

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "VICTOR BABEȘ"  
TIMIȘOARA**

**FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ  
DEPARTAMENTUL DE BIOCHIMIE ȘI FARMACOLOGIE**

**POPESCU IRINA-MARIA**



# **TEZĂ DE DOCTORAT**

**IMPACTUL FACTORILOR INDIVIDUALI ȘI DE MEDIU ÎN  
DINAMICA ȘI EVOLUȚIA COVID-19**

Coordonator științific

**PROF. UNIV. DR. ANGHEL ANDREI**

**Timișoara**

**2024**

## INTRODUCERE

Virusurile respiratorii umane cuprind o gamă largă de virusuri care vizează celulele tractul respirator, provocând un spectru larg de simptome respiratorii. Aceste virusuri se răspândesc în principal prin secrețiile respiratorii ale persoanelor infectate. Din punct de vedere clinic, distingerea între infecțiile cu virusuri respiratorii poate fi dificilă din cauza simptomelor lor suprapuse. Aceste virusuri aparțin unor familii diverse de virusuri, fiecare caracterizată de structuri virale și genomice distincte, populații afectate, severitatea bolii, sezonul de circulație, capacitatea de transmitere și modurile de transmitere. Împreună, virusurile respiratorii impun o povară globală semnificativă, contribuind anual la morbiditate, mortalitate și pierderi economice substanțiale, cu pandemii ocazionale, cum ar fi pandemia de COVID-19 în desfășurare, care provoacă perturbări sociale și economice fără precedent.

În absența tratamentelor sau vaccinurilor eficiente pentru COVID-19, controlul transmiterii se bazează în mare măsură pe măsuri de sănătate publică la nivelul populației și individului, denumite colectiv intervenții non-farmaceutice (INF-uri). Eficacitatea INF-urilor pentru reducerea transmiterii depinde în mod semnificativ de ușurința transmiterii (transmisibilitatea) și de modurile specifice de transmitere asociate cu un anumit virus. INF-urile pot viza unele, dar nu toate, modurile potențiale de transmitere. Prin urmare, înțelegerea modului de evaluare a transmisibilității și a dovezilor de suport pentru diversele moduri de transmitere este esențială în elaborarea strategiilor eficiente pentru controlul transmiterii virusurilor respiratorii.

Înțelegerea modurilor multifactoriale de transmitere utilizate de virusurile respiratorii este crucială pentru elaborarea strategiilor cuprinzătoare de control al transmiterii. Deoarece aceste virusuri pot utiliza diferite rute independent sau simultan, este esențial să se ia în considerare toate modurile potențiale de transmitere în momentul implementării măsurilor de prevenție. Această cunoaștere ajută la dezvoltarea intervențiilor de sănătate publică eficiente pentru gestionarea epidemiilor cu virusuri respiratorii.

Pe măsură ce ne apropiem de obiectivele acestui studiu de doctorat, "Impactul factorilor individuali și de mediu în dinamica și evoluția COVID-19", devine clar că investigarea relațiilor intricate între acești factori este nu numai crucială pentru extinderea cunoștințelor noastre despre transmiterea virusurilor respiratorii, ci și pentru dezvoltarea strategiilor eficiente de reducere a răspândirii bolilor respiratorii. Prin obținerea unor informații mai ample despre aceste interacțiuni, putem implementa măsuri de sănătate publică mai eficiente pentru reducerea poverii patologiei respiratorii asupra individului și comunității deopotrivă.

## **OBIECTIVELE STUDIULUI**

Infecția cu SARS-CoV-2 (COVID-19) reprezintă o pandemie globală persistentă caracterizată de milioane de cazuri documentate și sute de mii de decese la nivel mondial. Această criză în desfășurare impune o presiune semnificativă la nivelul infrastructurii sanitare la nivel global. Scopul acestui studiu a fost de a evalua impactul factorilor individuali și de mediu asupra dinamicii și evoluției COVID-19.

## **PARTEA GENERALĂ**

Lucrarea este organizată pe 99 de pagini, cu 217 referințe bibliografice și 9 figuri. În partea generală, care cuprinde patru capitole, sunt introduse elementele teoretice de bază, reprezentând suportul teoretic al părții speciale.

În **Capitolul 1, "Pandemia SARS-CoV-2 - o amenințare globală"**, este furnizată o prezentare generală a pandemiei COVID-19, inclusiv informații despre structura agentului patogen, epidemiologia sa, date despre infecția cu SARS-CoV-2, evoluția sa în dinamică, precum și factorii individuali și de mediu care joacă un rol esențial în transmiterea virusului SARS-CoV-2.

**Capitolul 2, "Poluarea aerului"**, descrie compoziția aerului și poluanții găsiți în atmosferă, care sunt inhalați în consecință. Particulele fine în suspensie, inclusiv PM10 (particule cu un diametru cuprins între 2,5 și 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) și PM2,5 (particule cu un diametru mai mic de 2,5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), joacă un rol semnificativ. De asemenea, sunt discutate și alte tipuri de poluanți atmosferici, cum ar fi oxizii de azot, reprezentați în principal de dioxidul de azot. Dioxidul de azot constituie o preocupare semnificativă în gestionarea calității aerului, deoarece prezintă un nivel de toxicitate aproximativ de patru ori mai mare decât cel al monoxidului de azot. De asemenea, se abordează și dioxidul de sulf, menționând că expunerea pe termen scurt la concentrații crescute poate duce la patologii respiratorii severe, în timp ce expunerea prelungită crește susceptibilitatea la infecțiile tractului respirator.

**Capitolul 3, "Ozonul (O<sub>3</sub>)"**, este dedicat descrierii ozonului, un gaz pungent cu proprietăți puternic reactive și oxidante. Ozonul își joacă un dublu rol în atmosfera Pământului. În timp ce servește ca un scut protector împotriva radiațiilor ultraviolete (UV) atunci când este prezent la altitudini cuprinse între 15 și 40 de kilometri deasupra suprafeței Pământului, ozonul la nivelul solului reprezintă un poluant atmosferic semnificativ.

**Capitolul 4, "Strategii preventive și politici de sănătate publică"**, este dedicat explorării legăturii dintre gradientele socioeconomice și sănătate, care este întărită de disparitățile sociale și de sănătate, care afectează în mod deosebit persoanele cu venituri mai mici. Aceste inegalități sunt evidente în multiple aspecte, cum ar fi variațiile în standardele de viață, perspectivele de angajare, ratele de afecțiuni de sănătate concomitente și securitatea

economică. Împreună, acești factori cresc vulnerabilitatea persoanelor cu venituri reduse la riscurile asociate cu COVID-19.

Recunoașterea și atenuarea factorilor care contribuie la creșterea riscului în rândul acestor populații sunt pași esențiali în controlul răspândirii COVID-19 și îmbunătățirea rezultatelor de sănătate pentru toate segmentele societății.

## **OBIECTIVELE STUDIULUI**

Pentru a îndeplini scopul principal, studiul propune mai multe obiective după cum urmează:

1. Realizarea unui review sistematic care să analizeze corpul actual de literatură pentru a evalua impactul unor factori de mediu importanți, cum ar fi particulele fine, dioxidul de azot și ozonul, factori care ar putea crește susceptibilitatea la infecțiile respiratorii, inclusiv COVID-19, accentuând astfel rezultatele negative ale bolii. Acești poluanți sunt determinanți bine stabiliți ai inflamației și deteriorării tractului respirator, putând crește vulnerabilitatea la infecțiile respiratorii virale. Un accent special va fi pus pe expunerea la scurtă durată la ozon în dinamica transmiterii COVID-19 și evoluția bolii. O astfel de revizuire comprehensivă este necesară pentru a îmbunătăți înțelegerea patologiei COVID-19 în contextul poluării aerului, cu implicații potențiale pentru strategiile de sănătate publică, elaborarea politicilor și măsurile preventive în timpul pandemiei actuale sau unor pandemii viitoare.

Influența potențială a factorilor de mediu, în special a poluanților atmosferici precum ozonul (O<sub>3</sub>), asupra dinamicii și progresiei COVID-19 rămâne o preocupare semnificativă. Acest studiu își propune să revizuiască sistematic și să analizeze literatura curentă pentru a evalua impactul expunerii de scurtă durată la ozon asupra dinamicii transmiterii COVID-19 și a evoluției bolii. O revizuire sistematică riguroasă a fost efectuată în martie 2023, acoperind studii din perioada ianuarie 2020 - ianuarie 2023 găsite în PubMed, Web of Science și Scopus. Am urmat ghidurile PRISMA și criteriile PROSPERO, concentrându-ne exclusiv asupra efectelor expunerii de scurtă durată la ozon asupra COVID-19. Căutarea în literatură a fost redusă la articolele științifice în limba engleză, cu respectarea strictă a criteriilor de includere și excludere. Din cele 4674 de studii identificate, 18 au îndeplinit criteriile de includere, desfășurate în opt țări. Concluziile au arătat o asociere variată între expunerea la scurtă durată la ozon și incidența, severitatea și mortalitatea COVID-19.

Unele studii au raportat o asociere mai mare între expunerea la ozon și incidența în mediile instituționale (OR: 1,06, 95% CI: 1,00–1,13) în comparație cu populația generală (OR: 1,00, 95% CI: 0,98–1,03). Prezenta cercetare a identificat o asociere pozitivă între expunerea la ozon și atât cazurile totale, cât și active de COVID-19, precum și decesele asociate

(coeficient pentru cazuri: 0,214; pentru recuperări: 0,216; pentru cazuri active: 0,467; pentru decese: 0,215). Alte studii au găsit, de asemenea, asocieri pozitive între nivelurile de ozon, cazurile și decesele COVID-19, în timp ce mai puține rapoarte au identificat o asociere negativă între expunerea la ozon și incidența COVID-19 (coeficient: -0,187) și mortalitatea (coeficient: -0,215). În mod invers, unele studii nu au găsit o asociere semnificativă între expunerea la ozon și COVID-19, sugerând o relație complexă și potențial specifică regiunii. Relația între expunerea de scurtă durată la ozon și dinamica COVID-19 este complexă și multifacțată, indicând atât asocieri pozitive, cât și negative. Aceste variații se datorează posibil factorilor demografici și regionali.

2. Pentru a construi un model de predicție pentru rezultatele nefavorabile ale COVID-19, bazat pe profilurile clinice și paraclinice ale pacienților, care ar putea separa grupurile cu risc ridicat și cele cu risc scăzut. În acest fel, am avut în vedere să examinăm factori ușor de obținut, disponibili, precum caracteristicile demografice ale pacientului, comorbiditățile și parametrii sanguini precum numărul total de leucocite (WBC), numărul absolut de neutrofile (ANC), proteina C-reativă (CRP), și să-i utilizăm pentru a genera un model simplu și direct de predicție care să diferențieze dacă progresia bolii este probabil să fie favorabilă sau nefavorabilă. Utilizarea acestui tip de abordare a predicției permite spitalelor cu resurse limitate să realizeze trimiterea la timp a pacienților lor către spitale mai mari, mai bine echipate din punct de vedere al resurselor.

**Material și Metode:** Prezentul studiu este un studiu retrospectiv observațional multivariat. Un total de 483 de pacienți, rezidenți ai municipiului Timișoara, cel mai mare oraș din Regiunea de Vest a României, au fost incluși în grupul de studiu, care a fost ulterior împărțit în 3 sub-grupuri în conformitate cu forma de severitate a bolii.

**Rezultate:** Vârsta crescută (cOR=1,09, 95% CI: 1,06–1,11,  $p<0,001$ ), bolile cardiovasculare (cOR=3,37, 95% CI: 1,96–6,08,  $p<0,001$ ), bolile renale (cOR=4,26, 95% CI: 2,13–8,52,  $p<0,001$ ), și tulburările neurologice (cOR=5,46, 95% CI: 2,71–11,01,  $p<0,001$ ) au fost toate corelate semnificativ independent cu un rezultat nefavorabil în grupul de studiu. Forma severă crește riscul unui rezultat nefavorabil de 19,59 ori (95% CI: 11,57–34,10,  $p<0,001$ ), în timp ce vârsta înaintată rămâne un factor de risc independent chiar și atunci când severitatea bolii este inclusă în modelul statistic. Un rezultat nefavorabil a fost asociat pozitiv cu valori crescute pentru următorii parametri paraclinici: numărul total de leucocite (WBC; cOR=1,10, 95% CI: 1,05–1,15,  $p<0,001$ ), numărul absolut de neutrofile (ANC; cOR=1,15, 95% CI: 1,09–1,21,  $p<0,001$ ) și proteina C-reativă (CRP; cOR=1,007, 95% CI: 1,004–1,009,  $p<0,001$ ). Cel mai bun model de predicție, incluzând vârsta, ANC și CRP, a obținut o curba caracteristică de operare a receptorului (ROC) cu o suprafață sub curba (AUC) = 0,845 (95% CI: 0,813–0,877,  $p<0,001$ ); valoare de tăiere = 0,12; sensibilitate = 72,3%; specificitate =

83,9%.

Concluzii: Acest model și profilarea riscului pot contribui la o alocare mai precisă a resurselor limitate de sănătate într-un mediu clinic și pot ghida dezvoltarea de strategii pentru gestionarea optimă a cazurilor.

3. Compararea morbidității COVID-19 la personalul medical și populația generală, cu o analiză exhaustivă a factorilor predictivi în ceea ce privește nevaccinarea și reinfecția. Lucrătorii din domeniul sănătății sunt actorii principali în lupta împotriva pandemiei COVID-19, iar menținerea sănătății și capacității lor profesionale este un element foarte important. Pandemia COVID-19 a afectat grav lucrătorii din domeniul sănătății, o categorie profesională expusă la riscul de infecție atât în mediul spitalicesc, cât și în comunitate. Studiul prezent a urmărit analiza cazurilor de infecție COVID-19 la membrii personalului medical din unitățile administrative-teritoriale din vestul României, evidențiind anumiți factori predictivi pentru nevaccinare și reinfecție, respectiv.

Material și Metode: Prezentul studiu este un studiu retrospectiv, transversal. A fost efectuat prin includerea tuturor cazurilor confirmate de infecție COVID-19 la membrii personalului medical în perioada 01.01.2021–31.03.2022, care au fost raportate către Direcția de Sănătate Publică a județului Timiș, Timișoara, Vestul României.

Rezultate: Au fost găsite corelații directe, puternice și statistic semnificative între incidența COVID-19 înregistrată la toate categoriile de personal medical și tendința pandemică din comunitate, cu valori maxime pentru personalul medical auxiliar și de nivel mediu ( $\rho = 0,852/0,821$ ,  $p < 0,001$ ). Nivelul socio-economic ridicat, precum și nivelul avansat de educație medicală, au fost factori predictivi pentru vaccinarea împotriva SARS-COV-2 în rândul personalului medical. Statusul de nevaccinat, precum și vaccinarea incompletă sau chiar vaccinarea cu 2 doze, au reprezentat factori de risc independenți pentru reinfecție în 2022.

În mod invers, primirea unui număr mai mare de doze de vaccin a apărut ca principal factor de protecție. În mod deosebit, s-a observat o reducere a respectării administrării dozelor următoare, în special în rândul personalului de nivel mediu și auxiliar, ceea ce a condus la riscuri suplimentare de infectare cu varianta Omicron.

Concluzii: În ciuda unei acoperiri vaccinale de peste 70% în toate categoriile de personal medical studiate, a existat o aderență scăzută la administrarea dozelor repetate de vaccin, în special în rândul personalului de nivel mediu și auxiliar. Studiul a evidențiat o necesitate distinctă pentru îmbunătățirea pregătirii în comportamente de prevenție și pentru strategii țintite de prevenire și control pentru toate grupurile profesionale care interacționează cu pacienții, inclusiv îngrijitorii, lucrătorii de ambulanță, receptioniștii, fizioterapeuții și psihologii.

## CONCLUZII FINALE ȘI CONTRIBUȚII ORIGINALE

- Situația urgentă, incertă și periculoasă a pandemiei COVID-19 face ca orice cercetare legată de etiologia și dinamica infecției virale cu SARS-CoV-2 să reprezinte o contribuție semnificativă, atât în gestionarea pandemiei actuale, cât și în prevenirea și gestionarea pandemiilor viitoare. În acest context, investigarea impactului poluării tot mai răspândite și agresive asupra mediului este un element cheie în procesul de transmitere a agentului viral și în special în ceea ce privește răspunsul la acesta.
- Selecția poluanților precum particulele în suspensie, monoxidul de carbon, dioxidul de azot, amoniacul și dioxidul de sulf nu a fost arbitrară, având în vedere distribuția lor extinsă și interacțiunea cu ozonul (o formă foarte reactivă de oxigen), rezultând poluanți cu potențial agresiv sporit.
- Cu toate că studiul nostru a acoperit informații la nivel global, lipsa standardizării cu privire la standardele de evaluare a impactului mediului nu a permis elaborarea unor concluzii ferme. Cu toate acestea, acesta a subliniat imperios necesitatea instrumentelor legislative internaționale și a unor directive procedurale standardizate pentru evaluarea uniformă a impactului poluanților din mediu asupra sănătății umane, în special în ceea ce privește poluarea implicată în transmiterea factorilor virali.
- Pentru prima dată în România, a fost dezvoltat și construit un model clinic de predicție bazat pe identificarea caracteristicilor clinice și paraclinice ale pacienților asociate cu rezultatele nefavorabile ale COVID-19 și dezvoltarea unui model predictiv capabil să facă distincția între grupurile cu risc ridicat și cele cu risc scăzut.
- Acest model de predicție a fost selectat ca versiune optimă din trei variante dezvoltate, fiecare utilizând parametrii clinici și paraclinici ușor de obținut printr-un set de investigații biologice de bază. Ideea comună din spatele dezvoltării acestor modele predictive a fost utilitatea lor, ușurința de utilizare și cerința minimă de date folosite ca parametrii determinanți. Modelul a fost conceput pentru orice tip de facilități medicale, datele necesare pentru dezvoltarea sa fiind parametrii biologici obișnuiți ușor de obținut în orice mediu medical.
- Performanța modelului predictiv este excepțională, cel mai eficient model de predicție incluzând vârsta, ANC și CRP, sensibilitatea modelului fiind de 72,3%, iar specificitatea fiind de 83,9%.
- Acesta este primul studiu din România care evaluează impactul pandemiei COVID-19 asupra lucrătorilor din domeniul sănătății în legătură cu activitățile lor profesionale și

interacțiunile comunitare extraprofesionale.

- S-a constatat că etiologia infecției este în principal legată de activitatea profesională, care prezintă un factor de risc semnificativ mai mare în comparație cu contactul în comunitatea locală. Cu toate acestea, acest factor de risc a fost în mare măsură atenuat de o rată mai mare de vaccinare. Printre lucrătorii din domeniul sănătății, nivelul de formare și responsabilitate s-a dovedit a fi esențial în acceptarea și respectarea măsurilor preventive antivirale.
- Cercetările viitoare ar trebui să se concentreze pe diferențierea efectelor expunerii la ozon pe termen scurt față de cele pe termen lung. În plus, este imperativ să se exploreze mecanismele biologice prin care ozonul poate influența COVID-19, deoarece această cunoaștere este crucială pentru dezvoltarea intervențiilor de sănătate publică țintite.
- Cercetările viitoare ar trebui să rafineze acest model predictiv și să valideze eficacitatea sa în diferite sisteme de sănătate.