



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.

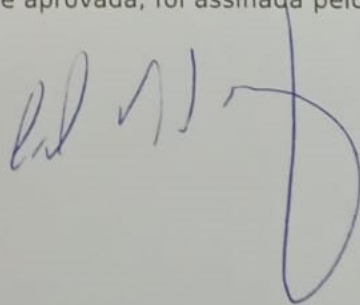
Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB,
sob CAAE nº 34162720.3.0000.5411.

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 (PaO_2) 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.

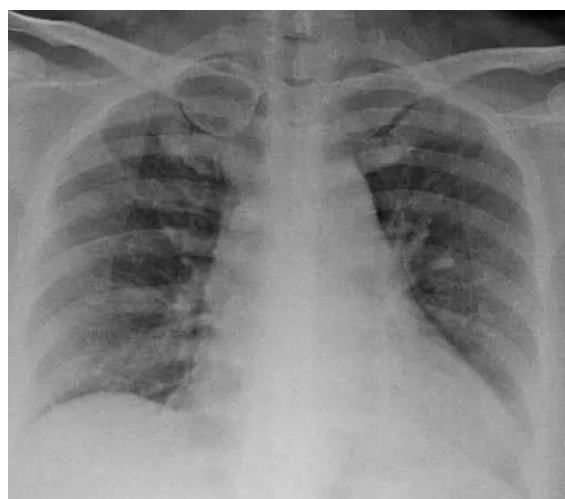


Fig. 2: Radiografia de tórax de indivíduo com COVID-19. Fonte: acervo radiológico do Hospital das Clínicas de Botucatu.



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

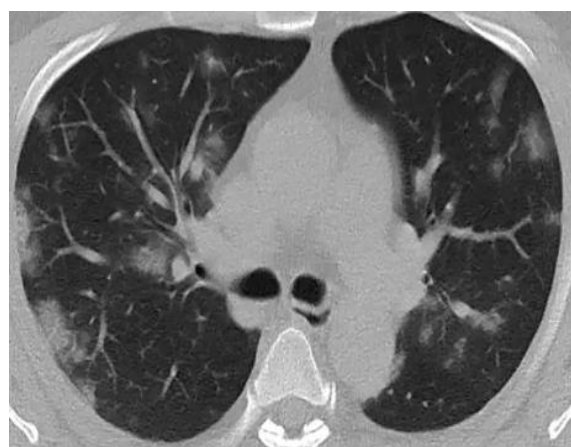


Fig. 4: TC de tórax de indivíduo com COVID-19. Fonte: acervo radiológico do Hospital das Clínicas de Botucatu.

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. Morfológicamente, 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.

Objetivos

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Realizar estudo do quadro clínico e radiológico dos indivíduos com SRAG pelo SARS-CoV-2 e associá-los ao padrão tomográfico, com a finalidade de identificar fatores de risco, grau de comprometimento pulmonar e fatores preditores de sobrevida do indivíduo no momento da admissão hospitalar.

2.2 Objetivos Específicos

2.2.1 Avaliar padrão tomográfico dos indivíduos internados por SRAG com diagnóstico confirmado de COVID-19 e comparar com o padrão de imagem dos indivíduos com SDRA, negativos para SARS-CoV-2;

2.2.2 Associar o grau de comprometimento pulmonar de todos os casos de SDRA com o sexo ao nascimento, idade e aspectos clínicos tais como estado vacinal, presença de comorbidades, tempo de internação, necessidade de suporte ventilatório e chance de óbito;

2.2.3 Identificar fatores de risco associados a gravidade da doença, como o óbito e o maior comprometimento pulmonar, considerando todos os casos de SDRA (SARS-CoV-2 positivos e negativos) e, também, analisando apenas o grupo COVID-19 positivo.

Metodologia

3. METODOLOGIA

3.1 Desenho do Estudo e Seleção de Casos

Trata-se de um estudo de coorte não concorrente, ou também denominada coorte histórica, caracterizado pela avaliação retrospectiva de 440 indivíduos hospitalizados por SDRA ou SRAG, no Hospital das Clínicas de Botucatu da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Campus de Botucatu (UNESP).

Todos os dados foram coletados pelos próprios pesquisadores após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da FMB sob parecer nº: 6.911.319; CAAE nº 34162720.3.0000.5411 (cópia do documento comprobatório no item 8.1 do Anexo). Como os dados coletados não causavam exposição do indivíduo, foi autorizada a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido pelo CEP.

O período de inclusão dos indivíduos internados ocorreu entre dia 01 de março de 2020 a 30 de novembro de 2021. Nesse período, havia um “Protocolo de Manejo Clínico do Paciente Adulto – COVID-19” no HC-FMB que orientava sobre métodos de diagnósticos e tratamento de indivíduos hospitalizados pela COVID-19, no qual todos os indivíduos internados por síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) ou síndrome respiratória aguda grave (SRAG) realizavam tomografia computadorizada de tórax e pelo menos um teste molecular para diagnóstico da COVID-19. O teste molecular de detecção padronizado pelo hospital foi o RT-PCR para SARS-CoV-2, que era coletado por enfermeiros treinados e as amostras eram processadas no laboratório certificado do próprio hospital. A amostra constava de material coletado por *swab* oral e nasal, a partir do segundo dia de sintomas. Conforme o protocolo, quando o indivíduo apresentava quadro clínico sugestivo de COVID-19, com primeiro RT-PCR negativo para SARS-CoV-2 e a TC era inconclusiva ou negativa para COVID-19, era necessária a realização de um segundo teste molecular, com intervalo de 24 a 48 horas do primeiro, para exclusão do diagnóstico da COVID-19. Ou seja, para excluir o diagnóstico de COVID-19, era necessário apresentar TC não sugestiva ou inconclusiva para COVID-19 e dois testes moleculares negativos para SARS-CoV-2 realizados em intervalo de 24 a 48 horas. Com isso, pode-se afirmar que os indivíduos internados com quadro de SDRA/SRAG não COVID-19, tinham os diagnósticos de pneumonia de causa bacteriana ou até mesmo viral, mas por outros vírus que não o SARS-CoV-2. Casos de SDRA que não tivessem sido de causa infecciosa, tais como embolia

pulmonar ou edema agudo de pulmão de origem hipertensiva, foram excluídos. Para facilitar a nomenclatura e como todas os indivíduos internados por SRAG e SDRA de causa infecciosa foram incluídos, nesse trabalho será usado apenas o termo SDRA para os todos os indivíduos alocados nesse estudo.

Para seleção inicial dos casos, em 2022, foi feito levantamento do número de RT-PCR para SARS-CoV-2 realizados no HC-FMB durante os anos de 2020 a 2021. A partir disso, utilizando o sistema de prontuários eletrônicos, foi feito levantamento de dados retroativos e dos 440 exames, foram selecionados apenas os indivíduos que tinham dados completos no prontuário e que se enquadravam nos critérios de inclusão e exclusão pré-determinados. Os critérios de inclusão foram: idade igual ou superior a 18 anos, possuir quadro clínico compatível com infecção respiratória, ter realizado tomografia computadorizada de tórax na admissão hospitalar e ter realizado teste molecular para SARS-CoV-2. Foram excluídos os pacientes que não tinham exames de imagem, ou eram incompletos, ou as imagens estavam comprometidas por artefatos que impactassem na análise da estrutura pulmonar. Consequentemente, 325 indivíduos atenderam aos critérios de elegibilidade do estudo, compreendendo 189 casos positivos para COVID-19 e 136 casos negativos. Em relação às cepas admitiu-se que os indivíduos internados de fevereiro de 2021 à julho de 2021 eram devido à variante Gamma; de agosto à dezembro de 2021, à variante Delta, pois os dados de genotipagem do SARS-CoV-2 no Brasil foram publicados apenas em 2023, quando esse estudo já estava em andamento (de Carvalho FS, Slack SD, Barbosa-Júnior F, et al 2023).

Em relação ao tratamento clínico realizado nesses indivíduos, o protocolo do hospital, em concordância com o protocolo nacional, estabelecia que, para os indivíduos que apresentassem saturação periférica de oxigênio menor que 94%, era obrigatório iniciar suporte de oxigênio e administrar seis miligramas de dexametasona ao dia, por 10 dias, pela via intravenosa. No período do estudo não havia disponibilidade de medicamentos específicos para COVID-19 e o uso de antibióticos se dava somente na suspeita de infecção bacteriana sobreposta à COVID-19.

3.2 Bancos, Variáveis de Desfecho e Exploratórias

Para a coleta dos dados demográficos e clínicos dos participantes, foram utilizados os seguintes bancos de dados:

3.2.1 Prontuário Médico Eletrônico (MV PEP®): sistema de prontuário eletrônico online em uso no HC-FMB desde 2012, que contém todas as evoluções, prescrições e exames dos indivíduos atendidos no hospital e nos setores ambulatoriais. Foram coletados dados sobre os testes de SARS-CoV-2, dados sócio demográficos e dados radiológicos;

3.2.2 Sivep-Gripe: Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe que disponibiliza informações referentes ao quadro clínico e laboratorial e dados de internação de indivíduos por SRAG. Esse sistema foi usado em conjunto com o prontuário médico eletrônico (MV-PEP) para complementação de dados que não constavam no prontuário. Esse sistema foi implantado no ano de 2000 para monitoramento do vírus influenza no país, a partir de uma rede de vigilância sentinela da síndrome gripal. Em 2009, com a pandemia pelo H1N1 pdm09, foi implantada a vigilância da SRAG e, a partir disso, o Ministério da Saúde Brasileiro vem fortalecendo a vigilância dos vírus respiratórios. Em 2020 com a pandemia de COVID-19, a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) realizou a adaptação do Sistema de Vigilância de Síndromes Respiratórias Agudas, visando orientar o Sistema Nacional de Vigilância em Saúde para a circulação simultânea do SARS-CoV-2, Influenza e outros vírus respiratórios. Os relatórios do Sivep-gripe foram recebidos pela Vigilância Epidemiológica do município. Entre os dados coletados, estavam as comorbidades presentes, necessidade de suporte ventilatório (invasivo ou não), necessidade de UTI, tempo de internação e tempo de UTI, sintomas presentes na admissão hospitalar, classificação final da doença (COVID ou não COVID) e evolução (alta ou óbito)

3.2.3 Vacivida: sistema online que foi implantado no Estado de São Paulo para obter os registros individuais de aplicação da vacina contra COVID-19. Foram coletadas as datas da vacinação, tipo do imunizante e quantidade de doses recebidas até 21 dias antes da admissão hospitalar.

Foram consideradas variáveis contínuas, idade, tempo de internação hospitalar (números absolutos) e dados de TC de tórax (porcentagem). Entre as variáveis categóricas, estavam a necessidade de suporte ventilatório (três categorias, 1- suporte invasivo, 2- suporte não invasivo e 3- sem suporte) e o tipo de imunizante recebido contra COVID-19 (três categorias, 0- nenhuma vacina, 1- Coronavac® dose única e/ou reforço, 2- AstraZeneca dose

única e/ou reforço). Por fim, foram consideradas variáveis binárias (0- não; 1- sim), presença de comorbidades, tipo de cada uma das comorbidades, tipos de cada um dos sintomas na admissão hospitalar, necessidade de internação em UTI, além do sexo de nascimento (1- masculino e 2- feminino) e evolução final (1- alta hospitalar e 2- óbito). De acordo com os dados clínicos obtidos pelos bancos de dados foi possível, também, a realização do *Score de Charlson* para todos os indivíduos envolvidos na pesquisa.

Em relação às comorbidades, devido à grande variedade delas, todas foram analisadas e foram criados grupos de comorbidades englobando as que não tinham significância isolada, os grupos foram denominados de doenças neurológicas, doenças cardiovasculares, pneumopatias, doença renal, doença hepática, imunossuprimidos e neoplasias de órgão sólidos. O grupo “Doenças neurológicas” compreendia indivíduos com alterações neurológicas tais como acidente vascular encefálico prévio com ou sem sequelas, doenças neurológicas desmielinizantes, alteração cognitiva grave e paralisia cerebral. No grupo caracterizado como “Doenças Cardiovasculares”, foram englobados os indivíduos que tinham o diagnóstico prévio de cardiopatia, insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio, doença arterial coronariana, doença arterial obstrutiva periférica e hipertensão arterial sistêmica. No grupo denominado “Doença Renal Crônica”, foram alocados todos os indivíduos com algum grau de disfunção renal prévia. No grupo de “Pneumopatia”, foram incluídos os indivíduos com asma, bronquite crônica, doença pulmonar obstrutiva, síndrome de apneia obstrutiva do sono e tabagismo. O grupo “Doença Hepática” continham indivíduos com hepatopatia crônica por qualquer causa com ou sem cirrose. No grupo de “Imunossuprimido” foram alocados todos os indivíduos que vivem com o vírus HIV/aids e os portadores de transplantes de órgãos sólidos (cardíaco, renal e hepático) em uso de medicamentos imunossupressores. No grupo “Neoplasia de órgão sólidos” foram alocados todos os portadores de neoplasias benignas e malignas com ou sem metástases, tais como câncer de pulmão, de próstata, de ovário, de endométrio, de reto, de sistema urotelial, carcinoma espinocelular (exceto de pele).

No período do estudo, houve identificação do SARS-CoV-2 selvagem (Wuhan) e de suas variantes de maior circulação na região. Como não foi possível o sequenciamento viral dos casos incluídos no estudo, assumimos a variante predominante na região, de acordo com a data de hospitalização dos pacientes. Desta forma, os incluídos com data de admissão entre janeiro de 2020 à janeiro de 2021, foram colocados como infectados pela cepa Wuhan; de fevereiro de 2021 à julho de 2021, pela variante Gama; e de agosto de 2021 à dezembro de 2021, pela variante Delta (da Costa FADS et al., 2024).

3.3 Exames de Imagem

As imagens tomográficas foram realizadas no HC-FMB no equipamento fabricado pela Shimadzu Co[®], modelo helicoidal SCT-7000TS. O protocolo utilizado pelo setor de tomografia computadorizada do HC-FMB para realização das imagens foi com a técnica de alta resolução (um milímetro de espessura e dez milímetros de incremento), desde os ápices pulmonares até a cúpula diafragmática; sem administração de contraste, contendo de 20 a 30 *slices* por TCAR; com janela de 800 HU e nível de -600 HU. Todas as imagens são armazenadas no prontuário eletrônico de cada indivíduo.

Para o desenvolvimento do algoritmo computacional radiológico, para cada exame, as imagens de TC adquiridas foram carregadas no software de segmentação *3D Slicer* (Fedorov, A., et al.: 2012; 3D Slicer: 2023), que tem uma extensão *CT Lung Analyzer* (Lung CT Analyzer: 2023). A extensão oferece uma ferramenta de segmentação semiautomática que permite ao usuário realizar facilmente a segmentação de ambos os pulmões. Todas as segmentações foram revisadas e confirmadas por dois radiologistas.

Todas as imagens de TC de tórax foram analisadas usando a segmentação computacional pulmonar. Para melhor avaliação, os pulmões foram segmentados em seis regiões anteriores e seis regiões posteriores de ambos os pulmões, nominadas de R1 a R12, conforme figura 6A e 6B. As partes segmentadas foram denominadas em direito e esquerdo em relação à posição axial, conforme demonstrado nas figuras 6A e 6B abaixo.

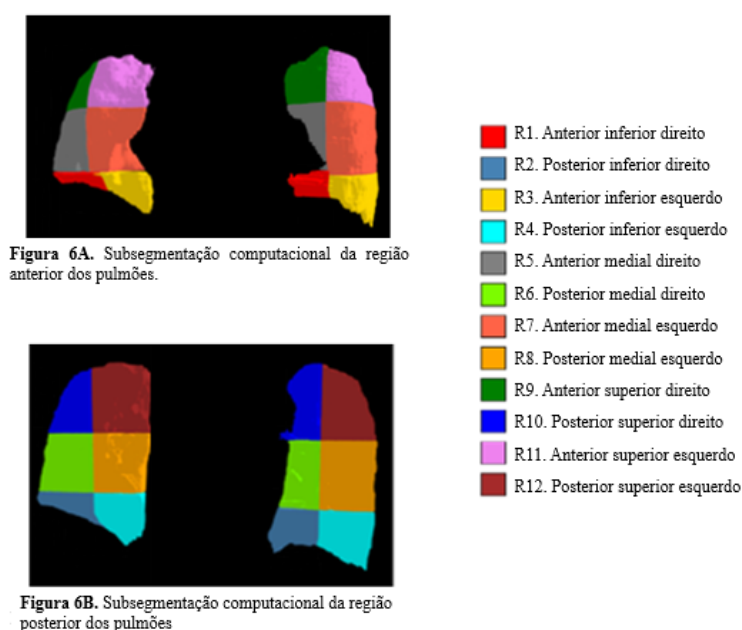


Figura 6. Demonstração das distribuições das áreas de segmentação em relação à face anterior e posterior de ambos os pulmões. (6A) = face anterior dos pulmões, (6B) = face posterior dos pulmões. Legenda de R1 a R12 = nomenclatura utilizada para cada porção segmentada.

No processo de avaliação segmentar pulmonar, foi calculado o volume pulmonar inflado (volume de pulmão sadio) e suas alterações. As alterações estudadas foram volume de área acometida, volume de enfisema, volume de pulmão colapsado e volume de opacidade. As quantificações dessas alterações foram extraídas, como o volume percentual do volume total de ambos os pulmões as porcentagens nos volumes totais do pulmão esquerdo e direito em cada uma das 12 regiões propostas anteriormente.

Além disso, uma quantificação adicional foi criada: o volume afetado, representando a soma dos volumes colapsados e de opacidade e classificadas usando diferentes intervalos de Unidades Hounsfield: para enfisema foi admitido entre -1050 HU a -950 HU, para pulmão inflado foi admitido entre -950 HU a -750 HU, para opacidade, entre -750 HU a -400 HU e para pulmão colapsado, entre -400 HU a 0 HU.

Finalmente, usando uma quantificação de rotina Python autodesenvolvida, as quantificações de volume de comprometimento foram computadas para ambos os pulmões e os resultados adquiridos foram salvos em um novo banco de dados identificado por um ID exclusivo. Além disso, uma quantificação adicional foi criada: o volume afetado, representando a soma dos volumes colapsados e de opacidade. Para o processamento de dados, foi empregado um computador pessoal com CPU Quad-Core rodando a 3,4 GHz, 16 GB de RAM, sistema operacional Windows 10 e disco rígido de 2 TB.

3.4 Análise Estatística dos Resultados

Para a realização da análise descritiva, as variáveis quantitativas foram expressas como média $\pm$ desvio padrão e as variáveis categóricas foram expressas por frequências absolutas e relativas. Na comparação entre os grupos COVID-19 positivo e COVID-19 negativo, e também para os desfechos alta e óbito, foi utilizado o teste t quando as variáveis eram contínuas e tinham distribuição normal (Shapiro-Wilk), ou foi utilizado Mann-Witney, quando a distribuição era assimétrica. O teste Qui-quadrado (χ^2) foi calculado para variáveis categóricas e binárias. A correlação de Pearson foi realizada entre os comprometimentos pulmonares e as variáveis estudadas. Foram assumidos como significativos, os valores de p -value (p) iguais ou inferiores a 0,05.

As análises estatísticas das imagens foram realizadas usando a biblioteca *SciPy* do *Python* (Virtanen P et al). Um teste de normalidade de *Shapiro-Wilk* foi realizado, com nível de significância de 0,05, para testar a distribuição normal das quantificações de volume entre as diferentes variantes e grupos de vacinação. As comparações entre dois grupos

independentes foram feitas usando o teste *t* de *Student*, para grupos normalmente distribuídos com variâncias iguais e o teste *t* de *Welch*, para grupos normalmente distribuídos com variâncias desiguais ou um teste de *Mann-Whitney*, para dois grupos não normalmente distribuídos. Para comparações entre três ou mais grupos normalmente distribuídos, a ANOVA de uma via (OWA) foi usada e para grupos com distribuição não normal, o teste não paramétrico de *Kruskal-Wallis* (K&W) foi usado para examinar se as diferenças eram significativas. Para determinar quais grupos específicos eram diferentes, o teste de *Tukey* e o teste de comparações múltiplas de *Dunn* foram conduzidos após OWA e K&W, respectivamente.

Foi realizada regressão logística binomial para a variável dependente “desfecho” (óbito versus alta) para o grupo COVID-19 positivo. Considerando o grande número de preditores potenciais, para a seleção das covariáveis no modelo foi utilizado o método *Stepwise, change-in-estimate*. Fatores que apresentaram $p < 0,10$ na análise univariada, foram incluídos em modelos de regressão logística. A partir deste resultado, foram selecionadas as variáveis com $p < 0,05$ para novo modelo. O *odds ratio* (OR) das variáveis significativas foi então testado com inclusão uma a uma das demais variáveis. Aquelas que apresentaram significância nessa inclusão ($p < 0,05$) ou modificaram o OR das variáveis originais em mais que 10%, foram selecionadas para modelo final. Este mesmo tipo de regressão logística foi realizado utilizando o banco de dados completo, ou seja, contendo os pacientes COVID-19 positivos e COVID-19 negativos, no entanto, a variável “grupo” foi forçada a permanecer no modelo. Esse tipo de modelo já é utilizado e descrito desde 1989 por Greenland S. em seu trabalho *Modeling and variable selection in epidemiologic analysis*.

Para as variáveis dependentes relacionadas ao comprometimento pulmonar (total colapsado, opacidade total, total de enfisema e total inflado), foi realizada regressão linear com modelo hierárquico, constando variáveis distais (dados demográficos), mesiais (presença de comorbidades) e proximais (estado vacinal e suporte ventilatório). As variáveis de cada categoria passaram à seguinte, quando obtiveram $p < 0,10$. Foram considerados significativos no modelo final, os valores de $p < 0,05$. Esta análise também foi realizada, tanto no banco de dados contendo apenas os pacientes COVID-19 positivos, quanto no banco de dados geral que incluía os grupos COVID-19 positivos e COVID-19 negativos. Neste último caso, a variável “grupo” também foi forçada a permanecer no modelo.

Para validação dos dados estatísticos obtidos nesse trabalho, o modelo foi submetido ao *Teste de Hosmer-Lemeshow* que é uma ferramenta estatística amplamente

utilizada para avaliar a qualidade do ajuste de modelos de regressão logística, no qual foi verificado que as previsões feitas pelo modelo estão de acordo com as observações reais.

As análises foram realizadas utilizando os softwares SPSS 27 (IBM, Armonk, NY) e Jamovi 2.3.28.

Resultados

4. RESULTADOS

4.1 - Análise Descritiva

Foram incluídos no estudo, 325 indivíduos, compreendendo 189 casos positivos para COVID-19 (denominado Grupo 1) e 136 casos negativos (denominado Grupo 2). Entre os casos negativos para COVID-19, 53,0% eram homens e a média de idade foi de 67,9 anos ($\pm 14,9$). Já nos casos positivos para COVID-19, 57,1% eram mulheres e a idade média foi de 61,1 anos ($\pm 16,4$). Não houve diferença estatística entre idade e sexo ao nascimento entre os grupos (Tabelas 1 e 2). O tempo de internação apresentou diferença estatística, sendo que, em média, o tempo de internação hospitalar foi de 16,0 dias ($\pm 16,9$) no Grupo 1 e 10,1 dias ($\pm 10,9$) no Grupo 2, com $p < 0,001$ (Tabela 2).

Ainda em relação a análise descritiva dos participantes de ambos os grupos, entre as variáveis categóricas, foram observadas algumas diferenças, como demonstrado na Tabela 1. O Grupo 1 apresentou a maior porcentagem de pessoas não vacinadas contra COVID-19 com 71,3% dos indivíduos, enquanto que o Grupo 2, apresentou 28,7%, demonstrando um $p < 0,001$. Entretanto, como o número de indivíduos vacinados foi pequeno entre os participantes, não foi possível estimar qual imunobiológico foi mais efetivo, porém foi possível associar a menores comprometimentos pulmonares nos indivíduos vacinados, demonstrando fator de proteção.

O Grupo 1 também mostrou maior necessidade de internação em UTI, com 78,3% enquanto que no Grupo 2, apenas 21,1% necessitaram desse tipo de internação ($p < 0,001$), da mesma forma, houve maior necessidade de SVI nesse grupo (77,3% versus 22,7%, com $p = 0,005$) e teve maior ocupação de leitos hospitalares no período em que a cepa selvagem (Wuhan) circulava sendo responsável por 70,3% das internações, versus 29,7% das internações em G2 ($p < 0,001$). Cabe ressaltar que, considerando o período do estudo, esta foi a cepa que circulou por mais meses (13 meses), quando comparada às outras (cinco meses cada).

Entre os pacientes vacinados, houve apenas a administração dos imunizantes CoronaVac[®] ou AstraZeneca/Oxford[®], que eram os únicos disponíveis na região na época da pesquisa e não houve cruzamento de imunizantes, ou seja, todos os indivíduos que receberam duas doses, essas, foram do mesmo tipo de imunizante. No Grupo 1, entre os 16 pacientes imunizados, cinco haviam tomado apenas uma dose, enquanto os outros 11 haviam tomado duas doses, ou seja, 5,3% (10) haviam recebido pelo menos uma dose do imunizante

da CoronaVac® e 4,2% (seis) haviam recebido pelo menos uma dose do imunizante da AstraZeneca/Oxford®.

Tabela 1 - Análise descritiva e comparativa entre os grupos para as variáveis categóricas

VARIÁVEIS N (%)	Grupo 1* N (%)	Grupo 2** N (%)	p valor
Idade (anos)	61,2 (±16,4)	67,9(±14,9)	< 0,001
Tempo de Internação (dias)	16,0 (±16,9)	10,1 (±10,9)	< 0,001
Sexo Masculino: 180 (55,4)	108 (60,0)	72 (40,0)	0,452
Sexo Feminino: 145 (44,6)	81 (56,0)	64 (44,0)	
Com Comorbidades: 259 (79,7)	146 (56,4)	136 (52,5)	0,197
Sem Comorbidades: 66 (20,3)	43 (65,2)	23 (34,8)	
Vacinados: 59 (18,2)	16 (27,1)	43 (72,9)	< 0,001
Não Vacinados: 195 (60,0)	139 (71,3)	56 (28,7)	
Sem informação: 71 (21,8)	-	-	
SVI: 44 (13,5)	34 (77,3)	10 (22,7)	0,005
SVNI: 235 (72,3)	135 (57,4)	100 (42,6)	
SSV: 46 (14,2)	20 (43,5)	26 (56,5)	
Admissão em UTI: 92 (28,3)	72 (78,3)	20 (21,7)	< 0,001
Admissão em Enfermaria: 233 (71,7)	116 (49,8)	117 (50,2)	
Óbito: 89 (27,4)	56 (62,9)	33 (37,1)	0,285
Alta: 236 (72,6)	133 (56,4)	103 (46,6)	
Com HAS: 59 (18,2)	57 (96,7)	12 (20,3)	< 0,001
Sem HAS: 266 (81,8)	141 (53,0)	125 (47,0)	
Com DCV: 158 (48,6)	107 (67,7)	51 (32,3)	< 0,001
Sem DCV: 167 (51,4)	82 (49,1)	85 (50,9)	
Com DM2: 82 (25,2)	41 (50,0)	41 (50,0)	0,083
Sem DM2: 243 (74,8)	148 (61,0)	95 (39,0)	
Com Obesidade: 30 (9,2)	28 (93,3)	2 (6,7)	< 0,001
Sem Obesidade: 295 (90,8)	161 (54,6)	134 (45,4)	
Com DRC: 15 (4,6)	7 (46,7)	8 (53,3)	0,356
Sem DRC: 310 (95,4)	182 (58,7)	128 (41,3)	
Com Doença Hepática: 7 (2,2)	3 (42,9)	4 (57,1)	0,407
Sem Doença Hepática: 318 (97,8)	186 (58,5)	132 (41,5)	
Com Transplante de órgãos sólidos: 19 (5,8)	18 (94,7)	1 (5,3)	< 0,001
Sem Transplantes: 306 (94,2)	171 (55,9)	135 (44,1)	
Com Imunossupressão: 36 (11,1)	23 (63,9)	13 (36,1)	0,459
Sem Imunossupressão: 289 (88,9)	166 (57,4)	123 (42,6)	
Com Pneumopatia: 45 (13,8)	15 (33,3)	30 (66,7)	< 0,001
Sem Pneumopatias: 280 (86,2)	174 (62,1)	106 (37,9)	
Com Doença Neurológica: 32 (9,8)	10 (31,3)	22 (68,7)	0,001
Sem Doença Neurológica: 293 (90,2)	179 (61,1)	114 (38,9)	
Com Neoplasia: 14 (4,3)	6 (42,9)	8 (57,1)	0,236
Sem Neoplasias: 311 (95,7)	183 (58,8)	128 (41,2)	

(*) = Grupo 1 = COVID-19 positivo, com 189 participantes; (**) = Grupo 2 = COVID-19 negativo com 136 participantes; (SVI) = suporte ventilatório invasivo; (SVNI) = suporte ventilatório não invasivo; (SSV) = sem suporte ventilatório; (HAS) = hipertensão arterial sistêmica; (DM2) = diabetes mellitus tipo 2; (DCV) = doença cardiovascular; (DRC) = doença renal crônica; Teste χ^2 .

Entre os pacientes vacinados, houve a administração dos imunizantes CoronaVac® ou AstraZeneca/Oxford®, que eram os únicos disponíveis na região na época da pesquisa, sendo que não houve cruzamento de imunizantes, ou seja, todos os indivíduos que receberam duas doses do mesmo tipo de imunizante. No Grupo 1, dos 16 pacientes imunizados, cinco haviam tomado apenas uma dose, enquanto os outros 11 haviam tomado duas doses, ou seja, 5,3% (10) haviam recebido pelo menos uma dose do imunizante da CoronaVac® e 4,2% (seis) haviam recebido pelo menos uma dose do imunizante da AstraZeneca/Oxford®.

Para as comorbidades, analisando cada uma separadamente, houve predomínio no Grupo 2 de doenças neurológicas ($p = 0,001$) e pneumopatias ($p < 0,001$), enquanto que o Grupo 1, apresentou maior frequência de hipertensão arterial sistêmica ($p < 0,001$), doenças cardiovasculares ($p = 0,001$), obesidade ($p < 0,001$) e transplantados ($p < 0,001$). A distribuição das comorbidades e estas diferenças estão apresentadas na Tabela 1. Dentre os participantes, foram encontrados também portadores de outras comorbidades que não apresentaram significância em número de indivíduos nem em análise estatística e continham as seguintes comorbidades: etilismo com ou sem síndrome de abstinência alcoólica, hipotireoidismo, depressão grave, osteoartrose e dependência química (substâncias ilícitas) - dados não demonstrados. Uma observação em relação à obesidade, foi que consideramos que os dados não são completamente fiéis pois não havia medição antropométrica de todos os pacientes, mas apenas a descrição do diagnóstico de obesidade no prontuário e, muitas vezes, apesar do paciente ser sabidamente obeso, essa informação não constava no prontuário. Foi aplicado o *Score de Charlson* para todos os indivíduos e observou-se que o score variou de zero a oito pontos, com mediana de três pontos, no grupo positivo para COVID-19 e de zero a doze pontos, com mediana de quatro pontos, no grupo negativo. Como o escore não demonstrou diferença entre os grupos e nem conseguiu ser um preditor de prognóstico, não foram realizadas análises multivariadas com esses dados.

Em relação ao tipo de comprometimento pulmonar foi avaliada apenas o total pulmonar, sem diferenciar entre pulmão direito ou esquerdo e, de acordo com o estudo das regiões afetadas, foram selecionadas as alterações mais implicadas na gravidade dos indivíduos, portanto, foram usados os volumes de opacidade, de enfisema, de pulmão colapsado e comparado com volume de pulmão inflado. Os pacientes diagnosticados com COVID-19 apresentaram maior comprometimento pulmonar do que aqueles com resultado negativo do teste, pois apresentaram valores maiores de pulmão total colapsado e opacidade total pulmonar ($p < 0,001$). Já os pacientes COVID-19 negativos apresentaram maior enfisema pulmonar ($p = 0,012$) e pulmão total inflado ($p < 0,001$), conforme Tabela 2.

Tabela 2 – Análise descritiva e comparativa entre os grupos para as variáveis contínuas em relação ao comprometimento pulmonar

VARIÁVEIS	Grupo 1* M ¹ (DP) ²	Grupo 2** M ¹ (DP) ²	p valor
Opacidade Total Pulmonar (%)	34,7 (±12,2)	25,7 (±14,9)	< 0,001
Pulmão Total Colapsado (%)	17,1 (±8,9)	4,1 (±2,3)	< 0,001
Enfisema Total Pulmonar (%)	3,4 (±6,3)	8,7 (±15,3)	0,012
Pulmão Total Inflado (%)	44,2 (±16,9)	60,6 (±16,9)	< 0,001

(*) = COVID-19 positivo, com 189 participantes; (**) = COVID-19 negativo com 136 participantes; (M¹) = média. (DP²) = desvio padrão. Mann-Whitney.

Foram realizados também, análises de correlação entre as variáveis clínicas e sociodemográficas, com os tipos de comprometimento pulmonar, conforme descrito na Tabela 3.

Tabela 3: Estudos de correlações de Pearson entre as variáveis clínicas e sociodemográficas com os tipos de comprometimento pulmonar em ambos os grupos

	VTC (%) p (R Pearson)	VOT (%) p (R Pearson)	VTE (%) p (R Pearson)	VTI (%) p (R Pearson)
Idade (anos)	0,002 (-0,17)	0,21 (-0,07)	0,05 (0,11)	0,19 (0,07)
Sexo (M ou F)*	0,11 (-0,09)	0,70 (-0,02)	0,05 (0,10)	0,04 (0,11)
Vacinação **	< 0,001 (-0,32)	< 0,001 (-0,22)	< 0,001 (0,24)	0,007 (0,17)
1 ou 2 Doses de vacina	< 0,001 (-0,31)	< 0,001 (-0,21)	0,009 (0,163)	< 0,001 (0,21)
SV ***	< 0,001 (-0,43)	< 0,001 (-0,26)	0,10 (0,09)	< 0,001 (0,36)
Desfecho (óbito)	< 0,001 (0,28)	< 0,001 (0,23)	0,02 (-0,13)	< 0,001 (-0,24)
Tempo de internação (dias)	0,008 (0,15)	0,01 (0,13)	0,50 (-0,03)	0,007 (-0,15)
Grupos	< 0,001 (-0,68)	< 0,001 (-0,31)	< 0,001 (0,23)	< 0,001 (0,43)
Obesidade **	0,08 (0,15)	0,08 (0,10)	0,66 (-0,02)	0,01 (-0,13)
DCV**	< 0,001 (-0,21)	0,67 (-0,02)	0,51 (-0,03)	0,004 (0,16)
Pneumopatia **	< 0,001 (-0,22)	< 0,001 (-0,24)	< 0,001 (0,31)	0,10 (0,09)
DRC**	0,52 (-0,03)	0,12 (0,09)	0,35 (-0,05)	0,81 (-0,01)
Doença hepática**	0,52 (-0,04)	0,93 (-0,005)	0,43 (0,04)	0,97 (-0,002)
Neoplasia**	0,50 (-0,04)	0,30 (-0,06)	0,06 (-0,10)	0,88 (-0,009)
Doença Neurológica**	0,05 (-0,10)	0,14 (0,08)	0,25 (-0,06)	0,65 (0,02)
Imunossupressão ¹ **	0,93 (-0,004)	0,76 (-0,02)	0,93 (0,004)	0,88 (0,008)
Transplante ² **	0,84 (0,01)	0,51 (0,03)	0,67 (-0,02)	0,70 (-0,02)
HAS**	0,002 (0,17)	0,18 (0,07)	0,23 (-0,06)	0,07 (-0,10)
Diabetes mellitus tipo 2**	0,27 (-0,06)	0,14 (0,08)	0,04 (-0,11)	0,42 (0,045)

(VTC) = volume total colapsado; (VOT) = volume de opacidade total; (VTE) = volume total de enfisema; (VTI) = volume total inflado; (M ou F)* = masculino ou feminino; (**) = sim ou não; (SV) = suporte ventilatório. Invasivo, não invasivo ou não suporte; (UTI) = unidade de terapia intensiva; (***) = cepa Wuhan, Gama ou Delta; (DCV) = doenças cardiovasculares; (¹) = portadores do vírus do HIV ou aids e portadores de transplante de órgãos sólidos; (²) portadores de transplantes de órgãos sólidos; (HAS) = hipertensão arterial sistêmica

Foi possível verificar que a idade mais avançada se correlacionou diretamente com maior enfisema, e indiretamente com pulmão colapsado. O sexo masculino demonstrou apresentar mais enfisema. Estar vacinado e com maior número de doses (2 doses) se relacionaram ao menor dano pulmonar de forma geral. As variáveis “possuir diagnóstico de COVID-19”, “desfecho óbito”, “maior tempo de internação” e a “necessidade de suporte ventilatório invasivo” foram correlacionadas positivamente com maior volume de opacidade pulmonar e volume pulmonar total colapsado. O maior comprometimento pulmonar também se correlacionou diretamente com a doença cardiovascular e pneumopatia (Tabela 3).

Outra correlação foi realizada, considerando todos os participantes do estudo (Grupos 1 e 2), sendo possível verificar que todos os tipos de comprometimento pulmonar estavam correlacionados entre si, conforme a Tabela 4.

Tabela 4: Correlação de Pearson para os diversos tipos de comprometimento pulmonar nos pacientes internados por SDRA (COVID-19 positivos e negativos)

	VTC (%)	VOT (%)	VTE (%)	VTI (%)
	<i>p</i> (R Pearson)	<i>p</i> (R Pearson)	<i>p</i> (R Pearson)	<i>p</i> (R Pearson)
Volume total colapsado (%)	--			
Volume de opacidade total (%)	< 0,001 (0,61)	--		
Volume total de enfisema (%)	< 0,001 (-0,34)	< 0,001 (-0,53)	--	
Volume total inflado (%)	< 0,001 (-0,76)	< 0,001 (-0,73)	0,19 (-0,07)	--

(VTC) = volume total colapsado; (VOT) = volume de opacidade total; (VTE) = volume total de enfisema; (VTI) = volume total inflado

De forma paralela, realizamos uma análise descritiva e de correlações, considerando **apenas o Grupo 1** (COVID-19 positivo). A Tabela 5 fornece informações sobre as variáveis clínicas e sócio demográficas destes pacientes, separando-os pelo desfecho apresentado, ou seja, óbito versus alta hospitalar. Indivíduos que fizeram uso de SVI, e aqueles que estavam em UTI, apresentaram pior desfecho ($p < 0,001$), demonstrando a gravidade dos casos. Em relação às comorbidades, apenas os indivíduos transplantados mostraram maior taxa de óbito que não transplantados ($p = 0,019$). A taxa de mortalidade dos pacientes não variou conforme a predominância de alguma cepa específica, presença ou não de vacinas ou sexo.

Foi demonstrado também que, nos pacientes com COVID-19, os indivíduos com idade mais avançada ($p = 0,002$) e com maiores volumes de opacidade ($p = 0,005$) e colapso ($p < 0,001$) apresentaram desfecho pior, enquanto os maiores volumes de pulmão inflado

(área normal) foram mais observados naqueles que tiveram alta hospitalar ($p < 0,001$), conforme demonstrado na Tabela 6.

Tabela 5 – Análise descritiva do grupo COVID-19 positivo, conforme desfecho (óbito versus alta), para variáveis categóricas*

VARIÁVEIS N (%)	ÓBITO Nt = 133 N (%)	ALTA Nt = 56 N (%)	P valor
Sexo Masculino: 108 (57,1)	36 (33,3)	72 (66,7)	0,198
Sexo Feminino: 81 (42,9)	20 (24,7)	61 (75,3)	
Com Comorbidades: 146 (77,2)	45 (30,8)	101 (69,2)	0,508
Sem Comorbidades: 43 (22,8)	11 (25,6)	32 (74,4)	
Vacinados com Coronavac®: 10 (5,3)	2 (20,0)	8 (80,0)	0,594
Vacinados com AstraZeneca: 6 (3,2)	1 (16,7)	5 (83,3)	
Não Vacinados: 139 (73,5)	96 (69,1)	43 (30,9)	
SVNI: 135 (71,4)	26 (19,3)	109 (80,7)	< 0,001
SVI: 34 (17,9)	29 (85,3)	5 (14,7)	
SSV: 20 (10,6)	1 (5,0)	19 (95,0)	
Admissão em UTI: 73 (38,6)	46 (63,0)	27 (37,0)	< 0,001
Internação em Enfermaria: 119 (61,4)	14 (12,1)	105 (87,9)	
Cepa Wuhan: 121 (64,0)	36 (29,8)	85 (70,2)	0,955
Variante Gama: 46 (24,3)	13 (28,2)	33 (71,8)	
Variante Delta: 22 (11,7)	7 (31,8)	15 (68,2)	
Com HAS: 54 (28,6)	21 (38,9)	33 (61,1)	0,078
Sem HAS: 135 (71,4)	35 (26,0)	100 (74,0)	
Com DCV: 82 (43,4)	23 (28,0)	59 (72,0)	0,677
Sem DCV: 107 (56,6)	33 (30,8)	74 (69,2)	
Com DM2: 41 (21,7)	15 (36,6)	26 (63,4)	0,270
Sem DM2: 148 (78,3)	41 (27,7)	107 (72,3)	
Com Obesidade: 28 (14,8)	8 (28,6)	20 (71,4)	0,849
Sem Obesidade: 161 (85,2)	48 (29,8)	113 (70,2)	
Com DRC: 7 (3,7)	1 (14,3)	6 (85,7)	0,365
Sem DRC: 182 (96,3)	55 (30,2)	127 (69,8)	
Com Doença Hepática: 3 (1,6)	1 (33,3)	2 (66,7)	0,887
Sem Doença Hepática: 186 (98,4)	55 (29,6)	131 (70,4)	
Com Transplante de órgão sólido: 18 (9,5)	1 (5,6)	17 (94,4)	0,019
Sem Transplante de órgão sólido: 171 (90,5)	55 (32,2)	116 (67,8)	
Com Imunossupressão: 23 (12,2)	5 (21,7)	18 (78,3)	0,377
Sem Imunossupressão: 166 (87,8)	51 (30,7)	115 (69,3)	
Com Pneumopatia: 15 (7,9)	7 (46,7)	8 (53,3)	0,132
Sem Pneumopatia: 174 (92,1)	49 (28,2)	125 (71,8)	
Com Doença Neurológica: 10 (5,3)	5 (50,0)	5 (50,0)	0,147
Sem Doença Neurológica: 179 (94,7)	51 (28,5)	128 (71,5)	
Com Neoplasia de órgão sólido: 6 (3,2)	2 (33,3)	4 (66,7)	0,840
Sem Neoplasia de órgão sólido: 183 (96,8)	54 (29,5)	129 (70,5)	

*Para todas as variáveis foi realizado Teste χ^2 ; Nt = número total de óbitos e de altas entre os indivíduos estudados; N = número amostral; (%) = porcentagem; (UTI) = unidade de terapia intensiva; (SVI) = suporte ventilatório invasivo; (SVNI) = suporte ventilatório não invasivo; (SSV) = sem suporte ventilatório; (HAS) = hipertensão arterial sistêmica; (DM2) = diabetes mellitus tipo 2; (DCV) = doença cardiovascular; (DRC) = doença renal crônica.

Tabela 6 – Análise descritiva e comparação entre os desfechos óbito e alta, para variáveis contínuas*

VARIÁVEIS	ÓBITO M (± DP)	ALTA N (%)	P valor
Idade (anos)	66,7 (± 13,0)	58,8 (± 17,1)	0,002
Tempo de Internação (dias)	17,3 (± 17,0)	15,4 (± 17,0)	0,482
Opacidade Total Pulmonar: volume (%)	38,6 (9,3)	33,1 (13,0)	0,005
Pulmão Total Colapsado: volume (%)	22,4 (9,5)	14,9 (7,7)	< 0,001
Enfisema Total Pulmonar: volume (%)	2,1 (4,5)	3,9 (6,8)	0,107
Pulmão Total Inflado: volume (%)	36,2 (15,1)	47,6 (16,5)	< 0,001

*Foram realizados os Testes T e Mann-Whitney; M = médias; DP = desvios-padrão; Número total de óbitos = 133; número total de altas = 56

Ao realizar estudo de correlação de Pearson apenas para o grupo COVID-19 positivo (Tabela 7), pudemos observar que alguns dos resultados obtidos na correlação geral (Grupos 1 e 2), se mantiveram, como por exemplo “desfecho óbito”, “necessidade de UTI” e a “necessidade de suporte ventilatório invasivo” foram correlacionadas positivamente com maior volume de opacidade pulmonar e volume pulmonar total colapsado. Foi possível ainda verificar que, a idade mais avançada se correlacionou indiretamente com volume de opacidade neste caso e não de volume colapsado como na análise anterior. O maior comprometimento pulmonar também se correlacionou diretamente com pneumopatia e doença cardiovascular como no resultado anterior, no entanto, considerando apenas o grupo COVID-19 positivo ou Grupo 1, também houve correlação entre este comprometimento e o fato de ter sido transplantado. Em relação ao sexo de nascimento e a comprovação vacinal, assim como o número de doses, não foi possível observar nenhuma correlação com os danos pulmonares neste grupo.

Outra correlação entre os diversos tipos de comprometimento pulmonar foi realizada, agora, considerando apenas os casos de COVID-19. Os resultados foram similares, mostrando associação entre os danos pulmonares entre si (Tabela 8).

Tabela 7: Estudos de correlações de Pearson entre as variáveis clínicas e sócio demográficas com os tipos de comprometimento pulmonar para o Grupo 1

	Idade	VTC (%)	VOT (%)	VTE (%)	VTI (%)
		<i>p</i> (R Pearson)	<i>p</i> (R Pearson)	<i>p</i> (R Pearson)	<i>p</i> (R Pearson)
Idade	--	0,20 (-0,09)	0,02 (-0,17)	0,11 (0,12)	0,08 (0,13)
Sexo (M ou F)*	0,24 (0,09)	0,15 (- 0,11)	0,83 (- 0,01)	0,07 (-0,13)	0,10 (0,12)
Vacinação **	< 0,001 (0,28)	0,18 (-0,11)	0,27 (-0,09)	0,57 (0,05)	0,19 (0,11)
Doses de vacina	< 0,001 (0,28)	0,24 (-0,10)	0,20 (-0,10)	0,70 (0,03)	0,15 (0,12)
Tipo de SV	0,39 (-0,06)	< 0,001 (-0,52)	< 0,001 (-0,33)	0,001 (0,23)	< 0,001 (0,43)
Desfecho (óbito)	0,002 (0,22)	< 0,001 (0,38)	0,005 (0,20)	0,07 (-0,13)	< 0,001 (-0,31)
Tempo de internação	0,56 (0,04)	0,80 (0,02)	0,64 (0,03)	0,10 (0,12)	0,28 (-0,08)
Admissão em UTI	0,43 (0,06)	< 0,001 (0,41)	< 0,001 (0,26)	0,12 (-0,11)	< 0,001 (-0,37)
Var SARS-CoV-2***	0,01 (0,17)	0,18 (-0,10)	0,16 (-0,10)	0,17 (0,10)	0,21 (0,09)
Desfecho	0,002 (0,22)	< 0,001 (0,39)	0,005 (0,20)	0,07 (-0,13)	< 0,001 (-0,31)
Obesidade **	--	0,96 (-0,004)	0,27 (0,08)	0,24 (-0,09)	0,74 (-0,02)
DCV**	--	0,01 (-0,18)	0,37 (-0,06)	0,97 (-0,002)	0,04 (0,15)
Pneumopatia **	--	0,02 (-0,17)	0,02 (-0,17)	0,02 (0,16)	0,04 (0,16)
DRC**	--	0,70 (-0,03)	0,08 (0,13)	0,62 (0,04)	0,22 (-0,09)
Doença hepática**	--	0,97 (0,002)	0,52 (0,05)	0,68 (-0,03)	0,74 (-0,02)
Neoplasia**	--	0,76 (0,02)	0,76 (-0,02)	0,95 (-0,004)	0,93 (0,007)
Doença	--	0,80 (0,02)	0,54 (0,04)	0,68 (0,03)	0,46 (-0,05)
Neurológica**					
Imunossupressão**	--	0,32 (-0,07)	0,88 (0,01)	0,36 (-0,07)	0,44 (0,06)
Transplante**	--	0,02 (-0,16)	0,87 (-0,01)	0,64 (-0,03)	0,13 (0,11)
HAS**	--	0,82 (-0,02)	0,53 (-0,04)	0,53 (0,05)	0,72 (0,03)
Diabetes mellitus**	--	0,98 (0,002)	0,41 (0,06)	0,97 (-0,002)	0,55 (-0,04)

(VTC) = volume total colapsado; (VOT) = volume de opacidade total; (VTE) = volume total de enfisema; (VTI) = volume total inflado; HAS = hipertensão arterial sistêmica; (M ou F)* = masculino ou feminino; (**) = sim ou não; (Tempo de internação) = em dias; (Diabetes mellitus) = tipo 2; (UTI) = unidade de terapia intensiva; (***) = cepa Wuhan, Gama ou Delta; (DCV) = doenças cardiovasculares; (Imunossupressão) = portadores do vírus do HIV ou aids e portadores de transplante de órgãos sólidos; (Transplante) = portadores de transplantes de órgãos sólidos.; (UTI) = unidade de terapia intensiva; (Tipos de SV) = tipos de suporte ventilatório analisados: suporte ventilatório não invasivo, suporte ventilatório invasivo; sem suporte ventilatório

Tabela 8: Correlação de Pearson para os diversos tipos de comprometimento pulmonar nos pacientes diagnosticados com COVID-19

	VTC (%)	VOT (%)	VTE (%)	VTI (%)
	<i>p</i> (R Pearson)	<i>p</i> (R Pearson)	<i>p</i> (R Pearson)	<i>p</i> (R Pearson)
Volume total colapsado	--			
Volume de opacidade total	< 0,001 (0,65)	--		
Volume total de enfisema	< 0,001 (-0,43)	< 0,001 (-0,55)	--	
Volume total inflado	< 0,001 (-0,86)	< 0,001 (0,87)	< 0,001 (0,25)	--

(VTC) = volume total colapsado; (VOT) = volume de opacidade total; (VTE) = volume total de enfisema; (VTI) = volume total inflado

4.2 Quantificação Pulmonar Total

Os resultados das quantificações de volume de enfisema, de volume de opacidade, de pulmão colapsado, de pulmão inflado e de pulmão afetado em relação ao total pulmonar (soma das alterações do pulmão direito e esquerdo) e a avaliação pulmonar individual (apenas pulmão direito e apenas pulmão esquerdo) estão demonstradas na Figura 7.

Essas quantificações de volume foram realizadas nos dois grupos de estudo e a análise mais detalhada, demonstrou diferenças entre o grupo COVID-19 positivo e COVID-19 negativo com $p < 0,05$. De forma geral, foi possível observar que o Grupo 1 apresentou, exceto para enfisema e pulmão inflado, uma porcentagem de volume maior para áreas de opacidade, colapso e pulmão afetado, indicando piores condições pulmonares nestes indivíduos. Nenhuma diferença de acometimento pulmonar foi observada entre os pulmões direito e esquerdo.

Também foi observado que, para os pulmões esquerdo (Figura 8B) e direito (Figura 8C) os volumes de opacidade foram maiores em indivíduos em uso de suporte ventilatório invasivo (uso de ventilação mecânica por intubação orotraqueal) em comparação com aqueles em uso de suporte ventilatório não invasivo ou nenhum tipo de suporte ventilatório, indicando envolvimento pulmonar mais grave no caso dos primeiros. Lembrando que todos os indivíduos da pesquisa recebiam suplementação de oxigênio, mas não necessariamente suporte ventilatório. Os indivíduos caracterizados como “nenhum tipo de suporte ventilatório” eram os usuários de cateter de oxigênio de baixo fluxo.

Na Figura 8 também é possível observar que os volumes pulmonares colapsados foram significativamente maiores nos indivíduos em uso de SVI e os volumes pulmonares totais afetados, combinando com volume de opacidade e volumes pulmonares colapsados, também foram maiores naqueles com SVI e ligeiramente menores nos casos de suporte ventilatório não invasivo SVNI e nos indivíduos sem suporte ventilatório (SSV). O volume pulmonar inflado foi maior naqueles indivíduos SSV, indicando volume maior de áreas pulmonares mais saudáveis. Nessa avaliação também não houve nenhuma diferença de acometimento pulmonar entre os pulmões direito e esquerdo sendo, portanto, definido que as demais avaliações de suporte ventilatório fossem apenas de pulmão total.

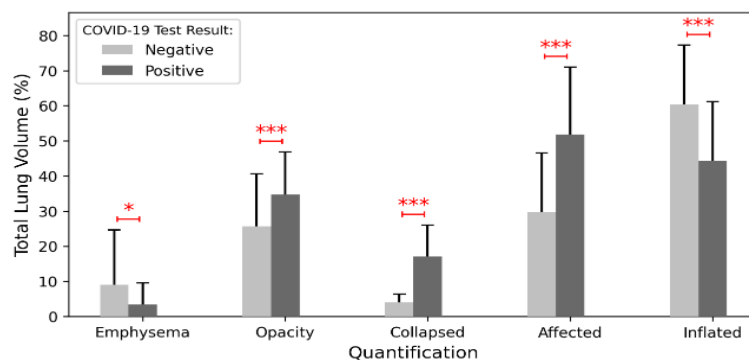
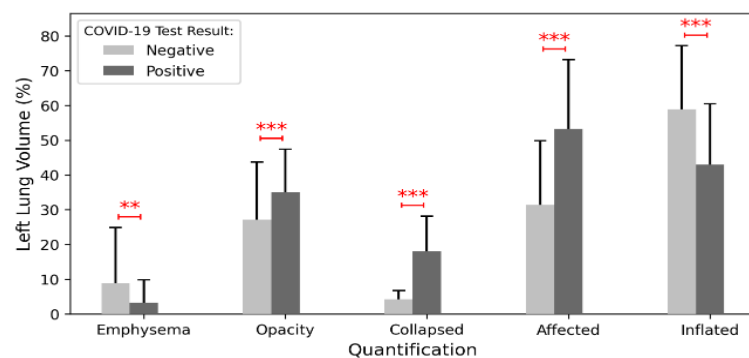
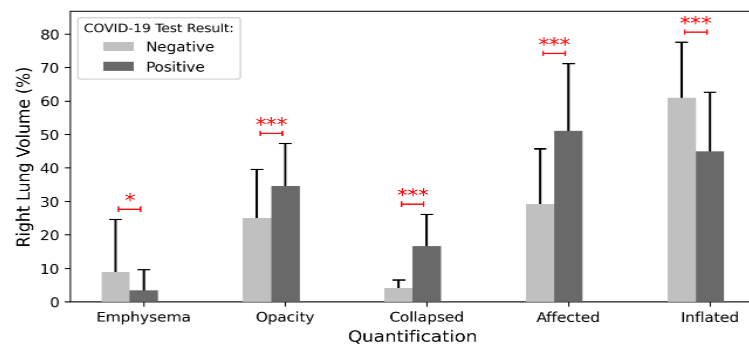
Fig 7A. Pulmão total**Fig 7B. Pulmão esquerdo****Fig 7C. Pulmão direito**

Figura 7. Volume percentual dos acometimentos pulmonares de todos os participantes.
 (7A) = pulmão total, (7B) = pulmão esquerdo, (7C) = pulmão direito, (*) = $p \leq 0.05$; (**) = $p \leq 0.01$; (***) = $p \leq 0.001$.

Fig. 8A: Pulmão total

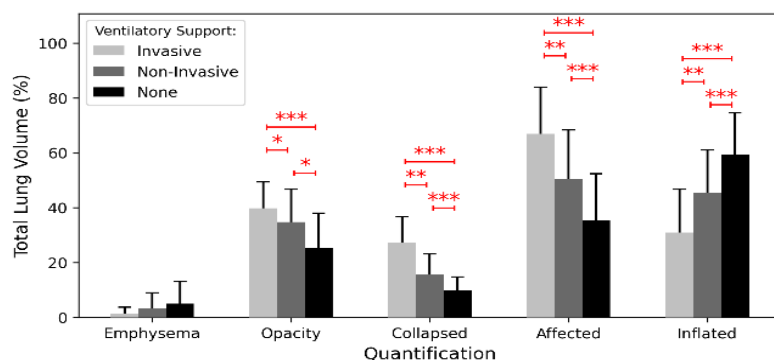


Fig. 8B: Pulmão esquerdo

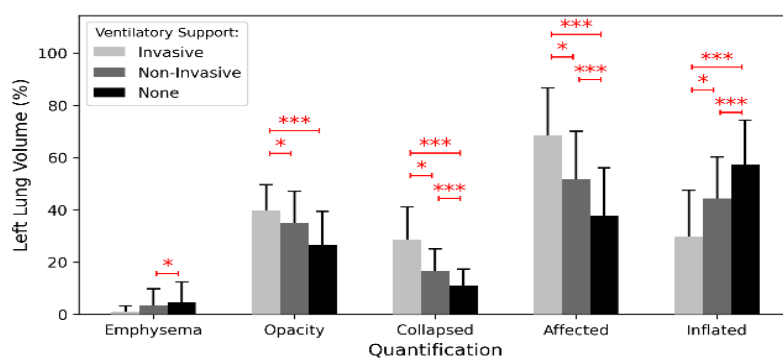


Fig. 8C: Pulmão direito

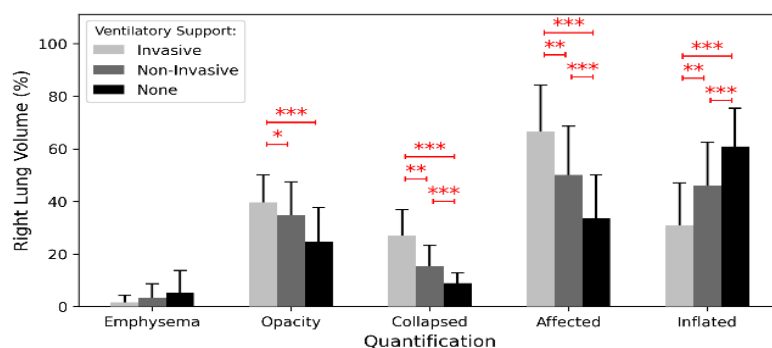


Figura 8. Volume percentual dos acometimentos pulmonares de todos os participantes categorizados pelo tipo de suporte ventilatório (3A) = total pulmonar; (3B) = pulmão esquerdo; (3C) = pulmão direito. (*) = $p \leq 0.05$; (**) = $p \leq 0.01$; (***) = $p \leq 0.001$

As Figuras 9B e 9C trazem as porcentagens de volume de quantificação dos pulmões esquerdo e direito, respectivamente, diferenciadas por resultado individual daqueles que foram curados e daqueles que vieram a óbito. Os volumes de opacidade, de pulmão colapsado e de pulmão total afetado foram consideravelmente maiores nos indivíduos que morreram em comparação com aqueles que foram curados, indicando dano pulmonar mais grave naqueles com o desfecho óbito. O volume pulmonar inflado foi menor no desfecho óbito, em comparação com o desfecho cura, sugerindo que os indivíduos com melhores

resultados mantiveram maior volume pulmonar saudável. O volume de enfisema foi mínimo e semelhante entre os dois grupos de desfecho, sugerindo que o enfisema pode não ser um fator de distinção entre casos de óbito e cura.

Fig. 9A: Pulmão total

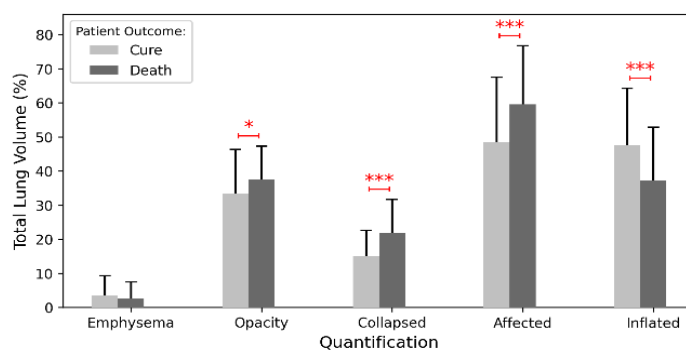


Fig. 9B: Pulmão esquerdo

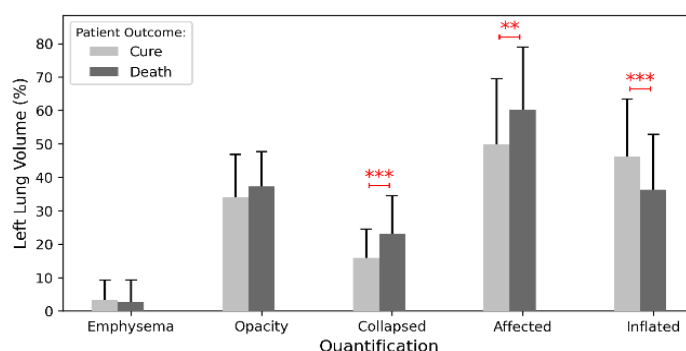


Fig. 9C: Pulmão direito

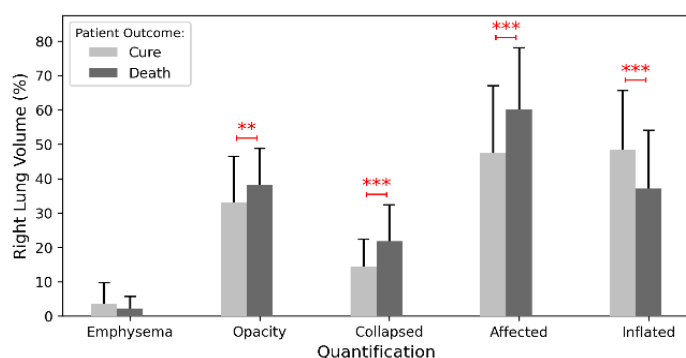


Figura 9. Volume porcentual de todos os participantes categorizados pelo tipo de desfecho (cura ou óbito) (9A) = total pulmonar; (9B) = pulmão esquerdo; (9C) = pulmão direito. (*) = $p \leq 0.05$; (**) = $p \leq 0.01$; (***) = $p \leq 0.001$

4.3 Análise Individual das Regiões de Segmentação do Pulmão Esquerdo

Na figura 10 estão representadas as segmentações realizadas em ambos os pulmões e suas respectivas denominações.

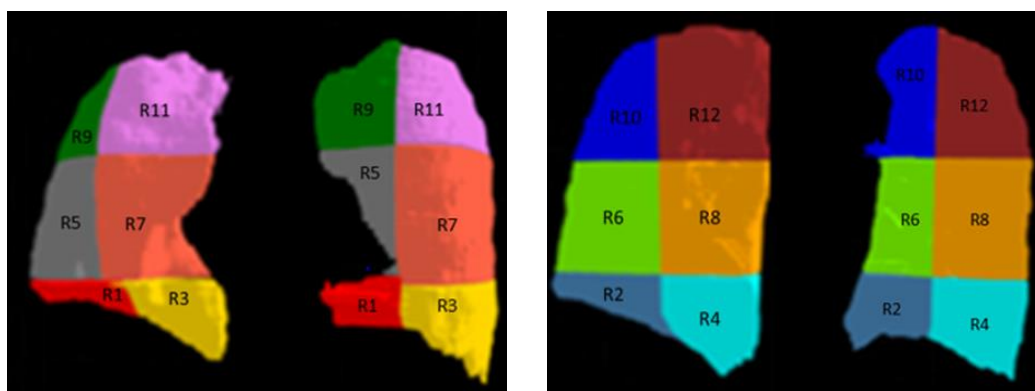


Figura 10: Demonstração da denominação das regiões de segmentação pulmonar. À direita, demonstração das regiões de segmentação na face anterior dos pulmões direito e esquerdo e à esquerda, a face posterior dos pulmões direito e esquerdo, respectivamente

Na análise das porcentagens de volume do pulmão esquerdo para as diferentes alterações pulmonares todos os participantes, as quantificações do Grupo 2, demonstraram que, em todas as regiões, o volume de enfisema é maior, em comparação com o Grupo 1, com significância estatística, conforme demonstrado na Figura 11. Apenas a região R2 (região posterior inferior direita de ambos os pulmões) não apresentou significância estatística. Esse mesmo padrão de perfil de significância para o Grupo 2 é observado ao analisar o volume de pulmão inflado em ambos os grupos (Figura 11).

Avaliando o volume colapsado, o Grupo 1 exibiu volumes significativamente maiores em todas as regiões (de R1 a R12), demonstrando maior acometimento pulmonar e, consequentemente, maior gravidade na COVID-19 em relação às outras causas de SDRA. Consequentemente, observa-se que o volume total de pulmão afetado também é maior na COVID-19, seguindo esse mesmo padrão de gravidade e de diferença entre os grupos (Figura 10).

Na avaliação da opacidade pulmonar, observou-se porcentagem de volume diferente entre os grupos. Os volumes maiores de opacidade foram encontrados no Grupo 1 nas regiões R2 e, de R6 a R12, conforme demonstrado na Figura 10. Ou seja, pela análise, em relação à opacidade, a COVID-19 poupa as regiões anterior inferior direita (R1), anterior inferior esquerda (R3), posterior inferior esquerda (R4) e anterior medial direita (R5), conforme ilustrado na Figura 10.

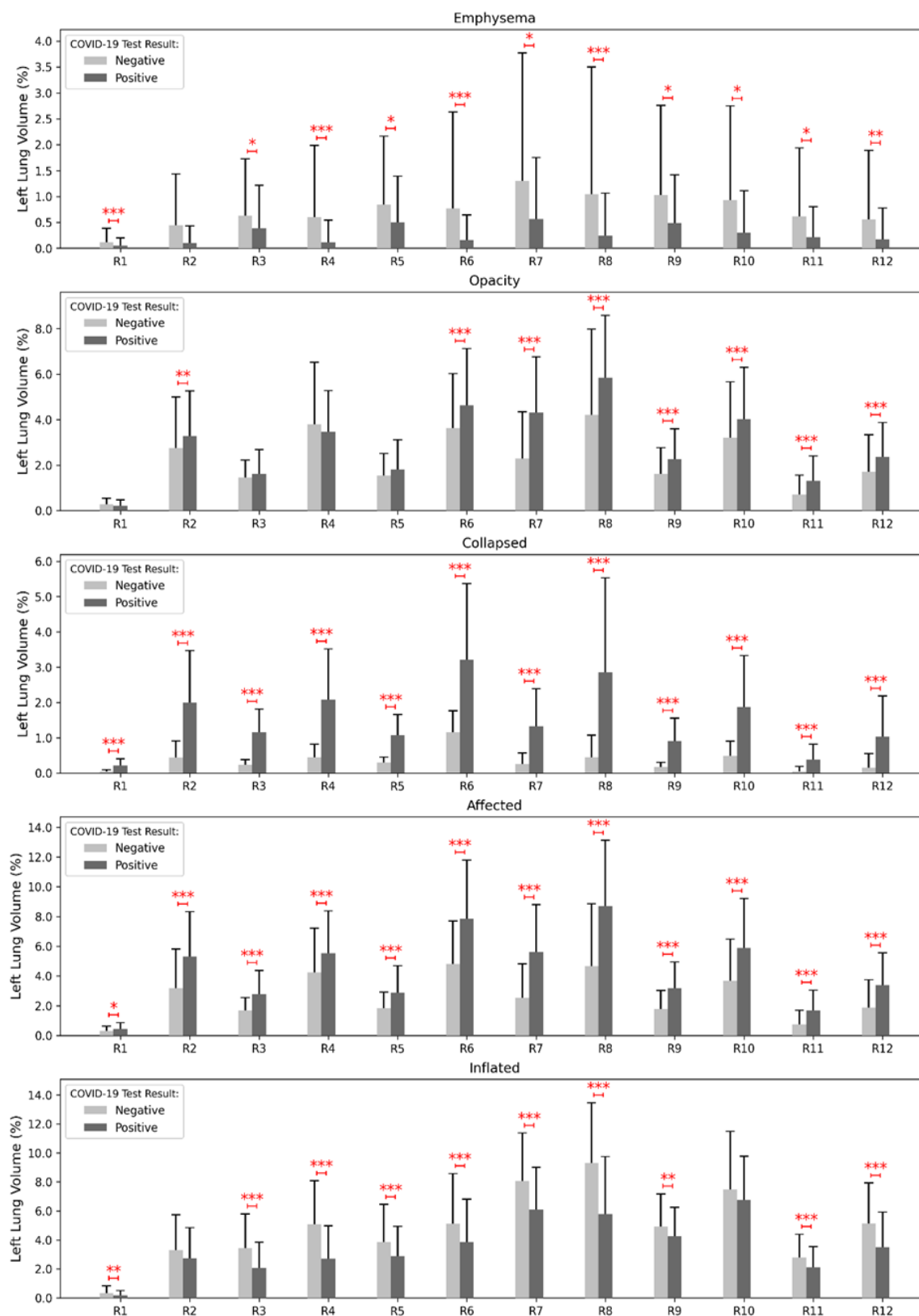


Figura 11: Volume de cada tipo de acometimento pulmonar nas regiões segmentadas de todos os participantes. (*) = $p \leq 0.05$; () = $p \leq 0.01$; (***) = $p \leq 0.001$**

Em todas as avaliações de comprometimento pulmonar (enfisema, opacidade, colapso, afetado e inflado) observa-se volumes mais elevados em R6, R7 e R8 (Figura 11), quando comparado ao volume das outras regiões. Essas áreas parecem demonstrar maiores diferenças entre os grupos, sendo que, no grupo negativo para COVID-19, nessas regiões há maior volume de pulmão inflado e enfisema, ao contrário do Grupo 1. Do mesmo modo, no Grupo 1, observou-se maiores volumes de pulmão colapsado, afetado e com opacidade que no grupo COVID-19 negativo. Lembrando que o volume total afetado corresponde à soma dos volumes colapsados e de opacidade.

Na comparação das porcentagens de volume do pulmão esquerdo em relação ao suporte ventilatório fornecido obteve-se que o tipo de suporte ventilatório está associado a mudanças na condição pulmonar para pulmões totais, com suporte mais invasivo tipicamente mostrando condições pulmonares mais graves, sendo o enfisema uma exceção, conforme Figura 12.

As regiões R7, R9 e R11 mostram um volume significativamente maior de enfisema e apresentaram volumes menores de opacidade naqueles indivíduos que não necessitaram de SV, em comparação àqueles que utilizaram SVN ou SVI, com várias regiões mostrando significância estatística, notavelmente em R3, R5, R7 e de R9 a R11 (Figura 12). Os indivíduos com SVI possuíam volumes pulmonares colapsados maiores em todas as regiões, exceto em R1; similarmente, o volume de tecido pulmonar afetado foi significativamente maior em pacientes em SVI, exceto nas regiões R1 e R2. Nos participantes que usaram SVI tiveram volumes inflados menores na maioria das regiões, exceto em R1, R3 e R5 (Figura 12).

Na Figura 13, a comparação das porcentagens de volume do pulmão esquerdo com os diferentes desfechos (cura, ou alta hospitalar e óbito), demonstra a região R4 com $p \leq 0,05$ para maior um volume de enfisema nos pacientes que curaram. Os casos de óbito também tiveram volumes significativamente maiores de opacidade nas regiões R3, R5 e R7, de volumes pulmonares colapsados nas regiões R3 a R6, R8, R10 e R12 e para volumes pulmonares afetados, nas regiões R3, R5, R7, R8 e R12. Os volumes pulmonares inflados foram menores em pacientes que morreram nas regiões R2, R4 e de R6 a R10.

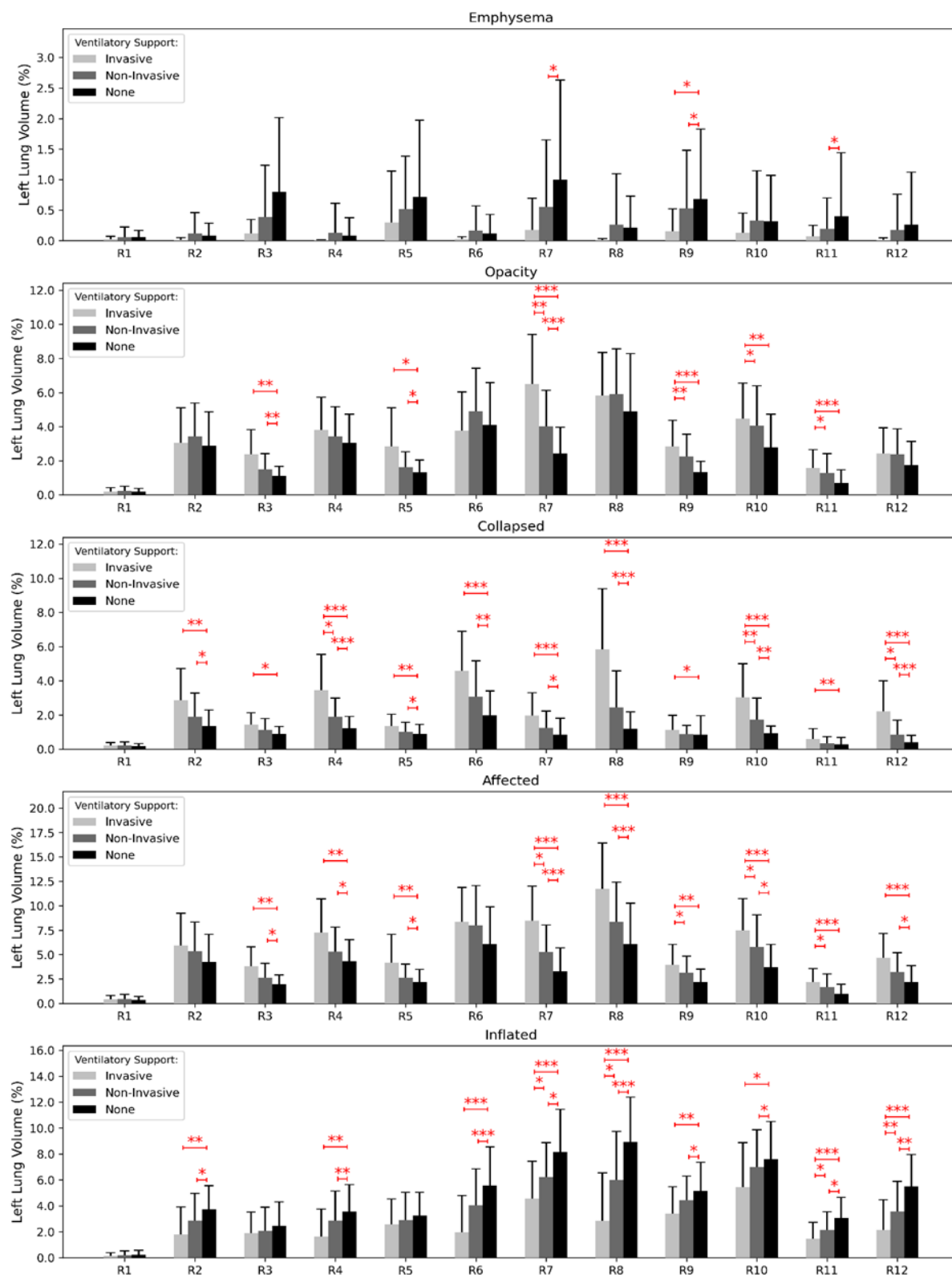


Figura 12: Quantificações dos percentuais nas 12 subregiões do pulmão esquerdo em relação ao tipo suporte ventilatório usado (*) = $p \leq 0.05$; () = $p \leq 0.01$; (***) = $p \leq 0.001$**

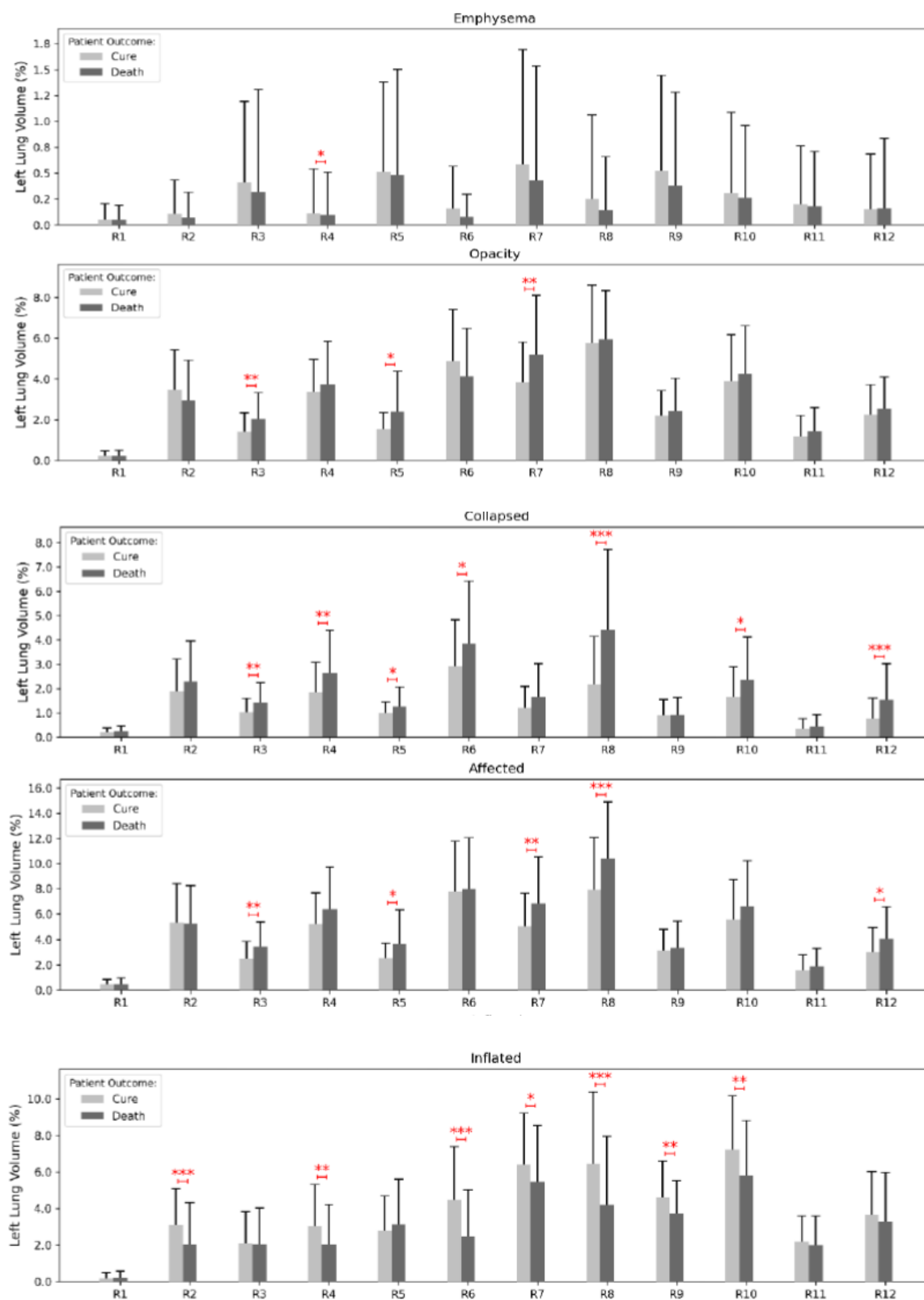


Figura 13: Quantificações dos percentuais de todos os participantes nas 12 subregiões do pulmão esquerdo, em relação ao desfecho.

. (*) = $p \leq 0.05$; (**) = $p \leq 0.01$; (***) = $p \leq 0.001$

4.4 Análise Individual das Regiões de Segmentação do Pulmão Direito

Assim como observado na análise do pulmão esquerdo, o pulmão direito também apresenta maiores volumes de enfisema nos indivíduos do Grupo 2, exceto nas regiões R5, R7 e R11, que são as regiões anteriores mediais e superior esquerda, respectivamente, com $p < 0,05$ (Figura 14). Os participantes do Grupo 1 tiveram volumes de opacidade maiores em todas as regiões, exceto em R2 (posterior inferior direita), sendo que o volume pulmonar colapsado mostrou maiores valores em todas as regiões analisadas ($p \leq 0,001$), assim como o volume pulmonar afetado (Figura 14). O volume pulmonar inflado foi menor nos indivíduos do Grupo 1 na maioria das regiões (Figura 14), exceto em R7 e R12, que são as regiões anterior medial esquerda e posterior superior esquerda (Figura 11), sendo as porcentagens mais notáveis nas regiões R5 e R6, demonstrando também no pulmão direito que há acometimento pulmonar mais intenso na COVID-19 que em outras causas de SDRA.

Em relação ao tipo de suporte ventilatório usado (SSV, SVNI ou SVI) de todos os participantes da pesquisa (Figura 15), o volume do enfisema em todas as regiões foi aparentemente menor em quem necessitou de SVI, porém, apenas na região R11 (anterior superior esquerda) houve demonstração de significância estatística, com $p \leq 0,05$. Indivíduos em SVI apresentaram volume de opacidade maiores em metade das subregiões (R1, R5, R6, R7, R11, R12) conforme demonstrado na Figura 15.

Ainda quanto ao tipo de SV (Figura 15), observa-se também, aumento acentuado ($p < 0,001$) no volume pulmonar colapsado em todas as regiões, exceto em R3 (anterior inferior esquerda) e, em relação ao volume total afetado, esse aumento foi semelhante em todas as regiões, exceto em R2 e R3 (posterior inferior direita e anterior inferior esquerda). Assim como esperado, o volume de pulmão inflado, ou sadio, foi maior em indivíduos SSV em todas as regiões, exceto em R1 e R3 (regiões anteriores inferiores direita e esquerda).

Analisando o tipo de desfecho, cura ou óbito, de todos os participantes, conforme demonstrado na Figura 16, apenas as regiões R5 e R9 (região anterior medial direita e anterior superior direita) apresentaram diferença estatisticamente significativa pois, o menor volume de enfisema nessas regiões foi associado ao óbito. Os casos de óbito também demonstraram maiores volumes de opacidade, de pulmão colapsado e de pulmão afetado em pelo menos metade das regiões e principalmente nas regiões anteriores do pulmão.

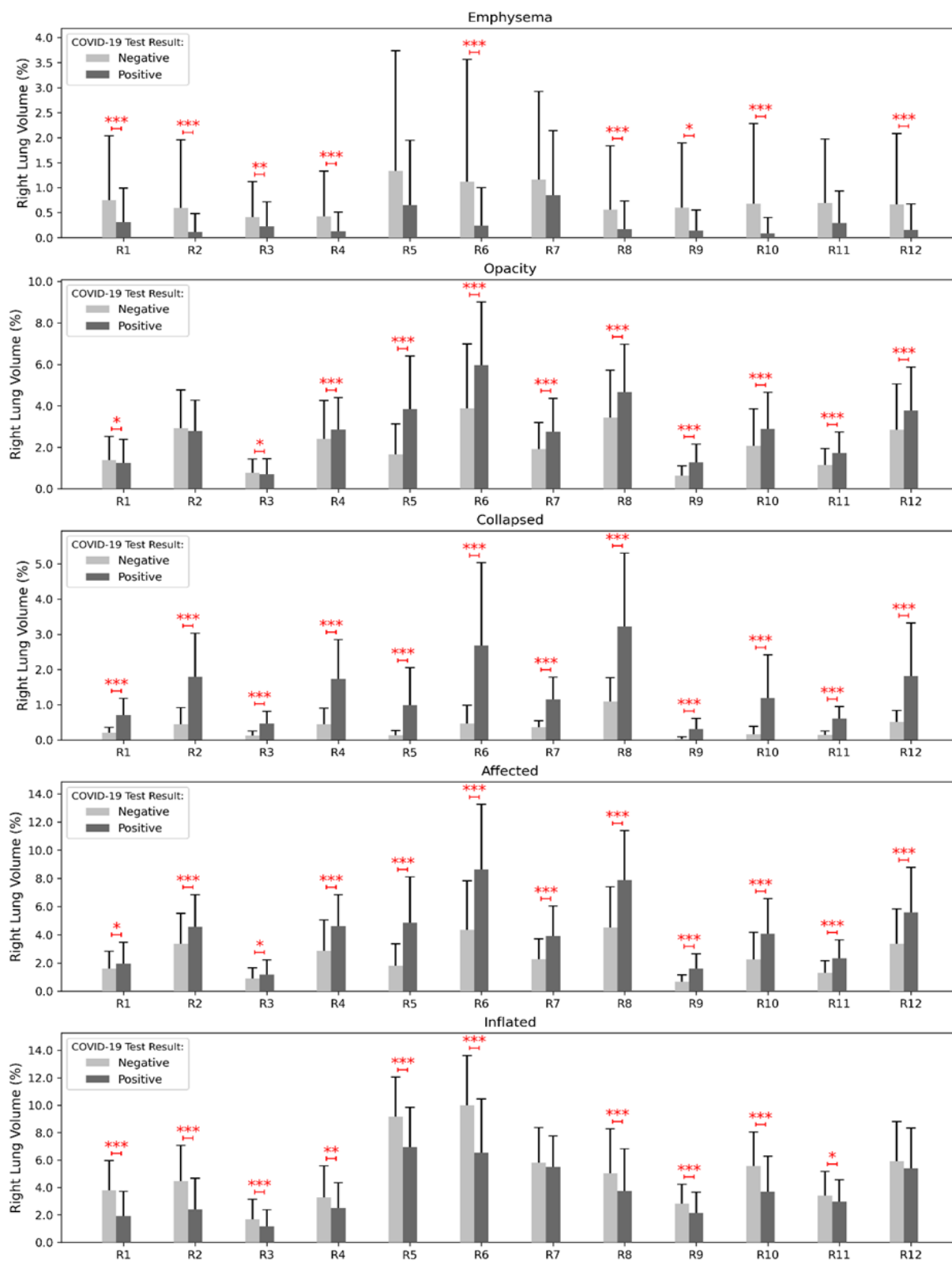


Figura 14. Quantificações dos tipos de acometimento do pulmão direito nas 12 sub-regiões, de todos os participantes (*) = $p \leq 0.05$; (**) = $p \leq 0.01$; (***) = $p \leq 0.001$

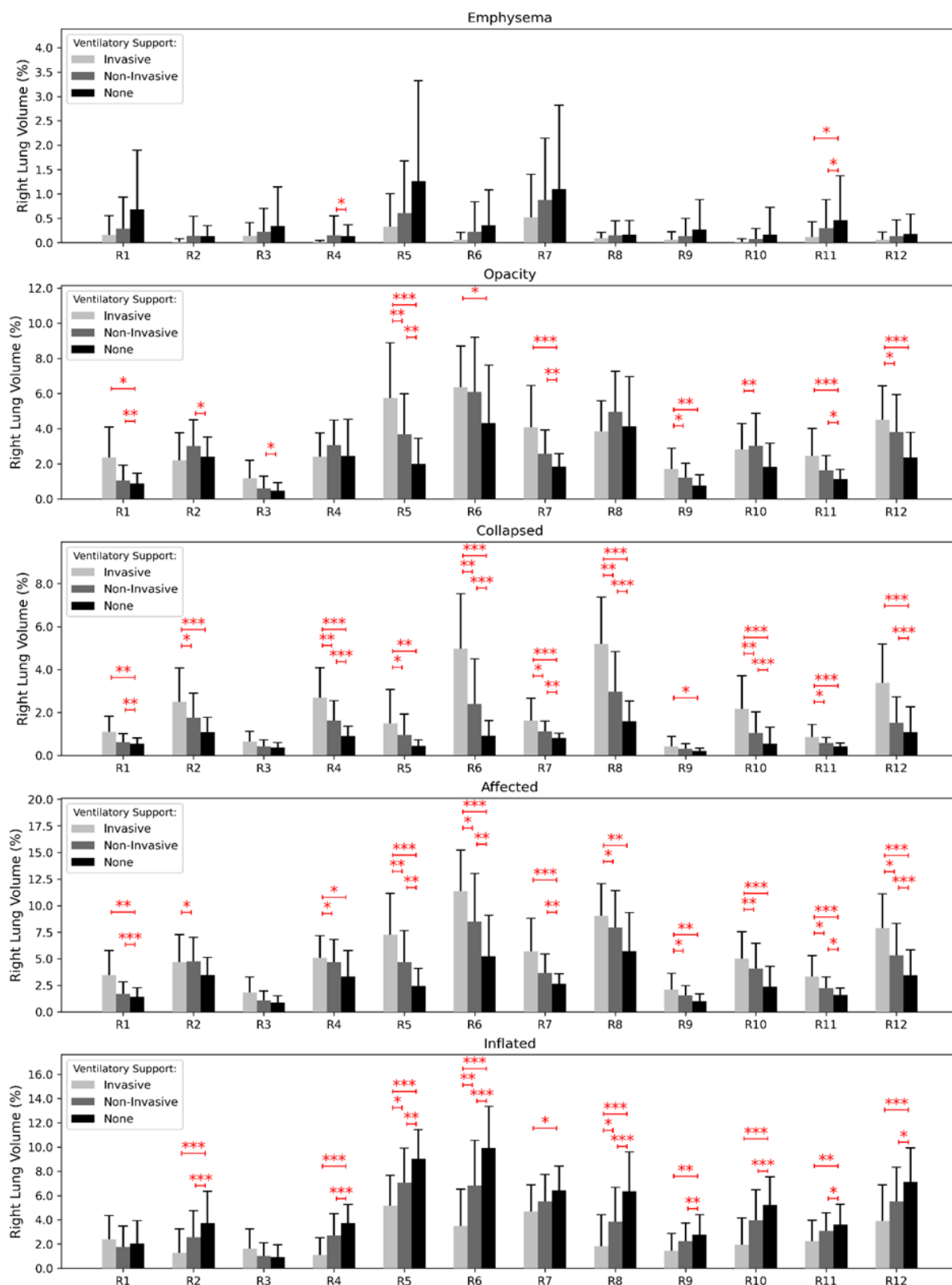


Figura 15. Quantificações dos percentuais nas 12 subregiões do pulmão direito, de acordo com o tipo de suporte ventilatório usado (*) = $p \leq 0.05$; (**) = $p \leq 0.01$; (***) = $p \leq 0.001$

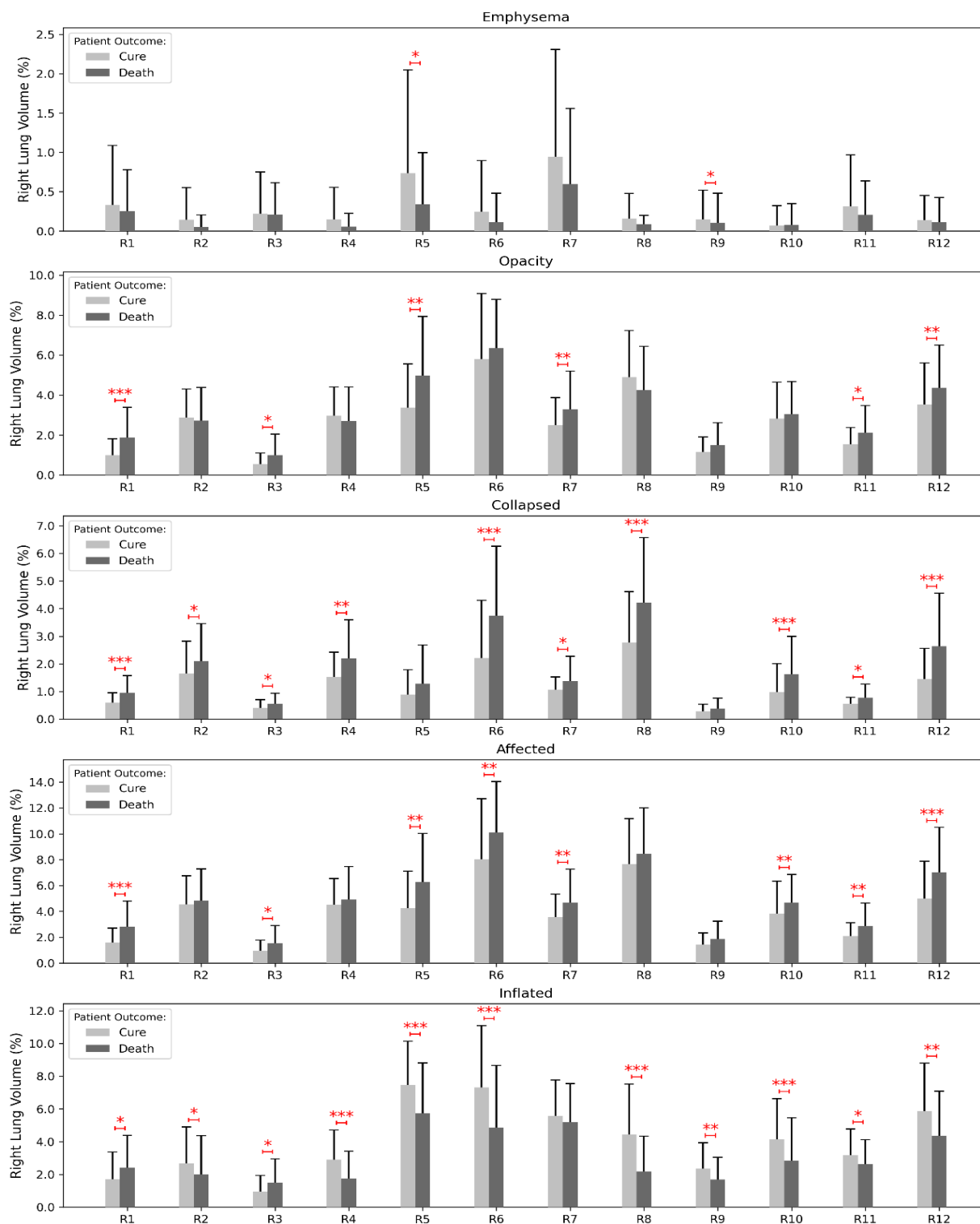


Figura 16: Quantificações dos percentuais nas diferentes regiões do pulmão direito, de acordo com o desfecho cura ou óbito (*) = $p \leq 0.05$; () = $p \leq 0.01$; (***) = $p \leq 0.001$**

Em relação ao desfecho, os maiores volumes de opacidade foram encontrados nas regiões R1, R3, R5, R7, R11 e R12, ou seja, em metade das regiões pulmonares anteriores;

para pulmão colapsado, os volumes foram também maiores em todas as regiões, exceto em R5 e R9 (regiões anteriores); e para volume total pulmonar afetado, das 12 regiões estudadas, apenas R2, R4, R8 e R9 (predominantemente as regiões posteriores) não demonstraram diferença estatística (Figura 16). Portanto, ao analisar os volumes totais de áreas de opacidade, de pulmão colapsado e de área total de pulmão afetado (soma das alterações pulmonares), foi demonstrado que, quando o acometimento pulmonar anterior direito supera metade das áreas segmentadas (R1, R3, R5, R7, R11 e R12) há maior chance do desfecho óbito. Consequentemente, ao analisar o volume de pulmão inflado (sadio), quanto maior o volume total de pulmão inflado, maior a chance de cura. Apenas nas regiões R1 e R3 (inferiores anteriores), os volumes maiores de pulmão inflado não aumentam a chance de cura. Ou seja, diante desse algoritmo, os dados obtidos pela análise segmentada computadorizada do pulmão direito, demonstram que, em ambos os grupos, o pulmão direito parece ter maior influência no desfecho do que o pulmão esquerdo, especialmente as regiões anteriores.

4.5 Análises Multivariadas

Para avaliar a razão de chances de óbito entre todos os incluídos no estudo, foi realizado um modelo de regressão logística (Tabela 9). Inicialmente, as variáveis que foram preditoras de risco para óbito foram: pertencer ao grupo COVID-19 positivo (Grupo 1), ter maior idade, ser do sexo masculino, não ter sido vacinado, ter pneumopatias e apresentar maior volume total de pulmão colapsado, ou seja, a cada 1,0% de pulmão colapsado, a chance de óbito aumenta 11,0%. Na sequência, foram adicionadas as variáveis sobre o tipo de SV utilizado (Tabela 10) e, a maioria das variáveis acima, tornaram-se insignificantes, exceto pela idade mais avançada e pela não vacinação. Portanto, é importante discutir até que ponto o suporte ventilatório, que é um procedimento hospitalar, poderia ser incluído na regressão logística, que é composta por variáveis de condições pré-existent e que, portanto, podem prever ou não maior risco de óbito, independentemente da complicação durante a internação.

Tabela 9: Regressão logística e cálculo do *Odds Ratio* para óbito entre todos os casos de SDRA incluídos no estudo

	OR	IC 95%	P
Grupos (2 ou 1)*	2,94	1,10 – 7,86	0,03
Idade (anos)	1,04	1,02 – 1,07	< 0,001
Sexo (M ou F)**	0,46	0,23 – 0,91	0,02
Vacinação (N ou S)***	0,27	0,10 – 0,73	0,01
Pneumopatia (N ou S)***	2,81	1,00 – 7,89	0,04
Volume total colapsado (%)	1,11	1,05 – 1,17	< 0,001
Volume de opacidade total (%)	1,01	0,97 – 1,04	0,73
Volume total de enfisema (%)	0,97	0,92 – 1,02	0,18

Análises = desfecho 2 versus desfecho 1; (*) = COVID-19 positivo negativo; (OR) = *Odds Ratio*; (IC) = intervalo de confiança; (P) = p valor; (**) = feminino ou masculino; (***) = sim ou não.

Tabela 10: Regressão logística e cálculo do *Odds Ratio* para óbito entre todos os casos de SDRA incluídos no estudo, incluindo a variável suporte ventilatório

	OR	IC 95%	P
Grupos* (2 ou 1)	1,80	0,61 – 5,33	0,28
Idade (anos)	1,05	1,02 – 1,08	< 0,001
Sexo (M ou F)**	0,51	0,24 – 1,10	0,09
Vacinação (N ou S)***	0,25	0,08 – 0,75	0,01
Pneumopatia (N ou S)***	2,63	0,85 – 8,18	0,10
Volume de pulmão colapsado (%)	1,04	0,98 – 1,11	0,22
Volume de opacidade pulmonar (%)	1,02	0,98 – 1,05	0,40
Volume de enfisema pulmonar (%)	0,98	0,93 – 1,03	0,34
SVI² - SVN¹	0,06	0,02 – 0,17	< 0,001
SVI - SSV³	0,03	0,004 – 0,16	< 0,001

Análises = desfecho 2 versus desfecho 1; (*) Grupo 1 = COVID-19 positivo, grupo 2 = COVID-19 negativo; (OR) = *Odds Ratio*; (IC) = intervalo de confiança; (P) = p valor; (1) = suporte ventilatório não invasivo; (2) = suporte ventilatório invasivo; (3) = sem suporte ventilatório. (**) feminino ou masculino; (***) = sim ou não.

Para estimar a relação entre o aumento médio de cada tipo de comprometimento pulmonar, com demais variáveis e considerando ambos os grupos, foi realizado o modelo de regressão linear hierárquica, constando de variáveis distais (dados demográficos), mesiais (comorbidades) e proximais (vacinação).

No caso do pulmão colapsado, as mudanças de médias e coeficientes de regressão foram associadas, inicialmente, ao Grupo 1, à presença de pneumopatia e à presença de doença cardiovascular. Ao incluir suporte ventilatório na análise, a hipertensão arterial

sistêmica passou a ser significativa (Figura 17). Para opacidade pulmonar, as variáveis significativas foram pertencer ao Grupo 1 e ao grupo de pneumopatias, sendo que a inclusão da variável SV, não alterou esta resposta (Figura 18). Já para enfisema pulmonar, as variáveis independentes associadas foram: pertencer ao Grupo 2 e não ter comorbidade relacionada ao grupo das pneumopatias; incluindo o suporte ventilatório no modelo, não ter neoplasia passou a ser significativa (Figura 19). Portanto, de forma geral, o maior comprometimento pulmonar teve estreita relação com o Grupo 2 e com a presença de comorbidades no grupo das pneumopatias.

Preditor	Estimativas	Erro-padrão	Intervalo de Confiança a 95%		t	p
			Lim. Inferior	Superior		
Intercepto	31.771	1.459	28.90	34.644	21.783	< .001
Gr	-12.672	0.995	-14.63	-10.713	-12.737	< .001
DCV	-2.205	0.913	-4.00	-0.406	-2.414	0.017
HAS	-1.082	1.105	-3.26	1.094	-0.979	0.328
Pneumo	-2.903	1.303	-5.47	-0.337	-2.228	0.027
Vacinou	-0.806	1.198	-3.17	1.553	-0.673	0.502

Preditor	Estimativas	Erro-padrão	Intervalo de Confiança a 95%		t	p
			Lim. Inferior	Superior		
Intercepto *	38.326	1.504	35.36	41.28845	25.478	< .001
Gr	-11.670	0.875	-13.39	-9.94662	-13.336	< .001
DCV	-1.573	0.802	-3.15	0.00758	-1.960	0.051
HAS	-2.151	0.971	-4.06	-0.23949	-2.216	0.028
Pneumo	-2.966	1.142	-5.22	-0.71676	-2.597	0.010
Vacinou	-0.470	1.045	-2.53	1.58932	-0.449	0.654
Sup_Vent:						
2 - 1	-8.795	1.134	-11.03	-6.56080	-7.754	< .001
3 - 1	-12.484	1.470	-15.38	-9.58832	-8.491	< .001

Figura 17. Regressão linear para uma variável dependente contínua (colapso pulmonar) e as variáveis independentes nos pacientes hospitalizados.

(Total Collapsed) = volume total de pulmão colapsado; (DCV) = doença cardiovascular; (Pneumo) = pneumopatia; (HAS) = hipertensão arterial sistêmica; (Vacinou) = indivíduos vacinados para COVID-19; (Sup_Vent 1) = grupo que usou suporte ventilatório invasivo; (Sup_Vent 2) = grupo que usou suporte ventilatório não invasivo; (Sup_Vent 3) = grupo sem suporte ventilatório.

Coeficientes do Modelo - Total - Opacity [%]

Preditor	Estimativas	Erro-padrão	Intervalo de Confiança a 95%		t	p
			Lim. Inferior	Superior		
Intercepto	44.12	2.57	39.06	49.18	17.186	< .001
Gr	-8.00	1.86	-11.67	-4.34	-4.301	< .001
Pneumo	-7.70	2.49	-12.60	-2.80	-3.094	0.002
Vacinou	-1.57	2.19	-5.87	2.74	-0.717	0.474

Coeficientes do Modelo - Total - Opacity [%]

Preditor	Estimativas	Erro-padrão	Intervalo de Confiança a 95%		t	p
			Lim. Inferior	Superior		
Intercepto *	48.882	3.01	42.95	54.81	16.236	< .001
Gr	-6.917	1.85	-10.55	-3.28	-3.746	< .001
Pneumo	-8.024	2.45	-12.85	-3.20	-3.276	0.001
Vacinou	-0.928	2.15	-5.16	3.30	-0.432	0.666
Sup_Vent:						
2 - 1	-6.692	2.42	-11.46	-1.93	-2.766	0.006
3 - 1	-11.129	3.14	-17.32	-4.94	-3.541	< .001

Figura 18. Regressão linear para uma variável dependente contínua (opacidade pulmonar) e as variáveis independentes nos pacientes hospitalizados.

(Total Opacity) = volume total de opacidade pulmonar; (Pneumo) = pneumopatia; (Vacinou) = indivíduos vacinados para COVID-19; (Sup_Vent 1) = grupo que usou suporte ventilatório invasivo; (Sup_Vent 2) = grupo que usou suporte ventilatório não invasivo; (Sup_Vent 3) = grupo sem suporte ventilatório.

Coeficientes do Modelo - Total - Emphysema [%]

Preditor	Estimativas	Erro-padrão	Intervalo de Confiança a 95%		t	p
			Lim. Inferior	Superior		
Intercepto	-0.308	2.92	-6.053	5.437	-0.106	0.916
Gr	4.850	1.56	1.772	7.928	3.103	0.002
Sexo	-1.817	1.41	-4.593	0.959	-1.289	0.198
Pneumo	10.324	2.08	6.223	14.425	4.958	< .001
Neoplasia	7.741	4.03	-0.205	15.687	1.919	0.056
Vacinou	1.184	1.84	-2.449	4.817	0.642	0.522

Coeficientes do Modelo - Total - Emphysema [%]

Preditor	Estimativas	Erro-padrão	Intervalo de Confiança a 95%		t	p
			Lim. Inferior	Superior		
Intercepto *	-2.638	3.14	-8.82366	3.547	-0.840	0.402
Gr	4.402	1.58	1.29068	7.513	2.787	0.006
Sexo	-2.167	1.42	-4.95705	0.624	-1.530	0.127
Pneumo	10.244	2.09	6.13622	14.352	4.912	< .001
Neoplasia	8.165	4.03	0.22028	16.109	2.024	0.044
Vacinou	0.957	1.84	-2.67093	4.584	0.519	0.604
Sup_Vent:						
2 - 1	4.092	2.08	0.00343	8.181	1.971	0.050
3 - 1	4.055	2.71	-1.27914	9.388	1.497	0.136

* Representa o nível de referência

Figura 19. Regressão linear para uma variável dependente contínua (enfisema pulmonar) e as variáveis independentes nos pacientes hospitalizados.

(Total Emphysema) = volume total de enfisema pulmonar; (Sexo) = feminino ou masculino; (Pneumo) = pneumopatia; (Vacinou) = indivíduos vacinados para COVID-19; (Sup_Vent 1) = grupo que usou suporte ventilatório invasivo; (Sup_Vent 2) = grupo que usou suporte ventilatório não invasivo; (Sup_Vent 3) = grupo sem suporte ventilatório.

Também realizamos análise multivariada, considerando apenas o Grupo 1, para verificar a influência das covariáveis, considerando exclusivamente o diagnóstico da COVID-19. Nesta nova regressão logística, pneumopatia, idade mais avançada, maiores volumes de pulmão colapsado e uso de SVI apresentaram maior chance de óbito, sendo que, a cada 1 ano de idade, este risco aumenta em 5,0% e, para cada 1% de volume colapsado, o risco de óbito aumenta em 8,0%. Já a necessidade de uso de SVI aumenta em 60 vezes a chance de óbito, conforme demonstrado na Tabela 11.

Tabela 11: Regressão logística e cálculo do *Odds Ratio* para o Grupo 1 (COVID-19) em relação ao desfecho óbito

	OR	IC 95%	P
Idade (anos)	1,05	1,02 – 1,08	< 0,001
Pneumopatia (N ou S)*	5,20	1,44 – 18,72	0,012
Volume de pulmão colapsado (%)	1,08	1,02 – 1,14	0,006
SSV - SVI	60,75	5,20 – 70,89	< 0,001
SVNI - SVI	2,88	0,32 – 26,07	0,35

Análises = desfecho 2 versus desfecho 1; (OR) = Odds Ratio; (IC) = intervalo de confiança; (P) = p valor; (SVNI) = suporte ventilatório não invasivo; (SVI) = suporte ventilatório invasivo; (SSV) = sem suporte ventilatório.; (*) = sim ou não.

Na Figura 20, há demonstração dos cálculos realizados no modelo *Stepwise, change-in-estimate* para cada alteração pulmonar do Grupo 1 e as variáveis mais significativas. Os indivíduos com pneumopatia e com doenças cardiovasculares apresentaram maiores volumes de pulmão colapsado, e incluindo o suporte ventilatório no modelo, as mesmas variáveis continuam significativas.

Na avaliação de opacidade pulmonar, nenhum fator de risco havia sido detectado, entretanto, ao incluir o suporte ventilatório no modelo, observou-se que os fatores “idade” e “doença renal crônica”, passaram a ser variáveis significantes (Figura 21).

Na Figura 22, observou-se que a pneumopatia foi significativa no modelo com ou sem o suporte ventilatório, evidenciando maiores áreas de enfisema nestes casos.

Preditor	Estimativas	Erro-padrão	Intervalo de Confiança a 95%		t	p
			Lim. Inferior	Superior		
Intercepto	19.829	0.919	18.01	21.645	21.574	< .001
DCV	-3.800	1.417	-6.60	-1.000	-2.681	0.008
Pneumo	-5.616	2.471	-10.50	-0.733	-2.272	0.024
TX	-6.057	3.876	-13.71	1.602	-1.563	0.120
Vacinou	-0.708	2.370	-5.39	3.975	-0.299	0.766

Coeficientes do Modelo - Total - Collapsed [%]

Preditor	Estimativas	Erro-padrão	Intervalo de Confiança a 95%		t	p
			Lim. Inferior	Superior		
Intercepto *	27.408	1.37	24.69	30.123	19.952	< .001
DCV	-2.814	1.23	-5.24	-0.388	-2.292	0.023
Pneumo	-4.699	2.13	-8.92	-0.482	-2.202	0.029
TX	-2.202	3.39	-8.89	4.489	-0.650	0.516
Vacinou	-0.284	2.04	-4.31	3.741	-0.140	0.889
Sup_Vent:						
2 - 1	-9.371	1.53	-12.40	-6.341	-6.112	< .001
3 - 1	-15.514	2.26	-19.98	-11.045	-6.860	< .001

Figura 20: Regressão logística para volume pulmonar colapsado em G1

DCV = doenças cardiovasculares, Pneumo = pneumopatia; TX = indivíduos com transplante de órgão sólidos, Vacinou = presença de dose de vacinação; Sup_Vent = tipos de suporte ventilatório, invasivo, não invasivo ou sem suporte

Preditor	Estimativas	Erro-padrão	Intervalo de Confiança a 95%		t	p
			Lim. Inferior	Superior		
Intercepto	43.191	3.9776	35.331	51.05019	10.858	< .001
Id	-0.123	0.0640	-0.249	0.00364	-1.919	0.057
Pneumo	-6.641	3.5293	-13.615	0.33263	-1.882	0.062
DRC	7.460	4.7101	-1.847	16.76667	1.584	0.115
Vacinou	-0.484	3.4351	-7.272	6.30318	-0.141	0.888

Coeficientes do Modelo - Total - Opacity [%]

Preditor	Estimativas	Erro-padrão	Intervalo de Confiança a 95%		t	p
			Lim. Inferior	Superior		
Intercepto *	50.216	4.1782	41.959	58.4723	12.018	< .001
Id	-0.153	0.0604	-0.273	-0.0340	-2.539	0.012
Pneumo	-6.317	3.3233	-12.884	0.2506	-1.901	0.059
DRC	10.913	4.4724	2.075	19.7510	2.440	0.016
Vacinou	0.665	3.2270	-5.712	7.0423	0.206	0.837
Sup_Vent:						
2 - 1	-5.160	2.3624	-9.828	-0.4912	-2.184	0.031
3 - 1	-16.687	3.4999	-23.603	-9.7706	-4.768	< .001

Figura 21: Regressão logística para opacidade pulmonar em G1

Pneumo = presença de pneumopatia; DRC = presença de doença renal crônica; Vacinou = vacinação para COVID-19; Sup_Vent = tipo de suporte ventilatório, invasivo, não invasivo e sem suporte

Preditor	Estimativas	Erro-padrão	Intervalo de Confiança a 95%		t	p
			Lim. Inferior	Superior		
Intercepto	4.792	1.53	1.778	7.805	3.142	0.002
Sexo	-1.379	1.00	-3.360	0.603	-1.374	0.171
Pneumo	4.397	1.79	0.858	7.936	2.455	0.015
Vacinou	-0.180	1.69	-3.515	3.155	-0.107	0.915

Coeficientes do Modelo - Total - Emphysema [%]						
Preditor	Estimativas	Erro-padrão	Intervalo de Confiança a 95%		t	p
			Lim. Inferior	Superior		
Intercepto *	2.814	1.676	-0.498	6.126	1.679	0.095
Sexo	-1.577	0.979	-3.513	0.358	-1.610	0.109
Pneumo	4.301	1.744	0.855	7.748	2.466	0.015
Vacinou	-0.384	1.635	-3.615	2.846	-0.235	0.814
Sup_Vent:						
2 - 1	2.291	1.248	-0.175	4.757	1.835	0.068
3 - 1	6.336	1.814	2.752	9.920	3.493	< .001

Figura 22: Regressão logística para volume de enfisema em G1

DCV = doenças cardiovasculares, Pneumo = pneumopatia; TX = indivíduos com transplante de órgão sólidos, Vacinou = presença de dose de vacinação; Sup_Vent = tipos de suporte ventilatório, invasivo, não invasivo ou sem suporte

Discussão

5. DISCUSSÃO

Causas multifatoriais contribuem para a gravidade clínica na SDRA, sendo as mais conhecidas, a idade avançada e a presença de comorbidades. Nesse estudo foi desenvolvido um algoritmo computacional para avaliar comprometimento pulmonar através de segmentação pulmonar e com isso correlacionar com variáveis clínicas para investigar quais tem maior peso na chance de óbito.

Os estudos têm reforçado cada vez mais a necessidade de unir os sintomas clínicos apresentados pelos indivíduos com suspeita de COVID-19 somados às suas imagens radiológicas pulmonares e suas comorbidades para prever o prognóstico da doença. Segundo Pan X et al. (2020) e Islam A et al. (2022), os achados da TC de tórax de pacientes com COVID-19 e SDRA não COVID-19 foram significativamente diferentes, com alta especificidade no teste de comparação. A maioria dos pacientes com COVID-19 teve pneumonia bilateral, achado que é concordante com o presente trabalho, sendo que é comum encontrar na literatura, um padrão radiológico baseado em lesões com aspecto de consolidação e vidro fosco, de localização central, periférica e/ou lobar, mas poucos estudos realizaram a análise baseada nos parâmetros de acometimento pulmonar com descrição de segmentação e quantificação focal do parênquima, dividindo os acometimentos em área insuflada, área enfisematosa, área de consolidação, área de colapso alveolar e área afetada (Noll et al., 2021, Chabi ML, 2021).

Em relação ao padrão radiológico pode-se dizer que os indivíduos com COVID-19, segundo esse estudo, possuíam maiores áreas afetadas pela inflamação causada pelo SARS-CoV-2, ou seja, volumes maiores de lesões como opacidade pulmonar e colapso pulmonar quando comparado à outras SDRA não COVID-19, o que está em consonância com a literatura que aponta, inclusive, que o volume de alterações no parênquima pulmonar está associado à gravidade da doença e às maiores taxas de óbito (Salzberger B, 2020). Ademais, no presente estudo, ao se avaliar tanto o pulmão direito quanto o esquerdo, foi observado que o volume de opacidade foi significativamente maior em metade das sub-regiões analisadas (de R6 até R12) no grupo COVID-19, em relação ao grupo negativo, contemplando principalmente as porções mediais e superiores, sem diferencial entre as porções anterior ou posterior do pulmão. Em relação ao volume de enfisema, não se demonstrou ser um bom preditor de gravidade na COVID-19.

Ao se comparar os achados radiológicos com os histopatológicos, Bertozzi et al. (2022) observaram que, no mecanismo de lesão parenquimatosa, há evidências fisiopatológicas que há um processo tromboinflamatório subjacente à COVID-19, que está associado ou é predisposto pela produção exacerbada e desregulada de citocinas e, portanto, o dano alveolar é diferente do observado pela H1N1-09 (Conway E.M. et al). Este fato parece estar alinhado com os resultados encontrados aqui, devido a diferença dos tipos de acometimentos encontrados nos grupos positivos e negativos para COVID-19. Verificamos que o padrão de lesão pulmonar mais comum nos indivíduos com COVID-19 foi o colapso e a opacidade, mais pronunciadamente na porção medial de ambos os pulmões, quando comparado à outras causas de SDRA não COVID-19, que apresentaram pulmões mais inflados nessa mesma área e acometimento mais homogêneo pelo parênquima pulmonar total. Recentemente, Han et al. (2025) realizaram revisão sistemática que revelou diferenças entre as lesões pulmonares de pessoas hospitalizadas pela COVID-19 e pela influenza, sendo que o primeiro grupo exibiu mais alterações pulmonares periféricas e mais opacidades em vidro fosco, além dos sinais de halo reverso, espessamento do septo interlobular, aumento vascular e padrões de pavimentação em mosaico. Além disso, mostrou que derrame pleural foi mais comum nos pacientes com influenza (Han et al., 2025).

Na questão de gravidade da doença, nesse estudo foi possível notar que os indivíduos que necessitaram de algum suporte de oxigênio, principalmente suporte ventilatório invasivo, bem como aqueles que vieram ao óbito, apresentaram um volume maior de seus pulmões afetados por opacidade e áreas colapsadas, principalmente acometendo ao menos metade da porção anterior do pulmão direito. Por outro lado, aqueles que foram curados apresentaram um volume maior de pulmão inflado, o que é consistente com uma função pulmonar melhor ou lesão pulmonar menos grave. Outros autores mostraram esta associação entre gravidade da COVID-19, volume pulmonar e quantidade de áreas pulmonares não aeradas (Chiumello D et al., 2020), assim como maiores opacidades pulmonares bilaterais em vidro fosco e opacidades com bordas arredondadas, geralmente localizadas nas regiões pulmonares periféricas, sendo que estes achados de TC de tórax em pessoas com COVID-19 eram presentes em mais da metade dos hospitalizados (Chiumello D et al., 2020). O estudo de Hirata et al. (2024), baseado em aprendizado de máquina, também demonstrou que a COVID-19 grave pode levar a uma doença pulmonar extensa, causando distorção da arquitetura do pulmão, principalmente ao longo das suas superfícies mediastinais e especialmente naqueles que necessitaram de suporte de oxigênio invasivo. Hanna et al. em 2022, mostraram ainda, que pacientes com ventilação invasiva tinham uma

capacidade pulmonar total menor, de 84% contra 92% nos casos de suporte não invasivo, o que demonstra a necessidade de se avaliar precocemente tais alterações tomográficas para prever o risco de evolução mais grave, permitindo assim, o fornecimento de uma terapia de suporte individualizada.

De forma geral, os pacientes com SDRA que evoluíram para óbito, apresentaram comprometimento pulmonar acentuado, especialmente na sua porção anterior do pulmão direito. Este achado radiológico sugere que na COVID-19, assim como nas SDRA de outras causas, faz-se necessária a reavaliação do tipo de terapia de suporte ventilatório, instituindo aquele que apresente a melhor ventilação e perfusão dos pulmões, mas principalmente da porção anterior do pulmão direito. Até o momento, sabe-se que pronar o indivíduo melhora a relação de ventilação e perfusão, como mostrou o estudo de Fossali T. e colaboradores em 2022, que avaliaram os efeitos da posição prona no recrutamento pulmonar e na correspondência ventilação-perfusão em hospitalizados por COVID-19. Uma metanálise de Kang et al. publicada em 2024, mostrou inclusive, que o posicionamento em decúbito ventral estendido pode ser uma estratégia eficaz para melhorar a relação da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial com fração inspirada de oxigênio (PaO_2/FiO_2) sem efeitos prejudiciais sobre a mortalidade em pacientes sob ventilação mecânica c COVID-19. No entanto, os mecanismos que levam a esses efeitos ainda não são totalmente compreendidos. Com o desenvolvimento desse algoritmo computacional de segmentação pulmonar, foi possível levantar esta discussão novamente e apontar quais seriam os possíveis mecanismos envolvidos. Pronar o indivíduo auxilia no recrutamento pulmonar da porção posterior dos pulmões, que normalmente apresenta áreas de atelectasia devido ao decúbito dorsal horizontal e, aparentemente pelas análises, são menos acometidas pelo SARS-CoV-2. Além disso, observou-se que, nesse estudo há maior incidência de opacidade e colapso (causando aumento da densidade em relação ao parênquima inflado) na região anterior do pulmão direito, confirmando a hipótese de que estas características refletem em um maior peso sobre a área menos afetada (região posterior), piorando assim a troca gasosa. Quando colocado o indivíduo em posição prona, há maior aeração do parênquima atelectasiado causando melhora na troca, portanto, os indivíduos de fato podem se beneficiar dessa técnica de pronação.

No presente estudo, o comprometimento pulmonar não variou conforme a idade de forma geral. Entretanto a idade mais avançada foi um fator de risco significativo para óbito na população estudada. No Brasil, em fevereiro de 2025, dados do InfoGripe/Fiocruz apontaram que a incidência de SDRA pela COVID-19 mantém um cenário de maior impacto

nas crianças até 2 anos e na população a partir de 65 anos de idade, com taxas de mortalidade substancialmente maiores. Estes dados convergem com outros estudos que associaram esta forte relação a diversos processos fisiológicos e metabólicos decorrentes do processo de envelhecimento (Jesus MAS et al., 2022; Perazzo H et al., 2022; Blagosklonny MV et al., 2020; Sumsuzzman DM et al. 2025 Pedrañez A et al, 2022).

Quanto ao fator vacinação contra COVID-19 nesse estudo, apesar de ter sido um fator protetor contra óbito, considerando todos os hospitalizados, mas não ter influenciado na proteção do comprometimento pulmonar na regressão logística, tal achado pode ser explicado pelo número reduzido de imunizados incluídos, pois é conhecido que as vacinas são efetivas e que, quando usadas em larga escala, promovem proteção de rebanho considerada uma medida essencial para o controle da pandemias (Costa Clemens AS et al. 2023, Askani E et al, 2023). Além do mais, encontrou-se uma correlação entre ser vacinado, e apresentar menor comprometimento pulmonar geral, mostrando que a sensibilidade deve ser considerada em análises de correlação simples, assim como pertencer ao sexo feminino foi um fator protetor contra o óbito encontrado aqui. Inclusive, houve uma correlação positiva entre ser mulher e apresentar maior volume pulmonar total inflado em relação aos indivíduos do sexo masculino. A justificativa para esta observação se deve a diversos fatores biológicos e comportamentais, entre eles, a correlação positiva entre a enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2) e os receptores de androgênio, o que acarreta em maior susceptibilidade ao SARS-CoV-2 em homens, que possuem esta expressão mais elevada; maior produção de marcadores inflamatórios também é observada em homens em comparação com as mulheres, levando a maior probabilidade de tempestade de citocinas na doença aguda, e também fatores adjacentes que são mais frequentes no sexo masculino e que potencializam e/ou agravam a doença, como maior índice de tabagismo, maior consumo de álcool e outras drogas e maior presença de comorbidades (Akpoviroro O et al, 2024).

A maioria dos pacientes incluídos neste estudo apresentavam alguma comorbidade de base, sendo que os indivíduos COVID-19 negativos apresentaram maior frequência de doença neurológica e pneumopatia, do que os indivíduos COVID-19 positivos. Entretanto, este resultado para pneumopatia foi um achado surpreendente, considerando que os indivíduos portadores de pneumopatia são aqueles que apresentaram maior risco de dano pulmonar e óbito para qualquer doença infecciosa pulmonar e, em nossas análises, a maior gravidade de comprometimento pulmonar ocorreu no grupo com diagnóstico confirmado de SARS-CoV-2. Nas regressões logísticas e lineares, foi mostrado que pertencer ao grupo pneumopatia estava associado fortemente com maior grau de comprometimento pulmonar,

tanto no grupo COVID-19 positivo quanto no negativo, apresentando relação com maiores volumes de pulmão colapsado e opacidade pulmonar. Ressaltamos aqui também que, apenas os portadores de doenças pulmonares do grupo COVID-19 positivos mostraram chance de risco maior para óbito, fato portanto que merece atenção especial já na admissão hospitalar. Outros estudos também enfatizam esta mesma associação, como o conduzido por Sumsuzzman DM et al. (2025) e Akpoviroro O et al. (2024).

No Grupo COVID-19 positivo, os indivíduos que apresentavam algum tipo de doença cardiovascular também apresentaram pulmão mais colapsado, assim como quando analisado apenas a presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS). Entretanto, diferentemente dos achados de Sumsuzzman DM et al. (2025), nas análises de correlação e nas análises multivariadas realizadas nesse estudo, não se observou que estas comorbidades foram fatores de risco para óbito, nem considerando ambos os grupos, nem considerando apenas o grupo COVID-19 positivo, mas encontramos que, maiores volumes totais de pulmão colapsado foram preditores para óbito. Sabe-se, entretanto, que as doenças cardiovasculares são conhecidas como um importante fator que reflete em pior prognóstico, porque de a ACE2 provoca efeitos deletérios decorrentes da estimulação dos receptores receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1), como aumento da atividade simpática, reabsorção de sal e água, vasoconstrição, inflamação, liberação de aldosterona e vasopressina, contribuindo para fibrose tecidual, disfunção do endotélio e hipertensão arterial. O uso de medicamentos anti-hipertensivos a base de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor de angiotensina 2 (BRA) aumenta a expressão dos receptores da ECA-2 em diferentes tecidos, incluindo o pulmão (Campbell, 1985, Scholz et al., 2020) fornecendo, portanto, um elo entre a COVID-19 e alteração pulmonar. Ademais, como mencionado no estudo de Rocha et al (2024), a ventilação mecânica, essencial para o tratamento da SDRA, pode aumentar a pressão intratorácica, diminuir o retorno venoso e a pré-carga do ventrículo direito. Além disso, a acidemia e as elevações nas pressões transpulmonares com a ventilação mecânica aumentam a resistência vascular pulmonar e a pós-carga do ventrículo direito. Portanto, a disfunção cardíaca pode exacerbar o edema pulmonar e prejudicar a troca de gases, criando um ciclo vicioso que dificulta a terapia cardíaca e pulmonar. Assim, a compreensão da inter-relação coração-pulmão na SDRA é importante para otimização de estratégias terapêuticas.

Por fim, outro campo ainda em constante investigação é a busca por um padrão de alterações radiológicas associado às condições pós-COVID-19. Muitos sobreviventes da COVID-19 apresentam sintomas pulmonares crônicos, bem como anormalidades

parenquimatosas pulmonares residuais, embora a maioria seja vista precocemente, se resolva com o tempo e a fibrose residual seja relativamente incomum (Murphy & Little, 2023; Watanabe A et al., 2022). Características específicas de TC de tórax com fibrose pulmonar pós COVID-19 incluem bronquiectasia de tração, distorção arquitetural e, raramente, faveolamento (Simpson et al., 2024). A gravidade e a probabilidade de desenvolver esses achados estão diretamente relacionadas à extensão da doença aguda, tempo e modo de ventilação mecânica, comorbidades e alguns marcadores inflamatórios (Simpson et al., 2024). Luger et al. em 2022 acompanharam prospectivamente pacientes com TC de tórax e descobriram que mais de 50% destes indivíduos apresentavam anormalidades na TC, mesmo após um ano do quadro agudo. Novos horizontes devem ser explorados nesta temática, que acomete grande parcela da população.

Considerações Finais

6 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos dados expostos nesse trabalho, conclui-se que a doença pulmonar causada pela COVID-19 causa danos específicos, como o colapso e opacidade mais pronunciadamente na porção medial de ambos os pulmões, quando comparado à outras causas de SDRA não COVID-19. Diante desse algoritmo e análises estatísticas, os dados obtidos pela análise segmentada do pulmão direito por tomografia, demonstram que, em ambos os grupos, o pulmão direito parece ter influência ainda maior no desfecho do que o pulmão esquerdo, especialmente as regiões anteriores.

Foi evidenciado também que maior comprometimento pulmonar se relacionou a uma evolução clínica pior. O grupo de indivíduos com o diagnóstico de COVID-19, apesar de não ser diferente do outro grupo (SDRA não COVID-19) em relação ao número de óbitos ocorridos, apresentou maior necessidade de suporte ventilatório invasivo e maior tempo de internação. Ademais, na análise multivariada, ter o diagnóstico de COVID-19 foi preditor de óbito, além da idade mais avançada, ser do sexo masculino e ter maiores volumes de pulmão colapsado. A presença de pneumopatia foi associada, também, ao maior acometimento nos pulmões e como fator de risco para óbito. Entretanto, a vacinação e maior número de doses foram correlacionados ao menor dano pulmonar de forma geral e se apresentou como fator protetor para óbito.

Esse estudo apresentou algumas conclusões diferentes em relação a fatores de risco para óbito do que outros estudos sobre a COVID-19, porém deve-se considerar que esse estudo compreendeu uma amostra de indivíduos selecionados que tinham diagnóstico clínico, laboratorial e radiológico de COVID-19 confirmados na entrada ao serviço de saúde, porém, na prática clínica, observou-se que muitos indivíduos chegavam em insuficiência respiratória e dessaturação tão graves que não tinham estabilidade clínica para serem transportados para a realização de tomografia computadorizada e, esses casos extremamente graves, foram descartados dessa análise por não possuírem os critérios de inclusão. Portanto, é de suma importância o desenvolvimento de novos trabalhos associando quadro clínico com avaliação pulmonar através do estudo de segmentação pulmonar, assim como estudos de segmentação pulmonar e técnicas de recrutamento alveolar para o desenvolvimento de novas técnicas de ventilação protetiva e terapêutica nas SDRA.

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](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, Rocklov 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/emj.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>

Anexos

9.1 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Desenvolvimento de algoritmos computacionais para caracterização clínica e radiológica do COVID-19

Pesquisador: Mônica Bannwart Mendes

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 34162720.3.0000.5411

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

Patrocinador Principal: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.911.319

Apresentação do Projeto:

Introdução

O estudo pretende realizar levantamento de todos os pacientes infectados pelo COVID-19 de Março de 2020 a Fevereiro de 2021 e que tenham realizado exame laboratorial e tomografia de tórax para diagnóstico da doença. O estudo pretende correlacionar os achados clínicos com os achados tomográficos e propor um algoritmo computacional para melhorar a assertividade diagnóstica dos casos.

Hipótese:

É possível o desenvolvimento de algoritmo computacional de fácil disponibilidade para aumentar a assertividade diagnóstica ao somar-se quadro clínico com radiológico?

Metodologia Proposta:

O estudo será realizado com pacientes atendidos pelo serviço de infectologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, no

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 6.911.319

período de Março de 2020 a Fevereiro de 2021. Serão admitidos no estudo apenas pacientes adultos que forem atendidos com suspeita de infecção pelo COVID-19 e que tiverem indicação de tomografia computadorizada, a critério do seu médico assistente (ou seja, a pesquisa não implicará em tomografias adicionais desnecessárias). Serão excluídos pacientes com imunossupressões (transplante, quimioterapias) e soropositivos para o HIV. Estimamos incluir um número total de 100 pacientes, sendo 50 confirmados para infecção pelo COVID-19 e 50 com esse diagnóstico afastado por real-time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR). Serão coletados dados de anamnese em prontuário, dados demográficos, informações sobre deslocamentos/viagens, comorbidades, sintomas, sinais, resultados laboratoriais e medicamentos utilizados. Utilizaremos o score de comorbidades de Charlson para avaliação da gravidade dos pacientes [23]. Os resultados de tomografia computadorizada de alta resolução serão submetidos a análise computadorizada de imagem. Em primeiro momento, utilizaremos algoritmo eletrônico previamente descrito [24] realizado com o software Matlab R2013a (Mathworks, Natick, MA, USA), baseado em histogramas disponíveis para tecidos pulmonares. Com esse algoritmo, será possível quantificar volumetricamente a inflamação total e outros achados, tais como fibrose e enfisema. A seguir, será realizada análise do padrão de distribuição espacial dos achados radiológicos. As análises serão realizadas inicialmente para comparação de achados entre o grupo COVID-19 positivo e aquele em que esse diagnóstico foi afastado. Para tanto, será realizada análise do padrão de distribuição espacial dos achados radiológicos, conforme descrito por Hong et al [25]. A distribuição espacial dos achados será analisada pelo índice I de Moran [26]. Em segunda análise, utilizaremos modelos tempo-evento de regressão de Cox para identificar associações entre achados radiológicos e evolução do paciente (óbito, necessidade de ventilação mecânica, tempo de internação). Esses modelos serão ajustados para as comorbidades.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 6.911.319

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Aplicar análise computadorizada de imagem para detectar padrões característicos da infecção pela COVID-19 para desenvolver algoritmo capaz de

quantificar o processo inflamatório pulmonar nos pacientes com infecção pela COVID-19

Objetivo Secundário:

Identificar alterações em tomografia de tórax que sejam preditivas da infecção pelo COVID-19

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os participantes do estudos não serão expostos a riscos desnecessários durante o seguimento. Os dados de quadro clínico, exames laboratoriais e radiológicos serão coletados a partir de levantamento de atendimento feito médico assistente do serviço de saúde.

Benefícios:

Aumentar a assertividade diagnóstica da infecção pelo SARS-CoV-2 através de criação de algoritmos computacionais visto que o diagnóstico clínico é difícil, pois a doença apresenta sintomas inespecíficos para o diagnóstico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Emenda já avaliada e considerada pendente.

A pesquisadora envia carta resposta á pendência observada:

Pendência: O pesquisador deverá esclarecer se há possibilidade de algum contato com os participantes de pesquisa a partir do cadastro institucional atualizado. Caso haja possibilidade de contato, apresentar TCLE.

A dispensa do TCLE foi solicitada visto dificuldade de contato e assinatura do TCLE pela grande maioria dos participantes que se encaixavam dentro dos critérios da pesquisa. A pesquisa foi retroativa e os dados de cadastro de prontuário institucional assim como os atendimentos haviam sido feitos nos anos de 2020, 2021 e 2022. Houve a seleção de 333 indivíduos que preencheram os critérios da pesquisa.

Na maioria dos prontuários institucionais há dados de telefone no cadastro. Com esses dados, foram feitos contatos telefônicos, a partir do telefone fixo do serviço social do Hospital das Clínicas de Botucatu, visando demonstrar clareza, transparência e passar confiança aos

Endereço: Chácara Butignolli , s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 6.911.319

possíveis participantes da pesquisa, visto que hoje em dia, muitas pessoas não atendem números de telefone desconhecidos e existem muitos telefonemas mal intencionados. Em relação a esses contatos, foram feitas pelo menos três tentativas de contato, em horário comercial para cada número. Alguns números não existiam, em outros a ligação ia direto para a caixa postal ou não eram mais dos pacientes em questão.

Poucos atenderam a chamada telefônica e tiveram tempo hábil para que fossem descritos os dados sobre o projeto e autorizaram verbalmente o uso dos dados. Dos que atenderam a chamada telefônica, um número irrisório compareceu ao hospital para assinar o TCLE, em comparação ao número necessário de participantes para a pesquisa. A maioria relatou que não tinha disponibilidade de comparecer ao serviço para assinatura do termo, mesmo sendo morador de Botucatu. Não tenho gravação dessas conversas visto que o contato foi pelo telefone fixo do serviço social que não dispõe de serviço de gravação e armazenamento de conversas, assim como não possui sistema de viva voz, inviabilizando a gravação com outro aparelho. No cadastro dos indivíduos que foram à óbito havia o contato de telefone celular e telefone fixo, sendo que muitos não completavam a ligação e alguns eram de parentes que não quiseram responder sobre o falecido ou que não tinham tempo para que fosse explicado sobre a pesquisa.

A aplicação de TCE eletrônico também não é viável, visto que a grande maioria dos pacientes possuem acesso restrito à internet ou não dominam tecnologias digitais para inserção de assinatura eletrônica, podendo levar ao constrangimento do participante da pesquisa.

Apesar de haver endereço nos cadastros, não foi tentado enviar correspondência ou visita domiciliar, visto que geraria um grande ônus e a pesquisa não dispõe de nenhum tipo de financiamento. Houve tentativa de contato com unidades básicas de saúde para contato com os indivíduos selecionados, mas não foi obtido apoio das unidades.

Portanto, diante dessas dificuldades encontradas durante os anos de recrutamento aliadas às características do estudo em ser retrospectivo, usar dados anonimizados para a análise

Endereço: Chácara Butignolli , s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

FACULDADE DE MEDICINA DE
BOTUCATU (FMB)



Continuação do Parecer: 6.911.319

de resultados e por se tratar de uma doença aguda sem acompanhamento ambulatorial, solicito a dispensa do TCLE para todos os indivíduos que preencheram os critérios da pesquisa e que ficaram impossibilitados de assinar o documento. Reforço ainda que é garantido o sigilo dos participantes aliado ao compromisso de boas práticas em pesquisa

Parecer: aceito.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Já avalidos anteriormente. A pesquisadora inclui carta respota à pendência observada.

Recomendações:

-

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO da EMENDA apresentada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, a EMENDA apresentada encontra-se APROVADA.

Ao final da execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2168226_E1.pdf	07/06/2024 11:34:13		Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	carta_resposta_e1.pdf	07/06/2024 11:33:50	Mônica Bannwart Mendes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	emenda_projeto_de_pesquisa.docx	29/04/2024 09:43:31	Mônica Bannwart Mendes	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

FACULDADE DE MEDICINA DE
BOTUCATU (FMB)



Continuação do Parecer: 6.911.319

Outros	emenda_2.docx	29/04/2024 09:31:09	Mônica Bannwart Mendes	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Emenda_projeto.pdf	23/10/2023 15:06:28	Mônica Bannwart Mendes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	consentimento.pdf	06/08/2020 15:54:44	Mônica Bannwart Mendes	Aceito
Outros	anuencia_hc_sipe.pdf	25/06/2020 23:27:12	Mônica Bannwart Mendes	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_sipe.pdf	25/06/2020 23:26:14	Mônica Bannwart Mendes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjMonica.pdf	24/04/2020 12:37:26	Mônica Bannwart Mendes	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 26 de Junho de 2024

Assinado por:
EMÍLIO CARLOS CURCELLI
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

9.2 - Apresentação de Resumos em Congresso e Publicação em *Brasilian Journal of Infectious Diseases*

Resumo 1:

E-pôster – 14º Congresso Paulista de Infectologia - 2024

Título: Avaliação subsegmentar do comprometimento pulmonar pela COVID-19 e a associação com mortalidade

Autores: Monica Bannwart Mendes, Marcos Aureliano Araujo Silva, Eduardo Abrão Spindola Resk, Sérgio Marrone Ribeiro, Diana R. de Pina Mira, Karen Ingrid Tasca, Carlos Magno Castelo B. Fortaleza.

Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB),
Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu,
SP, Brasil

DOI: 10.1016/j.bjid.2024.103943

Resumo 2:

E-pôster – Congresso Brasileiro de Infectologia 2023

Título: Fatores clínicos associados ao maior comprometimento pulmonar na Covid-19 moderada e grave

Autores: Mônica Bannwart Mendes, Karen Ingrid Tasca, Carlos Magno C. B. Fortaleza.
Faculdade de Medicina de Botucatu
Universidade Estadual Paulista (UNESP)

DOI: 10.1016/j.bjid.2023.102916

Introdução: Na pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2 a síndrome respiratória aguda tornou-se uma das principais preocupações nos pacientes com COVID-19. Com o passar do tempo, diferentes acometimentos sistêmicos alertaram sobre a possibilidade do surgimento de complicações extrapulmonares altamente graves. Neste contexto, a Síndrome Inflamatória Multissistêmica pediátrica (SIM-P), surgiu como uma complicação grave após a infecção por SARS-CoV-2. Os fatores de risco para o desenvolvimento da SIM-P são investigados, com a idade e a gravidade da infecção inicial destacados como influentes. Pré-adolescentes de 10 a 12 anos e adolescentes entre 12 a 19 anos, parecem apresentar um risco aumentado no desenvolvimento da SIM-P em comparação com crianças de 2 a 10 anos. O diagnóstico precoce da SIM-P é essencial para o manejo adequado e prevenção de complicações, onde terapias anti-inflamatórias, imunobiológicas e de suporte, são comumente empregadas, enquanto cuidados intensivos são preconizados em casos graves. A vacinação contra SARS-CoV-2 desempenha um papel crucial na redução da incidência de infecções e na prevenção da SIM-P.

Objetivo: Avaliar os fatores de risco associados à SIM-P pós infecção por SARS-CoV-2.

Método: A revisão foi realizada pelo método PRISMA buscando as possíveis relações entre a SIM-P e SARS-Cov-2 em crianças. As buscas foram realizadas nas plataformas Pubmed, Embase e Cochrane, utilizando os termos “COVID-19 Syndrome, Post-Acute”, “children” e “Long-Haul COVID” que resultou em um número de 203 referências, das quais 16 foram selecionados após os critérios de elegibilidade e inclusão.

Resultados: Após a leitura e exploração dos 16 artigos, 7 publicações associaram o sexo feminino, Covid de longa duração (CL), índice de massa corpórea (IMC) elevado, vacinação incompleta e idade acima de 10 anos, com o desenvolvimento da SIM-P. A vacinação contra COVID-19 foi associada a uma redução na prevalência de sintomas persistentes, em 3 estudos. Notavelmente, em 5 estudos, o desenvolvimento da SIM-P foi evidenciado em cerca de 40% das crianças com diagnóstico de CL.

Conclusão: A análise concluiu que as variáveis CL, sexo feminino, IMC elevado, vacinação incompleta e idade, são fatores de risco para o desenvolvimento da SIM-P. Novos estudos necessitam ser realizados para melhor compreensão e efetividade destes fatores, visto que muitos são mutáveis.

<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2024.103941>

EP-012 - REABILITAÇÃO VESTIBULAR PÓS COVID

Francisco Ernesto H. Zanardini,
Lucas Kobren Zanardini,
Marcos Kobren Zanardini

Centro Universitário do Piauí (UNIFAPI), Terezina,
PI, Brasil

Introdução: A incidência de tontura em pacientes com Covid-19 está em torno de 12% (Mezzalira 2022), onde achados de vertigem postural paroxística benigna (VPPB), prevalecem na evolução da doença e se mantém como achados persistentes por meses da pós infecção, na Síndrome pós- Covid. A possível

causa das vestibulopatias vinculadas à Covid-19, onde na VPPB que se apresenta como episódios recorrentes de sintomas vestibulares como tontura, que é a sensação de orientação espacial perturbada sem sensação de movimento falsa ou distorcida. Outros sintomas vestibulares incluem, sintomas vestibulo-visuais que são falsas sensações de movimento ou inclinação de campo visual e distorção visual relativas a falha vestibular e não óptica e os sintomas posturais, relacionados a manutenção da estabilidade postural na verticalidade, em pé ou sentado. (Carvalho e Salmito 2020).

Fisiopatologia: Ocorre, portanto na VPPB uma degeneração e desprendimento de otólitos, por ação inflamatória direta sobre a mácula, ou por formação de microtrombos na circulação na orelha interna. O acometimento do nervo vestibular é um achado plausível no surgimento da vertigem pós infecção pelo SARS-CoV-2. Ao se conhecer o mecanismo fisiológico da vestibulopatia na Covid -19 por envolvimento também do nervo vestibular e comprometimento da microcirculação por formação de microtrombos, determinando achados de vestibulopatias periféricas e sintomas vestibulares associados que podem ser minimizados, recuperados ou controlados pelos protocolos reconhecidos na literatura mundial pela geração de novos automatismos gerando respostas terapêuticas adequadas.

Objetivo: Compreender a fisiopatologia das disfunções vestibulares pós infecção na Covid-19. Identificar as melhores evidências na aplicabilidade dos diferentes protocolos de reabilitação vestibular.

Método: A presente pesquisa realizada a partir de referencial teórico, com busca de artigos científicos, teses e demais periódicos, em base de dados como PUBMED, SciELO e GOOGLE SCHOLAR. Utilizando os descritores, COVID-19, protocolos de Reabilitação Vestibular e vestibulopatias.

Resultados: Reabilitação Vestibular, visando a plasticidade neuronal, determina melhoria dos sintomas vestibulares. Além da indicação de associar técnicas de recolocação de otólitos que apresentam alto índice de resolutividade.

Conclusão: Deve-se preconizar a associação de protocolos de reabilitação, e recolocação de otólitos, para melhores resultados no controle da tontura pós Covid-19.

<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2024.103942>

EP-013 - AVALIAÇÃO SUBSEGMENTAR DO COMPROMETIMENTO PULMONAR PELA COVID-19 E A ASSOCIAÇÃO COM MORTALIDADE

Mônica Bannwart Mendes,
Marcos Aureliano Araujo Silva,
Eduardo Abrão Spindola Resk,
Sérgio Marrone Ribeiro, Diana R. de Pina Mira,
Karen Ingrid Tasca,
Carlos Magno Castelo B. Fort

Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB),
Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu,
SP, Brasil

Introdução: A tomografia computadorizada de tórax é muito útil na avaliação do comprometimento pulmonar nos pacientes

com SARS-CoV-2 (COVID-19), pois fornece informações sobre a natureza, extensão e progressão do dano tecidual, porém, atualmente essa análise é subjetiva. Propôs-se uma análise computacional detalhada de regiões pulmonares específicas em pacientes com COVID-19 para melhorar a compreensão geral dos danos pulmonares e prognóstico do indivíduo.

Objetivo: Realizar estudo de comprometimento pulmonar computadorizado através de subsegmentação, em hospitalizados pela COVID-19 comparado à outras infecções pulmonares COVID-19 negativas.

Método: Foram selecionados 333 indivíduos adultos com síndrome respiratória aguda, em um hospital universitário, em 2020-2021 e TC à admissão. 190 possuíam diagnóstico molecular positivo para COVID-19 e 143 eram negativos. Usou-se software de segmentação 3D Slice. As quantificações foram extraídas como o volume percentual do volume total de ambos os pulmões e classificadas usando as unidades Hounsfield (HU): enfisema (−1050 HU a −950 HU); pulmão inflado (−950 HU a −750 HU); opacidade (−750 HU a −400 HU); e colapso (−400 HU a 0 HU). A quantificação por Python foi desenvolvida pelos próprios autores. As comparações entre grupos foram feitas por teste t de Student e Teste t de Welch; o teste de Tukey foi usado para determinar diferença entre grupos. Considerado $p \leq 0,05$.

Resultados: Indivíduos COVID-19 positivos apresentaram alterações significativas nas regiões posteriores mediais direita e esquerda de ambos os pulmões. As porcentagens foram mais elevadas em volume de acometimento, opacidade, colapso e áreas afetadas, o que indica piores condições pulmonares nesses pacientes. Já o grupo negativo, apresentou porcentagens mais elevadas de pulmão inflado e enfisema, especialmente nas regiões posterior e anterior medial esquerda. Não foram observadas diferenças entre o pulmão direito e esquerdo.

Conclusão: Através da segmentação computacional avançada e análise quantitativa foram fornecidos detalhes do impacto da COVID-19 na estrutura e função pulmonar, apresentando diferenciação clara entre grupos, sendo a região medial posterior de ambos os pulmões a mais danificada nos casos positivos. Os volumes pulmonares colapsados são mais intensos nos que não sobreviveram, especialmente, nas regiões pulmonares do pulmão direito. Isto indica uma forte associação entre volume pulmonar direito colapsados e mortalidade à TC na admissão, indicando necessidade de ventilação mecânica precoce.

<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2024.103943>

EP-014 - ASSOCIAÇÃO ENTRE SARS-COV-2 EM DIFERENTES TRIMESTRES DA GRAVIDEZ E A PRÉ-ECLÂMPSIA

Samanta de Abreu Gonçalves,
Mariliza Henrique da Silva,
Marcelo Luis Steiner,
Luís Carlos Machado Maria,
Carla Gianna Luppi, Silvana Giovanelli,
Rodolfo Strufaldi

Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC
(FMABC), Santo André, SP, Brasil

Introdução: Estudos mostraram que a pré-eclâmpsia (PE) ou os distúrbios hipertensivos da gravidez foram significativamente mais comuns em gestantes com infecção por SARS-CoV-2 do que em gestantes sem essa infecção.

Objetivo: Avaliar a associação da infecção pelo SARS-CoV-2 durante a gravidez com o desenvolvimento de PE; determinar se essa associação difere de acordo com o período da gravidez em que ocorreu a infecção.

Método: Estudo de coorte retrospectivo, a partir de prontuário eletrônico, incluído mulheres cujo parto foi realizado em uma maternidade pública de São Bernardo do Campo - SP, de julho de 2021 a janeiro de 2023. Todas as gestantes receberam a oferta de testes para COVID-19 nas seguintes circunstâncias: durante o atendimento pré-natal na presença de sintomas de COVID-19; quando houve contato com pessoa com COVID-19; na admissão para o parto, independentemente de serem sintomáticas. Foram excluídas as mulheres com menos de 18 anos e as que não fizeram o teste de COVID-19. A análise estatística foi realizada com o software STATA, versão 17.0, com análise de regressão logística multivariável para detectar fatores associados à PE. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados: Incluídas 1.575 gestantes: 288(18,3%) tiveram infecção por SARS-CoV-2 e 53(3,4%) tiveram diagnóstico de PE. Na análise bivariada, de todo o grupo de mulheres com PE, a associação de PE e COVID-19 não foi significativa ($p = 0,17$). Considerando apenas o grupo de PE sobreposta à hipertensão crônica, também não houve associação estatisticamente significativa ($p = 0,77$). Com isso, foi decidido realizar o restante das análises excluindo as mulheres com PE sobreposta e foi encontrada uma associação significativa entre infecção por SARS-CoV-2 e pré-eclâmpsia “pura”, OR 2,0 (IC 95% 1,14 - 3,84; $p = 0,017$); além disso, houve significância estatística entre a associação de COVID-19 no primeiro trimestre e desenvolvimento de PE, com um N de 3 gestantes ($p = 0,02$).

Conclusão: Houve uma associação significativa entre infecção por SARS-CoV-2 e PE “pura”. A COVID-19 no primeiro trimestre da gravidez gerou um risco maior de PE do que uma infecção no segundo e terceiro trimestres. Perante os resultados apresentados, mais estudos sobre esse assunto precisam ser desenvolvidos.

<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2024.103944>

EP-015 - CARGA VIRAL DE SARS-COV-2 E SOBREVIDA EM PACIENTES COM COVID-19 NO MUNICÍPIO DE SÃO CARLOS: ESTUDO DE COORTES

Nathalia Gardin Pessoa, Sigrid de Sousa Santos,
Renata S.B. Reis Woloszynek,
Roberto Augusto Silva Molina,
Meliza Goi Roscani, Matheus Jorge Iani,
Caio César Melo Freire, Paulo Inacio Costa,
Anderson Ferreira Cunha

Departamento de Medicina da Universidade Federal
de São Carlos (UFSCar), São Carlos, SP, Brasil

no município, sendo que 3.446 testaram positivo para SARS-CoV-2 e 1.149 negativo. O mapa coroplético com a distribuição dos casos positivos mostrou que os maiores índices de infectados foram registrados na região central do município. A análise univariada não mostrou diferenças estatisticamente significativas para o desfecho quando analisados o sexo e a raça/cor dos indivíduos. Entretanto, destaca-se que a análise multivariada revelou maiores chances de infecção por SARS-CoV-2 associada aos indivíduos que não são profissionais de saúde (OR 2,042; IC95% 1,41-2,94).

Conclusão: A região central, mais densa, do município apresentou maior vulnerabilidade ao contágio por SARS-CoV-2, sendo um importante fator relacionado a taxa de transmissão da doença, assim como entre os indivíduos que não são profissionais de saúde. Esses resultados podem ser usados como parâmetros na construção de políticas públicas de saúde visando o controle de futuras pandemias.

Palavras-chave: COVID-19 SARS-CoV-2 Epidemiologia Distribuição espacial

<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2023.102914>

EVENTOS ADVERSOS À 3ª DOSE DAS VACINAS ASTRAZENEC E PFIZER EM UMA COORTE DE TRABALHADORES DA SAÚDE

Maria da Penha Gomes Gouveia*, Isac Ribeiro Moulaz, Thayná Martins Gouveia, Beatriz Paoli Thompson, Karen Evelin Monlevade Lança, Bárbara Sthefany de Paula Lacerda, Gabriela Curto Cristianes Lacerda, João Pedro Gonçalves Lenzi, João Pedro Moraes Miossi, Matheus Leite Rassele, Felipe de Castro Pimentel, Sabrina de Souza Ramos, Valéria Valim

Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória, ES, Brasil

Introdução/Objetivo: A vacina de vírus inativado CoronaVac (Sinovac/Butantan), e a ChAdOx1 (AstraZeneca/Fiocruz) em plataforma de vetor viral foram os principais imunizantes incorporados ao Programa Nacional de Imunização (PNI) no Brasil para prevenção da hospitalização e infecção pelo SARS-CoV-2. Além de ocorrer após as duas primeiras doses, a presença de eventos adversos ocorre também após a terceira dose anti-COVID-19, especialmente nos esquemas híbridos. O objetivo deste trabalho é descrever a frequência e gravidade dos eventos adversos relacionados à terceira dose usando as vacinas AstraZeneca (AZV) e pFizer (PFZ) em indivíduos pós esquema inicial de CoronaVac (VAC) ou AstraZeneca em uma coorte de trabalhadores da saúde.

Métodos: Estudo longitudinal observacional de 476 trabalhadores da saúde do Hospital Universitário da Universidade Federal do Espírito Santo (HUCAM-UFES/EBSEH), acompanhados desde o dia da vacina até 28 dias após a aplicação da terceira dose. Um diário padronizado de sinais e sintomas locais e sistêmicos contendo 17 perguntas foi aplicado após 28 dias da aplicação de cada dose para avaliação de segurança dos esquemas vacinais através do mapeamento de eventos adversos.

Resultados: Dos 476 participantes recrutados (215 AZV + 261 VAC), 429 responderam o diário de sinais e sintomas da 3ª dose, sendo 279 PFZ (159 VAC/PFZ + 120 AZV/PFZ) e 150 AZV (72 VAC/AZV + 78 AZV/AZV). Não houve reações graves e a duração dos sintomas foi semelhante entre os grupos. AZV provocou mais sintomas do que PFZ (AZV 52,67% e PFZ 40,86%). Os sintomas mais frequentes de ambos os esquemas híbridos foram dor local (AZV 43,3% e PFZ 34,8%), mal-estar (AZV 29,3% e PFZ 21,5%) e fadiga (AZV 24,7% e PFZ 20,4%). Cefaleia, náuseas, calafrios, febre, dores articulares e demais sintomas foram citados em menor frequência pelos participantes.

Conclusão: Utilizando-se imunizantes híbrido, a terceira dose de ambos os esquemas vacinais produzem menos efeitos adversos que as primeiras doses (1ª AZV 87% e VAC 61%, $p < 0,001$; 2ª dose AZV 57% e VAC 43%, $p < 0,001$).¹ A terceira dose (booster) da vacina pFizer provoca menos eventos adversos locais e sistêmicos em comparação com a AstraZeneca em esquema híbrido. Consoante à segurança vacinal e risco de eventos adversos, as duas vacinas são seguras e nenhum evento adverso grave foi observado mesmo como dose adicional (booster) no esquema híbrido.

Palavras-chave: COVID-19 Vacinas Terceira dose AstraZeneca Pfizer

Referência

1. Gouveia MPG, Rocha WP, Moulaz IR, Miossi R, Gouveia TM, Thompson BP, et al. Eventos adversos às vacinas CoronaVac e AstraZeneca em uma coorte de trabalhadores da saúde. *Braz J Infect Dis*. 2022;26(S1):101996. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.102028>

<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2023.102915>

FATORES CLÍNICOS ASSOCIADOS AO MAIOR COMPROMETIMENTO PULMONAR NA COVID-19 MODERADA E GRAVE

Mônica Bannwart Mendes*, Karen Ingrid Tasca, Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

Introdução/Objetivo: O estudo avaliou a associação entre o grau de comprometimento pulmonar na tomografia computadorizada de tórax (TC) de pacientes hospitalizados e positivos para SARS-CoV-2, com variáveis que pudessem ser potenciais fatores de risco para pior evolução clínica.

Métodos: O estudo tem caráter descritivo, observacional e retrospectivo, foi realizado com amostra aleatória de 107 pacientes internados no Hospital das Clínicas de Botucatu - UNESP, no período de março de 2020 a outubro de 2021. Para análise comparativa, os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com o grau de comprometimento pulmonar: até 1/3 (G1, n = 29), 1/3 a 2/3 (G2, n = 56) e maior que 2/3 (G3, n = 22). Desfechos avaliados: tempo de internação, necessidade de terapia intensiva (UTI), tipo de suporte de oxigênio e mortalidade. Outras variáveis coletadas: sexo, idade,

comorbidades, vacinação contra a Covid-19 e sintomas na admissão hospitalar. Foram utilizados relatórios do SIVEP-gripe, do Vacivida e prontuários eletrônicos para coleta dos dados. Variáveis quantitativas foram analisadas pelos testes Poisson e Wald, Gamma e Anova e Tukey, e as categorizadas, por associações pelo teste Qui-Quadrado.

Resultado: A idade média dos participantes foi de 61,1 ($\pm 16,3$) anos, 94,7% não eram vacinados para COVID-19 e 62,3% residiam em Botucatu. A maioria apresentou febre (61,4%), tosse (80,2%), dispneia (84,2%) e o tempo médio de internação foi de 15 dias ($\pm 17,7$). Comorbidades estavam presentes em 81,2% dos hospitalizados (37,0% cardiopatas, 44,6% diabéticos). Os grupos foram homogêneos quanto a idade, doses de vacina contra COVID-19 recebidas, presença de fatores de risco, sintomas e tempo de hospitalização. No entanto, entre os 62 (57,9%) homens e as 45 (42,1%) mulheres incluídas, foi observada frequência significativamente diferente na distribuição dos sexos, apenas em G3: no qual 18,2% eram mulheres, enquanto 81,8% eram homens ($p = 0,015$). Além disso, maior comprometimento pulmonar também foi associado a maior necessidade de UTI (G1:7,1%; G2:3,1%; G3:61,9%; $p = ,0002$), de uso de suporte ventilatório invasivo (0%; 28,8%; 47,6%; $p < ,0001$) e número de óbitos (13,8%; 32,1%; 68,2%, $p = ,0002$).

Conclusão: Foi evidente a associação entre maior comprometimento pulmonar e piores desfechos clínicos, o que foi predominante em homens. Este resultado reforça a importância da TC como preditora de prognóstico nos pacientes diagnosticados com SARS-CoV-2 para uma conduta médica mais assertiva.

Palavras-chave: COVID-19 SARS-CoV-2 Fatores de risco Comprometimento pulmonar

<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2023.102916>

FATORES SOCIAIS, DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS RELACIONADOS AO ÓBITO POR COVID-19: UM ESTUDO OBSERVACIONAL NO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO, BRASIL

Victor Hugo Ovani Marchetti*,
Leticia Miho Hayashibara, Larissa Marteleite Tiussi,
Leticia Palácio Barreto, Julia Lima Marino,
Arthur Grassi Ruy,
Maria Eugênia Pedruzzi Dalmaschio,
Bruno Spalenza da Silva, Kelly Cristina Mota Chiepe,
Tatiani Bellettini dos Santos, Eduardo Toffoli Pandini

Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC), Colatina,
ES, Brasil

A pandemia de COVID-19 foi responsável por mais de 600 mil óbitos no Brasil e evidenciou dificuldades públicas e privadas no enfrentamento de emergências de saúde pública. A situação não foi agravada apenas por problemas diretamente relacionados ao trabalho de combate à doença, mas por questões persistentes, como comorbidades de saúde, envelhecimento populacional, desigualdades socioeconômicas, demográficas e de acesso à saúde. Este estudo teve como

objetivo analisar fatores sociais, demográficos e clínicos relacionados ao óbito por COVID-19 em pacientes notificados no sistema de vigilância em saúde do estado do Espírito Santo, Brasil, de janeiro de 2020 a novembro de 2022. Realizou-se um estudo transversal, com base em dados secundários, em acordo com o checklist RECORD. Foram incluídos casos confirmados por exame laboratorial com desfecho conhecido de cura ou óbito por COVID-19, excluídos todos os demais pacientes. Variáveis sociais, demográficas e de saúde foram estudadas. Na análise estatística, utilizou-se odds ratio ajustado por regressão logística binária, com R statistical program. A amostra consistiu em 370.077 pacientes. Após o ajuste pelas variáveis de saúde, os seguintes fatores apresentaram associação com maior chance de óbito por COVID-19: sexo masculino em relação ao feminino (OR: 1,94, IC99%: 1,80-2,09); níveis educacionais inferiores, como ensino médio completo (OR: 1,26, IC99%: 1,09-1,47), ensino fundamental completo (OR: 2,43, IC99%: 2,09-2,83), ensino fundamental incompleto (OR: 3,32, IC99%: 2,90-3,82) e analfabetismo (OR: 7,02, IC99%: 5,58-8,40), em comparação aos pacientes com ensino superior completo; tabagismo (OR: 2,16, IC99%: 1,81-2,55); presença de diabetes (OR: 2,92, IC99%: 2,66-3,20); obesidade (OR: 3,56, IC99%: 3,17-3,98); comorbidades cardíacas crônicas (OR: 4,24, IC99%: 3,90-4,61); doenças renais crônicas em estágio avançado de graus 3, 4 ou 5 (OR: 5,65, IC99%: 4,61-6,90); e doenças pulmonares crônicas descompensadas (OR: 2,70, IC99%: 2,34-3,11). Com a ressalva de que este é um estudo transversal e observacional, este estudo demonstra a importância das variáveis sociais e demográficas na pandemia de Covid-19, demonstrando a necessidade de ações para correção desses problemas. Além disso, este é o primeiro estudo que analisa este cenário no contexto da população do estado do Espírito Santo, Brasil, trazendo resultados locais que podem orientar políticas públicas e privadas.

Palavras-chave: COVID-19 Saúde Pública Modelos biopsicossociais

<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2023.102917>

FREQUÊNCIAS ALÉLICAS E GENOTÍPICAS DO POLIMORFISMO RS2228059 T>G NO GENE IL15RA EM UMA POPULAÇÃO COM E SEM HISTÓRICO DE INFECÇÃO POR SARS-COV-2

Grazielle Motta Rodrigues^{a,*},
Maria Clara De Freitas Pinho^b, Taís da Silveira Fischer^b,
Fabrício Campos^c, Fernanda de Paris^d,
Fernanda Sales Luiz Vianna^b, Pâmela Portela da Silva^d,
Patricia Ashton Prolla^e, Clévia Rosset^b

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto
Alegre, RS, Brasil;

^b Laboratório de Medicina Genômica, Hospital de Clínicas de
Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do
Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil;

^c Departamento de Microbiologia, Universidade Federal do
Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil;

9.3 – Artigo Publicado

Título: Prognostic implications of regional lung impairment evaluation in quantitative computed tomography imaging of COVID-19

Autores: D. Molena Seraphim^a, R.A. Camargo Guassu^a, M. Alvarez^a, M. Bannwart Mendes^b, K.I. Tasca^b, A. Naime Barbosa^b, A. Vacavant^c, C.M. Castelo Branco Fortaleza^b, D. Rodrigues de Pina^b

(a) São Paulo State University, Institute of Biosciences, Botucatu, Brazil

(b) São Paulo State University (UNESP), Medical School, Botucatu, Brazil

(c) Institut Universitaire de Technologie, Le Puy en Velay, France



Prognostic implications of regional lung impairment evaluation in quantitative computed tomography imaging of COVID-19

D. Molena Seraphim^a, R.A. Camargo Guassu^a, M. Alvarez^a,
M. Bannwart Mendes^b, K.I. Tasca^b, A. Naime Barbosa^b, A. Vacavant^c,
C.M. Castelo Branco Fortaleza^b, D. Rodrigues de Pina^{b,*}

^aSão Paulo State University, Institute of Biosciences, Botucatu, Brazil

^bSão Paulo State University (UNESP), Medical School, Botucatu, Brazil

^cInstitut Universitaire de Technologie, Le Puy en Velay, France

ARTICLE INFORMATION

Article history:

Received 14 October 2024

Received in revised form

23 November 2024

Accepted 12 December 2024

AIM: To enhance the understanding of COVID-19 regional lung damage pattern by analyzing the organ in subregions, beyond the typical lobe segmentation.

MATERIALS AND METHODS: This study used semiautomatic computed tomography (CT) imaging segmentation and quantification to investigate regional lung impairments in patients with COVID-19. Each lung was divided into 12 regions, and the anatomical impairments obtained from the CT image (emphysema, ground glass opacity, and collapsed tissue) were quantified. Then, the results for every region were correlated with clinical outcomes. This research encompassed 333 individuals, both COVID positive ($n = 190$) and COVID negative ($n = 143$), whose medical reports were checked for the need for ventilatory support and outcome (cure or deceased).

RESULTS: Findings indicate a strong association between the extent of lung damage and COVID-19 diagnosis, the level of ventilatory assistance required, and patient survival rates. Notably, the medial posterior lung region exhibited increased opacities and collapse in COVID-positive patients ($p < 0.05$), particularly those requiring invasive ventilation or who succumbed to the illness.

CONCLUSION: The results expand the knowledge of COVID-19 regional impact beyond typical lobe segmentation and indicate that COVID-19 impairments in the lungs are localized. The most affected region identified was the medial posterior of both right and left lungs. Early detection of quantifiable lung damage can serve as a valuable prognostic tool, helping to pinpoint patients at heightened risk of severe complications or mortality.

© 2024 The Royal College of Radiologists. Published by Elsevier Ltd. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

* Guarantor and correspondent: D. Rodrigues de Pina, Department of Tropical Diseases and Imaging Diagnosis, São Paulo State University (UNESP), School of Medicine, Botucatu, 18618-000, São Paulo, Brazil.

E-mail address: diana.pina@unesp.br (D. Rodrigues de Pina).

Background

The emergence of COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus, led to a major public health crisis from 2020 to 2022, leading to a wide range of respiratory issues, from mild cases to severe complications such as acute respiratory distress and death.^{1,2} Since patients can rapidly evolve through symptoms, early recognition of patient risk can help to identify a therapeutic window for intervention and reduce the frequency of respiratory failure for patients who may develop a more serious condition.³

Quantitative chest computed tomography (CT) imaging has proven to be a valuable tool for evaluating pulmonary involvement in these patients^{4–7} by identifying patterns such as ground-glass opacities (GGOs), consolidation, and emphysema.^{8,9} In addition, CT has been shown to be a predictive tool for rapid patient progression through COVID-19,¹⁰ with studies showing statistical difference in CT features among deceased and surviving patients,¹¹ with the extend of parenchyma lesion indicating the level of risk for intensive care unit (ICU) admission or death.¹² While CT imaging analyses typically focus on whole lungs,^{13–15} a detailed examination of subregions in patients with COVID-19 can improve insights into how the virus affects different lung areas, such as the lower lobes.^{16–20}

This study aims to enhance understanding of COVID-19 regional lung damage pattern by analyzing the organ's subregions, beyond the typical lobe segmentation. By dividing the lungs into 12 specific regions and correlating these findings with clinical parameters such as COVID-19 test results, ventilatory support, and patient outcomes, this study provides new data not only on the radiological characteristics of the disease but also on regional patterns of lung impairment that were previously unrecognized. This knowledge can improve the understanding of the infection's impacts on the respiratory system and help with clinical decision and resource management in healthcare.

Methods

Patient selection

This study was approved by institutional ethics committee, and individual consent for this retrospective analysis was waived by the Institution. A cohort of 440 patients was involved in the study, with a distribution of 220 individuals testing positive and 220 testing negative for COVID-19 via the gold standard reverse transcription polymerase chain reaction test.²¹ The inclusion criteria were patients admitted in the institution for COVID-19 investigation between March 2020 and November 2021 and who have undergone a chest CT scan. Exclusion criteria were incomplete examinations or images compromised by artifacts impacting lung structure analysis. Consequently, 333 patients were chosen for the study, comprising 190 COVID-positive and 143 COVID-negative cases. All CT examinations were acquired with a Toshiba Activion 16 scanner (Toshiba

Medical Systems, Otawara, Japan), with 2.0 mm slice thickness, 120 kV, 750 ms of exposure time, 1.125 pitch, and a 512 × 512 pixels matrix.

Study design

The segmentation and quantification of the CT images focused on comparative analysis of the anatomical impairments with COVID-19 test results, need of ventilatory support, and patient outcome. The lungs were segmented as a whole, divided into left and right lungs and 12 subregions each. The subregions for each lung were as follows: R1, Anterior Inferior Right; R2, Posterior Inferior Right; R3, Anterior Inferior Left; R4, Posterior Inferior Left; R5, Anterior Medial Right; R6, Posterior Medial Right; R7, Anterior Medial Left; R8, Posterior Medial Left; R9, Anterior Superior Right; R10, Posterior Superior Right; R11, Anterior Superior Left; and R12, Posterior Superior Left, as shown in Fig 1.

The comprehensive study design scheme is presented in Fig 2.

Image segmentation and impairment quantification

The CT images were loaded in the 3D Slicer software^{22,23} and processed in the CT Lung Analyzer plugin,²⁴ in a semiautomatic manner. All segmentations were reviewed and confirmed by 2 highly experienced radiologists.

The quantification process computed inflated lung volume and impairments: emphysema, collapsed, and opacity volumes. The impairment was quantified as the percentage volume of each region's total volume and classified using different ranges of Hounsfield Units (HU)^{25–27}; emphysema-like findings, such as bullae and areas of

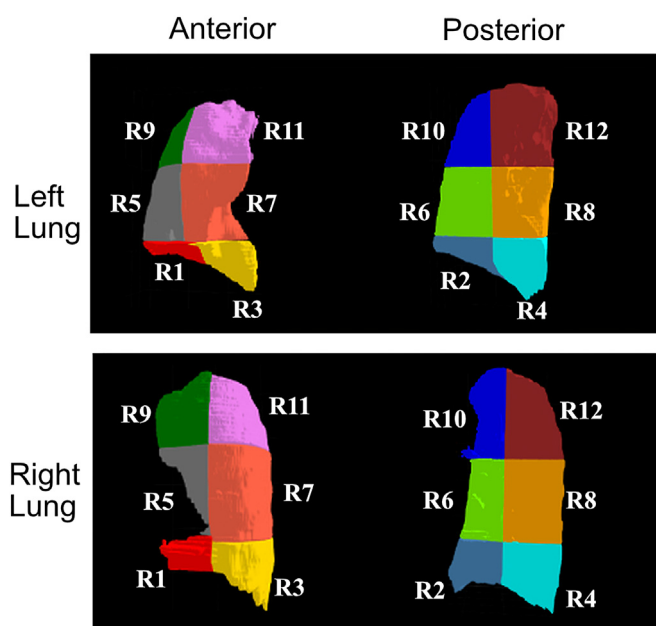


Figure 1 The 12 subregions analyzed for each lung.

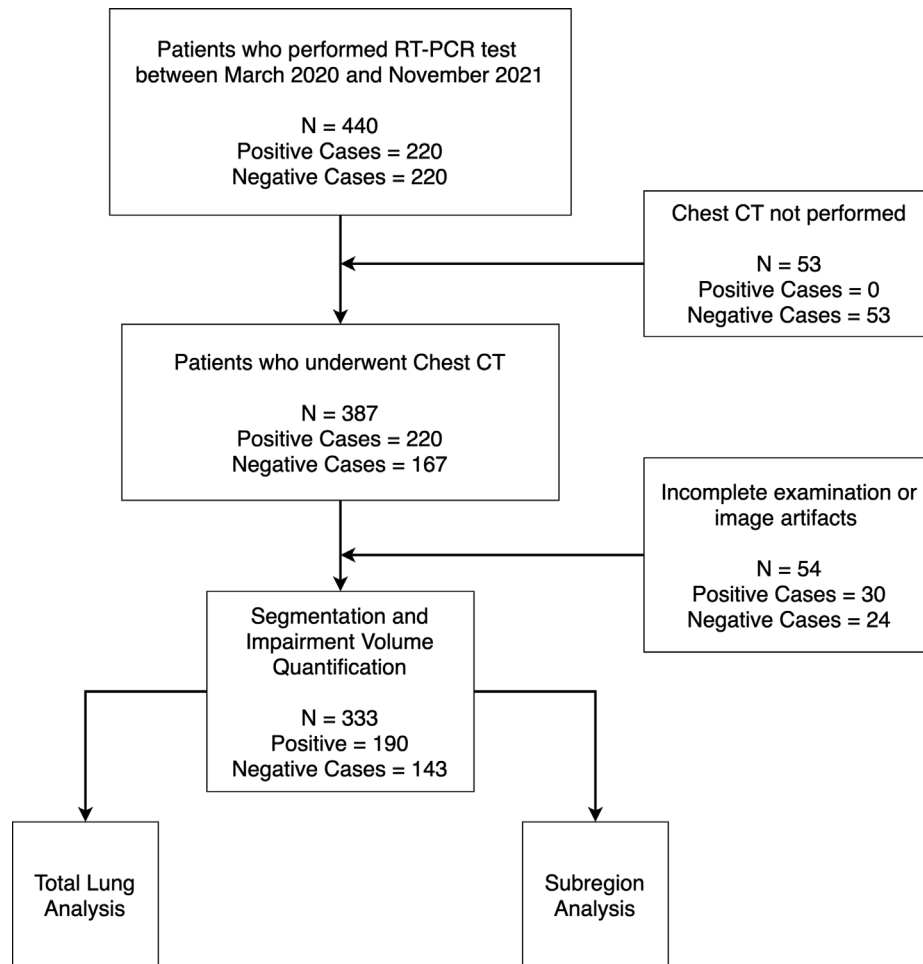


Figure 2 Study design scheme.

diminished parenchyma opacity (−1.050 HU to −950 HU); inflated lung (−950 HU to −750 HU); opacity (−750 HU to −400 HU); and collapsed (−400 HU to 0 HU).

Finally, using a self-developed Python routine, the impairment quantifications were further analyzed for both left and right lung's total volumes and the percentages in each of the 12 regions proposed before.

All data processing was performed in a Quad-Core CPU running at 3.4 GHz, 16 GB of RAM, Windows 10 operating system, with a 2 TB Hard Drive.

Statistical analysis

All statistical analyses were conducted using RStudio.²⁸ A Shapiro-Wilk test²⁹ assessed the normality of volume distributions across variants and vaccination groups. Student's or Welch's t-test was used for 2 normally distributed groups depending on variance equality, whereas the Mann–Whitney test was applied for nonnormally distributed groups. For comparisons among 3 or more groups, one-way analysis of variance or the Kruskal–Wallis test was used³⁰ depending on normality. Post-hoc tests (Tukey or Dunn's) were conducted where applicable.³¹ A p -value ≤ 0.05 was considered statistically significant.

Results

Total lungs

As the findings for the left and right lungs did not show statically significant differences between them, the result for the whole lung is presented. Fig 3 shows that lung involvement is different between COVID-19-positive and COVID-19-negative groups ($p < 0.05$). The bar graphs show that COVID-positive patients have higher percentages of lung opacity and collapse, indicating worse lung conditions, whereas COVID-negative cases have more inflated lung volume.

Moving to the ventilatory support effect analysis, Fig 4 shows the level of ventilatory support associated with changes in lung condition for total lungs, with more invasive support typically showing more severe lung conditions. Emphysema is the exception, with no significant differences based on ventilatory support.

The collapsed lung volumes are significantly higher in patients who needed invasive ventilatory support, suggesting a correlation between the severity of lung collapse and the need for more aggressive ventilation. The total affected lung volume, combining opacity and collapsed lung

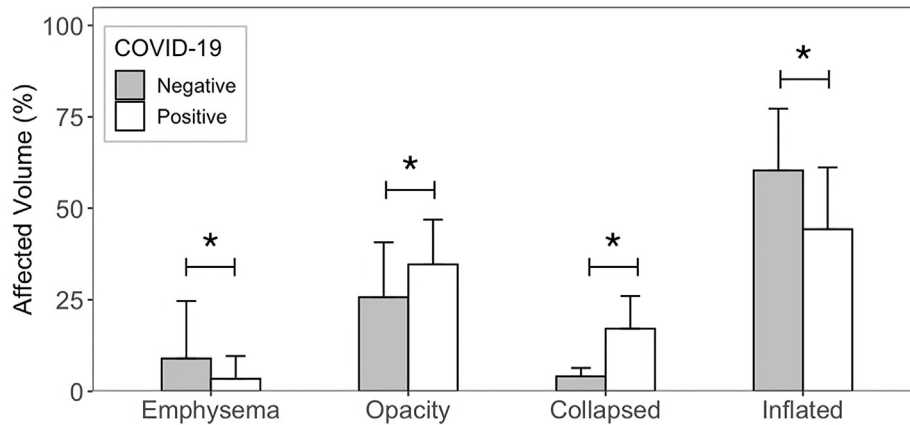


Figure 3 The volume percentage of various conditions in total lungs (both left and right). * $p \leq 0.05$.

volumes, is also highest in those with invasive support, slightly less in noninvasive, and lowest in those without ventilatory support. Finally, the inflated lung volume is highest in those without ventilatory support, indicating healthier lung areas.

Fig 5 shows that patients who died tended to have a higher volume of their lungs affected by opacity and collapsed areas. Conversely, those who were cured had a higher volume of inflated lung, which is consistent with better lung function or less severe lung injury. The volume of emphysema is minimal and similar between the 2 outcome groups, suggesting that emphysema may not be a distinguishing factor between the outcomes in this study.

COVID-19 test

Table 1 presents the mean percentage of lung volume for various impairments categorized by COVID-19 test outcomes across regions R1 to R12 for both left and right lungs. The table also includes an indication of whether there is statistically significant difference between the means of

each group. The analysis reveals a trend of increased emphysema percentages in COVID-19-negative cases, particularly in regions R7 and R8 for the left lung and R6 and R8 for the right lung. Conversely, positive cases demonstrate a notably higher percentage of opacity across almost all regions, with significant peaks in R6 to R8. This trend is mirrored in collapsed lung volumes, where positive cases show considerably increased volumes in most regions, especially R6 and R8. On the other hand, inflated lung volumes tend to be lower in positive cases, with a notable difference in regions R7, R8, and R10, where negative cases exhibit higher inflated lung volumes.

Ventilatory support

Table 2 introduces the mean volume percentage of the left and right lungs concerning the ventilatory support received by patients. Statistical analysis reveals that, even though the mean percentage of emphysema seems to be different across different degrees of ventilatory support, emphysema volumes do not significantly differ across most

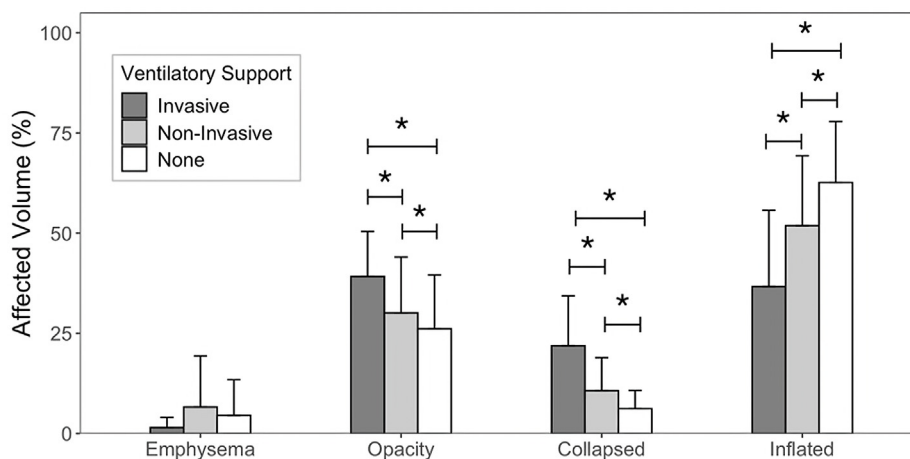


Figure 4 The volume percentage of various conditions in total lungs categorized by the type of ventilatory support used (none, noninvasive and invasive). * $p \leq 0.05$.

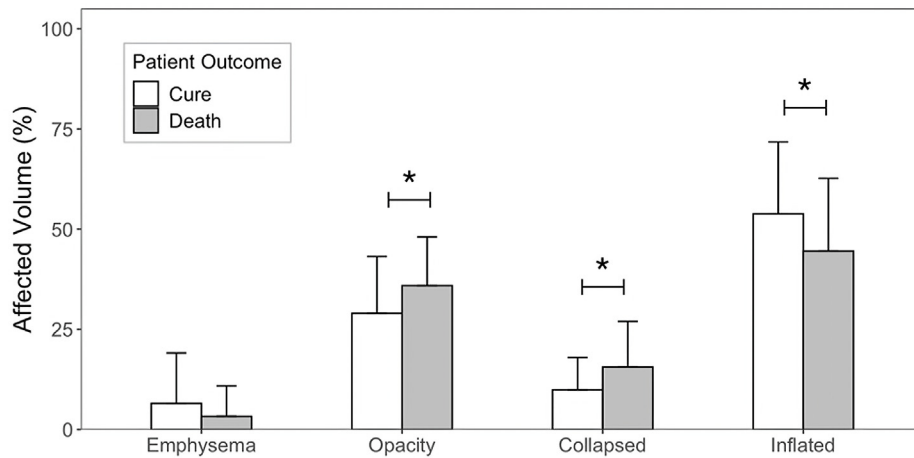


Figure 5 The volume percentage of various conditions in total lungs categorized by patient outcome (cure or death). $*p \leq 0.05$.

Table 1

Mean volume percentage impairment quantification categorized by COVID-19 test result in 12 lung subregions.

Lung	Imp.	Test	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	R11	R12
L	Emp.	+	0.05	0.10	0.39	0.11	0.50	0.16	0.57	0.24	0.48	0.31	0.21	0.17
		–	0.12	0.44	0.63	0.60	0.84	0.77	1.30	1.05	1.02	0.92	0.62	0.56
			*	n.s.	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	Op.	+	0.22	3.29	1.63	3.46	1.80	4.63	4.31	5.84	2.27	4.02	1.30	2.36
		–	0.27	2.76	1.47	3.79	1.53	3.63	2.29	4.21	1.61	3.20	0.71	1.71
			n.s.	*	n.s.	n.s.	n.s.	*	*	*	*	*	*	*
	Coll.	+	0.21	2.00	1.15	2.08	1.07	3.21	1.32	2.85	0.90	1.87	0.38	1.03
		–	0.04	0.44	0.23	0.45	0.30	1.16	0.26	0.46	0.17	0.49	0.05	0.16
			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	Infl.	+	0.19	2.75	2.08	2.70	2.87	3.84	6.10	5.77	4.28	6.76	2.10	3.49
		–	0.34	3.32	3.42	5.07	3.85	5.11	8.06	9.29	4.92	7.50	2.79	5.15
			*	n.s.	*	*	*	*	*	*	*	n.s.	*	*
R	Emp.	+	0.31	0.12	0.22	0.13	0.65	0.24	0.85	0.17	0.14	0.08	0.29	0.16
		–	0.75	0.60	0.41	0.42	1.33	1.11	1.17	0.56	0.60	0.68	0.69	0.67
			*	*	*	*	n.s.	*	n.s.	*	*	*	n.s.	*
	Op.	+	1.26	2.78	0.70	2.87	3.85	5.96	2.75	4.66	1.26	2.89	1.72	3.77
		–	1.39	2.92	0.77	2.40	1.65	3.88	1.92	3.43	0.64	2.07	1.16	2.84
			*	n.s.	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	Coll.	+	0.70	1.79	0.47	1.74	0.99	2.68	1.16	3.21	0.31	1.20	0.61	1.81
		–	0.20	0.45	0.13	0.44	0.14	0.47	0.36	1.10	0.03	0.16	0.15	0.51
			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	Infl.	+	1.92	2.41	1.14	2.52	6.95	6.55	5.51	3.75	2.14	3.70	2.98	5.39
		–	3.79	4.48	1.68	3.30	9.16	10.0	5.83	5.02	2.83	5.58	3.40	5.92
			*	*	*	*	*	*	n.s.	*	*	*	**	n.s.

Coll., collapsed; Emp., emphysema; Imp., impairment; Infl., inflated; Op., opacity; positive COVID-19, +; negative COVID-19, –

* $p \leq 0.05$; n.s., nonsignificant ($p > 0.05$).

regions, except in a few areas (R7, R9, and R11) where patients without ventilation support exhibit notably higher emphysema volumes. In addition, patients without ventilatory support tend to have lower opacity volumes compared to those receiving noninvasive or invasive support, with significant differences observed in several regions, particularly R3, R5, R7, and R9 to R11. Those on invasive ventilation display considerably higher volumes of collapsed lung across almost all regions, with a notable level of statistical significance in many areas. Furthermore, inflated lung volumes are generally larger in patients without ventilatory support, whereas those on invasive support have significantly reduced inflated volumes.

Patient outcome

Table 3 brings the mean volume percentages of the left and right lungs across patients with varying COVID-19 outcomes, leading to several key findings. Notably, emphysema volumes are reduced in deceased patients, particularly in region R4 for the left lung and regions R5 and R9 for the right lung, where the differences are statistically significant. These patients also exhibit notably higher opacity volumes in regions R3, R5, and R7 in the left lung and R1, R3, R5, R7, R11, and R12 for the right lung, where statistical difference can be found. Collapsed lung volumes, indicative of a strong link to mortality, are notably increased

Table 2

Mean volume percentage impairment quantification categorized by ventilatory support needed by patients in 12 lung subregions.

Lung	Imp.	V. Supp.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	R11	R12
L	Emp.	Inv.	0.06	0.03	0.15	0.02	0.35	0.04	0.20	0.03	0.24	0.16	0.13	0.05
		N.Inv.	0.09	0.30	0.55	0.41	0.68	0.51	0.99	0.74	0.81	0.67	0.43	0.39
		None	0.06	0.12	0.52	0.13	0.68	0.20	0.85	0.25	0.67	0.39	0.36	0.28
	Op.		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	c	n.s.	b c	n.s.	c	n.s.
		Inv.	0.21	2.91	2.40	4.09	2.70	3.71	5.75	6.13	2.63	4.46	1.50	2.53
		N.In.	0.24	3.10	1.43	3.47	1.50	4.33	3.25	5.07	1.94	3.63	1.05	2.06
	Coll.	None	0.24	3.01	1.31	3.67	1.63	3.96	2.32	4.23	1.61	3.07	0.66	1.66
			n.s.	n.s.	b c	n.s.	b c	n.s.	a b c	n.s.	a b	a b	a b	n.s.
		Inv.	0.17	2.29	1.15	2.72	1.11	3.77	1.61	4.63	0.89	2.45	0.49	1.79
	Infl.	N.In.	0.14	1.27	0.74	1.25	0.71	2.25	0.82	1.57	0.57	1.20	0.22	0.54
		None	0.10	0.81	0.49	0.77	0.57	1.48	0.49	0.70	0.44	0.65	0.13	0.23
			n.s.	b c	b	a b c	a c	b c	b c	b c	b	a b c	b	a b c
		Inv.	0.18	1.65	2.66	2.56	3.38	2.13	5.44	4.35	3.63	5.69	1.52	2.56
		N.Inv.	0.25	3.16	2.52	3.79	3.11	4.58	6.86	7.35	4.68	7.27	2.50	4.31
		None	0.30	3.65	3.22	4.73	3.92	5.79	8.71	9.71	4.99	7.90	2.68	5.08
			n.s.	b c	n.s.	b c	n.s.	b c	a b c	a b c	b c	b c	a b c	a b c
R	Emp.	Inv.	0.17	0.03	0.15	0.02	0.28	0.06	0.46	0.08	0.07	0.03	0.11	0.07
		N.Inv.	0.54	0.38	0.31	0.31	1.07	0.75	1.08	0.38	0.41	0.42	0.53	0.44
		None	0.58	0.20	0.29	0.15	0.84	0.32	0.89	0.21	0.25	0.19	0.42	0.23
	Op.		n.s.	n.s.	n.s.	c	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	b c	n.s.
		Inv.	2.39	2.82	1.27	2.53	4.91	6.34	3.88	3.87	1.49	2.96	2.28	4.58
		N.Inv.	1.12	2.81	0.64	2.64	2.76	5.02	2.25	4.25	0.96	2.58	1.41	3.30
	Coll.	None	1.17	2.89	0.65	2.83	1.83	3.97	1.86	3.82	0.72	1.92	1.16	2.56
			b c	c	c	n.s.	a b c	b	b c	n.s.	a b	a	b c	a c
		Inv.	0.90	2.05	0.53	2.21	1.17	3.96	1.32	4.29	0.33	1.72	0.69	2.74
	Infl.	N.Inv.	0.44	1.16	0.30	1.09	0.61	1.56	0.79	2.15	0.19	0.66	0.40	1.09
			b c	a b	n.s.	a b c	a b	a b c	a b c	a b c	b	a b c	a b	b c
		None	0.33	0.66	0.22	0.60	0.25	0.57	0.55	1.21	0.10	0.28	0.26	0.73
		Inv.	3.24	1.69	2.01	1.23	6.27	4.58	5.18	1.88	1.60	2.63	2.14	4.14
		N.Inv.	2.52	3.42	1.23	2.98	7.86	8.23	5.63	4.46	2.50	4.68	3.29	5.72
		None	3.03	4.45	1.30	3.87	9.68	10.5	6.26	5.86	3.06	5.80	3.57	6.56
			n.s.	b c	n.s.	b c	a b c	a b c	b	a b c	b c	b c	b c	b c

Coll., collapsed; Emp., emphysema; Imp., impairment; Infl., inflated; Inv., invasive; N.Inv., noninvasive; Op., opacity; V.Supp., ventilatory support.

a: invasive-noninvasive ($p \leq 0.05$); b: invasive-none ($p \leq 0.05$); c: noninvasive-none ($p \leq 0.05$); n.s.: $p > 0.05$.**Table 3**

Mean volume percentage impairment quantification categorized by patient outcome in 12 lung subregions.

Lung	Imp.	Out.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	R11	R12
L	Emp.	Cure	0.08	0.30	0.54	0.39	0.64	0.49	1.01	0.68	0.80	0.64	0.44	0.37
		Death	0.07	0.08	0.37	0.13	0.62	0.17	0.48	0.31	0.50	0.37	0.22	0.23
			n.s.	n.s.	n.s.	*	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Op.	Cure	0.25	3.12	1.40	3.41	1.50	4.29	3.04	4.78	1.90	3.53	0.93	1.90
		Death	0.23	2.91	1.96	4.18	2.19	3.99	4.42	6.13	2.20	4.07	1.34	2.60
			n.s.	n.s.	*	n.s.	*	n.s.	*	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Coll.	Cure	0.13	1.22	0.67	1.20	0.68	2.13	0.76	1.35	0.57	1.13	0.21	0.48
		Death	0.16	1.60	0.99	1.86	0.91	2.85	1.15	3.10	0.65	1.67	0.31	1.08
			n.s.	n.s.	*	*	*	*	n.s.	*	n.s.	*	n.s.	*
	Infl.	Cure	0.26	3.38	2.65	3.99	3.11	5.00	7.10	7.74	4.81	7.57	2.46	4.29
		Death	0.25	2.01	2.71	3.10	3.79	2.77	6.53	6.00	3.97	5.95	2.22	3.96
			n.s.	*	n.s.	*	n.s.	*	*	*	*	*	n.s.	n.s.
R	Emp.	Cure	0.54	0.39	0.29	0.31	1.13	0.74	1.09	0.40	0.41	0.40	0.55	0.42
		Death	0.37	0.09	0.28	0.08	0.39	0.22	0.65	0.10	0.15	0.15	0.23	0.19
			n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	*	n.s.	n.s.	n.s.	*	n.s.	n.s.	n.s.
	Op.	Cure	1.10	2.76	0.62	2.65	2.54	4.74	2.17	4.14	0.91	2.41	1.34	3.03
		Death	1.87	3.17	1.00	2.78	3.87	5.99	2.96	4.24	1.24	2.95	1.89	4.39
			*	n.s.	*	n.s.	*	n.s.	*	n.s.	n.s.	n.s.	*	*
	Coll.	Cure	0.41	1.08	0.28	1.02	0.55	1.40	0.74	1.99	0.17	0.60	0.37	1.00
		Death	0.69	1.54	0.41	1.60	0.86	2.59	1.03	3.16	0.25	1.10	0.55	1.92
			*	*	*	*	n.s.	*	*	*	n.s.	*	*	*
	Infl.	Cure	2.55	3.70	1.20	3.18	8.19	8.69	5.65	4.83	2.63	4.90	3.29	5.88
		Death	3.19	2.33	1.70	1.97	7.22	6.36	5.59	2.78	1.98	3.66	2.84	4.88
			*	*	*	*	*	n.s.	*	*	*	*	*	*

Coll., collapsed; Emp., emphysema; Imp., impairment; Infl., inflated; Op., opacity; Out., outcome.

* $p \leq 0.05$; n.s: nonsignificant ($p > 0.05$).

in deceased patients. Conversely, inflated lung volumes tend to be lower in patients who passed away, with regions R2, R4, and R6 to R10 showing significant variations for the left lung.

Discussion

Total lungs

The data presented in Figs 3–5 elucidate significant correlations ($p < 0.05$) between lung impairment quantifications and COVID-19 test results, ventilatory support types, and patient outcomes. The increased volumes of opacity and collapsed lung in those with positive COVID-19 test results, as well as in deceased patients, underscore the severity of lung involvement in active disease and adverse outcomes.

These results are in accordance with Farghaly *et al.*,³² who found a higher mortality rate in patients with greater level of CT infiltration when compared with patients with less extended infiltration, and Berecova *et al.*,³³ who also found that the degree of parenchyma involvement assessed by CT correlated with patient outcome and need for invasive ventilatory support. These findings suggest that quantifiable lung damage, at early infection stages, could potentially serve as a prognostic factor, enabling clinicians to identify patients at higher risk of deterioration or death.³⁴ This is particularly relevant when considering the heterogeneous findings reported in the literature, such as the prevalence of chest CT abnormalities post-COVID-19.¹⁷

Other studies have used advanced imaging techniques to characterize and differentiate lung damage, underscoring the complexity of assessing COVID-19-related changes.³⁵ Mazzilli *et al.*³⁶ developed an automatic method to characterize the lungs of patients with COVID-19 using individually optimized HU thresholds, defining lungs as composed of aerated, intermediate, and consolidated components. This study highlights the complexity and variability in identifying specific HU ranges for GGOs due to the disease's impact. However, since they applied individual HU ranges, it is difficult to compare with our results. Nevertheless, we maintain that employing fixed HU ranges yields more reliable results.

Even in cases where the HU ranges were close to the ones used in our work, the cause of the opacity in lungs could be another than COVID-19 or vary over time. This is presented in works from Saha *et al.*³⁷ that emphasize the challenges in distinguishing GGOs from healthy tissue, whereas Kassin *et al.*'s³⁸ work focused on the evolution of lung opacity over time, illustrating the dynamic nature of lung changes from the presymptomatic stage to recovery. The need to differentiate COVID-19 from other causes of GGOs underscores the evolving understanding of its pulmonary impact.³⁹

Moreover, patients who required invasive support displayed higher lung damage in the CT imaging quantification, from the beginning, which may reflect a severe disease progression or late intervention. Other studies investigate the long-term respiratory outcomes of patients hospitalized

in the ICU due to COVID-19. Carvalho *et al.*⁴⁰ found that patients with COVID-19 CT findings showed GGOs in 50.8% of the cases and that CT feature severity can be associated with sex, ICU, invasive ventilatory support, and the treatment during hospitalization. Hanna *et al.*⁴¹ verified that the extent of pulmonary changes was similar regardless of ventilatory support, but patients with invasive ventilation had a lower total lung capacity of 84% vs 92% in no invasive cases.

These results corroborate our findings, showing that high opacity CT quantifications and the use of invasive respiratory support could be a risk factor for chronic lung damage.

Lung subregions

As can be seen in Table 1, COVID-positive cases in the left lung showed higher opacity and collapsed lung volumes, especially in specific regions (notably R6 and R8), indicating localized severity. A similar pattern was observed for the right lung, with higher opacity and collapsed lung volumes in regions R6 and R8. This suggests that COVID-19 does not uniformly affect the lungs but has a more pronounced impact on the medial posterior region.

In comparison, Elmokadem *et al.*'s work³⁹ highlighted certain CT features more common in COVID-19, such as lower lobe lesions and peripheral distribution. Song *et al.*'s study⁴² found that the posterior areas are affected in about 80% of cases, and the disease is generally quite extensive, with all 5 lobes affected in a large proportion of patients. Baratella *et al.*²⁰ also found that the posterior lung segments were the most involved areas in the disease. In Kassin *et al.*'s study,³⁸ COVID-19-related opacity was present in all patients at some point during infection, with opacities present in 87% of the CT scans, with a mainly peripheral distribution. The main opacity subtype encountered was GGO (84%). The opacities were bilateral in 77%, diffuse in both upper and lower lobes in 63%, restricted to inferior lobes only in 32%, and exclusively involved superior lobes in 4%. Similarly, Nouaili *et al.*¹⁹ conducted a literature review and concluded that GGOs constitute the main CT imaging finding, with lesions predominantly located in the peripheral zone and showing multilobar damage, especially in the lower lobes.

On the other hand, Table 2 presents that ventilatory support played a significant role, with invasive support linked to higher collapsed lung volumes in both left and right lungs, especially in regions R6 and R8. Unlike total lung quantification, opacity did not show a clear trend with the use of ventilatory support. This may suggest that certain areas of the left lung are more susceptible to damage in COVID-19 infection, and an initial quantification of the lung's collapsed volumes could be used to predict the future necessity of ventilatory support. This assumption is confirmed by other research, which also suggests that the CT quantification for COVID-19 infection severity during the initial phase is an indicator for the development of lung sequelae, ICU admission, and mortality.^{43–46}

Furthermore, Table 3 presents that the correlation between patient outcome and lung condition is clear, as

deceased patients showed significantly higher affected lung volumes. This result is in accordance with what has been reported for CT Severity Score results and respiratory outcome.⁴⁷ The highest affected volumes were observed in regions R6 and R8 for the left lung and regions R5 and R6 for the right lung. These results emphasize the prognostic value of regional lung volume quantification analysis in COVID-19.

The quantified inflated volumes were higher for patients who tested negative, were not submitted to ventilatory support, and did not decrease.

The volume quantification and analysis of lung impairment from CT images, particularly in specific lung regions of COVID-19-positive patients, underscores the severity and heterogeneity of the disease's impact.

Limitations

This study establishes a foundation for analyzing lung structure in patients with COVID-19, emphasizing personalized treatments based on specific lung impairments and the use of advanced imaging for deeper insights into respiratory conditions. It also raises awareness about variability in CT imaging with infection stage. The research, based on data from a single center, may have limited applicability, suggesting the need for broader studies and long-term research on COVID-19's lasting effects on the lungs.

Conclusion

This study used CT imaging automatic segmentation and quantification to perform an unprecedented detailed analysis of regional lung damage due to COVID-19, with each lung being divided into 12 subregions. These results expand the knowledge of COVID-19 regional impact beyond typical lobe segmentation. The radiological findings were correlated with COVID-19 test results, patient outcome, and need for ventilatory support. The results show that lung damage is localized, with specific regions being more prone to be affected by opacities and collapsed tissue. The most affected region identified was the medial posterior of both right and left lungs. The results also indicate that patients who needed invasive ventilatory support also presented higher percentages of collapsed tissue, especially in the medial posterior region. These results highlight that early detection of quantifiable lung damage can serve as a valuable prognostic tool, stratifying patients at heightened risk of severe complications or mortality, helping to improve patient management and resource allocations.

Author contribution

1. **Guarantor of integrity of the entire study:** D. Rodrigues de Pina.
2. **Study concepts and design:** A. Naime Barbosa, A. Vacavant, C.M. Castelo Branco Fortaleza, D. Rodrigues de Pina, M. Alvarez, M. Bannwart Mendes and K.I. Tasca.

3. **Literature research:** D. Molena Seraphim, R.A. Camargo Guassu and M. Alvarez.

4. **Clinical studies:** N/A.

5. **Experimental studies/data analysis:** D. Molena Seraphim, R.A. Camargo Guassu, M. Bannwart Mendes and K.I. Tasca.

6. **Statistical analysis:** D. Molena Seraphim.

7. **Manuscript preparation:** A. Naime Barbosa, C.M. Castelo Branco Fortaleza, D. Molena Seraphim and R.A. Camargo Guassu.

8. **Manuscript editing:** A. Naime Barbosa, D. Rodrigues de Pina and C.M. Castelo Branco Fortaleza.

Consent for publication

Not applicable.

Funding

This research was funded by São Paulo Research Foundation – FAPESP (Process number: 2023/01156-6) and by Brazilian National Council for Scientific and Technological Development – CNPq (Process number: 304992/2022-4).

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior—Brasil (CAPES), Financing Code 001.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Yang T, Yan MZ, Li X, et al. Sequelae of COVID-19 among previously hospitalized patients up to 1 year after discharge: a systematic review and meta-analysis. *Infection* 2022;**50**:1067–109. <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01862-3>.
2. Lambrou AS, South E, Ballou ES, et al. Early detection and surveillance of the SARS-CoV-2 variant BA.2.86 — worldwide, July–October 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;**72**:1162–7. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7243a2>.
3. Oda T, Hagiwara E, Yamaya T, et al. Timeline of oxygen demand in patients with COVID-19 pneumonia. *Intern Med* 2022;**61**:190. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0190-22>.
4. Saood A, Hatem I. COVID-19 lung CT image segmentation using deep learning methods: U-Net versus SegNet. *BMC Med Imaging* 2021;**21**:19. <https://doi.org/10.1186/s12880-020-00529-5>.
5. 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. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2021.100681>.
6. Zhao C, Xu Y, He Z, et al. Lung segmentation and automatic detection of COVID-19 using radiomic features from chest CT images. *Pattern Recognit* 2021;**119**:108071. <https://doi.org/10.1016/j.patcog.2021.108071>.
7. Bailey GL, Copley SJ. CT features of acute COVID-19 and long-term follow-up. *Clin Radiol* 2024;**79**:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2023.09.012>.
8. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology* 2020;**295**:202–7. <https://doi.org/10.1148/radiol.202002030>.
9. 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;**16**:e0251783. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251783>.
10. Kang DH, Kim GHJ, Park SB, et al. Quantitative computed tomography lung COVID scores with laboratory markers: utilization to predict rapid progression and monitor longitudinal changes in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) pneumonia. *Biomedicines* 2024;**12**. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010120>.
 11. Baratella E, Bussani R, Zanconati F, et al. Radiological–pathological signatures of patients with COVID-19-related pneumomediastinum: is there a role for the sonic hedgehog and Wnt5a pathways? *ERJ Open Res* 2021;**7**. <https://doi.org/10.1183/23120541.00346-2021>.
 12. Jeong YJ, Wi YM, Park H, et al. Current and emerging knowledge in COVID-19. *Radiology* 2023;**306**. <https://doi.org/10.1148/radiol.222462>.
 13. Diniz JOB, Quintanilha DBP, Santos Neto AC, et al. Segmentation and quantification of COVID-19 infections in CT using pulmonary vessels extraction and deep learning. *Multimed Tools Appl* 2021;**80**:29367–99. <https://doi.org/10.1007/s11042-021-11153-y>.
 14. Solomon JJ, Heyman B, Ko JP, et al. CT of post-acute lung complications of COVID-19. *Radiology* 2021;**301**:E383–95. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021211396>.
 15. Bertolini M, Brambilla A, Dallasta S, et al. High-quality chest CT segmentation to assess the impact of COVID-19 disease. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2021;**16**:1737–47. <https://doi.org/10.1007/s11548-021-02466-2>.
 16. Askani E, Mueller-Peltzer K, Madrid J, et al. Pulmonary computed tomographic manifestations of COVID-19 in vaccinated and non-vaccinated patients. *Sci Rep* 2023;**13**:6884. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33942-1>.
 17. Bocchino M, Rea G, Capitelli L, et al. Chest CT lung abnormalities 1 Year after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2023;**308**. <https://doi.org/10.1148/radiol.230535>.
 18. Khomduran 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**:20899. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-47743-z>.
 19. 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 Formerly Curr Med Imaging Rev* 2022;**19**:442–55. <https://doi.org/10.2174/1573405618666220620125332>.
 20. Baratella E, Ruaro B, Marrocchio C, et al. Interstitial lung disease at high resolution ct after sars-cov-2-related acute respiratory distress syndrome according to pulmonary segmental anatomy. *J Clin Med* 2021;**10**. <https://doi.org/10.3390/jcm10173985>.
 21. More N, Ranglani D, Kharche S, et al. Current challenges in identification of clinical characteristics and detection of COVID-19: a comprehensive review. *Meas Sens* 2021;**16**:100052. <https://doi.org/10.1016/j.measen.2021.100052>.
 22. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, et al. 3D slicer as an image computing platform for the quantitative imaging network. *Magn Reson Imaging* 2012;**30**:1323–41. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2012.05.001>.
 23. 3D Slicer. *3D Slicer image computing platform*. 2024.
 24. Bumm R, Lasso A, Pinter C, et al. SlicerLungCTAnalyzer. 2024 [GithubCom/Rbumm/SlicerLungCTAnalyzer/](https://github.com/Rbumm/SlicerLungCTAnalyzer/).
 25. Funama Y, Awai K, Liu D, et al. Detection of nodules showing ground-glass opacity in the lungs at low-dose multidetector computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2009;**33**:49–53. <https://doi.org/10.1097/RCT.0b013e31815e6291>.
 26. Zhang Y, Tang J, Xu J, et al. Analysis of pulmonary pure ground-glass nodule in enhanced dual energy CT imaging for predicting invasive adenocarcinoma: comparing with conventional thin-section CT imaging. *J Thorac Dis* 2017;**9**:4967–78. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.11.04>.
 27. Wang Z, Gu S, Leader JK, et al. Optimal threshold in CT quantification of emphysema. *Eur Radiol* 2013;**23**:975–84. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2683-z>.
 28. R Core Team. *R: a language and environment for statistical*. 2023 [WwwR-ProjectOrg/](https://www.R-project.org/).
 29. Shapiro SS, Wilk MB. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika* 1965;**52**:591. <https://doi.org/10.2307/2333709>.
 30. Kruskal WH. A nonparametric test for the several sample problem. *The Ann Math Stat* 1952;**23**:525–40. <https://doi.org/10.1214/aoms/117729332>.
 31. Dunn OJ. Multiple comparisons using rank sums. *Technometrics* 1964;**6**:241–52. <https://doi.org/10.1080/00401706.1964.10490181>.
 32. Farghaly S, Agmy G, Hassany S, et al. Relation of high resolution pulmonary CT findings and clinical condition of COVID-19 patients. *Adv Respir Med* 2022;**90**:28–36. <https://doi.org/10.5603/ARM.a2022.0003>.
 33. Berecova Z, Juskanic D, Hazlinger M, et al. CT quantification of COVID-19 pneumonia extent to predict individualized outcome. *Bratislava Med J* 2024;**125**:159–65. <https://doi.org/10.4149/BLL.2024.25>.
 34. Do TD, Skornitzke S, Merle U, et al. COVID-19 pneumonia: prediction of patient outcome by CT-based quantitative lung parenchyma analysis combined with laboratory parameters. *PLoS One* 2022;**17**. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271787>.
 35. Alhasan M, Hasaneen M. Digital imaging, technologies and artificial intelligence applications during COVID-19 pandemic. *Comput Med Imaging Graphics* 2021;**91**:101933. <https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2021.101933>.
 36. Mazzilli A, Fiorino C, Loria A, et al. An automatic approach for individual HU-based characterization of lungs in COVID-19 patients. *Appl Sci* 2021;**11**:1238. <https://doi.org/10.3390/app11031238>.
 37. Saha M, Amin SB, Sharma A, et al. AI-driven quantification of ground glass opacities in lungs of COVID-19 patients using 3D computed tomography imaging. *PLoS One* 2022;**17**:e0263916. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263916>.
 38. Kassim MT, Varble N, Blain M, et al. Generalized chest CT and lab curves throughout the course of COVID-19. *Sci Rep* 2021;**11**:6940. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85694-5>.
 39. Elmokadem AH, Bayoumi D, Abo-Hedibah SA, et al. Diagnostic performance of chest CT in differentiating COVID-19 from other causes of ground-glass opacities. *Egypt J Radiol Nucl Med* 2021;**52**:12. <https://doi.org/10.1186/s43055-020-00398-6>.
 40. Ribeiro Carvalho CR, Lamas CA, Chate RC, et al. Long-term respiratory follow-up of ICU hospitalized COVID-19 patients: prospective cohort study. *PLoS One* 2023;**18**:e0280567. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280567>.
 41. 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**:63–71. <https://doi.org/10.1111/crj.13453>.
 42. Song F, Shi N, Shan F, et al. Emerging 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology* 2020;**295**:210–7. <https://doi.org/10.1148/radiol.20200274>.
 43. 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**:223–9. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2021.02.003>.
 44. 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* 2021;**11**:878. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11050878>.
 45. 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**. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.689568>.
 46. Crimi F, Cabrelle G, Zanon C, et al. High resolution computed tomography texture analysis identifies patients at risk of pulmonary fibrosis after COVID-19 pneumonia. *Quant Imaging Med Surg* 2022;**12**:2199–202. <https://doi.org/10.21037/qims-21-769>.
 47. Janssen MT, Thijssen MG, Krdzalic J, et al. Three-month follow-up after severe COVID-19 infection: are chest CT results associated with respiratory outcomes and respiratory recovery in COVID-19 patients? *BMC Pulm Med* 2023;**23**:74. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02370-2>.