

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

**Evoluție și consecințe ale pneumoniei
moderate și severe cu SARS-CoV-2 în funcție de comorbidități**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. BOGDAN MIRON ALEXANDRU

Student-doctorand:

SORA (căs. CRISTEA) ALEXANDRA-MARIA

Cuprins

Lista lucrărilor științifice publicate	3
Listă de abrevieri	4
Introducere	9
1. Coronavirusurile și virusul SARS-CoV-2	11
1.1 Generalități	11
1.2 Coronavirusurile umane	11
1.3 Structura virusului SARS-CoV-2	12
1.4 Patogeneza infecției	13
1.5 Simptomatologia	14
1.6 Diagnosticul infecției SARS-CoV-2	15
1.7 Măsuri de protecție împotriva infecției	16
2. Boala COVID-19	18
2.1 Cronologia bolii	18
2.2 Modificări paraclinice în boala COVID-19	19
2.3 Clasificarea formelor clinice	20
2.4 Impactul bolii asupra comorbidităților pacienților	20
2.5 Opțiuni terapeutice ale bolii	24
2.6 Complicațiile pe termen scurt și mediu-lung ale bolii	30
2.6.1 Complicațiile pe termen scurt	30
2.6.2 Complicații pe termen mediu-lung: long COVID	33
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale ale cercetării	35
3.1 Ipoteza de lucru	35
3.2 Obiectivele cercetării	36
4. Metodologia generală a cercetării	37
4.1 Criteriile de selecție ale cazurilor	37
4.2 Recoltarea datelor	37
4.3 Analiza statistică	38
4.4 Date generale despre eșantion	40
4.5 Date despre comorbidități	44
4.6 Date despre terapia administrată pe durata internării	46
4.7 Date despre simptomatologia de la debutul infecției	48
4.8 Date despre evoluția cazurilor	50
4.9 Date despre modificările biologice de la internare	51
4.10 Concluzii	54
4.11 Limitele studiului	55
5. Opțiuni terapeutice ale pacienților cu pneumonie SARS-CoV-2	57
5.1 Introducere (ipoteză de lucru și obiective)	57
5.2 Pacienți și metodă	57
5.3 Rezultate	58
5.4 Discuții	67
5.5 Concluzii	77
6. Complicații pe termen scurt și mediu-lung ale pacienților cu pneumonie SARS-CoV-2	80

6.1	Introducere (ipoteză de lucru și obiective)	80
6.2	Pacienți și metodă	80
6.3	Rezultate	81
6.3.1	Complicații pe termen scurt	81
6.3.2	Complicații pe termen mediu-lung	88
6.4	Discuții	89
6.4.1	Complicații pe termen scurt	89
6.4.2	Complicații pe termen mediu-lung	99
6.5	Concluzii	100
7.	Factori de prognostic negativ ai pacienților internați cu pneumonie SARS-CoV-2	102
7.1	Introducere (ipoteză de lucru și obiective)	102
7.2	Pacienți și metodă	102
7.3	Rezultate	103
7.3.1	Comorbiditățile preexistente și influența lor asupra riscului de deces	113
7.3.2	Comorbiditățile asociate cu vârsta - influența asupra riscului de deces	114
7.4	Discuții	117
7.5	Concluzii	122
8.	Concluzii și contribuții personale	125
8.1	Concluzii	125
8.2	Contribuții personale	126
	Bibliografie	128
	Index Tabele	157
	Index Figuri	161

Problema fundamentală

Această teză de doctorat a pornit din dorința de a studia o boală complet nouă cu care întreaga lume s-a confruntat și care nici la momentul la care această lucrare a fost publicată nu beneficiază de un tratament specific.

De la primul caz de pneumonie de cauză necunoscută care a apărut în provincia Wuhan din China pe data de 8 decembrie 2019 [1], până la declararea pandemiei de către Organizația Mondială a Sănătății pe data de 11 martie 2020 [2], întreaga lume și mai ales comunitatea medicală, a privit îngrozită cum un virus nou care a primit numele de SARS-CoV-2 [3] a făcut ravagii inițial în China, apoi în Europa și ulterior în toată lumea.

Boala COVID-19 determinată de acesta nu este înțeleasă pe deplin nici la acest moment, în ciuda eforturilor depuse. Dezvoltarea unui vaccin a devenit rapid principala preocupare pentru prevenția bolii, iar eforturile au dus la aprobarea primului vaccin ARN mesager în data de 23 august 2021 [4]. Pe lângă acestea, numeroase terapii au fost încercate pentru a trata boala și complicațiile acesteia, unele având rezultate bune, iar în cazul altora recomandarea a fost de eliminare din protocoalele de tratament.

OMS a declarat finalului pandemiei pe data de 5 mai 2023, cu mențiunea că există în continuare un risc legat de noile variante ale virusului [5].

Deși au fost luate măsuri de prevenție, au fost dezvoltate mai multe vaccinuri, a fost instituită carantină, iar întreaga comunitate medicală și-a concentrat forțele fizice și intelectuale pentru a lupta cu acest virus, în luna aprilie 2024, la nivel mondial sunt peste 704 de milioane de cazuri confirmate, cu peste 7 milioane de decese [6].

Ipoteza

Ipoteza acestei cercetări a fost de a stabili dacă evoluția pacienților cu pneumonie SARS-CoV-2 este influențată de patologia asociată, în special dacă este vorba de comorbidități cardiovasculare sau de diabetul zaharat tip 2 și dacă terapia administrată a avut o influență în cazul acesta. Totodată, s-a dorit observarea modificărilor sechelare imagisice sau funcționale respiratorii la pacienții vindecați de boala COVID-19.

Obiectivele studiului

Obiectivul principal al studiului este urmărirea evoluției pacienților internați cu formă moderată sau severă de boală, în funcție de datele demografice, manifestările clinice, terapia administrată, comorbiditățile asociate sau necesarul de admisie într-o secție de Anestezie și Terapie Intensivă.

Alt obiectiv a fost de a studia complicațiile dezvoltate de către acești pacienți pe termen scurt (pe durata spitalizării) și pe termen mediu-lung (printr-o reevaluare după externarea din spital).

Nu în cele din urmă, alt obiectiv a fost determinarea unor factori de risc pentru un prognostic nefavorabil în cazul pacienților cu pneumonie SARS-CoV-2.

Metodologia de cercetare

Studiul este unul de tip retrospectiv observațional, nerandomizat, ce a inclus cazurile internate în Institutul de Pneumoftiziologie “Marius Nasta” în perioada martie 2020-august 2021, utilizând programul spitalului H3 Concept - sistem medical Hipocrate, din care au fost extrase scrisorile medicale ale acestor pacienți. Perioada cuprinde cazurile internate în primele trei valuri ale pandemiei. Toate datele au fost introduse în programul Microsoft Excel varianta 2016, iar analiza statistică a fost realizată folosindu-se programul R, versiunea 4.0.2.

Din numărul total de 2837 cazuri au fost selectate cele care au îndeplinit criteriile de includere în studiu, eșantionul final a inclus 1844 de pacienți internați cu pneumonie SARS-CoV-2, a căror evoluție a fost notată ca și vindecat/decedat/transferat.

Pentru analiza factorilor de risc au fost excluse cazurile transferate la care nu a putut fi urmărită evoluția, analiza efectuându-se pe un eșantion ce a inclus 1813 pacienți.

Criteriile de includere în studiu sunt: vârsta peste 18 ani; semnarea consimțământului informat la momentul internării; infecție SARS-CoV-2 confirmată prin unul din următoarele teste: rt-PCR, test rapid antigen sau anticorpi anti SARS-CoV-2 de tip IgG sau IgM; leziuni decelate imagistic prin radiografie toracică sau tomografie computerizată, compatibile cu diagnosticul de pneumonie virală SARS-CoV-2 descrise în literatură; epicriză detaliată, care să conțină date despre simptomatologie și examen clinic (mai ales saturația la internare), comorbidități asociate, complicații apărute pe durata internării și evoluția pacientului; schemă

completă de tratament administrat pe durata internării (verificată în cadrul epicrizei și în sistemul informatic).

Criteriile de excludere sunt: cazurile suspecte, cu cel puțin un test PCR sau Ag rapid negativ și care nu au avut niciunul din aceste teste pozitive pe durata internării; absența analizei imagistice de tip radiografie toracică sau tomografie computerizată toracică ori analiză prezentă și în limite normale, pe care nu sunt descrise leziuni sugestive a fi compatibile cu diagnosticul de pneumonie; lipsa consimțământului informat.

Limitele studiului sunt următoarele: (1) nu s-au putut obține date despre tipul tulpinii virale infectante; (2) au putut fi analizați numai parametri obținuți din probele de sânge de la internare, nu s-a putut urmări o evoluție ulterioară a acestora; (3) nu a putut fi analizată durata internării, deoarece în perioada ce a inclus cazurile era obligatorie internarea minim 14 zile a fiecărui pacient confirmat; (4) în perioada desfășurării studiului au fost incluse doar primele 3 valuri ale pandemiei; (5) nu au fost disponibile date despre tratamentul anterior administrat la domiciliu de către pacienți pentru infecția SARS-CoV-2, durata sau tipul de medicament utilizat; (6) examenul computer tomograf toracic s-a efectuat în cele mai multe cazuri doar la internare; ar fi fost utilă și o reevaluare, însă acest lucru nu a fost posibil în multe cazuri; (7) procentul de afectare la examenul computer tomograf toracic nu a fost disponibil la toate cazurile; (8) nu s-a putut diferenția între tipul 1 sau 2 de diabet zaharat, deoarece a fost un singur caz de diabet zaharat tip 1; (9) nu s-a putut evalua hemoglobina glicozilată la internare pentru a se vedea controlul glicemiei în ultimele 3 luni și a se stabili dacă este vorba de un diabet zaharat nou diagnosticat, dezechilibrat sau dacă hiperglicemia este consecința acută a infecției virale; (10) nu a fost disponibil indicele de masă corporală pentru a se vedea dacă există o corelație între obezitate și eventual gradul acesteia și infecția cu virusul SARS-CoV-2; (11) pentru a se stabili impactul "long COVID" erau necesare evaluări la intervale de timp stabilite de la externare, de exemplu 3, 6 și 12 luni, cel puțin două evaluări pentru a se putea obține date cu semnificație statistică; (12) pentru reevaluare era util testul de mers 6 minute și scala mMRC a dispneei; (13) nu se cunoaște statusul de fumător/nefumător al pacienților.

Structura capitolelor

Teza este structurată în 8 capitole, partea generală cuprinde Capitolele 1 și 2, partea specială cuprinde Capitolele 5, 6, 7 și Capitolul 8 cu concluziile și contribuțiile personale, precum și noi direcții de cercetare.

Capitolul 1 prezintă date generale despre virusul SARS-CoV-2. Acesta face parte din familia coronavirusurilor și este un virus anvelopat, cu polaritate ARN pozitivă [7] și al cărui rezervor viral este liliacul [8]. Acesta are în structură patru proteine, M, S, N și E, fiecare dintre ele având diferite roluri structurale și funcționale. Proteina S constituie spiculi care dau aspectul de coroană al virusului și este calea de pătrundere a acestuia în celula gazdă, prin legarea subunității S1 de către receptorii ACE 2 de pe suprafața celulei [9,10]. Abundența acestor receptori la nivelul organismului face ca virusul să afecteze orice organ, având însă un tropism crescut pentru sistemul respirator [11,12]. Procesele patologice care au loc după infectare sunt hiperinflamația, endotelita și statusul procoagulant [13]. Simptomatologia poate lipsi la aproximativ o treime din cazurile infectate [14], dar atunci când este prezentă, aceasta constă în: febră, frisoane, perturbări ale gustului sau mirosului, tuse persistentă, inapetență și mialgii [15]. Dispneea poate fi prezentă, dar nepercepută de pacient, caz în care este consecința unei hipoxemii care poartă numele de "hipoxemie silențioasă" sau "happy hypoxaemia" [16]. Diagnosticul infecției se face în principal printr-o metodă cantitativă rt-PCR (reverse transcription quantitative polymerase chain reaction) [13]. Analizele de sânge prezintă câteva modificări caracteristice infecției, iar examenul CT toracic cu rezoluție înaltă este o metodă sensibilă de diagnostic, ce poate depista leziuni încă din stadiile incipiente [17].

În Capitolul 2 sunt prezentate date despre boala COVID-19. Aceasta cuprinde patru forme clinice, definite în funcție de simptomatologie și de modificările clinice sau paraclinice și care ghidează terapia administrată [18]. Din punctul de vedere al comorbidităților, cele mai frecvente sunt diabetul zaharat tip 2 și hipertensiunea arterială, aceștia fiind și principalii factori de prognostic negativ legați de patologia asociată [19]. Tropismul crescut al virusului face ca orice organ să fie afectat, astfel încât comorbiditățile pacienților pot suferi decompensări. În același timp, anumite medicamente utilizate în tratamentul cronic de fond pot să agraveze evoluția pacienților, un exemplu în acest sens fiind metforminul utilizat de primă linie în cazul diabetului zaharat tip 2 și care poate determina acidoză lactică în prezența hipoxiei, necesitând înlocuirea cu insulină [20].

Terapia administrată pacienților cu boală COVID-19 este în continuare în cercetare, ghidurile de tratament fiind actualizate în timp real, unele terapii fiind excluse din recomandări. Există mai multe studii în curs, unul dintre cele mai mari fiind studiul RECOVERY.

Un alt aspect legat de boală implică complicațiile care apar, atât în timpul internării, cât și la distanță de aceasta, modificările sechelare fiind grupate sub denumirea de "long COVID" și putând implica orice organ.

Capitolele 3 și 4 includ obiectivele cercetării, metodologia, criteriile de includere și excludere în/din studiu, limitele studiului, precum și date de statistică descriptivă despre întregul eșantion.

Capitolul 5 cuprinde studiul terapiei administrate în cazul întregului eșantion incluzând 1844 pacienți, medicație administrată în funcție de recomandările specifice emise prin Ordine date de Ministerul Sănătății. S-a observat că în cazul anumitor terapii (corticosteroizii, antibioticele, Remdesivirul și Tocilizumabul) mortalitatea a fost mai mare, dar cel mai probabil acest lucru are legătură cu severitatea formei de boală, acestea fiind recomandate în cazul formelor severe și critice. În același timp, pentru a putea emite concluzii pertinente cu semnificație statistică, ar fi necesar un studiu placebo controlat. În ceea ce privește preferința pentru un anumit tratament în cazul pacienților cu diabet zaharat sau afecțiuni cardiovasculare nu a fost identificată semnificație statistică pentru nici un medicament.

Medicația anticoagulantă a fost administrată în procent de peste 90% în fiecare lună, însă au fost identificate 95 de cazuri cu evenimente trombotice, dintre care 94 beneficiau de anticoagulante. Administrarea antibioticelor este peste 50% în fiecare lună, însă studiile au arătat că suprainfecția bacteriană apare în procent de 3-10% în cazul pacienților internați, și deși peste 50% au primit antibiotice, numai 5% aveau indicație [21]. Corticoterapia a avut o administrare redusă în primele luni, ulterior depășind 90%, recomandarea fiind în cazul celor cu insuficiență respiratorie [22]. Dintre medicația cu specific antiviral, hidroxclorochina și combinația lopinavir/ritonavir au fost administrate numai pe baza recomandărilor, fiind întrerupte când acestea s-au modificat. Tocilizumabul a avut o administrare lunară redusă, cel mai probabil pe baza disponibilității reduse și a recomandărilor specifice pentru formele critice. Principalele antivirale utilizate au fost Remdesivirul și Favipiravirul.

Capitolul 6 include două studii: identificarea complicațiilor pe termen scurt, care apar pe durata internării și pentru analiza cărora s-a inclus întregul eșantion și al doilea studiu care este

despre complicații pe termen mediu-lung și care a cuprins un eșantion de 402 cazuri, care au avut menționat procentul lezional la examenul CT toracic și dintre care 100 au revenit la o evaluare.

Dintre complicațiile pe termen scurt, cele mai frecvente sunt cele respiratorii și cele metabolice. Dintre complicațiile respiratorii, aproximativ 98% este insuficiența respiratorie și aproximativ 2% sunt reprezentate de pneumomediastin și pneumotorax. Acestea din urmă au o incidență scăzută de sub 1% [23], ce poate crește până la 15% în cazul celor intubați și ventilați mecanic, secundar barotraumei asociate [24]. Aceasta este însă o teorie controversată, unele studii identificând pneumomediastinul ca și complicație a ARDS asociat formelor severe de boală [25].

Complicațiile metabolice identificate sunt consecința leziunii la nivelul pancreasului, ficatului sau rinichiului. Hiperglicemia a fost identificată la 805 cazuri, dintre care numai 315 erau cunoscuți cu diabet zaharat anterior internării. Injuria renală a fost identificată prin calculul RFG și a fost identificată la 787 cazuri, dintre care 62 aveau patologie renală anterioară. Leziunea hepatică a fost considerată la valori mai mari ale transaminazelor hepatice, respectiv la dublarea valorii normale și a fost identificată la 235 de cazuri, dintre care 18 aveau patologie anterioară hepatică.

Complicațiile cardiovasculare identificate sunt evenimentele trombotice la 4,82% din numărul de cazuri, cu sediul principal la nivelul vaselor pulmonare și aritmiile, cea mai frecventă fiind fibrilația atrială. Enterocolitele au fost identificate la un procent sub 2% ca și complicațiile infecțioase, în cazul acestora din urmă fiind probabil subevaluat procentul prin lipsa testelor bacteriologice. Principala infecție este enterocolita cu *Cl. diff* și cele cu sediul la nivel pulmonar. Tot în procent de sub 2% au fost identificate și complicațiile hemoragice, cu sediul cel mai frecvent la nivelul tractului digestiv, iar complicațiile neurologice au fost identificate la aproximativ 1.5%.

Complicațiile pe termen mediu-lung au fost analizate la un număr de 100 de cazuri din eșantionul de 402, cei care au venit la evaluare după externarea din spital. Nu s-a putut efectua o analiză statistică, fiind necesare minim două evaluări la intervale stabilite de timp, însă au fost făcute câteva observații: (1) din cei 81 care au avut insuficiență respiratorie pe durata internării, 22 au fost externați cu oxigenoterapie de lungă durată la domiciliu, iar la reevaluare 7 aveau SpO₂ mai mică de 90%; (2) 47 au afirmat dispnee la reevaluare, din cei 70 care au menționat

acest simptom la debutul bolii; (3) din 42 de reexaminări CT, 36 prezintă modificări prezente, majoritatea fiind cu leziuni în regresie; (4) principala modificare la probele respiratorii este DVR, VEMS este scăzut la 25 de cazuri din 87 evaluare, iar DLCO este scăzut la 44 de cazuri din 62 evaluate; (5) 14 cazuri aveau patologie pulmonară anterioară cunoscută; (6) 10 cazuri au fost admise la ATI pe durata internării și au avut următoarele caracteristici la reevaluare: 6 CT normal, 9 cu SpO₂ peste 94% aa și repaus, 5 fara dispnee, 3 au efectuat DLCO- scazut moderat (dintre care 2 nu au afirmat dispnee la reevaluare), 3 erau cunoscuți cu boli cronice pulmonare.

Capitolul 7 cuprinde un studiu efectuat pe un eșantion de 1813, a căror evoluție a fost spre vindecare sau deces. Scopul a fost identificarea factorilor de risc prin calculul OR (odds ratio). Au fost analizate datele demografice, simptomatologia de la debutul bolii, comorbiditățile, investigațiile paraclinice (parametrii din analizele de sânge), saturația oxigenului la internare și necesarul de administrare într-o secție ATI. Am identificat că sexul masculin și vârsta înaintată sunt factori de risc principali; o metaanaliză a identificat susține acestea, cu OR=1.32 pentru sexul masculin și OR=1.05 pentru fiecare an în plus de vârstă [26]. Dispneea este principalul factor de risc dintre simptomele de la debut, cu OR=2.72 în studiul nostru și o OR dublă în cazul unei metaanalize ce a inclus 2091 pacienți [27]. Dintre comorbidități, am identificat ca fiind factori de risc patologia cardiovasculară, diabetul zaharat, boala cronică renală și patologia neurologică anterioară, iar în cazul bolilor pulmonare și a celor oncologice nu am identificat semnificație statistică.

Dintre analizele de laborator, am identificat valoarea crescută peste 554 ng/mL a D-dimerilor ca fiind factor de risc, cu o mortalitate de 20%. O metaanaliză ce a inclus 40 614 pacienți a arătat că sunt factori independenți de mortalitate [28]. Alți parametrii identificați ca determinând un prognostic negativ sunt: neutrofilia, leucocitoza, limfopenia, trombocitopenia, raportul neutrofil/limfocit. Saturația scăzută la internare este asociată cu o mortalitate de 24% pentru valori <88%, iar pentru admisia în secția ATI am identificat mortalitatea la aproximativ 60%.

A fost analizat și riscul în cazul asocierii vârstei cu diabetul zaharat sau cu patologia cardiovasculară și s-a identificat că influența acestor boli asupra mortalității este mult diminuată în cazul pacienților cu vârstă sub 51 de ani și a celor peste 70 de ani.

Concluzii

1. Terapia administrată s-a bazat pe recomandările emise prin niște Ordine ale MS, actualizate în funcție de rezultatele în timp real ale cercetărilor, însă în cazul anumitor medicamente (cum ar fi anticoagulantele) decizia a fost luată de medicul curant la momentul respectiv, în funcție de caz.

2. Unele medicamente au fost asociate un risc de mortalitate mai mare, însă cel mai probabil acest lucru se datorează faptului că au fost indicate mai degrabă în cazul formelor severe și critice de boală.

3. Cele mai frecvente complicații identificate sunt cele respiratorii și cele metabolice, iar dintre cele respiratorii cea mai frecventă este insuficiența respiratorie.

4. Pneumotoraxul și pneumomediastinul au o incidență scăzută și este posibil să nu fie asociate cu ventilația mecanică.

5. Cea mai frecventă infecție nosocomială este enterocolita cu *Clostridium difficile*, dar este foarte posibil să existe o subevaluare a infecțiilor nosocomiale, prin lipsa confirmării bacteriologice.

6. Leziunea acută a organelor datorată infecției virale poate fi evidențiată prin modificările biochimice de tipul hiperglicemiei, creșterii transaminazelor hepatice și scăderii ratei de filtrare glomerulară, în condițiile în care acestea au apărut la pacienți fără patologie cunoscută anterior.

7. Dintre complicațiile cardiovasculare, cele mai frecvente au fost evenimentele trombotice, în special la nivelul vaselor pulmonare, iar aritmia cea mai frecventă este fibrilația atrială.

8. Principalii factori de risc cu mortalitatea cea mai mare sunt reprezentați de insuficiența respiratorie și admisia în secția ATI.

9. Din punct de vedere paraclinic, factori de risc sunt: leucocitoza, limfopenia, neutrofilia, trombocitopenia, dar în special valorile mari ale D-dimerilor și a RNL.

10. Din punctul de vedere al simptomatologiei, dispneea este singurul factor de risc identificat.

11. Comorbiditățile cu cel mai puternic impact asupra mortalității sunt cele cardiovasculare și diabetul zaharat tip 2, prezența afecțiunilor preexistente pulmonare și oncologice nereprezentând factori de prognostic negativ.

Contribuțiile personale

1. Am realizat o imagine de ansamblu în ceea ce privește managementul terapeutic al pacienților internați într-un centru COVID de primă linie, începând cu debutul pandemiei și cuprinzând primele trei valuri, perioadă în care ghidurile terapeutice și cercetările erau în faza incipientă.

2. Am identificat complicații pe termen scurt ce au făcut dificil managementul pacienților internați.

3. Am identificat riscul pe care îl adaugă existența unor comorbidități, dar și faptul că anumite boli cum ar fi afecțiunile cronice pulmonare și cele oncologice nu sunt factori de risc pentru un prognostic negativ.

4. Am prezentat pe scurt un caz internat la care complicațiile embolice au progresat în pofida tratamentului anticoagulant, iar modificările date de existența pneumomediastinului s-au ameliorat, deși pacientul era intubat și ventilat mecanic. Acest aspect este controversat în literatură, ventilația mecanică fiind asociată cu riscul de dezvoltare a pneumomediastinului.

5. Am identificat factori de prognostic negativ care sunt ușor de obținut din datele demografice, parametrii clinici sau probele de sânge obținute încă de la internarea pacienților.

6. Am analizat riscul pentru diferite simptome și am identificat o populație care prezintă un risc maxim de prognostic nefavorabil, fiind cazul celor care au de la debut dispnee, dar fără tuse, fără febră și fără anosmie.

Cercetări viitoare...

Studiul actual lasă loc multor cercetări ulterioare, rămânând multe întrebări fără răspuns legate de infecția cu virusul SARS-CoV-2 sau despre pandemie:

- impactul infecției din punctul de vedere al simptomatologiei și modificărilor imagistice în funcție de statutul de fumător sau nefumător al individului;
- diferențele între tulpinile infectante, respectiv între cazurile cuprinse în fiecare val;
- impactului virusului în ceea ce privește diabetul zaharat tip 2, ori ca este vorba de patologie preexistentă, ori o consecință a bolii COVID;
- încadrarea termenului de long COVID ca patologie de sine stătătoare și opțiuni terapeutice posibile pentru aceasta- mai pot fi reversibile modificările reziduale pulmonare?
- eficiența vaccinării împotriva SARS-CoV-2 în România;

- există modificări paraclinice ale probelor de sânge în dinamică, ce pot sugera evoluția nefavorabilă a unui caz?;
- există factori de protecție individuali care determină evoluția infecției spre o formă ușoară sau moderată de boală și vindecarea pneumoniei fără sechele?;
- identificarea unui tratament eficient și specific împotriva virusului SARS-CoV-2.

Bibliografie

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323(13):1239-1242, 2020
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report – 51. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/2...> , 2020
3. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*, 5(4):536-544, 2020
4. Padda IS, Parmar M. COVID (SARS-COV-2) Vaccine. [Updated 2023 Feb 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: ous (COVID-19) Dashboard, Global Situation, accessed on June 28Th 2023, <https://covid19.who.int/>, 2023
5. Statement of the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic, [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic), 2005
6. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, Global Situation, accessed on June 28Th 2023, <https://covid19.who.int/>, 2023
7. Drosten C, Preiser W, Günther S, Schmitz H, Doerr HW. Severe acute respiratory syndrome: identification of the etiological agent. *Trends Mol Med*, (8):325-7, 2003
8. Lau SKP, Luk HKH, Wong ACP, Li KSM, Zhu L, He Z, Fung J, Chan TTY, Fung KSC, Woo PCY. Possible Bat Origin of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerg Infect Dis*, 26(7):1542-1547, 2020

9. Chilamakuri R, Agarwal S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells*, 10(2):206, 2021
10. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 426(6965):450-4, 2003
11. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, Li T, Chen Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*, 12(1):8, 2020
12. Al-Tawfiq JA, Zumla A, Memish ZA. Travel implications of emerging coronaviruses: SARS and MERS-CoV. *Travel Med Infect Dis*, 12(5):422-8, 2014
13. Marik PE, Iglesias J, Varon J, Kory P. A scoping review of the pathophysiology of COVID-19. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 35:20587384211048026, 2021
14. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review. *Ann Intern Med*, 174(5):655-662, 2021
15. Elliott J, Whitaker M, Bodinier B, Eales O, Riley S, Ward H, Cooke G, Darzi A, Chadeau-Hyam M, Elliott P. Predictive symptoms for COVID-19 in the community: REACT-1 study of over 1 million people. *PLoS Med*, 18(9):e1003777, 2021
16. Hentsch L, Cocetta S, Allali G, Santana I, Eason R, Adam E, Janssens JP. Breathlessness and COVID-19: A Call for Research. *Respiration*, 100(10):1016-1026, 2021
17. Shatri J, Tafilaj L, Turkaj A, Dedushi K, Shatri M, Bexheti S, Mucaj SK. The Role of Chest Computed Tomography in Asymptomatic Patients of Positive Coronavirus Disease 2019: A Case and Literature Review. *J Clin Imaging Sci*, 10:35, 2020
18. IDSA guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. Infectious Diseases Society of America. Updated June 29, 2022. Accessed July 21, 2022. www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/#toc-23, 2022
19. Al-Hussain OH. Complications and Comorbidities in COVID-19 Patients: A Comparative study. *Cureus*, 14(8):e28614, 2022
20. Liang Z, Yang M, Xu C, Zeng R, Dong L. Effects and safety of metformin in patients with concurrent diabetes mellitus and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Connect*, 11(9):e220289, 2022

21. Vaughn VM, Gandhi TN, Petty LA, Patel PK, Prescott HC, Malani AN, Ratz D, McLaughlin E, Chopra V, Flanders SA. Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Coinfection in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multi-hospital Cohort Study. *Clin Infect Dis*, 72(10):e533-e541, 2021
22. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 384(8):693-704, 2021
23. Melhorn J, Achaiah A, Conway FM, Thompson EMF, Skyllberg EW, Durrant J, Hasan NA, Madani Y, Naran P, Vijayakumar B, Tate MJ, Trevelyan GE, Zaki I, Doig CA, Lynch G, Warwick G, Aujayeb A, Jackson KA, Iftikhar H, Noble JH, Ng AYKC, Nugent M, Evans PJ, Hastings RA, Bellenberg HR, Lawrence H, Saville RL, Johl NT, Grey AN, Ellis HC, Chen C, Jones TL, Maddekar N, Khan SL, Muhammad AI, Ghani H, Myint YMM, Rafique C, Pippard BJ, Irving BRH, Ali F, Asimba VH, Azam A, Barton EC, Bhatnagar M, Blackburn MP, Millington KJ, Budhram NJ, Bunclark KL, Sapkal TP, Dixon G, Harries AJE, Ijaz M, Karunanithi V, Naik S, Khan MA, Savlani K, Kumar V, Gallego BL, Mahdi NA, Morgan C, Patel N, Rowlands EW, Steward MS, Thorley RS, Wollerton RL, Ullah S, Smith DM, Lason W, Rostron AJ, Rahman NM, Hallifax RJ. Pneumomediastinum in COVID-19: a phenotype of severe COVID-19 pneumonitis? The results of the United Kingdom (POETIC) survey. *Eur Respir J*, 60(3):2102522, 2022
24. McGuinness G, Zhan C, Rosenberg N, Azour L, Wickstrom M, Mason DM, Thomas KM, Moore WH. Increased Incidence of Barotrauma in Patients with COVID-19 on Invasive Mechanical Ventilation. *Radiology*, 297(2):E252-E262, 2020
25. Chu CM, Leung YY, Hui JY, Hung IF, Chan VL, Leung WS, Law KI, Chan CS, Chan KS, Yuen KY. Spontaneous pneumomediastinum in patients with severe acute respiratory syndrome. *Eur Respir J*, 23(6):802-4, 2004
26. Li Y, Ashcroft T, Chung A, Dighero I, Dozier M, Horne M, McSwiggan E, Shamsuddin A, Nair H. Risk factors for poor outcomes in hospitalised COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*, 11:10001, 2021

27. Shi L, Wang Y, Wang Y, Duan G, Yang H. Dyspnea rather than fever is a risk factor for predicting mortality in patients with COVID-19. *J Infect*, 81(4):647-679, 2020
28. Li Y, Deng Y, Ye L, Sun H, Du S, Huang H, Zeng F, Chen X, Deng G. Clinical Significance of Plasma D-Dimer in COVID-19 Mortality. *Front Med (Lausanne)*, 8:638097, 2021

Lista lucrărilor științifice publicate

1. Complications during hospitalization in patients with SARS-CoV-2 pneumonia in a Romanian pulmonary center

Alexandra Maria Cristea, Dragoș Cosmin Zaharia, Ștefan Leu, Miron Alexandru Bogdan

Publicat în revista online Cureus, Volumul 15, Numărul 1, 17 ianuarie 2023, BDI Pubmed

Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36819389/>

2. Pathological presence of free air in the thorax: pneumothorax and pneumomediastinum as a complication of COVID-19

Alexandra Maria Cristea, Dragoș Cosmin Zaharia, Ștefan Dumitrache-Rujinski, Alexandra Țintea, Miron Alexandru Bogdan

Publicat în revista online Cureus, Volumul 15, Numărul 6, 26 iunie 2023, BDI Pubmed

Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37503506/>

3. Predictors of negative outcomes in hospitalized patients with SARS-CoV-2 pneumonia: A retrospective study

Alexandra-Maria Cristea, Dragoș-Cosmin Zaharia, Daniela Jipa-Dună, Ștefan Dumitrache-Rujinski, Oana Andreea Parlițeanu, Alexandru Miron Bogdan, Claudia Lucia Toma

Publicat în revista online Experimental and Therapeutic Medicine, Volumul 26, Numărul 3, 31 iulie 2023, ISI, FI=2.7

Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37614431/>

4. Options of treatment in SARS-CoV-2 infections

Alexandra Maria Cristea, Dragoș Cosmin Zaharia, Miron Alexandru Bogdan

Publicat în revista online, Pneumologia, Volumul 70, Numărul 2, 27 septembrie 2022, pg 60-67, BDI

Link: <https://intapi.sciendo.com/pdf/10.2478/pneum-2022-0013>