

Diagnóstico da COVID-19 por aplicação da Inteligência Artificial na Análise de Citometria de Fluxo dos Leucócitos

Bolsista: Akihiro Eduardo Hirose

Orientador: Prof. Dr. Fábio Fernandes Neves

Hospital Universitário da UFSCar

São Carlos, 24 de agosto de 2024

Introdução

Síndrome respiratória aguda grave

A Síndrome respiratória aguda grave pelo Coronavírus 2 (SARS-CoV-2), causadora da COVID-19, é caracterizado como um vírus com alta infectividade, visto que sua

transmissão pode ocorrer por gotículas, aerossol ou contato com pessoa infectada. Suas manifestações clínicas incluem febre, dispneia, tosse seca, diarreia, mialgia e fadiga, quadro semelhante a outras síndromes respiratórias. Entretanto, há casos assintomáticos, que corrobora com alta transmissibilidade devido dificuldade diagnóstica e eliminação viral prolongada. É uma doença que pode causar linfopenia (82,1% dos pacientes) e leucopenia (33,7% dos pacientes) (1,3,5,6).

Além disso, a intensa resposta inflamatória causada pela liberação de grande quantidade de citocinas inflamatórias ou pró-inflamatórias estão relacionadas com dano tecidual e celular e de inflamação pulmonar e sistêmica, podendo levar a quadros de pneumonia viral letal, sepse viral e síndrome respiratória severa, além de incidência de complicações hepáticas, cardiovasculares e neurais (7).

Citometria de Fluxo

A citometria de fluxo é um método de estudo de células baseado na aplicação de técnicas desenvolvidas na área de computação, na produção de anticorpos monoclonais e de fluorocromos, em tecnologia de raio laser e na eletrônica, permitindo avaliação de características físicas, químicas e biológicas dos vários tipos celulares. Estes são marcados com anticorpos monoclonais conjugados a fluocromos, com afinidade por determinada molécula de interesse (9-12).

Os fluocromos são excitados por radiação laser e emitem um comprimento de onda, que são identificados pelos sensores fotomultiplicadores, convertendo a luz em sinais eletrônicos, podendo estes serem analisados de maneira multiparamétrica por softwares específicos e apresentados de maneira gráfica (9-12).

A dispersão da luz ocorre em duas direções, sendo que o primeiro eixo demonstra intensidade de luz que atravessou a célula, refletindo tamanho desta. O segundo eixo indica complexibilidade da célula (9-12).

Aprendizado de máquina

O aprendizado de máquina (*machine learning*) é um subcampo da inteligência artificial que explora o estudo e construção de algoritmos computacionais, por meio de aprendizado de dados. O objetivo principal deste método é que o sistema de computador aprenda com

um banco de dados pré-definido, gerando no final, um modelo de predição, classificação ou detecção (13).

O algoritmo é desenvolvido em três fases, sendo elas o pré-processamento, treinamento e avaliação do modelo. Na primeira fase o banco de dados é organizado, é definida a pergunta da pesquisa e dividido os dados em treinamento e teste. O treinamento pode ocorrer de forma supervisionada ou não supervisionado (13).

O supervisionado, alvo de interesse nesse trabalho, é baseado no treinamento de uma amostra de dados com a classificação correta previamente atribuída.

Metodologia

Objetivos

Desenvolver um modelo de inteligência artificial que identifique casos de COVID-19 a partir de análise de imagens do leucograma, geradas pelo citômetro de fluxo.

Procedimentos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa por meio da emissão do parecer substanciado CAAE 78385424.6.0000.5504.

Tipo, delineamento, local e período de estudo

Trata-se de um estudo transversal de acurácia diagnóstica comparando o desempenho de modelos de *aprendizado de máquina* com o método diagnóstico RT-PCR da COVID-19. Os dados dos hemogramas dos pacientes (casos) foram comparados com os oriundos de pacientes internados com quadros respiratórios onde a COVID-19 foi descartada (controles). Foram utilizados dados do laboratório do Hospital relativos a pacientes internados no período de julho de 2022 a março de 2024. As imagens foram comparadas na proporção de dois exames controles para um exame de paciente com diagnóstico de COVID-19, totalizando 100 casos e 200 controles.

Citometria de fluxo dos leucócitos

Foi utilizado o equipamento Siemens Advia 560®. As imagens objeto dos modelos de *aprendizado de máquina* foram as relativas ao diferencial de leucócitos (DIFF) e de basófilos (BAS), como representado na Figura 1.

O parâmetro de BAS refere-se ao resultado de *baso cytogram*, em que basófilos normais são espalhados de forma relativamente difusa, acima do limiar que separa os núcleos individualmente do restante das células brancas (DIFF).

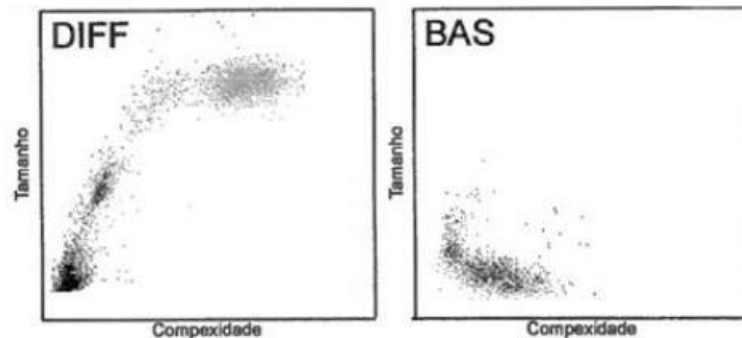


Figura 1 – Exemplo das imagens citométricas utilizadas nos modelos de *machine learning*.

Diagnóstico da COVID-19

Foi utilizado o kit 2019-nCoV TaqMan RT-PCR da Norgen, projetado para detecção de RNA específico de SARS-CoV-2.

Modelos de aprendizado de máquina

Foram utilizados para este trabalho características de textura baseados nos melhores resultados obtidos na literatura, bem como sua ampla gama de aplicações e atualizações. Foram utilizados 12 tipos de descritores de imagens, sendo eles: *First-order*, *Haralick*, descritores de *Fourier*, descritores de *Wavelet*, *Gray level dependence matrix* (GLDM), *Discrete Cosine Transform* (DCT), *Local Binary Patterns* (LBP), *Lacunarity*, *Lacunarity 3D*, *Differential lacunarity*, *Randomized Neural Network* (RNN) e *Fractal descriptors*. Após extrair as características de textura, foram utilizadas abordagens diferentes para classificar as amostras em suas respectivas classes. Os classificadores utilizados foram: *K-Nearest Neighbors* (KNN), *Linear Discriminant Analysis* (LDA) e *Support Vector Machine* (SVM).

A comparação foi baseada no *5-fold-cross-validation*, em que o conjunto é particionado em subconjuntos, submetendo esses dados a cinco avaliações, sendo quatro para validação dos dados pelo *aprendizado de máquina* e um para o teste, utilizando como parâmetro os conjuntos estatísticos dos exames positivos e negativos para pacientes com

COVID-19.

Resultados

Análise do método de textura

Na tabela 1, em que apenas as imagens BAS foram utilizadas, observa-se que o classificador SVM, por meio do descritor GLDM obteve acurácia de 75,74% com desvio padrão de 4,84%.

Tabela 1 – Taxas de sucesso obtidas por cada método de análise de imagem e modelos de *Machine Learning* utilizando as imagens BAS

Method	KNN	LDA	SVM
Fourier descriptors	66.5543 ± 3.6708	71.3065 ± 2.6188	73.8462 ± 5.3428
Gabor Filter	69.6801 ± 5.1523	69.3626 ± 3.9477	75.6923 ± 3.7692
Wavelet descriptors	62.4957 ± 5.8406	64.6691 ± 3.4367	65.6215 ± 2.9163
Haralick	60.5421 ± 6.2104	71.6044 ± 2.2790	66.5641 ± 0.2293
CNTD	62.7546 ± 2.9411	0 ± 0	69.0745 ± 2.7693
Differential lacunarity	33.4359 ± 0.22934	0 ± 0	66.5641 ± 0.22934
DCT	71.6435 ± 3.0688	73.8462 ± 3.9934	73.5287 ± 3.9813
GLDM	67.2186 ± 5.1746	0 ± 0	75.7411 ± 4.8448
LBP (<i>R</i> = 1)	33.4359 ± 0.22934	0 ± 0	66.5641 ± 0.22934
LBP (<i>R</i> = 2)	62.1587 ± 3.8319	71.663 ± 6.62	72.5568 ± 2.3518
LBP (<i>R</i> = 3)	33.4359 ± 0.22934	0 ± 0	70.0659 ± 5.6533
Fractal (Bouligand-Minkowski)	61.812 ± 3.7979	72.2491 ± 3.1583	66.5641 ± 0.22934
Lacunarity (global)	60.8987 ± 4.6071	73.8559 ± 5.9311	66.5641 ± 0.22934
Lacunarity (local)	61.4457 ± 8.7134	69.7192 ± 1.6106	66.5641 ± 0.22934
Lacunarity 3D	60.8987 ± 4.6071	73.5385 ± 5.5955	66.5641 ± 0.22934
Fractal (average square difference)	33.4359 ± 0.22934	0 ± 0	66.5641 ± 0.22934
Fractal (Mass-radius)	66.1783 ± 6.7005	66.5641 ± 0.22934	66.5641 ± 0.22934
Tamura filters	33.4359 ± 0.22934	0 ± 0	66.5641 ± 0.22934
First order	33.4359 ± 0.22934	0 ± 0	66.5641 ± 0.22934
Joint Adaptive Median Binary Patterns	67.8926 ± 6.2843	0 ± 0	66.8816 ± 0.79869
LBP (<i>R</i> = 1, 2, 3)	33.4359 ± 0.22934	0 ± 0	73.8462 ± 5.1015
RNN descriptor	33.4359 ± 0.22934	0 ± 0	66.5641 ± 0.22934
RNN descriptor (rotation invariance)	33.4359 ± 0.22934	0 ± 0	66.5641 ± 0.22934
RNN descriptor (concatenation)	33.4359 ± 0.22934	0 ± 0	66.5641 ± 0.22934
Fractal (Inf/Sup)	68.1319 ± 3.6671	73.221 ± 5.3337	67.8242 ± 1.3182

Na tabela 2, utilizando apenas as imagens de DIFF, observa-se que o classificador LDA, por meio do descritor *Lacunarity (global)* obteve acurácia de 81,69% com desvio padrão de 4,65%.

Na tabela 3, com ambas as imagens (BAS e DIFF), observa-se que o classificador SVM, por meio do descritor *Fourier* obteve acurácia de 85,15% com desvio padrão de 6,22%.

Tabela 2 – Taxas de sucesso obtidas por cada método de análise de imagem e modelos de *Machine Learning* utilizando as imagens DIFF.

Method	KNN	LDA	SVM
Fourier descriptors	68.4982 ± 7.8077	73.4701 ± 4.4445	78.8474 ± 6.7504
Gabor Filter	67.8632 ± 7.125	73.1917 ± 2.8767	80.7228 ± 3.4259
Wavelet descriptors	66.5934 ± 4.5886	72.884 ± 5.0799	75.6825 ± 3.0991
Haralick	64.0049 ± 4.3866	78.8474 ± 4.2252	72.5568 ± 1.3235
CNTD	63.1697 ± 9.1542	0 ± 0	75.0867 ± 1.9053
Differential lacunarity	33.4359 ± 0.22934	0 ± 0	66.5641 ± 0.22934
DCT	67.199 ± 4.5965	78.569 ± 3.2753	80.7424 ± 2.7152
GLDM	69.1233 ± 5.8932	0 ± 0	77.8852 ± 3.1867
LBP ($R = 1$)	33.4359 ± 0.22934	0 ± 0	73.8071 ± 4.8914
LBP ($R = 2$)	70.9792 ± 3.0503	75.7314 ± 2.5797	80.4249 ± 2.7766
LBP ($R = 3$)	33.4359 ± 0.22934	0 ± 0	75.0769 ± 1.3273
Fractal (Bouligand-Minkowski)	66.2662 ± 4.6139	79.4823 ± 5.5469	76.0098 ± 3.1728
Lacunarity (global)	61.851 ± 4.9372	81.685 ± 4.6454	71.2772 ± 1.988
Lacunarity (local)	61.514 ± 5.3092	76.0391 ± 3.4718	73.1917 ± 1.7989
Lacunarity 3D	61.851 ± 4.9372	82.0024 ± 4.771	71.2772 ± 1.988
Fractal (average square difference)	33.4359 ± 0.22934	0 ± 0	66.5641 ± 0.22934
Fractal (Mass-radius)	64.6398 ± 5.1713	71.9121 ± 3.1603	76.3468 ± 5.217
Tamura filters	33.4359 ± 0.22934	0 ± 0	66.5641 ± 0.22934
First order	33.4359 ± 0.22934	0 ± 0	66.5641 ± 0.22934
Joint Adaptive Median Binary Patterns	72.5372 ± 4.4026	0 ± 0	79.4823 ± 1.7474
LBP ($R = 1, 2, 3$)	33.4359 ± 0.22934	0 ± 0	78.8571 ± 1.8862
RNN descriptor	33.4359 ± 0.22934	0 ± 0	66.5641 ± 0.22934
RNN descriptor (rotation invariance)	33.4359 ± 0.22934	0 ± 0	66.5641 ± 0.22934
RNN descriptor (concatenation)	33.4359 ± 0.22934	0 ± 0	66.5641 ± 0.22934
Fractal (Inf/Sup)	68.4786 ± 5.6206	80.1172 ± 4.0275	78.8571 ± 3.3341

Tabela 3 – Taxas de sucesso obtidas por cada método de análise de imagem e modelos de *Machine Learning* utilizando simultaneamente as imagens BAS e DIFF.

Method	KNN	LDA	SVM
Fourier descriptors	72.547 ± 2.9523	80.4151 ± 3.6155	85.1673 ± 6.2231
Gabor Filter	75.7021 ± 4.7447	72.2491 ± 1.9174	77.2796 ± 1.8937
Wavelet descriptors	67.8535 ± 5.956	69.431 ± 3.7651	74.4615 ± 2.3878
Haralick	64.3419 ± 3.5828	79.4921 ± 3.3791	79.4823 ± 3.2576
CNTD	70.9988 ± 5.6217	0 ± 0	77.2796 ± 1.8937
Differential lacunarity	33.4359 ± 0.22934	0 ± 0	66.5641 ± 0.22934
DCT	66.9402 ± 5.8608	78.2125 ± 4.0653	78.2027 ± 3.0519
GLDM	70.3541 ± 5.8119	0 ± 0	79.5018 ± 1.8249
LBP ($R = 1$)	71.663 ± 5.3579	0 ± 0	75.6728 ± 4.4769
LBP ($R = 2$)	69.1429 ± 5.8035	73.8168 ± 1.7747	78.5397 ± 1.9127
LBP ($R = 3$)	64.0342 ± 5.4362	0 ± 0	79.1355 ± 7.6614
Fractal (Bouligand-Minkowski)	66.8913 ± 4.4593	77.9341 ± 3.5692	77.5678 ± 5.0854
Lacunarity (global)	68.42 ± 6.0107	83.8877 ± 5.0152	80.1172 ± 3.3439
Lacunarity (local)	70.3443 ± 2.613	82.3394 ± 3.3968	81.0501 ± 5.2228
Lacunarity 3D	68.42 ± 6.0107	83.9072 ± 5.3239	80.1172 ± 3.3439
Fractal (average square difference)	33.4359 ± 0.22934	0 ± 0	66.5641 ± 0.22934
Fractal (Mass-radius)	68.4298 ± 4.5218	72.21 ± 3.1517	79.8095 ± 5.1903
Tamura filters	33.4359 ± 0.22934	0 ± 0	66.5641 ± 0.22934
First order	33.4359 ± 0.22934	0 ± 0	66.5641 ± 0.22934
Joint Adaptive Median Binary Patterns	74.4615 ± 4.1279	0 ± 0	80.127 ± 2.6332
LBP ($R = 1, 2, 3$)	69.0842 ± 6.0967	0 ± 0	78.8669 ± 2.0744
RNN descriptor	33.4359 ± 0.22934	0 ± 0	66.5641 ± 0.22934
RNN descriptor (rotation invariance)	33.4359 ± 0.22934	0 ± 0	66.5641 ± 0.22934
RNN descriptor (concatenation)	33.4359 ± 0.22934	0 ± 0	66.5641 ± 0.22934
Fractal (Inf/Sup)	72.547 ± 2.9523	79.7998 ± 4.0077	82.0024 ± 3.7341

Por fim, visto que os descritores podem ser analisados em conjunto pelos classificadores, observa-se que utilizando as duas imagens (BAS e DIFF) é possível obter acurácia de 88,96% com uso do classificador SVM e os descritores de *Fourier*, *Haralick*, *LBP ($R=1$)*, *Lacunarity (global)*, *Lacunarity (3D)* e *Fractal (Mass-radius)*.

Tabela 4 – Descritores de textura selecionados pelo algoritmo PSO, utilizando simultaneamente as imagens BAS e DIFF.

Method	KNN	LDA	SVM
Fourier descriptors	X	X	X
Gabor Filter	X		
Wavelet descriptors			
Haralick			X
CNTD			
Differential lacunarity		X	
DCT		X	
GLDM			
LBP ($R = 1$)			X
LBP ($R = 2$)			X
LBP ($R = 3$)			X
Fractal (Bouligand-Minkowski)			
Lacunarity (global)			X
Lacunarity (local)	X		X
Lacunarity 3D			X
Fractal (average square difference)			X
Fractal (Mass-radius)			X
Tamura filters			
First order			
Joint Adaptive Median Binary Patterns			
LBP ($R = 1, 2, 3$)	X		
RNN descriptor			
RNN descriptor (rotation invariance)			
RNN descriptor (concatenation)			
Fractal error (Inf/Sup)	X		
Success rate	76.95	85.18	88.96

O modelo final apresentou sensibilidade de 78,3%, especificidade de 94,3% e área sob a curva ROC (AUC) de 0.8631, como pode ser observado na Figura 2.

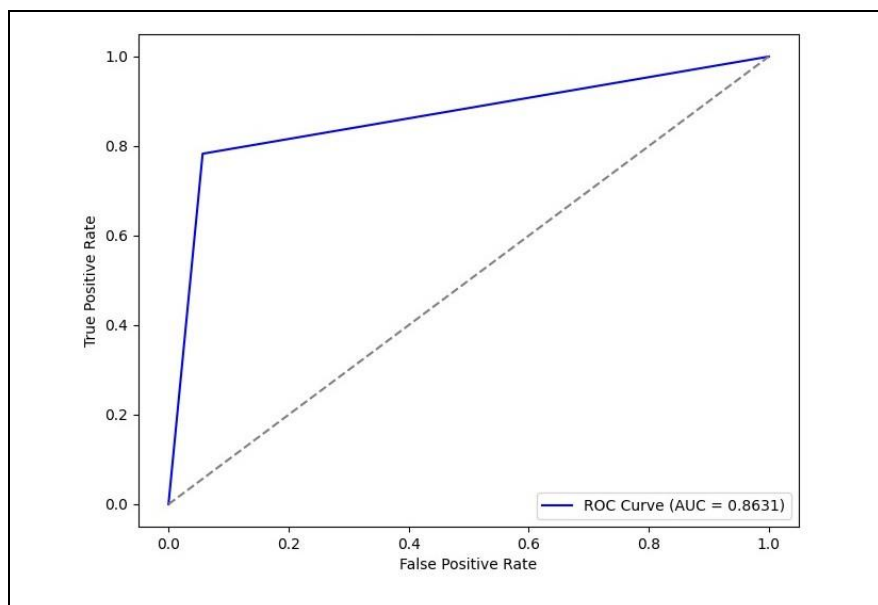


Figura 2 – Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) referente ao modelo final de Aprendizado de Máquina

Discussão

Em pacientes com COVID-19, a população de monócitos está profundamente envolvida como gatilho e alvo da resposta imune celular nata, podendo a análise desse grupo celular assumir tanto valor de marcador diagnóstico, quanto de prognóstico (30).

Uma revisão sistemática com meta-análise publicada em 2023, concluiu que a largura de distribuição de monócitos (MDW) tem valor clínico no diagnóstico e estratificação da gravidade da doença, podendo prever necessidade de ventilação mecânica e óbito (31).

Alguns estudos utilizaram modelos de *aprendizado de máquina* para análise de parâmetros do hemograma e detecção de pacientes com COVID-19, apresentando acurácias diagnósticas superiores a 90%, porém utilizaram controles saudáveis para a modelagem (32,33). O presente estudo se diferencia por utilizar pacientes com sintomas respiratórios COVID-19 negativos na modelagem, tornando-o mais aplicável no cenário clínico. Além disso, foram utilizadas imagens citométricas no modelo, ao invés de dados numéricos.

Conclusão

O modelo de inteligência artificial foi capaz de identificar os hemogramas dos pacientes com diagnóstico de COVID-19 com acurácia próxima a 90%, podendo ser considerado muito promissor o papel da IA no auxílio diagnóstico da COVID-19 a partir das análises citométricas de hemogramas de pacientes com sintomas respiratórios.

Referências

1. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. dezembro de 2020;96(1142):753–8.
2. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1–23.
3. Wang Y, Grunewald M, Perlman S. Coronaviruses: An Updated Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2020;2203:1–29.
4. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. março de 2021;19(3):155–70.

5. Hartenian E, Nandakumar D, Lari A, Ly M, Tucker JM, Glaunsinger BA. The molecular virology of coronaviruses. *J Biol Chem.* 11 de setembro de 2020;295(37):12910–34.
6. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science.* 11 de março de 2022;375(6585):1122–7.
7. Boechat JL, Chora I, Morais A, Delgado L. The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology - Current perspectives. *Pulmonology.* 2021;27(5):423–37.
8. Mortaz E, Tabarsi P, Varahram M, Folkerts G, Adcock IM. The Immune Response and Immunopathology of COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:2037.
9. Ibrahim SF, van den Engh G. Flow cytometry and cell sorting. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2007;106:19–39.10. McKinnon KM. Flow Cytometry: An Overview. *Curr Protoc Immunol.* 21 de fevereiro de 2018;120:5.1.1-5.1.11.
11. Manohar SM, Shah P, Nair A. Flow cytometry: principles, applications and recent advances. *Bioanalysis.* fevereiro de 2021;13(3):181–98.
12. Givan AL. Flow cytometry: an introduction. *Methods Mol Biol.* 2011;699:1–29.
13. Deo RC. Machine Learning in Medicine. *Circulation.* 17 de novembro de 2015;132(20):1920–30.
14. Jiang T, Gradus JL, Rosellini AJ. Supervised Machine Learning: A Brief Primer. *Behav Ther.* setembro de 2020;51(5):675–87.
15. Rabbani N, Kim GYE, Suarez CJ, Chen JH. Applications of machine learning in routine laboratory medicine: Current state and future directions. *Clin Biochem.* Maio de 2022;103:1–7.
16. Vilca-Alosilla JJ, Candia-Puma MA, Coronel-Monje K, Goyzueta-Mamani LD, Galdino AS, Machado-de-Ávila RA, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing the Diagnostic Accuracy Tests of COVID-19. *Diagnostics (Basel).* 26 de abril de 2023;13(9):1549.
17. Haralick, R. M. Statistical and structural approaches to texture. *Proceedings of the IEEE.* 1979;67(5):768–804.
18. Azencott R, Wang JP, Younes L. Texture classification using windowed Fourier filters. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence.* fevereiro de 1997;19(2):148–53.
19. Chang T, Kuo CCJ. Texture analysis and classification with tree-structured wavelet transform. *IEEE Transactions on Image Processing.* outubro de 1993;2(4):429–41.

20. Weszka JS, Dyer CR, Rosenfeld A. A Comparative Study of Texture Measures for Terrain Classification. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*. Abril de 1976;SMC-6(4):269–85.
21. Ng I, Tan T, Kittler J. On local linear transform and Gabor filter representation of texture. Em: *Proceedings, 11th IAPR International Conference on Pattern Recognition Vol III Conference C: Image, Speech and Signal Analysis*, [Internet]. 1992 [citado 29 de junho de 2024]. p. 627–31. Disponível em: <https://ieeexplore.ieee.org/document/202065>
22. Ojala T, Pietikainen M, Maenpaa T. Multiresolution gray-scale and rotation invariant texture classification with local binary patterns. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. julho de 2002;24(7):971–87.
23. Backes AR. A new approach to estimate lacunarity of texture images. *Pattern recognition letters*. 2013;34(13):1455–61.
24. Dong P. Test of a new lacunarity estimation method for image texture analysis. *International Journal of Remote Sensing*. 1o de janeiro de 2000;21(17):3369–73.
25. Sá Junior JJ de M, Backes AR. ELM based signature for texture classification. *Pattern recognition*. 2016;51:395–401.
26. Backes AR. Upper and lower volumetric fractal descriptors for texture classification. *Pattern recognition letters*. 2017;92:9–16.
27. Landini G, Rippin JW. Notes on the implementation of the mass-radius method of fractal dimension estimation. *Comput Appl Biosci*. outubro de 1993;9(5):547–50.
28. Fisher, R. A. The use of multiple measurements in taxonomic problems. *Annals of Eugenics*. 1936;7(7):179–88.
29. Chang CC, Lin CJ. LIBSVM: A library for support vector machines. *ACM Trans Intell Syst Technol*. 6 de maio de 2011;2(3):27:1-27:27.
30. Frugoli A, Ong J, Meyer B, Khiatah B, Bernstein R, Hernandez A, et al. Monocyte Distribution Width Predicts Sepsis, Respiratory Failure, and Death in COVID-19. *Cureus*. dezembro de 2023;15(12):e50525.
31. Ligi D, Lo Sasso B, Henry BM, Ciaccio M, Lippi G, Plebani M, et al. Deciphering the role of monocyte and monocyte distribution width (MDW) in COVID-19: an updated systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 25 de maio de 2023;61(6):960–73.
32. Banerjee A, Ray S, Vorselaars B, Kitson J, Mamalakis M, Weeks S, et al. Use of Machine Learning and Artificial Intelligence to predict SARS-CoV-2 infection from Full Blood Counts in a population. *Int Immunopharmacol*. setembro de 2020;86:106705.

33. Gómez-Rojas S, Segura GP, Ollé J, Carreño Gómez-Tarragona G, Medina JG, Aguado JM, et al. A machine learning tool for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection from hemogram parameters. *J Cell Mol Med.* novembro de 2023;27(22):3423–30.
34. Crouser ED, Parrillo JE, Seymour C, Angus DC, Bicking K, Tejedor L, et al. Improved Early Detection of Sepsis in the ED With a Novel Monocyte Distribution Width Biomarker. *Chest.* setembro de 2017;152(3):518–26