



UNICEPLAC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC
Curso de Medicina
Trabalho de Conclusão de Curso

Biomarcadores laboratoriais para diagnóstico precoce de Isquemia
Mesentérica Aguda: uma revisão integrativa

GAMA-DF
2021

**MARIANA MENEZES LARANJA
WARLLSON JESUS DOS SANTOS**

**Biomarcadores laboratoriais para diagnóstico precoce de Isquemia
Mesentérica Aguda: uma revisão integrativa**

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientador: Prof. Esp. Jobe Petter

GAMA-DF
2021

**MARIANA MENEZES LARANJA
WARLLSON JESUS DOS SANTOS**

**Biomarcadores laboratoriais para diagnóstico precoce da Isquemia
Mesentérica Aguda: uma revisão integrativa**

Artigo apresentado como requisito para conclusão
do curso de Bacharelado em Medicina pelo
Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido dos Santos – Uniceplac.

Gama-DF, 06 de novembro de 2021.

Banca Examinadora

Prof. Esp. Jobe Petter
Orientador

Prof. MSc. Alessandro Ricardo Caruso da Cunha
Examinador

Prof. MSc. Flávio José Dutra de Moura
Examinador

Biomarcadores laboratoriais para diagnóstico precoce da isquemia mesentérica aguda: uma revisão integrativa

Mariana Menezes Laranja¹

Warllson Jesus dos Santos²

Resumo:

Apesar dos avanços nas técnicas terapêuticas e no diagnóstico com a Tomografia Computadorizada e a Angiografia, a Isquemia Mesentérica Aguda (IMA) continua sendo uma doença de difícil suspeição e de diagnóstico tardio, cursando com graves complicações e elevada mortalidade (60-80%). Considerando que o prognóstico está diretamente relacionado com a precocidade do diagnóstico na IMA, o que pode ser feito para acelerar esse diagnóstico visando a instituição precoce do tratamento adequado? O diagnóstico de IMA é um esforço cooperativo dos cirurgiões do departamento de emergência, cirurgiões gastrointestinais e vasculares e radiologistas. O objetivo desta revisão integrativa é analisar as evidências sobre a viabilidade e eficácia dos biomarcadores laboratoriais como auxílio no diagnóstico precoce da IMA, visando detectá-la rapidamente enquanto a lesão ainda é reversível, antes de evoluir para necrose transmural.

Palavras-chave: isquemia mesentérica aguda; biomarcadores; angiografia.

Abstract:

Despite advances in therapeutic techniques and diagnosis with Computed Tomography and Angiography, Acute Mesenteric Ischemia (AMI) remains a difficult suspicion and late-diagnosed disease, with serious complications and high mortality (60-80%). Considering that the prognosis is directly related to the early diagnosis in AMI, what can be done to accelerate this diagnosis aiming to an early appropriate treatment? Diagnosis of AMI is a cooperative effort of emergency department surgeons, gastrointestinal and vascular surgeons, and radiologists. The aim of this integrative review is to analyze the evidence on the feasibility and effectiveness of laboratory biomarkers as an aid in the early diagnosis of AMI, with the purpose of detects it quickly while the lesion is still reversible, before evolving to transmural necrosis.

Keywords: acute mesenteric ischemia; biomarkers; angiography.

¹ Graduanda do Curso Medicina, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac. E-mail: mariana.laranja@gmail.com.

² Graduando do Curso Medicina, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac. E-mail: warllson16@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

A Isquemia Mesentérica Aguda (IMA) é definida como um estado de hipoperfusão ou suprimento sanguíneo inadequado por meio de obstrução das artérias ou veias mesentéricas, responsáveis por irrigar e drenar todo o intestino. A obstrução total ou parcial resulta em lesão isquêmica e inflamatória que pode progredir para infarto intestinal e inviabilidade do órgão (ZATERKA, EISIG, 2016).

A IMA é uma emergência médica gastrointestinal e vascular que, embora rara, é potencialmente letal, com uma taxa de mortalidade de 50–70% (KISAUGLU, 2014). Nos maiores de 75 anos, é a causa mais comum de abdome agudo, maior que apendicite ou ruptura de aneurisma da aorta abdominal (KÄRKKÄINEN, 2017). A IMA é mais comum em pacientes com mais de 50 anos, em mulheres, e naqueles que apresentam várias comorbidades graves. Pode-se detectar história de insuficiência cardíaca, episódio recente de hipotensão prolongada, arritmia cardíaca, principalmente fibrilação atrial, ou infarto do miocárdio recente (MONITA, GONZALEZ, 2020).

No início, a dor é intensa e se localiza no abdome superior ou na região periumbilical, existindo uma desproporção entre sua intensidade e os poucos sinais observados no exame físico. Com o avanço da isquemia, o quadro torna-se mais grave e surge dor à palpação, descompressão dolorosa, distensão abdominal e sensível piora do estado geral. Sintomas como vômitos, diarreia e sangue nas fezes podem estar presentes. Esse conjunto de sinais e sintomas revela o sofrimento isquêmico progressivo das alças, caminhando para o infarto e a inviabilidade (ZATERKA, EISIG, 2016).

A Isquemia mesentérica aguda é estratificada etiologicamente em quatro grupos: embolia arterial, trombose arterial, trombose venosa e isquemia não oclusiva, associada a baixo fluxo arterial com vasoconstrição. Dentre os casos de IMA, a embolia arterial representa 40% a 50% dos casos, a trombose arterial 25% a 30%, trombose venosa 5% a 15%, e a isquemia não-oclusiva (NOMI) 20% dos casos (MONITA, GONZALEZ, 2020; CLAIR, BEACH, 2016).

O diagnóstico é difícil porque os sintomas não são específicos e o índice de suspeita deve ser alto. As taxas de mortalidade para IMA variam entre 60% e 80%. Devido à dificuldade de diagnóstico e à rápida progressão, a condição é potencialmente fatal se não for identificada e tratada precocemente (MONITA, GONZALEZ, 2020). Estabelecer precocemente o diagnóstico é imprescindível para a reversão do dano isquêmico, já que, em contrapartida, a identificação e a

intervenção tardias podem resultar em necrose intestinal, síndrome de disfunção de múltiplos órgãos e morte (TRESKES, 2017).

O diagnóstico de IMA se apoia fortemente nos exames complementares de imagem, como a Tomografia Computadorizada (TC) e a Angiografia, no estabelecimento do diagnóstico mais preciso. Não obstante a tomografia computadorizada ser um bom exame para diagnóstico, é útil apenas para determinação dos estágios tardios de isquemia irreversível. É possível detectar pneumatose intestinal e gás venoso portal nesta fase, além de sinais como redução do realce intestinal e edema de parede intestinal, sendo estas anormalidades da parede intestinal sinais bastante específicos de IMA (SABISTON, 2015) (MILLET, 2015).

A TC tem uma especificidade de 92%, mas uma sensibilidade de apenas 64% para o diagnóstico. A angiografia continua sendo o estudo diagnóstico de escolha, padrão-ouro, que pode ser usado se a suspeita for bem formulada e houver condições técnicas; contudo tem desvantagem por ser um exame invasivo e por utilizar contraste nefrotóxico para a sua realização.

Apesar do prognóstico ruim e do tratamento agressivo, com sérias consequências advindas de uma ressecção da parte comprometida do intestino, essa quase sempre é de indicação absoluta. A IMA possui uma sobrevida de 50% se diagnosticada dentro de 24 horas (VELASCO, 2020). Em vista disso, fica evidente a necessidade de melhores métodos diagnósticos, mais rápidos e acessíveis, para contribuir na suspeição e no diagnóstico precoce da IMA.

O presente estudo objetiva pesquisar e analisar se há aumento de sensibilidade e especificidade na análise conjunta de determinados parâmetros e/ou biomarcadores laboratoriais aliados, se possível, à angiotomografia (angioTC). Desta forma, a importância clínica dessa revisão é quebrar o paradigma do determinismo fatal da IMA devido à dificuldade de diagnóstico, fornecendo ferramentas com alta sensibilidade e especificidade.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Conceito

A Isquemia Mesentérica Aguda (IMA) é definida como resultado do fluxo sanguíneo insuficiente que atenda às demandas dos intestinos. Sua perfusão ocorre por meio dos vasos mesentéricos que, quando obstruídos ou vasoplégicos, comumente acarreta em infarto intestinal.

A gravidade da enfermidade, bem como dos órgãos acometidos, está diretamente relacionada ao vaso afetado e a extensão do bloqueio dos vasos colaterais (CLAIR, BEACH, 2016).

2.2 Epidemiologia

A IMA é uma patologia rara, mas potencialmente trágica, que representa 1% a 2% dos casos agudos de emergências abdominais (LIAO, 2019). Possui alta taxa de mortalidade (de 60 a 80%), a qual está relacionada à extensão do infarto isquêmico intestinal, enquanto a lesão transmural normalmente ocasiona inflamação, sepse e disfunção de múltiplos órgãos. Isso se comprova na literatura no fato de que o diagnóstico precoce infere na redução significativa da mortalidade e em seu prognóstico ao permitir a reversão do dano isquêmico. Assim como progressão rápida da doença, falta de sintomas específicos, exame físico incompatível e achados laboratoriais inespecíficos aumentam a taxa de mortalidade. Torna-se evidente, portanto, que o preditor mais importante na evolução dos pacientes é o tempo do diagnóstico.

Esta enfermidade é mais observada geralmente em faixa etária mais avançada, sexo feminino e presença de várias comorbidades graves que predisõem a eventos tromboembólicos e vasoplégicos. Clair, Beach (2016) confirmam essa epidemiologia ao afirmar que contrastando com outras doenças vasculares, a isquemia mesentérica afeta especialmente as mulheres, estas representando 70% dos acometidos pela enfermidade. Seus fatores de risco incluem insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, doença coronariana, hipertensão arterial e doença vascular periférica (KUHN, 2020).

A insuficiência aguda do fluxo sanguíneo arterial mesentérico é responsável por 60% a 70% dos casos de isquemia mesentérica. Segundo Bala *et al.* (2017), quase 50% dos casos de isquemia mesentérica aguda são provocados por êmbolos, sendo que a maioria se aloja 3 a 10 cm de distância da AMS, poupando assim classicamente o jejuno proximal e o cólon. Os autores, adicionalmente, afirmam que 25% dos casos de isquemia mesentérica aguda são causados por trombos e estes estão frequentemente associados com história pré-existente de doença aterosclerótica, o que promove a oclusão do vaso.

Observando o estudo epidemiológico de Pearl e Gilani (2018), percebe-se que os dados não extrapolam os de outros autores, sendo o bloqueio tromboembólico da Artéria Mesentérica

Superior (AMS) a causa mais comum de IMA. A oclusão arterial mesentérica aguda corresponde por 67 a 95 por cento dos casos de IMA.

Clair, Beach (2016) afirmam em seu trabalho que mais de 90% dos casos de IMA são causados por doença aterosclerótica progressiva, afetando diretamente a origem dos vasos viscerais. Já a forma não-oclusiva de Isquemia Mesentérica, os três trabalhos supracitados dialogam no que tange ao percentual de ocorrência, sendo essa correspondente a 5% a 20% da doença.

2.3 Fisiopatologia

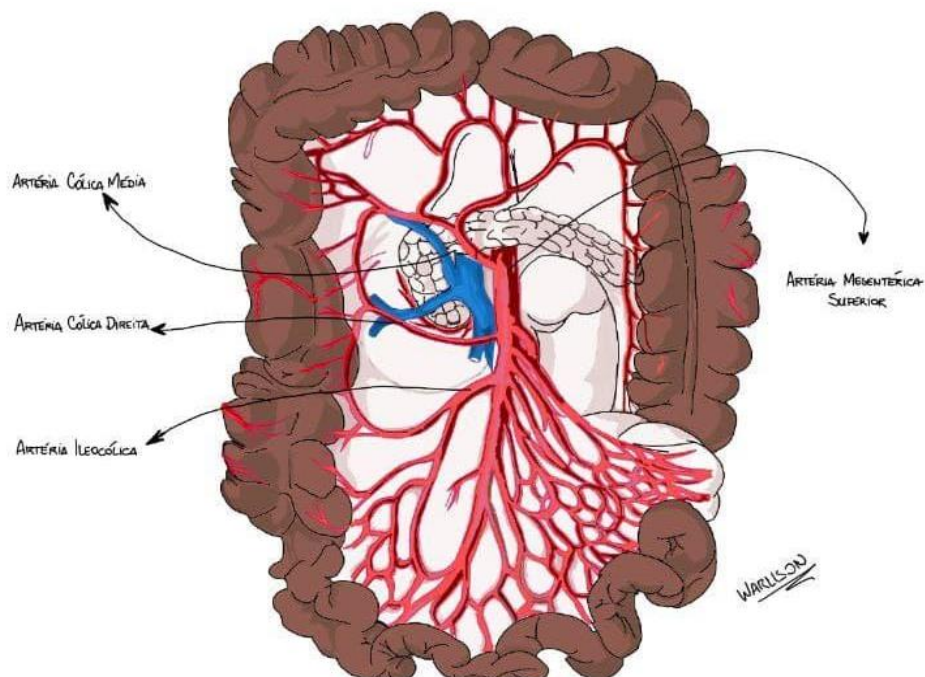
2.3.1 Vascularização Intestinal

O intestino delgado é classicamente dividido em duodeno, jejuno e íleo, cada parte responsável por realizar, dentre suas diversas funções, absorção de nutrientes, água e eletrólitos do lúmen – o ambiente externo. O intestino humano recebe de 10 a 20% do débito cardíaco (DC) quando em repouso, e 35% no período pós-prandial (TENDLER, LAMONT, 2018). Três-quartos desse fluxo sanguíneo tem como destino a mucosa intestinal, pois é um local de grande atividade metabólica, logo, é a região mais suscetível à isquemia. O restante fica a cargo das camadas submucosa e serosa.

Para garantir a homeostase faz-se necessário a manutenção do aporte nutritivo desse importante órgão. Para isso, é fundamental que os tronco celíaco (TCe), a artéria mesentérica superior (AMS) e a artéria mesentérica inferior (AMI), trabalhem de forma harmoniosa, mantendo suas anastomoses e o fluxo intestinal adequado, mesmo em caso de pequenas obstruções crônicas. A interconexão desses 3 vasos primários por meio de uma rede colateral garante que a perda de um único vaso não cause uma catastrófica queda de perfusão.

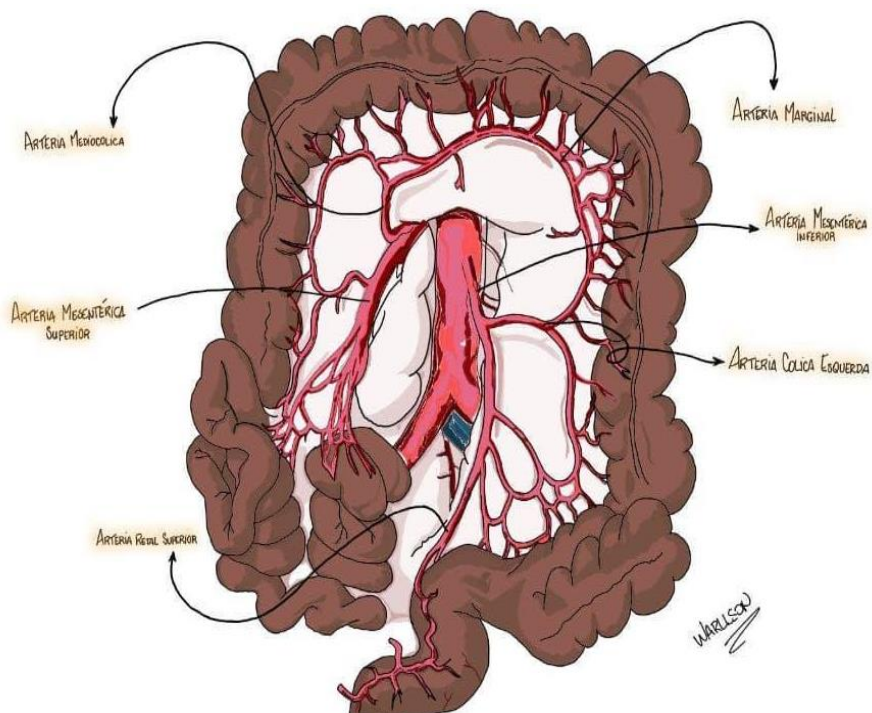
Nas figuras 1 e 2, a anatomia arterial da circulação intestinal:

Figura 1 - Vascularização intestinal – Artéria Mesentérica Superior



Fonte: autoria própria, 2021.

Figura 2 - Vascularização intestinal - Artéria Mesentérica Inferior



Fonte: autoria própria, 2021.

A AMS tem sua origem na parte anterior da aorta, superior a AMI. A AMS se localiza 1 centímetro abaixo do TCe, posterior ao corpo do pâncreas e a veia esplênica (SILVA *et al.*, 2020). Com angulação próxima dos 90° nos homens e uma média de 61° nas mulheres (GÓES JUNIOR *et al.*, 2020), o que torna este vaso mais susceptível a fenômenos trombóticos. Seu trajeto é paralelo a aorta, curvando-se para o quadrante inferior direito onde se ramifica para suprir a arcada pancreatoduodenal, o intestino delgado, o cólon direito e metade proximal do cólon transverso.

A AMI também tem origem na face anterior da aorta abdominal, 5 a 8 cm da AMS e, caudalmente, 4 a 5 cm da bifurcação da aorta. Seus ramos são responsáveis pela perfusão do cólon transverso, cólon esquerdo e do reto superior.

A drenagem venosa acompanha a vascularização arterial. A veia mesentérica superior (VMS) é responsável por drenar o sangue do intestino delgado, ceco, do cólon ascendente e transverso. Tem origem na fossa ilíaca direita, por meio da fusão das veias que drenam o íleo, ceco e apêndice. Ela ascende à direita da AMS e após diversas anastomoses, posterior ao colo do pâncreas, se une com a veia esplênica formando a veia porta. Já a veia mesentérica inferior (VMI) drena o reto, cólon descendente e sigmoide, e em sua porção final ascende lateralmente à AMI (TENDLER, LAMONT, 2018).

2.3.2 Estágios da Isquemia: Injúria, Isquemia e Necrose

Após a oclusão do suprimento sanguíneo para o tecido, é desencadeado uma série de eventos que finaliza com a morte celular. Estes processos se interrelacionam com a produção e utilização de energia. O processo de isquemia é causado justamente por esta interrupção do fluxo sanguíneo. As alterações celulares estão diretamente ligadas à duração da isquemia, bem como com o processo de reperfusão (DUANE *et al.*, 2018). Mas, quando o aporte sanguíneo é suprimido por um período prolongado suficiente, entramos no estágio de necrose:

- 1 - Com o interrompimento do vaso, ocorre a redução da produção de energia pelas células através da queda dos níveis de adenosina trifosfato intracelular (ATP);
- 2 - As células teciduais começam a utilizar mais energia anaeróbica, ao ponto de depender apenas desse tipo energia;
- 3 - Como consequência da respiração anaeróbica, a homeostase celular fica comprometida;

4 - Com a redução da energia disponível, a permeabilidade da membrana fica comprometida, permitindo o aumento de sódio e cálcio intracelular, bem como a saída de potássio da célula, o que promove uma expansão citoplasmática e à degeneração hidrópica;

5 - O acúmulo de cálcio dentro das células é o responsável pela ativação de proteases que destroem tanto a membrana celular, como a cromatina e o citoesqueleto, o que também leva a ativação da fosfolipase A2, responsável pela clivagem dos lipídeos da membrana celular em ácidos graxos e lisofosfolipídeos dependentes do cálcio. A fosfolipase A2 também atua na liberação do fator de agregação plaquetária e da lisofosfatidilcolina;

6 - O fator de agregação plaquetária e a lisofosfatidilcolina são potentes mediadores inflamatórios e, além de promoverem a agregação plaquetária e aumento da permeabilidade vascular, exerce efeito quimiotático sobre os neutrófilos, a agregação intravascular, a degranulação e a produção do radical superóxido. A lisofosfatidilcolina em especial, dentre outras funções, é capaz de produzir lesão da membrana celular. Logo, ambos produzem efeitos nocivos diretos no tecido (MATOS *et. al.*, 2000).

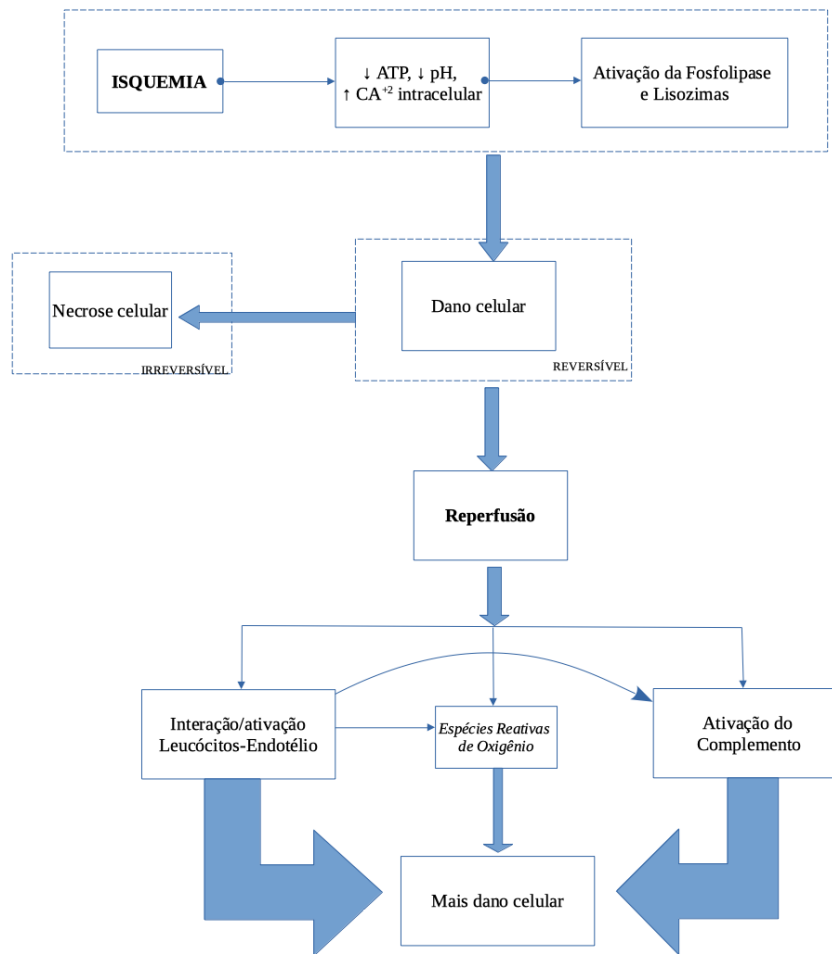
Além da lesão gerada pelo interrompimento abrupto do fornecimento de nutrientes aos tecidos, outro tipo de dano ocorre com o retorno do fluxo sanguíneo, agravando as lesões teciduais (DUANE, C MICHAEL, 2018). A injúria gerada pela reperfusão (reoxigenação) promove alterações estruturais, bem como metabólicas. As implicações sistêmicas mais importantes com a reperfusão após isquemia incluem acidose metabólica, hipercalemia, miogloblinemia, mioglobinúria e insuficiência renal (GRACE, 1994). Além disso, pode ocorrer edema pulmonar não cardiogênico pelo aumento da permeabilidade dos microvasos e acúmulo de neutrófilos que migram para o pulmão. Localmente, após a fase de isquemia promover o depósito de vários metabólitos tóxicos que ativaram vários mediadores e enzimas (p. ex. fosfolipase A2), bem como promover a quimiotaxia de leucócitos pelos leucotrienos, são produzidos pelo pelos leucócitos e macrófagos, pelo endotélio e pelos tecidos, grandes quantidades de espécies reativas de oxigênio, desencadeando o chamado estresse oxidativo - quando o equilíbrio entre produção e a eliminação estão comprometidos.

Outro componente que parece ser crucial no mecanismo de injúria pelo mecanismo de reperfusão é o causado pelo sistema complemento, pelos mastócitos e pelos imunocomplexos (KHALIL *et al.*, 2006). Em seu trabalho, ele afirma que o sistema complemento seja a chave da

injúria-reperfusão por meio da via alternativa com a formação do Complexo de Ataque a Membrana (MAC) que, com a ativação do complemento, este libera C3a e C5a que promoveram a degranulação de mastócitos, culminando na liberação de histamina e outros mediadores.

Na figura 3, a representação simplificada do processo de injúria-reperfusão:

Figura 3 - Fluxograma - Injúria-Reperfusão



Fonte: autoria própria, 2021.

2.3.3 Patogenia

A obstrução ou a vasoplegia dos vasos mesentéricos gera um processo comum: a isquemia do mesentério e a ruptura da integridade da microcirculação intestinal, com consequente ativação de leucócitos, monócitos, plaquetas e disfunção do endotélio. Nos estágios iniciais, as

paredes intestinais envolvidas sofrem congestão e se tornam edematosas, friáveis e hemorrágicas (LIAO *et al.*, 2019), o que é reversível, e apresentam melhor prognóstico.

A princípio, a vasodilatação é a resposta inicial ao insulto causado pela má perfusão, porém, a isquemia prolongada leva a vasoconstrição, a qual pode persistir mesmo após a volta do fluxo sanguíneo normal. Isso pode contribuir na ativação das vias inflamatórias sistêmicas, e por último, em vasoespasmos graves, gerando mais isquemia e lesão da parede intestinal (CLAIR, BEACH, 2016).

As superfícies mucosas são as primeiras a serem afetadas em razão de sua alta demanda metabólica em comparação à serosa, e a lesão desse componente pode potencialmente prejudicar os mecanismos que impedem a translocação de bactérias do lúmen intestinal. A mucosa pode extrair crescentes quantidades de oxigênio mesmo na condição de hipoperfusão, a fim de preservar sua integridade neste estágio de insulto metabólico. A persistência da isquemia promove o colapso da barreira mucosa com infiltração de neutrófilos, leucócitos e metabólitos reativos de oxigênio dentro de 6 horas.

O recrutamento de células inflamatórias ativas produz muitos mediadores, entre eles as citocinas, fator de ativação de plaquetas, óxido nítrico, leucotrieno e radicais livres tóxicos de oxigênio (KISA OGLU *et al.*, 2014). Tais agentes intensificam o dano à microcirculação intestinal e desarranjam ainda mais a permeabilidade capilar. Esse processo pode promover, posteriormente, a translocação bacteriana, além de hemorragia intestinal dentro de 1 a 4 dias por ação de bactérias entéricas levando à gangrena, que causará perfuração, com consequente sepse, falência de múltiplos órgãos e morte (LIAO *et al.*, 2019).

Segundo Kuhn *et al.* (2020), a taxa de mortalidade em casos de tratamento imediato equivale a 0 a 10%, enquanto naqueles com atrasos de 6-12 horas essa taxa sobe para 50% – em vista do risco de choque séptico e falência de múltiplos órgãos –, e 80-100% naqueles com atrasos de mais de 24 horas após o início de sintomas.

2.4 Etiologias da Isquemia Mesentérica Aguda

A IMA pode ser de origem arterial ou venosa (trombose venosa mesentérica). A isquemia mesentérica aguda é resultado da hipoperfusão intestinal devido a embolias, trombos arteriais, trombos não oclusivos ou trombos venosos, sendo as duas primeiras as principais causas (KHAN *et al.*, 2019; KISA OGLU *et al.*, 2014).

A isquemia mesentérica arterial pode ser etiologicamente dividida em oclusiva ou não oclusiva (NOMI: *non occlusive mesenteric ischemia*). O subtipo oclusivo é subdividido em embolismo agudo e trombose aguda (doença oclusiva arterial: aterosclerose com ou sem trombose). Esta categorização é muito controversa, pois, por definição, oclusivo significa 100% de oclusão da AMS, e alguns podem considerar estenose de 99% como não oclusiva, e essa diferenciação na Tomografia Computadorizada é praticamente impossível. Contudo, é aceito na literatura que estenose >70% da AMS é hemodinamicamente significativa – com prevalência de 2% em idosos com 70 anos ou mais – e pacientes com obstrução simultânea da artéria mesentérica inferior (AMI) e artéria celíaca (ACe) têm risco de desenvolver IMA após estenose crônica da AMS, e esses casos devem ser caracterizados como oclusivos. Em idosos, 50 a 80% dos que possuem estenose de AMS, apresentam também a patologia na ACe (KÄRKKÄINEN, ACOSTA, 2017).

A AMS é frequentemente o vaso mais afetado na IMA, quando comparada com a AMI e ACe (PEARL, GILANI, 2018).

Segundo KÄRKKÄINEN, ACOSTA, 2017, apesar da estenose isolada de ACe – geralmente assintomática – não ser um fator de risco significativo para IMA, esta é muito mais comum do que a estenose da AMS. Porém, a oclusão concomitante da AMS, TCe e AMI é um fator de risco expressivo para o quadro sintomático de isquemia intestinal, fato confirmado em um estudo no qual 86% dos pacientes com triplo acometimento dos vasos foram sintomáticos.

Comumente, existem outros fatores além da obstrução dos vasos mesentéricos que levam ao desenvolvimento de IMA, como baixo débito cardíaco, anemia, estados hipercoaguláveis e desidratação. Caso tratados, é possível reverter o quadro isquêmico agudo.

Segundo CLAIR, BEACH, 2016, as causas de alteração na circulação mesentérica incluem: aterosclerose, tromboembolismo arterial, dissecação arterial, vasculite, trombose venosa mesentérica, baixo débito cardíaco, condições inflamatórias ou outras que afetam os vasos mesentéricos (como por exemplo pancreatite, úlcera perfurada, neoplasias).

2.4.1 Isquemia Mesentérica Oclusiva

A oclusão arterial por processo tromboembólico das artérias mesentéricas é o fator etiopatológico mais comum. As causas abrangem êmbolos arteriais periféricos, êmbolos cardíacos ou uma placa de ateroma que se rompeu ou deslocou.

Os trombos têm suas origens nas câmaras cardíacas: átrio e ventrículo esquerdo do coração, válvulas cardíacas e aorta proximal. A sua incidência é maior em paciente com história clínica de isquemia intestinal crônica por doença aterosclerótica, trauma da região abdominal, infecções, aneurisma mesentérico com histórico de trombo e dissecção de aorta (TENDLER, LAMONT, 2018). A trombose pode se apresentar como um quadro arrastado, demorando dias ou semanas para progredir, com piora gradual da dor abdominal. O paciente trombótico geralmente apresenta dor abdominal pós-prandial, levando este a evitar alimentos e a apresentar perda de peso.

Eventos embólicos normalmente estão associados a uma história médica de doenças cardiovasculares, como fibrilação atrial, infarto do miocárdio recente, e insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e a eventos de embolia prévia, como acidente vascular cerebral.

O paciente com doença embólica apresenta uma dor abdominal grave sem localização e “fora de proporção aos sinais clínicos”. Pode ter esvaziamento intestinal intenso seguido de dor acentuada (MONITA, GONZALEZ, 2020).

O quadro clínico e a gravidade da doença variam de acordo com a localização da oclusão na árvore arterial mesentérica. Na oclusão repentina por êmbolos na raiz da AMS, grande parte do intestino delgado e o cólon direito sofrem de isquemia grave, necessitando de revascularização e com alto risco de morte (KÄRKKÄINEN, ACOSTA, 2017). A enfermidade avança rapidamente para isquemia e necrose em vista do fluxo sanguíneo colateral ser limitado.

2.4.2 Trombose Venosa Mensentérica (TVM)

A trombose venosa na região mesentérica resulta em fluxo venoso prejudicado, edema visceral e dor importante. Tem se discutido sobre a origem do trombo venoso, muitas vezes atribuído a trombozes primárias ou idiopáticas ou secundário a outras causas como histórico de cirurgia abdominal, neoplasias e doença hepática crônica. No entanto, conforme CLAIR, BEACH, 2016, 90% dos casos são relacionados a trombofilia, trauma, ou reações inflamatórias locais – incluindo pancreatite, diverticulite ou doença biliar. A isquemia intestinal se desenvolve a partir de um certo trombo se houver envolvimento das veias periféricas do mesentério, como as arcadas venosas e vasa recta. A trombose de veia porta isolada raramente causa IMA (KÄRKKÄINEN, ACOSTA, 2017).

A diferenciação entre a IMA de etiologia arterial ou venosa nem sempre é simples de ser feita, e deve-se considerar que nos casos de trombose venosa a dor abdominal tende a se apresentar com um início menos abrupto. Isso se explica na fisiopatologia da TVM, cursando com edema intestinal que evolui gradualmente para espasmos arteriais e infarto transmural lento, que leva de alguns dias a semanas. A TVM também pode se manifestar de maneira subaguda, com dor leve, demorando semanas para apresentação típica, acompanhada de disenteria.

É interessante ressaltar que a trombose venosa mesentérica raramente envolve o cólon (TENDLER, LAMONT, 2018). Ademais, a isquemia mesentérica causada por trombo venoso pode ser evitada com anticoagulação precoce e é facilmente detectável na Tomografia Computadorizada com contraste.

2.4.3 Isquemia Mensentérica Não Oclusiva (NOMI)

O paciente com NOMI usualmente se encontra em estado crítico, hemodinamicamente instável e possui variadas comorbidades. Esse subtipo possui um quadro de progressão lenta, característica de dor abdominal difusa/não localizada e gravidade variável.

As causas de NOMI compreendem hipotensão arterial por condições graves (como sepse, doença renal, ICC e infarto do miocárdio), pacientes em pós-operatório de grandes cirurgias (como cirurgia cardíaca, abdominal) e medicamentos responsáveis por reduzir o fluxo sanguíneo (como os vasopressores). Em situações raras, agentes vasopressores como cocaína, norepinefrina e ergotaminas, que causam vasoconstrição e redução do fluxo sanguíneo nos vasos mesentéricos, podem resultar em isquemia intestinal não oclusiva (MONITA, GONZALEZ, 2020).

Portanto, torna-se evidente que a NOMI é secundária a um evento vasoespasmódico/vasoplégico concomitante a um estado sistêmico de baixo débito ou estado local de baixo fluxo, e não à oclusão do vaso por uma causa tromboembólica.

2.4.4 Isquemia Mesentérica Crônica (IMC)

Nem sempre a isquemia do mesentério ocorre de forma aguda, apesar de também ser resultado da hipoperfusão intestinal. Uma parcela importante dos acometidos desenvolve IMA após um processo crônico de calcificação ou estenose das artérias mesentéricas de origem aterosclerótica, responsável por reduzir o fluxo sanguíneo de forma constante. A isquemia mesentérica é dita crônica dependendo do tempo e do curso dos sintomas.

A aterosclerose dos vasos mesentéricos tem uma progressão lenta permitindo que as artérias colaterais sejam comumente bem desenvolvidas, e as áreas irrigadas por elas, acostumadas a resistir à hipoperfusão, logo, pode levar vários dias até semanas antes da enfermidade evoluir para uma isquemia irreversível. O tipo crônico pode evoluir insidiosamente para o tipo agudo, e seus sintomas são frequentemente obscuros.

Mais de 90% dos casos do subtipo crônico ocorre em indivíduos em progressão da doença aterosclerótica que afeta os vasos viscerais, tendo a ocorrência maior atribuída a indivíduos com idade avançada, doença vascular sistêmica e história de fumar. Podem apresentar sintomas como dor abdominal pós-prandial que dura de 30 a 60 minutos, junto de náuseas e vômitos, o que causa medo de alimentar-se com conseqüente perda ponderal. A perda de peso faz uma distinção importante de enfermidades gastrointestinais alternativas por ser mais comum em casos de isquemia mesentérica (CLAIR, BEACH, 2016).

2.5 Manifestações clínicas

A apresentação clínica da IMA varia bastante dependendo da etiologia.

A IMA apresenta uma dor abdominal intensa desproporcional ao exame físico, pois existe envolvimento transmural do intestino enquanto há pouca irritação peritoneal, configurando uma apresentação vaga e um diagnóstico bastante difícil. Segundo Liao *et al.* (2019) e Kuhn *et al.* (2020), a dor abdominal é descrita como forte, de início súbito, constante, não localizada ou periumbilical, e que dificilmente cede a agentes antiespasmódicos. Entretanto, após 3 a 6 horas, a dor abdominal é geralmente seguida por um falso intervalo sem dor, em razão de um declínio nos receptores de dor intramurais devido à baixa perfusão da parede intestinal.

Na fase inicial, a redução do fluxo sanguíneo pode resultar em edema intestinal e fraco peristaltismo, ocasionando vômitos, náuseas e diarreia, o que é chamado de distúrbio do esvaziamento gástrico. Ao exame físico, nota-se ruídos hidroaéreos hiperativos nas primeiras 12 horas da patologia e, posteriormente, estes sons diminuem e desaparecem, e começam a ser evidentes os sinais de irritação peritoneal, os quais são induzidos pelos produtos metabólicos advindos da necrose intestinal (LIAO, 2019).

Não existem sinais e sintomas patognomônicos ou achados específicos do exame físico na IMA, o que resulta em diagnóstico tardio e conseqüente aumento da mortalidade em vista da

necrose intestinal e sepse. Segundo Kisaoglu (2014), mesmo quando há a suspeita de IMA, o diagnóstico leva, em média, 7,9 horas.

O médico deve estar atento aos fatores de risco cardiovasculares, medicações, e outras comorbidades que predis põem o paciente às diferentes etiologias da isquemia mesentérica.

2.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As várias doenças que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial são aquelas cuja dor abdominal aguda é um sintoma prevalente, abrangendo, então, obstrução e perfuração gastrointestinal, neoplasias, colite aguda, aneurisma de aorta abdominal rota, cetoacidose diabética e entre outros.

Também entram aquelas que estão associadas à dor pós-prandial, como doença biliar, úlcera péptica, pancreatite, doença diverticular, refluxo gástrico, gastroparesia e síndrome do intestino irritável (CLAIR, BEACH, 2016). Uma investigação extensa no trato gastrointestinal com exames complementares se faz necessária.

2.7 DIAGNÓSTICO

Um alto índice de suspeição se faz necessário em vista do potencial trágico da doença. O diagnóstico é difícil, especialmente nos estágios iniciais, quando o tratamento é mais benéfico. O reconhecimento precoce é fundamental para a reversão do dano isquêmico, enquanto a intervenção tardia pode resultar em necrose intestinal, sepse e morte.

Segundo Treskes *et al.* (2017), a laparotomia continua sendo o padrão-ouro para o diagnóstico de IMA, mas costuma ser inútil ou tardia em vista de sinais clínicos e radiológicos inespecíficos. Já Khan *et al.* (2019) afirmam que o melhor teste diagnóstico atualmente para IMA é a angiografia por TC, porém seus achados são inespecíficos, principalmente na NOMI, além de ser uma abordagem de alto custo e impraticável quando ocorre em uma situação crítica de cuidado. Além disso, a angioTC não está amplamente disponível e utilizá-la consome tempo, o qual é o fator prognóstico mais significativo na evolução da IMA.

Quando existe suspeita clínica de isquemia intestinal, diagnósticos por imagem devem ser realizados. A angiografia vem sendo substituída pela angioTC em razão da primeira ser demorada e invasiva, indisponível em muitos hospitais, levando a atrasos críticos. Já a angioTC

não é invasiva e é acessível 24 horas. De acordo com Kisaoglu (2014), um estudo mostrou que a sensibilidade e especificidade da angioTC na IMA foram de 96% e 94%, respectivamente.

Ao realizar-se avaliação vascular e intestinal podem ser evidenciados sinais como pneumatose, gás da veia porta, parede intestinal edemaciada, edema mesentérico e infarto de outro órgão sólido (LIAO *et al.*, 2019).

Conforme Clair, Beach (2016), a ultrassonografia também tem um papel importante no diagnóstico da IMA no que tange a seu alto grau de confiabilidade e reprodutibilidade, com especificidade de 85 a 90%, além de seu baixo custo. É útil na avaliação dos vasos viscerais proximais, apesar de sua avaliação dos vasos mais distais ser limitada. Muitas vezes a avaliação ultrassonográfica fica comprometida em pacientes com obesidade, gases intestinais (que escurecem a visualização dos vasos) e calcificações importantes nos vasos mesentéricos. Logo, é um exame melhor aplicado para avaliação de isquemia mesentérica crônica e para acompanhamento após intervenção terapêutica, enquanto que para o quadro agudo da isquemia mesentérica encontra importantes obstáculos.

Portanto, em vista dos prós e contras dos exames diagnósticos atualmente disponíveis e consolidados, uma boa e importante alternativa é a busca por novos biomarcadores ou parâmetros hematológicos e laboratoriais que podem ser avaliados fácil e rapidamente, e assim facilitar e aumentar a precisão do diagnóstico precoce. A identificação de um biomarcador que tenha suficiente precisão diagnóstica pode auxiliar os médicos a estabelecerem prontamente o diagnóstico e o tratamento e, assim, diminuir as altas taxas de mortalidade.

2.8 Biomarcadores de Isquemia Mesentérica Aguda

É um desafio sugerir um único biomarcador para o diagnóstico precoce de IMA. A alta complexidade da estrutura da parede intestinal corrobora para sua grande diversidade de proteínas e metabólitos liberados no IMA. Arelado a isso, a drenagem pelo fígado, através do sistema porta hepático, promove uma sobreposição com diversos metabólitos e proteínas do próprio fígado, dificultando a singularidade diagnóstica. No entanto, podemos lançar mão da combinação de alguns biomarcadores, bem como outros fatores como o tempo de início dos sintomas. Não obstante os parâmetros laboratoriais não serem definitivos, se conjuntamente utilizados, podem auxiliar a incrementar a suspeita clínica de isquemia mesentérica aguda. Estão

relatados aqui os biomarcadores mais comentados na literatura como promissores para o diagnóstico de IMA.

Tabela 1 - Síntese dos estudos que dialogam sobre os biomarcadores laboratoriais na IMA.

Título	Autor	Delineamento	Objetivo	Biomarcadores promissores aventados	Conclusão
Sensitivity and specificity of red cell distribution width in diagnosing acute mesenteric ischemia in patients with abdominal pain	KISA OGLU, Abdullah <i>et al.</i> (2014)	Estudo caso-controle retrospectivo	Investigar a utilidade da largura de distribuição de hemácias (RDW) no diagnóstico de IMA em pacientes com dor abdominal	RDW e parâmetros hematológicos e bioquímicos como leucocitose, lactato, d-dímero, entre outros.	O RDW é de pouca ajuda no diagnóstico de isquemia mesentérica aguda. Juntamente a outros biomarcadores, o RDW pode ajudar no diagnóstico, porém sem colocar muito crédito no valor do RDW.
Review: Acute superior mesenteric artery embolism	LIAO <i>et al.</i> (2019)	Revisão da literatura	Apresentar o progresso da pesquisa da embolia aguda da artéria mesentérica superior nos últimos anos.	Leucocitose, acidose metabólica, elevação de d-dímero e de lactato séricos em isquemia mesentérica por condições embólicas.	Não há como estabelecer ainda uma relação entre a extensão da isquemia com o nível sérico dos parâmetros citados.
Acute Mesenteric Ischemia	KUHN <i>et al.</i> (2020)	Revisão de literatura	Avaliar os fatores de risco em potencial para auxiliar no uso direcionado de diagnósticos e intervenções a fim de melhorar a evolução dos pacientes com IAM.	Lactato sérico, leucocitose, procalcitonina (pode ser útil na exclusão de IMA, porém são precisos mais estudos)	Há vários marcadores séricos associados à IMA, contudo, nenhum parâmetro possui sensibilidade e/ou especificidade suficientemente altas para o diagnóstico de IMA. A leucocitose é um preditor inespecífico de um curso desfavorável de IMA.
Acute mesenteric ischemia (part I) – Incidence, etiologies, and how to improve early diagnosis	KÄRKKÄINE N, ACOSTA (2017)	Revisão de literatura	Relatar o que pode ser feito para contribuir com o desempenho do diagnóstico precoce na IMA,	Lactato, acidose metabólica, d-dímero e lactato sérico elevados.	D-dímero pode ser usado como fator de exclusão, onde um teste negativo provavelmente exclui etiologia tromboembólica na IMA. O desafio maior encontrado é a falta de

Título	Autor	Delineamento	Objetivo	Biomarcadores promissores aventados	Conclusão
			considerando as limitações dos exames		especificidade, no qual nenhum desses podem ser utilizados para pronunciar a possibilidade de IMA.
Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery	Bala, Miklosh, <i>et al.</i> , (2017)	Revisão de literatura	Abordar conceitos de IMA focando em áreas específicas onde o diagnóstico precoce e o manejo apresentam o maior potencial para melhorar os resultados.	Acidose Metabólica com Lactato aumentado, Aumento anormal da contagem de leucócitos D-dímero.	Os biomarcadores apresentados podem ajudar no diagnóstico clínico na presença ou ausência de processo isquêmico do intestino, ou necrótico. No entanto, sozinhos não são confiáveis e nenhum biomarcador preciso foi identificado até o momento do estudo.
Diagnostic accuracy of hematological parameters in Acute mesenteric ischemia-A systematic review	KHAN <i>et al.</i> , (2019)	Revisão sistemática	Revisar a precisão diagnóstica dos parâmetros hematológicos clássicos relatados que estejam disponíveis em serviços com recursos limitados para realizar diagnóstico de IMA.	Volume Plaquetário Médio (VPM), Largura de Distribuição de Hemácia (RDW) e Razão entre os neutrófilos e linfócitos (NLR), além de lactato sérico, d-dímero, contagem de leucócitos, e entre outros menos relevantes.	Foi elaborada uma tabela de acurácia diagnóstica de cada parâmetro hematológico visando a definição de um teste padrão outro. Contudo, apesar do D-dímero ter tido a sensibilidade mais alta (93%) e o lactato e NLR terem especificidades em torno de 85%, atualmente ainda é difícil sugerir um único marcador para diagnosticar IMA. RDW, NLR e VPM apresentaram as especificidades mais elevadas no estudo.
Serological biomarkers for acute mesenteric ischemia	MEMET, <i>et al.</i> (2019)	Revisão da literatura	Fornecer uma visão geral das etiologias da IMA e revisar a situação presente nas pesquisas acerca dos biomarcadores, em busca de resultados	I-FABP, alfa-GST, d-dímero, L-lactato, d-lactato, citrulina foram os mais promissores para futuras pesquisas.	Tais biomarcadores parecem bastante promissores, apesar de necessitarem de mais estudos com grande população de pacientes para especificar valores de limiar para diferentes etiologias da IMA. Nenhum desses marcadores é suficiente

Título	Autor	Delineamento	Objetivo	Biomarcadores promissores aventados	Conclusão
			promissores.		para ser utilizado isoladamente, mas podem ser usados em conjunto para aumentar o nível de suspeição. Seria ideal encontrar um biomarcador específico de mucosa, possibilitando a detecção precoce antes de evoluir para isquemia transmural.
Mesenteric Ischemia	Clair, Beach (2016)	Artigo de Revisão	Melhorar a compreensão e o manejo da isquemia mesentérica.	Acidose metabólica, Lactato aumentado, Aumento no número de leucócitos ou desvio à esquerda dos neutrófilos.	Apesar do poder diagnóstico e apoio clínico destes achados, nenhum biomarcador sérico provou ser tão valioso para a detecção precoce. Apesar das muitas investigações realizadas até o momento do estudo, nenhum biomarcador clinicamente útil foi identificado, provavelmente devido ao metabolismo hepático de proteínas complexas secretadas pelo intestino.
Accuracy of citrulline, I-FABP and D-lactate in the diagnosis of acute mesenteric ischemia.	NUZZO A. <i>et al.</i> (2021)	Estudo Transversal	Avaliar a precisão dos biomarcadores circulantes promissores - citrulina, I-FABP e d-lactato - para o diagnóstico de IMA.	Citrulina, I-FABP e d-lactato.	As concentrações plasmáticas de citrulina foram significativamente menores em pacientes com IMA em comparação com os controles. No entanto, a área sob as curvas de operação do receptor (AUROC) para o diagnóstico de IMA pela Citrulina foi baixa: 0,68 Nenhuma diferença estatística foi encontrada nas concentrações plasmáticas de I-FABP e d-lactato entre os

Título	Autor	Delineamento	Objetivo	Biomarcadores promissores aventados	Conclusão
					grupos IAM e controle, com AUROC de 0,44 e 0,40, respectivamente

Fonte: Elaborado pelos autores.

2.8.1 Volume Plaquetário Médio (VPM), Largura de Distribuição de Hemácia (RDW) e Razão entre Neutrófilos e Linfócitos (NLR)

O Volume Plaquetário Médio (VPM) e a Largura de Distribuição de Hemácia (RDW), foram associados a diagnósticos razoavelmente altos em precisão e acurácia. No entanto, a inexistência de estudos revisionais que avalie a utilização destes parâmetros ainda é uma barreira. O VPM é determinado na trombopoiese, e alguns fatores que alteram os megacariócitos podem aumentar o volume plaquetário, como por exemplo as interleucinas 3 e 6, a trombopoietina e a hipóxia crônica, responsável por aumentar a produção e destruição de plaquetas. Sua sensibilidade para diagnóstico de IMA foi baixa, variando entre 46 e 60%, enquanto sua especificidade pairou ao redor de 70%. Limitações para ambos os exames compreendem a deficiência de vitamina B12 que influencia na fisiologia das células sanguíneas (KHAN *et al.*, 2019).

O RDW reflete a variabilidade do tamanho das hemácias, o que pode ser alterado na IMA em decorrência da inflamação sistêmica e estresse oxidativo. Isso ocorre como consequência da liberação de citocinas pró-inflamatórias que irão afetar a medula óssea suprimindo a maturação das células vermelhas, aumentando o RDW. Este exame apresentou uma sensibilidade variada de 48 a 69% e uma especificidade de 62 a 88% (KHAN *et al.*, 2019). É um exame bastante útil, dada sua simplicidade, acessibilidade e custo para diferenciar pacientes com isquemia mesentérica entre aqueles que apresentam dor abdominal pela primeira vez. No entanto, segundo Kisaoglu *et al.* (2014) é importante ressaltar que o RDW não parece ser um bom marcador prognóstico na IMA e é de pouca ajuda no diagnóstico à admissão. Em contrapartida, pode ser utilizado na triagem de pacientes com suspeita dessa patologia, orientando o médico em distinguir quais devem ser enviados para os centros avançados de investigação ou para a angioTC.

A razão entre os neutrófilos e linfócitos (NLR), comparado com os exames anteriores, apresentou a maior sensibilidade (ao redor de 74%) e especificidade (entre 82 e 88%) (KHAN *et*

al., 2019). Sua fisiopatologia está relacionada à inflamação. Durante a lesão do tecido, as citocinas pró-inflamatórias induzem o aumento de neutrófilos, enquanto a diminuição dos linfócitos é relacionada a liberação de cortisol devido ao estresse e à apoptose de linfócitos induzida pelo TNF-alfa (fator de necrose tumoral alfa). O nível de elevação do NLR está diretamente ligado à magnitude da inflamação do tecido, o que pode ser capaz de diferenciar a IMA de outras causas de abdome agudo.

2.8.2 Proteína de Ligação aos Ácidos Graxos Intestinais (I-FABP) e Glutathione S-Transferase

Um marcador bastante promissor é a proteína de ligação aos ácidos graxos intestinais (I-FABP), uma pequena proteína citosólica expressa exclusivamente por enterócitos maduros, situados nas pontas das vilosidades da mucosa intestinal. É rapidamente liberada na circulação após a necrose e inflamação dos enterócitos, com meia vida de aproximadamente 11 minutos. Idealmente, esta meia vida curta facilitaria o rastreamento do dano de enterócitos isquemiados. Segundo os estudos de Memet *et al.* (2019) a sensibilidade combinada do I-FABP foi de 80% e a especificidade de 85% no diagnóstico de IMA.

No trabalho de Treskes *et al.* (2017), outro biomarcador relatado como promissor é a alfa-glutathione S-transferase (GST), enzima envolvida na desintoxicação intracelular, apresentando sensibilidade 67,8%, especificidade 84,2%. Esta subunidade alfa está presente no intestino delgado e no fígado. Em vista disso, sua baixa especificidade para os casos de IMA se deve ao fato de ser também uma enzima liberada pelo fígado nos casos de estresse oxidativo, como hepatite ou insuficiência hepática, ou em pacientes com choque, hipotensos ou em falência de múltiplos órgãos.

2.8.3 Citrulina

A citrulina é um aminoácido produzido pelas mitocôndrias dos enterócitos, sintetizado a partir da glutamina, sendo considerado um biomarcador preciso da massa de enterócitos funcional. Em seu trabalho, TRESKES *et al.* (2017) afirma que este biomarcador possui 100% de especificidade. No entanto, o estudo apresenta um viés de verificação para este marcador. Isto se deve ao fato de a verificação de isquemia verdadeiramente comprovada ter se dado após laparotomia, o que geralmente não ocorre nas primeiras 24h de sintomas, face à grande variação de sintomas, bem como de tempo de apresentação, com intervalo variando de estudo para estudo.

Além disso, pacientes com cirurgia prévia de cólon ou paciente com insuficiência renal crônica podem afetar o nível basal e a depuração dos biomarcadores investigados.

Por outro lado, NUZZO *et al.* (2021), se preocupou com a amostragem, selecionando pacientes genuinamente com quadro de IMA, incluindo 50 pacientes com acometimento arterial e venoso confirmados e em estágio "não-transmural". Foi constatado que os níveis plasmáticos baixos de citrulina estão relacionados com enfermidades como a síndrome do intestino curto e com a gravidade da atrofia das vilosidades em pacientes com doença celíaca. Isso mostra que a citrulina apresenta um baixo desempenho diagnóstico para IMA, limitando sua utilidade: a sensibilidade é mais importante do que a especificidade para IMA, dadas as graves consequências do diagnóstico incorreto dada sua sensibilidade 56% e especificidade de 84%. Este último contrasta com o valor apresentado TRESKES *et al.* (2017), que foi de 100%.

2.8.4 Marcadores Hematológicos de Rotina: Acidose Metabólica, Leucocitose, Lactato Arterial e D-dímero

Muitos pacientes podem apresentar acidose metabólica em decorrência da desidratação e diminuição da ingesta oral, como explicada pelo quadro clínico de receio de se alimentar em virtude da dor intensa. Contudo, o ácido láctico elevado geralmente indica isquemia ou lesão intestinal severa. Isso se comprova com Kärkkäinen, Acosta (2017), quando afirmam que a acidose metabólica é um indicador de que necrose intestinal irreversível pode já ter se desenvolvido. Logo, não é ideal que a possibilidade de IMA seja aventada neste estágio, visto que a intervenção deve ocorrer antes que a acidose láctica se desenvolva, a fim de salvar o intestino de largas ressecções.

Bem como a acidose metabólica, o desvio a esquerda, que se configura como células imunes imaturas liberadas na corrente sanguínea, e o aumento de leucócitos já indicam um estágio avançado da isquemia pois indica lesão da espessura total da parede do intestino que ocorreu concomitante à translocação bacteriana. A leucocitose é considerada um fator preditor inespecífico de um curso desfavorável de IMA, e conforme as Diretrizes da Sociedade Mundial de Cirurgia de Emergência (BALA *et al.*, 2017), mais de 90% dos pacientes apresentam uma contagem anormalmente elevada de leucócitos. O segundo achado mais comum (88% dos pacientes) é a acidose metabólica com níveis altos de lactato.

O lactato é um parâmetro inespecífico para medir o metabolismo anaeróbio de qualquer tecido que esteja isquêmico. O lactato sérico elevado $>2\text{mmol/L}$ é encontrado nas fases avançadas de IMA, quando o fígado não é mais capaz de lavá-lo da corrente sanguínea. Nesta fase, a necrose já foi instalada, e não há mais possibilidade de salvar o intestino isquêmico com revascularização (KÄRKKÄINEN, ACOSTA, 2017). Importante ressaltar que níveis normais de lactato não excluem IMA e níveis aumentados não são exclusivos de IMA, apenas sugestivos. Segundo Liao *et al.* (2019), mesmo em estudos recentes, a relação entre lactato e a extensão da isquemia intestinal ainda não pode ser estabelecida, adicionalmente à Bala *et al.* (2017) quando afirma que diferenciar isquemia precoce de lesão intestinal tardia e irreversível não é possível nem confiável utilizando-se somente o lactato, a menos que aliado a outra evidência clínica. É válido lembrar que existem dois tipos de lactato: o L-lactato que provém de produção endógena, e o D-lactato, sintetizado através da fermentação de bactérias intestinais. Conforme Khan *et al.* (2019), foi observada alta especificidade de D-lactato, que é estável após o clearance do fígado, diferente do L-lactato, que não pode ser mensurável nas fases iniciais da isquemia em razão da capacidade do fígado de eliminá-lo da circulação porto-mesentérica. Dessa forma, é sugerido o uso do D-lactato ao invés de L-lactato para pesquisa diagnóstica.

O d-dímero é um produto de degradação da fibrina, a qual é fragmento da destruição de um coágulo sanguíneo pela fibrinólise, e é estável ao longo da depuração do fígado. Este parâmetro é normalmente elevado nas formas oclusivas arteriais e venosas da IMA, assim como em outras doenças infecciosas e inflamatórias presentes em outros quadros de dor abdominal aguda, apesar de sua elevação ser mais significativa na isquemia mesentérica do que em outras causas de abdome agudo (KHAN *et al.*, 2019). Tem uma alta sensibilidade por ser um marcador precoce, correspondendo a 96%, mas tem uma especificidade bem inferior, ao redor dos 40% (MEMET *et al.*, 2019). O d-dímero é referido como um fator de risco independente de IMA por refletir a formação contínua de coágulos. De forma análoga, nos estudos de Bala *et al.* (2017) nenhum paciente que apresentou um d-dímero normal, teve isquemia intestinal. A alta sensibilidade do d-dímero destaca seu potencial como um teste de exclusão.

Estes achados podem não ser específicos para pronunciar a possibilidade de IMA, contudo, podem ser utilizados para auxiliar na mensuração do estágio e gravidade da patologia já desenvolvida.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico precoce da isquemia mesentérica aguda por meio dos parâmetros laboratoriais permanece um desafio clínico e de pesquisa, em vista de resultados inconclusivos quanto aos biomarcadores laboratoriais. Acreditamos que ainda possa haver descoberta de novos biomarcadores ou melhores estudos daqueles atualmente disponíveis. Estudar o resultado da combinação de vários biomarcadores ao invés do resultado de um único parâmetro se mostrou como a melhor saída, já que nenhum dos marcadores estudados é suficiente para ser utilizado isoladamente. É de extrema importância a busca contínua por estes elementos, uma vez que podem alterar drasticamente o desfecho sombrio da IMA, sua epidemiologia e o manejo precoce.

4 PROCEDIMENTO METODOLÓGICO

O presente estudo é uma revisão bibliográfica do tipo integrativa que foi elaborada primariamente de um projeto de pesquisa contendo as seguintes etapas: escolha do tema e formulação do problema norteador da pesquisa (a correlação entre angioTC e biomarcadores laboratoriais aumenta a sensibilidade e especificidade do diagnóstico precoce da isquemia mesentérica aguda?), determinação dos objetivos, seleção de bibliografias (critérios de inclusão e exclusão), estabelecimento da metodologia, fichamento das informações relevantes ao objeto de pesquisa e síntese dos conhecimentos.

A estratégia desta pesquisa é a análise da literatura utilizando os descritores: "Acute Mesenteric Ischemia AND Biomarkers" selecionados no DeCS/MeSH para identificação e seleção de artigos indexados nas bases de dados online: PubMed, LILACS e Scielo. Em setembro de 2021, a partir dessa pesquisa, foram selecionadas revisões quantitativas e qualitativas que se encaixaram como ensaios clínicos fase 3, meta-análise, estudo clínico controlado e randomizado, revisões sistemáticas e revisões bibliográficas nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa disponíveis gratuitamente. Os estudos abordaram os seguintes temas: isquemia mesentérica aguda, biomarcadores laboratoriais, parâmetros hematológicos, aspectos clínicos, laboratoriais e radiológicos e diagnóstico precoce. Os critérios de exclusão de estudos eliminaram relatos de experiência, artigo de opinião e incompatibilidade de temas.

REFERÊNCIAS

- BALA, Miklosh; *et al.* **Isquemia mesentérica aguda: diretrizes da World Society of Emergency Surgery.** *World J Emerg Surg* 12, 38 (2017). doi.org/10.1186/s13017-017-0150-5. Acesso em: 5 maio. 2021.
- CLAIR, Daniel G; BEACH, Jocelyn M. “**Mesenteric Ischemia.**” *The New England journal of medicine* vol. 374,10 (2016): 959-68. [doi:10.1056/NEJMra1503884](https://doi.org/10.1056/NEJMra1503884). Acesso em: 5 maio. 2021.
- COPIN, P *et al.* “**Acute mesenteric ischemia: A critical role for the radiologist.**” *Diagnostic and interventional imaging* vol. 99,3 (2018): 123-134. <https://doi.org/doi:10.1016/j.diii.2018.01.004>. Acesso em: 5 maio. 2021.
- DUANE, D. PINTO, C, MICHAEL GIBSON. T. **Reperfusion injury of the heart.** (2018) Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/reperfusion-injury-of-the-heart>. Acesso em: 10 jun. 2021.
- GOÉS JUNIOR, A.M.O, *et al.* “**Sexo e idade e sua influência sobre a anatomia da aorta abdominal e seus ramos.**” *Jornal Vascular Brasileiro* 19, 2020. Disponível em: <https://doi.org/doi:10.1590/1677-5449.200073>. Epub 11 Dez 2020. ISSN 1677-7301. Acesso em: 10 jun. 2021.
- GRACE, P.A. **Ischaemia-reperfusion injury.** *Journal of British Surgery.* 1994 May;81(5):637-47. Disponível em <https://doi.org/doi:10.1002/bjs.1800810504>. Acesso em: 25 out. 2021.
- KÄRKKÄINEN, Jussi M, ACOSTA, Stefan. **Acute mesenteric ischemia (part I) - Incidence, etiologies, and how to improve early diagnosis.** *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 31(1), 15–25. (Fevereiro de 2017) <https://doi.org/doi:10.1016/j.bpg.2016.10.018>. Acesso em: 5 maio. 2021.
- KHALIL AA, AZIZ FA, HALL JC. **Reperfusion injury.** *Plastic and reconstructive surgery.* 2006 Mar 1;117(3):1024-33. Disponível em <https://doi.org/doi:10.1097/01.prs.0000204766.17127.54>. Acesso em 25 set. 2021.
- KHAN SM, Emile SH, Wang Z, Agha MA. **Diagnostic accuracy of hematological parameters in Acute mesenteric ischemia-A systematic review.** *Int J Surg.* 2019 Jun; 66:18-27. <https://doi.org/doi:10.1016/j.ijssu.2019.04.005>. Epub 2019 Apr 16. PMID: 30999055. Acesso em: 5 jun. 2021.
- KISA OGLU, Abdullah *et al.* “**Sensitivity and specificity of red cell distribution width in diagnosing acute mesenteric ischemia in patients with abdominal pain.**” *World journal of surgery* vol. 38,11 (2014): 2770-6. <https://doi.org/doi:10.1007/s00268-014-2706-9>. Acesso em: 5 maio. 2021.
- KUHN, Florian *et al.* “**Acute Mesenteric Ischemia.**” *Visceral medicine* vol. 36,4 (2020): 256-262. Disponível em <https://doi.org/doi:10.1159/000508739>. Acesso em 5 maio. 2021.

LIAO, Guanyi *et al.* “**Review: Acute superior mesenteric artery embolism: A vascular emergency cannot be ignored by physicians.**” *Medicine* vol. 98,6 (2019): e14446. Disponível em <https://doi.org/doi:10.1097/MD.00000000000014446>. Acesso em 10 jun. 2021.

MATOS JJ, Alves GE, Faleiros RR, Marques Júnior AD. **Lesões de isquemia e reperfusão no intestino de eqüinos: fisiopatologia e terapêutica.** *Ciência Rural*. 2000 Dec;30(6):1083-93. Disponível em: <https://doi.org/doi:10.1590/S0103-84782000000600028>. Acesso em 25 out. 2021.

MEMET, Obulkasim *et al.* “**Serological biomarkers for acute mesenteric ischemia.**” *Annals of translational medicine* vol. 7,16 (2019): 394. Disponível em doi:10.21037/atm.2019.07.51 Acesso em: 30 set. 2021.

MILLET, Ingrid *et al.* “**Value of CT findings to predict surgical ischemia in small bowel obstruction: A systematic review and meta-analysis.**” *European radiology* vol. 25,6 (2015): 1823-35. Acesso em: 7 jun. 2021.

MONITA, Monique M. and GONZALEZ Lorena. “**Acute Mesenteric Ischemia.**” *StatPearls*, StatPearls Publishing, 30 June 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431068/>. Acesso em 5 maio. 2021.

NUZZO A, Guedj K, Curac S, Hercend C, Bendavid C, Gault N, Tran-Dinh A, Ronot M, Nicoletti A, Bouhnik Y, Castier Y. **Accuracy of citrulline, I-FABP and D-lactate in the diagnosis of acute mesenteric ischemia.** *Scientific reports*. 2021 Sep 23;11(1):1-0. Disponível em <https://doi.org/doi:10.1038/s41598-021-98012-w>. Acesso em 25 out. 2021.

PEARL, G., GILANI, R. **Acute mesenteric arterial occlusion.** (2018) Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/acute-mesenteric-arterial-occlusion>. Acesso em: 5 jun. 2021.

SABISTON, D.C.Jr., ed. *et al.* **Tratado de cirurgia: A base Biológica da prática Cirúrgica Moderna.** 19ª Ed. [tradução Alexandre Maceri Midão; *et al.*]. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. cap 50 p. 2182.

SILVA, N.G.O.D., *et al.* **Anatomical variations of the superior mesenteric artery and its clinical and surgical implications in humans.** *Arq Bras Cir Dig.* 2020;33(2):e1508. <https://doi.org/doi:10.1590/0102-672020190001e1508>. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32844880; PMCID: PMC7448888. Acesso em: 7 jun. 2021.

TENDLER, D. A., LAMONT, J. T. 2018. **Overview of intestinal ischemia in adults.** Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-intestinal-ischemia-in-adults>. Acesso em: 10 jun. 2021.

TENDLER, D. A., LAMONT, J. T., GRUBEL, P. (2018). **Mesenteric venous thrombosis in adults.** Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/mesenteric-venous-thrombosis-in-adults>. Acesso em: 5 jun. 2021.

TRESKES N. *et al.* **Diagnostic accuracy of novel serological biomarkers to detect acute mesenteric ischemia: a systematic review and meta-analysis.** *Internal and emergency*

medicine vol. 12,6 (2017): 821-836. <https://doi.org/doi:10.1007/s11739-017-1668-y>. Acesso em: 5 maio. 2021.

VELASCO, Irineu T.; *et al.* **Medicina de emergência: abordagem prática**. 14. ed., rev., atual. e ampl. - Barueri [SP]: Manole, 2020.

ZATERKA, Schlioma; EISIG, Jaime N. **Tratado de gastroenterologia**: da graduação à pós-graduação. 2ª ed, São Paulo: Editora Atheneu, 2016. cap 22, p. 258.