LUMEN ET VIRTUS
ISSN: 2177-2789

ISQUEMIA MESENTÉRICA: USO DE BIOMARCADORES NO DIAGNÓSTICO PRECOCE

MESENTERIC ISCHEMIA: USE OF BIOMARKERS IN EARLY DIAGNOSIS

ISQUEMIA MESENTÉRICA: USO DE BIOMARARCADORES EN EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO

https://doi.org/10.56238/levv17n61-052

Data de submissão: 17/05/2026 **Data de publicação:** 17/06/2026

Eduardo Almeida Moussa
Bacharelando em Medicina
Instituição: Centro Universitário Municipal de Franca (UNIFACEF)
Endereço: São Paulo, Brasil
E-mail: dudumoussa@gmail.com
Lattes: https://lattes.cnpq.br/8932420206300241
Orcid: https://orcid.org/0009-0007-9765-2724

Flávia Pontelli Capaldi
Bacharelando em Medicina
Instituição: Centro Universitário Municipal de Franca (UNIFACEF)
Endereço: São Paulo, Brasil
E-mail: flaviapontelli18@gmail.com
Lattes: https://lattes.cnpq.br/3314138587077915
Orcid: https://orcid.org/0009-0008-9956-8400

Larissa Martins Souza
Bacharelando em Medicina
Instituição: Centro Universitário Municipal de Franca (UNIFACEF)
Endereço: São Paulo, Brasil
E-mail: larimsouza27@gmail.com
Lattes: https://lattes.cnpq.br/423540622752057
Orcid: https://orcid.org/00090006-6966-1618

Kelly Jacqueline Barbosa
Doutora em Ciências
Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)
Endereço: São Paulo, Brasil
E-mail: kellybiomedicina@yahoo.com.br
Lattes: http://lattes.cnpq.br/6883153374607034
Orcid: https://orcid.org/0000-0001-6721-1548

RESUMO
A isquemia mesentérica aguda é uma condição clínica vascular grave, que pode evoluir para morte celular e necrose intestinal de forma rápida devido a interrupção do fluxo sanguíneo da circulação

mesentérica no intestino delgado. Apesar de ser uma condição médica rara entre a população, as taxas de mortalidade da isquemia mesentérica aguda são elevadas, sobretudo devido ao diagnóstico tardio, com necessidade de exames de imagem, além do alto índice de complicações associadas a esta condição devido a este reconhecimento tardio. Relacionado a isso, a necessidade de investigação precoce da doença tem ampliado os estudos na tentativa de precipitar o diagnóstico da doença, a fim de melhorar o prognóstico destes pacientes e reduzir a mortalidade da doença. Dessa forma, a busca por biomarcadores plasmáticos tem se mostrado promissores no reconhecimento inicial de isquemia mesentérica aguda, principalmente quando os sintomas clínicos ainda são inespecíficos e os métodos de imagem podem apresentar limitações. Este trabalho teve como objetivo analisar os principais marcadores diagnósticos utilizados na detecção precoce da isquemia mesentérica aguda por meio de uma revisão sistemática na literatura, discutindo sua acurácia e limitações no contexto clínico. Foi realizada a procura bibliográfica em base de dados científicas através das recomendações do PRISMA, com a pergunta norteadora estruturada segundo o formato PICO. Foram incluídos artigos publicados nos últimos 10 anos, em português, inglês e espanhol sobre a isquemia mesentérica aguda, com foco no diagnóstico precoce, biomarcadores e o tratamento em adultos. Os estudos analisados demonstraram que biomarcadores como D-dímero, I-FABP, α-GST e albumina modificada pela isquemia apresentam potencial utilidade no diagnóstico precoce da isquemia mesentérica aguda. O D-dímero destacou-se pela alta sensibilidade, enquanto I-FABP e α-GST apresentaram maior especificidade para lesão intestinal. Biomarcadores inflamatórios, como PCR, IL-6 e procalcitonina, mostraram maior relevância prognóstica do que diagnóstica nas fases iniciais da doença. Dessa forma, conclui-se que a combinação de biomarcadores séricos associada à avaliação clínica e aos exames de imagem representa a estratégia mais promissora para o diagnóstico precoce da isquemia mesentérica aguda, podendo contribuir para redução da mortalidade e melhora do prognóstico.

Palavras-chave: Isquemia Mesentérica Aguda. Biomarcadores. Diagnóstico Precoce. Prognóstico.

ABSTRACT

Acute mesenteric ischemia is a serious vascular clinical condition that can rapidly progress to cell death and intestinal necrosis due to the interruption of blood flow from the mesenteric circulation to the small intestine. Despite being a rare medical condition, mortality rates from acute mesenteric ischemia are high, primarily due to late diagnosis, the need for imaging studies, and associated complications. Related to this, the need for early investigation of the disease has expanded studies aimed at accelerating diagnosis to improve patient prognosis and reduce mortality. Therefore, the search for plasma biomarkers has shown promise in the initial recognition of acute mesenteric ischemia, especially when clinical symptoms are still nonspecific and imaging methods may have limitations. This study aimed to analyze the main diagnostic markers used in the early detection of acute mesenteric ischemia through a systematic literature review, discussing their accuracy and limitations in the clinical context. A literature search was conducted in scientific databases using the PRISMA guidelines, with the guiding question structured according to the PICO format. Articles published in the last 10 years, in Portuguese, English, and Spanish, on acute mesenteric ischemia were included, focusing on early diagnosis, biomarkers, and treatment in adults. The scientific studies demonstrated that biomarkers such as D-dimer, I-FABP, α-GST, and ischemia-modified albumin have potential utility in the early diagnosis of acute mesenteric ischemia. D-dimer stood out for its high sensitivity, while I-FABP and α-GST had greater specificity for intestinal injury. Immunological biomarkers, such as CRP, IL-6, and procalcitonin, demonstrated greater prognostic relevance for diagnosis in the early stages of the disease. Thus, it can be concluded that the combination of serum biomarkers associated with clinical evaluation and imaging studies represents the most promising strategy for the early diagnosis of acute mesenteric ischemia, and may contribute to reducing mortality and improving prognosis.

Keywords: Acute Mesenteric Ischemia. Biomarkers. Early Diagnosis. Prognosis.

RESUMEN

La isquemia mesentérica aguda es una condición clínica vascular grave que puede evolucionar rápidamente a la muerte celular y necrosis intestinal debido a la interrupción del flujo sanguíneo de la circulación mesentérica en el intestino delgado. A pesar de ser una condición médica rara en la población, las tasas de mortalidad por isquemia mesentérica aguda son elevadas, principalmente debido al diagnóstico tardío, la necesidad de estudios de imagen y el alto índice de complicaciones asociadas a esta condición debido a este reconocimiento tardío. Relacionado con esto, la necesidad de investigación temprana de la enfermedad ha ampliado los estudios en un intento de precipitar el diagnóstico de la enfermedad, con el fin de mejorar el pronóstico de estos pacientes y reducir la mortalidad de la enfermedad. De esta forma, la búsqueda de biomarcadores plasmáticos ha demostrado ser prometedora en el reconocimiento inicial de la isquemia mesentérica aguda, especialmente cuando los síntomas clínicos aún son inespecíficos y los métodos de imagen pueden presentar limitaciones. Este trabajo tuvo como objetivo analizar los principales marcadores diagnósticos utilizados en la detección temprana de la isquemia mesentérica aguda mediante una revisión sistemática de la literatura, discutiendo su precisión y limitaciones en el contexto clínico. Se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos científicas siguiendo las recomendaciones PRISMA, con la pregunta orientadora estructurada según el formato PICO. Se incluyeron artículos publicados en los últimos 10 años, en portugués, inglés y español, sobre isquemia mesentérica aguda, con énfasis en el diagnóstico temprano, biomarcadores y tratamiento en adultos. Los estudios analizados demostraron que biomarcadores como el dímero D, I-FABP, α-GST y la albúmina modificada por isquemia tienen utilidad potencial en el diagnóstico temprano de la isquemia mesentérica aguda. El dímero D se destacó por su alta sensibilidad, mientras que I-FABP y α-GST presentaron mayor especificidad para la lesión intestinal. Los biomarcadores inflamatorios, como PCR, IL-6 y procalcitonina, mostraron mayor relevancia pronóstica que diagnóstica en las fases iniciales de la enfermedad. De esta forma, se concluye que la combinación de biomarcadores séricos asociada a la evaluación clínica y a los estudios de imagen representa la estrategia más prometedora para el diagnóstico temprano de la isquemia mesentérica aguda, pudiendo contribuir a la reducción de la mortalidad y la mejora del pronóstico.

Palabras clave: Isquemia Mesentérica Aguda. Biomarcadores. Diagnóstico Temprano. Pronóstico.

1 INTRODUÇÃO

A isquemia mesentérica aguda (IMA) é definida por uma condição clínica em que há a redução ou interrupção do fluxo sanguíneo em determinada parte ou em todo intestino delgado, não sendo possível manter o metabolismo basal, o que pode evoluir para morte celular ou necrose. Entende-se que a isquemia ocorre quando há uma diminuição de pelo menos 75% do fluxo sanguíneo intestinal por um período maior do que 12 horas. (LOPES; REIBSCHEID; SZEJNFELD, 2004)

A circulação mesentérica é uma rede vascular complexa suprida por duas artérias principais, que incluem a artéria mesentérica superior (AMS) e a artéria mesentérica inferior (AMI) e pela artéria celíaca. A AMS irriga o intestino da parte inferior do duodeno até dois terços do cólon transverso. A IMA irriga o intestino grosso do terço distal do cólon transverso até o reto. (KOPITNIK; KASHYAP; DOMINIQUE, 2025)**.** A artéria celíaca também possui colaterais para irrigar o intestino, realizando a perfusão dos órgãos gástricos, esplênicos e hepáticos, bem como os intestinos através da artéria gastroduodenal. Existem importantes conexões colaterais entre esses vasos, como as arcadas pancreaticoduodenais (entre celíaca e AMS) e a artéria marginal de Drummond e o arco de Riolan (entre AMS e AMI), que oferecem proteção contra episódios transitórios de hipoperfusão (WU; NANJUNDAPPA, 2024)

A isquemia mesentérica (IM) pode ser classificada em aguda e crônica, dependendo da velocidade de instalação da oclusão vascular e do início dos sintomas. A isquemia mesentérica aguda é uma emergência vascular que exige diagnóstico e intervenção rápidos para evitar a progressão para necrose intestinal extensa e irreversível (WU; NANJUNDAPPA, 2024). Quanto à etiologia, ela se divide entre as causas oclusivas e as não oclusivas. Dentre as oclusivas, a mais frequente é a embolia, seja ela de origem cardíaca, aórtica, tumoral ou por cristais de colesterol, e a trombose aguda dos principais ramos arteriais viscerais. Na lista das causas não-oclusivas, inclui-se predominantemente à diminuição importante do débito cardíaco que pode ou não ser acompanhada do espasmo dos vasos. (LOPES; REIBSCHEID; SZEJNFELD, 2004)

Com relação à epidemiologia, a isquemia mesentérica aguda é uma condição médica rara sendo responsável por 0,1% das admissões hospitalares, mas vem apresentando um aumento em sua incidência, principalmente na população idosa (KOPITNIK; KASHYAP; DOMINIQUE, 2025). A prevalência é maior em indivíduos com mais de 60 anos e com comorbidades cardiovasculares. A taxa de mortalidade é alta, em torno de 50% e 70%, devido ao diagnóstico tardio e as complicações, principalmente infarto intestinal e sepse. Tal diagnóstico é desafiador, frequentemente retardado pela inespecificidade dos sintomas iniciais.

O diagnóstico da IM, especialmente na sua forma aguda, permanece um desafio significativo na prática clínica. Normalmente, apresenta-se com uma dor abdominal aguda desproporcional aos achados benignos no exame físico, náuseas, vômitos e diarreia, pode mimetizar diversas outras

condições abdominais, levando a atrasos diagnósticos que impactam negativamente o prognóstico (RONZA et al., 2024). Embora a tomografia computadorizada (TC) com contraste seja uma ferramenta diagnóstica valiosa para a IMA oclusiva, seus achados podem ser menos específicos na isquemia mesentérica não oclusiva (IMNO) e pode ser contraindicada em pacientes com disfunção renal ou alergia a contraste (Nakashima et al., 2015; Treskes et al., 2017).

É necessário um índice elevado de suspeita para estabelecer o diagnóstico e o reconstituir o fluxo sanguíneo, garantindo uma melhora no desfecho dos pacientes (WU; NANJUNDAPPA, 2024).

Devido a alta relevância clínica pelas altas taxas de mortalidade, a investigação por avanços em pesquisa e o maior conhecimento médico ampliou a aplicação de exames laboratoriais na prática clínica. Os parâmetros laboratoriais usualmente são inespecíficos, como l-lactato, leucocitose e D-dímero, e geralmente estão elevados apenas na doença avançada (RONZA et al., 2024). O novos biomarcadores propostos, como albumina modificada por isquemia (AMI), proteína de ligação a ácidos graxos intestinais (I-FABP), D-lactato e L-citrulina, têm sido sugeridos como potenciais contribuições no diagnóstico de isquemia intestinal aguda, planejando melhorar a precisão de diagnóstico de isquemia intestinal aguda em fase precoce (ALVES, 2019).

O reconhecimento precoce e a intervenção oportuna são essenciais para melhor abordagem clínica de pacientes com IMA, principalmente quando sabe-se que a IMA tem um potencial totalmente reversível se a revascularização arterial mesentérica, um tratamento específico, for efetuada quando não há sinais de infarto transmural, período inicial da IMA (MEMET; ZHANG; SHEN, 2019). Em geral, o prognóstico do IMA é reservado, com pacientes apresentando altas taxas de morbidade e mortalidade, em torno de 60% e 80%, especialmente pelo diagnóstico tardio e a exposição cirúrgica. Alguns fatores relacionados à mortalidade incluem idade avançada, ressecção intestinal durante cirurgia de segunda avaliação, acidose metabólica, insuficiência renal e duração dos sintomas. Ademais, há complicações pós-operatórias associadas, como o uso de ventilação mecânica por mais de 48 horas, choque séptico, pneumonia e sepse, refletindo no prognóstico desses pacientes. (KOPITNIK; KASHYAP; DOMINIQUE, 2026)

De certa forma, os biomarcadores plasmáticos específicos se tornam de grande importância na investigação inicial da doença, em que os sintomas clínicos ainda não são esclarecedores (MEMET; ZHANG; SHEN, 2019). À vista disso, apesar dos biomarcadores não possuírem grande valor individualmente, seu uso combinado tende a ser favorável na busca de um resultado extra no diagnóstico da IMA (EDITORA PASTEUR, 2023). Em face do exposto, é essencial a inclusão desses biomarcadores na prática clínica, na intenção de reduzir as consequências a longo prazo da isquemia mesentérica aguda, visando a qualidade de sobrevivência e redução da incidência de mortalidade, melhorando o prognóstico desses pacientes, além de reduzir os riscos a exposição cirúrgica.

Diante da heterogeneidade dos estudos, incluindo diferentes pontos de corte, métodos laboratoriais e a falta de diferenciação entre os estágios e tipos de IMA, há obstáculos na interpretação e na generalização dos resultados (Reintam Blaser et al., 2023; Treskes et al., 2017). Apesar de avanços no diagnóstico por imagem, até mesmo equipamentos de alta tecnologia, como a angiotomografia computadorizada (angioTC), podem, por vezes, não detectar isquemia intestinal oclusiva aguda, principalmente em fase precoce da doença. Além disso, pacientes em unidade de terapia intensiva, com necessidade de ventilação mecânica ou com dificuldade de locomoção devido à gravidade do quadro, podem não ser capazes de realizar o exame de angioTC (MEMET; ZHANG; SHEN, 2019).

Nesse contexto, os biomarcadores plasmáticos têm sido propostos como ferramentas promissoras para auxiliar o diagnóstico inicial de isquemia mesentérica aguda, principalmente quando os sintomas clínicos ainda são inespecíficos e os métodos de imagem podem apresentar limitações. Assim, torna-se necessário uma análise sistematizada das evidências disponíveis acerca destes biomarcadores, a fim de buscar direcionar novas pesquisas sobre esses marcadores, a fim de criar uma ferramenta eficaz, confiável, que seja menos invasiva e mais acessível, para o diagnóstico precoce da doença. Dessa forma, o presente estudo propõe realizar uma revisão sistemática da literatura com objetivo de avaliar a acurácia diagnóstica dos principais biomarcadores séricos investigados na isquemia mesentérica aguda, com foco no I-FABP, D-lactato, L e D-citrulina, α-GST, peptídeo semelhante ao glucagon, interleucina-6, D-dímero, PCR, procalcitonina e albúmina modificada por isquemia, a fim de fornecer uma base mais robusta para sua aplicação clínica, identificar lacunas para futuras pesquisas e contribuir para futuras pesquisas na área (EDITORA PASTEUR, 2023).

2 OBJETIVOS

2.1 GERAIS

O presente trabalho tem como objetivo avaliar, por meio da revisão sistemática da literatura, a acurácia diagnóstica dos principais biomarcadores séricos estudados na isquemia mesentérica aguda em pacientes adultos, com ênfase na identificação precoce da doença, bem como discutir suas limitações e aplicabilidade clínica.

2.2 ESPECÍFICOS

1. Identificar e analisar estudos científicos que abordem o uso de biomarcadores séricos utilizados no diagnóstico da isquemia mesentérica aguda em pacientes agudos.
2. Analisar a acurácia diagnóstica dos principais biomarcadores descritos na literatura.
3. Comparar os parâmetros diagnósticos desses biomarcadores, como a sensibilidade, especificidade e os valores preditivos.
4. Avaliar o potencial desses biomarcadores na detecção precoce da isquemia mesentérica aguda.

5. Discutir as limitações metodológicas e clínicas presentes nos estudos disponíveis.
6. Identificar lacunas na literatura que possam direcionar futuras pesquisas sobre biomarcadores no diagnóstico da isquemia mesentérica aguda.

3 METODOLOGIA

Esta pesquisa se trata de uma revisão sistemática de literatura, que foi conduzida através das recomendações do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (PAGE et al., 2021). O método foi escolhido por permitir uma visão abrangente e atualizada do tema.

Pergunta de Pesquisa

A pergunta norteadora desta revisão foi estruturada segundo o formato PICO (População, Intervenção/Interesse, Comparação, Outcome/Desfecho):

- P (População): Pacientes adultos (≥18 anos) com suspeita clínica de isquemia mesentérica aguda (IMA) atendidos em pronto-socorro, UTI ou enfermaria cirúrgica.
- I (Intervenção/Interesse): Dosagem sérica de novos biomarcadores: • I-FABP (Intestinal Fatty Acid-Binding Protein) • D-dímero • α-GST (alpha-Glutathione S-Transferase) • Ischemia-Modified Albumin (IMA) • Procalcitonina (PCT) • Citrulina • Peptídeos semelhantes ao glucagon (GLP-1 e GLP-2) • L e D-Lactato • Interleucina 6 (IL-6) • Proteína C Reativa (PCR)
- C (Comparação): Biomarcadores convencionais (leucócitos, lactato, LDH); Outros exames diagnósticos (TC contrastada, angiografia, ultrassom Doppler); Ausência de biomarcador (diagnóstico clínico padrão).
- O (Outcome/Desfecho): Desempenho diagnóstico precoce: sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança, AUC, acurácia, valor preditivo; tempo para diagnóstico; redução de mortalidade ou necessidade de laparotomia.

A questão norteadora foi: “Em adultos com suspeita de isquemia mesentérica aguda, a dosagem sérica de novos biomarcadores aumenta a acurácia do diagnóstico precoce em comparação aos marcadores laboratoriais tradicionais ou métodos de imagem?”

Uma busca abrangente da literatura foi realizada em julho de 2025, nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed, The Cochrane Library, Web of Science e Scoupus. As estratégias de busca foram desenvolvidas utilizando uma combinação de termos MeSH (Medical Subject Headings) e palavras-chave livres relacionadas à isquemia mesentérica aguda e biomarcadores. Os termos incluíram variações de "isquemia mesentérica", "isquemia intestinal", "biomarcadores", "acurácia diagnóstica", "I-FABP", "D-dímero", "lactato", "alfa-glutatião S-transferase", "albumina modificada por isquemia", "citrulina", "procalcitonina", "proteína C-reativa", "contagem de leucócitos", entre outros. Juntamente a isso foram selecionados somente artigos com menos de 10 anos da data de publicação, e com idiomas em inglês, portugues e espanhol.

3.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Critérios de Inclusão:

- Tipos de Estudo: Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais (coorte, caso-controle) com amostra representativa (definida como N > 10 pacientes).
- Período de Publicação: Artigos publicados nos últimos 10 anos (janeiro de 2015 a julho de 2025).
- Idiomas: Artigos publicados em português, inglês ou espanhol.
- Foco: Estudos que abordem primariamente o diagnóstico e/ou tratamento da isquemia mesentérica (aguda ou crônica) em humanos adultos.

Critérios de Exclusão:

- Estudos realizados exclusivamente em modelos animais.
- Relatos de casos ou séries de casos com 10 ou menos pacientes.
- Artigos de opinião, editoriais, cartas ao editor, resumos de conferências sem publicação completa dos dados.
- Estudos focados exclusivamente na população pediátrica.
- Estudos cujo foco principal não seja o diagnóstico ou tratamento da isquemia mesentérica.
- Artigos publicados antes de janeiro de 2015.

3.2 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

O processo de seleção dos estudos foi realizado em duas etapas:

1. Triagem inicial: Avaliação dos títulos e resumos dos artigos identificados nas buscas, aplicando os critérios de elegibilidade. Os artigos potencialmente relevantes foram selecionados para a próxima etapa.
2. Avaliação do texto completo: Leitura integral dos artigos selecionados na triagem inicial, aplicando novamente os critérios de elegibilidade. Os artigos que atenderam a todos os critérios foram incluídos na revisão.

3.3 EXTRAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram extraídos de forma sistemática, incluindo informações sobre o tipo de estudo, população, biomarcadores avaliados, metodologia de mensuração, valores de corte, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN). A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada, e a heterogeneidade entre os estudos foi considerada na interpretação dos resultados.

3.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

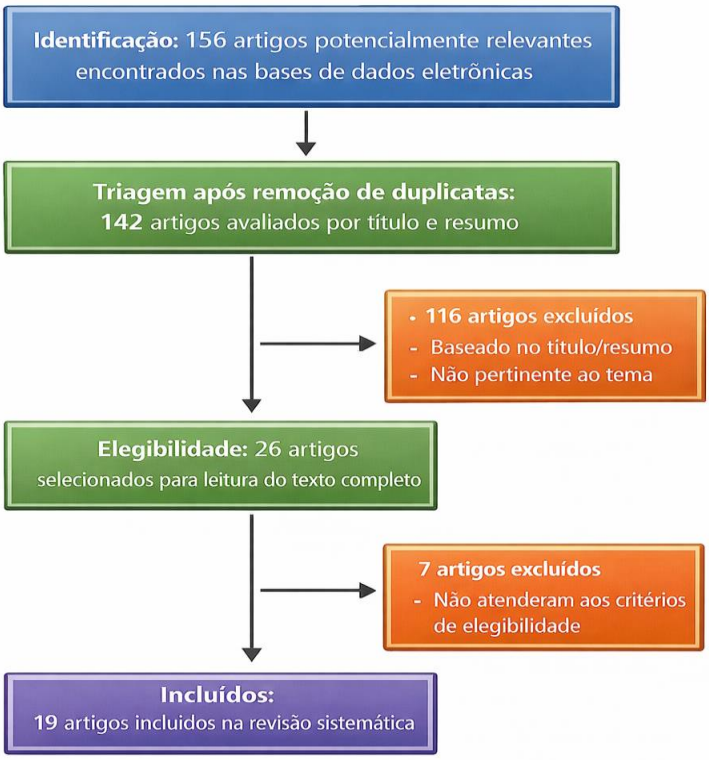
A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada utilizando ferramentas específicas para cada tipo de desenho de estudo: - Para revisões sistemáticas e meta-análises: AMSTAR-2 (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews) - Para ensaios clínicos randomizados: Ferramenta de Risco de Viés da Cochrane (RoB 2) - Para estudos observacionais: Escala Newcastle-Ottawa

Os resultados da avaliação de qualidade foram considerados na interpretação dos achados e na formulação das conclusões.

3.5 RESULTADOS DA BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A busca inicial nas bases de dados eletrônicas resultou em um total de 156 artigos potencialmente relevantes. Após a remoção de duplicatas, 142 artigos foram submetidos à triagem por título e resumo. Destes, 26 foram selecionados para leitura do texto completo. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 19 artigos foram incluídos na revisão sistemática. O processo de seleção dos estudos está detalhado no diagrama de fluxo PRISMA apresentado na Figura 1.

Figura 1 Fluxograma Prisma



Fonte: Autores.

4 BIOMARCADORES

Inicialmente, aponta-se como um dos principais objetivos da Medicina a medição do risco de aquisição de patologias que um indivíduo tem. Com esse intuito, surgiram os biomarcadores, os quais têm como papel encontrar diagnósticos e prognósticos no sangue humano (Martín-Ventur JL, Blanco-Colio LM, Tuñón J, Muñoz-Garcia B, Madrigal-Matute J, Moreno JA et al. Biomarkers in cardiovascular medicine. Rev. Esp. Cardiol 2009; 62: 677-688).

Os biomarcadores são, de acordo com o Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos, o *National Institutes Health* (NHI), as características biológicas, bioquímicas, antropométricas, fisiológicas, entre outras, ou seja, aquelas que podem ser mensuradas de forma objetiva e que identificam características fisiológicas ou patológicas e até mesmo a resposta do organismo humano à tratamentos e medicamentos realizados (Strimbu K, Tavel JA. What are biomakers? Curr Opin HIV AIDS 2010; 5: 463-466).

Para que o objetivo original dos biomarcadores fosse atingido, ou seja, para que todas as funções possíveis que um biomarcador apresenta fosse, de fato, exercida com eficácia, foram identificados diferentes tipos, quais sejam, os diagnósticos, prognósticos e os terapêuticos (Martín-Ventur JL, Blanco-Colio LM, Tuñón J, Muñoz-Garcia B, Madrigal-Matute J, Moreno JA et al. Biomarkers in cardiovascular medicine. Rev. Esp. Cardiol 2009; 62: 677-688). Isso porque, para que atue com o propósito determinado, ele deve ser específico e sensível às características à que se propõe, além de prever reações no organismo de maneira rápida e financeiramente viável. Não bastasse isso, ele deve produzir resultados ao analisar material dentro do organismo humano ou fora dele, não podendo ser invasivo e, ao mesmo tempo, tendo eficácia antes e após o diagnóstico (Iqbal N, Alim KS, Aramin H, Iqbal F, Green E, Higginbotham E et al. Novel Biomarkers for heart failure. Expert Rev Cardiovasc Ther 2013; 11: 1155-1169).

Portanto, pode-se afirmar que os biomarcadores oferecem importante oportunidade de explorar mecanismos fisiopatológicos completos de modo sensível, pouco invasivo e sem riscos para o paciente. Ainda, sua utilização é extremamente útil para direcionar o tratamento clínico, visto que produz resultados que facilitam a compreensão da intervenção dos mecanismos do próprio organismo humano nos processos de diagnóstico e prognóstico de patologias.

4.1 BIOMARCADORES DA ISQUEMIA MESENTÉRICA

Diante da efetividade do uso de biomarcadores para diagnosticar patologias na Medicina, surge a possibilidade de, conjuntamente com a angiotomografia computadorizada, sua utilização no diagnóstico de isquemia mesentérica. Isso porque, identificar um biomarcador que tenha certa precisão poderia ajudar especialistas na descoberta da referida patologia e no seu prognóstico.

Portanto, alguns biomarcadores têm sido investigados para o diagnóstico da isquemia mesentérica, cada um com diferentes mecanismos de liberação e perfis de acurácia diagnóstica. Por isso, faz-se necessário o estudo de alguns como a Proteína de Ligação a Ácidos Graxos Intestinal (I-FABP), o D-dímero, o Lactato, a Ischemia Modified Albumin (IMA), a Alfa-Glutationa S-Transferase (α-GST), a Interleucina-6 (IL-6) e a Procalcitonina (PCT), os quais se mostraram mais específicos para o diagnóstico da IMA. Por outro lado, os biomarcadores já utilizados, como o lactato, produto final do metabolismo anaeróbio da glicose (Jameson, J. Larry; Fauci, Anthony S; Kasper, Dennis L; Hauser, Stephen L; Longo, Dan L; Loscalzo, Joseph (Ed.). Harrison: princípios de medicina interna. 21. ed. Nova Iorque: McGraw Hill, 2022), o D-dímero, definido como subproduto do processo de coagulação e degradação do sangue (NIH), e a citocina pró-inflamatória IL-6, mostraram-se não específicos.

4.1.1 Biomarcador I-FABP

O I-FABP, é, de acordo com o (NIH), uma proteína de ligação a ácidos graxos intestinais, expressa em células epiteliais da camada mucosa do intestino delgado, apesar de não muito disponível, já têm mostrado resultados promissores (Treskes, N; Persoon, A.R; Zanten, van. Diagnostic accuracy of novel serological biomarkers to detect acute mesenteric ischemia: a systematic review and meta-analysis, Int. Emerg. Med. 12 (6) (2017) 821-836).

O estudo de Uzun e colaboradores, publicado em 2014, conduzida com uma coorte de 171 pacientes atendidos por dor abdominal aguda, revela um panorama intrigante: a concentração média de I-FABP no grupo estudado (170,1 pg/mL) não se distanciou, do ponto de vista estatístico, da observada em indivíduos hígidos (61,4 pg/mL). Esta aparente neutralidade, contudo, desdobra-se em achados categóricos quando se examinam as etiologias específicas. Nos casos de isquemia mesentérica, os níveis médios de I-FABP ascenderam a 708,6 pg/mL, enquanto nas massas intra-abdominais registraram 387,4 pg/mL, ambos os valores demonstrando significância estatística frente ao grupo controle.

Esta dicotomia de resultados é fisiologicamente elucidativa. A elevação pronunciada na isquemia mesentérica confirma o papel do I-FABP como um marcador precoce de dano à mucosa entérica, coerente com sua localização intracelular e rápida liberação para a circulação após agressão isquêmica. O ponto de corte ótimo de 144,9 pg/mL, associado a uma especificidade de 94,6% e um valor preditivo negativo de 98,4%, posiciona este biomarcador como uma ferramenta de elevado poder para excluir o diagnóstico, especialmente em contextos de baixa probabilidade pré-teste. Não obstante, a sensibilidade de 71,4%, ainda que robusta, indica uma zona cinzenta onde casos iniciais ou de apresentação atípica podem escapar à detecção.

A elevação paralela observada em pacientes com massas intra-abdominais introduz uma camada adicional de complexidade interpretativa. Longe de invalidar a utilidade do marcador, este

dado ilumina mecanismos fisiopatológicos secundários: uma massa expansiva pode, por efeito compressivo, gerar isquemia mural regional ou desencadear um processo inflamatório local suficientemente intenso para provocar a liberação de I-FABP. Este fato serve como um alerta contra a interpretação isolada e descontextualizada do resultado, reforçando a premissa de que nenhum biomarcador opera em um vácuo clínico.

Os dados disponíveis sugerem que inferir o verdadeiro valor do I-FABP reside provavelmente na sua integração a um painel diagnóstico mais amplo. A combinação com marcadores de função endotelial, testes de imagem expedita e, sobretudo, uma avaliação clínica meticulosa, parece ser o caminho mais prudente. As limitações do estudo, apontam para a necessidade imperiosa de investigações multicêntricas de maior escala. Tais estudos futuros deverão não apenas validar os pontos de corte propostos, mas também delimitar com precisão o desempenho do I-FABP em diferentes cenários de apresentação da isquemia mesentérica, desde os embolismos oclusivos até as formas não oclusivas. O trabalho de Uzun et al., portanto, consolida um alicerce importante, demonstrando a viabilidade do conceito, mas deixa claro que a tradução para a prática clínica rotineira exigirá um refinamento diagnóstico pautado pela medicina de precisão e pela síntese multidisciplinar de evidências.

4.1.2 Biomarcador IMA

Outro biomarcador estudado é a IMA (Albumina Modificada pela Isquemia), uma forma alterada da albumina sérica que é formada em situações de estresse oxidativo, sendo um marcador de dano e isquemia (Karasin, S.; Çift, T. The Role of Ischemia-modified Albumin as a Biomarker in Preeclampsia. Rev Bras Ginecol Obstet 2020;42(3):133-139).

No estudo realizado por Treskes, Persoon e Zanten, denominado Diagnostic accuracy of novel serological biomarkers to detect acute mesenteric ischemia: a systematic review and meta-analysis, conclui-se que a IMA possui uma elevada capacidade de identificar pacientes com a doença, além de apresentar boa acurácia em descartar os casos negativos, uma vez que o valor preditivo negativo foi de 100% em ambas as publicações concluídas. Embora seu valor preditivo positivo tenha se mantido em torno de 86%, indicando a possibilidade de resultados falso-positivos, a consistência entre o estudo, reforça a robustez desses achados. Dessa forma, conclui-se que, a IMA surge como um biomarcador promissor na detecção precoce da isquemia mesentérica aguda, especialmente útil como exame de triagem, devendo, entretanto, ser interpretada em conjunto com o quadro clínico e os exames de imagem.

4.1.3 Biomarcador α-Glutationa S-Transferase (α-GST)

A α-Glutationa S-Transferase (α-GST) é uma enzima citosólica pertencente à família das glutationa S-transferases, encontrada em altas concentrações principalmente no fígado e no epitélio intestinal. Sua meia-vida curta e a liberação rápida na circulação após lesão celular tornam-na um marcador sensível de dano tecidual agudo. No contexto da isquemia mesentérica aguda, a destruição dos enterócitos leva à liberação de α-GST no plasma, razão pela qual essa enzima tem sido investigada como biomarcador diagnóstico precoce da doença (Block T, et al. (2009). Diagnostic value of plasma alpha-glutathione S-transferase for the detection of acute mesenteric ischemia. World Journal of Surgery, 33:2090–2095).

Sobre a α-GST, no estudo realizado por Treskes, Persoon e Zanten, denominado Diagnostic accuracy of novel serological biomarkers to detect acute mesenteric ischemia: a systematic review and meta-analysis, a análise agrupada demonstrou sensibilidade de 67,8% e especificidade de 84,2%. Observa-se, portanto, que o α-GST apresenta boa especificidade, o que sugere utilidade para confirmar a suspeita diagnóstica quando positivo, mas sua sensibilidade limitada compromete a capacidade de exclusão da doença em casos negativos. A curva SROC apresentou área sob a curva (AUC) de 0,8756, indicando desempenho global satisfatório do marcador. Dessa forma, o α-GST pode ser considerado um biomarcador complementar na avaliação da isquemia mesentérica aguda, mas sua aplicação clínica deve ser feita em associação a outros parâmetros laboratoriais e exames de imagem.

4.1.4 Biomarcador Procalcitonina (PCT)

A procalcitonina (PCT) é um pró-hormônio da calcitonina, produzido principalmente pelas células C da tireoide, mas também por leucócitos e células de vários órgãos em resposta a inflamação sistêmica, especialmente de origem bacteriana. Nos últimos anos, estudos mostraram que a PCT também se eleva em situações de dano tecidual grave, como a isquemia mesentérica aguda (IMA), mesmo na ausência de infecção primária (Montagnana et al., 2018; Karabulut et al., 2011).

Na IMA, a hipóxia intestinal e a lesão da mucosa favorecem a translocação bacteriana e a ativação da resposta inflamatória sistêmica, estimulando a produção de PCT. Dessa forma, a PCT pode atuar como marcador indireto do dano intestinal e da gravidade da doença (Montagnana et al., 2018).

Estudos experimentais reforçam o potencial da PCT como marcador precoce da IMA. Karabulut et al. (2011) demonstraram, em modelo animal de isquemia mesentérica aguda induzida em coelhos, que os níveis séricos de PCT se elevam significativamente já na primeira hora após o início da isquemia, aumentando progressivamente nas primeiras seis horas, mesmo na ausência de infecção inicial. Esses achados sugerem que a PCT reflete não apenas a presença de sepse, mas também a magnitude da lesão isquêmica intestinal.

Em ensaios clínicos, a PCT tem mostrado utilidade como marcador auxiliar na identificação precoce de IMA, podendo contribuir para a estratificação de risco e o acompanhamento da evolução da doença (Montagnana et al., 2018). Entretanto, sua sensibilidade e especificidade variam de acordo com a população estudada e a presença de comorbidades associadas, de modo que a interpretação isolada do valor de PCT pode ser insuficiente para o diagnóstico definitivo.

Dessa forma, a PCT é recomendada como biomarcador complementar: seu valor é maior quando integrado a outros marcadores de lesão intestinal, como I-FABP e α-GST, além de exames de imagem e avaliação clínica criteriosa. Essa abordagem multiparamétrica aumenta a acurácia diagnóstica e permite decisões terapêuticas mais seguras em pacientes com suspeita de IMA (Montagnana et al., 2018; Treskes et al., 2017).

4.1.5 Biomarcador Citrulina

A citrulina, reconhecida como um marcador da massa funcional do intestino delgado, é um aminoácido não proteinogênico sintetizado a partir da glutamina nas mitocôndrias dos enterócitos maduros. Ela é vista como um indicador funcional da massa total de enterócito, sendo também intermediária no ciclo da ureia, fazendo com que o nível plasmático seja influenciado, principalmente, pela síntese intestinal e a eliminação renal. Ademais, níveis elevados de citrulina estão relacionados a insuficiência renal aguda, devido à diminuição da depuração renal e à transformação da citrulina em arginina, enquanto níveis reduzidos são associados a síndrome do intestino curto,

No estudo de Nuzzo, A., Guedj, K., Curac, S. et al., denominado Accuracy of citrulline, I-FABP and d-lactate in the diagnosis of acute mesenteric ischemia, foram analisados níveis plasmáticos de citrulina através de um cromatógrafo líquido de ultra eficiência acoplado a um espectrômetro de massas, em que mostrou que os níveis do biomarcador são menores nos pacientes com IMA em comparação com os controles, o que, corrobora para o diagnóstico de isquemia mesentérica aguda, principalmente no caso de IMA arterial, quando comparada a IMA venosa (14,5 µmol/L (11,1–29,1) vs. 23,3 µmol/L (18,3–29,8)). Adicionalmente, foi observada uma especificidade elevada ao dosar o biomarcador, estando em torno de 100%, sendo importante para excluir a doença quando seus valores permanecem dentro da normalidade. Contudo, a sensibilidade nos estudos demonstrou-se um pouco menor, equivalente a, aproximadamente, 39%, o que limita de certa forma sua utilização na prática clínica. Além disso, em casos mais graves, com duração maior, nota-se uma queda mais pronunciada dos níveis da citrulina, sugerindo correlação entre a extensão e persistência da lesão intestinal.

À vista disso, clinicamente, a citrulina é considerada um indicador da massa funcional de enterócitos com meia-vida circulante de 3 a 4 horas, representando de forma confiável a integridade da mucosa intestinal. Baseada nos estudos, é um biomarcador que pode auxiliar na triagem dos pacientes com suspeita de IMA, a fim de evitar procedimentos invasivos quando os níveis estão dentro

da normalidade. Entretanto, para o diagnóstico precoce, há uma limitação para sua utilização isolada devido a sua sensibilidade reduzida, podendo ser considerada como um marcador complementar proveitoso se associada a outros indicadores mais sensíveis, auxiliando, dessa forma, na identificação da IMA em estágios iniciais.

4.1.6 Biomarcador Peptídeos semelhantes ao glucagon (GLP-1 e GLP-2)

Os peptídeos semelhantes ao glucagon (GLP-1 e GLP-2) são hormônios secretados pelas células L no íleo distal e no cólon. Eles exercem sua função ao se ligarem a receptores transmembranares acoplados à proteína G distintos, GLP-1R e GLP-2R. O GLP-1, quando ativado, é responsável por promover o metabolismo da glicose, inibindo o esvaziamento gástrico e suprimir a liberação do glucagon, enquanto o GLP-2 atua no intestino, promovendo a proliferação de células das criptas, a expansão de células estaminais e o crescimento intestinal. São considerados importantes no controle da glicemia e da síndrome metabólica.

Apesar de não ser um biomarcador de grande destaque nos estudos, pesquisas experimentais revelaram que os níveis de GLP-1 e GLP-2, previamente à necrose intestinal, já possuem um aumento significativo com a ruptura da barreira, podendo ser considerada um indicador precoce no diagnóstico de IMA. Diante disso, sabe-se que, em fases iniciais da isquemia mesentérica, tais marcadores podem auxiliar no processo de diagnóstico buscando-se intervenções precoces, especialmente em centro de terapia intensiva, já que o GLP-1 é um marcador sensível de disfunções na mucosa intestinal. Apesar do potencial transmissor demonstrados em modelos experimentais, o uso do GLP-1 E do GLP-2 como ferramenta diagnóstica na prática clínica ainda precisa de uma validação mais sólida através de estudos clínicos realizados em pacientes reais, permanecendo ainda como marcadores experimentais (EDITORA PASTEUR, 2023).

4.1.7 Biomarcador L e D-Lactato

O D-Lactato é o esteroisômero do lactato produzido apenas em quantidades mínimas pelos tecidos humanos, e, portanto, indetectável na corrente sanguínea em condições fisiológicas normais. Sua principal fonte é o intestino, onde determinadas bactérias da microbiota produzem o D-lactato como subproduto da fermentação de carboidratos. Em condições de homeostase intestinal, existe um equilíbrio entre a produção bacteriana e a integridade da barreira intestinal, limitando a translocação desse metabólito para a circulação sistêmica. (REMUND; YILMAZ; SOKOLLIK, 2023)

Alterações na composição da microbiota intestinal, caracterizadas por disbiose, levam ao aumento da produção luminal de D-Lactato e à sua detecção no sangue, podendo culminar em acidose metabólica D-láctica. Esse fenômeno é classicamente descrito na síndrome do intestino curto, mas

também pode ocorrer de forma subclínica em outras condições associadas à disfunção da barreira intestinal.

Na isquemia mesentérica aguda, a hipoperfusão intestinal provoca lesão epitelial, aumento da permeabilidade da mucosa e translocação bacteriana, criando um ambiente favorável ao aumento da produção e absorção sistêmica do D-lactato. Nesse contexto, o D-Lactato surge como um potencial biomarcador de lesão intestinal de origem isquêmica, podendo auxiliar no diagnóstico precoce da IMA, especialmente como exame complementar aos métodos clínicos, laboratoriais e de imagem tradicionais. (TRESKES; PERSOON; VAN ZANTEN, 2017)

Dessa forma, o D-Lactato tem sido investigado como possível biomarcador sérico para o diagnóstico de isquemia mesentérica aguda. Em uma análise conjunta de seis estudos, a prevalência de IMA foi de 17,3%, com sensibilidade de 71,7% e especificidade de 74,2% em pacientes com abdome agudo, indicando desempenho diagnóstico moderado. Em população de maior risco, como pacientes submetidos à correção de aneurisma de aorta abdominal roto ou sintomático, o D-Lactato apresentou melhor acurácia, com valores de sensibilidades e especificidade superiores a 80%, além de elevação significativa no pós operatório precoce. Em pacientes criticamente enfermos com suspeita de IMA, níveis mais elevados de D-Lactato estiveram associados à presença confirmada ou provável de IMA, quando comparados a pacientes sem isquemia intestinal.

4.1.8 Biomarcador Interleucina-6 (IL-6)

A interleucina-6 (IL-6) é uma citocina pleiotrópica envolvida na regulação da resposta imune inata e adaptativa, sendo produzida principalmente por monócitos, macrófagos, células endoteliais e fibroblastos em resposta a estímulos inflamatórios, infecciosos ou isquêmicos. Atua como mediadora central da inflamação sistêmica, estimulando a síntese hepática de proteínas de fase aguda, como a proteína C-reativa (PCR), além de participar da ativação leucocitária e da resposta orgânica ao estresse tecidual (Tanaka et al., 2014; Strimbu & Tavel, 2010).

No contexto da isquemia mesentérica aguda (IMA), a elevação da IL-6 ocorre secundariamente à hipóxia intestinal, à lesão da mucosa e à subsequente ativação da resposta inflamatória sistêmica. A perda da integridade da barreira intestinal favorece a translocação bacteriana e a liberação de endotoxinas, que estimulam a produção de IL-6, sobretudo em estágios mais avançados da doença. Dessa forma, sua elevação sérica reflete predominantemente a intensidade da inflamação e da necrose intestinal, mais do que o dano isquêmico inicial propriamente dito (Montagnana et al., 2018).

Estudos clínicos e revisões sistemáticas demonstram que níveis elevados de IL-6 estão associados à presença de necrose intestinal, sepse e pior prognóstico em pacientes com IMA. Entretanto, seu desempenho como ferramenta de diagnóstico precoce é limitado. A IL-6 apresenta baixa especificidade, uma vez que seus níveis encontram-se elevados em diversas condições

inflamatórias e infecciosas frequentemente incluídas no diagnóstico diferencial do abdome agudo, como pancreatite, perfuração intestinal e sepse de outras etiologias (Salgado-Pachón & González-Sánchez, 2021).

Além disso, quando comparada a biomarcadores de lesão direta do enterócito, como a proteína de ligação a ácidos graxos intestinal (I-FABP), a IL-6 tende a apresentar uma elevação mais tardia, reduzindo sua utilidade na identificação da isquemia mesentérica em fases iniciais, período no qual a revascularização precoce poderia modificar de forma significativa o prognóstico (Treskes et al., 2017).

Diante dessas limitações, a IL-6 não deve ser utilizada como biomarcador isolado para o diagnóstico precoce da isquemia mesentérica aguda. Seu principal papel clínico parece estar relacionado à avaliação da resposta inflamatória sistêmica e à estratificação prognóstica, podendo auxiliar na identificação de pacientes com maior risco de evolução desfavorável quando interpretada em conjunto com outros marcadores laboratoriais, achados clínicos e exames de imagem (Montagnana et al., 2018; Salgado-Pachón & González-Sánchez, 2021).

4.1.9 Biomarcador D-dímero

O D-dímero constitui um fragmento proteico de degradação da fibrina (FDP) resultante da clivagem da fibrina reticulada pela plasmina. Sua presença na circulação reflete a ativação simultânea dos sistemas de coagulação e fibrinólise. No cenário da Isquemia Mesentérica Aguda (IMA), a elevação do D-dímero é precipitada tanto pela presença do trombo oclusivo primário (nas etiologias embólicas ou trombóticas da Artéria ou Veia Mesentérica) quanto pela coagulopatia de consumo que se instala secundariamente à necrose transmural e à resposta inflamatória sistêmica (SIRS). (CUI et al., 2019)

Evidências de meta-análises recentes, como as conduzidas por Cui et al. (2019) e Sun et al. (2015), consolidam o D-dímero como o biomarcador de maior sensibilidade disponível atualmente para a IMA, com valores agregados oscilando entre 94% e 96%. Esta alta sensibilidade confere ao teste uma Razão de Verossimilhança Negativa (Likelihood Ratio Negative - LR-) extremamente baixa, frequentemente inferior a 0,1. Estatisticamente, isso implica que um resultado de D-dímero dentro da normalidade reduz a probabilidade pós-teste de isquemia mesentérica para níveis insignificantes, permitindo sua exclusão segura sem a necessidade imediata de irradiação por Angiotomografia em pacientes de baixo risco. (SUN et al., 2015)

Entretanto, a robustez diagnóstica do D-dímero é severamente atenuada por sua baixa especificidade, que raramente excede 40-50%. A Razão de Verossimilhança Positiva (LR+) tende a ser próxima de 1,5, o que oferece pouco valor confirmatório. Esse fenômeno ocorre porque o D-dímero é um reagente de fase aguda inespecífico; seus níveis sofrem elevações espúrias em condições

frequentemente concomitantes na população geriátrica, como sepse, pós-operatório recente, malignidades, fibrilação atrial e dissecção aórtica.

Ademais, é imperativo notar a heterogeneidade de desempenho do biomarcador conforme a etiologia da isquemia. Estudos indicam que o D-dímero apresenta melhor acurácia nas formas oclusivas agudas (especialmente na Trombose Venosa Mesentérica, onde a carga trombótica é maciça) em comparação com a Isquemia Mesentérica Não-Oclusiva (NOMI), onde a fisiopatologia é hemodinâmica e não primariamente trombótica. Nestes casos de NOMI, a elevação do D-dímero pode ser tardia, dependente do início da necrose da mucosa, o que exige cautela na interpretação de valores normais em pacientes com choque circulatório grave. (ACOSTA; NILSSON; BJÖRCK, 2004)

Portanto, o consenso atual posiciona o D-dímero não como um marcador diagnóstico definitivo, mas como uma ferramenta de estratificação de risco inicial. Sua aplicação ideal reside em um protocolo de exclusão: pacientes com dor abdominal e D-dímero normal podem ser investigados para outras etiologias, enquanto aqueles com níveis elevados — ajustados preferencialmente por idade (idade x 10 µg/L para pacientes >50 anos) para melhorar a especificidade — devem ser submetidos obrigatoriamente à Angiotomografia Computadorizada Multislice, o padrão-ouro anatômico. (TALTAVULL; GONÇALVES, 2021)

4.1.10 Biomarcador Proteína C Reativa (PCR)

A Proteína C-Reativa (PCR) é um pentâmero proteico de fase aguda, sintetizado quase exclusivamente pelos hepatócitos em resposta à estimulação por citocinas pró-inflamatórias, notadamente a Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-1β (IL-1β) e Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF-α). No espectro fisiopatológico da Isquemia Mesentérica Aguda (IMA), a elevação da PCR não é um evento direto da hipóxia celular, mas sim uma consequência secundária da resposta sistêmica (SIRS) desencadeada pela necrose transmural, liberação de endotoxinas e translocação bacteriana massiva através da barreira mucosa comprometida. (SALGADO-PACHÓN; GONZÁLEZ-SÁNCHEZ, 2021)

A principal limitação da PCR como biomarcador de emergência reside na sua cinética de latência. Ao contrário de marcadores de dano celular direto como a I-FABP, que são liberados instantaneamente após a lise do enterócito, a PCR requer transcrição gênica hepática e síntese proteica *de novo*. Consequentemente, seus níveis séricos só começam a ascender significativamente após 6 a 12 horas do início do insulto isquêmico, atingindo o pico plasmático (nadir) entre 24 e 48 horas. Dado que a viabilidade intestinal diminui drasticamente após 6 horas de isquemia ("janela de ouro"), a PCR falha em fornecer um sinal de alerta no período crítico onde a revascularização seria mais eficaz.

Dados de estudos observacionais reforçam essa lacuna temporal. Pesquisas indicam que a sensibilidade da PCR nas primeiras 6 a 12 horas de sintomas é subótima (frequentemente inferior a 50-60%), o que gera um risco inaceitável de resultados falso-negativos em pacientes que buscam

atendimento precoce. A sensibilidade eleva-se para patamares superiores a 90% apenas em fases tardias, quando o infarto intestinal já está estabelecido e o dano é irreversível. Ademais, sua especificidade diagnóstica é pobre, uma vez que níveis elevados são onipresentes em diagnósticos diferenciais agudos, como pancreatite necrotizante, diverticulite perfurada e colecistite aguda. (DESTEK; GUL, 2019)

Não obstante, a PCR detém um valor clínico significativo como marcador de gravidade e prognóstico. Existe uma correlação positiva documentada entre os níveis absolutos de PCR e a extensão linear da necrose intestinal encontrada na laparotomia. Pacientes com elevações extremas de PCR à admissão tendem a apresentar isquemia transmural mais extensa e taxas de mortalidade perioperatória significativamente maiores. Além disso, no pós-operatório de ressecção intestinal, a falha no declínio dos níveis de PCR após 72 horas pode servir como um indicador precoce de isquemia residual ou deiscência de anastomose, orientando a decisão por uma cirurgia de "Second Look".

Em síntese, a PCR não deve ser utilizada como ferramenta isolada para o diagnóstico primário de IMA devido à sua janela cega inicial. Seu papel é mais bem definido como componente de escores multiparamétricos de gravidade e como monitor de resposta inflamatória sistêmica em pacientes com diagnóstico já confirmado ou suspeito de evolução para sepse abdominal. (MATESTICI; KRDZALIC, 2013)

4.1.11 Tabela Biomarcadores

Tabela 1 Tabela comparativa dos Biomarcadores

Biomarcador	Estudo/Referência Principal citada	Sensibilidade	Especificidade	Principais Achados e Limitações no Texto
I-FABP	Uzun et al. (2014)	71,40%	94,60%	**Ponto de corte: 144,9 pg/mL. Elevado VPN (98,4%). Marcador precoce de dano mucoso. Útil para exclusão. Aumenta também em massas intra-abdominais.**

IMA (Albumina Modif.)	Treskes, Persoon e Zanten	Alta (não numérico explícito, foco no VPN)	Alta	**VPN de 100% (Excelente para descartar a doença). VPP em torno de 86%. Sugerido como exame de triagem.**
α-GST	Treskes, Persoon e Zanten	67,80%	84,20%	**AUC: 0,8756. Boa especificidade para confirmar, mas sensibilidade limitada para exclusão.**
Citrulina	Nuzzo et al.	~ 39%	~ 100%	Níveis reduzidos na IMA (14,5 vs 23,3 µmol/L). Baixíssima sensibilidade (limita uso isolado), mas excelente especificidade. Indicador de massa funcional.
D-Lactato	Treskes et al.	71,70%	74,20%	Desempenho moderado em abdome agudo geral. Melhora (>80%) em pacientes pós-cirurgia de aorta. Indica translocação bacteriana.
D-Dímero	Cui et al. / Sun et al.	94% - 96%	40% - 50%	**Alta sensibilidade (Teste de Exclusão). Baixa especificidade (inconclusivo se positivo).**

PCR	Montagnana / Literatura geral	Baixa (<50%) nas primeiras 12h	Baixa	Cinética lenta (pico 24-48h). Marcador prognóstico e de extensão de necrose, não de diagnóstico precoce.

Fonte: Elaboração dos autores. PCR = Proteína C Reativa

4.1.12 Síntese dos achados

De maneira geral, a análise dos estudos disponíveis evidencia que diversos biomarcadores têm sido investigados com o objetivo de auxiliar no diagnóstico da isquemia mesentérica aguda, especialmente diante da necessidade de identificação precoce dessa condição potencialmente fatal. Entretanto, observa-se que nenhum biomarcador isoladamente apresenta desempenho diagnóstico suficiente para substituir os métodos de imagem, particularmente a angiotomografia computadorizada, considerada atualmente o padrão-ouro para confirmação diagnóstica. Nesse contexto, diferentes grupos de biomarcadores apresentam comportamentos distintos de acordo com o mecanismo fisiopatológico envolvido. Marcadores diretamente relacionados ao dano enterocitário, como a proteína de ligação a ácidos graxos intestinal (I-FABP) e a α-glutationa S-transferase (α-GST), refletem a lesão estrutural do epitélio intestinal e, por isso, tendem a apresentar maior especificidade diagnóstica, sendo potencialmente úteis na confirmação da doença quando seus níveis se encontram elevados. Por outro lado, biomarcadores mais inespecíficos, como o D-dímero e a albumina modificada por isquemia (IMA), demonstram elevada sensibilidade e alto valor preditivo negativo, o que os torna particularmente úteis como ferramentas de triagem ou exclusão diagnóstica em pacientes com suspeita clínica inicial de isquemia mesentérica. Outros marcadores, como a citrulina e o D-lactato, apresentam desempenho diagnóstico intermediário ou variável, podendo contribuir para a identificação de lesão intestinal em contextos clínicos específicos, embora sua aplicação isolada seja limitada. Além disso, mediadores inflamatórios sistêmicos, como a interleucina-6, a procalcitonina e a proteína C-reativa, refletem predominantemente a resposta inflamatória secundária ao dano intestinal e à translocação bacteriana, estando mais associados à gravidade da doença e ao prognóstico do que ao diagnóstico precoce propriamente dito. De modo consistente entre os estudos analisados, observa-se que a combinação sequencial de biomarcadores com alta sensibilidade e alta especificidade apresenta desempenho diagnóstico superior ao uso isolado de qualquer marcador, sugerindo que uma estratégia diagnóstica multimodal, integrada à avaliação clínica e aos métodos de imagem, constitui atualmente a abordagem mais promissora para a detecção precoce da isquemia mesentérica aguda..

5 DISCUSSÃO

A isquemia mesentérica aguda continua sendo uma das emergências abdominais críticas, cuja alta taxa de mortalidade, variando entre 50% e 80%, é diretamente atribuída à dificuldade de estabelecimento de um diagnóstico precoce. Os achados desta revisão sistemática salientam que tal atraso na detecção da doença está intimamente relacionado à apresentação clínica inespecífica e a limitada utilidade dos marcadores laboratoriais tradicionais nas fases iniciais da enfermidade. Nesse contexto, o estudo dos biomarcadores séricos capazes de detectar a lesão intestinal de forma precoce assume papel central na busca por melhores desfechos e prognóstico desses pacientes.

A análise dos resultados demonstra que nenhum biomarcador isolado apresenta desempenho diagnóstico suficiente para substituir os métodos de imagem, especialmente a angiotomografia computadorizada. Entretanto, observou-se que diferentes biomarcadores apresentam perfis complementares de sensibilidade e especificidade, o que sustenta a hipótese de que o emprego conjunto desses marcadores pode melhorar a precisão diagnóstica na suspeita de isquemia mesentérica aguda. Entre os biomarcadores analisados, o D-dímero, biomarcador de resposta sistêmica, destacou-se por sua elevada sensibilidade, frequentemente superior a 90%, corroborando com os achados de meta-análises prévias que o indicam como recurso útil para a exclusão diagnóstica. A especificidade reduzida observada (40-50%), contudo, limita o seu uso como método confirmatório, visto que condições inflamatórias, infecciosas e trombóticas comuns na população idosa podem cursar com elevação inespecífica desse marcador. Desse modo, o D-dímero tende a ter maior utilidade clínica quando empregado como teste inicial de triagem, permitindo direcionar de forma mais racional a indicação de exames de imagem.

Em contraposição, biomarcadores associados a lesão direta do enterócito, como a proteína de ligação a ácidos graxos intestinal (I-FABP) e α-glutationa S-transferase (α-GST), demonstraram especificidade diagnóstica superior, traduzindo de modo mais fiel o dano à mucosa intestinal. Conforme reportado por Uzun et al. (2014), a I-FABP, ao refletir a lise da mucosa intestinal, apresentou especificidade de 94,6% e um Valor Preditivo Negativo (VPN) de 98,4%. Esses indicadores tendem a se elevar de forma precoce após a agressão isquêmica, o que os torna particularmente atrativos para a confirmação diagnóstica para pacientes com forte suspeita clínica. Entretanto, a sensibilidade moderada observada nos estudos analisados, em torno 71,4%, indica que valores normais não excluem completamente a doença, sobretudo em casos de isquemia segmentar ou de baixo fluxo, em que a liberação proteica pode não atingir o limiar de detecção sistêmica precocemente. Resultados similares foram observados para a α-GST em análises agrupadas, reforçando o perfil desses biomarcadores como ferramentas de confirmação, porém com limitações para triagem isolada.

A albumina modificada pela isquemia (IMA) apresentou desempenho consistente como biomarcador de triagem, com alto valor preditivo negativo nos estudos incluídos. Essa característica

sugere potencial utilidade clínica para identificar pacientes com menor probabilidade de isquemia mesentérica aguda, especialmente em contextos nos quais a realização imediata de exames de imagem é limitada. Ainda assim, a possibilidade de resultados falso-positivos reforça a necessidade de interpretação conjunta com o quadro clínico e outros exames complementares.

No que se refere aos biomarcadores relacionados à integridade funcional da mucosa intestinal, a citrulina demonstrou alta especificidade quando reduzida, em torno de 100%, indicando perda significativa de massa eritrocitária. Contudo, sua baixa sensibilidade limita a aplicabilidade no diagnóstico precoce, sugerindo maior utilidade como marcador de extensão da lesão ou de gravidade da doença. De maneira semelhante, o D-lactato apresentou desempenho diagnóstico variável ao sinalizar translocação bacteriana e permeabilidade aumentada, com melhores resultados em populações de maior risco, como pacientes submetidos à cirurgia aórtica vasculares, sugerindo maior utilidade em contextos de risco controlado, restringindo sua generalização para o abdome agudo indiferenciado.

Os biomarcadores inflamatórios sistêmicos de fase aguda, como a proteína C-reativa (PCR), a interleucina-6 (IL-6) e a procalcitonina (PCT), mostraram-se pouco eficazes para o diagnóstico precoce de isquemia mesentérica aguda, uma vez que sua elevação ocorre predominantemente em fases mais avançadas (pico entre 24 e 48 horas), associadas à necrose intestinal e à resposta inflamatória sistêmica. Apesar disso, esses marcadores apresentam relevância prognóstica, estando associados à gravidade do quadro e ao risco de complicações, principalmente com a extensão da necrose transmural, podendo auxiliar no monitoramento clínico e na tomada de decisões terapêuticas.

A variabilidade metodológica entre os estudos incluídos configura uma limitação importante desta revisão. Discrepâncias quanto aos pontos de corte adotados, às técnicas laboratoriais, ao momento da coleta das amostras e a ausência de estratificação entre isquemia oclusiva e não oclusiva dificultam a comparação direta dos resultados e a sua aplicação na prática clínica. Ademais, a maioria dos estudos trabalha com amostras relativamente pequenas, o que evidencia a necessidade de estudos prospectivos e multicêntricos.

Diante do exposto, os achados desta revisão sustentam que a abordagem diagnóstica mais promissora para isquemia mesentérica aguda não reside na busca por um biomarcador único, mas sim na integração de múltiplos marcadores com perfis complementares, associada à avaliação clínica e aos métodos de imagem.A interpretação global dos dados é limitada pela heterogeneidade metodológica dos estudos primários, caracterizada pela variabilidade nos pontos de corte (cut-offs) e pela frequente ausência de estratificação entre as etiologias oclusivas e não oclusivas (NOMI). O uso sequencial de um biomarcador de alta sensibilidade, como D-dímero ou IMA, seguido por marcadores mais específicos, como I-FABP, pode construir uma abordagem viável para reduzir atrasos diagnósticos e otimizar a indicação de exames mais invasivos.

6 CONCLUSÃO

A isquemia mesentérica aguda configura uma condição de elevada gravidade e alta taxa de mortalidade, sobretudo quando o diagnóstico ocorre tardiamente. Nesse contexto, os marcadores laboratoriais têm sido amplamente estudados como instrumentos auxiliares que podem favorecer a detecção precoce da doença e, consequentemente, reduzir complicações e aprimorar o prognóstico dos pacientes. Ademais, são capazes de auxiliar na gravidade da lesão e na estratificação de risco clínico, determinando a extensão da necrose intestinal e antecipando a necessidade de intervenção cirúrgica. Entretanto, há limitações a serem consideradas ao utilizá-los na prática clínica, especialmente devido às características específicas de cada marcador, relacionadas ao seu tempo de liberação e associação com outras alterações orgânicas funcionais.

A partir da seguinte revisão, foi possível concluir-se que a estratégia diagnóstica mais promissora para isquemia mesentérica aguda não é a busca isolada por um único marcador, mas sim a combinação de diversos marcadores que funcionam de forma complementar, integrada à avaliação clínica e aos exames de imagem a fim de aumentar a precisão diagnóstica do quadro. À vista disso, é essencial se promover investigações adicionais focadas na avaliação simultânea desses marcadores através de novos estudos, com objetivo de elaborar instrumentos mais eficientes para o diagnóstico precoce da enfermidade. Dessa forma, seria viável diminuir as complicações tardias da isquemia mesentérica aguda, colaborando para o aumento da sobrevida e redução das taxas de mortalidade, na tentativa de garantir um prognóstico melhor para estes pacientes.

7 SEÇÕES COMPLEMENTARES

7.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A presente revisão sistemática apresenta limitações que devem ser consideradas na interpretação dos seus resultados. Em primeiro lugar, a heterogeneidade metodológica dos estudos primários incluídos constitui um fator limitante relevante. Os estudos analisados utilizaram diferentes pontos de corte para os biomarcadores avaliados, métodos laboratoriais distintos para a dosagem dos marcadores séricos e momentos variáveis de coleta das amostras em relação ao início dos sintomas, o que dificulta a comparação direta dos valores de sensibilidade e especificidade entre as publicações e limita a generalização dos achados (TRESKES; PERSOON; VAN ZANTEN, 2017; REINTAM BLASER *et al.*, 2023).

Além disso, a maioria dos estudos incluídos apresentou amostras relativamente pequenas e desenhos observacionais retrospectivos, o que implica maior suscetibilidade a vieses de seleção e de aferição. A escassez de ensaios clínicos randomizados e de estudos prospectivos com validação externa compromete a robustez das estimativas de acurácia diagnóstica dos biomarcadores avaliados.

Outra limitação importante diz respeito à ausência de estratificação sistemática entre as diferentes etiologias da IMA — oclusiva arterial, trombose venosa mesentérica e isquemia mesentérica não oclusiva (NOMI) — na maioria dos estudos. Uma vez que os mecanismos fisiopatológicos e a cinética de liberação dos biomarcadores podem diferir substancialmente entre essas formas, a análise conjunta dos dados pode diluir ou superestimar o desempenho diagnóstico de determinados marcadores em subgrupos específicos (TALTAVULL; GONCALVES, 2021).

Adicionalmente, nem todos os estudos incluídos utilizaram o mesmo padrão de referência para a confirmação do diagnóstico de IMA. Enquanto alguns utilizaram a angiotomografia computadorizada, outros basearam-se em achados intraoperatórios ou em critérios clínico-laboratoriais, o que pode introduzir viés de verificação e comprometer a comparabilidade dos resultados.

Por fim, a impossibilidade de realização de uma meta-análise própria, decorrente da elevada heterogeneidade dos dados, limitou a capacidade de sintetizar os resultados de forma quantitativa, sendo as estimativas apresentadas baseadas em meta-análises previamente publicadas.

REFERÊNCIAS

ACOSTA, Stefan; NILSSON, Torbjörn K.; BJÖRCK, Martin. Preliminary study of D-dimer as a screening test for suspected acute superior mesenteric artery occlusion.**British Journal of Surgery**, Oxford, v. 91, n. 8, p. 991–994, 2004.

ALVES, Helena Sofia Marques. I-FABP marcador molecular de isquemia intestinal precoce = I-FABP molecular marker of early intestinal ischemia. 2019. Monografia (Mestrado Integrado em Medicina – Área de Cirurgia Geral) – Universidade do Porto, Porto, 2019. Disponível em: https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/128752/2/414318.pdf. Acesso em: 26 maio 2026.

BALA, Miklosh et al. Acute mesenteric ischemia: updated guidelines of the World Society of Emergency Surgery.**World Journal of Emergency Surgery**, London, v. 17, n. 1, p. 54, 2022.

BLOCK, Thomas et al. Diagnostic value of plasma alpha-glutathione S-transferase for the detection of acute mesenteric ischemia.**World Journal of Surgery**, New York, v. 33, n. 10, p. 2090–2095, 2009.

CUI, Huihui et al. Diagnostic accuracy of D-dimer for acute intestinal ischemia: a meta-analysis.**Medicine**, Baltimore, v. 98, n. 46, p. e17929, 2019.

DEFINED, Author; DEFINED, Author. Acute mesenteric ischemia: diagnosis and management.**Cleveland Clinic Journal of Medicine**, Cleveland, v. 91, n. 9, p. 545–556, 2024.

DESTEK, Serkan; GUL, Vahit Onur. Predicting intestinal necrosis in acute mesenteric ischemia: the role of inflammatory markers.**Gastroenterology Research and Practice**, London, v. 2019, p. 1–7, 2019.

EDITORA PASTEUR.**Pesquisa multidisciplinar em saúde**. Edição V. [S. l.]: Editora Pasteur, 2023. Capítulo 6: Incidência de dengue no estado de Mato Grosso no período de 2000 a 2020. Disponível em: https://sistema.editorapasteur.com.br/uploads/pdf/publications_chapter/2040479353.pdf. Acesso em: 26 maio 2026.

GNANAPANDITHAN, Kannan; FEUERSTADT, Paul. Mesenteric ischemia.**Current Gastroenterology Reports**, Philadelphia, v. 22, n. 4, p. 17, 2020.

IQBAL, Nauman et al. Novel biomarkers for heart failure.**Expert Review of Cardiovascular Therapy**, London, v. 11, n. 9, p. 1155–1169, 2013.

JAMESON, J. Larry et al. (Ed.).**Harrison: princípios de medicina interna**. 21. ed. Nova Iorque: McGraw Hill, 2022.

KARABULUT, Koray et al. Procalcitonin as an early indicator of mesenteric ischemia in rabbits.**Surgical Research and Practice**, Cairo, v. 2011, p. 1–5, 2011.

KARASIN, Serhat; ÇIFT, Tayfun. The role of ischemia-modified albumin as a biomarker in preeclampsia.**Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 42, n. 3, p. 133–139, 2020.

KÄRKKÄINEN, Jussi M. Acute mesenteric ischemia: a challenge for the acute care surgeon.**Scandinavian Journal of Surgery**, Helsinki, v. 110, n. 2, p. 150–158, 2021.

KOPITNIK, Nancy L.; KASHYAP, Sarang; DOMINIQUE, Elvita. Acute abdomen. In:**STATPEARLS**[Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Disponível em: NCBI Bookshelf. Acesso em: 26 maio 2026.

LOPES, Antonio Carlos; REIBSCHEID, Samuel; SZEJNFELD, Jacob.**Abdome agudo: clínica e imagem**. São Paulo: Atheneu, 2004. 244 p. ISBN 9788573796872.

MARTÍN-VENTURA, José Luis et al. Biomarkers in cardiovascular medicine.**Revista Española de Cardiología**, Madrid, v. 62, n. 6, p. 677–688, 2009.

MATESTICI, M.; KRDZALIC, G. Diagnostic value of C-reactive protein and leukocytes in acute mesenteric ischemia.**Medical Archives**, 2013. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/. Acesso em: 26 maio 2026.

MEMET, Obulkasim; ZHANG, Lin; SHEN, Jie. Serological biomarkers for acute mesenteric ischemia.**Annals of Translational Medicine**, v. 7, n. 16, p. 394, 2019. DOI: 10.21037/atm.2019.07.51. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6736808/. Acesso em: 26 maio 2026.

MONTAGNANA, Martina et al. The role of biomarkers in the diagnosis of acute mesenteric ischemia.**Annals of Translational Medicine**, Hong Kong, v. 6, n. 24, p. 477, 2018.

NAKASHIMA, Tomoyuki et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced computed tomography for acute mesenteric ischemia.**Japanese Journal of Radiology**, Tokyo, v. 33, n. 11, p. 693–699, 2015.

NUZZO, Alexandre et al. Accuracy of citrulline, I-FABP and D-lactate in the diagnosis of acute mesenteric ischemia.**Scientific Reports**, London, v. 9, n. 1, p. 5125, 2019.

OLIVEIRA, Carlos Eduardo et al. Biomarcadores na isquemia mesentérica aguda: uma revisão integrativa.**Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 6, n. 2, p. 8456–8472, 2023.

PAGE, Matthew J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews.**BMJ**, London, v. 372, n. 71, p. 1–9, 2021.

REINTAM BLASER, Annika et al. Gastrointestinal dysfunction in the critically ill: a systematic scoping review and research agenda proposed by the Section of Metabolism, Endocrinology and Nutrition of the European Society of Intensive Care Medicine.**Critical Care**, London, v. 27, n. 1, p. 245, 2023.

REMUND, Barbie; YILMAZ, Bahtiyar; SOKOLLIK, Christiane. D-Lactate: implications for gastrointestinal diseases.**Children**, Basel, v. 10, n. 2, p. 277, 2023.

SALGADO-PACHÓN, Alejandro; GONZÁLEZ-SÁNCHEZ, Antonio Jesús. Biomarkers in acute mesenteric ischemia: a systematic review.**Revista Española de Enfermedades Digestivas**, Madrid, v. 113, n. 10, p. 718–726, 2021.

SANTOS, Marcos Vinícius et al. Isquemia mesentérica aguda: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos.**Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 4, n. 3, p. 12458–12475, 2021.

SILVA, Roberto Carlos; SOUZA, Maria Fernanda.**Abdome agudo: diagnóstico e tratamento**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2018.

STRIMBU, Kyle; TAVEL, Jorge A. What are biomarkers?**Current Opinion in HIV and AIDS**, Philadelphia, v. 5, n. 6, p. 463–466, 2010.

SUN, De-Liang et al. Accuracy of the D-dimer test for diagnosis of acute intestinal ischemia: a meta-analysis.**Renal Failure**, London, v. 37, n. 9, p. 1406–1412, 2015.

TALTAVULL, Teresa Casamitjana; GONCALVES, Frederico B. Biomarkers in acute mesenteric ischemia: a review.**Annals of Vascular Surgery**, Amsterdam, v. 73, p. 471–481, 2021.

TANAKA, Toshio; NARAZAKI, Masashi; KISHIMOTO, Tadamitsu. IL-6 in inflammation, immunity, and disease.**Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, New York, v. 6, n. 10, p. a016295, 2014.

TRESKES, Nikki; PERSOON, Anouk R.; VAN ZANTEN, Arian R. H. Diagnostic accuracy of novel serological biomarkers to detect acute mesenteric ischemia: a systematic review and meta-analysis.**Internal and Emergency Medicine**, Milan, v. 12, n. 6, p. 821–836, 2017.

UZUN, Ozgur et al. The role of intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) in the diagnosis of acute mesenteric ischemia.**Turkish Journal of Surgery**, Ankara, v. 30, n. 2, p. 72–77, 2014.

WU, Teresa; NANJUNDAPPA, Aravinda. Mesenteric ischemia: recognizing an uncommon disorder and distinguishing among its causes.**Cleveland Clinic Journal of Medicine**, Cleveland, v. 91, n. 9, p. 545–550, 2024. Disponível em: https://www.ccjm.org/content/91/9/545.long. Acesso em: 26 maio 2026.