

**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **Medicina Nuclear no Diagnóstico da Função Pulmonar em Doentes COVID 19**

**Ana Patrícia Pinto da Silva**

Monografia orientada pelo Professor Doutor António José Infante Alfaia,  
Categoria Professor Auxiliar.

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2022**

**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **Medicina Nuclear no Diagnóstico da Função Pulmonar em Doentes COVID 19**

**Ana Patrícia Pinto da Silva**

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à  
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pelo Professor Doutor António José Infante Alfaia,  
Categoria Professor Auxiliar.

**2022**



## **Resumo**

A seguinte revisão bibliográfica prende-se com a análise da aplicação dos diferentes tipos de exames de diagnóstico da função pulmonar da Medicina Nuclear, especialmente, durante a pandemia por COVID 19. A Medicina Nuclear é uma especialidade médica em que se utilizam átomos instáveis como fonte de radiação, ligados a moléculas específicas, constituindo os radiofármacos, de forma a realizar exames auxiliares de diagnóstico e também algumas terapêuticas com radiação.

As moléculas usadas na Medicina Nuclear permitem a aquisição de imagens dos processos biológicos e fisiopatológicos ou doses terapêuticas diretas de radioatividade para o tratamento de doenças específicas, graças às suas propriedades únicas, tais como o tempo de semi-vida, o modo de decaimento e o tipo de radiação emitida.

A presente monografia centrar-se-á também nas alterações propostas pela Organização Mundial de Saúde nos diversos departamentos da Medicina Nuclear durante a Pandemia, tanto a nível dos recursos humanos, financeiros ou materiais.

Nesta monografia, vai ser abordada ainda, a relação da Inteligência Artificial com a Medicina Nuclear e quais as possíveis vantagens da sua utilização perante o desenvolvimento da Inteligência Artificial.

**Palavras-chave:** COVID 19; radiofármaco; diagnóstico; embolia pulmonar; medicina nuclear

## **Abstract**

This bibliographic review concerns with the application of diagnostic tests of Nuclear Medicine for the pulmonary function, especially during the COVID pandemic. Nuclear Medicine is a medical specialty that applies radiation sources molecules, radiopharmaceuticals, in order to perform diagnostic tests and some special radiation therapies.

Substances used in Nuclear Medicine, radiopharmaceuticals; in which are present a radionuclide in association with a carrier molecule. These, in turn, allow the evaluation of properties of some biological and pathophysiological processes or promote direct therapeutic doses of radioactivity for the treatment of specific diseases, according to unique properties, such as the half-life, the decay mode and the type of radiation.

This work also will focus on the guidelines proposed by the World Health Organization for the various departments of Nuclear Medicine during the Pandemic, both in terms of human, financial or material resources.

This monograph will also address the relationship between Artificial Intelligence and Nuclear Medicine and the possible uses according to the development of Artificial Intelligence.

**Keywords:** COVID 19; radiopharmaceutical; diagnosis; pulmonary embolism; nuclear medicine

## **Agradecimentos**

A realização deste trabalho final de mestrado contou com importantes apoios e incentivos, sem os quais não me teria sido possível chegar até aqui e que merecem o meu profundo agradecimento.

Agradeço a todos os Professores que contribuíram para o meu trajeto académico, em especial, ao meu Orientador, Professor António Alfaia, por todo o tempo dedicado, por todas as mensagens trocadas, por todos os conselhos e sugestões. Obrigada por exigir de mim muito mais do que imaginava ser capaz de fazer.

Aos meus queridos avós, por todo o apoio e amor que me deram sempre que me despedia deles, assim como em todas as chamadas que me faziam sentir perto mesmo que a 350km de casa. Em especial, à minha avó Arminda que, onde quer que esteja, sei que está orgulhosa pela minha conquista e pelo meu percurso genuíno, exigente e trabalhoso.

Um agradecimento aos meus amigos, aos de sempre e aos que surgiram neste percurso, foram essenciais e sem vós não teria sido o mesmo. Para não correr o risco de não enumerar algum não vou identificar ninguém, aqueles a quem este agradecimento se dirige sabê-lo-ão e por isso deixo aqui desde já os meus agradecimentos.

Agradeço ao meu namorado, que jamais me negou apoio, amor ou incentivo. Um obrigado por aguentar todas as crises de ansiedade e stress e acima de tudo por me fazer acreditar nas minhas capacidades, quando nem eu acreditei.

Aos meus padrinhos, por me terem dado casa e por terem sido casa, pela paciência e pelo apoio.

À restante família, por terem estado presentes, pelas palavras de incentivo e esperança.

Por último, e tendo a consciência que sozinha nada disto teria sido possível, transmito um especial agradecimento aos meus pais e irmã, por serem exemplos de coragem, pelo seu apoio incondicional, amor, paciência infindável para me ajudar nesta e em todas as fases da minha vida. A eles dedico todo este meu trabalho, esforço e dedicação.

## **Abreviaturas**

MN: Medicina Nuclear

MERS: Coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio

SARS: Síndrome respiratória aguda grave

OMS: Organização Mundial da Saúde

EPI: Equipamentos de proteção individual

V/Q: Ventilação/perfusão pulmonar planar

TC: Tomografia computadorizada

SPECT: Tomografia computadorizada de emissão de fótons

PET: Tomografias de emissão de positrões

EP: Embolia pulmonar

DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica

$^{99m}\text{Tc}$ -DTPA:  $^{99m}\text{Tc}$ -dietileno-tetraamino-pentaacetato

$^{18}\text{F}$ -FDG:  $^{18}\text{F}$ - fluorodesoxiglucose

RT-PCR: Reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa

TEV: Tromboembolismo venoso

S: Spike

M: Membrana

E: Envelope

N: Nucleocapsíde

MAA: Macroagregados de albumina humana

CTPA: Angiografia pulmonar  
IA: Inteligência Artificial  
ML: Aprendizagem da máquina  
DL: Aprendizagem profunda

## Índice

Índice de Figuras.....	10
Índice de Tabelas.....	10
1. Medicina Nuclear.....	12
1.1. Radiofármacos.....	12
2. Pandemia por SARS COV 2.....	14
2.1. Medidas da OMS usadas durante a pandemia na Medicina Nuclear.....	15
3. Fisiopatologia da infecção por SARS COV 2.....	17
4. Fisiopatologia da Embolia Pulmonar.....	19
5. Despiste da Embolia Pulmonar durante a pandemia por SARS-COV 2.....	20
5.1. Critério de Wells.....	21
5.2. Critérios de exclusão de embolia pulmonar(PERC).....	22
5.3. Parâmetro CHOD.....	23
6. Tipos de exames de diagnóstico da função pulmonar na Medicina Nuclear.....	24
6.1. Ventilação/perfusão pulmonar planar.....	24
6.2. Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton.....	25
Único (SPECT) V/Q	
6.3. SPECT-TC.....	26

6.4. Tomografia Computadorizada por Tomografias de emissão de positrões (PET/TC).....	26
7. <sup>18</sup> F-FDG e COVID.....	29
8. A Embolia Pulmonar e o Covid 19.....	30
8.1 SPECT/TC no diagnóstico de embolia pulmonar (EP) em pacientes COVID-19 com probabilidade moderada a alta para Embolia Pulmonar.....	31
9. Inteligência Artificial na Medicina Nuclear.....	33

## Índice de Figuras

Figura 1. Constituição de um radiofármaco.....	13
Figura 2. Fisiopatologia da infecção por SARS COV 2.....	17
Figura 3. Fisiopatologia da Embolia Pulmonar.....	19
Figura 4. Correlação entre COVID 19 e Embolia Pulmonar.....	30
Figura 5. Perfusão axial SPECT/TC (a) e perfusão axial SPECT (b) demonstrando um defeito em forma de cunha na parte superior esquerda (setas) suspeita de diagnóstico de enfisema mediastinal (seta) (c) e doença do espaço aéreo subpleural bibasal (setas) (d) suspeitas para pneumonia COVID-19.....	31
Figura 6. Correlação entre inteligência artificial (IA), Aprendizagem da máquina (ML) e Aprendizagem profunda (DL).....	33

## Índice de Tabelas

Tabela 1. Medidas propostas pela OMS, na pandemia, para os departamentos de Medicina nuclear.....	15
Tabela 2. Critérios de Wells para Previsão de Embolia Pulmonar.....	21

Tabela 3. Critérios de exclusão de embolia pulmonar (PERC).....	22
Tabela 4. Parâmetro de CHOD.....	23

## **Introdução**

A Medicina Nuclear é uma especialidade médica que utiliza fármacos radioativos - radiofármacos - com o objetivo de avaliar as funções corporais, diagnosticar e tratar doenças. Os radiofármacos são utilizados principalmente para diagnóstico (95%), mas também podem ser utilizados para terapêutica.

A medicina nuclear foi desenvolvida como especialidade médica a partir de 1950, iniciando-se com a utilização do  $^{131}\text{I}$  para diagnosticar e tratar doenças da tireoide. Anteriormente o uso médico de radionuclídeos começou a ganhar alguma relevância, nomeadamente durante a Segunda Guerra Mundial com a criação do reator Oak Ridge nos Estados Unidos. Iniciando-se assim a produção de radionuclídeos em escala global.(1)

Nos finais dos anos 60 a câmara  $\gamma$  foi desenvolvida por Hal Anger, que nos 30 anos seguintes evoluiu para se tornar na câmara SPECT que hoje conhecemos.

Através da medicina nuclear temos atualmente a capacidade de avaliar a função pulmonar, especialmente, através dos processos de ativação e resposta imunológica, isto é, avaliação ou identificação de infeção ou inflamação nos pulmões.(2)

## **1. Medicina nuclear**

Genericamente, a medicina nuclear é uma especialidade médica independente utilizada simultaneamente no diagnóstico e na terapêutica. Assim, para além da componente de diagnóstico de auxílio à deteção, estágio e avaliação da resposta terapêutica nos diversos tipos de patologias, também constitui um potencial de tratamento muito importante, nomeadamente na área oncológica endócrina, neuro endócrina, metástases ósseas de doentes com carcinoma da próstata ou metástases de carcinoma da tiroide, entre outros.(3)

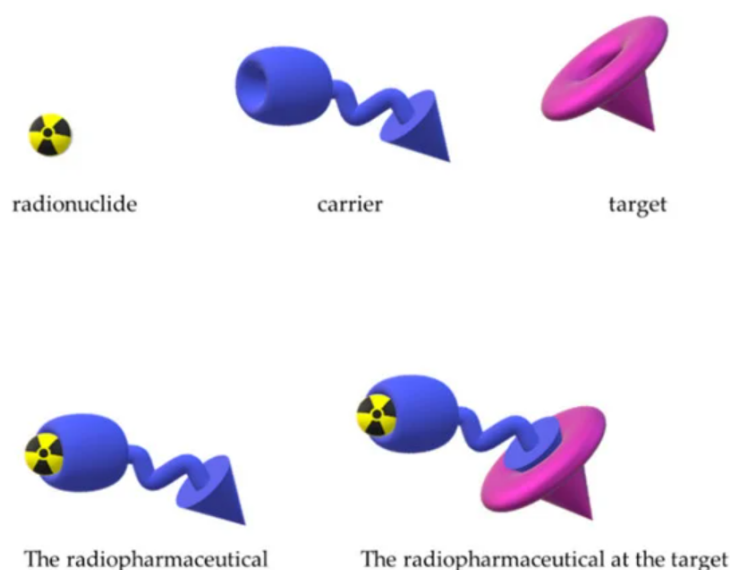
A análise da forma como o organismo reage às diferentes substâncias em caso de doença ou estado patológico efetua-se através da utilização de pequenas quantidades de materiais radioativos (radioisótopos) administrados ao paciente. A substância radioativa administrada é designada por radiofármaco (radioisótopo + fármaco).

O radioisótopo administrado incorpora um processo fisiológico que ocorre no organismo, e consequentemente, permite concretizar um estudo funcional sem que ocorra interferência na sua função.

A medicina nuclear recorre à utilização de radiofármacos para a obtenção de imagem, ainda assim, estes, por sua vez, podem ser de diagnóstico ou terapêuticos. Para fins de diagnóstico, a radiação resultante é detetada e quantificada permitindo formar imagens que representam o funcionamento dos órgãos. Para fins terapêuticos, permite o tratamento através da interação das radiações com os órgãos, tecidos ou células.(4) Ao passo que os radionuclídeos de diagnóstico permanecem pouco tempo no organismo, os radionuclídeos terapêuticos usam radiofármacos que permanecem mais tempo no organismo, acumulando-se próximo das células tumorais.(5)

## 1.1. Radiofármacos

Os radiofármacos são constituídos por moléculas transportadoras, que se ligam de forma coesa a um radionuclídeo, podendo o radiofármaco incorporar um ou mais radionuclídeos.



**Figura 1- Constituição de um radiofármaco. Adaptado de referência (6)**

Um núcleo instável sofre alterações de forma a adquirir uma composição nuclear mais estável através da emissão de partículas e/ou radiação, mais concretamente, a radioatividade. A estes núcleos instáveis dá-se o nome de radionuclídeos.(7) (8)

Um radiofármaco para diagnóstico distribui-se pelo organismo e permite observar um determinado órgão do ponto de vista funcional. Estes têm a capacidade de percorrer todo o organismo por duas razões, tais como:

- I. Injeção de moléculas que interagem com os recetores
- II. Podem ser usadas as próprias células do paciente para injetar novamente no organismo e seguir o percurso dessas mesmas células.(9)

O radiofármaco é preparado como um medicamento, mas não apresenta ação farmacológica. A deteção dos raios emitidos leva à formação de uma imagem, a partir de uma câmara de

deteção específica, que permite avaliar a distribuição dos radioisótopos e a caracterização fisiológica dos órgãos e tecidos. As emissões do radiofármaco são captadas por detetores externos, como a câmara gama (SPECT) ou o tomógrafo (PET/TC), que têm a capacidade de criar imagens a partir dessa radiação. (3)

O tipo de administração do radiofármaco depende da fisiopatologia da doença a ser estudada, ainda assim, na maioria dos estudos de diagnóstico em medicina nuclear, a administração é feita por injeção intravenosa, mas também pode ser administrada por inalação, por ingestão oral ou por injeção direta em determinado órgão.

A radioatividade é uma característica pertencente a todos os radiofármacos e o paciente recebe sempre alguma dose de radiação, sendo que nos radiofármacos utilizados em terapia é a radiação que provoca o efeito terapêutico. Esta radioatividade apresenta riscos para a saúde devido à exposição à radiação, porém, a dose total de exposição à radiação pelos pacientes é considerada suficientemente baixa e, com um benefício favorável tendo em conta o risco inerente. (9)

Para que o radiofármaco seja clinicamente útil é necessário:

- I. O decaimento do radioisótopo tenha valores específicos de emissão de energia;
- II. A quantidade de radiação deve ser suficiente;
- III. A radiação deve ser pura e sem contaminação de outras fontes emissoras de radiação, nomeadamente outros radioisótopos;
- IV. O tempo de semi-vida deve ser curto;
- V. Deve ter atividade específica adequada;
- VI. Não deve apresentar toxicidade nem provocar efeitos fisiológicos;
- VII. Deve estar disponível para uso imediato e de fácil manipulação;
- VIII. O radiofármaco deve atingir o órgão-alvo de forma rápida e precisa, de acordo com a aplicação pretendida.(10)

## **2. Pandemia por SARS COV 2**

O coronavírus é um vírus composto por diferentes tipos e variantes, são vírus ácido ribonucleico (RNA) de sentido positivo não segmentados e com envelope, pertencentes à família Coronaviridae. Atualmente, existem seis tipos de coronavírus conhecidos capazes de infetar o ser humano, dos quais quatro deles causam sintomas respiratórios leves, ao passo

que dois deles, o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) e a síndrome respiratória aguda grave (SARS), causam epidemias com altas taxas de mortalidade. A infecção por SARS COV 2 pode ser confirmada pela reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR). O diagnóstico precoce da doença é importante para o tratamento e o isolamento dos pacientes para evitar a propagação do vírus.(11)

Em dezembro de 2019, um novo tipo de coronavírus (SARS COV 2), causador da doença COVID-19, foi descoberto em amostras do trato respiratório inferior de vários pacientes em Wuhan, China, onde foi, inicialmente, detetado pela primeira vez. Esses pacientes apresentavam sintomas de pneumonia grave, incluindo febre, fadiga, tosse seca e dificuldade respiratória, de tal forma que, se assemelham com a sintomatologia da gripe comum.

A doença do coronavírus 19 (COVID-19) é uma infecção viral altamente transmissível e patogénica. A transmissão ocorre através da disseminação de gotículas respiratórias durante o contato próximo e desprotegido, isto é, com uma distância inferior a 2 metros, entre uma pessoa infetada e uma pessoa não infetada, através do contacto das mãos com uma superfície ou objeto contaminado com o vírus e que, em seguida, contactam com a boca, nariz ou olhos.(12)

Em 3 de fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde declarou uma emergência de saúde pública de interesse internacional e, em 11 de março, declarou o COVID-19 uma pandemia. Isto porque, o número total de casos confirmados, mortes associadas ao COVID-19 e países afetados cresceu exponencialmente.

## **2.1. Medidas da OMS usadas durante a pandemia na Medicina Nuclear**

A pandemia provocada pelo vírus SARS COV 2 influenciou os fluxos de trabalho nos diferentes departamentos da medicina nuclear, atuando em vários aspetos, essencialmente, na redução dos locais onde se realiza a tomografia computadorizada (TC), a tomografia computadorizada de emissão de fotões (SPECT) e tomografias de emissão de positrões (PET). A Organização Mundial da Saúde (OMS) atribuiu medidas excepcionais na MN de forma a contornar este problema, incluindo seis medidas principais que podem ser extrapoladas para instalações de MN (Tabela1).

**Tabela 1- Medidas propostas pela OMS, na pandemia, para os departamentos de Medicina nuclear. Adaptado de referência (13)**

<b>I</b>	Estabelecer mecanismos simplificados de gestão e coordenação projetados para objetivos.
<b>II.</b>	Identificar os serviços essenciais relevantes ao contexto.
<b>III</b>	Otimizar as configurações e plataformas de entrega de serviços.
<b>IV</b>	Estabelecer um fluxo eficaz de pacientes (triagem e encaminhamento direcionado) em todos os níveis.
<b>V</b>	Redistribuição rápida da capacidade da força de trabalho de saúde, incluindo reatribuição de tarefas.
<b>VI</b>	Identificar mecanismos para manter a disponibilidade de equipamentos e suprimentos essenciais.

De forma a contornar este grave problema, foi necessário desdobrar os departamentos da MN de forma a evitar a disseminação da infecção, mas também garantir o acesso aos cuidados de saúde ligados à MN. Para isso foi necessário garantir novas normas de gestão dos procedimentos, tais como:

- I. Estabelecer uma equipa com o objetivo de gerir os incidentes derivados do COVID-19
- II. Considerar a realocação de recursos humanos, financeiros e materiais e mobilizar recursos adicionais.
- III. Todos os membros da equipa têm o dever de receber formação específica para identificar os sintomas de COVID-19, procedimentos de higiene, manuseamento de pacientes com COVID-19, procedimentos de desinfeção e uso de equipamentos de proteção individual (EPI).
- IV. Os gestores devem informar os funcionários para não se apresentarem ao trabalho caso apresentem qualquer suspeita de sintomas de COVID-19.
- V. As instalações devem garantir que a área de espera tenha acesso a instalações para lavagem das mãos com desinfetantes para as mãos, caixas de lenços de papel e as máscaras devem estar ao alcance para que os pacientes possam seguir as práticas básicas de higiene. Além disso, as áreas de espera devem estar organizadas de forma a

fornecer espaço suficiente, para que os pacientes cumpram a distância de segurança para reduzir o risco de transmissão.

- VI. É essencial garantir a distância de segurança, mantendo pelo menos 1 m (3 pés) de distância em todas as interações entre paciente/equipa quando possível, evitando aglomeração no local de trabalho.
- VII. Implementação de procedimentos de limpeza e desinfecção de equipamentos e acessórios, incluindo pórticos de câmaras, macas dos pacientes, medidores de pressão arterial, estações de trabalho, mouse, teclados e quaisquer outros equipamentos de uso diário.
- VIII. Desenvolver um plano de contingência e continuidade de trabalho caso um dos funcionários adoença com COVID-19. (13)

### 3. Fisiopatologia da infecção por COVID 19

O SARS COV 2 infeta principalmente as células epiteliais do pulmão, por outro lado, também foi detetado em amostras respiratórias, fecais e sanguíneas de pacientes infetados com o vírus. Tal como todos os vírus, o SARS COV 2 apresenta um ciclo de vida onde ocorre a formação do virião, a partícula capaz de infetar outro organismo (Figura 2).

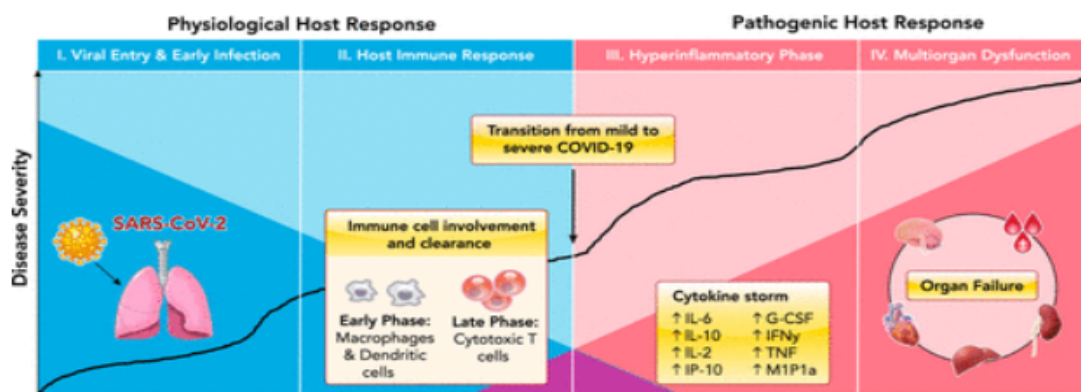


Figura 2- Fisiopatologia da infecção por SARS COV 2. Adaptado de referência

(14)

O SARS COV 2 é essencialmente transmissível através de gotículas respiratórias, infetando de forma direta as células do trato respiratório superior e inferior, em especial as células

epiteliais ciliadas nasais e alveolares. A soroconversão em pacientes COVID-19 ocorre aproximadamente entre 7-14 dias após o início dos sintomas.

O SARS COV 2 é composto por quatro glicoproteínas estruturais principais: spike (S), membrana (M), envelope (E) e nucleocápside (N). As proteínas M, E e N são essenciais para a formação e liberação de partículas virais, enquanto a proteína S é responsável pela ligação viral aos receptores da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2) e entrada nas células hospedeiras.(14)

O primeiro passo corresponde à entrada do vírus através da ligação do SARS COV 2 ao receptor da (ECA2) nas células hospedeiras alvo. Os receptores ECA2 são altamente expressos nas células do trato respiratório superior e inferior, em contrapartida, também são encontrados nas células do miocárdio, células epiteliais renais, enterócitos e células endoteliais em múltiplos órgãos, o que pode explicar as manifestações extrapulmonares associadas à doença. Além da lesão citopática viral direta, o estado grave é frequentemente complicada por uma microangiopatia ou um estado hipercoagulabilidade induzido pela infecção nos órgãos-alvo.(15)

O segundo passo corresponde à primeira linha de defesa do organismo caracterizada por ser uma resposta imunológica oportuna, localizada e bem coordenada contra a infecção. Tal como os outros vírus citopáticos, a infecção por SARS COV 2 induz a morte celular e lesão nas células epiteliais das vias aéreas. A morte celular induzida pelo vírus causa a liberação de vários padrões moleculares associados a danos (DAMPs) e padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), que são reconhecidos pelos macrófagos alveolares e células endoteliais. A infecção viral direta dos macrófagos e das células dendríticas levam à propagação viral ainda mais acentuada através da liberação de citocinas e quimiocinas, ativando subsequentemente o recrutamento linfócitos T para destruir células alveolares infetadas pelo vírus.

Além da liberação de citocinas, são observados aumentos das concentrações séricas dos marcadores bioquímicos convencionais de infecção aguda, tais como proteína C-reativa (PCR) e ferritina (ambos reagentes de fase aguda positiva), bem como reduções contínuas dos níveis de linfócitos e elevações significativas dos níveis de neutrófilos. De modo que a relação neutrófilo-linfócito corresponde a um bom indicador no prognóstico da doença.

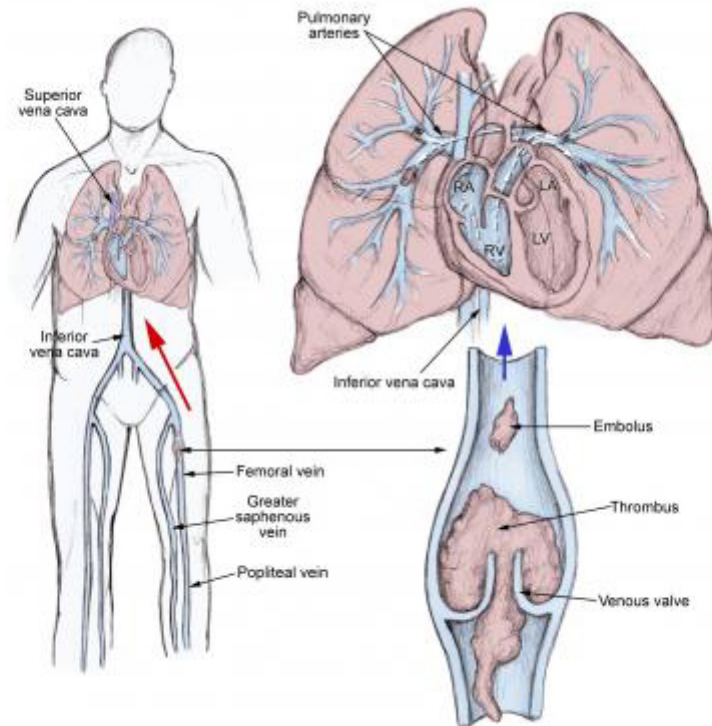
O terceiro passo corresponde a um aumento dos níveis de IL-6, IL-2, IL-7, IL-10, fator estimulador de colônias granulocitárias (G-CSF), interferão  $\gamma$ , proteína inflamatória de macrófago 1 $\alpha$  (MIP1 $\alpha$ ) e fator de necrose tumoral (TNF) estão todos envolvidos no estado de gravidade por infecção viral, sugerindo uma resposta celular combinada com T-helper 1 (Th1) e T-helper 2 (Th2).

O último passo consiste na progressão para uma doença sistêmica caracterizada por danos ou falhas de múltiplos sistemas de órgãos. O envolvimento extrapulmonar no COVID-19 é resultado direto do processo de inflamação do parênquima, de tal forma que, pode ter interferência em complicações cardiovasculares, lesões renais, manifestações gastrointestinais, hepáticas e pancreáticas, envolvimento do Sistema Nervoso Central, sendo necessário ter considerações especiais em pediatria e na gravidez.(14)

#### **4. Fisiopatologia da Embolia Pulmonar**

A embolia pulmonar (EP) é uma forma comum e potencialmente fatal de tromboembolismo venoso com diagnóstico e tratamento difícil. A EP ocorre quando há obstrução da vasculatura pulmonar, de forma que é considerada uma causa comum de morbidade e mortalidade. A combinação de fatores adquiridos e hereditários pode contribuir para o desenvolvimento dessa doença e deve ser considerada, pois tem implicações tanto na suscetibilidade à EP quanto no tratamento. Pacientes com suspeita de EP devem ser avaliados de forma eficiente para diagnosticar e administrar a terapia o mais rápido possível, mas a apresentação da EP é variável e inespecífica, portanto o diagnóstico é desafiador. A EP tanto pode ser caracterizada por pequenos coágulos sanguíneos assintomáticos, assim como grandes êmbolos que podem ocluir as artérias pulmonares causando colapso cardiovascular súbito e, conseqüentemente, a morte.

A trombose ocorre quando o equilíbrio entre a coagulação do sangue e os mecanismos anticoagulantes/fibrinolíticos são interrompidos. Os trombos venosos são compostos predominantemente por fibrina, glóbulos vermelhos e plaquetas. Normalmente surgem em locais onde os vasos têm danos ou áreas de estase, como nos seios venosos ou na cúspide da válvula.



**Figura 3 - Fisiopatologia da Embolia Pulmonar. Adaptado de referência (17)**

Algumas trombozes venosas profundas (TVP) sofrem lise espontânea, mas outras estendem-se para veias mais proximais. Quando o coágulo se desprende, percorre o curso natural do fluxo sanguíneo venoso atravessando a veia cava até o coração direito e, finalmente, uma artéria pulmonar onde se alojam formando uma EP.

As TVPs causam congestão vascular e, portanto, apresentam-se sintomaticamente como inchaço e dor, embora esses sintomas possam ser bastante sutis ou até inexistentes. A curto prazo, a falta do fluxo sanguíneo aumenta a estase venosa e intensifica ainda mais a formação dos trombos. A obstrução venosa prolongada pode levar a um inchaço e desconforto contínuo, bem como sofrer alterações de pele devido à estase, tais como pigmentação e ulceração.(16)

## **5. Despiste da Embolia Pulmonar durante a pandemia por SARS COV 2**

Apesar da elevada disseminação de secreções contaminadas pelo SARS COV 2 no ambiente, a necessidade de um teste de diagnóstico para excluir a embolia pulmonar (EP) sobrepõem-se, tendo em conta que os sintomas de embolia pulmonar coincidem com os de infecção por COVID-19. Para além disso, a infecção por SARS COV 2 pode aumentar o risco de EP, por

consequência, a sua progressão tem a capacidade de induzir o agravamento rápido do quadro clínico do paciente.

Clinicamente é recomendado fazer o despiste de embolia pulmonar através dos diversos parâmetros clínicos que existem, essencialmente, critérios de Wells, Critérios de exclusão de embolia pulmonar (PERC) e concentração de CRP + Frequência cardíaca + Saturação de oxigênio + níveis de d-dímero (CHOD). (17)

Vários parâmetros foram adaptados ou utilizados após o início da pandemia COVID-19 devido à crescente ocorrência de EP em pacientes internados COVID-19. No entanto, existem várias falhas que dificultam o uso extensivo de parâmetros preditivos, especialmente no contexto do COVID-19:

- I. A capacidade preditiva desigual dos parâmetros disponíveis, em termos de sensibilidade e especificidade;
- II. Alguns desses parâmetros contêm variáveis que não são exibidas fora de algumas configurações limitadas, como no caso de interleucinas;
- III. Parâmetros preditivos são frequentemente desenvolvidos no contexto de projetos de pesquisa e raramente são validados em ambientes clínicos.(18)

### 5.1. Critérios de Wells

Os critérios Wells serve como parâmetro para a embolia pulmonar, nomeadamente, para a estratificação do risco e regra de decisão clínica para estimar a probabilidade de ocorrer uma embolia pulmonar aguda (EP) em pacientes nos quais a história e o exame sugerem que a EP aguda é uma possibilidade diagnóstica. Este, por sua vez, fornece uma probabilidade de teste de D-dímero negativo para excluir EP evitando imagens.(19)

A probabilidade é estimada através da soma dos diferentes fatores, tal como mostra a tabela 2, que, posteriormente, darão origem a um valor final que será classificado em baixa, moderada e alta probabilidade.

**Tabela 2- Critérios de Wells para Previsão de Embolia Pulmonar. Adaptado de referência (20)**

Cancro ativo (paciente a receber tratamento para cancro nos últimos 6 meses)	1
--	---

ou estar atualmente a receber tratamento paliativo)	
Paralisia, paresia ou imobilização recente com gesso nas extremidades inferiores	1
Recentemente acamado por $\geq 3$ dias, ou cirurgia de grande porte nas 12 semanas anteriores, exigindo anestesia geral ou regional	1
Sensibilidade localizada ao longo da distribuição do sistema venoso profundo	1
Inchaço da perna inteira	1
Inchaço da barriga da perna pelo menos 3 cm maior do que no lado assintomático (medindo 10 cm abaixo da tuberosidade tibial)	1
Edema pontiagudo confinado à perna sintomática	1
Veias colaterais superficiais (não varicosas)	1
Trombose venosa profunda previamente documentada	1
Diagnóstico alternativo tão provável quanto trombose venosa profunda	-2

O somatório dos valores pode ser interpretado como alta (entre 3 a 8), moderada (entre 1 e 2) ou baixa probabilidade (entre -2 e 0) de ocorrer EP. (20)

## **5.2. Critérios de exclusão de embolia pulmonar (PERC)**

O Critério de exclusão de Embolia Pulmonar (PERC) é uma regra de decisão clínica constituída por oito fatores que permitem ao médico, em caso de urgência, evitar a necessidade de efetuar o teste de D-dímero em pacientes com baixa probabilidade clínica de EP.(21)

**Tabela 3- Critérios de exclusão de embolia pulmonar (PERC). Adaptado de referência (21)**

Idade $\geq$ 50	1
Saturação de O <sub>2</sub> no meio ambiente < 95%	1
Inchaço unilateral da perna	1
Frequência cardíaca $\geq$ 100	1
Hemoptise	1
Cirurgia ou trauma recente Cirurgia ou trauma $\leq$ 4 semanas atrás requerendo tratamento com anestesia geral	1
EP anterior ou TVP	1
Uso de hormonas: Contraceptivos orais, reposição hormonal ou uso de hormônios estrogênicos em pacientes do sexo masculino ou feminino	1

Quando se está na presença de um ou mais fatores poderemos dizer que apresenta risco de sofrer EP.(22)

### 5.3. Parâmetro CHOD

A proteína C-reativa, frequência cardíaca, saturação de oxigênio e o D-dímero constituem mais um conjunto de parâmetros para estimar a probabilidade de uma pessoa infectada por SARS COV 2 vir a sofrer EP no internamento hospitalar. No internamento hospitalar, o aumento da frequência cardíaca, a concentração da proteína C-reativa, a concentração de D-Dímero e a baixa saturação de oxigênio no ar da sala são considerados os principais fatores de risco para o desenvolvimento de EP durante o internamento.

**Tabela 4- Parâmetro de CHOD. Adaptado de referência (18)**

Variáveis	Valores
Proteína C-Reativa	
<50 mg/L	0
≥ 50 mg/L	1
Frequência Cardíaca	
< 90 bpm	0
≥ 90 bpm	2
Saturação de oxigênio	
> 92%	0
≤ 92%	2
D-Dímero	
< 956 ng/mL	0
≥ 956 ng/mL	2
Total	(0-7)

A probabilidade demonstra-se baixa quando o total de pontos está compreendido entre 0 e 2 pontos, moderada entre 3 e 5 pontos e alta quando se compreende entre 6 e 7 pontos. (18)

## **6. Tipos de exames de diagnóstico da função pulmonar na Medicina Nuclear**

### **6.1. Ventilação/perfusão pulmonar planar**

A função principal dos pulmões é a troca gasosa entre o sistema circulatório e o ambiente. A capacidade para efetuar essa troca de gases pode ser avaliada a partir da imagem de ventilação/perfusão pulmonar planar (V/Q). Uma avaliação V/Q recorre à administração de um radiofármaco com o objetivo de avaliar o fluxo de ar (ventilação) e o fluxo sanguíneo (perfusão) nos pulmões. A ventilação mede a facilidade com que o ar flui através dos pulmões, enquanto na medição da perfusão as partículas radioativas percorrem os capilares e fornecem um mapa do fluxo sanguíneo pulmonar. Posteriormente, a imagem pulmonar é conseguida através de imagens planares construídas por uma câmara gama de alta resolução.(23)

Os marcadores, como gás  $^{133}\text{Xe}$ , gás  $^{81}\text{Kr}$ , aerossóis marcados com  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ou micropartículas de carbono marcadas com  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  são os mais utilizados. Por se tratar de um procedimento com baixa radiação e por necessitar de baixa quantidade de contraste, a V/Q é aplicada preferencialmente em pacientes ambulatoriais com baixa probabilidade clínica com uma radiografia do tórax normal, em pacientes jovens (particularmente do sexo feminino), em grávidas, em pacientes com história de anafilaxia provocada por meio de contraste e pacientes com insuficiência renal grave.(24)

Este exame é usado sobretudo com a indicação para o diagnóstico da EP, além disso, para avaliação pré-operatória antes da cirurgia pulmonar no carcinoma pulmonar para calcular a perda da função pulmonar, avaliação pré-operatória e monitorização no pós-operatório em pacientes transplantados de pulmão, medição dos desvios cardíacos e, por fim, avaliação de pacientes com hipertensão pulmonar para detetar hipertensão pulmonar tromboembólica crónica.(25)

Nas avaliações V/Q normais, os pulmões devem evidenciar uma distribuição uniforme dos radioisótopos. Contudo, existem várias condições que podem provocar uma modificação da ventilação e perfusão pulmonar, tais como:

- I. Uma diminuição da absorção do radioisótopo durante a avaliação da perfusão poderá ser consequência de uma redução do fluxo sanguíneo, incluindo oclusão das artérias pulmonares.
- II. Uma diminuição localizada da absorção do radioisótopo na medição da perfusão pode ser causada por uma embolia pulmonar.
- III. Uma diminuição da absorção do radioisótopo na medição da perfusão numa área mais extensa poderá ser uma consequência de uma pneumonite.
- IV. Uma redução da absorção do radioisótopo durante a medição da ventilação pode indicar uma redução da capacidade respiratória ou obstrução das vias aéreas.

- V. Uma diminuição da ventilação pode indicar pneumonia.
- VI. Uma má absorção do radioisótopo numa área extensa pode indicar danos por tabagismo crônico ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).(26)

## 6.2. Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT) V/Q

A tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) é uma modalidade de imagem nuclear usada com frequência no diagnóstico. O SPECT produz uma imagem tridimensional (3D) da distribuição do fármaco radioativo, que é injetado na corrente sanguínea e posteriormente absorvido por determinados tecidos. A visualização da imagem é feita através do uso de câmaras gama.(27)

Neste caso, o SPECT permite avaliar a perfusão e a funcionalidade de tecidos específicos. A capacidade de avaliar a funcionalidade e a fisiologia do tecido é o que diferencia a imagem SPECT das modalidades de imagem anatômicas, tais como TC, ressonância magnética ou radiografia.

Os radiofármacos usados na ventilação podem ser compostos por aerossóis marcados com  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ( $^{99m}\text{Tc}$ -dietileno-tetraamino-pentaacetato) e Technegas®, ou gás cripton ( $^{81m}\text{Kr}$ ).

O  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA é produzido a partir de uma solução aquosa com um tamanho de partícula de 1,2–2  $\mu\text{m}$ . O  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA permite estudos de permeabilidade alvéolo-capilar.

Technegas® é um aerossol marcado com  $^{99m}\text{Tc}$ , com um diâmetro de cerca de 0,005–0,2  $\mu\text{m}$ . As partículas tendem a aumentar de tamanho por agregação e devem, portanto, ser usadas o mais rápido possível, até 10 minutos após a sua produção. O tamanho das partículas é tão pequeno que o aerossol se comporta quase como um gás até chegar à periferia do pulmão onde as partículas se depositam nos bronquíolos e alvéolos, principalmente por difusão. Technegas® tem uma vantagem relativo ao  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA, uma vez que reduz a deposição na parte central do pulmão. Technegas® facilita a interpretação, particularmente na DPOC. O índice de penetração de Technegas® pode ser usado para classificar a gravidade da DPOC.(28)

O  $^{81m}\text{Kr}$ , um gás radioativo inerte, é inalado até atingir uma atividade no estado estacionário nos alvéolos. Devido à maior energia gama emitida pelo  $^{81m}\text{Kr}$  em comparação com  $^{99m}\text{Tc}$ , as imagens de ventilação e perfusão podem ser adquiridas em simultâneo. A eliminação de  $^{81m}\text{Kr}$  ocorre, maioritariamente, devido ao decaimento do isótopo e não pela expiração. Na DPOC o

tempo de inalação pode ser muito demorado, o que, em conjunto com o tempo de semi-vida elevado do isótopo, pode limitar o uso do gás  $^{81m}\text{Kr}$ .

Para o procedimento da perfusão são injetados, via intravenosa, macroagregados de albumina humana (MAA) marcada com  $^{99m}\text{Tc}$  com um diâmetro de 15–100  $\mu\text{m}$ . A injeção intravenosa de 60.000 partículas de MAA leva à microembolização nas arteríolas pré-capilares e capilares pulmonares. Em lactentes, crianças, pacientes com hipertensão pulmonar, pneumonia ou após transplante de pulmão recomenda-se que o número de partículas seja inferior.(28)

### **6.3. SPECT-TC**

Um exame SPECT-TC é um tipo de exame de MN em que as imagens ou dois tipos de imagens diferentes são combinadas, nomeadamente, SPECT e TC. A semelhança entre SPECT e TC no método de processamento das imagens permite que as imagens sejam combinadas em simultâneo. A combinação das informações de um exame SPECT e TC permite que as informações sobre a função pulmonar sejam facilmente combinadas com as informações sobre onde e como a estrutura corporal é visualizada na tomografia computadorizada.(29)

A SPECT usa um radiofármaco, que é injetado via intravenoso. A TC usa radiação de raios X para fornecer imagens completas das estruturas do pulmão (anatomia).

A combinação de SPECT e TC é usada para ajudar a prevenir, detetar e tratar uma variedade de patologias. Muitas vezes um SPECT/TC pode identificar a doença, mesmo nos estádios iniciais.(30)

### **6.4. PET/TC**

Tomografia por emissão de positrões (PET) é uma técnica de imagem de medicina nuclear baseada na injeção de radiofármacos marcados com um radionuclídeo que emite positrões. É um exame útil no diagnóstico, estágio, avaliação de resposta à terapêutica em pacientes do foro oncológico. O poder da técnica está na ampla gama de radiofármacos disponíveis usados no contraste de imagem diretamente relacionados com a fisiologia subjacente, vias metabólicas ou alvos moleculares. (31)

Ao realizar PET a localização anatómica pode evidenciar alterações funcionais. (32)

Para a realização deste exame é necessária a administração endovenosa de um radiofármaco no paciente, tendo como objetivo transportar o emissor de positrões pelo organismo. A formação da imagem baseia-se na detecção, em simultâneo, de dois fótons gama que resultam do choque entre os positrões existentes no radiofármaco, e os eletrões existentes nos tecidos.

A combinação de PET com uma modalidade de imagem anatômica de alta resolução, como tomografia computadorizada (TC), acaba por resolver o problema da localização espacial, desde que as imagens das duas modalidades sejam registadas com precisão. A aquisição de imagens de TC e PET no mesmo equipamento elimina a necessidade do registo de software e fornece imagens alinhadas com precisão da anatomia e função numa única avaliação.(33)

Os dados são complementares, permitindo que a TC localize com precisão as alterações funcionais e PET para destacar áreas de metabolismo anormal. Mais uma vantagem do uso combinado é que as imagens anatômicas da TC podem ser usadas para melhorar a quantificação de imagens funcionais através de atenuação mais precisa, dispersão e correções de volume parcial. Isso é importante para obter uma avaliação precisa e objetiva de parâmetros funcionais, como perfusão miocárdica, valores de captação tumoral e dosimetria para o planeamento do tratamento e monitoramento da resposta.(33).

O radiofármaco mais utilizado nos exames PET é o 2-[<sup>18</sup>F] Fluoro-2-desoxi-D-glucose (FDG), com uma semi-vida de 110 minutos e emite positrões. Ocorre aniquilação entre o positrão emitido pelo núcleo e um eletrão do meio resultando na emissão simultânea de 2 fótons em sentidos opostos. A imagem PET forma-se a partir da detecção dos diversos pares de fótons emitidos a partir da aniquilação de positrões.

A administração deste é realizada por via endovenosa, é segura e sem efeitos adversos conhecidos. Esta administração permite realizar estudos do corpo humano inteiro. O <sup>18</sup>F-FDG é um excelente medidor do metabolismo da glicose no organismo, sendo de extrema utilidade na localização e quantificação tumoral, uma vez que, este tipo de células apresenta um aumento do metabolismo glicolítico cerca de 25 vezes superior ao das células normais. Desta forma, as células tumorais expressam com mais evidência o <sup>18</sup>F-FDG do que as células normais. O <sup>18</sup>F-FDG é largamente usado em contexto oncológico, permitindo a identificação de lesões ocultas noutros exames de imagem, o diagnóstico diferencial entre benignidade versus malignidade, o diagnóstico diferencial entre recidiva tumoral versus fibrose (após tratamentos de quimioterapia e radioterapia) e a avaliação da resposta à terapêutica.(34)

As principais indicações para fusão de imagem PET com TC são:

- I. Localização de lesões metabolicamente ativas no estudo de MN, com potencialidade de localização anatômica da TC.

- II. Auxiliar na localização de lesões menos fixantes, especialmente aquelas que não se definem como patologia visível na TC (as alterações metabólicas precedem as anatómicas).
- III. Permitir simultaneamente uma caracterização anatómica e funcional, o que torna mais simples a sua interpretação, aumentando assim a sensibilidade de diagnóstico.

Em Portugal, a principal aplicação desta técnica é em Oncologia (nas vertentes de diagnóstico, estágio e monitorização terapêutica). A sensibilidade (capacidade da deteção da lesão) e a especificidade (capacidade de distinção entre lesões benignas versus malignas) de um exame de PET/TC são superiores a 90%, permitindo identificar com maior precisão o tipo e a localização das lesões.(35).

Um exemplo da aplicação desta técnica em contexto oncológico é a sua utilização no diagnóstico, estágio e follow-up (acompanhamento) de pacientes com cancro do pulmão. Esta técnica ao fazer a avaliação do estágio do Carcinoma do Pulmão, frequentemente é utilizada em fase de pré-operatório, tendo um papel efetivo na mudança de procedimentos a realizar. Ao diminuir o número de procedimentos e cirurgias desnecessários, por consequência, ocorre uma diminuição da morbilidade e complicações após os procedimentos invasivos, contribuindo assim para a preservação da qualidade de vida do paciente e, posteriormente, uma redução de custos com a saúde.

Ainda no contexto oncológico, a PET/TC apresenta vantagens a nível do planeamento da radioterapia, permitindo uma melhor caracterização do volume do alvo biológico, através de estudos de metabolismo, do fluxo sanguíneo, da avaliação da proliferação celular e da hipoxia celular, ainda assim, apresenta uma melhoria da eficácia do tratamento através da adaptação de novos campos de radiação a eventuais novas lesões e avaliação da resposta ao tratamento de modo a poder decidir pela continuação, alteração ou fim do tratamento em questão. (36)

## 7. PET-TC (<sup>18</sup>F-FDG) e COVID

A radiografia e TC ao tórax são as modalidades de imagem mais utilizadas. A radiografia de tórax é considerada a principal escolha em pacientes hospitalizados para obtenção de imagem e monitorização da progressão da doença ou avaliação de diagnósticos adicionais. Contudo, apresenta baixa sensibilidade para a deteção de doenças nos estados iniciais ou leves.

A <sup>18</sup>F-FDG tem a capacidade de fornecer informação fisiológica não invasiva in vivo e desempenha, efetivamente, um papel importante na avaliação de doenças inflamatórias e infecciosas pulmonares, incluindo a deteção e estimativa de lesões segmentares pulmonares e a monitorização da sua progressão e resposta ao tratamento. Na inflamação aguda ou infeção do tórax, a absorção de FDG pelas células ocorre principalmente nos neutrófilos, cujo metabolismo é fortemente dependente da glicólise anaeróbica, justificando assim a elevada absorção de glicose.

O PET/TC utiliza modelos de quantificação absoluta para calcular a concentração do radiofármaco presente ao longo dos pulmões, desta forma, permite estudar o comportamento das células inflamatórias.

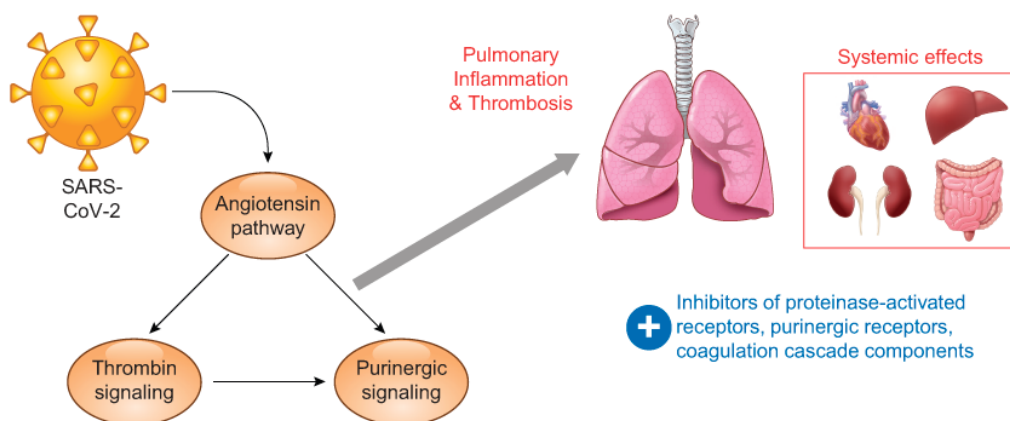
Na atual pandemia foi observada uma absorção significativa de FDG em doentes infetados por SARS COV 2. Existe uma correlação positiva entre a absorção de FDG e a contagem de monócitos nos gânglios linfáticos de drenagem pulmonar. A absorção de FDG pelos gânglios linfáticos pode preceder a replicação do fulminante vírus, evidenciando a capacidade de detetar ligeiras alterações na resposta imunitária do hospedeiro à infeção. Estas observações podem surgir como uma forma de ajudar na gestão de pacientes infetados, desempenhando um papel no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes nas fases iniciais da doença, quando os sintomas clínicos são inespecíficos e o diagnóstico diferencial é difícil.

O FDG PET/TC tem uma sensibilidade limitada para detetar a infeção por SARS COV 2. No entanto, uma PET positiva está associada a um maior risco de infeção sintomática e hospitalizações, o que pode ajudar na prevenção da gravidade da doença. Por outro lado, também pode revelar nódulos torácicos reativos da infeção por COVID-19 de forma mais concreta do que a TC. Esses fatores devem ser considerados ao interpretar FDG PET/TC em pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19.(37)

## 8. A Embolia Pulmonar e o Covid 19

A incidência de embolia pulmonar (EP) é cerca de 2,6-8,9% em pacientes hospitalizados com COVID-19. Apesar da administração profilática de anticoagulantes, pode ser diagnosticada num terço dos doentes que necessitam de internamento numa unidade de cuidados intensivos (UCI). Isso pode ser explicado pelas consequências patológicas diretas e indiretas provocadas pela infeção por COVID-19, especialmente pela ativação do complemento, libertação de citocinas, disfunção endotelial e interações entre os diferentes tipos de células sanguíneas.

As infeções virais podem aumentar a predisposição para EP, uma vez que, ativam a resposta inflamatória sistêmica que, por sua vez, origina um desequilíbrio entre os efeitos pró-coagulantes e anticoagulantes. A hipercoagulabilidade nos pacientes com COVID-19 está comprovada pelos níveis elevados de D-dímero e fibrinogénio, além disso, a presença de produtos de degradação do fibrinogénio e o tempo de protrombina prolongado também foram verificados em pacientes infetados. Estas alterações têm sido associadas ao mau prognóstico em pacientes infetados com SARS COV 2.(18)



**Figura 4. Correlação entre COVID 19 e Embolia Pulmonar. Adaptado de referência (46)**

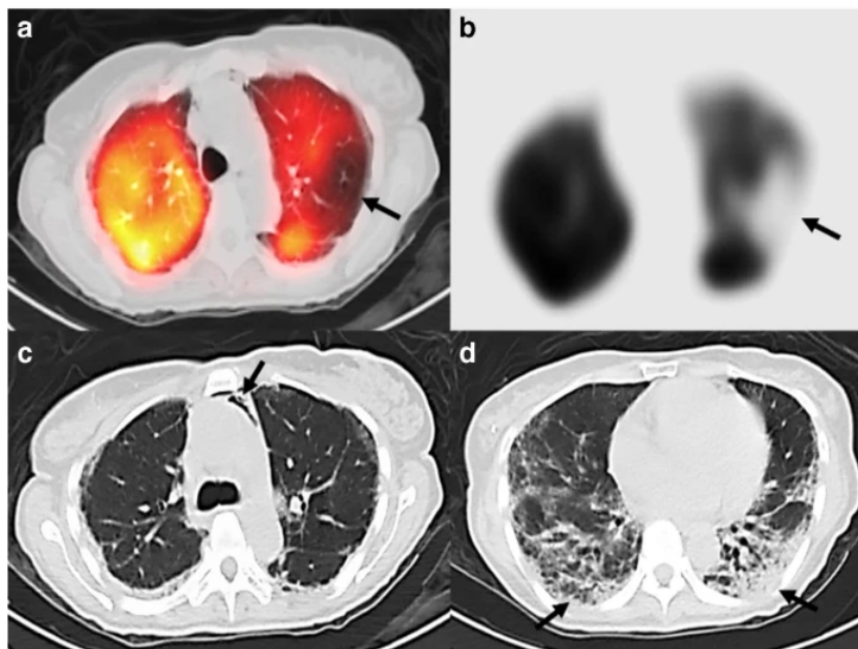
A tromboprofilaxia deve ser iniciada em pacientes com COVID-19 internados em meio hospitalar e doses terapêuticas intermédias de anticoagulantes devem ser consideradas em pacientes que necessitem de internamento em UCI ou que apresentem múltiplos fatores de risco para TEV (tromboembolismo venoso). A extensão da tromboprofilaxia após a alta

hospitalar deve ser feita de acordo com uma avaliação rigorosa de benefício/risco, equilibrando o risco reduzido de TEV com o risco aumentado de eventos hemorrágicos. Pacientes com COVID-19 e com EP podem ter uma taxa de mortalidade até 45% maior em comparação com casos gerais (taxa de mortalidade hospitalar de 4%). (38)

### **8.1 SPECT/TC no diagnóstico de embolia pulmonar (EP) em pacientes COVID-19 com probabilidade moderada a alta para Embolia Pulmonar**

A incidência de embolia pulmonar (PE) foi observada em 37% das angiografias pulmonares (CTPA) em pacientes internados com COVID-19 suspeitos de sofrerem embolia EP. O CTPA continua a ser o exame de imagem mais utilizado para o diagnóstico de EP, no entanto, as contraindicações relacionadas com o contraste intravenoso iodado (IV), incluindo a lesão renal aguda e alergia significativa aos agentes de contraste à base de iodo podem impedir os pacientes suspeitos de EP de serem submetidos a CTPA. (39)

A ventilação (V)-Perfusão (Q) SPECT/TC é considerada como segura e aceitável para a avaliação de EP, esta é capaz de estabelecer de forma precisa o diagnóstico mesmo na presença de uma doença cardiopulmonar crônica ou pneumonia.



**Figura 5 - Perfusão axial SPECT/TC (a) e perfusão axial SPECT (b) demonstrando um defeito em forma de cunha na parte superior esquerda (setas) suspeita de diagnóstico de enfisema mediastinal(seta) (c) e doença do espaço aéreo**

**subpleural bibasal (setas) (d) suspeitas para pneumonia COVID-19. Adaptado de referência (40)**

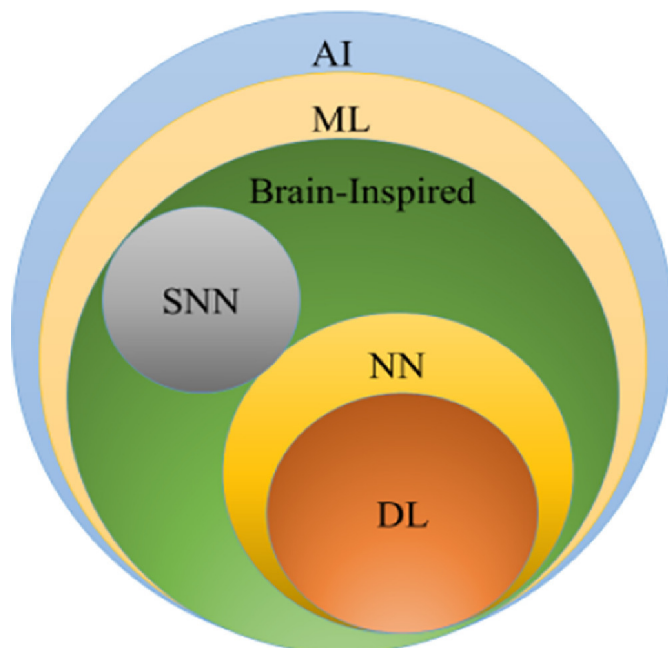
É declarada a utilidade clínica do SPECT/TC somente com perfusão no diagnóstico de EP em pacientes COVID-19 positivos com contraindicação para utilização de contraste iodado e um risco moderado a alto de PE.

A imagem da tomografia computadorizada do tórax em pacientes com SARS COV 2 desempenha um papel crucial na avaliação do paciente tanto no diagnóstico da pneumonia COVID-19 quanto na avaliação de eventos tromboembólicos. (40)

## 9. Inteligência Artificial na Medicina Nuclear

O termo inteligência artificial (IA) foi usado pela primeira vez em 1955 de forma a descrever o uso de algoritmos de computador com intuito de executar tarefas que, geralmente, estão associadas à inteligência humana. Nos dias de hoje, a IA está a ser usada com o objetivo de resolver problemas associados à lógica e ao raciocínio. (41)

A IA recorre à aprendizagem pela máquina. A aprendizagem pela máquina consiste na capacidade dos sistemas aprenderem com base nos dados de treino específicos para mecanizar o processo de construção de modelos analíticos e resolver as tarefas associadas. A aprendizagem profunda é um conceito de aprendizagem da máquina baseado em redes neurais artificiais. Para a maioria das aplicações, os modelos de aprendizagem profunda superam os modelos de aprendizagem da máquina e as abordagens tradicionais de análise de dados.(42)



**Figura 6- Correlação entre inteligência artificial (IA), Aprendizagem da máquina (ML) e Aprendizagem profunda (DL) . Adaptado de referência (43)**

A maioria das aplicações de IA em imagens de MN tem como foco o diagnóstico, a monitorização do tratamento e análises de correlação com a patologia ou mutação genética específica. Por outro lado, também pode ser usado para formação de imagens, de modo a

reduzir o tempo de aquisição de imagens, diminuir a dose do radiofármaco injetado e melhorar a qualidade da imagem.(44)

A junção da IA com a radiologia diagnóstica, possivelmente, influenciará a vertente prática e a pesquisa na Medicina Nuclear, em especial nas aplicações na Tomografia assistida por IA em SPECT/TC e PET/TC. A dosimetria é outra área potencial de trabalho para a IA, usada tanto na segmentação precisa dos órgãos e lesões como nos cálculos de dose absorvida utilizando dados obtidos a partir de imagens 3D.

A IA poderá ser potencialmente útil para os procedimentos com radionuclídeos de diagnóstico e terapêuticos. Além disso, o aperfeiçoamento da tecnologia dos equipamentos de imagem, dos critérios e parâmetros da IA integrada à câmara gama e sistemas PET pode possivelmente trazer a vantagem de reduzir a atividade administrada e o tempo de obtenção da imagem. (45)

## **Conclusões**

O objetivo desta revisão bibliográfica prendeu-se com a análise da aplicação dos diferentes tipos de exames de diagnóstico da função pulmonar da Medicina Nuclear, especialmente, durante a pandemia por COVID 19.

Destacar a importância das medidas adotadas pelos departamentos de MN durante a pandemia por COVID 19, assim como as alterações dos protocolos de diagnóstico da função pulmonar, nomeadamente, na embolia pulmonar.

A Embolia pulmonar pode ser considerada uma possível consequência da infeção por SARS COV 2, portanto, é importante o diagnóstico precoce de forma a evitar o agravamento do quadro clínico em pacientes COVID.

Os exames da MN diferem de outras formas de diagnóstico por imagem em função de sua precisão e da capacidade de identificar doenças em estados iniciais, quando as alterações anatómicas nas células ainda não são detetadas por outros métodos.

Um dos campos de investigação que avançou significativamente nos últimos anos é a Inteligência Artificial, onde foram desenvolvidos sistemas de aprendizagem com o objetivo de desenvolver e melhorar a efetividade dos diversos tipos de exames de imagem utilizados.

A inteligência artificial e a aprendizagem da máquina são tendências para aperfeiçoar a MN nos próximos anos, tendo como exemplo, os resultados dos exames de imagem realizados pelos pacientes poderem ficar num banco de dados.

Assim, a Medicina Nuclear tornou-se uma ferramenta imagiológica e terapêutica na prática médica, promovendo a qualidade de vida e longevidade das pessoas.

## Referências

1. Massabni, Antonio Carlos, Boccato Payolla, Filipe, Orvig, Chris, Radiopharmaceuticals for diagnosis in nuclear medicine: a short review. *Eclética Química* [Internet]. 2019;44(3):11-19.
2. Kusmirek JE, Magnusson JD, Perlman SB. Current applications for nuclear medicine imaging in pulmonary disease. *Curr Pulmonol Rep* [Internet]. 2020 [citado em 15 de junho de 2022];9(3):82–95. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s13665-020-00251-1>
3. Medicina Nuclear [Internet]. Fchampalimaud.org. [citado em 20 de maio de 2022]. Disponível em: [https://fchampalimaud.org/pt-pt/clinical\\_services/medicina-nuclear](https://fchampalimaud.org/pt-pt/clinical_services/medicina-nuclear)
4. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. *Physics in Nuclear Medicine* [Internet]. 4th ed. Saunders; 2012. Disponível em: <https://www.elsevier.com/books/physics-in-nuclear-medicine/cherry/978-1-4160-5198-5>
5. Medicina Nuclear - IPO Lisboa. (n.d.). IPO Lisboa. [citado em 3 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.ipolisboa.min-saude.pt/servicosclinicos/servico-de-medicina-nuclear/>
6. Boschi A, Uccelli L, Martini P. A picture of modern Tc-99m radiopharmaceuticals: Production, chemistry, and applications in molecular imaging. *Appl Sci (Basel)* [Internet]. 2019 [citado em 1 de maio de 2022];9(12):2526. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3417/9/12/2526/htm>
7. Khalil MM, editor. *Basic sciences of nuclear medicine*. 2a ed. Cham, Suíça: Springer Nature; 2022.
8. Choppin G, Liljenzin J-O, Rydberg J. *Radiochemistry and Nuclear Medicine*. 3rd ed. Massachusetts: Butterworth-Heinemann; 2002.

9. Nuclear Medicine [Internet]. National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering. 2016 [citado em 28 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/nuclear-medicine>
10. International Atomic Energy Agency. Operational guidance on hospital radiopharmacy: A safe and effective approach. Viena, Austria: IAEA; 2008.
11. Li L, Qin L, Xu Z, Yin Y, Wang X, Kong B, et al. Using artificial intelligence to detect COVID-19 and community-acquired pneumonia based on pulmonary CT: Evaluation of the diagnostic accuracy. *Radiology* [Internet]. 2020;296(2):E65–71. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020200905>
12. COVID-19 [Internet]. SNS24. 2020 [citado em 7 junho de 2022]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/covid-19/>
13. Paez D, Gnanasegaran G, Fanti S, Bomanji J, Hacker M, Sathekge M, et al. COVID-19 pandemic: guidance for nuclear medicine departments. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2020;47(7):1615–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-020-04825-8>
14. Bohn MK, Hall A, Sepiashvili L, Jung B, Steele S, Adeli K. Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms underlying disease severity and progression. *Physiology (Bethesda)* [Internet]. 2020;35(5):288–301. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1152/physiol.00019.2020>
15. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Bmj.com. [citado em 4 de abril de 2022]. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/3000201/aetiology>
16. Giordano NJ, Jansson PS, Young MN, Hagan KA, Kabrhel C. Epidemiology, pathophysiology, stratification, and natural history of pulmonary embolism. *Tech Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2017;20(3):135–40. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1053/j.tvir.2017.07.002>
17. Pulmonary embolism (PE) [Internet]. Medscape.com. 2021 [citado em 29 de Fevereiro de 2022]. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/300901-overview>

18. Zuckier LS, Moadel RM, Haramati LB, Freeman LM. Diagnostic evaluation of pulmonary embolism during the COVID-19 pandemic. *J Nucl Med* [Internet]. 2020;61(5):630–1. Disponible em: <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.120.245571>
19. García-Ortega A, Oscullo G, Calvillo P, López-Reyes R, Méndez R, Gómez-Olivas JD, et al. Incidence, risk factors, and thrombotic load of pulmonary embolism in patients hospitalized for COVID-19 infection. *J Infect* [Internet]. 2021;82(2):261–9. Disponible em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.003>
20. Hacking C, Pugh L. Wells criteria for pulmonary embolism. En: *Radiopaedia.org*. Radiopaedia.org; 2017.
21. Modi S, Deisler R, Gozel K, Reicks P, Irwin E, Brunsvold M, et al. Wells criteria for DVT is a reliable clinical tool to assess the risk of deep venous thrombosis in trauma patients. *World J Emerg Surg* [Internet]. 2016;11(1):24. Disponible em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13017-016-0078-1>
22. Kline JA, Courtney DM, Kabrhel C, Moore CL, Smithline HA, Plewa MC, et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria: Prospective multicenter evaluation of the PERC. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2008;6(5):772–80. Disponible em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.02944.x>
23. Freund Y, Rousseau A, Guyot-Rousseau F, Claessens Y-E, Hugli O, Sanchez O, et al. PERC rule to exclude the diagnosis of pulmonary embolism in emergency low-risk patients: study protocol for the PROPER randomized controlled study. *Trials* [Internet]. 2015;16(1):537. Disponible em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-015-1049-7>
24. Powers KA, Dhamoon AS. Physiology, Pulmonary Ventilation and Perfusion. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2021. Disponible em PMID: 30969729.
25. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* [Internet]. 2020;41(4):543–603. Disponible em: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>

26. Zuckier LS. Safe pulmonary scintigraphy in the era of COVID-19. *Semin Nucl Med* [Internet]. 2022;52(1):48–55. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2021.06.021>
27. Venna IC. *Nelson textbook of pediatrics*: By Richard E. Behrman, Robert M. Kleigman and Hal B. Jenson (Editors) 17th Edition 2004. Publisher: Elsevier under the imprint Saunders. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2003;70(11):892–892. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/bf02730595>
28. Yandrapalli S, Puckett Y. SPECT Imaging. [Atualizado em 2 de janeiro de 2022]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publicado em janeiro de 2022 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564426/>
29. Bajc M, Schümichen C, Grüning T, Lindqvist A, Le Roux P-Y, Alatri A, et al. EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary embolism and beyond. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2019;46(12):2429–51. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-019-04450-0>
30. SPECT-CT Scan [Internet]. *InsideRadiology*. 2016 [citado em 18 março de 2022]. Disponível em: <https://www.insideradiology.com.au/spect-ct-scan/>
31. SPECT-CT scan [Internet]. *University Radiology Associates*. [citado em 10 de junho de 2022]. Disponível em: <https://www.upstate.edu/ura/spect-ct.php>
32. Berg E, Cherry SR. Innovations in instrumentation for positron emission tomography. *Semin Nucl Med* [Internet]. 2018;48(4):311–31. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2018.02.006>
33. Cfs Abreu. *Positron emission tomography: construction of a care guideline*. Lisbon School of Health Technology; 2014.
34. Townsend DW. Positron emission tomography/computed tomography. *Semin Nucl Med* [Internet]. 2008;38(3):152–66. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2008.01.003>
35. Coimbra U. *Institute of Nuclear Sciences Applied to Health* [Internet]. Institute of Nuclear Sciences Applied to Health. [citado em 5 de junho de 2022]. Disponível em:

[https://www.uc.pt/icnas/quem\\_somos/organizacao/PET/pet\\_tipos\\_de\\_exames/exames\\_pet\\_fdg/radiofarmaco\\_fdg](https://www.uc.pt/icnas/quem_somos/organizacao/PET/pet_tipos_de_exames/exames_pet_fdg/radiofarmaco_fdg)

36. Cardoso, C. A. Henriques (2006), Tomografia por Emissão de Positrões – Tecnologia e Avaliação Económica, Lisboa, Universidade Católica. Disponível em: <https://www.uceditora.ucp.pt/pt/ciencias-da-saude/2756-tomografia-por-emissao-de-positroes.html>
37. POSITRÕES EMISSION TOMOGRAPHY: ECONOMIC ANALYSIS IN LUNG CARCINOMA STAGING [Internet]. Iscte-iul.pt. 2011 [quoted by 23 de julio de 2022]. Disponível em: [https://repositorio.iscte-iul.pt/bitstream/10071/4171/1/Tese\\_Isabel%20Conde.pdf](https://repositorio.iscte-iul.pt/bitstream/10071/4171/1/Tese_Isabel%20Conde.pdf)
38. Yeh R, Elsakka A, Wray R, Johnston RP, Gangai NC, Yarmohammadi H, et al. FDG PET/CT imaging features and clinical utility in COVID-19. Clin Imaging [Internet]. 2021;80:262–7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2021.08.002>
39. Bickdeli B, Wang Y, Jimenez D, Parikh SA, Monreal M, Goldhaber SZ, et al. Pulmonary embolism hospitalization, readmission, and mortality rates in US older adults, 1999-2015. JAMA [Internet]. 2019;322(6):574–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.8594>
40. Das JP, Yeh R, Schöder H. Clinical utility of perfusion (Q)-single-photon emission computed tomography (SPECT)/CT for diagnosing pulmonary embolus (PE) in COVID-19 patients with a moderate to high pre-test probability of PE. Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]. 2021;48(3):794–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-020-05043-y>
41. Currie GM. Intelligent imaging: Artificial intelligence augmented nuclear medicine. J Nucl Med Technol [Internet]. 2019;47(3):217–22. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2967/jnmt.119.232462>
42. Janiesch C, Zschech P, Heinrich K. Machine learning and deep learning. Electron Mark [Internet]. 2021;31(3):685–95. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s12525-021-00475-2>
43. Sharma N, Sharma R, Jindal N. Machine learning and deep learning applications-A vision. Global Transitions Proceedings [Internet]. 2021;2(1):24–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gltip.2021.01.004>

44. Cheng Z, Wen J, Huang G, Yan J. Applications of artificial intelligence in nuclear medicine image generation. *Quant Imaging Med Surg* [Internet]. 2021;11(6):2792–822. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.21037/qims-20-1078>
45. Aktolun C. Artificial intelligence and radiomics in nuclear medicine: potentials and challenges. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2019;46(13):2731–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-019-04593-0>
46. Sriram K, Insel PA. Inflammation and thrombosis in COVID-19 pathophysiology: proteinase-activated and purinergic receptors as drivers and candidate therapeutic targets. *Physiol Rev* [Internet]. 2021;101(2):545–67. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00035.2020>