

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS



TESE DE DOUTORADO

**ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE
TÓRAX NA AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM SUSPEITA DE
PNEUMONIA VIRAL COVID-19**

RAFAEL DOMINGOS GRANDO

PORTO ALEGRE
2024

Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina,
Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas.

Título da tese: Acurácia diagnóstica da tomografia computadorizada de tórax na
avaliação de pacientes com suspeita de pneumonia viral COVID-19.

Aluno: Rafael Domingos Grando

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a
obtenção do título de Doutor em Ciências Pneumológicas.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Basso Gazzana

Porto Alegre, 2024

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Grando, Rafael Domingos

Acurácia diagnóstica da tomografia computadorizada de tórax na avaliação de pacientes com suspeita de pneumonia viral COVID-19. / Rafael Domingos Grando. -- 2024.

94 f.

Orientador: Marcelo Basso Gazzana.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, , Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. COVID-19. 2. SARS-CoV-2. 3. Pneumonia viral. 4. Tomografia Computadorizada. I. Gazzana, Marcelo Basso, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os familiares e amigos que me apoiaram ao longo dos anos dedicados ao Doutorado, por compreenderem todo o tempo abdicado das demais atividades para a realização deste trabalho.

Agradecimento especial aos integrantes da equipe de Radiologia Torácica do Hospital Moinhos de Vento, colegas e amigos com dedicação exemplar, que não mediram esforços para a realização deste trabalho, tanto na interpretação dos exames radiológicos durante a pandemia, quanto no estudo, aprendizado conjunto e na coleta de dados que tornaram este trabalho possível.

Agradeço ao meu orientador, Dr. Marcelo Basso Gazzana, sempre muito competente, presente e disponível, desde a elaboração da tese e ao longo de todo o trabalho, e ao Dr. Alexandre Prehn Zavascki, de fundamental participação na análise e discussão dos resultados e na confecção do artigo. Profissionais muito dedicados e competentes, que apesar de suas outras atividades (especialmente durante a pandemia), foram muito disponíveis e de extrema importância na realização deste trabalho.

Por fim, agradeço as orientações das consultoras do Núcleo de Apoio e Pesquisa (NAP) do Hospital Moinhos de Vento, Aline da Cunha e Cássia Pagano, e ao estatístico Charles Ferreira, que participou de todas as análises estatísticas do trabalho, sempre com grande profissionalismo e competência.

Esta tese foi fruto do aprendizado, da dedicação e de muito trabalho de pessoas empenhadas e críticas, que trabalharam em conjunto com o objetivo de prestar assistência de qualidade e produzir conhecimento durante a pandemia

Esta tese de Doutorado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sendo apresentada na forma de uma breve introdução sobre o assunto, seguida de manuscrito (artigo original) sobre o tema da tese.

Original Article: Clinical Usefulness of Tomographic Standards for COVID-19 Pneumonia Diagnosis: Experience from a Brazilian Reference Center

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas.....	8
Lista de tabelas, quadros e figuras	10
Resumo	12
Abstract.....	14
Introdução e referencial teórico	16
1. Introdução.....	16
2. Etiologia	17
3. Transmissão	20
4. Epidemiologia	21
5. Fisiopatologia.....	23
6. Quadro clínico.....	25
7. Confirmação diagnóstica	29
8. Exames de imagem	30
9. Prognóstico.....	34
10. Complicações	35
11. Tratamento	37
12. Prevenção.....	39
Justificativa	41
Objetivos.....	43
Referências da introdução e do referencial teórico.....	44
Artigo - Clinical Usefulness of Tomographic Standards for COVID-19 Pneumonia Diagnosis: Experience from a Brazilian Reference Center.....	53

Conclusões.....	87
Considerações finais	88
Anexos.....	90
Anexo 1 – Parecer Consubstanciado do CEP com Aprovação.....	90
Anexo 2 – Formato final publicado do artigo.....	94

LISTA DE ABREVIATURAS

Introdução e Referencial Teórico

ACE2 – Angiotensin converting enzyme 2

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

COVID-19 – Coronavirus Disease 2019

CoVs – Coronavirus

DIC – Disseminated intravascular coagulation

FDA – Food and Drug Administration

GGO – Ground-glass opacity (opacidade em vidro-fosco)

LBA – Lavado broncoalveolar

MERS-CoV – Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus

NIH – National Institutes of Health

OMS – Organização Mundial da Saúde

RNA – ribonucleic acid (ácido ribonucleico)

RSNA – Radiological Society of North America

RT-PCR – Reverse transcription polymerase chain reaction

SARS-CoV – Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus

SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SDRA – Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

SpO₂ – Saturação periférica de oxigênio

SRAA – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

TC – Tomografia Computadorizada

VOCs – variants of concern (variantes de preocupação)

Artigo

CI – Confidence Interval

COVID-19 – Coronavirus Disease 2019

CT – Computed Tomography

DICOM – Digital Imaging and Communications in Medicine

GGO – Ground-glass opacity

IQR – Interquartile range

NPV – Negative predictive value

PACS – Picture Archiving and Communication System

PPV – Positive predictive value

RNA – ribonucleic acid

RSNA – Radiological Society of North America

RT-PCR – Reverse transcription polymerase chain reaction

SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

LISTA DE TABELAS, QUADROS E FIGURAS

TABELAS E QUADROS

Introdução e Referencial Teórico

Quadro 1. Principais sintomas associados à COVID-19.

Tabela 1. Classificação por imagem e características na TC da pneumonia COVID-19.

Artigo

Table 1. Baseline characteristics, presentations signs and symptoms, and laboratory results.

Table 2. Association between typical findings and COVID-19 pneumonia diagnosis.

FIGURAS

Introdução e Referencial Teórico

Figura 1. Estrutura do SARS-CoV-2.

Figura 2. Ciclo de transmissão do SARS-CoV-2.

Figura 3. Estrutura e função da proteína spike do SARS-CoV-2.

Figura 4. Achados típicos de imagem de TC para COVID-19.

Artigo

Fig. 1 – Flow diagram of study participants. Abbreviations: RT-PCR, Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction; SARS-CoV-2, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; COVID-19, coronavirus disease 2019; CT, computed tomography.

Fig. 2 – Positive and negative predictive values of a positive chest computed tomography (CT) according to distinct prevalences of COVID-19.

Fig. 3 – Nonenhanced high-resolution chest CT of different patients with confirmed COVID-19 pneumonia and typical findings.

Fig. 4 – Nonenhanced high-resolution chest CT of different patients with atypical findings.

Fig. 5 – Nonenhanced high-resolution chest CT of different patients with indeterminate findings.

Fig. 6 – Nonenhanced high-resolution chest CT of a 79-year-old man presented with 7-day history of dyspnea, adynamia and COVID-19 exposure (wife and job colleague diagnosed with SARS-CoV-2 pneumonia).

RESUMO

Histórico: A COVID-19 é uma doença nova e sua complicação mais comum é a pneumonia. A Sociedade Norte-Americana de Radiologia (RSNA) propôs um consenso de especialistas para a classificação por imagem da pneumonia por COVID-19.

Objetivos: Avaliar sensibilidade, especificidade, acurácia e reprodutibilidade dos padrões tomográficos no início da pandemia da COVID-19 no Brasil.

Materiais e Métodos: Estudo transversal realizado entre 1º de março e 14 de abril de 2020. Os pacientes com suspeita de pneumonia viral COVID-19 submetidos a RT-PCR e TC de tórax foram incluídos. Dois radiologistas torácicos cegados para os resultados de RT-PCR e para dados clínicos e laboratoriais classificaram as tomografias de cada paciente de acordo com o consenso de especialistas da RSNA. Um terceiro radiologista torácico também avaliou os exames quando houve discordância, e foi obtido um consenso entre os três radiologistas. Nós consideramos a aparência típica como uma TC positiva. Foram calculadas a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos. O coeficiente de Cohen's Kappa foi utilizado para avaliar a concordância intra e interobservador.

Resultados: Foram incluídos 159 pacientes (idade média, 57,9±18,0 anos; 88 [55,3%] homens): 86 (54,1%) pacientes com COVID-19 e 73 (45,9%) pacientes sem COVID-19. Oitenta (50,3%) pacientes tiveram TC positiva para pneumonia por COVID-19. A sensibilidade e a especificidade da aparência típica foram de

88,3% (IC 95%, 79,9-93,5) e 94,5% (IC 95%, 86,7-97,8), respectivamente. A concordância intra e interobservador foi avaliada (kappa de Cohen = 0,924, P = 0,06; kappa de Cohen = 0,772, P = 0,05, respectivamente).

Conclusão: Em pacientes com suspeita de pneumonia COVID-19, a classificação categórica dos achados da TC de tórax é reprodutível e demonstra alta concordância com o diagnóstico clínico e por RT-PCR. Em cenários de escassez de RT-PCR ou em casos duvidosos, pode ser útil para os médicos assistentes na avaliação de pacientes com suspeita de pneumonia por COVID-19 atendidos na unidade de emergência.

Palavras-chave: coronavírus, pneumonia viral; tomografia computadorizada (TC); diagnóstico.

ABSTRACT

Background: COVID-19 is a new disease, and pneumonia is the most common complication. The Radiological Society of North America (RSNA) proposed an expert consensus for imaging classification for COVID-19 pneumonia.

Objective: To evaluate the sensitivity, specificity, accuracy, and reproducibility of chest CT standards at the beginning of the Brazilian COVID-19 outbreak.

Materials and Methods: Cross-sectional study performed from March 1st to April 14th, 2020. Patients with suspected COVID-19 pneumonia submitted to RT-PCR test and chest computed tomography (CT) were included. Two thoracic radiologists blinded for RT-PCR and clinical and laboratory results classified every patient scan according to the Radiological Society of North America (RSNA) expert consensus. A third thoracic radiologist also evaluated when there was discordance, and consensus was reached among the three radiologists. A typical appearance was considered a positive chest CT for COVID-19 pneumonia. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values were calculated. Cohen's kappa coefficient was used to evaluate intra and inter-rater agreements.

Results: A total of 159 patients were included (mean age, 57.9±18.0 years; 88 [55.3%] males): 86 (54.1%) COVID-19 and 73 (45.9%) non-COVID-19 patients. Eighty (50.3%) patients had a positive CT for COVID-19 pneumonia. Sensitivity and specificity of typical appearance were 88.3% (95%CI, 79.9-93.5) and 94.5% (95%CI, 86.7-97.8), respectively. Intra and inter-rater agreement were assessed

(Cohen's kappa=0.924, P=.06; Cohen's kappa=0.772, P=.05, respectively).

Conclusion: The chest CT categorical classification of COVID-19 findings is reproducible and demonstrates a high level of agreement with clinical and RT-PCR diagnoses of COVID-19. In RT-PCR scarcity scenarios or in equivocal cases, it may be useful for attending physicians in evaluating suspected COVID-19 pneumonia patients attended at the emergency unit.

Keywords: Coronavirus disease 2019; viral pneumonia; CT; diagnosis

INTRODUÇÃO E REFERENCIAL TEÓRICO

O surgimento do SARS-CoV-2, o vírus causador da COVID-19, em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, China, desencadeou uma das maiores crises de saúde pública do século XXI. A pandemia de COVID-19 rapidamente se espalhou por todo o mundo, afetando milhões de indivíduos, sobrecarregando sistemas de saúde, impactando a economia global e alterando significativamente o cotidiano das populações. Diante deste cenário, a comunidade científica mobilizou-se em uma escala sem precedentes para entender o vírus, suas vias de transmissão, os mecanismos de doença, seu diagnóstico, bem como para desenvolver estratégias eficazes de tratamento e prevenção, incluindo vacinas.

Esta tese de doutorado visa contribuir para o conhecimento sobre a COVID-19, focando no papel da tomografia computadorizada (TC) como ferramenta na avaliação dos pacientes com pneumonia viral causada pelo SARS-CoV-2.

Introdução

A doença do coronavírus 2019 (COVID-19) é uma doença viral altamente contagiosa causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2). A COVID-19 teve um efeito catastrófico no mundo, resultando em milhões de mortes. Após os primeiros casos desta doença viral predominantemente respiratória terem sido relatados em Wuhan, província de Hubei, China, no final de dezembro de 2019, o SARS-CoV-2 rapidamente se

disseminou pelo mundo. Isso obrigou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declará-la uma pandemia global em março de 2020 (1).

Embora o progresso substancial na pesquisa clínica tenha levado a uma melhor compreensão do SARS-CoV-2, muitos países continuam a ter surtos dessa doença viral. Esses surtos são atribuídos principalmente ao surgimento de variantes mutantes do vírus. Como outros vírus de RNA, o SARS-CoV-2 se adapta com a evolução genética e mutações em desenvolvimento. Isso resulta em variantes que podem ter características diferentes de suas cepas ancestrais. Variantes do SARS-CoV-2 foram descritas durante o curso da pandemia, dentre as quais apenas algumas são consideradas variantes de preocupação (VOCs). Com base na atualização epidemiológica da OMS, 5 VOCs do SARS-CoV-2 foram identificadas desde o início da pandemia: Alfa, Beta, Gamma, Delta e Ômicron (2,3,4).

Apesar da velocidade sem precedentes no desenvolvimento de vacinas para prevenção da COVID-19 e dos esforços robustos de vacinação em massa global, o surgimento de novas variantes do SARS-CoV-2 ameaça o progresso alcançado. Esta revisão visa descrever a etiologia, epidemiologia, fisiopatologia e características clínicas da COVID-19, bem como fornecer uma visão geral dos achados nos exames de imagem e das complicações.

Etiologia

Os coronavírus (CoVs) são vírus de RNA fita simples com aparência de coroa sob um microscópio eletrônico (*coronam* é o termo em latim para coroa) devido à presença de glicoproteínas de pico no seu envelope (1,5) (Fig 1).

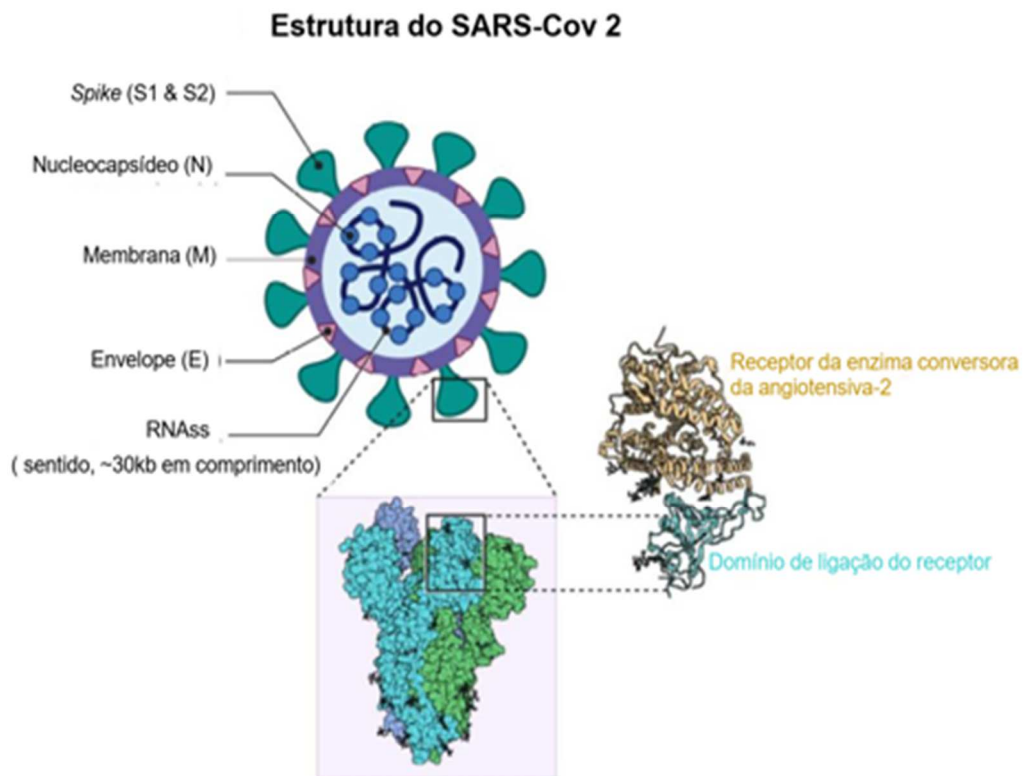


Figura 1. Estrutura do SARS-CoV-2.

Cascella M *et al*, 2023 (5)

O SARS-CoV-2 é um betacoronavírus pertencente ao mesmo subgênero do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e do coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), que foram previamente implicados em epidemias de SARS-CoV e MERS-CoV, com taxas de mortalidade de até 10% e 35%, respectivamente (6).

Embora a origem do SARS-CoV-2 seja controversa, é amplamente postulado que tenha uma transmissão zoonótica (1). Análises genômicas sugerem que o SARS-CoV-2 provavelmente evoluiu de uma cepa encontrada em morcegos. A comparação genômica entre a sequência humana do SARS-

CoV-2 e coronavírus encontrados em morcegos revelou alta homologia (96%) (7). Semelhante ao SARS e ao MERS, foi levantada a hipótese de que o SARS-CoV-2 avançou de morcegos para hospedeiros intermediários, como pangolins, e depois para os humanos (8,9,5) (Fig 2).

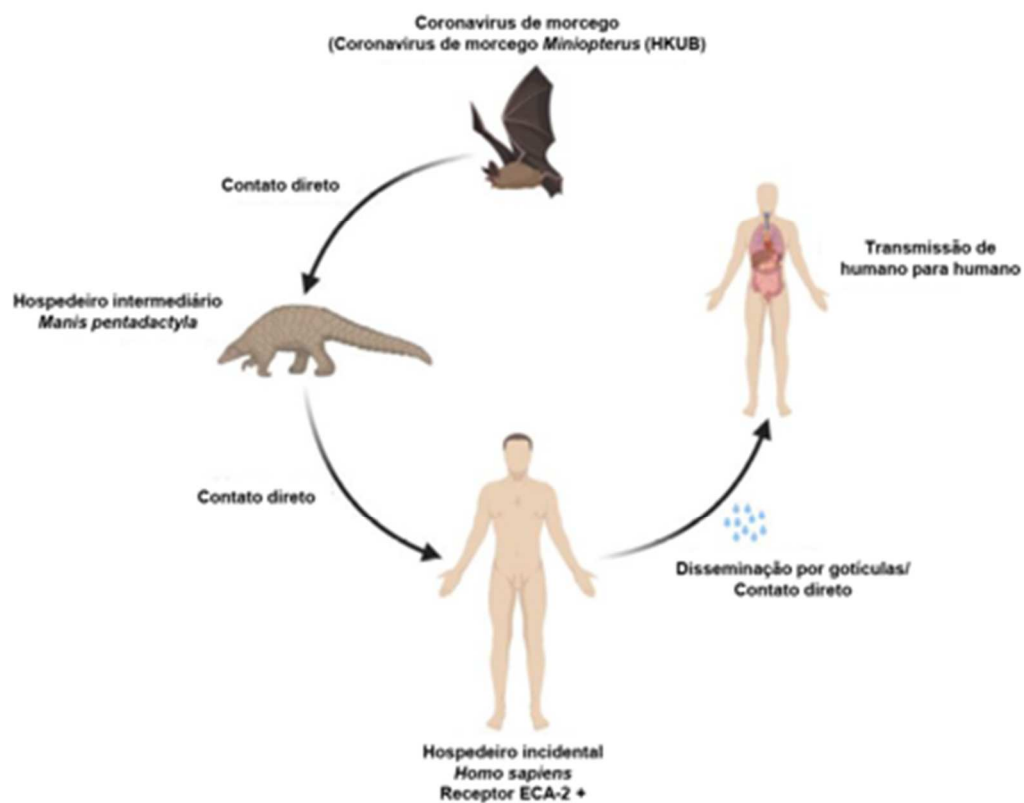


Figura 2. Ciclo de transmissão do SARS-CoV-2.

Casella M *et al*, 2023 (5)

Transmissão

O principal modo de transmissão do SARS-CoV-2 é por meio da exposição a gotículas respiratórias portadoras do vírus infeccioso por contato próximo ou transmissão direta de indivíduos pré-sintomáticos, assintomáticos ou sintomáticos portadores do vírus (1).

A transmissão aérea com procedimentos geradores de aerossol também foi implicada na disseminação da COVID-19. Dados implicando a transmissão aérea do SARS-CoV-2 na ausência de procedimentos geradores de aerossol estão presentes; no entanto, esse modo de transmissão não foi universalmente reconhecido (10).

A transmissão de fômites por contaminação de superfícies com SARS-CoV-2 foi bem caracterizada com base em muitos estudos que relatam a viabilidade do SARS-CoV-2 em várias superfícies porosas e não porosas. Em ambientes hospitalares, o SARS-CoV-2 foi detectado em pisos, mouses de computador, latas de lixo, corrimãos de leitos de doentes e no ar (até 4 metros de pacientes) (11). Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) declararam que os indivíduos podem ser infectados pelo SARS-CoV-2 por meio do contato com superfícies contaminadas pelo vírus, mas o risco é baixo e não é a principal via de transmissão deste vírus.

Dados epidemiológicos de vários estudos de caso relataram que pacientes com infecção por SARS-CoV-2 apresentam o vírus vivo nas fezes, o que implica possível transmissão fecal-oral (12). Uma meta-análise que incluiu 936 recém-nascidos de mães com COVID-19 mostrou que a transmissão vertical é possível, mas ocorre em uma minoria de casos (13).

Epidemiologia

Indivíduos de todas as idades correm risco de contrair essa infecção. No entanto, pacientes com idade igual ou maior que 60 anos e pacientes com comorbidades (obesidade, doença cardiovascular, doença renal crônica, diabetes, doença pulmonar crônica, tabagismo, câncer, pacientes com transplante de órgãos sólidos ou células-tronco hematopoiéticas) têm um risco aumentado de desenvolver infecção grave por COVID-19.

De acordo com o CDC, a idade continua sendo o preditor mais forte de resultados ruins e doenças graves em pacientes com COVID-19. Dados do CDC afirmam que pacientes com COVID-19 com idade entre 50 e 64 anos têm um risco 25 vezes maior de morte quando comparados a adultos infectados com esta doença e com menos de 30 anos. Em pacientes de 65 a 74 anos, esse risco aumenta para 60 vezes. Em pacientes com mais de 85 anos, o risco de morte aumenta para 340 vezes (14).

A porcentagem de pacientes com COVID-19 que necessitaram de hospitalização foi 6 vezes maior naqueles com condições médicas preexistentes do que naqueles sem condições médicas (45,4% vs. 7,6%) com base em uma análise de Stokes et al. de casos confirmados relatados ao CDC de 22 de janeiro a 30 de maio de 2020 (15). O estudo também relatou que a porcentagem de pacientes que sucumbiram a esta doença foi 12 vezes maior naqueles com condições médicas preexistentes do que naqueles sem (19,5% vs 1,6%).

Dados sobre as diferenças de gênero na COVID-19 sugerem que pacientes do sexo masculino têm maior risco de doença grave e aumento da mortalidade devido à COVID-19 em comparação com pacientes do sexo

feminino (16,17). Os resultados de um estudo de coorte retrospectivo de 1º de março a 21 de novembro de 2020, avaliando a taxa de mortalidade em 209 hospitais de cuidados intensivos dos Estados Unidos da América (EUA) que incluíram 42.604 pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2, relataram uma maior taxa de mortalidade em pacientes do sexo masculino (12,5%) em comparação com pacientes do sexo feminino (9,6%) (18).

Foi relatado que grupos raciais e étnicos minoritários têm uma porcentagem maior de hospitalizações relacionadas à COVID-19 do que pacientes brancos, com base em uma análise recente do CDC de hospitalizações de um extenso banco de dados administrativo que incluiu aproximadamente 300.000 pacientes com COVID-19 hospitalizados de março de 2020 a dezembro de 2020. Essa alta porcentagem de hospitalizações relacionadas à COVID-19 entre grupos raciais e étnicos foi motivada por um maior risco de exposição ao SARS-CoV-2 e um risco aumentado de desenvolver doença grave por COVID-19 (19). Uma meta-análise de 50 estudos de pesquisadores dos EUA e do Reino Unido observou que pessoas de grupos étnicos minoritários negros, hispânicos e asiáticos correm maior risco de contrair e morrer de infecção por COVID-19.

Em relação a dados nacionais, passados mais de 4 anos desde o primeiro caso de COVID-19 registrado no país, há mais de 38 milhões de casos confirmados no Brasil, com mais de 712 mil óbitos (letalidade de 1,8%), demonstrando o grande impacto da pandemia em nossa população (20).

Fisiopatologia

Estruturalmente, o SARS-CoV-2 é semelhante ao SARS-CoV e ao MERS-CoV e é composto por 4 proteínas estruturais principais: spike (S), glicoproteína do envelope (E), nucleocapsídeo (N) e proteína da membrana (M) (21) (Fig 1).

O vírus SARS-CoV-2, assim como os coronavírus MERS e SARS intimamente relacionados, efetua sua entrada celular por meio da ligação de sua proteína spike (também conhecida como proteína S) ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) (Fig 3) (22).

O SARS-CoV-2 entra nas células hospedeiras ligando a proteína *spike* aos receptores ACE2 no epitélio respiratório. Os receptores ACE2 também são expressos por outros órgãos, como o esôfago superior, enterócitos, células do miocárdio, células tubulares proximais do rim e células uroteliais da bexiga (23). O processo de fixação viral é seguido pela entrada na célula e subsequente replicação viral (24).

Na fase inicial da infecção, a replicação viral resulta em dano direto ao tecido, mediado pelo vírus. Na fase tardia, as células hospedeiras infectadas desencadeiam uma resposta imune recrutando linfócitos T, monócitos e neutrófilos. Citocinas como fator de necrose tumoral- α (TNF α), fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), IL-1 β , IL-8, IL-12 e interferon (IFN)- γ são liberadas. Na doença grave de COVID-19, uma 'tempestade de citocinas' é vista. Isso se deve à superativação do sistema imunológico e altos níveis de citocinas na circulação. Isso resulta em uma resposta inflamatória local e sistêmica (25,26).

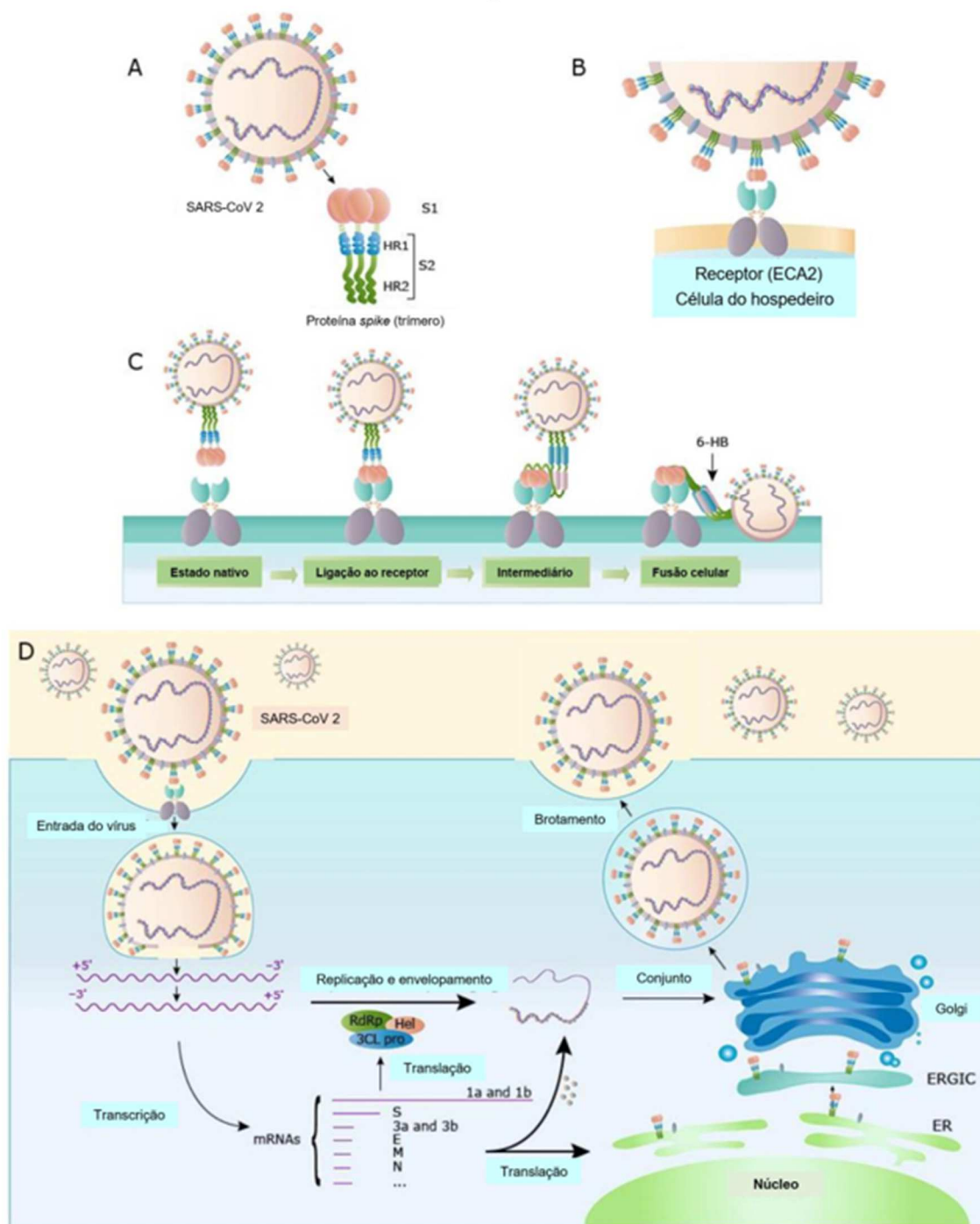


Figura 3. Estrutura e função da proteína spike do SARS-CoV-2. (A) Estrutura esquemática da proteína S. (B) A proteína S se liga ao receptor ACE2. (C) O processo de ligação e fusão vírus-célula mediado pela proteína S. (D) O ciclo de vida do SARS-CoV-2 em células hospedeiras.

Huang, Y et al, 2020 (22)

O aumento da permeabilidade vascular e o subsequente desenvolvimento de edema e inflamação pulmonar em pacientes com COVID-19 grave são explicados por múltiplos mecanismos (27,28,29): endotelite como resultado de lesão viral direta e inflamação perivascular levando à lesão microvascular e deposição de microtrombos; desregulação do SRAA devido ao aumento da ligação do vírus aos receptores ACE2; ativação da via calicreína-bradicinina, cuja ativação aumenta a permeabilidade vascular; a contração aumentada das células epiteliais causa edema celular e dano nas junções intercelulares; a ligação do SARS-CoV-2 a receptores específicos induz liberação de pro-IL-1 β , levando à inflamação pulmonar e fibrose (30).

Embora o sistema respiratório seja o principal alvo do SARS-CoV-2, outros sistemas orgânicos importantes, como o trato gastrointestinal (GI), hepatobiliar, cardiovascular, renal e sistema nervoso central, também podem ser afetados. A disfunção orgânica induzida pelo SARS-CoV-2 é provavelmente devida a uma combinação de mecanismos, como toxicidade viral direta, lesão isquêmica causada por vasculite, trombose, desregulação imunológica e desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (31).

Quadro clínico

O período médio de incubação do SARS-CoV-2 é estimado em 5 dias, e a maioria dos pacientes desenvolverá sintomas dentro de 11,5 dias após a infecção (32).

O espectro clínico da COVID-19 varia de formas assintomáticas ou oligossintomáticas até doenças clínicas caracterizadas por insuficiência

respiratória aguda que requer ventilação mecânica, choque séptico e falência de múltiplos órgãos.

Estima-se que 17,9% a 33,3% dos pacientes infectados permanecerão assintomáticos (33,34).

A maioria dos pacientes sintomáticos apresenta febre, tosse e falta de ar. Sintomas menos comuns incluem dor de garganta, anosmia, disgeusia, anorexia, náusea, mal-estar, mialgias e diarreia. Estudos relataram que entre 373.883 casos confirmados de COVID-19 sintomáticos, 70% apresentaram febre, tosse e falta de ar, 36% relataram mialgia e 34% relataram dor de cabeça (15,35,36) (Quadro 1).

Uma grande meta-análise avaliando características clinicopatológicas de 8697 pacientes com COVID-19 na China relatou anormalidades laboratoriais que incluíram linfopenia (47,6%), níveis elevados de proteína C-reativa (65,9%), enzimas cardíacas elevadas (49,4%) e testes de função hepática anormais (26,4%). Outras anormalidades laboratoriais incluíram leucopenia (23,5%), dímero D elevado (20,4%), taxa de hemossedimentação elevada (20,4%), leucocitose (9,9%), procalcitonina elevada (16,7%) e função renal anormal (10,9%) (37).

Uma meta-análise de 212 estudos publicados com 281.461 indivíduos de 11 países/regiões relatou que um curso grave da doença foi observado em cerca de 23% dos pacientes, com uma taxa de mortalidade de cerca de 6% em pacientes infectados com COVID-19 (38).

Quadro 1. Principais sintomas associados à COVID-19.

Sintomas que podem ser observados em pacientes sintomáticos com COVID-19 ^[1,2]
▪ Rinorreia e/ou congestão nasal (75%)
▪ Dor de cabeça (70 a 75%)
▪ Dor de garganta (70%)
▪ Tosse (45 a 50%)
▪ Calafrios/calafrios (40%)
▪ Febre (35%)
▪ Mialgias (30%)
▪ Confusão (25 a 30%)
▪ Anosmia ou outras anormalidades do olfato (25 a 30%)
▪ Dor ou pressão no peito (20 a 25%)
▪ Náuseas/vômitos (15 a 20%)
▪ Diarreia (15 a 20%)
▪ Fadiga (15 a 20%)
▪ Dispneia (nova ou piorando em relação à linha de base) (5%)
▪ Ageusia ou outras anormalidades do paladar (3 a 4%) ^[3]

A maioria dos pacientes com COVID-19 confirmado apresenta sintomas de doença respiratória aguda. No entanto, vários outros sintomas foram associados à COVID-19, e os perfis de sintomas variaram de acordo com as variantes do SARS-CoV-2; esta lista não inclui todos os sintomas relatados e as porcentagens são aproximadas com base em descobertas com variantes iniciais do Ômicron. Esses sintomas também não são específicos para a COVID-19, e o valor preditivo de um único sintoma no diagnóstico da COVID-19 é incerto.

Adaptado de Gandhi RT 2024 (35) e Menni C *et al* 2022 (36)

Com base na gravidade da doença apresentada, que inclui sintomas clínicos, anormalidades laboratoriais e radiográficas, hemodinâmica e função orgânica, o National Institutes of Health (NIH) emitiu diretrizes que classificam a COVID-19 em 5 tipos distintos (35):

- **Infecção assintomática ou pré-sintomática:** Indivíduos com teste positivo para SARS-CoV-2 sem quaisquer sintomas clínicos consistentes com COVID-19.

- **Doença leve :** Indivíduos que apresentam sintomas de COVID-19, como febre, tosse, dor de garganta, mal-estar, dor de cabeça, dor muscular, náusea, vômito, diarreia, anosmia ou disgeusia, mas sem falta de ar ou exames de imagem torácica anormais.

- **Doença moderada :** Indivíduos com sintomas clínicos ou evidências radiológicas de doença do trato respiratório inferior e saturação de oxigênio (SpO_2) igual ou maior a 94% em ar ambiente.

- **Doença grave :** Indivíduos com SpO_2 menor que 94% em ar ambiente, relação entre pressão parcial de oxigênio arterial e fração inspirada de oxigênio (PaO_2 / FiO_2) menor que 300, taquipneia acentuada com frequência respiratória maior que 30 respirações/min ou infiltrados pulmonares maiores que 50% do volume pulmonar total.

- **Doença crítica :** Indivíduos com insuficiência respiratória aguda, choque séptico ou disfunção de múltiplos órgãos. Pacientes com doença grave de COVID-19 podem ficar gravemente doentes com o desenvolvimento da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Isso tende a ocorrer aproximadamente uma semana após o início dos sintomas.

Confirmação diagnóstica

Um *swab* nasofaríngeo para ácido nucleico do SARS-CoV-2 usando um ensaio de RT-PCR em tempo real é o teste diagnóstico padrão-ouro. Ensaios comerciais de RT-PCR foram autorizados pela Food and Drug Administration (FDA) para a detecção qualitativa do vírus SARS-CoV-2 usando espécimes obtidos de *swabs* nasofaríngeos, bem como de outros locais, como *swabs* nasais orofaríngeos, anteriores/médios da concha nasal, aspirados nasofaríngeos, lavado broncoalveolar (LBA) e saliva.

A sensibilidade do teste de RT-PCR depende de múltiplos fatores, incluindo a adequação da amostra, o tempo de exposição e a fonte da amostra (39). No entanto, a especificidade da maioria dos ensaios comerciais de RT-PCR para SARS-CoV-2 autorizados pela FDA é de quase 100%, desde que não haja contaminação cruzada durante o processamento da amostra.

Os testes de antígeno para SARS-CoV-2 são menos sensíveis, mas têm um tempo de resposta mais rápido do que os testes de PCR molecular (40).

Apesar dos inúmeros testes de anticorpos projetados até o momento, os testes sorológicos têm limitações em especificidade e sensibilidade, e os resultados de diferentes testes variam. De acordo com as diretrizes do NIH, o diagnóstico de infecção aguda por SARS-CoV-2 com base em testes sorológicos não é recomendado. Eles também declararam que não há evidências suficientes para recomendar a favor ou contra o uso de testes sorológicos para avaliar a imunidade, mesmo que sejam usados para orientar decisões clínicas sobre vacinas/anticorpos monoclonais para COVID-19. Ademais, com a implementação da ampla vacinação para COVID-19 os testes sorológicos perderam sua utilidade clínica.

Exames de Imagem

A COVID-19 comumente se manifesta como pneumonia, logo, imagens radiológicas do tórax (especialmente RX e TC) são frequentemente obtidas.

A tomografia computadorizada (TC) de tórax apresenta maior sensibilidade (S) do que a radiografia na detecção das alterações pulmonares relacionadas à pneumonia viral COVID-19. Entretanto, como a maioria dos casos de COVID-19 não evolui com formas graves de pneumonia, a grande maioria das sociedades não recomenda a TC de tórax como exame de rastreamento (pacientes assintomáticos) ou como teste diagnóstico isolado para COVID-19.

As principais recomendações para realização da TC de tórax são para pacientes internados, com sintomas respiratórios moderados a graves, e com risco de progressão da doença.

A RSNA criou um consenso de especialistas, caracterizando os padrões de imagem como típicos, indeterminados, atípicos ou negativos (Tabela 2) (41).

As características típicas da COVID-19 são opacidades em vidro-fosco (GGO) arredondadas, periféricas, bilaterais e multifocais, com ou sem consolidação ou linhas intralobulares visíveis (“pavimentação em mosaico”). O sinal do halo invertido e outros achados de pneumonia em organização podem ser vistos mais tarde na evolução da doença (Fig 4) (41).

Vários achados da TC de tórax foram relatados em mais de 70% dos casos de COVID-19 comprovados por teste de RT-PCR, incluindo opacidades em vidro-fosco, aumento vascular, anormalidades bilaterais, envolvimento do lobo inferior e predileção posterior (42).

O conhecimento da evolução temporal das anormalidades pulmonares na

COVID-19 pode ser útil para os radiologistas na determinação do estágio da doença e na distinção entre elas e potenciais complicações ao avaliar exames de TC de tórax.

Foram descritos quatro estágios da COVID-19 na TC de tórax: (a) estágio inicial (0-5 dias após início dos sintomas), caracterizado por achados normais ou opacidades em vidro-fosco; (b) estágio progressivo (5-8 dias após início dos sintomas), caracterizado por aumento das opacidades em vidro-fosco e aspecto de “pavimentação em mosaico”; (c) estágio de pico (9-13 dias após início dos sintomas), caracterizado por consolidação progressiva e (d) estágio tardio (a partir de 14 dias do início dos sintomas), caracterizado por redução gradual das consolidações e opacidades em vidro-fosco, enquanto sinais de fibrose (incluindo bandas parenquimatosas, distorção arquitetural e bronquiectasias de tração) podem se manifestar (42).

Estudos recentes demonstraram que aproximadamente um terço dos pacientes com pneumonia moderada a grave (especialmente aqueles com necessidade de terapia intensiva ou ventilação mecânica) apresentam anormalidades residuais na TC de tórax 1 ano após a apresentação inicial, com graus variáveis de sintomas residuais e alterações funcionais.

No diagnóstico diferencial da pneumonia viral COVID-19, podemos considerar outras pneumonias virais (especialmente H1N1) e mesmo doenças não infecciosas como pneumonia em organização, toxicidade a fármacos, infartos pulmonares e doenças intersticiais, que podem apresentar achados de imagem que se sobrepõem aos achados da pneumonia viral COVID-19.

Devemos lembrar que um resultado negativo de exame de TC de tórax certamente não exclui a COVID-19. A proporção de resultados falso-positivos

em exames de TC de tórax não é desprezível, devido às características de imagem sobrepostas com outras doenças, incluindo outras pneumonias virais e pneumonia em organização, por exemplo.

É importante ressaltar que a TC não é o padrão-ouro para o diagnóstico de COVID-19, mas seus achados ajudam a sugerir o diagnóstico no cenário apropriado. É crucial correlacionar os achados da TC de tórax com o histórico epidemiológico, apresentação clínica e resultados do teste de RT-PCR.

Linguagem de relatório proposto para descobertas de TC relacionadas à COVID-19

A TC de rotina para diagnóstico ou exclusão de COVID-19 não é recomendada atualmente pela maioria das organizações profissionais ou pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA			
Classificação de imagens de pneumonia por COVID-19	Justificativa	Achados de TC	Idioma de relatório sugerido
Aparência típica	Características de imagem comumente relatadas com maior especificidade para pneumonia por COVID-19.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Periférico, bilateral, GGO com ou sem consolidação ou linhas intralobulares visíveis ("pavimentação em mosaico") ▪ GGO multifocal de morfologia arredondada com ou sem consolidação ou linhas intralobulares visíveis ("pavimentação em mosaico") ▪ Sinal de halo reverso ou outros achados de pneumonia em organização (observados mais tarde na doença) 	"Características de imagem comumente relatadas de pneumonia (COVID-19) estão presentes. Outros processos, como pneumonia por influenza e pneumonia em organização, como podem ser vistos com toxicidade de medicamentos e doença do tecido conjuntivo, podem causar um padrão de imagem semelhante."
Aparência indeterminada	Características de imagem inespecíficas da pneumonia por COVID-19.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausência de características típicas E ▪ Presença de: <ul style="list-style-type: none"> • GGO multifocais, difusos, peri-hilares ou unilaterais, com ou sem consolidação, sem distribuição específica e não arredondados ou periféricos. • Poucos GGO muito pequenos com distribuição não arredondada e não periférica. 	"Características de imagem podem ser vistas na pneumonia (por COVID-19), embora sejam inespecíficas e possam ocorrer com uma variedade de processos infecciosos e não infecciosos."
Aparência atípica	Características incomuns ou não relatadas da pneumonia por COVID-19.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausência de características típicas ou indeterminadas E ▪ Presença de: <ul style="list-style-type: none"> • Consolidação lobar ou segmentar isolada sem GGO • Pequenos nódulos discretos (centrilobulares, "árvore em brotamento") • Cavitação pulmonar • Espessamento septal interlobular suave com derrame pleural 	"Características de imagem são atípicas ou incomumente relatadas para pneumonia (COVID-19). Diagnósticos alternativos devem ser considerados."
Negativo para pneumonia	Sem características de pneumonia.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Não há características de TC que sugiram pneumonia. 	"Não há achados de TC que indiquem pneumonia. (NOTA: A TC pode ser negativa nos estágios iniciais da COVID-19.)"
<p>NOTAS:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. A inclusão em um relatório de itens observados entre parênteses na coluna Linguagem de relatório sugerida pode depender da suspeita clínica, prevalência local, status do paciente como PUI e procedimentos locais relativos ao relatório. 2. A TC não substitui a RT-PCR. Considere testar de acordo com as recomendações e procedimentos locais e a disponibilidade da RT-PCR. 			

Linguagem de relato proposta para achados de TC relacionados à COVID-19, incluindo justificativa, achados de TC e linguagem de relato sugerida para cada categoria. Os achados de TC associados para cada categoria são baseados na literatura disponível no momento da escrita em março de 2020, observando a natureza retrospectiva de muitos relatos, incluindo vieses relacionados à seleção de pacientes em estudos de coorte, tempo de exame e outros potenciais fatores de confusão.

COVID-19: doença do coronavírus 2019; TC: tomografia computadorizada; GGO: opacidade em vidro fosco; PUI: pessoa sob investigação; RT-PCR: reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa.

Tabela 1. Classificação por imagem e características na TC da pneumonia COVID-19. Simpson S *et al*, 2020 (41)

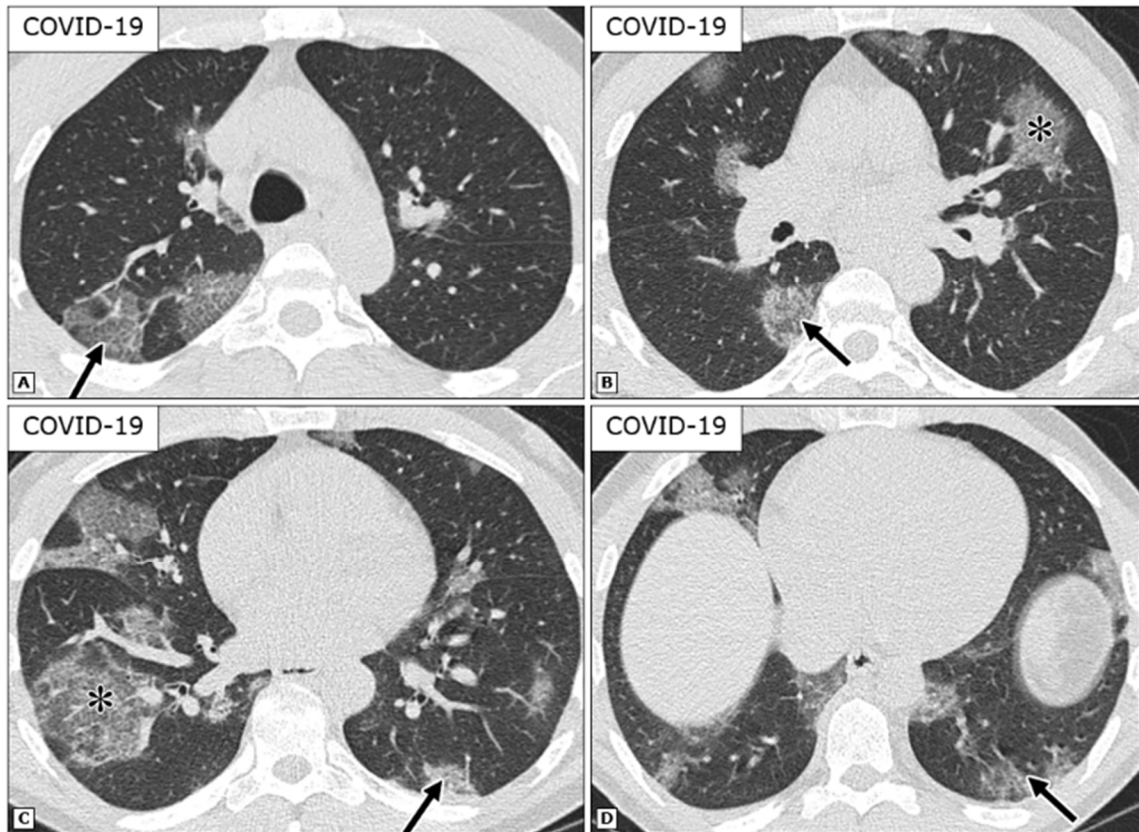


Figura 4. Achados típicos de imagem de TC para COVID-19. Imagens axiais de um homem de 52 anos com RT-PCR positivo (A a D) mostram opacidades em vidro-fosco bilaterais, multifocais, arredondadas (asteriscos) e periféricas (setas) com espessamento septal interlobular e intralobular sobreposto (“pavimentação em mosaico”).

Simpson S *et al*, 2020 (41)

Prognóstico

O prognóstico da COVID-19 depende de vários fatores, incluindo a idade do paciente, a gravidade da doença na apresentação, condições preexistentes, a rapidez com que o tratamento pode ser implementado e a resposta ao tratamento. A OMS estima atualmente que a taxa global de letalidade de casos para COVID-19 seja em torno de 2,2%. Os resultados de um estudo de coorte

prospectivo multicêntrico europeu que incluiu 4.000 pacientes gravemente enfermos com COVID-19 relataram uma mortalidade de 31% em 90 dias, com maior mortalidade observada em pacientes geriátricos e pacientes com diabetes, obesidade e SDRA grave (43).

Complicações

A COVID-19 é uma doença viral sistêmica que envolve vários sistemas orgânicos importantes. Pacientes com idade avançada e condições comórbidas, como obesidade, diabetes mellitus, doença pulmonar crônica, doença cardiovascular, doença renal crônica, doença hepática crônica e condições neoplásicas correm risco de desenvolver COVID-19 grave e suas complicações associadas.

A complicação mais comum da doença grave de COVID-19 é a deterioração clínica progressiva ou repentina, levando à insuficiência respiratória aguda e SDRA ou falência multiorgânica, levando à morte.

Pacientes com COVID-19 também apresentam risco aumentado de desenvolver complicações protrombóticas, como embolia pulmonar, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico e trombose arterial (31).

O envolvimento do sistema cardiovascular pode levar a arritmias malignas, cardiomiopatia e choque cardiogênico.

Complicações gastrointestinais, como isquemia intestinal, sangramento gastrointestinal, pancreatite, síndrome de Ogilvie, isquemia mesentérica e íleo grave são frequentemente observadas em pacientes gravemente enfermos com COVID-19 (44).

A insuficiência renal aguda é a manifestação extrapulmonar mais comum da COVID-19 e está associada a um risco aumentado de mortalidade (45).

Um estudo de meta-análise de 14 estudos avaliando a prevalência de coagulação intravascular disseminada (DIC) em pacientes hospitalizados com COVID-19 relatou que a DIC foi observada em 3% (95%: 1%-5%, $P < 0,001$) dos pacientes incluídos. Além disso, a DIC foi observada como associada a doença grave e foi um indicador de prognóstico ruim (46).

Dados mais recentes surgiram sobre sintomas prolongados em pacientes que se recuperaram da infecção por COVID-19, denominados "síndrome pós-COVID-19 aguda". Um grande estudo de coorte de 1773 pacientes realizado 6 meses após a hospitalização com COVID-19 revelou que a maioria exibia pelo menos um sintoma persistente: fadiga, fraqueza muscular, dificuldades para dormir ou ansiedade. Pacientes com doença grave também tinham um risco aumentado de problemas pulmonares crônicos (47). Mesmo em pacientes sem pneumopatias prévias, sobreviventes de COVID-19 demonstram anormalidades respiratórias após a fase aguda (48).

Um estudo de coorte retrospectivo que incluiu 236.379 pacientes relatou morbidade neurológica substancial (hemorragia intracraniana, acidente vascular cerebral isquêmico) e psiquiátrica (transtorno de ansiedade, transtorno psicótico) 6 meses após o diagnóstico de COVID-19 (49).

Infecções bacterianas e infecções fúngicas invasivas secundárias, como aspergilose pulmonar associada à COVID-19 e mucormicose rino-cerebro-orbitária, têm sido cada vez mais relatadas como complicações em pacientes com COVID-19. Os fatores de risco para o desenvolvimento de infecção fúngica secundária incluem comorbidades como diabetes descontrolado, linfopenia associada e uso excessivo de corticosteroides.

Tratamento

Durante a pandemia da COVID-19, inúmeros tratamentos foram utilizados, inicialmente baseados em estudos observacionais. A medida que terapias foram testadas em estudos mais robustos (ensaios clínicos e metanálises de estudos adequados), vários medicamentos mostraram-se ineficazes (tais como cloroquina, azitromicina, ivermectina, entre outros), ou benéficos num subgrupo de pacientes e/ou num desfecho específico (50,51). Assim como os métodos diagnósticos, as respostas aos tratamentos também se modificaram diante de novas variantes e da utilização de vacinas, indicando que eventuais resultados inicialmente positivos possam não ser válidos na atualidade (p.ex, combinação nirmatrelvir-ritonavir) (52).

Basicamente, as principais terapias utilizadas podem ser categorizadas da seguinte forma:

- Suporte: oxigenoterapia (incluindo cânula nasal de alto fluxo), ventilação mecânica não invasiva ou invasiva e oxigenação por membrana extracorpórea. Além destas terapias, o uso de posição prona, seja em pacientes intubados ou em ventilação espontânea, tem mostrado melhora das variáveis de oxigenação.

- Antivirais: remdesivir, combinação nirmatrelvir-ritonavir e molnupiravir. O remdesivir é um fármaco endovenoso utilizado sobretudo em pacientes hospitalizados que necessitam oxigenoterapia e naqueles imunodeprimidos, assim como pacientes ambulatoriais com alto risco de progressão para doença grave (esquema de 3 dias). O nirmatrelvir-ritonavir (inibe a principal protease Mpro do SARS-CoV-2, bloqueando a replicação viral) e o molnupiravir (age como substrato para RNA polimerase RNA-dependente) são utilizados para pacientes ambulatoriais sintomáticos com risco de progressão para doença grave, embora

as evidências reduziram para o uso em novas variantes.

- Corticoides: os corticoides sistêmicos foram a primeira terapia a demonstrar benefício em termos de mortalidade nos pacientes com COVID-19. Estão indicados para pacientes hospitalizados que necessitam de oxigenoterapia ou ventilação mecânica. O papel dos corticoides inalatórios não está bem estabelecido.

- Anticoagulantes: em pacientes hospitalizados há indicação de trombopprofilaxia farmacológica com heparinas. No subgrupo de pacientes não graves mas não criticamente enfermos, recomenda-se o uso de anticoagulantes em dose terapêutica por reduzirem a mortalidade. Não há indicação generalizada para uso de anticoagulantes em pacientes ambulatoriais.

- Imunomoduladores não corticoides: O baracitinibe (inibidor da Janus quinase 1 e 2) e o tocilizumabe (antagonista da interleucina-6) demonstraram benefício em pacientes hospitalizados e podem ser empregados juntamente com os corticoides sistêmicos. Cabe ressaltar os riscos inerentes associados a estes fármacos.

- Outras terapias: o uso de plasma convalescente (doação de pacientes com COVID-19) ficou restrito e sua logística é complicada (doadores, comprovação de altos títulos de anticorpos contra proteína *spike*, eficácia em diferentes variantes virais, armazenamento).

Inúmeras terapias experimentais ainda estão em análise, mas sem recomendações para a prática clínica, tais como óxido nítrico inalatório em alta dose.

Prevenção

Além de medidas de isolamento e controle de infecção, que incluem distanciamento, uso de máscaras, lavagem de mãos, limpeza de superfícies, entre outros, a descoberta das vacinas contra o SARS-CoV-2 foi uma etapa crucial no combate à COVID-19. As vacinas tem como alvo antigênico principal a proteína de superfície *spike*, que se liga ao receptor da ACE2. Tendo em vista o surgimento de variantes, as vacinas tem sido reformuladas para contemplar também estes vírus. Os principais tipos de vacina são de vírus inativados, com vetor viral ou modificação de RNA mensageiro.

A imunização tem demonstrado redução significativa da COVID-19, especialmente de desenvolver doença grave, diminuindo hospitalizações e mortes relacionadas à doença. Embora o efeito da vacina diminua ao longo do tempo, ainda assim há redução global de formas graves, e a revacinação permite um efeito mais duradouro. A segurança das vacinas foi demonstrada em inúmeros estudos. Dados brasileiros corroboram estes benefícios (53,54).

Por fim, merece destaque relatar que inúmeros estudos originais, metanálises, relatos de caso e revisões narrativas foram realizados por pesquisadores brasileiros em meio ao caos assistencial da pandemia, inclusive sendo publicados em revistas de grande impacto na literatura.

Esta tese de doutorado visa contribuir para o conhecimento sobre a COVID-19, fundamentada numa revisão abrangente da literatura científica e análises detalhadas, focando no papel da tomografia computadorizada como ferramenta na avaliação dos pacientes com pneumonia viral COVID-19.

JUSTIFICATIVA

A COVID-19 é uma doença potencialmente fatal e seu diagnóstico precoce é de fundamental importância, tanto para a instituição de terapia precoce quanto na adoção de medidas para evitar a disseminação. Seu diagnóstico definitivo é confirmado por meio do RT-PCR. Entretanto, no início da pandemia, havia indisponibilidade de testes para o diagnóstico molecular e demora na liberação dos resultados do RT-PCR. Neste contexto, observou-se importante incremento do número de exames de imagem (sobretudo tomografia computadorizada) nos pacientes atendidos por síndromes respiratórias agudas, especialmente aqueles com suspeita de pneumonia viral COVID-19. As alterações pulmonares dos pacientes com pneumonia viral COVID-19 podem aparecer precocemente no curso da doença, tornando a TC de tórax uma ferramenta útil na tentativa de ajudar a estabelecer o diagnóstico precoce.

Além disso, sabe-se que o RT-PCR (padrão-ouro para a confirmação diagnóstica) apresentava sensibilidade em torno de 60-70% no início da pandemia, podendo variar de acordo com dificuldades inerentes à coleta do material, bem como com o tempo de curso dos sintomas em cada paciente. Por esta razão, havia um considerável número de falsos negativos nos testes moleculares, o que acarretava falhas e atraso no diagnóstico e na adoção de medidas para controle de disseminação. Neste contexto, a TC de tórax pode ajudar a avaliar a probabilidade de pneumonia COVID-19 antes dos resultados dos testes moleculares ou na sua indisponibilidade.

Por fim, devemos considerar a importância da análise do rendimento diagnóstico da TC na realidade brasileira, especialmente na Região Sul, uma vez que há poucos estudos retratando a acurácia diagnóstica da TC de tórax para o

diagnóstico da pneumonia viral COVID-19 nesta população.

Deste modo, este trabalho se propõe a avaliar a acurácia diagnóstica da Tomografia Computadorizada de Tórax na avaliação de pacientes com suspeita de pneumonia viral COVID-19.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Avaliar a acurácia da TC de tórax interpretada de modo padronizado como método diagnóstico em pacientes com suspeita de pneumonia viral COVID-19, comparativamente ao padrão-ouro (RT-PCR para SARS-CoV-2).

Objetivos Secundários

- 1- Descrever os achados radiológicos (tomográficos) nos pacientes com pneumonia viral COVID-19.
- 2- Identificar possíveis fatores demográficos, clínicos e laboratoriais associados aos padrões tomográficos.
- 3- Avaliar variabilidade intra e interobservador entre radiologistas torácicos na classificação dos exames (de acordo com a classificação proposta pelo consenso de especialistas do RSNA) e seu impacto na acurácia diagnóstica da TC.

REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO E DO REFERENCIAL TEÓRICO

1. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*. 2021 Jan 29;13(2).
2. Raman R, Patel KJ, Ranjan K. COVID-19: Unmasking Emerging SARS-CoV-2 Variants, Vaccines and Therapeutic Strategies. *Biomolecules*. 2021 Jul 06;11(7).
3. Chenchula S, Karunakaran P, Sharma S, Chavan M. Current evidence on efficacy of COVID-19 booster dose vaccination against the Omicron variant: A systematic review. *J Med Virol*. 2022 Jul;94(7):2969-2976.
4. Arabi M, Al-Najjar Y, Mhaimed N, Salameh MA, Paul P, AlAnni J, Abdelati AA, Laswi I, Khanjar B, Al-Ali D, Elshafeey A, Mhaimed O, Burney Z, D'Souza A, Sinha P, Bhatti M, Pillai KV, Homssi M, Bshesh K, Yagan L, Zakaria D. Severity of the Omicron SARS-CoV-2 variant compared with the previous lineages: A systematic review. *J Cell Mol Med*. 2023 Jun;27(11):1443-1464.
5. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2023 Aug 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
6. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, Yuen KY. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):221-236.

7. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020 Apr;26(4):450-452.
8. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol.* 2020 Apr 06;30(7):1346-1351.e2.
9. Oreshkova N, Molenaar RJ, Vreman S, Harders F, Oude Munnink BB, Hakze-van der Honing RW, Gerhards N, Tolsma P, Bouwstra R, Sikkema RS, Tacken MG, de Rooij MM, Weesendorp E, Engelsma MY, Brusckke CJ, Smit LA, Koopmans M, van der Poel WH, Stegeman A. SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020. *Euro Surveill.* 2020 Jun;25(23).
10. Wegehaupt O, Endo A, Vassall A. Superspreading, overdispersion and their implications in the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic: a systematic review and meta-analysis of the literature. *BMC Public Health.* 2023 May 30;23(1):1003.
11. Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, Li X, Li L, Li C, Cui Y, Fu RB, Dong YZ, Chi XY, Zhang MY, Liu K, Cao C, Liu B, Zhang K, Gao YW, Lu B, Chen W. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020 Jul;26(7):1583-1591.
12. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Apr;5(4):335-337.

13. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, Taylor HS, Tal R. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Jan;224(1):35-53.e3.
14. Ahmad FB, Cisewski JA, Miniño A, Anderson RN. Provisional Mortality Data - United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Apr 09;70(14):519-522.
15. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, Tie Y, Fullerton KE. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Jun 19;69(24):759-765.
16. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ.* 2020 May 25;11(1):29.
17. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, Liu S, Yang JK. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health.* 2020;8:152.
18. Finelli L, Gupta V, Petigara T, Yu K, Bauer KA, Puzniak LA. Mortality Among US Patients Hospitalized With SARS-CoV-2 Infection in 2020. *JAMA Netw Open.* 2021 Apr 01;4(4):e216556.
19. Romano SD, Blackstock AJ, Taylor EV, El Burai Felix S, Adjei S, Singleton CM, Fuld J, Bruce BB, Boehmer TK. Trends in Racial and Ethnic Disparities in COVID-19 Hospitalizations, by Region - United States, March-December

2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Apr 16;70(15):560-565.

20. Painel Coronavírus. Ministério da Saúde do Brasil, 2024. Disponível em: www.covid.saude.gov.br. Acesso em 22/08/2024.

21. Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses: (Trends in Immunology 41, 355-359; 2020). Trends Immunol. 2020 Jun;41(6):545.

22. Huang Y, Yang C, Xu XF, Xu W, Liu SW. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. Acta Pharmacol Sin. 2020 Sep;41(9):1141-1149

23. 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. 2020 Feb 24;12(1):8.

24. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8.

25. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. J Leukoc Biol. 2020 Jul;108(1):17-41.

26. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brüggen MC, O'Mahony L, Gao Y, Nadeau K, Akdis CA. Immune response to SARS-CoV-2

and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020 Jul;75(7):1564-1581.

27. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jul;20(7):389-391.

28. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 09;383(2):120-128.

29. van de Veerdonk FL, Netea MG, van Deuren M, van der Meer JW, de Mast Q, Brüggemann RJ, van der Hoeven H. Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *Elife*. 2020 Apr 27;9.

30. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, Kritas SK. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. 2020 March-April, *J Biol Regul Homeost Agents*. 34(2):327-331.

31. Coopersmith CM, Antonelli M, Bauer SR, Deutschman CS, Evans LE, Ferrer R, Hellman J, Jog S, Kesecioglu J, Kissoon N, Martin-Loeches I, Nunnally ME, Prescott HC, Rhodes A, Talmor D, Tissieres P, De Backer D. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness. *Crit Care Med*. 2021 Apr 01;49(4):598-622.

32. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, Reich NG, Lessler J. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and

Application. *Ann Intern Med.* 2020 May 05;172(9):577-582.

33. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill.* 2020 Mar;25(10):2000180

34. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung SM, Hayashi K, Kinoshita R, Yang Y, Yuan B, Akhmetzhanov AR, Linton NM. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis.* 2020 May;94:154-155.

35. Gandhi RT. Achados clínicos. Em: UpToDate, Hirsch MS (Ed), UpToDate, Waltham, MA. https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features?search=covid-19&source=search_result&selectedTitle=6%7E150&usage_type=default&display_rank=5 . Acessado em 4 de Agosto de 2024.

36. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, Louca P, May A, Figueiredo JC, Hu C, Molteni E, Canas L, Österdahl MF, Modat M, Sudre CH, Fox B, Hammers A, Wolf J, Capdevila J, Chan AT, David SP, Steves CJ, Ourselin S, Spector TD. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet.* 2022 Apr 23;399(10335):1618-1624.

37. Zhu J, Zhong Z, Ji P, Li H, Li B, Pang J, Zhang J, Zhao C. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. *Fam*

Med Community Health. 2020 Apr;8(2).

38. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, Yee NTS, Liu C, Nerurkar SN, Kai JCY, Teng MLP, Li X, Zeng H, Borghi JA, Henry L, Cheung R, Nguyen MH. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021 Mar;93(3):1449-1458.

39. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):782-793.

40. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Oct 29;383(18):1757-1766.

41. Simpson S, Kay FU, Abbara S, et al. Documento de consenso de especialistas da Radiological Society of North America sobre relatórios de achados de TC de tórax relacionados à COVID-19: endossado pela Society of Thoracic Radiology, American College of Radiology e RSNA. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020; 2:(2): e200152.

42. Kwee TC, Kwee RM. Chest CT in COVID-19: What the Radiologist Needs to Know. *Radiographics*. 2022 Jan-Feb;42(1):E32. Erratum for: *Radiographics*. 2020 Nov-Dec;40(7):1848-1865.

43. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2021

Jan;47(1):60-73.

44. Kaafarani HMA, El Moheb M, Hwabejire JO, Naar L, Christensen MA, Breen K, Gaitanidis A, Alser O, Mashbari H, et al. Gastrointestinal Complications in Critically Ill Patients With COVID-19. *Ann Surg.* 2020 Aug;272(2):e61-e62.

45. Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla NA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020 Jun 01;318(6):F1454-F1462.

46. Zhou X, Cheng Z, Luo L, Zhu Y, Lin W, Ming Z, Chen W, Hu Y. Incidence and impact of disseminated intravascular coagulation in COVID-19 a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2021 May;201:23-29.

47. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, Kang L, Guo L, Liu M, Zhou X, Luo J, Huang Z, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021 Jan 16;397(10270):220-232.

48. Benedetto IG, Silva RMCD, Hetzel GM, Viana GDS, Guimarães AR, Folador L, Brentano VB, Garcia TS, Ribeiro SP, Dalcin PTR, Gazzana MB, Berton DC. Impact of impaired pulmonary function on clinical outcomes in survivors of severe COVID-19 without pre-existing respiratory disease. *J Bras Pneumol.* 2023 May 26;49(3):e20220452.

49. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry.* 2021 May;8(5):416-427.

50. COVID-19 Guidelines. Publicado pelo NIH (National Institute of Health).
Acesso em 02
<https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>. Acesso em Fevereiro de 2024.

51. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Publicado pela IDSA (Infectious Disease Society of America).
<https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>Acesso em 14 de Agosto de 2024.

52. Hammond J, Fountaine RJ, Yunis C, Fleishaker D, Almas M, Bao W, Wisemandle W, Baniecki ML, Hendrick VM, Kalfov V, Simón-Campos JA, Pypstra R, Rusnak JM. Nirmatrelvir for Vaccinated or Unvaccinated Adult Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2024 Apr 4;390(13):1186-1195.

53. Costa GJ, Silva Junior JRD, Silva CCAD, Lima TPF, Costa MM, Sousa MHO, Costa GCDS, Costa Júnior JI, Sales MJT. Risk factors for death and illness severity in vaccinated versus unvaccinated COVID-2019 inpatients: a retrospective cohort study. *J Bras Pneumol*. 2023 Sep 15;49(4):e20230145.

54. Luna EJA, Moraes JC, Roediger MA, Miranda EJFP, Braga PE, França JID, Pacheco PHM, de Lima MA, Ragiotta L, Barros ENC; CoronaVac Effectiveness Study Group. Effectiveness of CoronaVac in the prevention of COVID-19, a test-negative case-control study in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2024 Aug 5:103856.

ARTIGO

**Clinical Usefulness of Tomographic Standards for COVID-19 Pneumonia
Diagnosis: Experience from a Brazilian Reference Center**

*Artigo formatado conforme as exigências do periódico **Brazilian Journal of Infectious Disease (BJID)**, fator de Impacto 3,4, onde o artigo foi submetido e publicado.*

Título em Português

Utilidade clínica dos padrões tomográficos para o diagnóstico de pneumonia por COVID-19: experiência de um centro de referência brasileiro

Título em Inglês

Clinical Usefulness of Tomographic Standards for COVID-19 Pneumonia Diagnosis: Experience from a Brazilian Reference Center

Authors: Rafael D. Grando, MD^{a,b}; Vicente B. Brentano, MD^b; Ana P. Zanardo, MD^{a,b}; Felipe T. Hertz, MD^b; Luís C. Anflor Júnior, MD^b; Jônatas F. Prietto dos Santos, MD^c; Gabriela S. Galvão, MD^c; Alexandre P. Zavascki, MD, PhD^{d,e,f,*,\$}; Marcelo B. Gazzana, MD, PhD^{a,g,\$}.

Affiliations

^aPostgraduate Program in Pneumatological Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil;

^bDepartment of Radiology, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Brazil;

^cRadiology and Diagnostic Imaging Residency Program, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Brazil;

^dInfectious Diseases and Infection Control Service, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Brazil;

^eDepartment of Internal Medicine, Medical School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil;

^fInfectious Diseases Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil;

^g Pulmonary and Thoracic Surgery Service, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Brazil.

[§] These authors contributed equally to this work and are co-senior authors

Corresponding author information:

Alexandre Prehn Zavascki, MD, PhD, *Infectious diseases and Infection Control Service, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Brazil*, 910, Ramiro Barcelos St, Porto Alegre 90035-000, Brazil. Phone +55 (51) 33144043.

E-mail: alexandre.zavascki@hmv.org.br.

RESUMO

Histórico: A COVID-19 é uma doença nova e sua complicação mais comum é a pneumonia. A Sociedade Norte-Americana de Radiologia (RSNA) propôs um consenso de especialistas para a classificação por imagem da pneumonia por COVID-19.

Objetivos: Avaliar sensibilidade, especificidade, acurácia e reprodutibilidade dos padrões tomográficos no início da pandemia da COVID-19 no Brasil.

Materiais e Métodos: Estudo transversal realizado entre 1º de março e 14 de abril de 2020. Os pacientes com suspeita de pneumonia viral COVID-19 submetidos a RT-PCR e TC de tórax foram incluídos. Dois radiologistas torácicos cegados para os resultados de RT-PCR e para dados clínicos e laboratoriais classificaram as TCs de cada paciente de acordo com o consenso de especialistas da RSNA. Um terceiro radiologista torácico também avaliou os exames quando houve discordância, e foi obtido um consenso entre os três radiologistas. Nós consideramos a aparência típica como uma TC positiva. Foram calculadas a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos. O coeficiente de Cohen's Kappa foi utilizado para avaliar a concordância intra e interobservador.

Resultados: Foram incluídos 159 pacientes (idade média, 57,9±18,0 anos; 88 [55,3%] homens): 86 (54,1%) pacientes com COVID-19 e 73 (45,9%) pacientes sem COVID-19. Oitenta (50,3%) pacientes tiveram TC positiva para pneumonia por COVID-19. A sensibilidade e a especificidade da aparência típica foram de

88,3% (IC 95%, 79,9-93,5) e 94,5% (IC 95%, 86,7-97,8), respectivamente. A concordância intra e interobservador foi avaliada (kappa de Cohen = 0,924, P = 0,06; kappa de Cohen = 0,772, P = 0,05, respectivamente).

Conclusão: Em pacientes com suspeita de pneumonia COVID-19, a classificação categórica dos achados da TC de tórax é reprodutível e demonstra alta concordância com o diagnóstico clínico e por RT-PCR. Em cenários de escassez de RT-PCR ou em casos duvidosos, pode ser útil para os médicos assistentes na avaliação de pacientes com suspeita de pneumonia por COVID-19 atendidos na unidade de emergência.

Palavras-chave: coronavírus, pneumonia viral; tomografia computadorizada (TC); diagnóstico.

ABSTRACT

Background: COVID-19 is a new disease, and pneumonia is the most common complication. The Radiological Society of North America (RSNA) proposed an expert consensus for imaging classification for COVID-19 pneumonia.

Objective: To evaluate the sensitivity, specificity, accuracy, and reproducibility of chest CT standards at the beginning of the Brazilian COVID-19 outbreak.

Materials and Methods: Cross-sectional study performed from March 1st to April 14th, 2020. Patients with suspected COVID-19 pneumonia submitted to RT-PCR test and chest computed tomography (CT) were included. Two thoracic radiologists blinded for RT-PCR and clinical and laboratory results classified every patient scan according to the Radiological Society of North America (RSNA) expert consensus. A third thoracic radiologist also evaluated when there was discordance, and consensus was reached among the three radiologists. A typical appearance was considered a positive chest CT for COVID-19 pneumonia. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values were calculated. Cohen's kappa coefficient was used to evaluate intra and inter-rater agreements.

Results: A total of 159 patients were included (mean age, 57.9±18.0 years; 88 [55.3%] males): 86 (54.1%) COVID-19 and 73 (45.9%) non-COVID-19 patients. Eighty (50.3%) patients had a positive CT for COVID-19 pneumonia. Sensitivity and specificity of typical appearance were 88.3% (95%CI, 79.9-93.5) and 94.5% (95%CI, 86.7-97.8), respectively. Intra and inter-rater agreement were assessed

(Cohen's kappa=0.924, P=.06; Cohen's kappa=0.772, P=.05, respectively).

Conclusion: The chest CT categorical classification of COVID-19 findings is reproducible and demonstrates a high level of agreement with clinical and RT-PCR diagnoses of COVID-19. In RT-PCR scarcity scenarios or in equivocal cases, it may be useful for attending physicians in evaluating suspected COVID-19 pneumonia patients attended at the emergency unit.

Keywords: Coronavirus disease 2019; viral pneumonia; CT; diagnosis.

INTRODUCTION

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is a transmissible respiratory disease that rapidly spread around the globe. Since the first case reported in February 2020, Brazil has been severely affected by the epidemic and it is currently the second most affected country in the world, with over 3 million confirmed cases and more than a hundred thousand deaths by the first days of August (1,2). Since the early stage of COVID-19 outbreak in China, chest Computed Tomography (CT) has been used in the evaluation of patients with suspected COVID-19 pneumonia in the emergency setting, even though it has not been recommended for routine screening or as an isolated diagnostic test (3,4). Although several radiological findings have been associated with COVID-19 pneumonia (5-9), their presence in other diseases hamper CT's reliability for this specific diagnosis (10). Chest CT specificity has broadly ranged in different studies, but the lack of standardized criteria impairs comparisons between them (11). Tomographic standards, such as Radiological Society of North America (RSNA) expert consensus, British Society of Thoracic Imaging guidance for the reporting radiologist and COVID-19 Reporting and Data System, have been proposed to overcome these limitations (12-16) These proposed imaging classifications may help clinicians assess the likelihood of COVID-19 pneumonia before molecular test results are available or in settings where the access to these exams are limited. So far, the majority of studies addressing the role of Chest CT in the diagnosis of COVID-19 pneumonia evaluated its performance in Chinese or European populations (12,13,16). The reproducibility of these findings may theoretically change across distinct regions of the globe due to potential differences in the affected population or circulating viruses. In this study, we aimed to evaluate sensitivity, specificity, accuracy, and

reproducibility of the RSNA imaging categories for COVID-19 pneumonia in patients evaluated at the emergency department in a referral center for COVID-19 patients in the early period of COVID-19 pandemic in Brazil.

MATERIALS AND METHODS

Study design

The institutional review board approved the study and informed consent was waived. Cross-sectional study with patients attended for fever or respiratory symptoms, from March 1st to April 14th 2020, at a COVID-19 dedicated area at the emergency unit of a private hospital. All patients who collected a reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) for the diagnosis of COVID-19 were eligible. The study included consecutive patients with suspected pneumonia, by the physician evaluation, who performed a chest CT scan. Exclusion criteria were age <18 years, lack of data in medical records, and severe respiratory motion artifact on chest CT. COVID-19 was confirmed with one positive RT-PCR result. Patients with one negative RT-PCR result were considered non-COVID-19 if clinical, laboratory, and radiological findings indicated a low likelihood of COVID-19. Two consecutive (at least 48 hours apart) negative results were required for excluding COVID-19 diagnosis in those judged to have a higher probability of disease, according to the independent evaluation of two infectious diseases specialists of institutional infection control team, as recommended by Infectious Diseases Society of America Guidelines (17).

Molecular diagnosis

One oropharyngeal and two nasopharyngeal (from both nostrils) rayon swabs were collected. RNA extraction and real-time RT-PCR were performed at an external laboratory (Fleury Group), a reference private laboratory in Brazil, using primer and probes according to the Charité protocol, as previously described (18). Molecular tests for other respiratory pathogens were performed per request of the attending physician, and included either PCR for influenza A (H3N2 and H1N1) (19), geneXpert (Cepheid) for influenza A (H3N2 and H1N1) and B, or FilmArray PCR Multiplex (Biomérieux), including adenovirus; coronavirus 229E, coronavirus HKU1, NL63 and OC43; human metapneumovirus; influenza A (H3N2 and H1N1) and B; parainfluenza 1,2,3 e 4; and rhinovirus / enterovirus; syncytial respiratory virus; *Bordetella pertussis*; *Chlamydophila pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*.

CT image acquisition

Imaging acquisitions were obtained with patients in the supine position during end-inspiration without contrast medium injection. Chest CT was performed on a 16-slice CT (Siemens Emotion 16 Slice CT Scanner, Siemens Healthineers, Forchheim, Germany) and 64-slice CT (Siemens Sensation 64 Slice CT Scanner, Siemens Healthineers, Forchheim, Germany). The following technical parameters were used for both CT scanners: tube voltage 130 kV; tube current modulation 100 mAs; spiral pitch factor 1.4; collimation width 0.625. Reconstructions were made with convolution kernel lung and soft tissue at a slice thickness of 1.00 mm. DICOM data were transferred onto a PACS workstation

(Carestream Vue PACS version 12.1.6.1005, Carestream Health, NY, USA).

CT image analysis

All chest CT images were evaluated independently by two radiologists (V.B.B. and R.D.G.), with two and ten years of thoracic imaging experience. Both readers evaluated every patient scan twice with a 2-day interval between readout sessions to assess intra and inter-rater agreement. Discordant reports were evaluated by a third thoracic radiologist (A.P.Z.), with twelve years of experience, and consensus was reached among the three radiologists. All radiologists were blinded for RT-PCR, clinical and laboratory data, and previous imaging exams. CT features were classified as "typical," "indeterminate," "atypical" and "negative" for COVID-19 pneumonia", according to RSNA expert consensus (15). COVID-19 typical features are peripheral, bilateral and multifocal rounded ground-glass opacities (GGO) with or without consolidation or visible intralobular lines ("crazy-paving"). Reversed halo sign and other findings of organizing pneumonia can be seen later in the disease. Indeterminate features may occur but are nonspecific for COVID-19 pneumonia, such as diffuse, perihilar, or unilateral GGO. All unusual or unreported findings for COVID-19 were classified as atypical (e.g., centrilobular nodules, tree-in-bud opacities, or lung cavitation). If no CT findings to suggest pneumonia were present, a negative classification was assigned. We considered only typical appearance as a positive chest CT.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS version 18.0 (2009, PASW

Statistics for Windows. SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Bivariate analysis for COVID-19 and non-COVID-19 patients and CT findings in these patients were performed using χ^2 or Fisher's exact test for categorical and Student's t or Wilcoxon-Mann-Whitney tests for continuous variables. Sensitivity, specificity, positive and negative likelihood ratio of a positive CT for COVID-19 pneumonia were calculated. Intra and inter-rater classification agreement (appearance and each specific CT findings) and internal consistency reliability were evaluated with Cohen's kappa and Cronbach's alpha coefficients, respectively. Kappa coefficients of 0-0.20, 0.21-0.40, 0.41-0.60, 0.61-0.80, and 0.81-1.00 were considered to indicate none to slight, fair, moderate, substantial, and almost perfect agreement, respectively, and Cronbach's alpha higher than 0.70 reflects internal consistency (19,20). Positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of the classification according to distinct COVID-19 prevalence were estimated. A $P < .05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Patient population and clinical data

A total of 1176 patients underwent clinical evaluation for respiratory symptoms. In 443 (37.6%), RT-PCR for SARS-CoV-2 was collected. Of these, 163 underwent a chest CT for suspected pneumonia, four (2.4%) were excluded, resulting in 159 (mean age, 57.9 ± 18.0 years; 88 [55.3%] males) included in the study: 86 (54.1%) COVID-19 and 73 (45.9%) non-COVID-19 patients (Figure 1). Baseline, clinical and laboratory characteristics of patients were generally similar between COVID-19 and non-COVID-19 groups (Table 1). Age and gender had

no statistically significant difference between both groups. Anosmia was significantly more frequent in COVID-19 group. The non-COVID group had a shorter median duration of symptoms before attendance at emergency. COVID-19 patients had significantly lower oxygen saturation at emergency admission, lower leukocyte, lymphocyte, and platelets counts. The median time between collecting swabs and performing chest CT was 3.6 hours (IQR,1.6-8.3), and the median time from onset of symptoms to underwent CT was 7 days (IQR,3-9). Eighty (93.0%) COVID-19 patients had their diagnosis confirmed in the first RT-PCR for SARS-CoV-2, while six (7.0%) had the first test negative but a second positive test.

Chest CT Standards Accuracy for COVID-19

Chest CT features were classified as typical in 80 (50.3%) patients, as indeterminate in 30 (18.9%), as atypical in 17 (10.7%) and as negative for COVID-19 pneumonia in 32 (20.1%). The sensitivity, specificity, accuracy, positive and negative likelihood ratio of typical appearance were 88.3% (95%CI 79.9-93.5%), 94.5% (95%CI 86.7-97.8%), 91.1% (95%CI 85.7-94.6%), 16.1 (95%CI 9.8-26.4) and 0.12 (95%CI 0.10-0.14), respectively. The PPV and NPV of typical appearance according to distinct expected prevalence of COVID-19 among patients with respiratory symptoms are displayed in Figure 2.

Only four patients presented a typical appearance and did not have COVID-19 confirmed in two RT-PCR exams; two had no alternative diagnosis confirmed and were considered as possible COVID-19 pneumonia by the attending physicians. Between the other two patients, one had confirmed pulmonary thromboembolism with pulmonary infarction and the other bacterial community-acquired

pneumonia. The typical finding of these latter two patients was peripheral and bilateral rounded GGO with consolidation.

Commonly typical features reported in COVID-19 pneumonia were multifocal, rounded and peripheral GGO displaying a sensitivity of 95.3% (95%CI 88.5-98.7), 82.5% (95%CI 72.8-89.9) and 81.7% (95%CI 71.6-89.3), respectively (Table 2; Figure 3). All patients classified as atypical appearance (n=17) did not have COVID-19 diagnosis. The most common findings among these patients were centrilobular nodules (n=15) and tree-in-bud opacities (n=7) (Figure 4). Among patients classified as indeterminate appearance (n=30), seven had a positive RT-PCR for SARS-CoV-2. In this group, common findings were very few and non-rounded GGO (n=4), diffuse GGO (n=2), and unilateral features (n=1) (Figure 5). One of them also had radiological features of pulmonary fibrosis.

Chest CT Standards Intra and Inter-Rater Reliability

There was agreement in assigned classification in 282 (88.7%) of 318 observations. Regarding intra-rater agreement, Cohen's kappa of observer one was 0.847 (P=.13), and observer two was 0.924 (P=.06). Inter-rater agreement ranged from 0.725 (P=.001) to 0.772 (P=.05) between two radiologists (see Tables S1 and S2). The agreement coefficients of selected typical findings are shown in Table S3.

DISCUSSION

Although Brazil is currently the second most affected country worldwide in number of cases and deaths (1) there is little data regarding chest CT evaluation of COVID-19 pneumonia in the country, as well as in South-american population. Evaluation of a diagnostic method in distinct populations is of paramount importance to ensure reproducibility of the method in different epidemiological scenarios, including potentially distinct baseline clinical characteristics and circulating viruses. Our study demonstrated that typical appearance on chest CT had high specificity for COVID-19 pneumonia in a Brazilian population. The likelihood of COVID-19 pneumonia diagnosis in patients with a typical CT pattern was substantially higher (PLR = 16.1) than in patients with non-typical findings. Two other studies have assessed the accuracy of the RSNA criteria in Brazilian patients (22, 23). In the study of Santos et al. both sensitivity (83%) and specificity (97%) were similar to our results. Barbosa et al. evaluated oncologic patients and found lower sensitivity (64.0%) and specificity (84.8%) rates in that specific population. These results are comparable to those demonstrated in a recent study evaluating Italian patients, in which the authors used the same radiological criteria and found that a typical pattern had a specificity of 91.6% for COVID19 pneumonia (24). Other Chinese and Italian studies performed in the early COVID-19 pandemic showed much lower specificity rates (25.0% to 56.0%) for chest CT (6, 25). However, those studies have not addressed the chest CT criteria proposed by RSNA, which may have affected their results owing to the lack of standards in CT interpretation (6, 25). Finally, a recent meta-analysis found a pooled specificity of 37.0% for chest CT (26). However, as considered by the authors, there was significant heterogeneity among the studies (26). We believe

that it was mostly caused by the fact that studies using non-standardized criteria for interpretation were included in the analysis. Only four patients with typical CT findings were not diagnosed with COVID-19 by RT-PCR. Although all had negative RT-PCRs, this diagnosis could not be ruled out in at least two of them, who had no alternative diagnosis during hospitalization (Fig. 6). Additionally, one patient had pulmonary embolism, which is a possible complication described in COVID-19 patients (27). Other studies also showed similar findings related to some false negative RT-PCR results with typical chest CT appearance (28–31). A previous study has assessed the RSNA classification inter-rater reliability, with moderate to substantial agreement results (32). Our study reinforces these findings, demonstrating an almost perfect intra-rater and substantial inter-rater agreements. These are encouraging outcomes, suggesting that the classification may be useful for clinicians to accurately estimate their suspicion for COVID-19 pneumonia before RT-PCR results become available and increase the confidence in imaging classification, especially in settings where molecular tests are restricted or unavailable. Actually, in pandemic scenarios where the expected COVID-19 prevalence in patients with respiratory symptoms is above 30%, the PPV of typical CT appearance was higher than 80%. Moreover, it was higher than 90% when the prevalence was above 40%, making imaging classification a reliable tool to identify highly suspicious cases of SARS-CoV-2 pneumonia. Even though typical appearance sensitivity was near 90%, it is not possible to rule out the diagnosis with a non-typical appearance, particularly in the high prevalence scenario. Previous studies suggested a high sensitivity for CT; however, the lack of clear definitions for positive CT findings impairs the generalizability of those findings (25,26,33). On the other hand, it is important to highlight that the diagnosis of COVID-19 pneumonia was correctly excluded in all patients

classified as atypical, suggesting that this classification may be useful to discourage the diagnosis of COVID-19 pneumonia. Seven of 86 (8.1%) COVID-19 patients presented an indeterminate CT classification. This means that the diagnosis of COVID-19 pneumonia cannot be confirmed or ruled out in patients with an indeterminate CT. Among typical findings, the most frequent were multifocal and rounded GGO, crazy-paving, and perilobular pattern, usually peripheral and bilateral. Interestingly, despite discordance among readers regarding some isolated typical CT signs, there was agreement in the final standard. It is noteworthy that each radiological finding should not be considered individually, considering that these features are not uniquely related to COVID-19 pneumonia. Even noninfectious diseases may present findings that might overlap with CT features related to SARS-CoV-2 infection, such as pulmonary edema, organizing pneumonia, drug-related toxicity, pulmonary infarcts, and interstitial lung diseases (34–37). Furthermore, coinfection with other viruses cannot be ruled out using only chest CT. However, it is noteworthy that the study was conducted in a period before the influenza season in our region and, in addition to our data on molecular tests for influenza, it should be highlighted that, during the study period, only one case of severe acute respiratory syndrome caused by influenza was reported to the Municipal Health Secretary, in mid-March and from another institution (<https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd-srag-2020>).

Our study has limitations and must be interpreted accordingly. First, there was not a previously defined criteria for ordering RT-PCR and chest CT and, during the study period, RT-PCR was mostly collected from patients showing signs of moderate or severe disease. Therefore, COVID-19 patients presenting with mild disease and pneumonia could have been discharged with no further imaging and

laboratory investigations. Second, it was a single-center experience with thorax-experienced radiologists, and scans readings may be less precise when evaluated by general radiologists. Third, our findings are applicable to patients with acute moderate and severe respiratory symptoms performing chest CT during a COVID-19 epidemic period. Finally, alternative diagnoses for non-COVID-19 patients were not fully evaluated in all patients. However, as discussed above, two of the four patients with typical " appearance " and negative RT-PCR were considered as non-laboratory confirmed COVID-19 by attendant physicians before hospital discharge.

In conclusion, in patients with suspected COVID-19 pneumonia, chest CT categorical classification of COVID-19 findings is reproducible and demonstrates high agreement with clinical and RT-PCR diagnosis of COVID-19. Our study reinforces the role of tomographic standards to improve accuracy of radiological reports and to help physicians diagnosing COVID-19 pneumonia.

Funding sources

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Disclosures

RDG, VBB, APZ, FTH, LCAJ, JFPS, GSG and MBG: none.

APZ* is a research fellow of the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), Ministry of Science and Technology, Brazil and has received a research grant from Pfizer not related to this work.

Acknowledgements

We would like to thank research consultants Aline da Cunha and Cassia Pagano, and the statistician Charles Ferreira from “Núcleo de Apoio à Pesquisa” do Hospital Moinhos de Vento.

REFERENCES

1. Esheng D, Ongro D, Lauren G. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;(5):533-534.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1) Accessed on August 10th.
2. Sergio C, Alberto C, Clovis AC, Alfonso JRM. Deep impact of COVID-19 in the healthcare of Latin America: the case of Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2020;24(2):93-95.
3. Rubin GD, Haramati LB, Kanne JP, Schluger NW, Yim J-J, Anderson DJ, 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;201365.
4. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection.
<https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>. Published, 2020. Accessed June 21, 2020.
5. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(4):425–34. Available from:
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4).
6. Caruso D, Zerunian M, Polici M, Pucciarelli F, Polidori T, Rucci C, et al. Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology*. 2020;201237.
7. Zhou S, Wang Y, Zhu T, Xia L. CT Features of Coronavirus Disease 2019

(COVID-19) Pneumonia in 62 Patients in Wuhan, China. AJR Am J Roentgenol. 2020;(October):1–8.

8. Raptis CA, Hammer MM, Short RG, Filev PD, Hope MD, Jeudy J, et al. Chest CT and Coronavirus Disease (COVID-19): A Critical Review of the Literature to Date. AJR Am J Roentgenol. 2020;(October):1–4.

9. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. AJR Am J Roentgenol. 2020;(July):1–7.

10. Zhao D, Yao F, Wang L, Zheng L, Gao Y, Ye J, et al. A comparative study on the clinical features of COVID-19 pneumonia to other pneumonias. Clin Infect Dis. 2020;2019(Xx Xxxx):1–6.

11. Adams HJA, Kwee TC, Hope MD, Kwee RM, Hja A, Tc K, et al. Systematic Review and Meta- Analysis on the Value of Chest CT in the Diagnosis of Coronavirus Disease (COVID-19): Sol Scientiae, Illustra Nos. AJR Am J Roentgenol. 2020;215(December):1–9.

12. Prokop M, Everdingen W Van, Vellinga T van R, Ufford JQ van, Stöger L, Beenen L, et al. CO-RADS-A categorical CT assessment scheme for patients with suspected COVID-19: definition and evaluation Original research.

Radiology [Internet]. 2020;Published(1). Available from:

<https://doi.org/10.1148/radiol.2020201473>.

13. De Smet K, De Smet D, Ryckaert T, et al. Diagnostic Performance of Chest CT for SARS-CoV-2 Infection in Individuals with or without COVID19 Symptoms. Radiology.2020;1-24.

14. Thoracic Imaging in COVID-19 Infection - Guidance for the Reporting Radiologist British Society of Thoracic Imaging - Version 2.
https://www.bsti.org.uk/media/resources/files/BSTI_COVID-19_Radiology_Guidance_version_2_16.03.20.pdf. Published, 2020.
Accessed June 21, 2020.
15. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2):e200152.
16. Luo L, Luo Z, Jia Y, Zhou C, He J, Lyu J, et al. CT differential diagnosis of COVID-19 and non-COVID-19 in symptomatic suspects: A practical scoring method. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):1–9.
17. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA et al. Infectious Disease Society of America guidelines on the diagnosis of COVID-19- Recommendation 6.
<http://www.idsociety.org/COVID19guidelines/dx>. Published, 2020. Accessed June 21, 2020.
18. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 -nCoV by RT-PCR. 2019;(December):1.
19. McHugh ML. Interrater reliability : the kappa statistic. *Biochem Medica* [Internet]. 2012;22(3):276–82. Available from: <https://hrcak.srce.hr/89395>.
20. Cortina JM. What Is Coefficient Alpha? An Examination of Theory and

Applications. *J Appl Psychol.* 1993;78(1):98–104.

21. Ciccarese F, Coppola F, Spinelli D, et al. Diagnostic Accuracy of North America Expert Consensus Statement on Reporting CT Findings in Patients with Suspected COVID-19 Infection: An Italian Single Center Experience. *Radiology Cardiothoracic Imaging* 2020;2(4):1-23.

22. Xu J, Wu R, Huang H, Zheng W, Ren X, Wu N, et al. Computed Tomographic Imaging of 3 Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia With Negative Virus Real-time Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction Test. *Clin Infect Dis.* 2020;3(Figure 3):2019–21.

23. Hanson KE, Azar MM, Banerjee R, Chou A, Colgrove RC, Ginocchio CC, et al. Molecular testing for acute respiratory tract infections: clinical and diagnostic recommendations from the IDSA's Diagnostics Committee. *Clin Infect Dis.* 2020;84(13):1–8.

24. Xingzhi Xie, Zheng Zhong WZ et al. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology.* 2020;1–7.

25. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;10–1.

26. de Jaegere TMH, Krdzalic J, Fasen BACM, Kwee RM. Radiological Society of North America Chest CT Classification System for Reporting COVID-19 Pneumonia: Interobserver Variability and Correlation with RT-PCR. *Radiol Cardiothorac Imaging* [Internet]. 2020;2(3):e200213. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/ryct.2020200213>

27. Hyungjin Kim, Hyunsook Hong SHY. Diagnostic Performance of CT and

Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis. *Radiology*. 2020;(May):1–15.

28. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;2019:200642.

29. Long C, Xu H, Shen Q, Zhang X, Fan B, Wang C, et al. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *Eur J Radiol* [Internet]. 2020;126(March):108961. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108961>

30. Hani C, Trieu NH, Saab I, Dangeard S, Bennani S, Chassagnon G, et al. COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagn Interv Imaging* [Internet]. 2020;101(5):263–8. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.03.014>

31. Kligerman SJ, Franks TJ, Galvin JR. From the Radiologic Pathology Archives: Organization and fibrosis as a response to lung injury in diffuse alveolar damage, organizing pneumonia, and acute fibrinous and organizing pneumonia. *Radiographics*. 2013;33(7):1951–75.

32. Rossi SE, Erasmus JJ, Volpacchio M, Franquet T, Castiglioni T, Page McAdams H. “Crazy-Paving” Pattern at Thin-Section CT of the Lungs: Radiologic-Pathologic Overview. *Radiographics*. 2003;23(6):1509–19.

33. Miller WT, Shah RM. Isolated diffuse ground-glass opacity in thoracic CT: Causes and clinical presentations. *Am J Roentgenol*. 2005;184(2):613–22.

TABLE AND FIGURE CAPTIONS

Table 1. Baseline characteristics, presentation signs and symptoms, and laboratory results.

Table 2. Association between typical findings and COVID-19 pneumonia diagnosis.

Figure 1. Flow diagram of study participants.

Figure 2. Positive and negative predictive values of a positive chest CT according to distinct prevalences of COVID-19.

Figure 3. Nonenhanced high-resolution chest CT of different patients with confirmed COVID-19 pneumonia and typical findings.

Figure 4. Nonenhanced high-resolution chest CT of different patients with atypical findings.

Figure 5. Nonenhanced high-resolution chest CT of different patients with indeterminate findings.

Figure 6. Nonenhanced high-resolution chest CT of a 79-year-old man presented with 7-day history of dyspnea, adynamia and COVID-19 exposure (wife and job colleague diagnosed with SARS-CoV-2 pneumonia).

TABLES AND FIGURES

Table 1. Baseline characteristics, presentation signs and symptoms, and laboratory results.

Table 1 – Baseline characteristics, presentation signs and symptoms and laboratory results.^a				
	Total patients (n = 159), No. (%)	COVID-19 Diagnosis		P-value
		Yes (n = 86), No. (%)	No (n = 73), No. (%)	
Demographic Information				
Age, mean (SD), y	57.9 (18.0)	60.0 (15.2)	55.4 (20.6)	.12
Male	88 (55.3)	53 (61.6)	35 (47.9)	.10
Comorbidities				
Cancer	11 (6.9)	6 (7)	5 (6.8)	>.99
Hypertension	52 (32.7)	31 (36)	21 (28.8)	.31
Coronary artery disease	8 (5)	3 (3.5)	5 (6.8)	.57
Congestive heart failure	3 (1.9)	0 (0)	3 (4.1)	.19
Diabetes	20 (12.6)	13 (15.1)	7 (9.6)	.38
Hematologic disease	2 (1.3)	1 (1.2)	1 (1.4)	>.99
Immunosuppression	8 (5)	3 (3.5)	5 (6.8)	.57
Liver disease	2 (1.3)	2 (2.3)	0 (0)	.54
Obesity (BMI ≥ 30)	97 (61.0)	56 (65.1)	41 (56.2)	.64
Pulmonary disease	33 (20.8)	14 (16.3)	19 (26.0)	.21
Smoker	7 (4.4)	2 (2.3)	5 (6.8)	.33
Signs and symptoms				
Anosmia	9 (5.7)	9 (10.5)	0 (0)	.01
Chest pain	19 (11.9)	5 (5.8)	14 (19.2)	.02
Cough	114 (71.7)	67 (77.9)	47 (64.4)	.06
Diarrhea	1 (0.6)	1 (1.2)	0 (0)	.57
Dyspnea	86 (54.1)	49 (57.0)	37 (50.7)	.42
Fatigue	82 (51.6)	29 (57.0)	33 (45.2)	.15
Headache	41 (25.8)	19 (22.1)	22 (30.1)	.35
Myalgia	55 (34.6)	35 (40.7)	20 (27.4)	.09
Rhinorrhea	36 (22.6)	18 (20.9)	18 (24.7)	.74
Temperature ≥ 37.8°C	35 (22.0)	23 (26.7)	12 (16.4)	.14
Oxygen saturation ≤ 93%	31 (19.5)	23 (26.7)	8 (11.0)	.006
Initial laboratory measures				
Leukocytes, median (IQR), /mm ³	6820 (4915–9540)	5930 (4460–7510)	9230 (6760–11480)	.001
Lymphocyte, median (IQR), /mm ³	1290 (880–1785)	1165 (850–1510)	1610 (970–2150)	.005
Platelets, median (IQR), /mm ³	188.000 (253.000–144.500)	166.000 (130.000–204.000)	218.000 (179.000–273.000)	.001
C-reactive protein, median (IQR), mg/dL	3.75 (1.10–7.30)	4.00 (1.80–7.30)	3.50 (0.60–7.30)	.22
Creatinine, mg/dL, median (IQR), mg/dL	0.90 (0.70–1.10)	0.90 (0.70–1.10)	0.90 (0.70–1.05)	.86
D-dimer, median (IQR), ng/mL	512.0 (349.0–795.0)	512.0 (286.5–773.0)	479.0 (336.0–1256.0)	.96
Abbreviations: COVID-19, coronavirus disease 2019; SD, standard deviation; BMI, body mass index; IQR, interquartile range.				
Please note, subtitles rows do not have data.				
^a Presentation symptoms, vital signs, and laboratory results were selected to be included according to the relevance to the characterization of patients with COVID-19.				

Table 2. Association between typical findings and COVID-19 pneumonia diagnosis.

Table 2 – Association between typical findings and COVID-19 pneumonia diagnosis.						
CT findings	Patients (n = 159) No. (%)	COVID-19 Diagnosis		P-value	Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)
		Yes (n = 86) No. (%)	No (n = 73) No. (%)			
Multifocal GGO	107 (67.3)	82 (95.3)	25 (34.2)	<.001	95.3 (88.5–98.7)	65.7 (53.7–76.4)
Rounded GGO	82 (51.6)	71 (82.6)	11 (15.1)	<.001	82.5 (72.8–89.9)	84.9 (74.6–92.2)
GGO + consolidation	72 (45.3)	47 (54.7)	25 (34.2)	.01	54.6 (43.5–65.4)	65.7 (53.7–76.4)
Crazy-paving pattern	75 (47.2)	60 (69.8)	15 (20.5)	<.001	69.7 (58.9–79.2)	79.4 (68.3–88.0)
Perilobular pattern ^a	58 (36.5)	56 (65.1)	2 (2.7)	<.001	65.1 (54.0–75.0)	97.2 (90.4–99.6)
Reversed halo sign ^a	28 (17.6)	27 (31.4)	1 (1.4)	<.001	31.4 (21.8–42.3)	98.6 (92.6–99.9)
Subpleural lines ^a	58 (36.5)	49 (57.0)	9 (12.3)	<.001	56.9 (45.8–67.6)	87.6 (77.8–94.2)
Fibro retractile opacity ^a	54 (34.0)	43 (50.0)	11 (15.1)	<.001	50.0 (39.0–60.9)	84.9 (74.6–92.2)
Bilateral	105 (66.0)	81 (94.2)	24 (32.9)	<.001	97.6 (91.5–99.7)	42.9 (27.7–59.0)
Lower predominance	64 (40.5)	42 (49.4)	22 (30.1)	.11	51.8 (40.4–63.1)	43.5 (27.8–60.3)
Peripheral (any finding)	84 (52.8)	67 (77.9)	17 (23.3)	<.001	81.7 (71.6–89.3)	52.7 (35.4–69.5)

Abbreviations: COVID-19, coronavirus disease 2019; CT, computed tomography; CI, confidence interval; GGO, ground-glass opacities.

^a Considered as other findings of organizing pneumonia seen later in the disease.

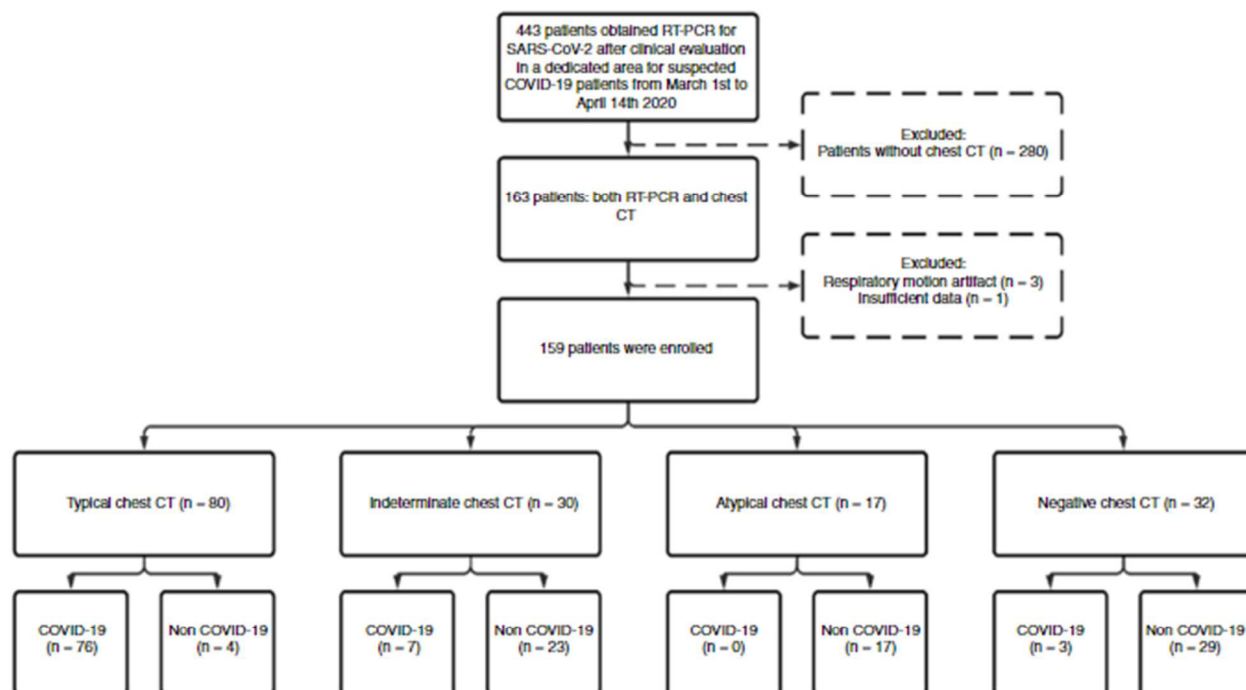


Fig. 1 – Flow diagram of study participants. Abbreviations: RT-PCR, Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction; SARS-CoV-2, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; COVID-19, coronavirus disease 2019; CT, computed tomography.

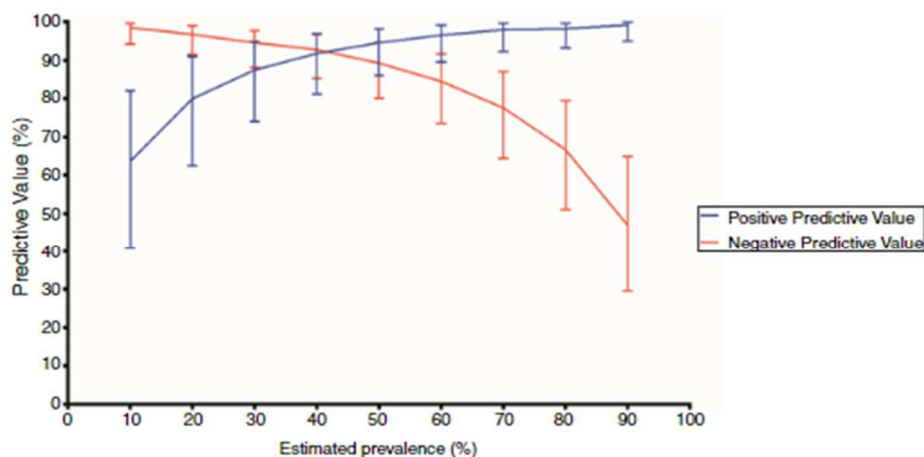


Fig. 2 – Positive and negative predictive values of a positive chest computed tomography (CT) according to distinct prevalences of COVID-19. A positive chest CT was defined as a typical appearance. Error bars indicate 95% confidence intervals (CI).

Positive predictive values (%) and 95% CI according to each estimated prevalence (P): P 10% - 63.6 (40.8-81.9); P 20% - 80.0 (62.5-90.9); P 30% - 87.5 (74.0-94.8); P 40% - 91.8 (81.1-96.9); P 50% - 94.6 (86.0-98.2); P 60% - 96.5 (89.5-99.1); P 70% - 98.0 (92.2-99.6); P 80% - 98.2 (93.1-99.7); P 90% - 99.2 (95.0-99.9).

Negative predictive values (%) and 95% CI according to each estimated prevalence (P): P 10% - 98.5 (94.3-99.7); P 20% - 96.7 (91.4 - 98.9); P 30% - 94.6 (88.1-97.7); P 40% - 92.7 (85.2-96.8); P 50% - 89.3 (80.1-94.6); P 60% - 84.5 (73.5-91.6); P 70% - 77.6 (64.4-87.0); P 80% - 66.6 (50.9-79.5); P 90% - 46.8 (29.5-64.9).

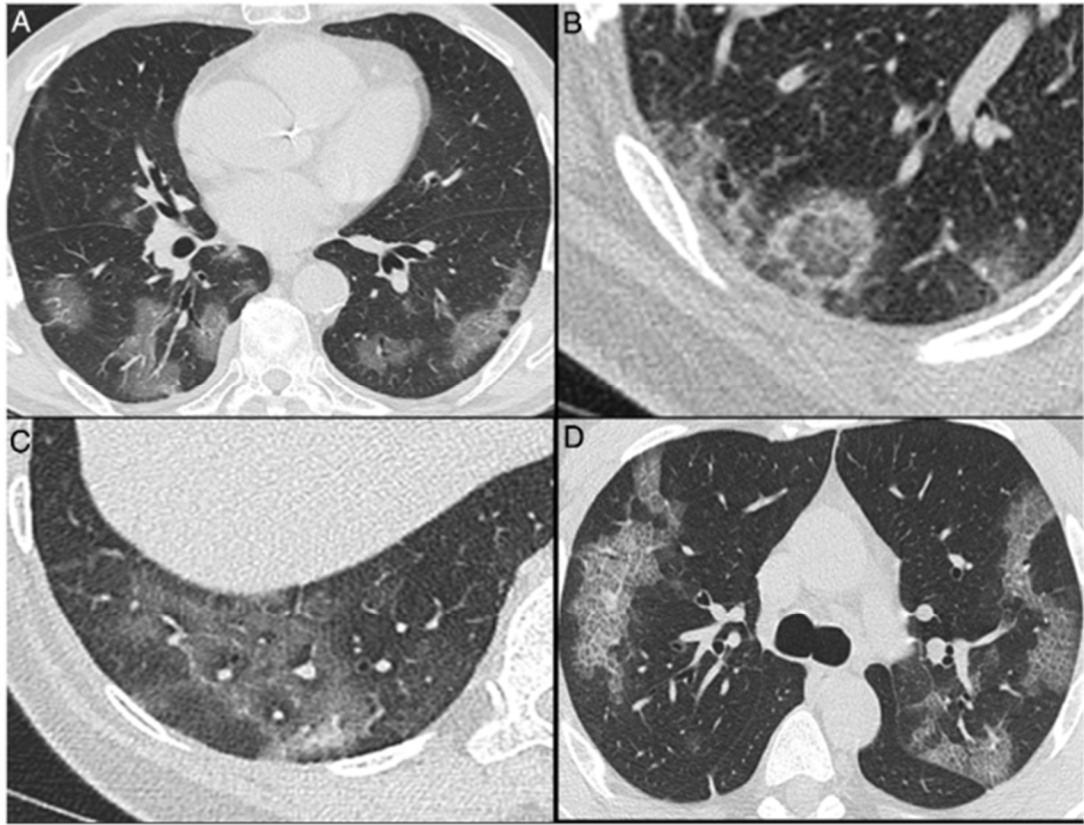


Fig. 3 – Nonenhanced high-resolution chest CT of different patients with confirmed COVID-19 pneumonia and typical findings. A, 74-year-old man presented with 7-day history of fever and cough. Axial CT shows multifocal, peripheral and rounded ground glass opacities (GGO). B, 47-year-old man presented with 10-day history of moderate breathlessness and fever. Axial CT shows reversed halo sign. C, 70-year-old woman presented with 9-day history of mild dyspnea and COVID-19 exposure. Axial CT shows GGO with a peribubular pattern. D, 36-year-old man presented with 5-day history of fever, cough and myalgia. Axial CT shows bilateral areas of crazy-paving pattern.

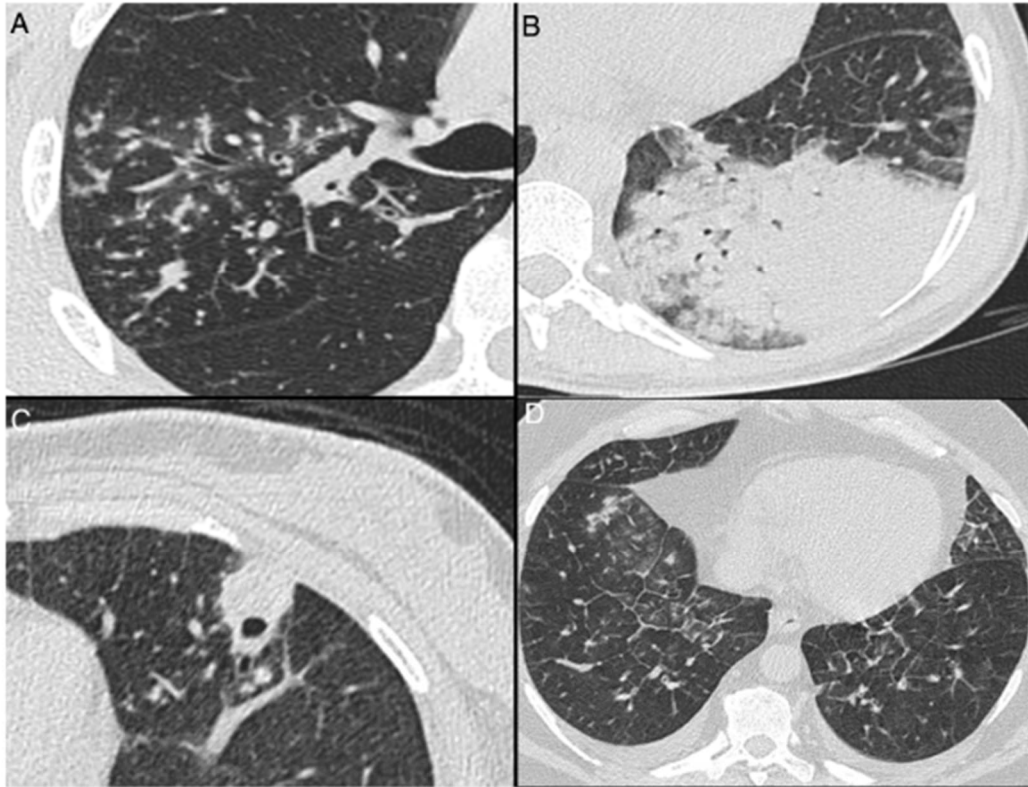


Fig. 4 – Nonenhanced high-resolution chest CT of different patients with atypical findings. A, 52-year-old man presented with 3-day history of fever, cough and adynamia. Axial chest CT shows centrilobular nodules, tree-in-bud opacities and bronchial mucocele. The patient was diagnosed with pulmonary tuberculosis. B, 26-year-old woman presented with 10-day history of cough, sputum, fever and dyspnea. Axial chest CT shows lobar consolidation. The patient was diagnosed with bacterial acquired community pneumonia. C, 47-year-old woman presented with 30-day history of headache, adynamia, cough and chest pain. Axial chest CT shows pulmonary cavitation with satellite centrilobular opacities. The patient was diagnosed with central nervous system and pulmonary cryptococcosis. D, 55-year-old man presented with 3-day history of orthopnea, precordial pain and cough. Axial chest CT shows bilateral pleural effusion, interlobular septal thickening, and centrilobular ground glass opacities. The patient was diagnosed with congestive heart failure due to myocardial infarction.

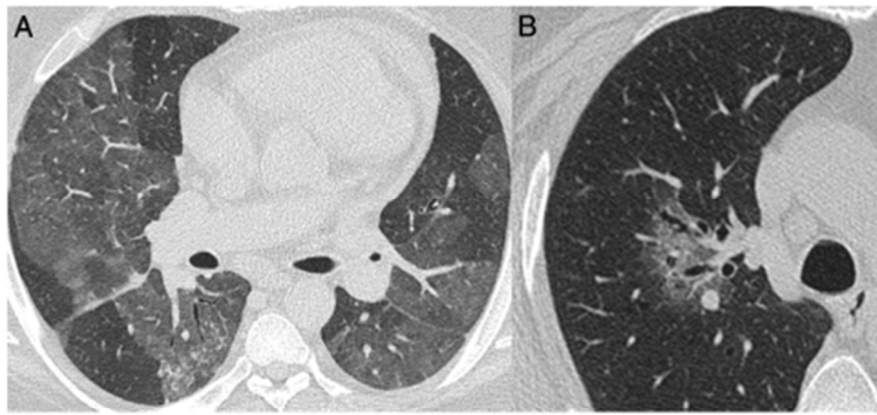


Fig. 5 – Nonenhanced high-resolution chest CT of different patients with indeterminate findings. A, 40-year-old man presented with 5-day history of worsening of chronic cough, dyspnea and fever. Axial CT shows diffuse and bilateral ground glass opacities. The patient was diagnosed with acquired immunodeficiency syndrome and *Pneumocystis pneumonia*. B, 55-year-old man presented with 3-day history of cough and mild breathlessness. Axial CT shows unilobar, rounded and peribroncovascular ground glass opacity. COVID-19 pneumonia was confirmed.

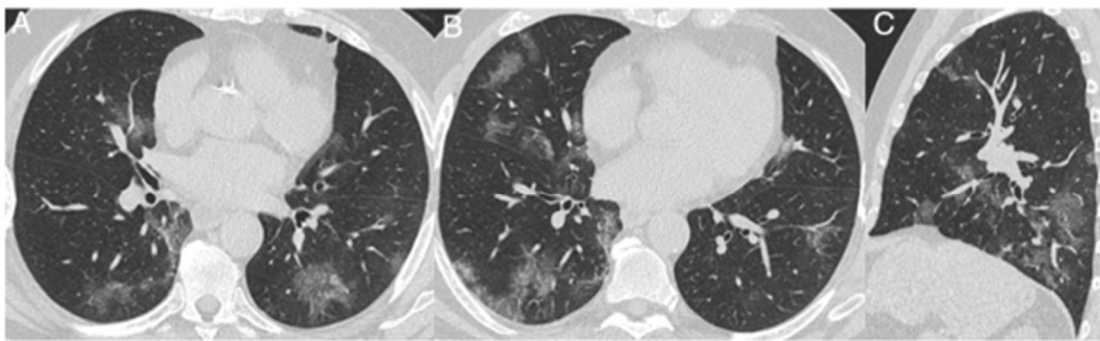


Fig. 6 – Nonenhanced high-resolution chest CT of a 79-year-old man presented with 7-day history of dyspnea, adynamia and COVID-19 exposure (wife and job colleague diagnosed with SARS-CoV-2 pneumonia). A and B, axial, C, sagittal chest CT shows a typical appearance, with bilateral and rounded ground-glass opacities with predominant peripheral distribution. The diagnosis of COVID-19 pneumonia couldn't be ruled out, even though with two negative RT-PCR. The patient had no alternative diagnosis during hospitalization and he obtained complete resolution of symptoms and CT findings in a 6-month follow-up visit.

TABELAS SUPLEMENTARES

Table S1. Intra-rater agreement according to RSNA imaging classification for COVID-19 pneumonia diagnosis.

Observer 1 - first vs. second analysis ^a							
<i>RSNA CT classification, No. (%)</i>	<i>Negative</i>	<i>Typical</i>	<i>Indeterminate</i>	<i>Atypical</i>	<i>Total</i>	<i>P value</i>	<i>Cohen's kappa</i>
<i>Negative</i>	24(15.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	25(15.7)	.13	0.847
<i>Typical</i>	0(0.0)	79(49.7)	3(1.9)	0(0.0)	82(51.6)		
<i>Indeterminate</i>	0(0.0)	2(1.3)	21(13.2)	1(0.6)	24(15.1)		
<i>Atypical</i>	3(1.9)	0(0.0)	6(3.8)	19(11.9)	28(17.6)		
Total	27(17.0)	81(50.9)	30(18.9)	21(13.2)	159(100.0)		
Observer 2 - first vs. second analysis ^b							
<i>RSNA CT classification, No. (%)</i>	<i>Negative</i>	<i>Typical</i>	<i>Indeterminate</i>	<i>Atypical</i>	<i>Total</i>	<i>P value</i>	<i>Cohen's kappa</i>
<i>Negative</i>	32(20.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	32(20.1)	.06	0.924
<i>Typical</i>	0(0.0)	79(49.7)	0(0.0)	0(0.0)	79(49.7)		
<i>Indeterminate</i>	3(1.9)	0(0.0)	28(17.6)	2(1.3)	33(20.8)		
<i>Atypical</i>	1(0.6)	0(0.0)	2(1.3)	12(7.5)	15(9.4)		
Total	36(22.6)	79(49.7)	30(18.9)	14(8.8)	159(100.0)		

Abbreviations: RSNA, Radiological Society of North America; COVID-19, coronavirus disease 2019; CT, computed tomography.

^a Cronbach's alpha=0,90 (internal consistency).

^b Cronbach's alpha=0,94 (internal consistency).

Table S2. Inter-rater agreement ^a according to RSNA imaging classification for COVID-19 pneumonia diagnosis.

Observer 1 - first analysis vs. Observer 2 - first analysis							
<i>RSNA CT classification, No. (%)</i>	<i>Negative</i>	<i>Typical</i>	<i>Indeterminate</i>	<i>Atypical</i>	<i>Total</i>	<i>P value</i>	<i>Cohen's kappa</i>
<i>Negative</i>	24(15.1)	0(0.0)	3(1.9)	5(3.1)	32(20.1)	.007	0.744
<i>Typical</i>	0(0.0)	77(48.4)	2(1.3)	0(0.0)	79(49.7)		
<i>Indeterminate</i>	0(0.0)	5(3.1)	18(11.3)	10(6.3)	33(20.8)		
<i>Atypical</i>	1(0.6)	0(0.0)	1(0.6)	13(8.2)	15(9.4)		
Total	25(15.7)	82(51.6)	24(15.1)	28(17.6)	159(100.0)		
Observer 1 - first analysis vs. Observer 2 - second analysis							
<i>RSNA CT classification, No. (%)</i>	<i>Negative</i>	<i>Typical</i>	<i>Indeterminate</i>	<i>Atypical</i>	<i>Total</i>	<i>P value</i>	<i>Cohen's kappa</i>
<i>Negative</i>	24(15.1)	1(0.6)	4(2.5)	7(4.4)	36(22.6)	.001	0.725
<i>Typical</i>	0(0.0)	77(48.4)	2(1.3)	0(0.0)	79(49.7)		
<i>Indeterminate</i>	0(0.0)	4(2.5)	17(10.7)	9(5.7)	30(18.9)		
<i>Atypical</i>	1(0.6)	0(0.0)	1(0.6)	12(7.5)	14(8.8)		
Total	25(15.7)	82(51.6)	24(15.1)	28(17.6)	159(100.0)		
Observer 1 - second analysis vs. Observer 2 - first analysis							
<i>RSNA CT classification, No. (%)</i>	<i>Negative</i>	<i>Typical</i>	<i>Indeterminate</i>	<i>Atypical</i>	<i>Total</i>	<i>P value</i>	<i>Cohen's kappa</i>
<i>Negative</i>	26(16.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	27(17.0)	.05	0.772
<i>Typical</i>	0(0.0)	78(49.1)	3(1.9)	0(0.0)	81(50.9)		
<i>Indeterminate</i>	4(2.5)	1(0.6)	21(13.2)	4(2.5)	30(18.9)		
<i>Atypical</i>	2(1.3)	0(0.0)	9(5.7)	10(6.3)	21(13.2)		
Total	32(20.1)	79(49.7)	33(20.8)	15(9.4)	159(100.0)		

Table S2. Inter-rater agreement ^a according to RSNA imaging classification for COVID-19 pneumonia diagnosis (continued).

Observer 1 - second analysis vs. Observer 2 - second analysis							
RSNA CT classification, No. (%)	Negative	Typical	Indeterminate	Atypical	Total	P value	Cohen's kappa
Negative	26(16.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	27(17.0)	.01	0.743
Typical	0(0.0)	78(49.1)	3(1.9)	0(0.0)	81(50.9)		
Indeterminate	6(3.8)	1(0.6)	19(11.9)	4(2.5)	30(18.9)		
Atypical	4(2.5)	0(0.0)	8(5.0)	9(5.7)	21(13.2)		
Total	36(22.6)	79(49.7)	30(18.9)	14(8.8)	159(100.0)		

Abbreviations: RSNA, Radiological Society of North America; COVID-19, coronavirus disease 2019; CT, computed tomography.

^aOverall Cronbach's alpha=0,92 (internal consistency).

Table S3. Internal consistency, intra and inter-rater agreement of relevant typical findings ^a.

Typical findings	Cohen's kappa coefficient (range)	Overall Cronbach's alpha coefficient
Multifocal GGO	0.757-0.848	0.941
Rounded GGO	0.649-0.849	0.922
Crazy-paving	0.363-0.774	0.866
Perilobular pattern	0.309-0.768	0.839

Abbreviations: GGO, ground glass opacities.

Please, refer to table 2 to assess prevalence, sensitivity and specificity of typical CT findings.

^a Findings were selected to be included according to the relevance to the characterization of patients with COVID-19.

CONCLUSÕES

As respectivas conclusões relacionadas aos objetivos deste estudo foram as seguintes:

- em pacientes com suspeita de pneumonia viral COVID-19, a classificação categórica proposta pela RSNA dos achados da TC de tórax demonstra alta acurácia em relação ao padrão-ouro (RT-PCR);

- a maioria dos pacientes com diagnóstico de pneumonia viral COVID-19 tem padrão típico segundo a classificação da RSNA, e as alterações mais frequentemente observadas foram opacidades multifocais em vidro-fosco e acometimento bilateral;

- não foram identificados achados demográficos, clínicos ou laboratoriais específicos associados aos padrões radiológicos de pneumonia viral COVID-19;

- a interpretação por radiologistas torácicos pela classificação de pneumonia viral COVID-19 da RSNA demonstrou forte concordância intraobservador e moderada concordância interobservador, sendo demonstrada alta consistência dos principais achados radiológicos individualmente.

Portanto, em cenários de escassez de RT-PCR ou em casos duvidosos, a interpretação da TC de tórax pela classificação da RSNA pode ser uma ferramenta útil para os médicos assistentes na avaliação de pacientes com suspeita de pneumonia por COVID-19 atendidos na unidade de emergência.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta tese de doutorado foi resultado de muito trabalho e extensa pesquisa sobre como a TC de tórax avaliada de forma padronizada pode ser útil para os médicos assistentes na avaliação de pacientes com suspeita de pneumonia viral COVID-19, especialmente aqueles atendidos na unidade de emergência.

Elaboramos este projeto nos primeiros meses da pandemia em nosso país, ao notarmos que os padrões de imagem dos pacientes com pneumonia viral COVID-19 demonstravam algumas características típicas, e apresentavam alta concordância com o diagnóstico clínico e pelo RT-PCR (padrão-ouro).

No início da pandemia, havia indisponibilidade de testes para o diagnóstico molecular e demora na liberação dos resultados do RT-PCR, bem como muitos resultados falso negativos. Neste contexto, a tomografia computadorizada se mostrou uma ferramenta útil na tentativa de ajudar a sugerir o diagnóstico precoce.

Vários outros trabalhos sobre a performance da TC de tórax na avaliação de pacientes com suspeita de pneumonia viral COVID-19 foram publicados em revistas de grande impacto no transcorrer da pandemia, demonstrando resultados semelhantes aos que encontramos, inclusive em regiões de baixa prevalência de COVID-19, reforçando nossos achados.

É importante ressaltar que a TC de tórax não é o exame indicado para confirmação diagnóstica de COVID-19, mas seus achados ajudam a sugerir o diagnóstico no cenário apropriado. É crucial correlacionar os achados da TC de tórax com o histórico epidemiológico, apresentação clínica e resultados do teste de RT-PCR.

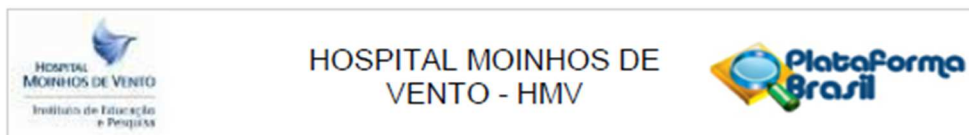
Outras pneumonias virais (especialmente H1N1) e mesmo doenças não infecciosas como pneumonia em organização, toxicidade a fármacos, infartos pulmonares e doenças intersticiais podem apresentar achados de imagem que se sobrepõem aos achados da pneumonia viral COVID-19, tornando fundamental a correlação clínica e com o RT-PCR.

No transcorrer da pandemia, com maior disponibilidade dos testes de RT-PCR e maior agilidade nos resultados, observou-se uma tendência de mudança no papel da TC, passando a ser utilizada em casos duvidosos, para quantificação do comprometimento pulmonar (comprometimento > 50% considerado fator de risco para prognóstico desfavorável), na investigação de complicações (infecciosas, tromboembolismo pulmonar, etc), na avaliação da resposta às terapias e na identificação de sequelas tardias (achados de fibrose).

Por fim, cabe ressaltar que ao longo dos anos houve inúmeras mutações do vírus, bem como uso de diversos tratamentos e aplicação de diferentes tipos de vacinas. Estes fatores podem alterar os padrões de apresentação nos exames de imagem. Isto necessita ser esclarecido em estudos adicionais, a fim de avaliar se os resultados dos nossos dados de acurácia e concordância, que foram obtidos antes destas implementações, ainda permanecem válidos.

ANEXO 1

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP COM APROVAÇÃO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Acurácia Diagnóstica da Tomografia Computadorizada de Tórax na Avaliação de Pacientes com Suspeita de COVID-19

Pesquisador: RAFAEL DOMINGOS GRANDO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 30945320.3.0000.5330

Instituição Proponente: Hospital Moinhos de Vento - HMV

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.998.651

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo transversal, com dados retrospectivos, de centro único, para validação diagnóstica da TC de tórax em pacientes com suspeita de infecção por SARS-CoV-2 e que coletaram o swab nasofaríngeo e orofaríngeo para análise laboratorial de RT-PCR para este vírus. O estudo será realizado em um hospital particular de referência para o atendimento de casos suspeitos de COVID-19 no sul do Brasil, no período de 1º de março a 14 de abril de 2020. Serão selecionados consecutivamente todos os pacientes atendidos no departamento de emergência com suspeita de COVID-19 que realizaram tomografia de tórax nesta avaliação inicial, dentro do período determinado.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Determinar a acurácia da TC de tórax interpretada de modo padronizado como método diagnóstico de COVID-19, comparativamente ao método padrão-ouro de RT-PCR para SARS-CoV-2.

Objetivo Secundário:

1. Descrever os achados radiológicos nos pacientes com infecção confirmada pelo SARS-CoV-2.

Endereço: Rua Tiradentes, 108 - Subsolo
Bairro: Floresta **CEP:** 90.560-030
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3314-3537 **E-mail:** cep.iep@hmv.org.br

Continuação do Parecer: 3.998.651

2. Identificar fatores demográficos, clínicos e laboratoriais associados ao padrão tomográfico indeterminado.
3. Investigar os fatores demográficos, clínicos e laboratoriais associados a falso-positivos e falso-negativos de pacientes com padrão típico e não COVID-19.
4. Comparar achados clínicos-laboratoriais com achados tomográficos em relação a gravidade da COVID-19.
5. Avaliar a variabilidade intra e interobservador entre radiologistas torácicos e radiologistas gerais na classificação dos exames de acordo com o proposto pela RSNA e seu impacto na acurácia diagnóstica da TC.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O risco aos pacientes no presente protocolo de pesquisa é mínimo, relacionado a possível quebra de sigilo das informações destes. Para mitigá-lo, nos comprometemos em realizar a análise de dados apenas com fins de pesquisa, sem incluir os dados de identificação dos pacientes no tabulamento ou na divulgação dos resultados do presente estudo. Segue em anexo o Termo de Responsabilidade e de Compromisso de Utilização de Prontuários e Base de Dados assinado pelos pesquisadores.

Benefícios:

Ao analisarmos os dados clínicos, laboratoriais e radiológicos da população em estudo, poderemos estudar a hipótese de pesquisa, que leva em consideração a possibilidade da TC de tórax ser benéfica na avaliação dos pacientes atendidos na emergência com suspeita de COVID-19, dentro de um contexto adequado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo transversal, retrospectivo de grande relevância clínica no contexto atual. Delineamento adequado, justificativa, critérios de inclusão e exclusão, bem como os objetivos estão claros e bem descritos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados, estão adequados. Os autores solicitam dispensa do TCLE, estando a justificativa adequada.

Recomendações:

Vide conclusões.

Endereço: Rua Tiradentes, 198 - Subsolo

Bairro: Floresta

CEP: 90.560-030

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3314-3537

E-mail: cep.iep@hmv.org.br

Continuação do Parecer: 3.998.651

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências ou inadequações, projeto de pesquisa pode ser aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este projeto de pesquisa foi APROVADO na sua totalidade, seguindo as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 466/12 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os aspectos que foram considerados para que esta decisão fosse tomada constam no parecer. O projeto de pesquisa poderá ser iniciado e toda e qualquer alteração no projeto deverá ser comunicada ao CEP/HMV, assim como relatórios semestrais e finais, notificação de eventos adversos e eventuais emendas ou modificações no protocolo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1543749.pdf	22/04/2020 18:25:17		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	VF_ProjetoPesquisaCovid19.docx	22/04/2020 18:24:09	RAFAEL DOMINGOS GRANDO	Aceito
Outros	VF_TermodeResponsabilidade.docx	22/04/2020 18:21:28	RAFAEL DOMINGOS	Aceito
Outros	VF_TermodeCompromissodeUtilizaçãodeProntuarioeBasedeDados.docx	22/04/2020 18:20:54	RAFAEL DOMINGOS	Aceito
Outros	VF_TermodeAnunciadoChefedoServiço.docx	22/04/2020 18:20:07	RAFAEL DOMINGOS	Aceito
Outros	VF_ParecerdaComissaoCientifica_ID113_NAP.pdf	22/04/2020 18:19:32	RAFAEL DOMINGOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	VF_JustificativaDispensaTCLE.pdf	22/04/2020 18:17:46	RAFAEL DOMINGOS GRANDO	Aceito
Outros	VF_AutorizacaoParaSubmissaodeProjetoPesquisa.pdf	22/04/2020 18:17:08	RAFAEL DOMINGOS	Aceito
Folha de Rosto	VF_FolhadeRosto.pdf	22/04/2020 18:07:01	RAFAEL DOMINGOS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Tiradentes, 198 - Subsolo
Bairro: Floresta CEP: 90.560-030
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3314-3537 E-mail: cep.iep@hmv.org.br

Continuação do Parecer: 3.998.651

PORTO ALEGRE, 29 de Abril de 2020

Assinado por:
Guilherme Alcides Flôres Soares Rollin
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tiradentes, 198 - Subsolo	CEP: 90.560-030
Bairro: Floresta	
UF: RS	Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3314-3537	E-mail: cep.iep@hmv.org.br

FORMATO FINAL PUBLICADO DO ARTIGO

BRAZ J INFECT DIS 2020;24(6):524-533



Sociedade
Brasileira de
Infectologia

The Brazilian Journal of
INFECTIOUS DISEASES

www.elsevier.com/locate/bjid



Original article

Clinical usefulness of tomographic standards for COVID-19 pneumonia diagnosis: Experience from a Brazilian reference center



Rafael D. Grando ^{a,b}, Vicente B. Brentano ^b, Ana P. Zanardo ^{a,b}, Felipe T. Hertz ^b,
Luís C. Anflor Júnior ^b, Jônatas F. Prietto dos Santos ^c, Gabriela S. Galvão ^c,
Alexandre P. Zavascki ^{d,e,f,*}, Marcelo B. Gazzana ^{a,g}

^a Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Program in Pneumology Sciences, Porto Alegre, RS, Brazil

^b Hospital Moinhos de Vento, Department of Radiology, Porto Alegre, RS, Brazil

^c Hospital Moinhos de Vento, Radiology and Diagnostic Imaging Residency Program, Porto Alegre, RS, Brazil

^d Hospital Moinhos de Vento, Infectious Diseases and Infection Control Service, Porto Alegre, RS, Brazil

^e Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Medical School, Department of Internal Medicine, Porto Alegre, RS, Brazil

^f Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Infectious Diseases Service, Porto Alegre, RS, Brazil

^g Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Pulmonary and Thoracic Surgery Service, Porto Alegre, RS, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 14 August 2020

Accepted 4 October 2020

Available online 31 October 2020

Keywords:

Coronavirus disease 2019

Viral pneumonia

CT

Diagnosis.

ABSTRACT

Background: COVID-19 is a new disease and the most common complication is pneumonia. The Radiological Society of North America (RSNA) proposed an expert consensus for imaging classification for COVID-19 pneumonia.

Objective: To evaluate sensitivity, specificity, accuracy, and reproducibility of chest CT standards in the beginning of the Brazilian COVID-19 outbreak.

Methods: Cross-sectional study performed from March 1st to April 14th, 2020. Patients with suspected COVID-19 pneumonia submitted to RT-PCR test and chest computed tomography (CT) were included. Two thoracic radiologists blinded for RT-PCR and clinical and laboratory results classified every patient scan according to the RSNA expert consensus. A third thoracic radiologist also evaluated in case of discordance, and consensus was reached among the three radiologists. A typical appearance was considered a positive chest CT for COVID-19 pneumonia. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values were calculated. Cohen's kappa coefficient was used to evaluate intra- and inter-rater agreements.

Results: A total of 159 patients were included (mean age 57.9 ± 18.0 years; 88 [55.3%] males): 86 (54.1%) COVID-19 and 73 (45.9%) non-COVID-19 patients. Eighty (50.3%) patients had a positive CT for COVID-19 pneumonia. Sensitivity and specificity of typical appearance were 88.3% (95%CI, 79.9–93.5) and 94.5% (95%CI, 86.7–97.8), respectively. Intra- and inter-rater agreement were assessed (Cohen's kappa = 0.924, P = 0.06; Cohen's kappa = 0.772, P = 0.05, respectively).

* Corresponding author.

E-mail address: alexandre.zavascki@hmv.org.br (A.P. Zavascki).

¹ These authors contributed equally to this work and are co-senior authors.

<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.10.002>

1413-8670/© 2020 Sociedade Brasileira de Infectologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).