

PROGRAMA DE VOLUNTARIADO ACADÊMICO

TRADUÇÃO LIVRE DE ARTIGOS CIENTÍFICOS SOBRE O COVID-19

Este projeto visa realizar a tradução livre de artigos científicos relacionados ao COVID-19, publicados em revistas internacionais de renome, com o objetivo de fornecer material traduzido e facilitar a compreensão e acesso à informação relevante aos profissionais de saúde de diversas áreas e a população em geral. Não há conflitos de interesse.

Título original: Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study

Autores: WANG, Yuhui; DONG, Chengjun; HU, Yue; *et al.*

Publicado em: RSNA. March 19, 2020

DOI: 10.1148/radiol.2020200843

Artigo original

Alterações temporais dos achados tomográficos em 90 pacientes com pneumonia causada por COVID-19: um estudo longitudinal

Síntese

Este estudo longitudinal prospectivo descreveu sistematicamente as alterações temporais dos achados tomográficos na pneumonia por COVID-19, e resumiu os achados tomográficos no momento da alta hospitalar.

Resultados Principais

A extensão das anormalidades na Tomografia Computadorizada (TC) progrediu rapidamente após o início dos sintomas, atingindo o pico durante os dias 6 a 11 da doença, e seguindo com persistência de alta prevalência. O padrão predominante de anormalidades após o início dos sintomas foi a opacidade em vidro fosco; a porcentagem de padrões mistos atingiu o pico durante os dias 12 a 17 da doença e se tornou o

segundo padrão mais prevalente a partir de então. Sessenta e seis dos 70 pacientes (94%) que receberam alta tinham doença residual nas tomografias finais, sendo a opacidade em vidro fosco o padrão mais comum.

Abreviações:

COVID-19: doença do coronavírus 2019

SARS-CoV-2: coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2

rRT-PCR: reação em cadeia da polimerase - transcriptase reversa em tempo real

Resumo

Contexto: A TC pode desempenhar um papel central no diagnóstico e tratamento da pneumonia por COVID-19.

Objetivo: Realizar um estudo longitudinal para analisar achados de TCs seriadas ao longo do tempo em pacientes com Pneumonia por COVID-19.

Materiais e Métodos: Entre 16 de janeiro e 17 de fevereiro de 2020, 90 pacientes (homens: mulheres,

33:57; idade média de 45 anos) com pneumonia por COVID-19 foram prospectivamente registrados e acompanhados até obterem alta ou evoluírem para óbito, ou até o final do estudo. Um total de 366 tomografias foram adquiridas e revisadas por 2 grupos de radiologistas a fim de observar os padrões e a distribuição de anormalidades pulmonares, escore total de TC e número de zonas envolvidas. Essas características foram analisadas quanto à mudança temporal.

Resultados: os escores da CT e o número de zonas envolvidas progrediram rapidamente, atingindo o pico durante os dias 6-11 de doença (mediana: 5 e 5), e seguido por persistência de níveis elevados. O padrão predominante de anormalidades após o início dos sintomas foi a opacidade em vidro fosco (de 35/78 [45%] a 49/79 [62%] em diferentes períodos). A porcentagem de padrões mistos atingiu o pico (30/78 [38%]) nos dias 12 a 17 de doença, e se tornou o segundo padrão mais predominante dali em diante. A opacidade pura em vidro fosco foi o subtipo mais prevalente de opacidade em vidro fosco após o início dos sintomas (de 20/50 [40%] a 20/28 [71%]). A porcentagem de opacidade em vidro fosco com opacidade linear irregular atingiu o pico nos dias 6 a 11 de doença (14/50 [28%]) e tornou-se o segundo subtipo mais prevalente a partir de então. A distribuição das lesões foi predominantemente bilateral e subpleural. 66/70 (94%) de pacientes que receberam alta apresentaram doença residual nas tomografias finais (mediana dos escores e das zonas envolvidas: 4 e 4), com opacidade em vidro fosco (42/70 [60%]) e opacidade pura em vidro fosco (31/42 [74%]) como o padrão e o subtipo mais comum, respectivamente.

Conclusão: A extensão das alterações pulmonares na TC atingiu o pico durante os dias 6 a 11 de doença. As alterações temporais das diversas manifestações tomográficas seguiram um padrão específico, o que pode indicar a progressão e recuperação da doença.

Introdução

O surto da doença de coronavírus 2019 (COVID-19), originário de Wuhan, China, começa em dezembro de 2019 e já dura mais de 3 meses (1). A doença se espalha rapidamente pela China e além, e até 8 de março de 2020, são relatados um total de 105586 casos confirmados, incluindo 3584 mortes em todo o mundo (2). A TC possui papel central no diagnóstico e tratamento da pneumonia por COVID-19 (3). Esforços anteriores para analisar as manifestações tomográficas continuaram. Alguns trabalhos demonstraram achados diversos na TC, incluindo, dentre as principais anormalidades, a opacidade em vidro fosco e a consolidação (4-6). Pan descreveu a evolução dos achados tomográficos em 21 pacientes com pneumonia leve por COVID-19 (7). Uma melhor compreensão da progressão dos achados tomográficos na pneumonia por COVID-19 pode ajudar a facilitar o diagnóstico preciso e a identificar a etapa da doença. Desse modo, realizamos um estudo longitudinal a fim de analisar achados das TCs seriadas em pacientes com pneumonia por COVID-19, com foco na progressão temporal.

Materiais e métodos

Este estudo observacional prospectivo foi aprovado pelo “Institutional Review Board” do Hospital de Union, Faculdade de Medicina de Tongji, Universidade de Ciência e Tecnologia de Huazhong. O consentimento informado foi dispensado pelo conselho de revisão devido à natureza observacional do estudo e à epidemia de COVID-19 como evento emergencial de saúde pública.

Pacientes

Pacientes que foram admitidos nas enfermarias de isolamento do Hospital de Union com suspeita de pneumonia por COVID-19 de 16 de janeiro de 2020 a 17 de fevereiro de 2020, foram rastreados usando os seguintes critérios de inclusão e exclusão.

Os critérios de inclusão incluíram: (1) pelo menos um resultado positivo de reação em cadeia da polimerase - transcriptase reversa em tempo real (rRT-PCR) para o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2

(SARS-CoV-2) em swabs orofaríngeos obtidos antes ou após a admissão; (2) pelo menos 1 tomografia computadorizada mostrando anormalidades antes ou após a admissão; (3) a disponibilidade dos registros eletrônicos. Não foram aplicados critérios de exclusão específicos.

Critérios de tratamento e alta

Os critérios de tratamento e alta para pacientes com pneumonia por COVID-19 estavam alinhados com as Diretrizes para o Diagnóstico e Tratamento da Pneumonia por COVID-19, publicadas pela “National Health Commission of the People's Republic of China” (3). Os critérios de alta foram especificados como: (1) pacientes afebris por pelo menos 72 horas; (2) os sintomas respiratórios melhorando significativamente; (3) evidência de melhora na TC ou radiografia de tórax; e (4) 2 resultados negativos consecutivos de SARS-CoV-2 no exame de rRT-PCR com pelo menos 24 horas de intervalo. Após a admissão, a tomografia computadorizada ficou a critério dos médicos responsáveis pelo tratamento, conforme apropriado para o cenário clínico. Acompanhamos os pacientes até receber alta hospitalar ou evoluírem para óbito, ou até o final do estudo (8 de março de 2020), se ainda estivessem na admissão.

Protocolo de tomografia computadorizada

A TC de tórax sem contraste foi obtida com o paciente em decúbito dorsal, e realizou-se o escaneamento no momento final da inspiração. Para minimizar os artefatos de movimento, os pacientes foram instruídos a prender a respiração. Os exames tomográficos foram realizados com o uso de TC com múltiplos detectores: Discovery 750HD (GE Medical Systems, Milwaukee, WI) e TOSHIBA Activion 16 (Toshiba, Tóquio, Japão). As imagens foram adquiridas e reconstruídas como imagens axiais, usando os seguintes parâmetros: espessura da seção de 1,25 mm, intervalo de 1,25 mm, 120 kVp e corrente do tubo adaptável. No entanto, devido ao grande número de pacientes que se apresentam para tomografia de emergência e revisão rápida, os seguintes parâmetros foram usados ocasionalmente no TOSHIBA Activion 16 para uma

transferência mais rápida de imagens para o PACS: espessura da seção de 5 mm, 5 mm de intervalo de corte, 120 kVp e corrente de tubo adaptável. Os pacientes foram designados para o scanner disponível no momento do exame.

Interpretação das imagens da TC

As tomografias realizadas antes da admissão de cada paciente também foram adquiridas para análise. Cinco radiologistas experientes em 2 grupos interpretaram as imagens tomográficas (grupo um: YHW, CGL e XZ, com uma experiência de 11, 12 e 3 anos em radiologia, respectivamente; grupo dois: CJD e QQR, com uma experiência de 5 e 6 anos em radiologia, respectivamente). Várias tomografias de um único paciente foram revisadas pelo mesmo grupo e a decisão foi tomada em consenso.

Os principais padrões de TC foram descritos de acordo com os termos definidos pela “Fleischner Society” e pela literatura revisada por pares sobre pneumonia viral (8, 9). As imagens da TC foram avaliadas quanto à presença de opacidade em vidro fosco (áreas indistintas de maior atenuação sem obscurecimento da vasculatura subjacente), consolidação (opacificação homogênea com obscurecimento da vasculatura subjacente), padrão reticular (consistindo em opacidade linear ou curvilínea grosseira ou reticulação subpleural fina sem opacidade em vidro fosco significativa), padrão misto (combinação de consolidação, opacidade em vidro fosco e opacidade reticular na presença de distorção arquitetural) e padrão em faveolamento. Além disso, a opacidade do vidro fosco foi subcategorizada em: (1) opacidade vidro fosco pura; (2) opacidade em vidro fosco com espessamento septal interlobular suave; (3) opacidade em vidro fosco com linhas intralobulares (“crazy paving”); e (4) linhas irregulares e interfaces com distorção arquitetural sobrepostas ao padrão em vidro fosco. Exemplos desses padrões de nossa coorte de pacientes foram mostrados na Figura Suplementar E1 (Apêndice E1). A distribuição das anormalidades também foi avaliada como predominantemente subpleural (envolvendo principalmente o terço

periférico do pulmão), central (envolvendo principalmente os dois terços centrais do pulmão) ou difusa. Além disso, observou-se também a presença de derrame pleural, pneumotórax, enfisema mediastinal ou linfadenopatia mediastinal (diâmetro axial > 1,0 cm).

Nós quantificamos as imagens de tomografia com método previamente publicado. Em resumo, cada pulmão foi dividido em três zonas: superior (acima da carina), médio e inferior (abaixo da veia pulmonar inferior); cada uma destas foi avaliada quanto ao percentual de envolvimento pulmonar numa escala de 0 a 4 (0,0% de envolvimento; 1, menos de 25% de envolvimento; 2, de 25% a menos de 50% de envolvimento; 3, 50% a menos de 75%; 4, 75% ou mais de envolvimento). No geral, os escores para TC foram o somatório dos escores de seis zonas pulmonares. A pontuação máxima para esse escore foi de 24.

Análise estatística

O dia zero de doença foi definido como o primeiro dia em que os sintomas se apresentaram. Foram determinados os valores medianos dos escores totais da TC e o número de zonas envolvidas e traçada uma linha do tempo. A mudança do padrão da maioria das TC ao longo do tempo, subtipos opacidade em vidro fosco, e a distribuição das anormalidades pulmonares também foi analisada. O ranque Kruskal-Wallis foi utilizado para diferenciar entre valores medianos na TC de pulmão em diferentes períodos, e o teste Chi-quadrado foi aplicado para comparar a frequência de padrões tomográficos em diferentes períodos. O valor de P menor que 0,05 foi considerado como estatisticamente significativo. A análise estatística foi realizada por meio do R software (versão 3.5.0, a R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Resultados

Pacientes

Durante o período entre 16 de janeiro a 17 de fevereiro de 2020, 107 pacientes foram admitidos nas enfermarias de isolamento. Entre eles, 17 pacientes

não testaram positivo para SARS-CoV-2 rRT-PCR, resultando em um total de 90 pacientes inclusos no estudo final. A média de seguimento foi de 18 dias desde a admissão (variação: 5-43 dias). A média de duração da doença desde o início dos sintomas até a alta hospitalar ou morte ou o fim do estudo foi de 25 dias (variação: 10-56). As características demográficas, o início dos sintomas e desfechos clínicos são apresentados na Tabela 1.

Um total de 366 TC de tórax foram adquiridas a partir dos 90 pacientes. O número de TC obtidas em cada dia, desde o início dos sintomas, foram listadas na Figura E2. Dez pacientes tiveram sua primeira TC obtida antes do início dos sintomas (média de dias antes do início dos sintomas: 5, variação: 2-9 dias, pois eles tiveram contato próximo com pacientes suspeitos ou confirmados para COVID-19. Cada paciente teve, em média, quatro exames (variação: 1-7) com média entre a obtenção das imagens de 6 dias de intervalo (variação: 2-19 dias). Portanto, as imagens obtidas a cada seis dias do início dos sintomas foram categorizadas em grupos para análise. Havia um total de apenas 54 imagens de doentes com tempo de doença maior ou igual a 24 dias, e essas imagens foram agrupadas e analisadas como um grupo único.

Mudanças ao longo do tempo nos escores tomográficos e no número de zonas pulmonares envolvidas

A figura 1 mostra as mudanças ao longo do tempo nas TCs. Houve evidente aumento nos valores totais médios dos escore de TC e no número de zonas pulmonares envolvidas após o início dos sintomas. Tanto os valores médios do escore como o número de zonas pulmonares acometidas atingiram pico máximo entre 6-11 dias de doença, com média de 5 dias (intervalo interquartil: 2-6, $p < 0,05$), comparando-se com os dias de doença 0-5, e 5 (2-6, $p < 0,05$), respectivamente. Depois disso, os níveis de pico persistiram até o 24° dia ou mais, e não houve mudanças significativas observadas para ambos os valores médios do escore na TC e no número de zonas acometidas ($p = 0,31$ e $0,76$, respectivamente). As

tendências de ambos os dados avaliados foram similares entre si.

Para o total de escore na TC, o valor máximo foi atingido em média no 10° dia de doença (intervalo interquartil: 6-13). Em 42/88 (48%) pacientes (2 pacientes morreram após a primeira TC), o total do escore na TC atingiu pico durante os dias 6 – 11 de doença. (Figura 1C).

Mudanças ao longo do tempo no principal padrão apresentado na TC

Seis dos 10 pacientes que tiveram a primeira TC obtida antes do início dos sintomas, apresentaram imagem sem alterações. Os outros quatro pacientes apresentaram opacidade em vidro fosco (2 de 4 pacientes) ou consolidação (2 de 4 pacientes). O período entre a data da TC com alterações e o início dos sintomas foi de 2 a 6 dias.

O padrão predominante de alteração após o início dos sintomas foi opacidade em vidro fosco, com porcentagem variando entre 35/78 (45%) nos dias de doença 12-17 e 49/79 (62%) nos dias 0-5 (Figura 2a). Consolidação foi a segunda alteração mais prevalente durante os dias 0-5 de doença e 6-11, com porcentagem de 18/79 (23%) e 20/85 (24%). É importante lembrar que, 11/79 (14%) das TC durante os dias de doença 0-5, e 1/85 (1%) das TC durante os dias 6-11 de doença não apresentaram alterações, levando a uma sensibilidade aproximada de utilização da TC para infecção por SARS-CoV-2 de 53/63 pacientes (84%, 95% intervalo de confiança: 73%-92%) e 74/75 pacientes (99%, 93%-100%) para cada período.

A porcentagem para o padrão de opacidade em vidro fosco diminuiu significativamente de 49/79 (62%) nos dias de doença de 0-5 para 35/78 (45%) nos dias de 12-17 ($p=0,046$), com um grande aumento de padrão misto de 1/79 (1%) para 30/78 (38%). O padrão misto na imagem se tornou o segundo mais comum depois disso, com uma porcentagem de 12/54 (22%) após 24 dias ou mais de doença para 30/78 (38%) nos dias de 12-17. O padrão reticular foi raramente observado, e presente apenas entre os dias 18-23 e após o 24° dia

com porcentagem de 2/60 (3%) e 3/54 (6%), respectivamente.

Note que, a porcentagem do padrão de opacidade em vidro fosco apresentou crescimento gradual de 35/78 (45%) nos dias de doença 12-17 para 33/54 (61%) após o 24° dia, entretanto a diferença não se mostrou estatisticamente significativa ($p=0,097$). Para analisar esse aparecimento de padrão em vidro fosco, pacientes com duração da doença maior que 25 dias a partir do início dos sintomas (a média de duração da doença) foram selecionados (48 pacientes com 204 TC) e a mudança ao longo do tempo dos principais padrões apresentados foi demonstrada na Figura suplementar E3. Note que, esses pacientes contribuem para 52/54 (96%) das TC nos dias de doença após o 24°. Um aumento gradual de 14/36 (39%) nos dias de doença 12-17 para 31/52 (60%) foi também observado para o padrão de opacidade em vidro fosco, entretanto a diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,09$)

Mudança ao longo do tempo da opacidade em vidro fosco

O padrão opacidade em vidro fosco pura pôde ser observado em TC antes dos sintomas iniciarem (2 em 2 pacientes)

O padrão de opacidade em vidro fosco pura foi também o subtipo mais comumente observado após o início dos sintomas, com porcentagem alcançando entre 20/50 (40%) nos dias de doença 6-11 e 20/28 (71%) nos dias de doença 18-23 (Figura 2b). Opacidade em vidro fosco com sobreposição de linhas intralobulares (padrão em “crazy-paving”) foi o segundo subtipo mais observado nos dias de doença 0-5 com porcentagem de 12/49 (24%). A porcentagem de linhas irregulares e interface superpostas ao padrão de opacidade em vidro fosco aumentou significativamente de 4/49 (8%) nos dias de doença 0-5 para 14/50 (28%) nos dias de doença de 6-11 ($p= 0,02$), após isso, passou a ser o segundo padrão mais comum.

É importante lembrar que, a porcentagem de apresentação de apenas opacidade em vidro fosco pura mostrou tendência de “primeiro diminuindo, depois

aumentando". A porcentagem diminuiu significativamente de 32/49 (65%) nos dias de doença 0-5 para 20/50 (40%) nos dias de doença 6-11 ($p = 0,02$), com aumento na porcentagem de outros três subtipos. Conforme a porcentagem aumentava significativamente para 20/78 (71%, $p = 0,02$, se comparado com os dias de doença 6-11) nos dias de doença 18-23 e 23/33 (70%, $p = 0,02$), nos dias de doença após o 24°, a incidência dos outros três padrões diminuiu gradualmente.

Três casos com séries de TC são apresentados nas Figuras 3-5.

Mudança ao longo do tempo na distribuição de anormalidades na TC

De 90 pacientes, 15 deles (17%) tiveram lesões pulmonares confinadas em um único pulmão durante o curso da doença. Dentre eles, 14 pacientes (93%) receberam alta hospitalar sendo que 4 destes (27%) tiveram resolução completa de todas as anormalidades nas imagens da TC ao final do estudo. Para os 75 pacientes restantes (303 tomografias), lesões bilaterais estavam presentes em 257/303 (85%) das imagens. As mudanças foram retratadas na Figura Suplementar E4a. Pode-se perceber que o envolvimento unilateral apareceu apenas em estágios muito iniciais e muito tardios da doença (dias de doença < 0 , 0-5, 6-11 e ≥ 24), e as proporções foram decaindo gradualmente com o tempo depois do estabelecimento inicial dos sintomas, de 18/66 (27%) em dias de doença 0-5 para 6/71 (12%) em dias 6-11 da doença. Todas as lesões foram bilaterais nos dias 12-17 até os dias 18-23 da doença.

Dos quatro pacientes os quais tiveram lesões antes do estabelecimento dos sintomas, três deles tiveram lesões subpleurais (75%) e um deles teve lesões centrais. As anormalidades pulmonares foram predominantemente subpleurais depois do início dos sintomas, com uma porcentagem variando de 36/54 (67%) nos dias de doença ≥ 24 à 44/60 (73%) nos dias de doença 18-23 (Figura Suplementar E4b). A porcentagem de padrão difuso aumentou significativamente de 10/79 (13%) nos dias de doença

0-5 para 25/85 (29%) nos dias de doença 6-11, e permaneceu relativamente estável após esses dias. O padrão de distribuição central foi raramente visto após o início dos sintomas, e somente presente nos dias de doença 0-5, 6-11 e 12-17 com porcentagens de 2/79 (3%), 1/85 (1%) e 1/78 (1%), respectivamente.

Outros achados na tomografia

De 90 pacientes, seis deles (7%) tiveram leve derrame pleural bilateral. Em três deles, derrame pleural esteve presente no curso inteiro da doença. O derrame pleural desenvolveu-se nos dias 11, 21 e 24 em outros três pacientes e durou até as tomografias finais.

Não foram observados pneumotórax, enfisema mediastinal ou linfadenopatia mediastinal nas imagens de tomografia.

Achados na tomografia no momento da alta hospitalar

Ao final do estudo, 70 pacientes receberam alta hospitalar. A mediana de estadia no hospital foi de 16 dias (com variação de 5 a 37 dias), e a mediana de dias de doença desde o início dos sintomas até a alta hospitalar foi de 24 dias (com variação de 10 a 44). As últimas tomografias foram obtidas a uma mediana de dois dias (variando de 0-8) antes da alta. Em quatro de 70 pacientes, as últimas TC mostraram resolução completa das anormalidades pulmonares. Todos os outros 66 pacientes tiveram doença residual nas últimas imagens. A mediana dos valores dos escores das tomografias e número de zonas envolvidas para todos os pacientes que receberam alta foi 4 (intervalo interquartil: 2-6) e 4 (2-6), respectivamente. A distribuição de padrões tomográficos foi representada na Figura 6. Opacidade em vidro fosco foi a anormalidade predominante 42/70 (60%, 95% intervalo de confiança: 48%-72%) encontrada nas tomografias, seguido de um padrão misto 17/70 (24%, 15%-36%). Opacidade em vidro fosco pura foi o subtipo mais comumente visualizado com uma porcentagem de 31/42 (74%, 58%-86%). Opacidade em vidro fosco com linhas e interfaces irregulares foi vista em 8/42 (19%, 9%-34%) de todas as opacidades em vidro fosco.

Discussão

Nesse estudo, apresentamos sistematicamente as mudanças longitudinais em achados de tomografia em casos de pneumonia por COVID-19. Nossos resultados sugerem que as anormalidades pulmonares aumentam rapidamente após o estabelecimento dos sintomas, tendo um pico por volta dos dias 6-11, e seguida por uma persistência por um longo período. Além disso, as diversas manifestações em TC progrediram em um padrão específico ao longo do tempo.

Os achados tomográficos de uma pneumonia por COVID-19 refletiram uma lesão pulmonar típica de pneumonia viral, a qual é caracterizada por uma rápida mudança como já descrita na Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e na Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS). Em nossa coorte de pacientes, o pico de envolvimento pulmonar foi alcançado por volta dos dias 6-11 a partir do início dos sintomas, que é consistente com aquele de 10 dias relatados por Pan, e com a variação temporal dentro da segunda semana como documentado na SARS (7,9). Após isso, observou-se a persistência de altos valores tanto para os escores tomográficos e as zonas envolvidas, o que indica uma absorção mais lenta da pneumonia por COVID-19. Isso foi similar ao reportado na SARS (9). Entretanto, Pan mostrou uma queda relativamente mais rápida nos escores tomográficos após o pico, o que pode se dever ao fato de apenas pacientes com sintomas leves de pneumonia por COVID-19 terem sido incluídos (7).

O achado mais comum na TC durante o curso da pneumonia por COVID-19 em nossos pacientes foi a opacidade em vidro fosco isolada. A consolidação foi a segunda alteração mais vista nos primeiros 11 dias. Quando combinadas, opacidade em vidro fosco e a consolidação constituem de 83% a 85% de todos os achados tomográficos nos estágios iniciais da doença. Isso já constava em relatórios anteriores (5). As manifestações tomográficas se tornaram mais diversas durante os dias 6-11 de doença e dias além. Um padrão misto com distorção da arquitetura, principalmente evoluindo de um padrão inicial em vidro fosco, tornou-se o segundo padrão predominante em dias de doença

12-17. Destaca-se que, pelo menos parte do padrão misto caracterizado por anormalidades perilobulares pode sugerir a presença de uma pneumonia secundária em organização, a qual precisaria ser confirmada com uma biópsia pulmonar ou lavado broncoalveolar (12). O estabelecimento de uma pneumonia secundária resultante de uma infecção viral tem sido documentado na SARS-CoV, MERS-Cov e infecções por influenza (13-15). Dado que essa pneumonia secundária em organização tem o potencial de progressão para fibrose e a corticoterapia foi um tratamento efetivo, tomografias para acompanhamento podem ser necessárias para identificação precoce de pacientes suspeitos, especialmente aqueles com manifestações típicas na TC (16,17). Aumento da opacidade em vidro fosco tem sido observado em estágios tardios. Seu aparecimento tem sido demonstrado em pacientes relativamente graves com doença de longa duração, apesar de não ser significativo estatisticamente. Isso pode ser devido a uma amostra pequena e por isso precisa de validação em estudo com amostra maior. Entretanto, o surgimento da opacidade em vidro fosco em estágios mais tardios de doença tem sido também visto na SARS (9). Isso pode sugerir que a opacidade em vidro fosco foi o último estágio da doença e a mudança de outro padrão para opacidade em vidro fosco em estágios tardios corresponderia a absorção ou recuperação da doença.

Para opacidade em vidro fosco, opacidade em vidro fosco pura foi o subtipo mais comum durante o curso da doença. A opacidade em vidro fosco com linhas irregulares e interfaces sobrepostas e foi mais comumente vista nos dias 6-11 da doença. Esse padrão pode ter, principalmente, evoluído de uma opacidade em vidro fosco pura, e a opacidade linear pode ser devido à atelectasia subsegmentar ou à pneumonia secundária em organização. A porcentagem de opacidade em vidro fosco pura aumentou gradualmente e significativamente nos dias de doença 6-11, o que poderia ser a causa da diminuição nos outros três subtipos. Essa mudança de padrão de acometimento pulmonar provavelmente representa uma resolução gradual de inflamação com reexpansão

alveolar e assim indicar a absorção e recuperação de doença.

Destaca-se que, duas sensibilidades aproximadas de 84% (95% de intervalo de confiança: 73-92%) e 99% (93%-100%) foram estimadas para dias de doença de 0-5 e 6-11, respectivamente. Esses resultados indicam que a sensibilidade da TC para a infecção por SARS-CoV-2 aumentou com o passar do tempo após o estabelecimento dos sintomas, o que é similar a relatos anteriores (18). Vários outros estudos também têm relatado tal sensibilidade, com as porcentagens variando de 44% a 98% (18-21). A diferença entre essas taxas de sensibilidade pode ser parcialmente explicada pelo diferente tempo após início dos sintomas à inclusão no estudo.

Já os pacientes que receberam alta hospitalar ao final do estudo, 94% (66/70) ainda tinham de leve a considerável anormalidade pulmonar residual nas últimas tomografias. O padrão principal dessas anormalidades pulmonares era de opacidade em vidro fosco. Uma publicação mais recente relatou quatro casos que receberam alta e que tiveram RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 novamente após 5-13 dias da alta (22). Assim, o acompanhamento dos pacientes deve ainda ser necessário.

Destaca-se ainda que, os dados dos dias de doença ≥ 24 não foram sempre consistentes com a tendência

observada antes dos 24 dias de doença. Uma explicação razoável é que as tomografias dos dias de doença ≥ 24 foram, principalmente, daqueles pacientes com doença mais prolongada, provavelmente relacionados com quadro mais grave.

Existem várias limitações em nosso estudo. Primeiramente, a análise do subgrupo de pacientes com quadro leve e severo não foi realizada. Uma análise de subgrupos seria de grande benefício na determinação de potenciais fatores prognósticos. Segundo, amostras maiores e com mais tempo de seguimento são necessárias para melhor retratar o desenvolvimento da doença.

Em conclusão, a mais comum manifestação tomográfica vista na pneumonia por COVID-19 foi a opacidade em vidro fosco bilateral com distribuição subpleural e ausência de derrame pleural. A extensão das anormalidades tomográficas progrediu rapidamente após o início dos sintomas, atingindo um pico por volta dos dias 6-11, e seguida pela altamente frequente persistência de anormalidades pulmonares. As mudanças temporais de diversas manifestações tomográficas seguiram um padrão específico, o que pode indicar progressão e recuperação do quadro da doença.

Figuras

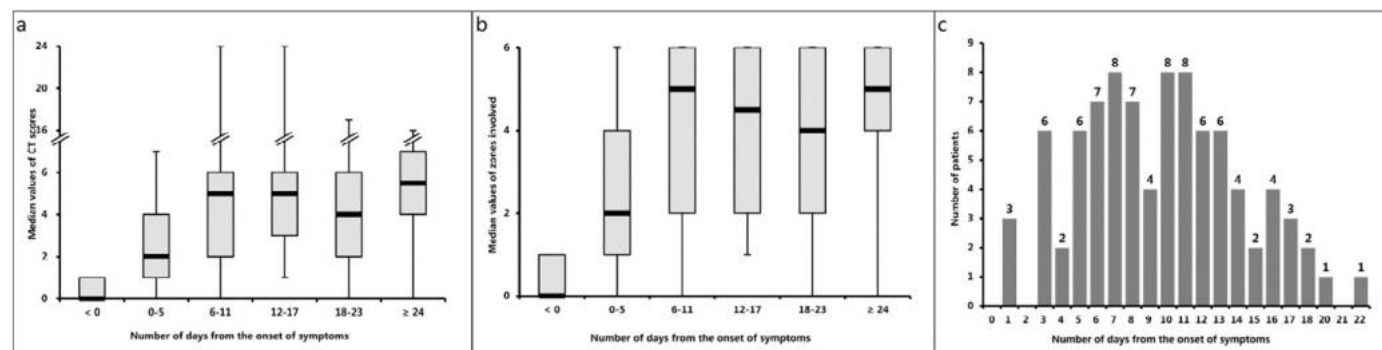


Figura 1. Alteração temporal dos valores medianos dos escores totais da TC e número de zonas envolvidas. Tanto os valores medianos dos escores totais da TC (a) quanto o número de zonas envolvidas (b) aumentaram rapidamente após o início dos sintomas, atingiram o pico durante os dias 6 a 11 de doença e foram seguidos pela persistência de altos níveis. A distribuição dos dias em que os picos totais da TC foram alcançados foi mostrada em (c). Observe que 2 pacientes evoluíram para óbito após a primeira tomografia computadorizada, resultando em um total de 88 dias de pico.

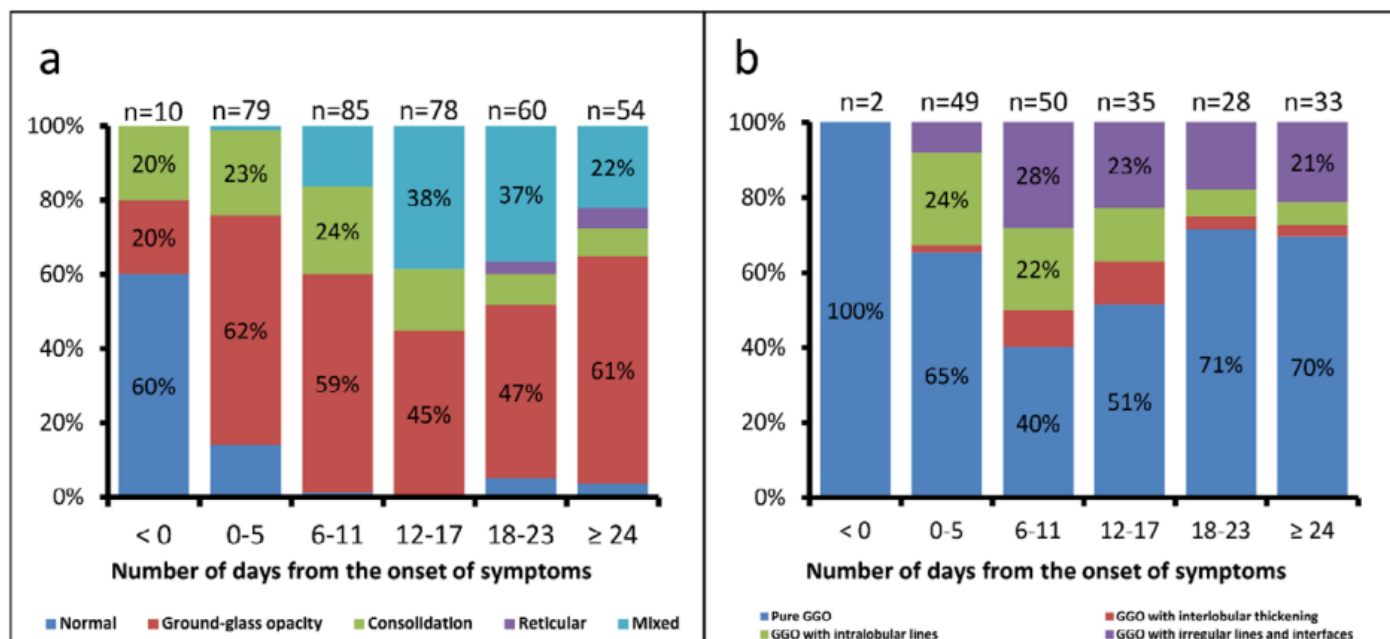


Figura 2. Mudança temporal dos principais padrões de TC e subtipos de opacidade em vidro fosco. Os gráficos de barras empilhadas mostraram a distribuição dos principais padrões de anormalidades pulmonares (a) e os subtipos de opacidade em vidro fosco (b) nas tomografias computadorizadas em diversos momentos a partir do início dos sintomas. As categorias com porcentagem $\geq 20\%$ são mostradas. GGO = opacidade em vidro fosco.

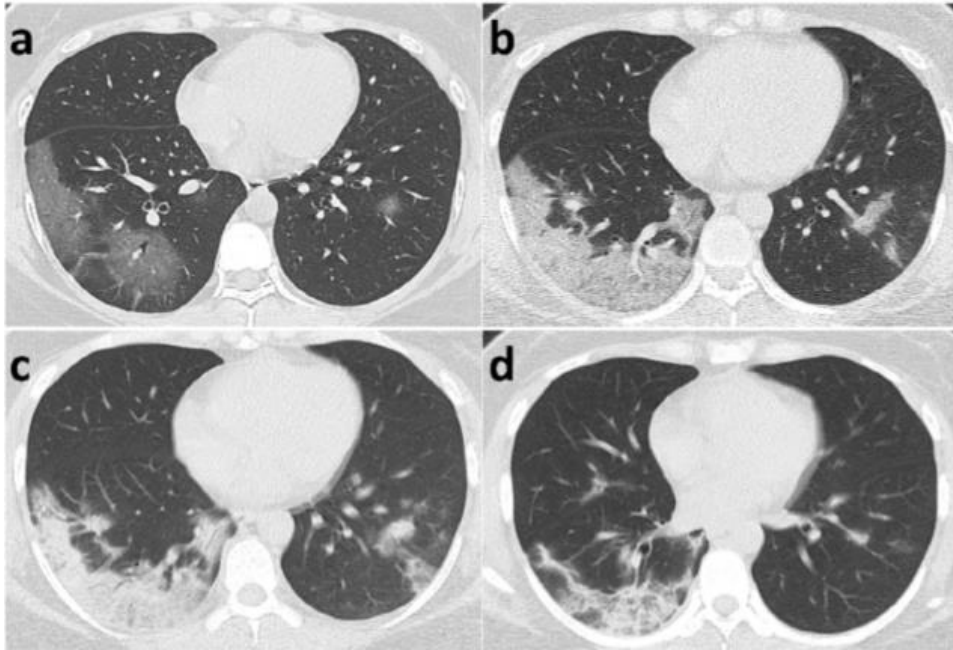


Figura 3. Série de imagens de TC em mulher de 35 anos com pneumonia por COVID-19. (a) Imagem obtida no primeiro dia de doença mostra múltiplas opacidade em vidro fosco apenas, principalmente no lobo inferior direito. (b) Imagem obtida no 5° dia de doença mostrando aumento na extensão do padrão de opacidade em vidro fosco e início de consolidação. (c) Imagem obtida no 11° dia de doença mostrando múltiplas consolidações com praticamente a mesma extensão. (d) Imagem obtida no 15° dia de doença revela padrão misto com extensão levemente menor, e consolidação perilobular pode sugerir a presença de pneumonia em organização. A paciente foi liberada no 17° dia de doença.

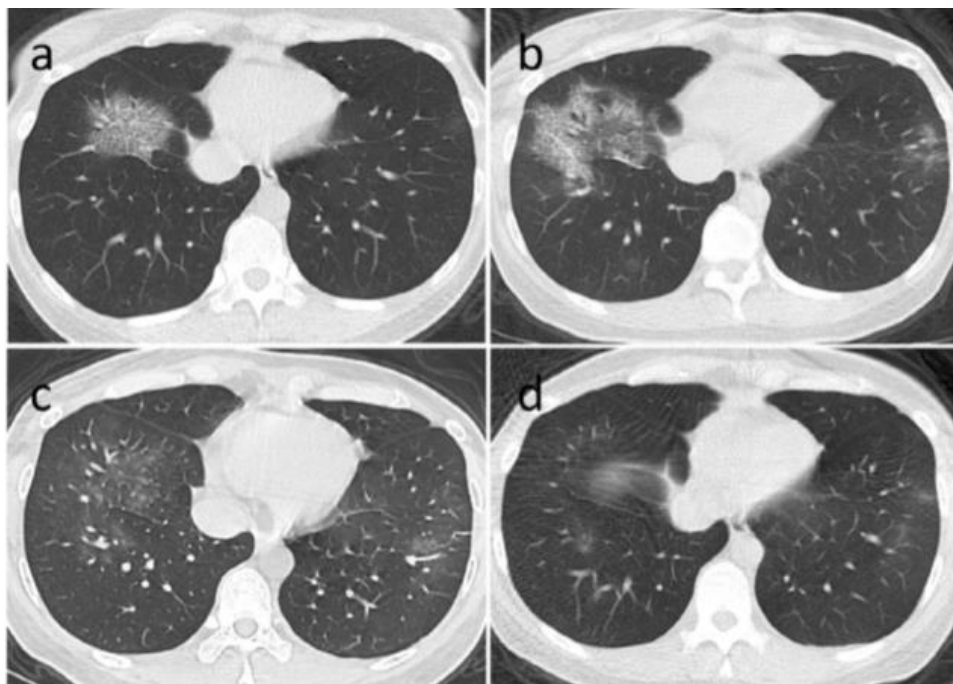


Figura 4. Séria de imagens de TC em mulher de 41 anos com pneumonia por COVID-19. (a) Imagem obtida no 3º dia de doença revela opacidade em vidro fosco com espessamento do septo intralobular (crazy-paving) que afeta o lobo inferior direito. (b) Imagem obtida no 7º dia de doença mostra espessamento do septo intralobular superposto com opacidade em vidro fosco com aumento da extensão de acometimento. Perceba o foco opacidade em vidro fosco recentemente desenvolvida no lobo inferior esquerdo. (c) Imagem obtida no 12º dia de doença apresenta absorção das anormalidades, com padrão puro de opacidade em vidro fosco restante em ambos os lobos inferiores. (d) Imagem obtida no 17º dia de doença revela óbvia absorção das anormalidades. Apenas pequeno padrão de opacidade em vidro fosco pode ser observado em ambos os lobos inferiores. A paciente foi liberada no 20º dia.

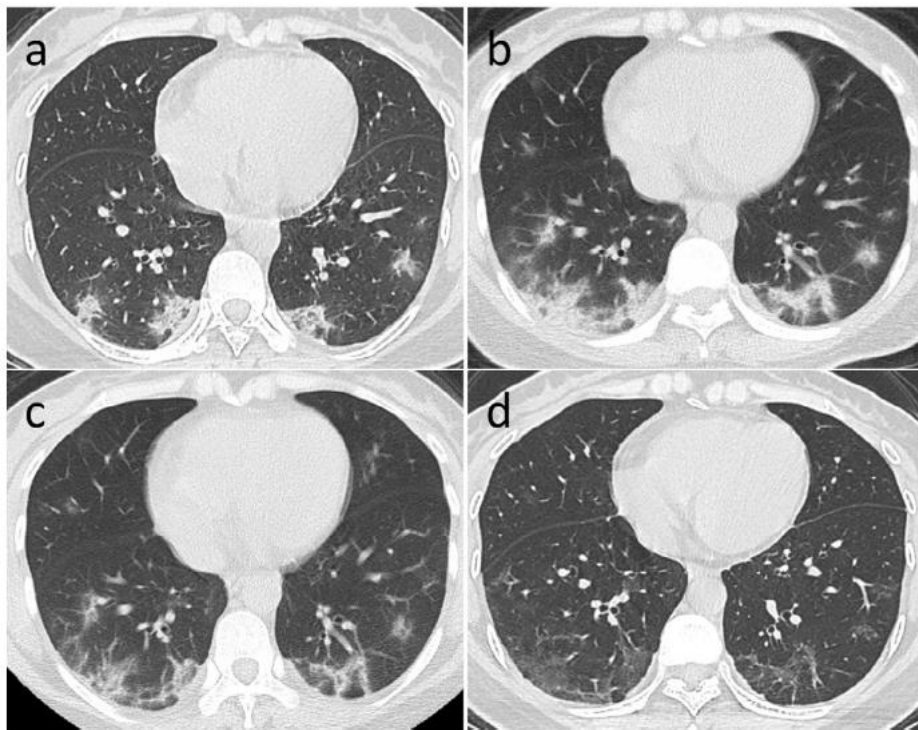


Figura 5. Tomografias seriadas de uma mulher de 38 anos com pneumonia por COVID-19. (a) Imagem obtida no oitavo dia de doença mostra pequenas consolidações esparsas em ambos os lobos inferiores. (b) Imagem obtida no décimo terceiro dia de doença mostra aumento da extensão das consolidações. (c) Imagem obtida em décimo nono dia de doença mostra padrão misto com bandas de consolidação e bandas parenquimatosas em ambos os lobos pulmonares inferiores. As bandas de consolidação perilobulares sugerem a possível presença de pneumonia em organização. (d) Imagem obtida no vigésimo quinto dia de doença mostra opacidade em vidro fosco pura com quase a mesma extensão. A paciente recebeu alta no trigésimo dia.

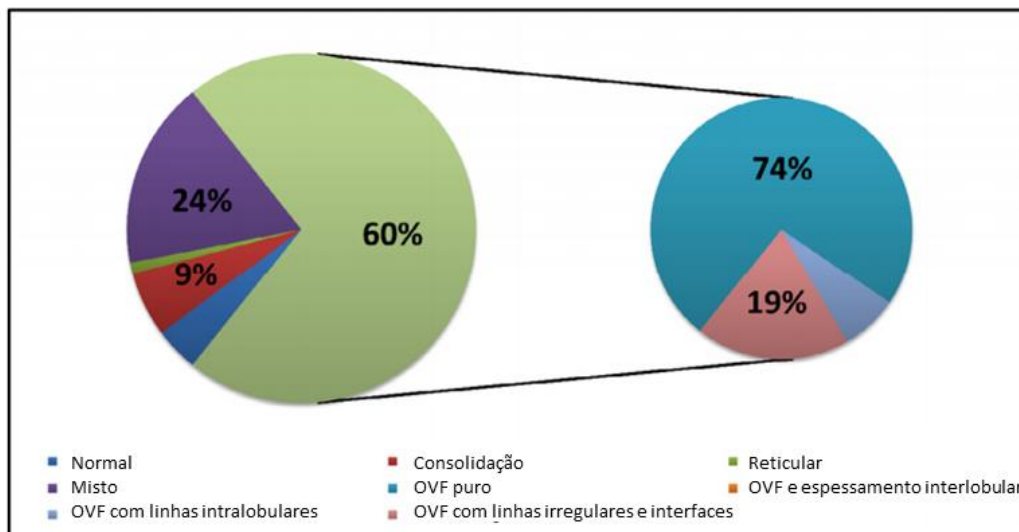


Figura 6. A distribuição de padrões de tomografia das últimas imagens no momento de alta hospitalar em 70 pacientes. OVF = Opacidade em Vidro Fosco.

Idade, gênero, sintomas iniciais e desfecho clínico	Número de pacientes (porcentagem)
Idade (y, mediana ± desvio padrão)	45±14
Gênero (masculino: feminino)	33:57
Sintomas iniciais	
Febre	55 (61%)
Hipoadinamia	22 (24%)
Tosse	20 (22%)
Aperto no peito	8 (9%)
Inflamação na garganta	7 (8%)
Calafrios	7 (8%)
Diarreia	6 (7%)
Anorexia	6 (7%)
Cefaleia	4 (4%)
Dor muscular	4 (4%)
Dor abdominal	2 (2%)
Desfecho clínico ao final do estudo	
Alta hospitalar	70 (78%)
Em admissão	17 (19%)
Óbito	2 (2%)
Transferência a outro hospital	1 (1%)

Tabela 1. Características demográficas, sintomas iniciais e desfecho clínico dos pacientes incluídos no estudo.

Yuhui Wang, PhD^{1,2} *

Chengjun Dong, MD^{1,2} *

Yue Hu, PhD³

Chungao Li, MD^{1,2}

Qianqian Ren, MD^{1,2}

Xin Zhang, MD^{1,2}

Heshui Shi, PhD^{1,2}

Min Zhou, PhD^{1,2}

1. Department of Radiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China

2. Hubei Province Key Laboratory of Molecular Imaging, Wuhan, Hubei, China

3. Cancer Center, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China

*Y.W. and C.D. contribuíram igualmente para o artigo

Endereço de correspondência para:

Min Zhou

1277 Jiefang Ave, Wuhan, Hubei, China 430022

E-mail: zhoumin_cmu@126.com

Financiamento: HUST Innovation Project 2020 (No. 2020kfyXGYJ007)

Tipo de artigo: artigo original; imagem torácica

Referências

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Li M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JTK, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. Early Transmission Dynamics in

Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. The New England journal of medicine 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001316

2. WHO. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>. (Accessed March 8, 2020).

3. National Health Commission of the People's Republic of China. The guidelines for the diagnosis and treatment of 2019-nCoV pneumonia (the 5th edition). Available at: <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/d4b895337e19445f8d728fcf1e3e13a/files/ab6bec7f93e64e7f998d802991203cd6.pdf>. (Accessed March 8, 2020).

4. Pan Y, Guan H, Zhou S, Wang Y, Li Q, Zhu T, Hu Q, Xia L. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. European radiology 2020. doi: 10.1007/s00330-020-06731-x

5. Kanne JP. Chest CT Findings in 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infections from Wuhan, China: Key Points for the Radiologist. Radiology 2020:200241. doi: 10.1148/radiol.2020200241

6. Heshui Shi XH, Nanchuan Jiang, Yukun Cao, Osamah Alwalid, Jin Gu, Yanqing Fan, Chuansheng Zheng. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet Infectious Diseases 2020. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)

7. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, Zheng D, Wang J, Hesketh RL, Yang L, Zheng C. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. Radiology 2020:200370. doi: 10.1148/radiol.2020200370

8. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. Radiology 2008;246(3):697-722. doi: 10.1148/radiol.2462070712

Acesse: <http://www.toledo.ufpr.br/portal/artigos-cientificos-covid-19/>

9. Ooi GC, Khong PL, Muller NL, Yiu WC, Zhou LJ, Ho JC, Lam B, Nicolaou S, Tsang KW. Severe acute respiratory syndrome: temporal lung changes at thin-section CT in 30 patients. *Radiology* 2004;230(3):836-844. doi: 10.1148/radiol.2303030853
10. Antonio GE, Ooi CG, Wong KT, Tsui EL, Wong JS, Sy AN, Hui JY, Chan CY, Huang HY, Chan YF, Wong TP, Leong LL, Chan JC, Ahuja AT. Radiographic-clinical correlation in severe acute respiratory syndrome: study of 1373 patients in Hong Kong. *Radiology* 2005;237(3):1081-1090. doi: 10.1148/radiol.2373041919
11. Das KM, Lee EY, Enani MA, AlJawder SE, Singh R, Bashir S, Al-Nakshbandi N, AlDossari K, Larsson SG. CT correlation with outcomes in 15 patients with acute Middle East respiratory syndrome coronavirus. *AJR American journal of roentgenology* 2015;204(4):736-742. doi: 10.2214/AJR.14.13671
12. Ujita M, Renzoni EA, Veeraraghavan S, Wells AU, Hansell DM. Organizing pneumonia: perilobular pattern at thin-section CT. *Radiology* 2004;232(3):757-761. doi: 10.1148/radiol.2323031059
13. Lai RQ, Feng XD, Gu YY, Lai HW, Liu F, Tian Y, Wang ZC, Zhang W, Chen GQ, Yang CH, Yang T. [Pathological changes of lungs in patients with severity acute respiratory syndrome]. *Zhonghua bing lixue za zhi = Chinese journal of pathology* 2004;33(4):354-357.
14. Ajlan AM, Ahyad RA, Jamjoom LG, Alharthy A, Madani TA. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection: chest CT findings. *AJR American journal of roentgenology* 2014;203(4):782-787. doi: 10.2214/AJR.14.13021
15. Gomez-Gomez A, Martinez-Martinez R, Gotway MB. Organizing pneumonia associated with swineorigin influenza A H1N1 2009 viral infection. *AJR American journal of roentgenology* 2011;196(1):W103-104. doi: 10.2214/AJR.10.4689
16. Kligerman SJ, Franks TJ, Galvin JR. From the radiologic pathology archives: organization and fibrosis as a response to lung injury in diffuse alveolar damage, *Acesse: <http://www.toledo.ufpr.br/portal/artigos-cientificos-covid-19/>*
17. Johkoh T, Muller NL, Cartier Y, Kavanagh PV, Hartman TE, Akira M, Ichikado K, Ando M, Nakamura H. Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. *Radiology* 1999;211(2):555-560. doi: 10.1148/radiology.211.2.r99ma01555
18. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, Diao K, Lin B, Zhu X, Li K, Li S, Shan H, Jacobi A, Chung M. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology* 2020:200463. doi: 10.1148/radiol.2020200463
19. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS, China Medical Treatment Expert Group for C. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
20. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, Ji W. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020:200432. doi: 10.1148/radiol.2020200432
21. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z, Xia L. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020:200642. doi: 10.1148/radiol.2020200642
22. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, Xu H. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *Jama* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2783

Traduzido por¹: Bianca de Carvalho Rojo, Bianca Luiza Melo de Assis, Isadora Maria Pilati Campos
Revisado por¹: Anna Luiza Maffessoni, Carla Elisa Scherer, Manoela Ferreira da Cruz Neta, Rafael Lirio Bortoncello
Supervisão²: Rafael Lirio Bortoncello

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR), campus Toledo.
2. Professor do curso de Medicina da UFPR, campus Toledo.