

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA**

FACULTATEA DE MEDICINĂ

Departamentul VII MEDICINĂ INTERNĂ II

TĂNASE ALINA-DOINA



TEZĂ DE DOCTORAT

**ASPECTE ETICE ȘI LEGISLATIVE ÎN CONTEXTUL
PARTICULARITĂȚILOR REGIONALE DIN PUNCT DE VEDERE
EPIDEMIOLOGIC, TERAPEUTIC ȘI DE PREDICȚIE A SEVERITĂȚII
ÎN PANDEMIA COVID-19**

R E Z U M A T

**Conducător de doctorat:
PROF.UNIV.DR. HABIL. TIMAR BOGDAN**

**Timișoara
2025**

CUPRINS

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE	IV
LISTA CU ABREVIERI ȘI SIMBOLURI	V
LISTA FIGURILOR.....	VII
MULȚUMIRI.....	VIII
INTRODUCERE.....	1
PARTEA GENERALĂ	9
CAPITOLUL 1. CONTEXTUL ISTORIC ȘI CADRUL FILOSOFIC AL LEGISLAȚIEI ÎN CERCETAREA MEDICALĂ.....	9
CAPITOLUL 2. LEGISLAȚIE ȘI IMPERATIVE ETICE ÎN STUDIILE RETROSPECTIVE VS. PROSPECTIVE.....	17
CAPITOLUL 3. DEZBATERI CONTEMPORANE ÎN CERCETAREA MEDICALĂ RETROSPECTIVĂ VS. PROSPECTIVĂ.....	25
CAPITOLUL 4. IMPLICAȚII LEGISLATIVE ȘI ETICE ÎN CERCETAREA MEDICALĂ ÎN TIMPUL PANDEMIEI COVID-19.....	41
PARTEA SPECIALĂ.....	53
I. STUDIU 1: „INAMICUL INVIZIBIL” SARS-COV-2: RĂSPÂNDIRE VIRALĂ ȘI TRATAMENTUL FARMACOLOGIC.....	53
II. STUDIUL 2: EVALUAREA UTILITĂȚII SCORURILOR DE PREVIZIUNE PAINT, ISARIC4C, CHIS ȘI COVID-GRAM LA INTERNARE ȘI LA ȘAPTE ZILE DE LA DEBUTUL SIMPTOMELOR PENTRU MORTALITATEA COVID-19.....	81
III. STUDIU 3: VALIDAREA EXTERNĂ A ACURATEȚEI SCORURILOR CLINICE ȘI IMUNOLOGICE ÎN PREVIZIONAREA EVOLUȚIILOR COVID-19 ÎNTR-UN STUDIU RETROSPECTIV DE COHORTĂ.....	103
IV. CONCLUZII FINALE ȘI PERSPECTIVE DE VIITOR	123
BIBLIOGRAFIE	127
ARTICOLE PUBLICATE IN EXTENSO	I

REZUMAT

Teza de doctorat abordează în profunzime problematica infecției cu SARS-CoV-2, pornind de la caracteristicile virusului și evoluția sa la nivel global, până la dezvoltarea și validarea unor instrumente clinice de predicție a mortalității.

Dinamica pandemică a impus o cercetare multidisciplinară, în care s-au integrat aspecte virologice, imuno-patologice și metode terapeutice avansate, cu scopul de a îmbunătăți prognosticul și abordarea terapeutică la pacienții spitalizați.

În evoluția crizei sanitare generate de COVID-19, studii succesive au relevat că virusul SARS-CoV-2 se caracterizează printr-o transmisibilitate sporită, explicată de gradul înalt de afinitate pentru receptorii ACE2, prezenți în special la nivel pulmonar, dar și în alte țesuturi. Pe lângă căile de transmitere aeriană, investigarea factorilor care facilitează infectarea a subliniat importanța ventilației inadecvate și contactului apropiat, în special în zone aglomerate.

În studiul “INAMICUL INVIZIBIL” SARS-COV-2: RĂSPÂNDIREA VIRALĂ ȘI TRATAMENTUL MEDICAMENTOS” s-a constatat că proteina Spike, componenta cheie responsabilă de atașarea și pătrunderea virusului în celulele-țintă, a suferit multiple mutații de-a lungul timpului, ceea ce a dus la apariția unor variante distincte, precum Alpha, Beta, Gamma, Delta și, ulterior, Omicron.

Aceste variante au prezentat diferențe semnificative în ceea ce privește rata de transmitere, răspunsul la tratamentele disponibile și potențialul de a genera forme grave de boală.

Datele de secvențiere genomică au indicat că variantele Alpha și Delta sunt asociate cu o capacitate mai ridicată de multiplicare virală la nivelul tractului respirator superior, fapt care explică parțial explozia de cazuri și suprasolicitarea sistemelor medicale în anumite valuri pandemice.

În paralel, s-a observat că varianta Omicron, detectată inițial la finalul lunii noiembrie 2021, prezintă peste 30 de mutații la nivelul proteinei Spike, ceea ce a dus la creșterea transmisibilității și la scăderea eficacității anumitor regimuri terapeutice.

Un aspect critic al cercetării a vizat tratamentul medicamentos împotriva COVID-19, cu accent asupra anticorpilor monoclonali, care inițial păreau extrem de promițători în prevenirea formelor severe și în reducerea mortalității.

Studiile in vitro au demonstrat că acești anticorpi se pot lega specific de receptor-binding domain (RBD) al proteinei Spike, blocând atașarea virusului de receptorii ACE2. Totuși, apariția unor mutații multiple, în special la varianta Omicron, a diminuat semnificativ eficacitatea unor combinații de anticorpi monoclonali.

Unele terapii cu anticorpi monoclonali, precum bamlanivimab, etesevimab, casirivimab și imdevimab, au fost inițial aprobate în regim de urgență, pe baza efectelor benefice demonstrate la pacienții cu risc crescut, atunci când erau administrate la debutul bolii. Ulterior, analize mai detaliate au indicat o rezistență virală crescută la aceste molecule, în special după apariția variantelor cu mutații importante pe domeniul RBD, ceea ce a impus reconfigurarea strategiilor de tratament și dezvoltarea unor noi formulări de anticorpi.

Documentarea vastă asupra compușilor chimici potențial eficienți împotriva SARS-CoV-2 a scos la iveală faptul că, deși există un arsenal farmacologic variat (molecule antivirale, imunomodulatoare, anticorpi monoclonali, inhibitori de protează, etc.), studiile clinice de mari dimensiuni rămân esențiale pentru validarea profilului de siguranță și a eficacității pe termen lung.

Concomitent, rolul vaccinării a crescut considerabil, având în vedere capacitatea serurilor ARN mesager și a altor tehnologii de a reduce probabilitatea formelor severe și a complicațiilor fatale.

Mai multe complicații s-au asociat cu infecția COVID-19, de la forme de pneumonie severă, cu o rată ridicată de necesar de ventilație mecanică, până la tromboze extinse și afectări multiorgan. În special, pacienții cu teren fragil, cu comorbidități precum diabet sau boli cardiovasculare, s-au dovedit a fi mult mai predispuși la evoluție nefavorabilă.

Această observație a motivat cercetarea intensă în vederea dezvoltării unor scoruri clinice capabile să anticipeze riscul de deces și să asigure trierea eficientă a pacienților.

Studiul retrospectiv “EVALUAREA UTILITĂȚII SCORURILOR DE PREDICȚIE PAINT, ISARIC4C, CHIS ȘI COVID-GRAM LA INTERNARE ȘI LA ȘAPTE ZILE DE LA DEBUTUL SIMPTOMELOR PENTRU MORTALITATEA COVID-19”, realizat în Spitalul Clinic Județean de Urgență Pius Brînzeu din Timișoara, a permis evaluarea unor scoruri de predicție deja consacrate sau recent propuse, dintre care se remarcă PAINT, ISARIC4C, CHIS și COVID-GRAM.

În analize statistice riguroase, bazate pe curbe ROC (Receiver Operating Characteristic) și modele de regresie logistică, s-au urmărit sensibilitatea, specificitatea și valorile prag la care fiecare scor avea cea mai bună capacitate de discriminare între supraviețuitori și non-supraviețuitori.

Un eșantion de 215 pacienți cu COVID-19, evaluați atât la momentul internării, cât și la șapte zile de la debutul simptomelor, a furnizat informații substanțiale despre relevanța acestor scoruri.

Din total, 139 de pacienți au supraviețuit, iar 76 au decedat, fapt care a permis o comparație clară a profilurilor clinice.

Tabelarea datelor a evidențiat diferențe semnificative între cei două grupuri, în special pe linia vârstei medii, care a fost mai mare în rândul non-supraviețuitorilor, precum și a comorbidităților asociate.

La internare, scorurile PAIN, ISARIC4C, CHIS și COVID-GRAM au arătat valori care puteau separa net pacienții cu risc crescut de cei cu prognostic favorabil. Valorile optime de cutoff identificate au fost 6,26 pentru PAIN, 7,95 pentru ISARIC4C, 5,58 pentru CHIS și 0,63 pentru COVID-GRAM.

Sensibilitățile corespunzătoare acestor praguri au variat între 80,56% și 88,89%, în timp ce specificitățile s-au încadrat între 75,01% și 82,12%.

S-au evidențiat astfel performanțe notabile, care justifică utilizarea lor în practica clinică de urgență. Pe lângă analiza punctuală de la momentul internării, aceleași scoruri au fost reevaluate la șapte zile de la debutul simptomelor. În acest interval, condiția pacienților cu evoluție severă s-a agravat, ceea ce a dus la creșterea valorilor de cutoff și, implicit, la modificarea sensibilității și specificității.

Datele au indicat că pacienții care depășeau pragurile stabilite inițial pentru fiecare scor la internare aveau un risc semnificativ mai mare de deces, cu hazard ratio de până la 4,02 în cazul CHIS și 3,45 pentru PAIN.

Un alt rezultat central a fost capacitatea acestor scoruri de a oferi o imagine dinamică a riscului, întrucât reevaluarea la șapte zile a crescut, în general, precizia de predicție.

De exemplu, PAIN și-a crescut puterea discriminativă prin valori prag mai ridicate, iar hazard ratio a demonstrat că cei care rămâneau peste acest nou prag aveau o probabilitate considerabil mai mare de a nu supraviețui.

Această constatare a subliniat necesitatea monitorizării continue a parametrilor clinici în primul stadiu al bolii, pentru intervenții terapeutice cât mai precoce.

Un alt demers al tezei a implicat extinderea analizelor și la alte scoruri consacrate, precum SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) și CURB-65, pentru o validare externă

robustă a performanțelor clinic, demonstrate în studiul “VALIDAREA EXTERNĂ A ACURATEȚII PREDICTIVE A SCORURILOR CLINICE ȘI IMUNOLOGICE ÎN PROGNOSTICUL COVID-19 ÎNTR-UN STUDIU DE COHORTĂ RETROSPECTIV”.

Această abordare comparativă a oferit nu doar o confirmare a valorii noilor scoruri, ci și o înțelegere mai clară a diferențelor dintre acestea și instrumentele folosite tradițional în practica medicală.

Într-un lot extins de 269 de pacienți, cu o vârstă medie mai mare în grupul celor decedați (62,12 ani), s-a evidențiat că scorurile PAIN, ISARIC4C, CHIS, COVID-GRAM, SOFA și CURB-65 prezintă diferențe statistic semnificative între supraviețuitori și non-supraviețuitori la ambele momente de evaluare (internare și șapte zile). De pildă, non-supraviețuitorii aveau frecvent scoruri ISARIC4C peste 7,95 încă de la internare, iar mortalitatea în acest grup era considerabil mai ridicată.

Comorbiditățile au jucat un rol crucial în stabilirea riscului de deces, iar studiile au raportat că 55,56% dintre persoanele care nu au supraviețuit prezentau diabet zaharat, în comparație cu 31,06% din grupul supraviețuitor.

De asemenea, 48,15% dintre non-supraviețuitori aveau boli cardiovasculare, față de 29,81% la cei care au depășit episodul critic. Aceste diferențe subliniază importanța unei evaluări detaliate a istoricului medical și a stării metabolice la orice pacient COVID-19 spitalizat.

Din punct de vedere al analizei predictive, PAIN a demonstrat o ascensiune a ariei de sub curbă (AUROC) de la 0,759 la internare, la 0,811 în ziua a șaptea, sugerând că scorul devine mai fiabil pe măsură ce boala evoluează și oferă semnale clinice mai clare. ISARIC4C și-a menținut, de asemenea, robustețea, cu AUROC între 0,776 la internare și 0,798 în ziua a șaptea, ceea ce indică un sistem de notare stabil, capabil să detecteze agravarea.

O valoare de PAIN peste 8,10 în ziua a șaptea a fost asociată cu un hazard ratio de 4,9, cu interval de încredere 3,12–7,72, ceea ce atestă un risc de deces crescut de aproape cinci ori.

Această informație este extrem de utilă pentru clinicieni, care pot folosi scorul drept indicator pentru intensificarea măsurilor terapeutice sau chiar pentru transferul la terapie intensivă, dacă alte semne de agravare clinică se corelează cu valoarea ridicată.

Fiabilitatea scorurilor COVID-GRAM, CHIS și SOFA a fost, de asemenea, documentată la un nivel ridicat, fiecare contribuind cu propriul set de variabile la stabilirea riscului. COVID-GRAM are avantajul de a integra factori clinici și biologici (de la imagistica toracică la

biomarkeri inflamatori), iar CHIS a fost remarcat pentru sensibilitatea crescândă la modificări abrupte ale parametrilor vitale. În același timp, SOFA, folosit inițial în sepsis și alte afecțiuni critice, a continuat să fie util și în COVID-19, prin evaluarea mai multor organe.

Deși CURB-65 a fost dezvoltat inițial pentru pneumonia comunitară, rezultatele au arătat că acest scor poate rămâne un instrument de triere rapidă, cu toate că nu surprinde în totalitate particularitățile infecției cu SARS-CoV-2 la pacienții cu profile comorbide complexe. În anumite cazuri, acuratețea sa a fost depășită de scorurile dezvoltate specific pentru COVID-19, mai ales când se iau în considerare inflamația sistemică și parametri imunologici suplimentari.

Prin coroborarea analizelor de tip Kaplan–Meier cu modelele Cox de regresie multivariată, s-a putut demonstra valoarea temporală a scorurilor.

O parte dintre pacienți păreau stabiliți la internare, dar au prezentat o deteriorare bruscă în primele șapte zile, ceea ce a dus la un salt semnificativ al scorurilor și la o creștere abruptă a riscului de mortalitate. Această imagine subliniază necesitatea monitorizării dinamice și a reevaluărilor clinice la intervale clare.

Integrarea datelor de laborator, cum ar fi nivelul de proteina C reactivă, feritina, dimerii D și numărul de limfocite, în scorurile deja existente, a îmbunătățit capacitatea de predicție, mai ales în cazurile cu evoluție atipică. Unele scoruri, precum PAINTE și CHIS, includ componente care reflectă direct statusul inflamator sistemic, ceea ce le conferă un avantaj semnificativ în fața altor instrumente axate preponderent pe semne clinice și parametri respiratori.

Rezultatele indică și faptul că mortalitatea tinde să fie mai mare la pacienții cu vârstă peste 60 de ani, cu indice de masă corporală crescut și cu preexistența unor boli metabolice sau cardiace.

Această observație a fost confirmată de scorurile studiate, care alocă punctaje suplimentare factorilor demografici și istoricului de boală, reflectând nevoia de îngrijire mai intensă la cei mai vulnerabili.

Pe de altă parte, o abordare terapeutică inițială care să includă administrarea precoce de antivirale eficiente, controlul atent al glicemiei la pacienții cu diabet și monitorizarea parametrilor cardiace poate reduce semnificativ riscul de a atinge valorile critice ale scorurilor.

În acest context, scorurile devin utile nu doar pentru triere, ci și pentru stabilirea priorităților terapeutice, cum ar fi necesitatea tratamentului cu oxigen, a corticoterapiei și, în cazuri severe, a ventilației mecanice.

Evaluarea comparativă a performanțelor scorurilor la internare și la șapte zile a demonstrat că majoritatea modelelor prezintă o creștere a AUROC pe măsură ce evoluția clinică devine mai clară.

Totuși, acest fapt nu scade importanța evaluării inițiale, deoarece scorurile înalte de la momentul internării sunt asociate cu o șansă substanțială de mortalitate, necesitând intervenție timpurie.

În anumite situații, un scor moderat la internare poate să nu surprindă un proces patologic aflat în plină ascensiune, de aceea reevaluarea la interval de câteva zile are o valoare complementară. În special pacienții cu un scor borderline ar trebui monitorizați intens și reevaluați cu strictețe, pentru a preveni escaladarea bruscă a severității.

Analiza statistică din aceste studii a fost extinsă și către modele de regresie logistică care să includă un set larg de covariabile, cum ar fi statusul socio-demografic, prezența fumatului activ și nivelul de saturație în oxigen la internare.

Acești factori suplimentari au completat imaginea de ansamblu și au demonstrat, încă o dată, că severitatea COVID-19 este multifactorială.

În ciuda progresului în înțelegerea mecanismelor infecției, rămân încă numeroase incertitudini legate de mutațiile viitoare ale virusului.

Teza subliniază importanța unei supravegheri continue a tulpinilor circulante, deoarece orice alterare substanțială a proteinei Spike poate modifica dramatic eficacitatea anticorpilor monoclonali și poate anula beneficiile unor protocoale terapeutice deja stabilite.

De asemenea, a fost discutat rolul crucial al vaccinării în reducerea formelor severe și a mortalității, inclusiv la persoanele cu risc crescut.

În ciuda unui grad de evadare imună observat la varianta Omicron, datele colectate arată că vaccinarea completă și administrarea rapelurilor succesive asigură totuși o protecție semnificativă împotriva spitalizării și a decesului.

Rezultatele prezentate demonstrează că aplicarea scorurilor de predicție în practică poate ghida alocarea resurselor de Terapie Intensivă, mai ales în perioadele de suprasolicitare a sistemului medical.

De pildă, pacienții cu un scor ISARIC4C și PAINT mult peste valorile de referință pot fi vizați pentru transfer rapid către secțiile de ATI, unde monitorizarea și tratamentul avansat pot crește șansele de supraviețuire.

Un alt avantaj al utilizării acestor scoruri este reducerea subiectivității în procesul decizional. În situații de presiune majoră pe unitățile sanitare, scorurile obiective pot servi drept argument concludent pentru prioritizarea unui pacient față de altul, în funcție de riscul individual de evoluție nefavorabilă.

Teza scoate în evidență și limitările acestor scoruri, inclusiv posibilitatea ca unii pacienți, în special cei cu afecțiuni cronice preexistente, să obțină un scor ridicat chiar și în absența unei forme critice de COVID-19.

Acesta este motivul pentru care corelarea scorurilor cu examinarea clinică atentă și cu investigațiile paraclinice extinse rămâne esențială, pentru a evita supraestimarea severității și administrarea nejustificată a unor resurse limitate.

Pe termen lung, dezvoltarea unor modele predictive mai rafinate, care să includă parametri genetici și biomarkeri moleculari, ar putea spori acuratețea evaluării riscului.

Deja există cercetări în curs care investighează rolul anumitor polimorfisme genetice în susceptibilitatea la infecție și la evoluții severe, deschizând calea spre medicina personalizată.

Studiile de validare externă, precum cel efectuat pe 269 de pacienți, evidențiază faptul că aceste scoruri pot fi aplicate și în alte centre medicale, dincolo de locul unde au fost inițial dezvoltate.

În plus, s-a subliniat relevanța lor în diferite etape ale pandemiei, inclusiv atunci când protocoalele terapeutice se schimbă sau când variante virale noi devin predominante.

Prezentarea parametrilor de performanță (senzitivitate, specificitate, valoare predictivă pozitivă, valoare predictivă negativă) în fiecare studiu reprezintă un element-cheie în înțelegerea limitelor de aplicabilitate.

Pentru a exemplifica, la un cutoff de 6,26, scorul PAINT a atins o sensibilitate de 85,47% și o specificitate de 77,34% la internare, valori care pot fi interpretate diferit în funcție de contextul clinic și de resursele disponibile.

Totodată, creșterea cutoff-urilor la reevaluarea din ziua a șaptea sugerează că patologia COVID-19 evoluează dinamic, iar un scor fix stabilit inițial nu poate fi singurul reper. Clinicianul trebuie să fie pregătit să ajusteze permanent deciziile terapeutice, ținând cont de evoluția parametrilor, de complicațiile apărute și de noile evidențe științifice care pot modifica strategiile de îngrijire.

Analiza variantelor virale a demonstrat că Delta și Omicron au avut cel mai mare impact asupra modelelor de transmitere și severitate. Delta a fost asociată cu o creștere a formelor

severe la populațiile nevaccinate, iar Omicron, deși aparent mai puțin virulentă în ce privește afectarea pulmonară profundă, a ridicat probleme privind eficacitatea anticorpilor monoclonali.

În acest sens, lucrarea evidențiază necesitatea regândirii continue a protocoalelor terapeutice, care să ia în calcul sensibilitatea virusului față de regimurile de anticorpi și de antivirale deja aprobate.

Observațiile că Omicron prezintă rezistență la anumite combinații de anticorpi monoclonali obligă cercetătorii să fie atenți la actualizările periodice ale ghidurilor de tratament.

Deși administrarea timpurie a anticorpilor monoclonali rămâne o strategie eficientă la pacienții cu risc înalt, datele sugerează că pot apărea variații majore în funcție de tulpina virală prevalentă.

Prin urmare, alegerea tratamentului trebuie adaptată la specificul epidemiologic al momentului, precum și la profilul imun al pacientului, inclusiv statusul vaccinal și prezența altor imunosupresoare.

Pe lângă anticorpii monoclonali, s-au studiat și inhibitori enzimatici, precum cei care țintesc proteaza virală (de exemplu, Paxlovid – combinația nirmatrelvir-ritonavir), arătând rezultate încurajatoare în reducerea ratei de spitalizare la pacienții cu risc.

Cu toate acestea, integrarea acestor molecule în practica clinică largă necesită permanent evaluări de farmacovigilență și studii de fază IV.

Un alt capitol important îl reprezintă monitorizarea reacțiilor adverse asociate terapilor anti-COVID-19.

În cazul anticorpilor monoclonali, au fost raportate incidente rare de reacții alergice severe, precum anafilaxia.

În același timp, medicamentele antivirale pot provoca efecte secundare hepatice sau gastro-intestinale, fapt care necesită o vigilență crescută, mai ales la pacienții cu multiple comorbidități.

În elaborarea concluziilor, s-a subliniat că niciun scor nu poate înlocui complet judecata clinică și evaluarea individualizată.

Valorile ridicate nu înseamnă întotdeauna deces iminent, la fel cum un scor relativ scăzut nu exclude riscul unei evoluții dramatice, mai ales la pacienții cu sistem imun compromis.

Totuși, scorurile oferă repere obiective care pot ghida atenția medicilor spre cazurile cu risc ridicat de deces și complicații.

**“VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE
AND PHARMACY FROM TIMIȘOARA**

FACULTY OF MEDICINE

Department VII Internal Medicine II

TĂNASE ALINA-DOINA



PHD THESIS

**THE ETHICAL AND LEGISLATIVE ASPECTS IN THE CONTEXT OF
REGIONAL PARTICULARITIES FROM AN EPIDEMIOLOGICAL,
THERAPEUTIC AND SEVERITY PREDICTION PERSPECTIVE
DURING THE COVID-19 PANDEMIC**

A B S T R A C T

**Scientific Coordinator:
PROF.UNIV.DR. HABIL. TIMAR BOGDAN**

**Timișoara
2025**

TABLE OF CONTENTS

LIST OF PUBLISHED SCIENTIFIC PAPERS.....	IV
LIST OF ABBREVIATIONS AND SYMBOLS	V
LIST OF FIGURES	VII
ACKNOWLEDGEMENTS	VIII
INTRODUCTION	1
GENERAL PART.....	9
CHAPTER 1. THE HISTORICAL CONTEXT AND PHILOSOPHICAL FRAMEWORK OF LEGISLATION IN MEDICAL RESEARCH.....	9
CHAPTER 2. LEGISLATION AND ETHICAL IMPERATIVES IN RETROSPECTIVE VS. PROSPECTIVE STUDIES	17
CHAPTER 3. CONTEMPORARY DEBATES ON RETROSPECTIVE VS. PROSPECTIVE MEDICAL RESEARCH.....	25
CHAPTER 4. LEGAL AND ETHICAL IMPLICATIONS IN MEDICAL RESEARCH DURING THE COVID-19 PANDEMIC	41
SPECIAL PART.....	53
STUDY 1: „THE INVISIBLE ENEMY” SARS-COV-2: VIRAL SPREAD AND DRUG TREATMENT.....	53
STUDY 2: ASSESSING THE UTILITY OF PREDICTION SCORES PAINT, ISARIC4C, CHIS, AND COVID-GRAM AT ADMISSION AND SEVEN DAYS AFTER SYMPTOM ONSET FOR COVID-19 MORTALITY	81
STUDY 3: EXTERNAL VALIDATION OF THE PREDICTIVE ACCURACY OF CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL SCORES IN COVID-19 OUTCOMES IN A RETROSPECTIVE COHORT STUDY	103
IV. FINAL CONCLUSIONS AND FUTURE PERSPECTIVES	123
REFERENCES	127
IN-EXTENSO PUBLISHED PAPERS.....	I

ABSTRACT

The doctoral thesis delves deeply into the issues of SARS-CoV-2 infection, starting from the characteristics of the virus and its global evolution, to the development and validation of clinical tools for predicting mortality.

The pandemic dynamics necessitated multidisciplinary research, integrating virological, immunopathological aspects, and advanced therapeutic methods, aiming to improve prognosis and therapeutic approaches in hospitalized patients.

In the progression of the COVID-19 health crisis, successive studies have revealed that the SARS-CoV-2 virus is characterized by increased transmissibility, explained by the high affinity for ACE2 receptors, particularly in the lungs, but also in other tissues.

Besides airborne transmission routes, investigating factors that facilitate infection emphasized the importance of inadequate ventilation and close contact, especially in crowded areas.

In the study "THE INVISIBLE ENEMY" SARS-COV-2: VIRAL SPREAD AND DRUG TREATMENT" it was found that the Spike protein, a key component responsible for attaching and penetrating target cells, has undergone multiple mutations over time, leading to the emergence of distinct variants such as Alpha, Beta, Gamma, Delta, and later, Omicron. These variants have shown significant differences in terms of transmission rates, response to available treatments, and the potential to cause severe forms of disease.

Genomic sequencing data indicated that the Alpha and Delta variants are associated with a higher capacity for viral multiplication in the upper respiratory tract, which partly explains the explosion of cases and the overburdening of medical systems in certain pandemic waves.

Concurrently, it was observed that the Omicron variant, initially detected at the end of November 2021, has over 30 mutations in the Spike protein, leading to increased transmissibility and reduced effectiveness of certain therapeutic regimens.

A critical aspect of the research focused on drug treatment against COVID-19, with an emphasis on monoclonal antibodies, which initially seemed very promising in preventing severe forms and reducing mortality. In vitro studies have shown that these antibodies can specifically bind to the receptor-binding domain (RBD) of the Spike protein, blocking the virus's

attachment to ACE2 receptors. However, the emergence of multiple mutations, especially in the Omicron variant, has significantly diminished the effectiveness of some monoclonal antibody combinations.

Some monoclonal antibody therapies, such as bamlanivimab, etesevimab, casirivimab, and imdevimab, were initially approved on an emergency basis, based on the beneficial effects demonstrated in patients at increased risk when administered at the onset of the disease.

Subsequent, more detailed analyses indicated increased viral resistance to these molecules, especially after the emergence of variants with significant mutations on the RBD domain, necessitating the reconfiguration of treatment strategies and the development of new antibody formulations.

Extensive documentation on chemical compounds potentially effective against SARS-CoV-2 has revealed that, although there is a varied pharmacological arsenal (antiviral molecules, immunomodulators, monoclonal antibodies, protease inhibitors, etc.), large-scale clinical studies remain essential for validating the safety profile and long-term efficacy. Concurrently, the role of vaccination has increased significantly, given the ability of mRNA serums and other technologies to reduce the likelihood of severe forms and fatal complications.

Several complications have been associated with COVID-19 infection, from severe forms of pneumonia, with a high rate of mechanical ventilation necessity, to extensive thromboses and multi-organ damage. Particularly, patients with fragile conditions, with comorbidities such as diabetes or cardiovascular diseases, have proven to be much more predisposed to unfavorable outcomes. This observation has motivated intense research to develop clinical scores capable of anticipating the risk of death and ensuring efficient patient triage.

The retrospective study "EVALUATING THE UTILITY OF PREDICTION SCORES PAINT, ISARIC4C, CHIS, AND COVID-GRAM AT ADMISSION AND SEVEN DAYS FROM THE ONSET OF SYMPTOMS FOR COVID-19 MORTALITY," conducted at Pius Brînzeu County Emergency Hospital in Timișoara, allowed the evaluation of already established or recently proposed prediction scores, among which PAINT, ISARIC4C, CHIS, and COVID-GRAM stand out. In rigorous statistical analyses, based on ROC (Receiver Operating Characteristic) curves and logistic regression models, the sensitivity, specificity, and threshold values at which each score had the best discrimination capacity between survivors and non-survivors were tracked.

A sample of 215 COVID-19 patients, evaluated both at the time of admission and seven days after the onset of symptoms, provided substantial information about the relevance of these scores.

Out of the total, 139 patients survived, while 76 died, allowing a clear comparison of clinical profiles. Data tabulation highlighted significant differences between the two groups, especially along the line of average age, which was higher among non-survivors, as well as associated comorbidities.

At admission, the scores PAIN, ISARIC4C, CHS, and COVID-GRAM showed values that could clearly separate patients at increased risk from those with a favorable prognosis. The optimal cutoff values identified were 6.26 for PAIN, 7.95 for ISARIC4C, 5.58 for CHS, and 0.63 for COVID-GRAM.

The corresponding sensitivities for these thresholds varied between 80.56% and 88.89%, while the specificities were between 75.01% and 82.12%. These performances justify their use in emergency clinical practice.

Besides the point analysis at the time of admission, the same scores were reevaluated seven days from the onset of symptoms.

During this interval, the condition of patients with severe evolution worsened, leading to an increase in cutoff values and, implicitly, to changes in sensitivity and specificity. Data indicated that patients exceeding the initial thresholds for each score at admission had a significantly higher risk of death, with hazard ratios of up to 4.02 in the case of CHS and 3.45 for PAIN.

Another central result was the ability of these scores to provide a dynamic image of risk, as reevaluation at seven days generally increased prediction accuracy.

For example, PAIN increased its discriminative power through higher threshold values, and the hazard ratio demonstrated that those remaining above this new threshold had a considerably higher probability of not surviving.

This finding emphasized the necessity for continuous monitoring of clinical parameters in the early stage of the disease for as timely therapeutic interventions as possible.

Another endeavor of the thesis involved extending the analyses to other established scores, such as SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) and CURB-65, for robust

external validation of clinical performance, demonstrated in the study "EXTERNAL VALIDATION OF THE PREDICTIVE ACCURACY OF CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL SCORES IN COVID-19 PROGNOSIS IN A RETROSPECTIVE COHORT STUDY."

This comparative approach provided not only a confirmation of the value of the new scores but also a clearer understanding of the differences between these and the tools traditionally used in medical practice.

In an extended lot of 269 patients, with an average age higher in the group of the deceased (62.12 years), it was shown that the scores PAIN, ISARIC4C, CHIS, COVID-GRAM, SOFA, and CURB-65 present statistically significant differences between survivors and non-survivors at both evaluation moments (admission and seven days). For example, non-survivors frequently had ISARIC4C scores over 7.95 at admission, and mortality in this group was considerably higher.

Comorbidities played a crucial role in determining the risk of death, and studies reported that 55.56% of individuals who did not survive had diabetes mellitus, compared to 31.06% in the survivor group. Also, 48.15% of non-survivors had cardiovascular diseases, compared to 29.81% in those who overcame the critical episode. These differences underscore the importance of a detailed evaluation of medical history and metabolic status in any hospitalized COVID-19 patient.

From a predictive analysis standpoint, PAIN demonstrated an increase in the area under the curve (AUROC) from 0.759 at admission to 0.811 on the seventh day, suggesting that the score becomes more reliable as the disease progresses and provides clearer clinical signals. ISARIC4C also maintained its robustness, with AUROC between 0.776 at admission and 0.798 on the seventh day, indicating a stable scoring system capable of detecting worsening.

A PAIN value over 8.10 on the seventh day was associated with a hazard ratio of 4.9, with a confidence interval of 3.12–7.72, which attests to a risk of death increased nearly five times.

This information is extremely useful for clinicians, who can use the score as an indicator for intensifying therapeutic measures or even for transfer to intensive care, if other signs of clinical worsening correlate with the high value. The reliability of the COVID-GRAM, CHIS, and SOFA scores was also documented at a high level, each contributing its own set of variables to

establishing risk. COVID-GRAM has the advantage of integrating clinical and biological factors (from chest imaging to inflammatory biomarkers), and CHIS was noted for its increased sensitivity to abrupt changes in vital parameters. At the same time, SOFA, initially used in sepsis and other critical conditions, continued to be useful in COVID-19, by evaluating multiple organs.

Although CURB-65 was initially developed for community-acquired pneumonia, the results showed that this score can remain a quick triage tool, although it does not fully capture the peculiarities of SARS-CoV-2 infection in patients with complex comorbid profiles. In certain cases, its accuracy was surpassed by scores developed specifically for COVID-19, especially when considering systemic inflammation and additional immunological parameters.

By corroborating Kaplan–Meier analyses with Cox multivariate regression models, the temporal value of the scores could be demonstrated. Some patients appeared stabilized at admission but showed a sudden deterioration in the first seven days, leading to a significant jump in scores and an abrupt increase in the risk of mortality. This image underscores the necessity for dynamic monitoring and clinical reevaluations at clear intervals.

Integrating laboratory data, such as levels of C-reactive protein, ferritin, D-dimers, and lymphocyte count, into existing scores, improved the prediction capacity, especially in cases with atypical evolution.

Some scores, such as PAINT and CHIS, include components that directly reflect the systemic inflammatory status, giving them a significant advantage over other tools focused predominantly on clinical signs and respiratory parameters.

The results also indicate that mortality tends to be higher in patients over 60 years of age, with increased body mass index, and with preexisting metabolic or cardiac diseases. This observation was confirmed by the studied scores, which allocate additional points to demographic factors and disease history, reflecting the need for more intensive care in the most vulnerable.

On the other hand, an initial therapeutic approach that includes the early administration of effective antivirals, careful control of glycemia in patients with diabetes, and monitoring of cardiac parameters can significantly reduce the risk of reaching critical score values. In this context, the scores become useful not just for triage but also for setting therapeutic priorities, such as the necessity of oxygen treatment, corticosteroid therapy, and, in severe cases, mechanical ventilation.

The comparative evaluation of the performance of the scores at admission and seven days demonstrated that most models show an increase in AUROC as the clinical evolution becomes clearer.

However, this fact does not diminish the importance of initial evaluation, as high scores at the moment of admission are associated with a substantial chance of mortality, necessitating early intervention. In certain situations, a moderate score at admission may not capture a pathological process in full ascent, therefore reevaluation at an interval of a few days has complementary value. In particular, patients with a borderline score should be intensively monitored and strictly reevaluated, to prevent a sudden escalation of severity.

The statistical analysis from these studies was extended to logistic regression models that include a wide set of covariates, such as socio-demographic status, active smoking presence, and oxygen saturation level at admission. These additional factors completed the overall picture and demonstrated, once again, that the severity of COVID-19 is multifactorial.

Despite progress in understanding the mechanisms of infection, there are still many uncertainties related to future mutations of the virus.

The thesis underscores the importance of continuous surveillance of circulating strains, as any substantial alteration of the Spike protein can dramatically alter the effectiveness of monoclonal antibodies and can nullify the benefits of already established therapeutic protocols.

Also discussed was the crucial role of vaccination in reducing severe forms and mortality, including in individuals at increased risk. Despite a degree of immune escape observed in the Omicron variant, the collected data shows that complete vaccination and the administration of successive boosters still provide significant protection against hospitalization and death.

The results presented demonstrate that the application of prediction scores in practice can guide the allocation of Intensive Care resources, especially during periods of medical system overload.

For example, patients with an ISARIC4C and PAINT score well above reference values can be targeted for rapid transfer to intensive care units, where monitoring and advanced treatment can increase survival chances.

Another advantage of using these scores is the reduction of subjectivity in the decision-making process. In situations of major pressure on health units, objective scores can serve as a conclusive argument for prioritizing one patient over another, depending on the individual risk of unfavorable evolution.

The thesis also highlights the limitations of these scores, including the possibility that some patients, especially those with pre-existing chronic conditions, may obtain a high score even in the absence of a critical form of COVID-19.

This is why correlating the scores with careful clinical examination and extensive paraclinical investigations remains essential, to avoid overestimating the severity and unjustified administration of limited resources.

In the long term, the development of more refined predictive models, which include genetic parameters and molecular biomarkers, could enhance the accuracy of risk assessment.

There are ongoing research efforts investigating the role of certain genetic polymorphisms in susceptibility to infection and severe evolutions, paving the way toward personalized medicine.

External validation studies, like the one conducted on 269 patients, highlight the fact that these scores can be applied in other medical centers, beyond the place where they were initially developed. In addition, their relevance has been underscored in different stages of the pandemic, including when therapeutic protocols change or when new viral variants become predominant.

Presenting the performance parameters (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value) in each study represents a key element in understanding the limits of applicability.

To illustrate, at a cutoff of 6.26, the PAINT score reached a sensitivity of 85.47% and a specificity of 77.34% at admission, values that can be interpreted differently depending on the clinical context and available resources.

Additionally, the increase in cutoffs at the reevaluation on the seventh day suggests that COVID-19 pathology evolves dynamically, and a fixed initial score cannot be the sole reference. The clinician must be prepared to continuously adjust therapeutic decisions, taking into account the evolution of parameters, complications that arise, and new scientific evidence that can modify care strategies.

The analysis of viral variants demonstrated that Delta and Omicron had the most significant impact on transmission models and severity.

Delta was associated with an increase in severe forms among unvaccinated populations, and Omicron, although apparently less virulent in terms of profound pulmonary damage, raised concerns about the effectiveness of monoclonal antibodies. In this regard, the work highlights the need for continuous rethinking of therapeutic protocols, which must take into account the virus's sensitivity to already approved antibody and antiviral regimens. Observations that Omicron shows resistance to certain combinations of monoclonal antibodies require researchers and clinicians to be attentive to periodic updates of treatment guidelines.

Although the early administration of monoclonal antibodies remains an effective strategy for high-risk patients, data suggest that there can be major variations depending on the prevalent viral strain.

Therefore, the choice of treatment must be adapted to the epidemiological specifics of the moment, as well as to the patient's immune profile, including vaccination status and the presence of other immunosuppressants.

In addition to monoclonal antibodies, enzymatic inhibitors, such as those targeting the viral protease (for example, Paxlovid – the combination nirmatrelvir-ritonavir), have shown encouraging results in reducing the rate of hospitalization in at-risk patients.

However, integrating these molecules into widespread clinical practice requires ongoing pharmacovigilance evaluations and phase IV studies. Another important chapter concerns the monitoring of adverse reactions associated with anti-COVID-19 therapies.

In the case of monoclonal antibodies, rare incidents of severe allergic reactions, such as anaphylaxis, have been reported. At the same time, antiviral drugs can cause hepatic or gastrointestinal side effects, which necessitate increased vigilance, especially in patients with multiple comorbidities.

In drawing conclusions, it was emphasized that no score can completely replace clinical judgment and individualized evaluation. High values do not always mean imminent death, just as a relatively low score does not exclude the risk of a dramatic evolution, especially in patients with a compromised immune system. However, the scores provide objective benchmarks that can guide doctors' attention toward cases with a high risk of death and complications.