% da amostra que não cumpriu critérios de inclusão, porém, é próxima à perda de 34,9% de outro estudo que também avaliou TEPC relacionado a COVID-19<sup>25</sup>, demonstrando a dificuldade de manter o seguimento dos pacientes na vida real. Este resultado sugere o impacto da COVID-19 no TEPC e sua relevância para prática clínica.

Em relação ao objetivo secundário, a identificação de possíveis fatores preditivos de risco para o desenvolvimento de TEPC no paciente COVID-longa, o estudo trouxe três resultados relevantes: os fatores de risco da fase aguda possuem maior relevância em relação aos sintomas após três meses de anticoagulação na predição de TEPC; pacientes oncológicos apresentam maior frequência de TEPC e nestes, a presença de dispneia não deve ser um fator preditivo; a severidade do quadro inflamatório na fase aguda e/ou a presença de comorbidades não tem relação estatística com o desenvolvimento de TEPC.

A prática clínica deve, portanto, considerar o acompanhamento rigoroso e investigação adequada dos pacientes que tiveram fatores de risco na fase aguda, como trombos centrais ou ecocardiograma transtorácico sugestivo de HP e pacientes com neoplasias ativas, buscando um impacto positivo na sobrevida destes pacientes. Médicos devem estar atentos a investigação de TEPC, mesmo na ausência de sintomas, buscando reavaliar os exames realizados na fase aguda destes pacientes.

Estudos de TEPC sem hipertensão pulmonar são raros, ainda é subestimada a importância desta patologia quando não há HP associada, mesmo essa sendo o preditor para HPTEC. O diagnóstico de TEPC permite um acompanhamento mais adequado, um diagnóstico de HPTEC precoce, tratamento precoce, em alguns casos proporcionando intervenções cirúrgicas com menor risco pré, intra e pós-operatório, menor morbimortalidade, maior qualidade de vida e prevenção de complicações como disfunção ventricular direita.

Protocolos de acompanhamento mais rigorosos que assegurem os dados do evento agudo podem ajudar na detecção precoce de TEPC e na implementação de estratégias terapêuticas que melhorem o prognóstico destes pacientes, além de capacitar médicos não especialistas e orientar o encaminhamento de pacientes aos centros de pneumologia especializados em COVID-longa e/ou circulação pulmonar.

## 8. REFERÊNCIAS

1. Riou M, Coste F, Meyer A, Enache I, Samy T, Charloux A, et al. Mechanisms of pulmonary vasculopathy in acute and long-term COVID-19: a review. **Int J Mol Sci.** 2024;25(9):4941.
2. 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.
3. Aktaa S, Wu J, Nadarajah R, Rashid M, De Belder M, Deanfield J, et al. Incidence and mortality due to thromboembolic events during the COVID-19 pandemic: multi-sourced population-based health records cohort study. **Thromb Res.** 2021;202:17–23.
4. Piroth L, Cottenet J, Mariet AS, Bonniaud P, Blot M, Tubert-Bitter P, et al. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. **Lancet Respir Med.** 2021;9(3):251–259.
5. Weir-McCall JR, Galea G, Mak SM, Joshi K, Agrawal B, Screatton N, et al. Vascular thrombosis in severe COVID-19 requiring extracorporeal membrane oxygenation: a multicenter study. **Crit Care Explor.** 2022;50(4):624–632.
6. COVID-ICU group on behalf of the REVA network and the COVID-ICU investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. **Intensive Care Med.** 2021;47(1):60–73.
7. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. **Eur Heart J.** 2022;43(38):3618-3731.
8. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). **Eur Heart J.** 2020;41(4):543-603.
9. Klok FA, Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, Vliegen HW, Pruszczyk P, Hasenfuß G, et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. **J Thromb Haemost.** 2016;14(1):121-128.
10. Held M, Pfeuffer-Jovic E, Wilkens H, Güder G, Küsters F, Schäfers HJ, et al. Frequency and characterization of CTEPH and CTEPD according to the mPAP threshold > 20 mm Hg: retrospective analysis from data of a prospective PE aftercare program. **Respir Med.** 2023;210:107177.

11. Ahamed J, Laurence J. Long COVID endotheliopathy: hypothesized mechanisms and potential therapeutic approaches. **J Clin Invest**. 2022;132(15):e161167.
12. Sharma SK, Mohan A, Upadhyay V. Long COVID syndrome: An unfolding enigma. **Indian J Med Res**. 2024;159(6):585-600.
13. Schwartz SS, Madsen N, Laursen HB, Hirsch R, Olsen MS. Incidence and Mortality of adults with pulmonary hypertension and congenital heart disease. **Am J Cardiol**. 2018; 121(12):1610-1616.
14. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. **Lancet Respir Med**. 2016;4(4):306–22.
15. Townsend L, Fogarty H, Dyer A, Ignacio ML, Ciaran B, Parthiban N, et al. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. *J Thromb Haemost*. 2021;19(4):1064-1070.
16. Gomes JA, Barros JEB, Nascimento ALO, Rocha CAO, Almeida JPO, Santana GBA, et al. Hospitalizations for pulmonary embolism in Brazil (2008-2019): an ecological and time series study. **J Bras Pneumol**.2022;48(3):e20210434.
17. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **N Engl J Med**.2020;382(8):727-733.
18. World Health Organization (WHO). COVID-19 dashboard: cases [Internet]. Geneva: WHO; c2023 [citado em: 2025 Jan 28]. Disponível em: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>
19. Vaughan DE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells. A potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis. **J Clin Invest**. 1995;95(3):995-1001.
20. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. **Thromb Res**. 2019;181:77-83.
21. Ministério da Saúde (BR). Coronavírus COVID-19: guia de vigilância epidemiológica [Internet]. Brasília: Ministério da saúde; 2021 [citado: 2021 mar 15]. Disponível em: [www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/covid-19/guia-de-vigilancia-epidemiologica-covid-19\\_2021.pdf](http://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/covid-19/guia-de-vigilancia-epidemiologica-covid-19_2021.pdf).
22. Loo J, Spittle DA, Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. **Thorax**.2021;76(4):412-420.
23. Elsoukary SS, Mostyka M, Dillard A, Berman DR, Ma LX, Chadburn A. et al. Autopsy findings in 32 patients with COVID-19: a single-institution experience. **Pathobiology**. 2021;88(1):56-68.
24. Salmam I, Dubé MO, Zahouani I, Ramos A, Desmeules F, Best KL, *et al*. The impact of long COVID on physical and cardiorespiratory parameters: A systematic review. **Plos One**.2025;20(6):e0318707.

25. Greenhalgh T, Sivan M, Perlowski A, Nikolich JŽ. Long COVID: a clinical update. **Lancet**. 2024;404(10453):707-724.
26. Imoto W, Yamada K, Kawai R, Imai T, Kawamoto K, Uji M, *et al*. A cross-sectional, multicenter survey of the prevalence and risk factors for Long COVID. **Sci Rep**.2022;12:22413.
27. Walker TA, Truong AD, Summers A, Dixit NA, Goldstein FC, Hajjar I, *et al*. Mild antecedent COVID-19 associated with symptom-specific post-acute sequelae. **Plos One**.2023;18(7):e0288391.
28. Sunjaya A, Poulos L, Reddel H, Jenkins C. Qualitative validation of the Modified Medical Research Council (mMRC) dyspnoea scale as a patient-reported measure of breathlessness severity. **Respir Med**. 2022;203:106984.
29. Caguana-Vélez OA, Khilzi K, Piccari L, Rodríguez-Sevilla JJ, Badenes-Bonet D, Gonzalez-Garcia J, *et al*. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism in SARS-CoV-2. **Respiration**.2024;103(2):79-87.
30. Aliyeva N, Çalişkaner Öztürk B, Kiliçkiran Avcı B, Atahan E. Treatment and long term follow-up results in patients with pulmonary vascular thrombosis related to COVID-19. **Medicine (Baltimore)**. 2024;103(44):e40319.
31. Kiko T, Asano R, Yoshikawa Y, Endo H, Fujisaki S, Takano R, *et al*. Survival trends in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: An observational study. **Eur Respir J**. 2025; 6:2402268.
32. Klok FA, Barco S, Konstantinides SV, Darteville P, Fadel E, Jenkins D, *et al*. Determinants of diagnostic delay in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the European CTEPH Registry. **Eur Respir J**. 2018; 52:1801687.

## 9. ANEXOS

### 9.1 Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da UEL

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
LONDRINA - UEL



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** PREVALÊNCIA DE TROMBOEMBOLISMO PULMONAR CRÔNICO E SUAS CARACTERÍSTICAS NOS PACIENTES COVID-LONGO.

**Pesquisador:** RAFAELA RODRIGUES SAMPAIO NOGUEIRA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 64329722.4.0000.5231

**Instituição Proponente:** Universidade Estadual de Londrina - UEL

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 6.940.620

##### Apresentação do Projeto:

Este é um estudo transversal retrospectivo (estudo de vida real sem intervenção), que busca avaliar complicações crônicas dos pacientes internados no Hospital Universitário de Londrina, hospital terciário referência em COVID-19, com diagnóstico de COVID-19 e tromboembolismo pulmonar agudo entre março de 2020 e março de 2022 e que mantiveram acompanhamento no ambulatório de COVID-longo no Hospital das Clínicas de Londrina.

##### Critério de Inclusão:

Critérios de inclusão no estudo: Serão incluídos pacientes com confirmação diagnóstica de COVID-19 através de RT-PCR ou IgG associado a clínica compatível e TEP agudo através de angiotomografia de tórax com laudo confirmatório e que tenham sido internados no HU de Londrina, cujo diagnóstico tenha sido estabelecido até 30 dias após o resultado do exame confirmatório de COVID-19 e que tenham utilizado qualquer anticoagulantes por pelo menos 3 (três) meses.

##### Critério de Exclusão:

Critérios de Exclusão: tromboembolismo pulmonar crônico, hipertensão pulmonar ou doença intersticial fibrosante, pacientes em uso prévio de oxigenioterapia domiciliar por pelo menos 2 meses e diagnóstico prévio de COVID-19.

##### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

**Endereço:** LABESC - Sala 14

**Bairro:** Campus Universitário

**UF:** PR

**Município:** LONDRINA

**CEP:** 86.057-970

**Telefone:** (43)3371-5455

**E-mail:** cep268@uel.br

Continuação do Parecer: 6.940.620

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1974714.pdf	28/06/2024 16:50:10		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMestrado.pdf	28/06/2024 16:48:39	RAFAELA RODRIGUES SAMPAIO NOGUEIRA	Aceito
Outros	CartaResposta.pdf	28/06/2024 16:48:26	RAFAELA RODRIGUES SAMPAIO NOGUEIRA	Aceito
Outros	DeclaracaoColetaDados.pdf	28/06/2024 16:45:09	RAFAELA RODRIGUES SAMPAIO NOGUEIRA	Aceito
Declaração de concordância	DocUEL.pdf	18/10/2022 10:53:36	RAFAELA RODRIGUES SAMPAIO NOGUEIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermoDEconfidencialidade.pdf	19/07/2022 13:31:07	RAFAELA RODRIGUES SAMPAIO NOGUEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	19/07/2022 13:28:16	RAFAELA RODRIGUES SAMPAIO NOGUEIRA	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	19/07/2022 13:27:15	RAFAELA RODRIGUES SAMPAIO NOGUEIRA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

LONDRINA, 09 de Julho de 2024

Assinado por:

**Adriana Lourenço Soares Russo  
(Coordenador(a))**

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br