

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
tese será disponibilizado
somente a partir de 02/04/2026.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

Mônica Bannwart Mendes

**Fatores de risco e alterações radiológicas em adultos com COVID-19
moderada e grave.**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutora em Doenças
Tropicais.

Orientador: Prof. Assoc. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza.

Coorientadora: Profa. Dra. Karen Ingrid Tasca

Botucatu

2025

Mônica Bannwart Mendes

Fatores de risco e alterações radiológicas em adultos com COVID-19
moderada e grave.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para
obtenção do Título de Doutora em Doenças
Tropicais.

Orientador: Prof. Assoc. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

Coorientadora: Profa. Dra. Karen Ingrid Tasca

Botucatu

2025

O desenvolvimento dessa pesquisa tem a intenção de realizar um estudo mais aprofundado das alterações pulmonares causadas pela infecção do SARS-CoV-2 e assim possibilitar o desenvolvimento de novas ações para prever gravidade dos indivíduos acometidos pela doença e, conseqüentemente, iniciar precocemente medidas não farmacológicas para o recrutamento pulmonar, visando aumentar a chance de recuperação nos casos de maior gravidade.

Instituição proponente: Hospital das Clínicas (HC) da
Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB)

Trabalho realizado sem suporte financeiro.

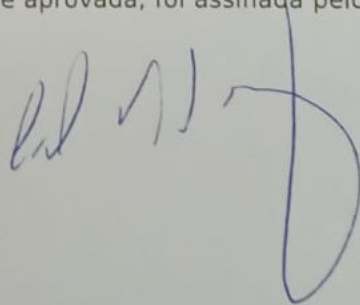
Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB,
sob CAAE nº 34162720.3.0000.5411.

M538f	Mendes, Mônica Bannwart Fatores de risco e alterações radiológicas em adultos com COVID-19 moderada e grave / Mônica Bannwart Mendes. -- Botucatu, 2025 109 f. : il., tabs. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu Orientador: Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza Coorientadora: Karen Ingrid Tasca 1. COVID-19. 2. Segmentação pulmonar. 3. Comprometimento pulmonar. 4. Prognóstico na COVID-19. 5. Alterações pulmonares na COVID-19. I. Título.
-------	---

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE MÔNICA BANNWART MENDES, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 02 dias do mês de abril do ano de 2025, às 14h, no(a) Sala de reuniões 02 do Prédio da Administração da FMB/Unesp, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de MÔNICA BANNWART MENDES, intitulada **Desenvolvimento de algoritmos computacionais para caracterização clínica e radiológica da infecção por coronavírus (COVID-19)**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. CARLOS MAGNO CASTELO BRANCO FORTALEZA (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. GABRIEL BERG DE ALMEIDA (Participação Presencial) do(a) Depto. de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. MARCEL KOENIGKAM SANTOS (Participação Presencial) do(a) Centro de Radiologia e Imagens Biomédicas / Hospital das Clínicas de Bauru (FAEPA/USP), Profa. Dra. NANCY CRISTINA JUNQUEIRA BELLEI (Participação Virtual) do(a) Depto. de Medicina - Infectologia / Universidade Federal de São Paulo, Prof. Dr. FERNANDO BELLISSIMO RODRIGUES (Participação Virtual) do(a) Depto. de Medicina Social / FM/Ribeirão Preto - USP. Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. CARLOS MAGNO CASTELO BRANCO FORTALEZA



Dedicatória

Dedicatória

Dedico mais essa conquista aos meus falecidos pais que, com orgulho, sempre me apoiaram e me ensinaram sobre a vida e à meu marido e à nossa filha que souberam entender minhas ausências para realização desse trabalho.

E dedico também esse trabalho à todas as pessoas que atuaram na linha de frente na pandemia da COVID-19 e que sofreram física e emocionalmente.

Agradecimientos

Agradecimentos

À Deus, por sempre me dar força e garra para continuar meus projetos de vida e enfrentar os obstáculos com êxito e resiliência, conquistando assim, crescimento pessoal e profissional;

Ao meu orientador, o professor titular Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza, agradeço pela oportunidade de desenvolver essa pesquisa em conjunto, pois muito contribuiu com meu aprendizado;

À minha coorientadora, professora doutora Karen Ingrid Tasca, grande amiga, que sempre manifestou apoio incondicional, pronta disponibilidade para aconselhamento e estímulo permanente, contribuindo para o êxito do trabalho;

Ao Professor Assistente Doutor Sérgio Marrone Ribeiro, que sempre muito gentil e solícito, contribuiu na elaboração do projeto, na aquisição das imagens para que o estudo fosse realizado e com suas sugestões e correções após a banca de qualificação;

À professora associada Diana Rodrigues de Pina Miranda, agradeço pela imprescindível atuação na elaboração da pesquisa;

Aos colegas Eduardo Abrão Spíndola Rezk e Marcos Aureliano Araújo Silva agradeço pelas importantes contribuições;

Ao meu esposo e à minha filha, agradeço por fazerem parte da minha vida e por serem minha família que eu tanto amo;

Obrigada

Resumo

Resumo

Mendes, M.B. **Fatores de risco e alterações radiológicas em adultos com COVID-19 moderada e grave.** 2025. 106 f. Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção de título de Doutora em Doenças Tropicais, Botucatu, 2025.

Introdução: A tomografia computadorizada (TC) de tórax desempenha um papel crucial na compreensão da COVID-19, permitindo a correlação entre as alterações radiológicas e a gravidade clínica dos pacientes. O estudo aprofundado dessas imagens de forma seriada pode identificar a progressão do dano tecidual e assim indicar o prognóstico dos indivíduos hospitalizados, considerando que estes acometimentos pulmonares não são iguais em todos os casos. Ademais, fatores de risco tradicionais, associados a estes acometimentos, bem como à gravidade de doença crítica, merecem ser estudados tendo em vista as diferentes variantes circulantes do SARS-CoV-2, o estado vacinal da população e as comorbidades associadas a estes casos. **Objetivos:** Realizar estudo do quadro clínico e radiológico dos indivíduos com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) ou síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), e associá-los ao padrão tomográfico com a finalidade de identificar fatores de risco para pior desfecho, grau de comprometimento pulmonar e fatores preditores de sobrevida dos pacientes diagnosticados ou não com COVID-19. **Método:** Foram avaliados 440 indivíduos adultos internados devido à SRAG e SDRA, em um hospital universitário, no período de março de 2020 a novembro de 2021. Todos os indivíduos alocados haviam realizado teste molecular para detecção do SARS-CoV-2 e tomografia computadorizada de tórax na admissão sendo alocados em dois grupos, um grupo SARS-CoV-2 positivo (G1) e um grupo SARS-CoV-2 negativo (G2). Foi usado software para segmentação pulmonar denominado 3D Slice. As quantificações foram extraídas como o volume percentual do volume total de ambos os pulmões e as lesões pulmonares foram diferenciadas e classificadas usando as unidades Hounsfield (HU) que admite os valores entre -950 HU e -750 HU para pulmão inflado, -1050 HU e -950 HU para áreas de enfisema, -750 HU e -400 HU para opacidade pulmonar e -400 HU e 0HU para pulmão colapsado. Foi realizada também a quantificação por Python “in house” para as quantificações de volume de comprometimento pulmonar. Somada a essas análises tomográficas, foram realizadas análises multivariadas para verificar possíveis fatores de risco associados aos piores desfechos (óbito e maior comprometimento pulmonar). **Resultados:** Foram alocados 325

indivíduos que preenchiam os critérios de inclusão, sendo 189 indivíduos no G1 e 136 no G2. Os indivíduos do G1 apresentaram alterações significativas nas regiões posteriores mediais direita e esquerda de ambos os pulmões. As porcentagens foram mais elevadas em volume total de opacidade e volume total de área colapsada, o que indica piores condições pulmonares nesses pacientes. Já G2 apresentou porcentagens mais elevadas de pulmão inflado e enfisema, especialmente nas regiões posterior e anterior medial esquerda. Em relação aos possíveis fatores de risco, o G1 apresentou maior frequência de algumas condições, como hipertensão arterial sistêmica ($p < 0,001$), doenças cardiovasculares ($p = 0,001$), obesidade ($p < 0,001$), e histórico de transplantes de órgãos sólidos ($p < 0,001$), enquanto o G2 teve predomínio de indivíduos com doenças neurológicas ($p = 0,001$) e pneumopatias ($p < 0,001$). A taxa de óbito entre os grupos não apresentou diferenças, porém houve maior tempo de internação e maior acometimento pulmonar em indivíduos pertencentes ao G1. Diante dos resultados dos algoritmos realizados, observou-se que o pulmão direito tem maior influência no pior desfecho que o pulmão esquerdo. **Conclusão:** A COVID-19 causa danos pulmonares específicos, mais concentrados na porção medial dos pulmões, com o pulmão direito influenciando mais no pior desfecho. Maior comprometimento pulmonar levou a pior evolução, com pacientes COVID-19 necessitando de mais suporte ventilatório e internação prolongada. COVID-19, idade avançada, sexo masculino e pulmões colapsados foram preditores de óbito, assim como pneumopatia. Por outro lado, a vacinação foi um fator protetor. O estudo destaca a importância de novas pesquisas sobre segmentação pulmonar para aprimorar técnicas de ventilação em SDRA.

Palavras chave: segmentação pulmonar, COVID-19, alterações pulmonares na COVID-19, prognóstico na COVID-19, comprometimento pulmonar, fatores de risco.

Abstract

Abstract

Mendes, M.B. **Risk factors and radiological changes in adults with moderate and severe COVID-19.** 2025. 106 f. Thesis presented to Botucatu Medical School – Univ Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Botucatu Campus, for obtaining a Doctoral’s degree in Tropical Diseases. Botucatu, 2025.

Introduction: Chest computed tomography (CT) plays a crucial role in understanding COVID-19, allowing radiological changes to be correlated with the clinical severity of patients. The in-depth, serial study of these images can identify the progression of tissue damage and thus indicate the prognosis of hospitalized individuals, considering that lung involvement varies among cases. Furthermore, traditional risk factors associated with these disorders, as well as the severity of critical illness, warrant study given the different circulating SARS-CoV-2 variants, the population's vaccination status, and associated comorbidities. **Objectives:** To study the clinical and radiological condition of individuals with severe acute respiratory syndrome (SARS) or acute respiratory distress syndrome (ARDS), and associate them with the tomographic pattern to identify risk factors for a worse outcome, the degree of pulmonary involvement, and predictors of survival in patients diagnosed with or without COVID-19. **Method:** Method: 440 adult individuals hospitalized due to SARS and ARDS were evaluated at a university hospital from March 2020 to November 2021. All enrolled individuals had undergone molecular testing for SARS-CoV-2 and chest computed tomography upon admission. They were then allocated into two groups: a SARS-CoV-2 positive group (G1) and a SARS-CoV-2 negative group (G2). Lung segmentation was performed using 3D Slicer software. Quantifications were extracted as the percentage volume of the total lung volume. Lung lesions were differentiated and classified using Hounsfield Units (HU), which allow for specific ranges: -950 HU to -750 HU for inflated lung, -1050 HU to -950 HU for areas of emphysema, -750 HU to -400 HU for lung opacity, and -400 HU to 0 HU for collapsed lung. In-house Python quantification was also performed to measure the volume of lung involvement. In addition to these tomographic analyses, multivariate analyses were conducted to identify possible risk factors associated with worse outcomes (death and greater pulmonary impairment). **Results:** Three hundred twenty-five individuals who met the inclusion criteria were allocated: 189 in G1 and 136 in G2. G1 subjects showed significant alterations in the right and left posterior-medial regions of both lungs. They had higher percentages in total opacity

volume and total collapsed area volume, indicating worse lung conditions. G2, conversely, had higher percentages of inflated lung and emphysema, especially in the left posterior and anterior-medial regions. Regarding possible risk factors, G1 had a higher frequency of certain conditions, including systemic arterial hypertension ($p<0.001$), cardiovascular diseases ($p=0.001$), obesity ($p<0.001$), and a history of solid organ transplants ($p<0.001$). In contrast, G2 showed a predominance of individuals with neurological diseases ($p=0.001$) and pneumopathies ($p<0.001$). While there was no difference in the death rate between the groups, individuals in G1 experienced longer hospital stays and greater pulmonary involvement. Based on the algorithm results, the right lung was observed to have a greater influence on worse outcomes than the left lung. **Conclusion:** COVID-19 causes specific lung damage, primarily concentrated in the medial portion of the lungs, with the right lung having a greater influence on worse outcomes. Greater lung involvement led to a worse outcome, with COVID-19 patients requiring more ventilatory support and prolonged hospitalization. COVID-19 diagnosis, advanced age, male gender, and collapsed lungs were predictors of death, as was pneumopathy. On the other hand, vaccination was identified as a protective factor. This study highlights the importance of further research into lung segmentation to improve ventilation techniques in ARDS.

Key words: lung segmentation, COVID-19, lung changes in COVID-19, prognosis in COVID-19, lung damage, risk factors.

Lista de Figuras

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Radiografia de tórax de indivíduo sadio.....	28
Figura 2. Radiografia de tórax de indivíduo com COVID-19	28
Figura 3. Tomografia computadorizada de tórax de indivíduo sadio	28
Figura 4. Tomografia computadorizada de tórax de indivíduo com COVID-19	28
Figura 5. Tomografia computadorizada de tórax de indivíduo com comprometimento pulmonar pela COVID-19	29
Figura 6. Demonstração das distribuições das áreas de segmentação em relação à face anterior e posterior de ambos os pulmões	41
Figura 7. Volume percentual dos acometimentos pulmonares de todos os participantes	55
Figura 8. Volume percentual dos acometimentos pulmonares de todos os participantes categorizados pelo tipo de suporte ventilatório	56
Figura 9. Volume porcentual de todos os participantes categorizados pelo tipo de desfecho (cura ou óbito)	57
Figura 10. Demonstração da denominação das regiões de segmentação pulmonar	58
Figura 11. Volume de cada tipo de acometimento pulmonar nas regiões segmentadas de todos os participantes	59
Figura 12. Quantificações dos percentuais nas 12 subregiões do pulmão esquerdo em relação ao tipo suporte ventilatório usado	61
Figura 13. Quantificações dos percentuais de todos os participantes nas 12 subregiões do pulmão esquerdo, em relação ao desfecho	62
Figura 14. Quantificações dos tipos de acometimento do pulmão direito nas 12 sub-regiões, de todos os participantes	64
Figura 15. Quantificações dos percentuais nas 12 subregiões do pulmão direito, de acordo com o tipo de suporte ventilatório usado	65
Figura 16. Quantificações dos percentuais nas diferentes regiões do pulmão direito, de acordo com o desfecho cura ou óbito	66
Figura 17. Regressão linear para uma variável dependente contínua (colapso pulmonar) e as variáveis independentes nos pacientes hospitalizados	69
Figura 18. Regressão linear para uma variável dependente contínua (opacidade pulmonar) e as variáveis independentes nos pacientes hospitalizados	70

Figura 19. Regressão linear para uma variável dependente contínua (enfisema pulmonar) e as variáveis independentes nos pacientes hospitalizados	70
Figura 20. Regressão logística para volume colapsado em G1	72
Figura 21. Regressão logística para opacidade pulmonar em G1	72
Figura 22. Regressão logística para volume de enfisema em G1	73

Lista de Tabelas

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Análise descritiva e comparativa entre os grupos para as variáveis categóricas	47
Tabela 2. Análise descritiva e comparativa entre os grupos para as variáveis contínuas em relação ao comprometimento pulmonar	49
Tabela 3. Estudos de correlações de Pearson entre as variáveis clínicas e sociodemográficas com os tipos de comprometimento pulmonar em ambos os grupos	49
Tabela 4. Correlação de Pearson para os diversos tipos de comprometimento pulmonar nos pacientes internados por SDRA (COVID-19 positivos e negativos)	50
Tabela 5. Análise descritiva do grupo COVID-19 positivo, conforme desfecho (óbito versus alta), para variáveis categóricas	51
Tabela 6. Análise descritiva e comparação entre os desfechos óbito e alta, para variáveis contínuas	52
Tabela 7. Estudos de correlações de Pearson entre as variáveis clínicas e sociodemográficas com os tipos de comprometimento pulmonar para o Grupo 1	53
Tabela 8: Correlação de Pearson para os diversos tipos de comprometimento pulmonar nos pacientes diagnosticados com COVID-19	53
Tabela 9. Regressão logística e cálculo do <i>Odds Ratio</i> para óbito entre todos os casos de SDRA incluídos no estudo	68
Tabela 10: Regressão logística e cálculo do <i>Odds Ratio</i> para óbito entre todos os casos de SDRA incluídos no estudo, incluindo a variável suporte ventilatório	68
Tabela 11: Regressão logística e cálculo do <i>Odds Ratio</i> para o Grupo 1 (COVID-19) em relação ao desfecho óbito	71

Sumário

SUMÁRIO

1-	Introdução	20
1.1	Aspectos Gerais da Infecção pelo SARS-CoV-2	21
1.2	Fatores de Risco para Evolução / Gravidade.....	25
1.3	Diagnóstico e Prognóstico: Marcadores e Ferramentas	25
1.4	Achados Tomográficos na COVID-19	29
1.5	Manejo Clínico Pulmonar na COVID-19	32
1.6	Justificativa.....	32
2-	Objetivos	34
3-	Metodologia	36
3.1	Desenho do Estudo e Seleção dos Casos	37
3.2	Bancos, Variáveis de Desfecho e Exploratórias	38
3.3	Exames de Imagem	40
3.4	Análise Estatística dos Resultados	42
4-	Resultados	45
4.1	Análise Descritiva	46
4.2	Quantificação Pulmonar Total	54
4.3	Análise Individual das Regiões de Segmentação do Pulmão Esquerdo	57
4.4	Análise Individual das Regiões de Segmentação do Pulmão Direito	63
4.5	Análises Multivariadas	67
5-	Discussão	74
6-	Considerações Finais	81
7-	Referências Bibliográficas	83
8-	Bibliografia Consultada	93
9-	Anexos	96
9.1	Aprovação do CEP Local	97
9.2	Apresentação de Resumos em Congresso e Publicação	98
9.3	Artigo Publicado	103

Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos gerais da infecção pelo SARS-CoV-2

O vírus SARS-CoV-2 pertence à família dos coronavírus conhecidos desde meados dos anos 1960. Os coronavírus (CoV), vírus de RNA de sentido positivo envelopados, são caracterizados por pontas semelhantes às clavas que se projetam de sua superfície, um genoma de RNA incomumente grande e uma estratégia de replicação única. Os CoV causam uma variedade de doenças em mamíferos e aves, desde enterite em vacas e porcos, doenças do trato respiratório superior e renal em galinhas, até infecções respiratórias letais em humanos. Geralmente, as infecções por CoV causam doenças respiratórias leves a moderadas, semelhantes a um resfriado comum. Alguns CoV podem causar síndromes respiratórias graves, como a síndrome respiratória aguda grave que ficou conhecida pela sigla SARS da síndrome em inglês “*Severe Acute Respiratory Syndrome*”. SARS causada por coronavírus é designada como SARS-CoV, sendo os primeiros relatos na China no ano de 2002. Porém, alguns CoV, como o SARS-CoV podem infectar pessoas e animais. O reservatório animal para o SARS-CoV é incerto, mas parece estar relacionado com morcegos. (OMS/WHO; Wang, Y et al. 2020).

Desde o início da pandemia do SARS-CoV-2 em 2019, até o final de 2024, o número de casos registrados mundialmente foi de aproximadamente 270.155.054, sendo o número de óbitos de 5.305.991 (DASA, dez 2024). No Brasil, estes números resultam em 39.017.513 casos e 714.210 óbitos, considerando o mês de dezembro de 2024. (MS, Informes, dez 2024).

Estudos estimaram o número básico de reprodução (R_0) do SARS-CoV-2, ou seja, sua capacidade de disseminação e contágio, através de observação de cadeias de infecção, grupos de infecção e pela propagação numa população, que o R_0 costumava aparecer entre 2 e 3, porém, em algumas populações, observou-se estimativas mais altas chegando até a 14,8. Esse índice era muito superior à infecção pelo H1N1 que apresentava R_0 de 1,2 e também à gripe de 1918 (Liu Y et al. 2020; Riou et Althaus, 2020; Salzberger B et al, 2021). Devido à alta infectividade e a alta taxa de mortalidade, de até 25% nos casos que necessitaram de ventilação invasiva (Salzberger B et al. 2021), se instituiu o isolamento social e o afastamento compulsório dos indivíduos com quaisquer sintomas respiratórios no Brasil e na maioria dos países.

No início dos estudos do SARS-CoV-2, alguns autores descreviam que a média estimada de dias de início de sintomas até a admissão hospitalar era de sete dias, com evolução rápida para insuficiência respiratória a partir do oitavo dia. Por isso, o isolamento domiciliar foi sempre indicado e os indivíduos com sintomas mais exuberantes foram orientados a reconhecer os sinais de alarme tais como dispneia, queda de oxigenação abaixo de 94% e febre alta persistente e, na presença desses, procurar atendimento hospitalar (Kumar S et al. 2020; Guo Y et al. 2020).

A infecção pelo SARS-CoV-2 apresenta quadro clínico semelhante às pneumonias virais, com maioria dos indivíduos apresentando quadros oligossintomáticos (cerca de 80%), com presença de febre (em 44 a 98% dos casos), tosse seca (em 46 a 82%) ou com expectoração, mialgia (em torno de 35%), dispneia (em 20 a 64%), fadiga, anorexia, dor de garganta, espirros, coriza, cefaleia, hemoptise, diarreia, vômitos, erupções cutâneas, hipogeusia e hiposmia ou anosmia (Huang C et al; OMS 13 Mar 2020). Na metanálise realizada por Fernández et al. (2021), observou-se que a dor de cabeça é um sintoma experimentado na fase aguda da infecção pelo SARS-CoV-2, com frequência de 10,1% (IC de 95% 8,7–11,5) e a revisão sistemática realizada por Struyf T. et al (2022), concluiu que este, foi um dos cinco sintomas mais frequentes durante a fase aguda, seguida da febre, fadiga, mialgia e artralgia.

Houve também vários relatos de sintomas neurológicos, sendo divididos em três subgrupos, de acordo com a maior taxa de acometimento: no primeiro grupo, observou-se alterações no sistema nervoso central (SNC) comumente apresentando por cefaleia, vertigem ou tontura, alteração da consciência, ataxia, crises convulsivas e acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico ou hemorrágico; no segundo grupo, observou-se acometimento do sistema nervoso periférico caracterizado por hiposmia ou anosmia, hipogeusia e neuralgia; e no terceiro grupo, observou-se o acometimento de músculos esqueléticos caracterizados pelos sintomas de fadiga e mialgia e o ácido nucleico viral do SARS-Cov-2 foi detectado no líquido cefalorraquidiano desses pacientes, assim como no tecido cerebral de necrópsias (Mao L et al, 2020; Li YC et al 2020; Baig AM et al, 2020).

Durante a pandemia, com o passar dos meses, observou-se o surgimento de variantes da cepa original, intitulada como Wuhan, sendo denominadas como Alpha, Beta, Gamma, Delta e Ômicron, conforme foram sendo identificadas. No Brasil, em 2020 não havia dados substanciais a respeito das variantes circulantes, pois no início da pandemia os testes diagnósticos eram demorados, havia falta de insumos e, portanto, a identificação da cepa viral não era realizada de rotina. Posteriormente, com uma maior estabilidade na

disponibilização dos insumos e melhor acurácia dos testes diagnósticos, no final de 2020, foi possível a realização de testes com a identificação das variantes. Com isso, obteve-se que, de fevereiro de 2021 à julho de 2021 havia predominância da variante Gamma; de agosto à dezembro de 2021, a predominância da variante Delta; e, somente a partir de janeiro de 2022, ocorreu a predominância da variante Ômicron (MS, Informs-Variantes, 2022). Os dados de genotipagem do SARS-CoV-2 no Brasil foram publicados em 2023 no estudo *Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 in large university hospital cohort: the UnCoVER-Brazil Project*.

Em relação ao efeito das variantes, a prevalência dos sintomas da COVID-19 variou distintamente entre diferentes cepas, sendo que a febre e fadiga foram sintomas mais frequentes nos indivíduos infectados com a variante Alpha, quando comparada à cepa selvagem e às demais (Song T. et al, 2024). A cepa selvagem (Wuhan) apresentou proeminentemente hipoxemia, em 45,5%, um sintoma que não foi observado em outras cepas. Em contraste, indivíduos infectados com a variante Ômicron, apresentaram maior frequência de sintomas de ansiedade (12,5%) e de comprometimento cognitivo (18,3%). Notavelmente, a prevalência de febre, que atingiu o pico na variante Alpha, em 78,2%, diminuiu acentuadamente no momento da variante Ômicron, atingindo 35,4%. Enquanto isso, a prevalência de congestão nasal foi notavelmente maior na Ômicron em 24,2%, distinguindo-a de sua menor taxa de 5,5% na cepa Wuhan. A alta prevalência de fadiga na variante Alpha, de 67,4%, viu um declínio acentuado na variante Delta, com 15,3%, mas ainda foi relativamente maior na variante Ômicron com 24,5%. A dispneia, que foi notavelmente prevalente no grupo Alpha em 70,9%, também apresentou redução significativa nas cepas Delta, com 8,6%, e Ômicron com 21,4%. Além da diferença na sintomatologia, nesses períodos foram observadas mudanças na mortalidade e grau de acometimento pulmonar (Song F et al, 2020; Guo Y et al. 2020; Song T et al, 2024).

Somado a isso, através do Ministério da Saúde (MS) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que atuaram em conjunto para liberação de vacinas em caráter emergencial, o cenário da pandemia e os sintomas mais comuns também se modificaram. As primeiras doses de vacina contra COVID-19 liberadas pela ANVISA, como caráter emergencial, chegaram às populações específicas a partir de janeiro de 2021, sendo gradativamente ampliada durante todo o ano. Em agosto de 2021, em torno de 50,0% da população brasileira acima de 18 anos havia recebido ao menos uma dose da vacina contra COVID-19 e, em dezembro desse mesmo ano, o uso da vacina foi ampliado para crianças de cinco a 11 anos, sendo que, no final do mês de dezembro de 2021, 80,0% da população

acima de 18 anos estava vacinada com pelo menos uma dose, segundo os dados do MS (MS, Informa-Vacinação COVID-19).

A vacinação contra a COVID-19 é considerada uma das intervenções mais eficazes para a proteção individual e coletiva da população contra os riscos causados pela exposição ao vírus SARS-CoV-2. Os esforços de vacinação em nível local, regional, nacional e global têm demonstrado consistentemente seus benefícios ao longo do tempo, reduzindo drasticamente os casos graves, hospitalizações e óbitos e limitando as consequências da infecção que causou sofrimento, incapacidade e morte em todo o mundo. A vacinação em massa é crucial para controlar a pandemia, permitindo o retorno gradual às atividades normais e protegendo especialmente os grupos mais vulneráveis. Neste sentido, em maio de 2021, o município de Botucatu foi palco de uma pesquisa que avaliou a efetividade de uma vacina recombinante contra a COVID-19 desenvolvida pela Universidade de Oxford (Inglaterra) e produzida pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos[®]) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), possibilitando a vacinação de mais de 60 mil pessoas, em um único dia (Costa Clemens AS et al, 2022). Com a ampla cobertura vacinal, o número de óbitos reduziu drasticamente, que somado ao avanço nas pesquisas e sucesso da vacinação de forma global, a OMS declarou em maio de 2023, o fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) referente à COVID-19. Entretanto, esta ação não significa que a COVID-19 tenha deixado de ser uma ameaça à saúde, pois a propagação mundial da doença continua caracterizada como uma pandemia (OPAS, 2023).

O MS declarou a aplicação de 522.545.577 doses da vacina monovalente contra COVID-19 até dezembro de 2024, sendo que 86,2% da população brasileira foi vacinada com duas doses, 55,9% com três doses e 19,4% da população com quatro doses (MS, Informa-Vacinação). Porém, como a maioria dos patógenos, durante o processo de surgimento e disseminação, as cepas vão sofrendo mutações de adaptação ao meio ambiente e surgindo variantes preocupantes do SARS-CoV-2. Essas mutações podem promover escape imunológico levantando questões sobre a eficácia das vacinas contra COVID-19 licenciadas contra essas variantes emergentes continuamente, em prevenir a COVID-19 grave. Apesar dessa preocupação, há inúmeros trabalhos descrevendo a eficácia das vacinas, tais como os realizados por Graña C. et al. em 2022, a meta-análise realizada por Zheng C., et al. em 2022, e o trabalho de Costa Clemens A.S. et al em 2023. No Brasil, o esquema vacinal inclui a administração de doses disponíveis direcionadas também para a cepa da Ômicron XBB.1.5 (MS, Informa-Vacinação 2024).

1.2 Fatores de risco para evolução para gravidade

Vários fatores de risco foram identificados como tendo um impacto potencial no aumento da morbidade da COVID-19 em adultos, a maioria, são os fatores já conhecidos como de risco para outras doenças, tais como idade avançada e presença de comorbidades preexistentes à infecção. Sabe-se que indivíduos com idade avançada possuem sistema imunológico menos eficaz (Pijls BG et al, 2021; Zhang Jj et al, 2023). A meta-análise de Pijls BG et al. (2021) mostrou que pacientes com 70 anos ou mais, apresentaram risco 65% maior de adquirir COVID-19 do que os mais jovens. Já a faixa etária entre 10 a 19 anos, apresentou risco de 21%. Somado a isso, indivíduos mais velhos costumam ter mais comorbidades, o que pode potencializar estes riscos, tanto de infecção pelo SARS-CoV-2, quanto de um prognóstico pior. Pertencer ao sexo masculino também foi um fator de risco para estes dois desfechos (Pijls BG et al, 2021).

As comorbidades mais associadas à evolução para a gravidade são obesidade, hipertensão arterial sistêmica, doenças cardiovasculares, doença pulmonar obstrutiva crônica e imunossupressão (Pijls BG et al, 2021, Zang Jj et al, 2023). Zang Jj et al relataram que 25,1% dos indivíduos com COVID-19 tinham pelo menos uma comorbidade, enquanto que 8,2% tinham duas ou mais comorbidades. No grupo de indivíduos com comorbidades, foi observado neste mesmo estudo que doenças cardiovasculares ou cerebrovasculares eram responsáveis por 40,4% dos casos graves, diabetes, por 12%, doenças do sistema digestivo, por 11% e tumores malignos por 0,01%. Dentre as comorbidades, a hipertensão arterial foi mais frequentemente associada a gravidade da evolução da COVID-19 (Zang Jj et al, 2023; Huang C et al, 2020; Li X et al, 2020).

1.3 Diagnóstico e Prognóstico: Marcadores e Ferramentas

No início da pandemia, o diagnóstico de infecção pelo SARS-CoV-2 incluía apenas os critérios clínicos e a realização do exame de reação de transcriptase combinada com a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR). Devido ao alto custo do teste, o tempo longo para se obter o resultado, a falta de insumos e/ou sua indisponibilidade nos serviços de saúde, principalmente devido à alta procura, alguns indivíduos acabavam sendo tratados e isolados considerando apenas a suspeita da infecção, sem a confirmação do diagnóstica. O MS, em 17 de setembro de 2021, por meio da nota técnica nº 1217/2021-CGPNI/DEIDT/SVS/MS, lançou o “Plano Nacional De Expansão da Testagem para COVID-19” com o objetivo geral de expandir o diagnóstico da doença por meio do teste rápido de antígeno (TR-AG),

realizado por imunocromatografia, a partir de amostra da secreção nasal coletada por *swab*, para monitorar a situação epidemiológica e direcionar os esforços na contenção da pandemia em território nacional. Desta forma, ficou mais rápido, fácil e barato confirmar o diagnóstico, promover o isolamento e, assim, reduzir a disseminação da doença (Nota Técnica MS nº 1217/2021).

Atualmente, após muitos estudos sobre o SARS-CoV-2 e a larga produção de testes diagnósticos, temos disponíveis no Brasil testes ainda mais baratos e mais acessíveis à toda a população, que os testes do início da pandemia. Além do RT-PCR, houve maior disponibilização de TR-AG tanto em serviços de saúde públicos, quanto em farmácias privadas e também foi possível desenvolvê-lo como auto teste devido à sua menor complexidade na realização do procedimento, o que tornou possível a ampla testagem. Entretanto, com a disseminação do auto teste percebeu-se falhas na notificação de casos leves. Isso também se deve à imunização da população e diminuição no número de casos moderados e graves, observando-se subnotificação de casos de COVID-19 no cenário atual pelo CVE – Centro de Vigilância Epidemiológica. Portanto, o diagnóstico da COVID-19 é essencialmente clínico, baseado na história clínica e nos sintomas, associado à detecção do SARS-CoV-2 por RT-PCR ou por TR-AG de secreção nasal.

Após o diagnóstico confirmatório, os casos moderados e graves são avaliados em regime hospitalar para avaliação de marcadores de processo infeccioso. Na admissão desses indivíduos, geralmente são realizados exames laboratoriais séricos que demonstram, com maior frequência, leucopenia, com níveis abaixo de 4.000 leucócitos totais, diretamente associado à linfopenia (geralmente menor que 1000 linfócitos). O valor da proteína C reativa (PCR) não demonstrou ser um bom marcador de atividade inflamatória ou gravidade, assim como a pró-calcitonina. O aumento de creatinofosfoquinase (CPK) geralmente é discreto, com dosagens maiores que 200 U/L apenas em alguns casos, estando este relacionado à injúria muscular decorrente da presença de receptor de ECA2 (enzima conversora da angiotensina 2) no músculo esquelético (Guo Y et al., 2020; Savarino A et al., 2006; PAHO.COVID-19, 2020).

A gasometria arterial foi essencial nos pacientes com queixa respiratória e oximetria de pulso menor que 94%, sendo método útil para verificação da pressão parcial de oxigênio (PaO₂) e para a realização do cálculo da troca gasosa que, estando diminuída (abaixo de 300 mmHg), já indicava a necessidade de oferta de oxigênio de forma não invasiva ou até mesmo a instituição precoce de ventilação invasiva, visando “repouso pulmonar” para facilitar

recuperação e diminuição do processo inflamatório pulmonar realizados conforme Protocolo de Manejo Clínico e Tratamento da COVID-19, publicado pelo MS durante a pandemia.

O acometimento pulmonar na infecção pela COVID-19 é a maior complicação da doença, pois pode ter evolução para a SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*), ou também denominada SRAG (síndrome respiratória aguda grave), que é uma síndrome complexa e multicausal de lesão pulmonar aguda responsável por edema pulmonar não cardiogênico, que acarreta diversas alterações fisiológicas que desencadeiam o colapso alveolar, a redução da complacência pulmonar, maior resistência vascular pulmonar e, consequentemente, o comprometimento da troca gasosa. A resposta ventilatória do próprio paciente pode agravar esta situação, assim como o tipo de suporte ventilatório assistido, pois há grande heterogeneidade regional da lesão pulmonar subjacente (Swenson KE e Swenson ER, 2021, Negroni D et al, 2022).

Em relação aos exames de imagem, durante a investigação diagnóstica e avaliação prognóstica, o exame mais comumente realizado no início da pandemia era a radiografia de tórax, porém, vários estudos relataram que uma grande proporção de indivíduos positivos para COVID-19, incluindo alguns casos graves, apresentavam radiografias de tórax normais (Liu K et al., 2020, Xu X et al., 2020, Fang Y et al., 2020).

A indicação da tomografia de tórax (TC), por ser um método com maior sensibilidade que a radiografia de tórax, foi de extrema importância, pois demonstrou ser uma boa ferramenta de avaliação pulmonar da COVID-19. Em março de 2020, o *American College of Radiology* (ACR) não recomendava a realização da TC como primeira linha para critério diagnóstico, sendo indicada apenas para indivíduos hospitalizados, sintomáticos, com embolia pulmonar, empiema ou outra coinfeção, para avaliação de comprometimento pulmonar de pacientes graves hospitalizados e como ferramenta para diagnóstico diferencial. Assim como o ACR, a última revisão publicada, em 17 de novembro de 2024, por Bell D et al., concluiu que o uso da TC como ferramenta de *screening* diagnóstico deve ser desencorajado porque imagens tomográficas não são específicas para cada doença e, alguns estudos publicados indicaram que a TC como ferramenta diagnóstica apresentou alguns vieses importantes (Peng Q et al, 2020; RANZC, 2020; RCR, 2020; ACR, 2020; Raptis C et al, 2020). Fang Y et al. (2020) publicaram também uma meta-análise, relatando sensibilidade diagnóstica compartilhada de 94% e especificidade diagnóstica de 37%, em vários países com baixa prevalência (inferior a 10%) da COVID-19, sendo que o valor preditivo positivo do RT-PCR foi 10 vezes o da TC de tórax. Portanto, para avaliação da extensão da doença, ou seja, avaliar a gravidade, a sensibilidade da TC é alta, mas a especificidade não. Diante

disso, a imagem pulmonar tornou-se uma ferramenta de apoio diagnóstico muito útil para avaliação do comprometimento pulmonar, e para oferecer dados sobre a evolução clínica e prognóstico do indivíduo com COVID-19, principalmente nos casos mais graves.

Estão apresentadas a seguir, imagens de radiografia de tórax normal de um indivíduo sadio (Fig.1) e a radiografia de tórax de indivíduo com COVID-19 grave (Fig. 2), demonstrando que não há especificidade na imagem radiográfica que possa indicar o diagnóstico de COVID-19 pela imagem. Na sequência, pode-se observar a TC de tórax de um indivíduo sadio (Fig. 3), em comparação com imagem de indivíduo com COVID-19 (Fig.4).



Fig. 1: Radiografia de tórax de indivíduo sadio. Fonte: acervo radiológico do Hospital das Clínicas de Botucatu.

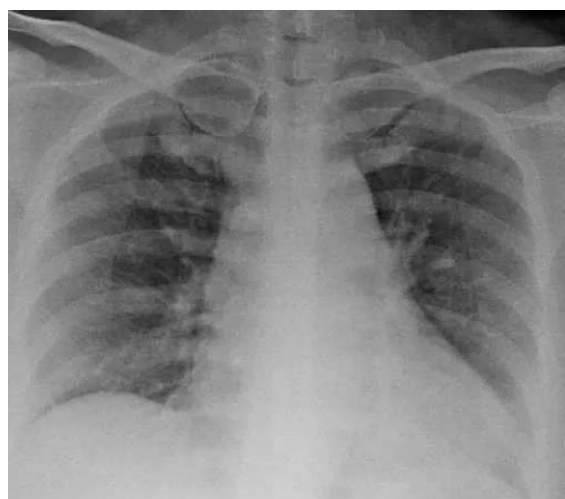


Fig. 2: Radiografia de tórax de indivíduo com COVID-19. Fonte: acervo radiológico do Hospital das Clínicas de Botucatu.



Fig. 3: TC de tórax de indivíduo sadio. Fonte: acervo radiológico do Hospital das Clínicas de Botucatu



Fig. 4: TC de tórax de indivíduo com COVID-19. Fonte: acervo radiológico do Hospital das Clínicas de Botucatu.

1.4 Achados tomográficos na COVID-19

Os achados pulmonares primários na TC de adultos com COVID-19 são descritos como: presença de opacidades em vidro fosco bilaterais, subpleurais e periféricas, com predomínio nas bases pulmonares; presença de padrão de *crazy paving* (aspecto de septos interlobares e intralobares nas opacidades em vidro fosco); presença de áreas de consolidação do espaço aéreo e presença de espessamento broncovascular nas lesões. Os achados que tem valor altamente discriminatório ($p < 0,001$) são três: a distribuição periférica das lesões, a presença de opacidade em vidro fosco e o espessamento broncovascular nas lesões, conforme demonstrados a seguir, na Figura 5. (OMS, 05 mar e 13 mar 2020; Guo Y et al, 2020, ACR, 2024, RSNA, 2024).



Figura 5: TC de tórax de indivíduo com comprometimento pulmonar pela COVID-19. (1) lesões em vidro fosco de acometimento predominantemente periférico; (2) espessamento broncovascular

Esses achados tomográficos apresentam padrão temporal, de acordo com o início da doença, podem não aparecerem em avaliações precoces, ou seja, com até quatro dias do início dos sintomas. Do quinto ao oitavo dia, apresentam caráter progressivo com aumento das áreas de vidro fosco e *crazy paving*, e evoluem progressivamente até o pico, entre o nono e o 15º dias, com o aparecimento de consolidações. A partir do 14º dia já se observa o estágio de reabsorção com melhora do curso da doença, aparecimento de fibroses, traves fibróticas e reabsorção das lesões, que podem se apresentar à TC por até mais de um mês após o início do quadro. (OMS 05 mar e 13 mar 2020; Guo Y et al, 2020, ACR, 2024, RSNA, 2024).

A *Radiological Society of North America* (RSNA) e o *American College of Radiology* (ACR) em 2024 classificam os aspectos tomográficos da COVID-19 em quatro categorias para padronização da linguagem dos relatórios: 1- aparência típica: quando a

imagem apresenta lesões com morfologia arredondada, com opacidades em vidro fosco e sinal do halo invertido; 2- aparência indeterminada: imagens que demonstram pouco vidro fosco sem aparência arredondada e em distribuição periférica; 3- aparência atípica: com a presença de consolidações lobares ou segmentares, sem áreas de vidro fosco, com cavidade ou escavação e pequenos nódulos; 4- negativo para pneumonia: quando a imagem não apresentava sinais de pneumonia, vidro fosco e consolidação.

Em relação ao grau de comprometimento pulmonar, foi padronizado pelos RSNA e ACR que a descrição do comprometimento pulmonar deveria ser feita de forma subjetiva e descrita em porcentagem de área acometida, sendo então dividida em acometimento de até 25% do parênquima, de 25 a 50% e superior a 75% de comprometimento de parênquima pulmonar, facilitando assim a maioria dos laudos pois, desse modo há maior facilidade e rapidez ao avaliar a quantificação, sem depender de resolução específica do tomógrafo.

Para evitar essa avaliação subjetiva das porcentagens de comprometimento pulmonar, ao realizar TC de tórax de alta resolução, é possível realizar a quantificação computacional das lesões parenquimatosas através de estudo de segmentação pulmonar, evitando o viés da subjetividade das porcentagens de área comprometida, como sugere a padronização pela RSNA e ACR. Esse tipo de estudo já foi usado para avaliação de indivíduos com paracoccidiodomicose e COVID-19 (de Oliveira M et al, 2015; de Pina DR et al, 2017; Diniz, JOB et al, 2021; Mazzilli A et al 2021), pois as avaliações subjetivas das imagens pulmonares, realizadas por especialistas da área de radiologia, não proporcionam uma quantificação acurada da evolução da doença, nem a resposta do comprometimento pulmonar.

Esse tipo de análise é mais complexa e envolve o desenvolvimento de um algoritmo computacional, de modo a quantificar, de forma semiautomática, as áreas pulmonares infladas, volume de enfisema, volume colapsado e volume de opacidade, áreas comprometidas por vidro fosco, consolidação, fibrose e enfisema. As quantificações são extraídas, como o volume percentual do volume total de ambos os pulmões e classificadas usando diferentes intervalos de Unidades Hounsfield (HU), a medida do coeficiente de atenuação de uma substância em imagens de TC. A escala de Hounsfield varia de -1000 a +1000, sendo que o valor zero HU corresponde à atenuação da água destilada. Substâncias que absorvem mais raios-X têm valores de HU mais altos. Além disso, essa classificação permite a diferenciação entre tecidos e órgãos, pois cada tipo de tecido tem um valor diferente em unidades de Hounsfield, por exemplo, o ar é caracterizado com valor de -1000 HU, a gordura é caracterizada por volta de -60 HU, o sangue normal varia de 35 a 55 HU e

o sangue coagulado é 80 HU. Noll E. et al, publicaram em 2021, um trabalho no qual avaliaram as TC de 37 indivíduos hospitalizados por COVID-19 com a finalidade de criar uma medida automatizada e quantitativa das opacidades em vidro fosco, usando as HU nas imagens de pulmão, que pudessem ser usadas clinicamente para diagnóstico, triagem e pesquisa, e concluíram que há viabilidade e validade preliminar de medições automatizadas de volume pulmonar comprometido em um cluster de COVID-19 de alta densidade.

Chiumello D. et al. em 2020 também publicaram um trabalho de análises quantitativas de tomografia computadorizada associada a medições da mecânica do sistema respiratório (em indivíduos em ventilação mecânica) e das trocas gasosas. A avaliação das imagens de TC foram quantificadas em HU, de 32 indivíduos, com o objetivo de correlacionar as diferenças entre SRAG da COVID-19 com SDRA não COVID-19. Nesse estudo foi estimado o peso do pulmão, volume de gás, quantidade de tecido superinflado (– 1000 a – 900 HU), tecido bem aerado (– 899 a – 500 HU), tecido mal aerado (– 499 a – 100 HU) e tecido não aerado (– 100 a +100 HU) e concluiu-se que, indivíduos com SRAG por COVID-19 e SDRA não COVID-19, diferem significativamente em suas características radiológicas e fisiológicas, tanto em termos da relação entre oxigenação e mecânica pulmonar, quanto em suas respostas à PEEP (pressão expiratória final positiva). Além disso, observou-se que os diferentes estágios da doença exigem uma reformulação das metas tradicionais de ventilação protetora pulmonar que leve em consideração as peculiaridades desta nova variante da SRAG (Chiumello et al., 2020).

Portanto, a avaliação segmentar ou segmentação dos pulmões já é conhecida e consiste em subdividir o pulmão em várias partes, além de sua divisão morfológica e, com isso, avaliar o acometimento parenquimatoso de cada região. Morfologicamente, os pulmões são divididos por fissuras. O pulmão direito possui três lobos separados por duas fissuras, a oblíqua e a horizontal, originando os lobos superior, médio e inferior. Já o pulmão esquerdo é dividido em duas partes pela fissura oblíqua e origina os lobos superior e o inferior. Nos estudos citados, cada grupo de pesquisador criou sua própria divisão, pois não existe um consenso de quantas áreas o pulmão pode ser subdividido para esse tipo de investigação (Alves AFF et al, 2021, Negroni, D. et al, 2022; Dey N. et al, 2020).

Diante desse panorama, o presente estudo foi idealizado na tentativa de se conseguir identificar e desenvolver um algoritmo radiológico computacional, para facilitar a caracterização clínica e radiológica da infecção pelo SARS-CoV-2, avaliando o pulmão de forma segmentar pois, apesar de ser uma infecção que acomete diversos órgãos, o maior impacto na sobrevida e a principal causa de óbito, sempre foi o alto grau de acometimento

da doença nos pulmões (Obe-A-Ndzem Holenn SE et al., 2024; Papageorgiou ST et al., 2024).

1.5 Manejo clínico pulmonar na COVID-19

Quando se entende melhor quais são as áreas acometidas, fica mais fácil propor medidas mais eficazes e estratégias específicas de ventilação pulmonar. E, sobre o acometimento pulmonar, ele é decorrente do processo inflamatório intenso na fase aguda da doença causado pelo SARS-CoV-2 levando os indivíduos à hipoxemia grave com necessidade de suplementação de oxigênio e, frequentemente, a instituição de medidas de ventilação pulmonar invasivas (Guo Y et al., 2020; Savarino A et al., 2006; PAHO.COVID-19, 2020). Estratégias no manejo da ventilação mecânica, na fase inicial da pandemia, foram retiradas das estratégias de ventilação da clássica na SRAG que existiam até o momento, porém, clinicamente, os indivíduos com COVID-19 começaram a demonstrar que tais estratégias não eram suficientes, pois a mortalidade era alta.

Para reduzir o impacto do processo inflamatório causado pelo vírus nos pulmões e favorecer a recuperação desses indivíduos, visto que não havia nenhum tipo de medicamento antiviral específico e eficaz, foi definido em diversos consensos que, na COVID-19, a instituição do suporte ventilatório invasivo (SVI) precoce seria uma estratégia protetora com a finalidade de evitar a hiperdistensão alveolar e, somado a isso, foi utilizada também a estratégia de pronação dos pacientes sob ventilação pulmonar invasiva (VPI), que já havia sido muito utilizada nos anos de 2000, durante a gripe aviária, com resultados favoráveis, pois o posicionamento dessa forma (em decúbito ventral) traz benefícios na hipoxemia grave (Freitas APR et al, 2020, Albert RK, 2000, Larsson A et al., 2000), mas a fisiopatologia envolvida nesse procedimento era desconhecida até então.

1.6 Justificativa

O estudo dos exames de imagem para o diagnóstico da COVID-19 tem um potencial significativo para a compreensão da evolução da doença. Ao analisar as alterações radiológicas, é possível correlacionar as características das imagens com a gravidade clínica dos pacientes, pois a TC tem se mostrado uma ferramenta fundamental na avaliação da extensão da doença e, conseqüentemente, de sua gravidade. Ela pode nos fornecer, portanto,

informações para o acompanhamento da evolução da COVID-19, a partir de suas imagens pulmonares detalhadas que permitem identificar padrões de lesão sugestivos da doença.

Assim, um estudo aprofundado dessas imagens de TC de pacientes com COVID-19 hospitalizados, ou seja, casos moderados e graves, num contexto de diferentes variantes, estado vacinal e doenças de base apresentadas por estes pacientes, possibilitaria identificar padrões visuais de alta precisão que, aliados ao desenvolvimento de algoritmos de aprendizado de máquina, poderiam prever a evolução da doença. A partir desses resultados e de análises de fator de risco para doença crítica e óbito, novas perspectivas podem surgir, no que tange futuras estratégias terapêuticas e de forma individualizada.

Referências Bibliográficas

7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACR. 2020. ACR Recommendations for the Use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection.

Albert RK. Prone ventilation. *Clin Chest Med*. 2000 Sep;21(3):511-7. doi: 10.1016/s0272-5231(05)70162-3. PMID: 11019723

Alves AFF, Miranda JRA, Reis F, et al. Automatic algorithm for quantifying lung involvement in patients with chronic obstructive pulmonary disease, infection with SARS-CoV-2, paracoccidioidomycosis and no lung disease patients. *PLoS One*. 2021 Jun 10;16(6):e0251783. doi: 10.1371/journal.pone.0251783. PMID: 34111131; PMCID: PMC8191897.

Akpoviroro O, Sauers NK, Uwandu Q, Castagne M, Akpoviroro OP, Humayun S, Mirza W, Woodard J. Severe COVID-19 infection: An institutional review and literature overview. *PLoS One*. 2024 Aug 20;19(8): e0304960. doi: 10.1371/journal.pone.0304960. Erratum in: *PLoS One*. 2024 Sep 6;19(9): e0310284. doi: 10.1371/journal.pone.0310284. PMID: 39163410; PMCID: PMC11335168.

Askani, E., Mueller-Peltzer, K., Madrid, J. et al. Pulmonary computed tomographic manifestations of COVID-19 in vaccinated and non-vaccinated patients. *Sci Rep* 13, 6884 (2023).

Baig AM, Khaleeq A, Ali U, et al. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chemical Neuroscience*. 2020; A-D. <https://dx.doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122>

Bell D, Sciacca F, Campos A, et al. COVID-19. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 18 Jan 2025) <https://doi.org/10.53347/rID-73913>)

Bertozzi G, Ferrara M, Maiese A, et al. COVID-19 and H1N1-09: A Systematic Review of Two Pandemics with a Focus on the Lung at Autopsy. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2022 Jun 7;27(6):182. Doi: 10.31083/j.fbl2706182. PMID: 35748258.

Blagosklonny MV. From causes of aging to death from COVID-19. *Aging (Albany NY)*. 2020 Jun 12;12(11):10004-10021. doi: 10.18632/aging.103493. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32534452; PMCID: PMC7346074

Campbell DJ. The site of angiotensin production. *J Hypertens*. 1985; 3(3):199-207.

Canadian Society of Thoracic Radiology and Canadian Association of Radiologists' Statement on COVID -19 - CAR - Canadian Association of Radiologists". CAR - Canadian Association of Radiologists, 2020.

Chabi ML, Dana O, Kennel T, et al. Automated AI-Driven CT Quantification of Lung Disease Predicts Adverse Outcomes in Patients Hospitalized for COVID-19 Pneumonia. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(5):878.

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–383.

Chiumello D., Busana M., Coppola S., et al. Caracterização fisiológica e quantitativa de tomografia computadorizada de COVID-19 e SDRA típica: um estudo de coorte pareado. *Terapia Intensiva Med.* 2020; 46:2187–2196. DOI: 10.1007/S00134-020-06281-2.

Chiumello D, Coppola S, Catozzi G, et al. Imagem pulmonar e inteligência artificial na SDRA. *J Clin Med.* 2024 5 de janeiro; 13(2):305. DOI: 10.3390/jcm13020305. PMID: 38256439; PMCID: PMC10816549.

Conway EM, Mackman N, Warren RQ, et al. Understanding COVID-19-associated coagulopathy. *Nat Rev Immunol* (2022) 22:639–49. doi: 10.1038/s41577-022-00762-9

Costa Clemens SA, Fortaleza CMCB, Crowe M, et al. Effectiveness of the Fiocruz recombinant ChadOx1-nCoV19 against variants of SARS-CoV-2 in the Municipality of Botucatu-SP. *Front Public Health.* 2022 Oct 13; 10: 1016402. doi: 10.3389/fpubh.2022.1016402. PMID: 36311567; PMCID: PMC9610568.

de Carvalho FS, Slack SD, Barbosa-Júnior F, de Campos MR, Castro GS, Baroni S, Bueno LMT, Coeli FB, Yamamoto AY, Silva JM, Calado RDT, Fonseca BAL, Colli LM, Bellissimo-Rodrigues F. Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 in large university hospital cohort: the UnCoVER-Brazil project. *Epidemiol Infect.* 2023 Jul 20;151:e126. doi: 10.1017/S095026882300119X. PMID: 37469288; PMCID: PMC10620948.

de Oliveira, M., Pina, D. R., Alvarez, M., et al. (2015). Desenvolvimento de algoritmos computacionais para quantificação de estruturas pulmonares. *Revista Brasileira De Física Médica*, 6(3), 183–186.
<https://doi.org/10.29384/rbfm.2012.v6.n3.p183-186>

de Pina DR, Alvarez M, Giacomini G, et al. Paracoccidioidomycosis: level of pulmonary sequelae in high resolution computed tomography images from patients of two endemic regions of Brazil. *Quant Imaging Med Surg.* 2017;7(3):318–325.

Diniz, J.O.B., et al., Segmentation and quantification of COVID-19 infections in CT using pulmonary vessels extraction and deep learning. *Multimed Tools Appl*, 2021. 80(19): p. 29367-29399.

Fang Y, Zhang H, Xie J et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020;296(2): E115-7. doi:10.1148/radiol.2020200432 – Pubmed

Fedorov, A., et al., 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging*, 2012. 30(9): p. 1323-41.

Fleischner Society Pulmonary guidelines, <https://fleischner.memberclicks.net/> acesso em 2020

Fossali T, Pavlovsky B, Ottolina D, Colombo R, Basile MC, Castelli A, Rech R, Borghi B, Ianniello A, Flor N, Spinelli E, Catena E, Mauri T. Effects of Prone Position on Lung Recruitment and Ventilation-Perfusion Matching in Patients With COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome: A Combined CT Scan/Electrical Impedance Tomography Study. *Crit Care Med*. 2022 May 1;50(5):723-732. doi: 10.1097/CCM.0000000000005450. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35200194; PMCID: PMC9005091

Freitas, APR, Coester, A, Schubert, DUC e Guimarães, HP. Protocolo Brasileiro de Manejo do paciente com COVID-19. Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE)

Fung M, Babik JM. COVID-19 in immunocompromised hosts: what we know so far. *Clin Infect Dis* 2021; 72:340–350. Doi: 10.1093/cid/ciaa863.

Graña C, Ghosn L, Evrenoglou T, et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Dec 7;12(12):CD015477. Doi: 10.1002/14651858.CD015477. PMID: 36473651; PMCID: PMC9726273.

Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health*. 1989 Mar;79(3):340-9. doi: 10.2105/ajph.79.3.340. PMID: 2916724; PMCID: PMC1349563.

Guo, Y., Cao, Q., Hong, Z., et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research* (2020) 7:11.

Han Y, Wang Z, Li X, Zhong Z. Differences of the Chest Images Between Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients and Influenza Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Med Sci*. 2025 Jan 13;22(3):641-650. doi: 10.7150/ijms.98194. PMID: 39898255; PMCID: PMC11783069.

Hanna G, Bankler S, Schandl A, et al. The role of ventilatory support for long-term outcomes after critical infection with COVID-19: A prospective cohort study. *Clin Respir J*. 2022; 16(1): 63-71.

Hiremath A, Viswanathan VS, Bera K, Shiradkar R, Yuan L, Armitage K, Gilkeson R, Ji M, Fu P, Gupta A, Lu C, Madabhushi A. Deep learning reveals lung shape differences on baseline chest CT between mild and severe COVID-19: A multi-site retrospective study. *Comput Biol Med.* 2024 Jul;177:108643. doi: 10.1016/j.compbimed.2024.108643. Epub 2024 May 23. PMID: 38815485; PMCID: PMC11188049.

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *cell.* (2020) 181:271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052

Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China; *The Lancet*, Volume 395, Issue 10223, p 497-506, February 15, 2020

[Internet] Brasília: Ministério da Saúde. Sistema de Vigilância Epidemiológica. Updated in 2024. Accessed in June 2024. Available at <https://sivepgripe.saude.gov.br/>

[Internet] Rio de Janeiro: InfoGripe, Boletim Fiocruz, fev. 2025. Disponível em: https://agencia.fiocruz.br/sites/agencia.fiocruz.br/files/Resumo_InfoGripe_2025_06.pdf.

[Internet] Brasília: Ministério da Saúde. Vacinômetro COVID-19
https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_Vacina_C19/SEIDIGI_DEMAS_Vacina_C19.html

[Internet] Brasília: Ministério da Saúde. Updated in 2024. Accessed in June 2024. Available at <https://saude.gov.br/>

[Internet] Brasília: MS, Informes, 2022. MS, Informe semanal do Ministério da Saúde) <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/covid-19/informes-tecnicos/informes-de-variantes>

[Internet] Brasília: MS, Informes-Vacinas, 2024.
https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_Vacina_C19/SEIDIGI_DEMAS_Vacina_C19

[Internet] DASA, 2024. <https://dadoscoronavirus.dasa.com.br/>

[Internet] MS, Informes, 2022. MS, Informe semanal do Ministério da Saúde) (Internet: Brasília, Ministério da Saúde.
<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/covid-19/informes-tecnicos/informes-de-variantes>

[Internet] Geneve: WHO (World Health Organization). Updated in 2024. Accessed in June 2044. Available at www.who.int

[Internet] Geneve: WHO. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situationreports>.

[Internet] Geneve: WHO, 2020. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance. 13 March 2020

[Internet] Virginia: American College of Radiology. Accessed in June 2024, <https://www.acr.org/>

[Internet]: New Zealand: 2020. "COVID-19 Updates". www.ranzcr.com

[Internet]: United Kingdom: "RCR position on the role of CT in patients suspected with COVID-19 infection | The Royal College of Radiologists". www.rcr.ac.uk, 2020.

[Internet]: Brasil: 2020. PRC DC 001 – Protocolo de Manejo Clínico do Paciente Adulto – COVID-19. Disponível em <https://hcfmb.unesp.br/wp-content/uploads/2023/09/PRC-DC-001- -Protocolo-de-manejo-clinico-do-paciente-adulto-COVID-19.pdf>

Jesus, MAS, Hojo-Souza NS, de Moraes TR, Guidoni DL, de Souza FSH. Profile of Brazilian inpatients with COVID-19 vaccine breakthrough infection and risk factors for unfavorable outcome. *Rev Panam Salud Publica*. (2022) 46:e106. doi: 10.1101/2022.04.12.22273589.

Kang H, Subinuer K, Tong Z. Effect of Extended Prone Positioning in Intubated COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intensive Care Med*. 2024 Nov;39(11):1164-1172. doi: 10.1177/08850666241252759. Epub 2024 May 23. PMID: 38778759.

Kumar, S., Caton, J., Ahuja, N. et al. COVID-19 Adult Quick Clinical Guide: Initial Considerations and Workup. Stanford University Department of Medicine; Updated 3/25/20

Kruskal, W.H., A Nonparametric test for the Several Sample Problem. *The Annals of Mathematical Statistics*, 1952. 23(4): p. 525-540.

Larsson A, Blomqvist H, Frostell C, et al. Ventilation vid ARDS: respirator, bukläge, NO eller konstgjord lunga? [Ventilation in ARDS: respirator, prone position, NO or artificial lung]. *Lakartidningen*. 2000 Apr 26;97(17):2058-63. Swedish. PMID: 10850033.

Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med*. 2020.

Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–74.

Luger AK, Sonn Weber T, Gruber L, et al. Chest CT of Lung Injury 1 Year after COVID-19 Pneumonia: The CovILD Study. *Radiology*. 2022 Aug;304(2):462-470. doi: 10.1148/radiol.211670. Epub 2022 Mar 29. PMID: 35348379; PMCID: PMC8988857.

Lung CT Analyzer. 2023 [cited 2024 Jan 25]; Available from: <https://github.com/rbumm/SlicerLungCTAnalyzer>.

Lukassen S, Chua R.L, Trefzer T, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE 2 and TMPRSS 2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J*. (2020) 39: e105114. doi: 10.15252/emboj.2020105114

Mao L, Wang M, Chen S., et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *medRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>

Marcolino MS, Ziegelmann PK, Souza-Silva MVR, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: results from the Brazilian COVID-19 registry. *Int J Infect Dis*. (2021) 107:300–10. doi: 10.1016/j.ijid.2021.01.019.

Matsuyama S, Nao N, Shirato K, et al. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc Natl Acad Sci*. (2020) 117:7001–3. doi: 10.1073/pnas.2002589117

Mazzilli A, Fiorino C, Loria A, et al. An Automatic Approach for Individual HU-Based Characterization of Lungs in COVID-19 Patients. *Applied Sciences*. 2021; 11(3):1238.

Murphy MC, Little BP. Chronic Pulmonary Manifestations of COVID-19 Infection: Imaging Evaluation. *Radiology*. 2023 Apr;307(2): e222379. doi: 10.1148/radiol.222379. Epub 2023 Jan 24. PMID: 36692398; PMCID: PMC9888022.

Negroni, D., Zagaria, D., Paladini, A. *et al*. COVID-19 CT Scan Lung Segmentation: How We Do It. *J Digit Imaging* 35, 424–431 (2022). <https://doi.org/10.1007/s10278-022-00593-z>

Dey N, Rajinikanth V, Fong SJ, et al. Group Optimization-Assisted Kapur's Entropy and Morphological Segmentation for Automated Detection of COVID-19 Infection from Computed Tomography Images. *Cognit Comput*. 2020;12(5):1011-1023. doi: 10.1007/s12559-020-09751-3. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32837591; PMCID: PMC7429098.

Noll E, Soler L, Ohana M, Ludes PO, et al. A novel, automated, quantification of abnormal lung parenchyma in patients with COVID-19 infection: Initial description of feasibility and association with clinical outcome. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2021 Feb;40(1):100780. Doi: 10.1016/j.accpm.2020.10.014. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33197638; PMCID: PMC7664353.

Obe-A-Ndzem Holenn SE, Mazoba TK, Mukanga DY, et al. Interest of Chest CT to Assess the Prognosis of SARS-CoV-2 Pneumonia: An In-Hospital-Based Experience in Sub-Saharan Africa. *Pulm Med.* 2024 Apr 25; 2024: 5520174. doi: 10.1155/2024/5520174. PMID: 38699403; PMCID: PMC11065491

OPAS, 2023. <https://www.paho.org/pt/noticias/5-5-2023-oms-declara-fim-da-emergencia-saude-publica-importancia-internacional-referente>

Palma G, Sorice GP, Genchi VA, et al. Adipose Tissue Inflammation and Pulmonary Dysfunction in Obesity. *Int J Mol Sci.* 2022 Jul 1;23(13):7349. Doi: 10.3390/ijms23137349. PMID: 35806353; PMCID: PMC9267094.

Papageorgiou ST, Damdounis S, Goulis D, et al. The Effect of Pulmonary Hypertension on Mortality and Intensive Care Unit Admission in Patients With SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circ.* 2024 Aug;33(8):1136-1146. doi: 10.1016/j.hlc.2024.01.036. Epub 2024 Apr 10. PMID: 38600017.

Pedreañez A, Mosquera-Sulbaran J, Muñoz N. SARS-CoV-2 infection represents a high risk for the elderly: analysis of pathogenesis. *Arch Virol.* 2021 Jun;166(6):1565-1574. doi: 10.1007/s00705-021-05042-w. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33751241; PMCID: PMC7982908.

Peng Q, Wang X, Zhang L, Zhang L. Findings of Lung Ultrasonography of Novel Corona Virus Pneumonia During the 2019-2020 Epidemic. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):849-50. doi:10.1007/s00134-020-05996-6 – Pubmed

Perazzo H, Cardoso SW, Ribeiro MPD, et al. In-hospital mortality and severe outcomes after hospital discharge due to COVID19: a prospective multicenter study from Brazil. *Lancet Reg Health Am.* (2022) 11:100244. doi: 10.1016/j.lana.2022.100300

Pijls BG, Jolani S, Atherley A et al (2021) Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ, (Open)* 11: e044640. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044640>

Raptis C, Hammer M, Short R et al. Chest CT and Coronavirus Disease (COVID-19): A Critical Review of the Literature to Date. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215(4):839-42. doi:10.2214/AJR.20.23202 – Pubmed

Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(4):2000058.

Rocha NN, Silva PL, Battaglini D, Rocco PRM. Heart-lung crosstalk in acute respiratory distress syndrome. *Front Physiol.* 2024 Oct 18;15:1478514. doi: 10.3389/fphys.2024.1478514. PMID: 39493867; PMCID: PMC11527665.

Salzberger B, Buder F, Lampl B, et al. Epidemiology of SARS-CoV-2. *Infection.* 2021 Apr;49(2):233-239. doi: 10.1007/s15010-020-01531-3. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33034020; PMCID: PMC7543961

Sansone NMS, Boschiero MN, Marson FAL. Epidemiologic profile of severe acute respiratory infection in Brazil during the COVID19 pandemic: an epidemiological study. *Front Microbiol.* (2022) 13:911036. doi: 10.3389/fmicb.2022.911036.

Savarino A, Bounavoglia C, Norelli S, et al. A Potencial therapies for coronaviruses. *Expert Opin Ther Pat.* 2006;16(9):1269–88.

Shapiro, S.S. and M.B. Wilk, An Analysis of Variance Test for Normality (Complete Samples). *Biometrika*, 1965. 52(3/4): p. 591.

Simpson S, Hershman M, Nachiappan AC, et al. The Short and Long of COVID-19: A Review of Acute and Chronic Radiologic Pulmonary Manifestations of SARS-2-CoV and Their Clinical Significance. *Clin Chest Med.* 2024 Jun;45(2):383-403. doi: 10.1016/j.ccm.2024.02.010. PMID: 38816095.

Song F, Shi N, Shan F, et al. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia [published correction appears in *Radiology.* 2020 Dec;297(3): E346]. *Radiology.* 2020;295(1):210-217.

Song T, Guo J, Liu B, Yang L, Dai X, Zhang F, Gong Z, Hu M, Che Q, Shi N. Trends in symptom prevalence and sequential onset of SARS-CoV-2 infection from 2020 to 2022 in East and Southeast Asia: a trajectory pattern exploration based on summary data. *Arch Public Health.* 2024 Aug 15;82(1):125. doi: 10.1186/s13690-024-01357-7. PMID: 39148103; PMCID: PMC11325837.

Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeftang MM, Spijker R, Hooft L, Emperador D, Domen J, Horn SRA, Van den Bruel A; Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Feb 23;2(2):CD013665. doi: 10.1002/14651858.CD013665.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 May 20;5:CD013665. doi: 10.1002/14651858.CD013665.pub3. PMID: 33620086; PMCID: PMC8407425.

Sumsuzzman DM, Ye Y, Wang Z, Pandey A, Langley JM, Galvani AP, Moghadas SM. Impact of disease severity, age, sex, comorbidity, and vaccination on secondary attack rates of SARS-CoV-2: a global systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2025 Feb

13;25(1):215. doi: 10.1186/s12879-025-10610-5. PMID: 39948450; PMCID: PMC11827239.

Swenson KE, Swenson ER. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury. *Crit Care Clin.* 2021 Oct;37(4):749-776. doi: 10.1016/j.ccc.2021.05.003. Epub 2021 May 28. PMID: 34548132; PMCID: PMC8162817.

Virtanen, P., Gommers, R., Oliphant, T.E. et al. SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python. *Nat Methods* 17, 261–272 (2020).

Wang, W; Xu, Y; Gao, R; et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. Published online March 11, 2020. doi:10.1001/jama.2020.3786

Watanabe A, So M, Iwagami M, et al. One-year follow-up CT findings in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2022 Aug;27(8):605-616. doi: 10.1111/resp.14311. Epub 2022 Jun 12. PMID: 35694728; PMCID: PMC9350074.

Xu X, Yu C, Qu J, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;1–6.

Zheng C, Shao W, Chen X, et al. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2022 Jan; 114:252-260. Doi: 10.1016/j.ijid.2021.11.009. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34800687; PMCID: PMC8595975.

Bibliografia Consultada

8 - Bibliografia Consultada

Clayton E, Ackerley J, Aelmans M, et al. Structural bases of zoonotic and zoo anthroponotic transmission of SARS-CoV-2. *Viruses*. (2022) 14. doi: 10.3390/v14020418

Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*. 2020;25(3).

Dunn, O.J., Multiple Comparisons Using Rank Sums. *Technometrics*, 1964. 6(3): p. 241.
3D Slicer. 2023 [cited 2024 Jan 25]; Available from: <https://github.com/Slicer/Slicer>.

Funama, Y., et al., Detection of nodules showing ground-glass opacity in the lungs at low-dose multidetector computed tomography: phantom and clinical study. *J Comput Assist Tomogr*, 2009. 33(1): p. 49-53.

Khomduean P, Phuaudomcharoen P, Boonchu T, et al. Segmentation of lung lobes and lesions in chest CT for the classification of COVID-19 severity. *Sci Rep*. 2023;13(1):20899.

Li K, Liu X, Yip R, et al. Early prediction of severity in coronavirus disease (COVID-19) using quantitative CT imaging. *Clin Imaging* 2021; 78: 223–229.

Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146(1): 110-118.

Li YC, Bai W-Z, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*. 2020;1-4. DOI: 10.1002/jmv.25728

Lin C, Ding Y, Xie B, et al. Asymptomatic novel coronavirus pneumonia patient outside Wuhan: the value of CT images in the course of the disease. *Clin Imaging* 2020; 63: 7–9. 10.1016/j.clinimag.2020.02.008

Müller D, Soto-Rey I, Kramer F. Robust chest CT image segmentation of COVID-19 lung infection based on limited data. *Inform Med Unlocked*. 2021; 25: 100681.

Naik R, Avula S, Palleti SK, et al. From Emergence to Endemicity: A Comprehensive Review of COVID-19. *Cureus*. 2023 Oct 31;15(10):e48046. Doi: 10.7759/cureus.48046. PMID: 37916248; PMCID: PMC10617653.

Nouaili N, Garner R, Salehi S, et al. Key Radiological Features of COVID-19 Chest CT Scans with a Focus on Special Subgroups: A Literature Review. *Curr Med Imaging*. 2022;19(5):442-455.

Pan X., Ai T, Yang Z, et al. Correlation of chest CT and RTPCR testing in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. (2020) 22:11–9. Doi: 10.1148/radiol.2020200642).

Pang B, Li H, Liu Q, et al. CT Quantification of COVID-19 Pneumonia at Admission Can Predict Progression to Critical Illness: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Front Med (Lausanne)* 2021;8(810):689568.

Rubin G.D., Ryerson C.J., Haramati L.B., et al. The role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic: A multinational consensus statement from the fleischner society. *Radiology*. 2020; 296: 172–180

Saha M, Amin SB, Sharma A, Kumar TKS, Kalia RK. AI-driven quantification of ground glass opacities in lung of COVID-19 patients using 3D computed tomography imaging. Preprint. medRxiv. 2021;2021.07.06.21260109. Published 2021 Jul 8.

Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, Dahal S, Kumar H, Kv D. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 2020 Dec;96(1142):753-758. Doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138234. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32563999; PMCID: PMC10016932.

Vardavas CI, Mathioudakis AG, Nikitara K, Stamatelopoulos K, Georgiopoulos G, Phalkey R, Leonardi-Bee J, Fernandez E, Carnicer-Pont D, Vestbo J, Semenza JC, Deogan C, Suk JE, Kramarz P, Lamb F, Penttinen P. Prognostic factors for mortality, intensive care unit and hospital admission due to SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis of cohort studies in Europe. *Eur Respir Rev*. 2022 Nov 2;31(166):220098. doi: 10.1183/16000617.0098-2022. PMID: 36323422; PMCID: PMC9724816.

Zhang, Jj., Dong, X., Liu, Gh. et al. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clinic Rev Allerg Immunol* 64, 90–107 (2023). <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5>

The Jamovi Project (2022). jamovi. (Version 2.3) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>.

R Core Team (2021). R: A Language and environment for statistical computing. (Version 4.1) [Computer software]. Retrieved from <https://cran.r-project.org>. (R packages retrieved from MRAN snapshot 2022-01-01).

Kim, S. (2015). ppcor: Partial and Semi-Partial (Part) Correlation. [R package]. Retrieved from <https://cran.r-project.org/package=ppcor>