



Doença de Buerger

Buerger's disease

Enfermedad de Buerger

Thiago José Islanderson dos Santos Castro¹, Jamara Andrade de Oliveira¹, Brenna Martins Barboza Santana¹, Paola Bedin¹, Jéssica Raianne Silva Cruz¹, Ana Júlia Dal Ponte Fávero¹, Joan de Matos Delmondes¹, Mikaela Raiane Nunes Melo¹, Thiago Melo do Espírito Santo¹, Juliana Leles Costa¹.

RESUMO

Objetivo: Identificar, na literatura, informações sobre fisiopatologia, manifestações clínicas e intervenções na Doença de Buerger (DE). **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa, realizada por meio dos operadores booleanos "(buerger) AND (vascular) AND (physiopathology OR symptoms OR treatment)" e utilizando as plataformas PubMed, Scielo e Lilacs. Os critérios de inclusão foram: artigos completos e disponíveis gratuitamente; artigos em inglês e português; publicados entre 2020-2023. Adotou-se, como critério de exclusão, artigos que não trouxeram conhecimento para o objetivo proposto. Foram utilizados 30 artigos para este estudo. **Resultados:** A DE, também conhecida como Tromboangeíte Obliterante (TO), exibe um forte componente imunológico (reações endoteliais e radicais livres). As manifestações clínicas incluem dor, palidez, ulcerações, claudicação intermitente e progressão para amputação. A intervenção baseia-se na cessação do cigarro, porém medicamentos podem ser usados, como antiplaquetários e bloqueadores dos canais de cálcio. Intervenções endovasculares percutâneas apresentam boas chances de melhora, entretanto, a revascularização cirúrgica pode não ser viável, a depender do grau de acometimento vascular. **Considerações finais:** A TO é uma vasculite primária de etiologia desconhecida, cuja sintomatologia é secundária ao dano causado pelo estado inflamatório na parede vascular. O tratamento é complexo, amplo, e deve ser individualizado.

Palavras-chave: Tromboangiite obliterante, Patologia, Sinais e sintomas, Tratamento farmacológico, Procedimentos cirúrgicos vasculares.

ABSTRACT

Objective: To identify, in the literature, information about pathophysiology, clinical manifestations and interventions in Buerger's Disease (BD). **Methods:** This is an integrative review, carried out using the Boolean operators "(buerger) AND (vascular) AND (physiopathology OR symptoms OR treatment)" and using the PubMed, Scielo and Lilacs platforms. The inclusion criteria were: complete and freely available articles; articles in English and Portuguese; published between 2020-2023. As an exclusion criterion, articles that did not bring knowledge to the proposed objective were adopted. 30 articles were used for this study. **Results:** BD, also known as Thromboangiitis Obliterans (TO), exhibits a strong immunological component (endothelial reactions and free radicals). Clinical manifestations include pain, pallor, ulcerations, intermittent claudication and progression to amputation. The intervention is based on smoking cessation, but medications can be used,

¹ Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU), Barreiras - BA.

such as antiplatelet drugs and calcium channel blockers. Percutaneous endovascular interventions present a good chance of improvement, however, surgical revascularization may not be viable, depending on the degree of vascular involvement. **Final considerations:** TO is a primary vasculitis of unknown etiology, whose symptoms are secondary to damage caused by the inflammatory state in the vascular wall. Treatment is complex, broad, and must be individualized.

Keywords: Thromboangiitis obliterans, Pathology, Signs and symptoms, Drug therapy, Vascular surgical procedures.

RESUMEN

Objetivo: Identificar, en la literatura, información sobre fisiopatología, manifestaciones clínicas e intervenciones en la Enfermedad de Buerger (EB). **Métodos:** Se trata de una revisión integradora, realizada utilizando los operadores booleanos "(buerger) AND (vascular) AND (physiopathology OR symptoms OR treatment)" y utilizando las plataformas PubMed, Scielo y Lilacs. Los criterios de inclusión fueron: artículos completos y de libre disponibilidad; artículos en inglés y portugués; publicado entre 2020-2023. Como criterio de exclusión se adoptaron artículos que no aportaran conocimiento al objetivo propuesto. Para este estudio se utilizaron 30 artículos. **Resultados:** La EB, también conocida como Tromboangeitis Obliterante (TO), exhibe un fuerte componente inmunológico (reacciones endoteliales y radicales libres). Las manifestaciones clínicas incluyen dolor, palidez, ulceraciones, claudicación intermitente y progresión a amputación. La intervención se basa en dejar de fumar, pero se pueden utilizar medicamentos, como antiagregantes plaquetarios y bloqueadores de los canales de calcio. Las intervenciones endovasculares percutáneas presentan buenas posibilidades de mejoría; sin embargo, la revascularización quirúrgica puede no ser viable, dependiendo del grado de afectación vascular. **Consideraciones finales:** La TO es una vasculitis primaria de etiología desconocida, cuyos síntomas son secundarios al daño causado por el estado inflamatorio en la pared vascular. El tratamiento es complejo, amplio y debe ser individualizado.

Palabras clave: Tromboangitis obliterante, Patología, Signos y síntomas, Quimioterapia, Procedimientos quirúrgicos vasculares.

INTRODUÇÃO

A Doença de Buerger (DE), também conhecida por Tromboangeíte Obliterante (TO), é uma doença que apresenta componentes fisiopatológicos não ateroscleróticos, entretanto envolvendo inflamação - e progressiva obstrução do lúmen - de pequenos e médios vasos sanguíneos, principalmente em fumantes jovens, do sexo masculino (BLUM AG, et al., 2021). A etiologia precisa é desconhecida, porém sabe-se que o tabaco representa o protagonista no insulto vascular, associado à evolução do processo fisiopatológico. Ademais, para a realização do diagnóstico, além das manifestações clínicas, é necessário excluir outras causas de acometimento vascular e realizar confirmação histopatológica e arteriográfica das lesões vasculares (WATANABE Y, et al., 2020).

Observando-se as características clínicas, identifica-se flebite e/ou dor forte do membro acometido (principalmente mãos e pés), uma vez que os processos de danificação dos vasos sanguíneos podem gerar trombose, além de úlceras isquêmicas nas extremidades acometidas e risco de amputação (FAZELI B, et al., 2020).

Os sintomas sistêmicos acometem a minoria dos pacientes, exemplificados por dor abdominal, perda de peso, perfuração intestinal e infarto mesentérico (FAKOUR F e FAZELI B, 2019). Laboratorialmente, não raro, encontra-se uma anemia normocítica e normocrômica. Outros parâmetros, como PCR, VHS e plaquetas, tendem à normalidade. Ademais, pacientes com TO exibem um perfil de hipercoagulação, justificados pelo achado de hiperhomocisteinemia, aumento da formação de trombina e de fibrinogênio (FAZELI B, et al., 2021).

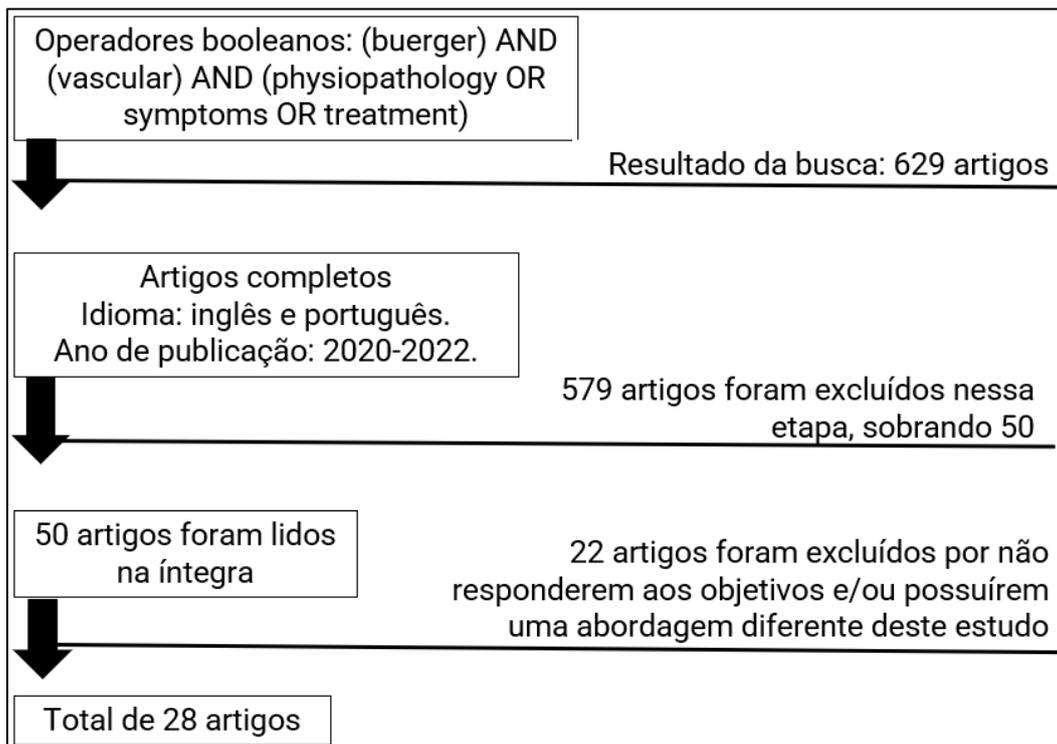
No que se refere à abordagem terapêutica, identifica-se que a cessação do tabagismo se apresenta como fator primordial para uma melhora do prognóstico. Sendo assim, para que esse objetivo seja alcançado, pode ser necessário a utilização de uma atuação multiprofissional no cuidado com o paciente (intervenção de psicólogos e agentes sociais, por exemplo). Farmacologicamente, o arsenal tende a ser individualizado, e inclui antiplaquetários, bloqueadores de canais de cálcio, Ácido Fólico e analgésicos, além de opções mais invasivas, como angioplastia endovascular e revascularização cirúrgica (MODAGHEGH M-HS e HAFEZI S, 2018).

Nesse contexto, uma vez que processos de acometimento vascular não estão totalmente elucidados, e refletindo o impacto negativo que a Doença de Buerger causa na qualidade de vida do paciente, o objetivo dessa revisão integrativa foi descrever as diversas hipóteses e conceitos fisiopatológicos que são observados num paciente com Doença de Buerger, bem como identificar as manifestações clínicas e intervenções mais eficazes.

MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura, elaborada com o objetivo de listar e elucidar as bases conhecidas da fisiopatologia da Doença de Buerger, bem como exemplificar o amplo espectro sintomatológico da doença e o arsenal de medidas farmacológicas ou cirúrgicas. Para isso, foram utilizados os seguintes operadores booleanos: (buerger) AND (vascular) and (physiopathology OR symptoms OR treatment), e as plataformas de busca utilizadas foram PubMed, Scielo e Lilacs. Numa primeira pesquisa, foram encontrados 629 artigos. Os seguintes critérios de inclusão foram utilizados: (1) artigos completos e disponíveis gratuitamente; (2) artigos em inglês e português; (3) publicados entre 2020-2023. Com isso, 579 artigos foram excluídos, restando 50 para serem lidos na íntegra. Como critério de exclusão, aplicou-se: artigos não relacionados com o tema ou que não contribuíam com o objeto desse estudo. Por fim, 22 artigos foram excluídos, e 28 foram utilizados para a construção dessa revisão integrativa. A **Figura 1** apresenta um fluxograma da metodologia.

Figura 1 – Fluxograma da pesquisa dos artigos para esta revisão integrativa.



Fonte: Castro TJIS, et al., 2025.

RESULTADOS

Dos 30 artigos selecionados para esta revisão integrativa, 5 são revisões bibliográficas. Os outros 25 estudos se encontram sintetizados no **Quadro 1**.

Quadro 1 – Artigos selecionados para a revisão integrativa.

N	Autor e Ano	Tipo de estudo e objetivo	Principais resultados
1	BLUM AG, et al., 2021	Estudo original. Objetivo: revisar a anatomia vascular, ilustrando os diferentes padrões de acometimento vascular.	Doença de Buerger é uma doença inflamatória, não aterosclerótica, que acomete tipicamente jovens fumantes (abaixo de 45 anos). Afeta artérias e veias de pequeno e médio tamanhos, em MMSS e MMII. O achado em exame de imagem mais comum é a presença de colaterais em saca-rolha ao redor das áreas de oclusão. A abstinência ao tabagismo é essencial. Vasodilatadores, como o iloprostol, podem ser considerados na fase aguda.
2	STARACE MVR, et al., 2022	Relato de caso. Objetivo: relatar dois pacientes que desenvolveram lesões em unhas secundárias à Buerger.	Raramente se apresenta em não-tabagistas. Acometimento de unhas é raro, entretanto paroníquia e leuconíquia crônicas podem resultar de um processo isquêmico de longa data.
3	SEREFLLI D e SAYDAM O, 2022	Estudo original. Objetivo: relatar a experiência clínica em pacientes com Buerger submetidos à revascularização endovascular.	Sob análise patológica, observam-se variadas alterações, de acordo com a fase da doença. Essas alterações incluem: ativação e proliferação endotelial, depósito de proteínas do complemento e imunoglobulinas, produção de citocinas e formação de micro abscessos. Todavia, tais achados não são patognomônicos de Buerger. A terapia endovascular demonstrou uma eficácia promissora, porém existem condições que podem estar associadas ao fracasso terapêutico, como o grau de envolvimento do vaso sanguíneo e sua susceptibilidade ao vasoespasm. Portanto, a introdução de terapia endovascular deve ser analisada individualmente.
4	SALIMI J, et al., 2022	Estudo transversal. Objetivo: apresentar as opções de intervenção cirúrgica para determinados pacientes diagnosticados com Buerger.	O procedimento de simpatectomia esteve associada a uma melhora clínica de 60%, incluindo os sintomas como dor em repouso e úlcera. Contudo, revisões sistemáticas exibem um perfil de eficácia maior do iloprostol, quando comparado com a simpatectomia lombar.
5	MISHRA SS, et al., 2021	Relato de caso. Objetivo: relatar um quadro clínico de um paciente que apresentou acometimento intestinal secundário à Buerger.	Envolvimento intestinal é raro (cerca de 2% dos casos). Quando presente, manifesta-se por graus variados de isquemia mesentérica e dor abdominal aguda, diarreia crônica e perda de peso. Na maior parte dos casos, o intestino delgado é afetado.
6	LI G, et al., 2020	Estudo retrospectivo. Objetivo: investigar o efeito do tratamento fitoterápico tópico em pacientes com Buerger.	Fitoterápicos, quando utilizados em adição à terapia convencional da doença de Buerger, pode apresentar benefícios no controle da dor em repouso, claudicação intermitente e redução da viscosidade sanguínea.
7	ZIAEEMEHR A, et al., 2022	Estudo original. Objetivo: avaliar causas de infertilidade secundária subjacente à doença de Buerger.	Infertilidade é relatada em alguns pacientes após o diagnóstico de doença de Buerger. Faltam dados para apontar a exata etiologia, entretanto, especulam-se, como explicações: disfunção erétil; envolvimento da artéria

N	Autor e Ano	Tipo de estudo e objetivo	Principais resultados
			testicular; surgimento de anticorpos anti-espermatozóides.
8	SHAPOURI-MOGHADAMA, et al., 2021	Estudo transversal. Objetivo: avaliar os níveis séricos de marcadores autoimunes em pacientes com diferentes características clínicas da doença de Buerger.	O acometimento neurológico inicia-se com parestesia e alteração de sensibilidade térmica, evoluindo para claudicação e dor isquêmica. Esses sintomas neurológicos podem estar presentes em qualquer estágio da doença. O quadro clínico da doença de Buerger tende a ser mais grave em pacientes mais jovens. Todos os pacientes com sintomas leves apresentaram o Fator Antinuclear (FAN) e o Fator Reumatoide (FR) positivos. Em pacientes com sintomas moderados (úlceras crônicas, claudicação intermitente, dor em repouso), 100% e 62% dos pacientes apresentaram, respectivamente, níveis anormais de FAN e FR. O FAN exibe um possível papel na patologia da doença de Buerger, à medida que estimula a produção de espécies reativas de oxigênio pelos neutrófilos, contribuindo para a lesão endotelial.
9	SHAPOURI-MOGHADAMA, et al., 2021	Estudo seccional. Objetivo: avaliar a presença de possíveis fenômenos autoimunes na DB e o potencial papel de anticorpos antinucleares no desenvolvimento dos sintomas.	Nesse estudo seccional, a maioria dos pacientes com doença de Buerger apresentaram titulação elevada de FAN e Fator Reumatóide IgM positivo. 40% apresentaram VHS > 15mm/h.
10	BERGÉRE G, et al., 2021	Estudo retrospectivo. Objetivo: avaliar a influência do cannabis nas características clínicas da DB.	Usuários de cannabis tendem a apresentar sintomas mais precocemente. Existe uma provável ação sinérgica deletéria, na parede arterial, entre cannabis e o tabaco.
11	AYGUN MS, et al., 2022	Estudo retrospectivo. Objetivo: demonstrar a viabilidade do acesso tibial retrógrado guiado por USG.	Frente às tentativas falhas de recanalização anterógrada convencional, o acesso percutâneo anterógrado guiado por USG pode ser usado como último recurso de intervenção em artérias crurais ocluídas. Todavia, a duração dessa oclusão crônica pode reduzir a eficácia dessa técnica. Em oclusões recentes, onde é possível distinguir a camada íntima e o lúmen obstruído da parede do vaso acometido, as chances de sucesso são maiores. Por outro lado, em pacientes com Buerger e que apresentam oclusões durante anos, o acesso ao lúmen do vaso se torna mais difícil.
12	SOLIMAN M, et al., 2020	Estudo piloto randomizado. Objetivo: investigar a eficácia da angioplastia com balão nos pacientes com DB.	Não existe tratamento definitivo para Buerger, com exceção da abstinência ao hábito de fumar. Revascularização cirúrgica utilizando by-pass distal é uma opção, principalmente se um fluxo distal estiver presente. A viabilidade do by-pass pode ser comprometida devido à natureza inflamatória e trombogênica da doença de Buerger. Angioplastia com balão endovascular pode ser uma opção para pacientes com Buerger, podendo representar um manejo mais eficaz – no que se refere à cicatrização de úlceras, dor e amputação – quando comparada com medidas conservadoras.

N	Autor e Ano	Tipo de estudo e objetivo	Principais resultados
13	WATANABE Y, et al., 2020	Estudo seccional retrospectivo. Objetivo: avaliar as características clínicas e epidemiológicas atuais da DB no Japão, bem como sua prevalência.	Em alguns casos, os pacientes com doença de Buerger podem não apresentar os critérios diagnósticos tradicionais utilizados, talvez explicado pelo curto intervalo entre início do quadro clínico e diagnóstico. Os autores propõem, então, uma atualização dos critérios diagnósticos.
14	AWARA MA, et al., 2023	Relato de caso e revisão de literatura. Objetivo: apresentar um caso de psicose secundária à DB.	Manifestações cerebrais (por exemplo, psicose) secundárias à doença de Buerger podem ocorrer anos após o início do quadro clínico.
15	MONTELIONE N, et al., 2022	Estudo prospectivo unicêntrico. Objetivo: reportar os resultados iniciais e a médio prazo da arterialização da circulação venosa profunda.	A arterialização da circulação venosa profunda, associada com subsequente embolização das veias colaterais, representa uma possível opção viável e eficaz para pacientes com isquemia crítica de membros.
16	GUPTA PK, et al., 2021	Estudo multicêntrico fase IV. Objetivo: avaliar a segurança e eficácia de Stempeucel em isquemia crítica de membros secundária à DB.	Cessar tabagismo representa único fator imprescindível para melhor prognóstico, sendo que o restante do manejo (farmacológico ou não) será individualizado, podem incluir anticoagulantes, vasodilatadores, anti-inflamatórios sistêmicos, analgésicos, estimulador da medula espinhal e simpatectomia periférica. <i>Stempeucel</i> , administrado de forma intramuscular, representa uma alternativa segura, eficaz e tolerável para pacientes com isquemia crítica de membros devido à Buerger. Existe melhora significativa na dor em repouso e na cicatrização de úlceras.
17	MERASHLI M, et al., 2022	Meta-análise. Objetivo: verificar se a homocisteína plasmática exibe papel no dano vascular.	Homocisteína sérica tende ao aumento em pacientes com Buerger, provavelmente devido ao estresse oxidativo causado por essa doença.
18	PU H, et al., 2022	Estudo coorte unicêntrico. Objetivo: avaliar a viabilidade do Excimer Laser associado à angioplastia com balão.	Excimer Laser associado com angioplastia com balão é um manejo inovador na fase aguda de Buerger com acometimento infra poplíteo, associado a um aumento nas taxas de patência, alívio da dor em repouso e aceleração da cicatrização de úlceras.
19	SHIRBAGHAEI Z, et al., 2023	Estudo Fase I de escalonamento de dose. Objetivo: avaliar a viabilidade do uso de células tronco mesenquimais derivadas da placenta em pacientes com isquemia crítica de membros.	Baseado na fase 1 de um estudo clínico realizado, a utilização de células tronco mesenquimais derivadas da placenta resultou em decréscimo de IL-1 e interferon-gama, além de melhora da dor em repouso, cicatrização de úlceras e da claudicação intermitente. É um manejo seguro, bem tolerado, que reduz o estado inflamatório do paciente, entretanto necessita de ensaios clínicos randomizados para assegurar eficácia.
20	SZYDELKO-PASKO U, et al., 2023	Estudo prospectivo e observacional. Objetivo: investigar anormalidades na retina e na coróide de pacientes com vasculite primária.	Exame oftalmológico periódico é benéfico em pacientes diagnosticados com alguma vasculite primária, incluindo a doença de Buerger, com o intuito de avaliar retina e coróide.

N	Autor e Ano	Tipo de estudo e objetivo	Principais resultados
21	HATTA H., et al. (2023)	Relato de caso e revisão de literatura. Objetivo: apresentar um caso de DB tratado com bloqueio simpático lombar.	Bloqueadores de canais de cálcio, anticoagulantes, trombolíticos e análogos de prostaglandinas são eficazes no manejo da dor e evitam amputação, porém, em certos pacientes, essa eficácia é limitada. Revascularização pode não ser viável, devido ao acometimento distal dos vasos. O bloqueio simpático lombar apresenta alguns benefícios, podendo melhorar o prognóstico de pacientes com doença de Buerger (redução da dor em repouso, estímulo à cicatrização de úlceras e melhora da claudicação intermitente).
22	KOMIYA D, et al., 2023	Relato de caso. Objetivo: relatar um quadro de claudicação intermitente, secundária à DB, manejada com exercício supervisionado.	Exercício supervisionado pode ser eficaz no manejo da claudicação intermitente secundária à Buerger, entretanto, recomenda-se estudos mais consistentes para comprovar sua eficácia.
23	FAZELI B, et al., 2020	Relato de caso. Objetivo: avaliar possíveis infecções por Rickettsia por meio de amostras teciduais de membros amputados devido à DB.	No que se refere à etiologia da doença de Buerger, existe uma hipótese de que a infecção por Rickettsia Tabaci (patógeno que infecta folhas de tabaco) serviria como gatilho para Buerger, e o tabagismo representaria a porta de entrada desse patógeno.
24	JAROONWANICHKUL S e HALL JC, 2023	Relato de caso. Objetivo: apresentar um caso onde foi observado melhora de sintomas apenas com diminuição do tabagismo.	Cessar tabagismo é crucial para melhoria do quadro clínico do paciente com Buerger. Ademais, alguns pacientes já podem apresentar benefícios com a redução (e não abstinência) do tabagismo
25	SMITH JA, et al., 2023	Relato de caso. Objetivo: relatar um caso de DB manejado com arterialização venosa profunda percutânea.	A arterialização venosa profunda percutânea é viável em pacientes selecionados de forma adequada com isquemia crítica de membros. Além disso, cuidado multidisciplinar é essencial pós-procedimento.

Fonte: Castro TJIS, et al., 2025.

DISCUSSÃO

A Tromboangeíte Obliterante (Doença de Buerger) é definida como um acometimento vascular não aterotrombótico, envolvendo principalmente vasos sanguíneos de pequeno e médio calibres presentes nas extremidades dos membros (BERGÈRE G, et al., 2021). Nessa patologia, observa-se que a parede dos vasos sanguíneos danificados tende a manter sua estrutura normal, o que não ocorre com os processos de aterotrombose (KANDERMILI SG, et al., 2019).

A TO apresenta manifestação mais significativa em pacientes jovens, do sexo masculino, e com um histórico de consumo de tabaco, geralmente com início de quadro antes dos 40-45 anos (KACMAZ F, et al., 2019). À luz da epidemiologia, a TO vem apresentando um declínio em sua incidência entre os fumantes nos Estados Unidos, enquanto, em regiões da Ásia e do Oriente Médio, a doença é mais prevalente (RIBIERAS AJ, et al., 2022), sendo a Coreia e o Japão os países que possuem as taxas de prevalência mais altas (WATANABE Y, et al., 2020).

A exata etiologia da TO permanece desconhecida, o que implica negativamente em desafios para o diagnóstico. No que se refere aos processos fisiopatológicos que ocorrem nos vasos sanguíneos envolvidos na Doença de Buerger, observou-se uma intrínseca relação entre a ativação endotelial anormal e o sistema imune do paciente, exemplificado pelos seguintes achados: (1) desenvolvimento de hipersensibilidade aos tipos 1 e 3 de colágeno, bem como a presença de anticorpos anti-colágeno e anti-elastina (KACMAZ F, et al., 2019); (2) aumento nos níveis de radicais livres, na liberação de antígenos intracelulares, aumento na

contagem de neutrófilos, ativação de Linfócitos B e T4; (3) aumentos significativos dos níveis de IL-6 plasmáticos, que possivelmente ativam a cascata STAT3, induzindo disfunção endotelial mediada pela inflamação (WEI Z, et al., 2018); (4) aumento dos níveis plasmáticos de ICAM-1, proteína expressa nas células do sistema imunológico e na superfície endotelial, promovendo adesão celular e acúmulo de IgG, C3 e C4 nos vasos sanguíneos, além de infiltração de neutrófilos, linfócitos, monócitos e imunocomplexos nas camadas da parede dos vasos (WEI Z, et al., 2018);

Ademais, em se tratando de fator desencadeador da TO, Fazeli B, et al. (2020) sugerem a hipótese de que a infecção por *Rickettsia Tabaci*, um patógeno que pode infectar as folhas do tabaco, representaria um gatilho para o desenvolvimento de Buerger. Entretanto, entender como se daria a entrada desse patógeno no organismo humano é o principal desafio frente à essa hipótese, uma vez que não se sabe, por exemplo, se o *Rickettsia* consegue sobreviver em altas temperaturas, quando o tabaco estiver queimando. Outro patógeno apontado como possível responsável é *Porphyromonas gingivalis*, uma bactéria oral comensal.

Nesse sentido, através de análises quantitativas dos níveis de neopterin e TLR4, cujos níveis encontraram-se mais elevados em pacientes com Buerger em fase aguda, quando comparados com pacientes na fase quiescente. TLR4 (Receptor Toll-Like) trata-se de uma proteína transmembrana que estimula a resposta imune imediata contra o antígeno LPS de bactérias gram-negativas, além de participar da indução de TH17, conhecido pela associação com condições autoimunes. Por sua vez, a neopterin é um marcador de imunidade celular, produzida por monócitos, macrófagos e células endoteliais ativadas. Esses achados fundamentam a ideia da participação de patógenos infecciosos no desenvolvimento da TO (MOHARERI M, et al., 2018).

A TO pode afetar tanto a circulação arterial quanto a venosa, e a progressão do processo fisiopatológico pode ser dividido em algumas fases: na fase aguda, existe um infiltrado inflamatório hiper celular no lúmen do vaso sanguíneo acometido, que estimula o surgimento de um estado de pró-coagulação, resultando em trombose, vaso-oclusão e na formação de micro abscessos. O trombo, por fim, sofre um processo de reorganização e recanalização, porém deixando o lúmen do vaso acometido estenosado, o que implica no quadro clínico isquêmico (RIBIERAS AJ, et al., 2022).

Percebe-se, então, que as células endoteliais possuem um papel importante no processo de ativação e perpetuação do processo inflamatório, uma vez que a vasodilatação mediada pelo endotélio está prejudicada na TO (FAZELI B, et al., 2021). Todavia, os achados patológicos descritos acima (ativação e proliferação endotelial, depósito de proteínas do complemento e imunoglobulinas, produção de citocinas e formação de micro abscessos) não devem ser enxergados como patognomônicos da doença de Buerger (SEREFLI D e SAYDAM O, 2022). A estrutura da parede do vaso sanguíneo acometido, subjacente ao trombo formado, não apresenta alterações, incluindo a manutenção da lâmina elástica interna. Esse achado permite diferenciar a TO de doenças ateroscleróticas (VIJAYAKUMAR A, et al., 2013).

No ponto de partida do processo fisiopatológico da TO encontra-se, predominantemente, o cigarro, cujo papel é inquestionável, porém os mecanismos exatos ainda são desconhecidos. Quando comparados com pacientes com doença aterosclerótica ou adultos saudáveis, os pacientes com TO apresentam uma sensibilidade celular mais exacerbada para os colágenos tipo 1 e 3 e, nesse sentido, o tabaco (ou, pelo menos, substâncias contidas nele) possam contribuir para essa sensibilidade e, conseqüentemente, reação inflamatória de caráter oclusivo no interior do vaso sanguíneo. A teoria mais aceita é que a doença resulta de uma somatória de: fatores hereditários (associados com haplótipos específicos de antígenos leucocitários humano), imunológicos e desordens de coagulação (GACIONE DC, et al., 2018).

Autores sugerem que a suscetibilidade para o surgimento da TO varia entre os indivíduos e depende da resposta imune inata e adquirida, da fisiologia vascular e da homeostase plaquetária. Esses fatores, por sua vez, são controlados em partes por genes, que poderiam estar envolvidos na manutenção de um limiar mais sensível para o início do processo inflamatório. Entretanto, uma vez que a TO é uma condição rara, necessitam-se de mais estudos para definir o papel exato de uma influência genética na doença (FAZELI B, et al., 2021).

Pacientes com Doença de Buerger tendem a apresentar anticorpos contra estruturas do vaso sanguíneo, incluindo endotélio, elastina e colágeno. Além disso, anticorpos anticardiolipino e anticorpos antineutrófilos plasmáticos foram identificados no plasma desses, bem como anticorpos direcionados a receptores acoplados à proteína G, cuja ação agonista nesses receptores podem provocar potencial vasoconstrição, resultando em dano à microcirculação e estímulo a processos proliferativos (KLEIN-WEIGEL P, et al., 2016; GACIONE DC, et al., 2018). Outros anticorpos encontrados incluem anticorpos antinicotina e depósitos de imunoglobulinas IgC3 e IgC4 nos vasos sanguíneos (VIJAYAKUMAR A, et al., 2013). Marcadores inflamatórios como IL-1, IL-6, TNF-alfa e IFN-gama também foram encontrados em níveis aumentados no plasma dos pacientes (RIBIERAS AJ, et al., 2022).

O estresse oxidativo exibe maior intensidade nos pacientes com TO, que contribui para a disfunção endotelial, resultando na redução da biodisponibilidade do Óxido Nítrico. Essa redução é danosa, pois é gatilho para o estabelecimento de um ciclo, onde o estresse oxidativo prejudica a função endotelial, tornando-se, por si só, fonte de mais estresse oxidativo. Não somente, o tabagismo a longo prazo afeta o perfil lipídico dos pacientes, cursando com diminuição dos níveis de HDL e aumento do colesterol total e do LDL. A combinação de estresse oxidativo elevado e hipercolesterolemia contribuem para a perpetuação do processo fisiopatológico da Doença de Buerger (FAZELI B, et al., 2021). Outros fatores também foram identificados como contribuintes na manutenção do processo inflamatório: (1) níveis elevados de catecolaminas, que também estão presentes em doenças ateroscleróticas, como doença arterial coronariana; e (2) contato com metais pesados (por exemplo: cádmio e arsênio), que induzem disfunção endotelial e podem ser provenientes de poluição do ar (FAZELI B, et al., 2021).

O paciente que desenvolve a TO pode apresentar uma variedade de sintomas, todos eles relacionados com o acometimento vascular: dor isquêmica, palidez, cianose são comuns (MODAGHEGH M-HS e HAFEZI S, 2018), além de ulcerações nas extremidades distais dos membros inferiores e superiores, com chances de progressão para gangrena, amputação (FAZELI B, et al., 2020) e claudicação de extremidades (KACMAZ F, et al., 2019). O surgimento precoce do quadro clínico associa-se com maior gravidade (SHAPOURI-MOGHADAM A, et al., 2021), e a dor tende a progredir em intensidade e a tornar-se resistente às intervenções farmacológicas (FAZELI B, et al., 2019).

O acometimento dos membros é mais comum, e sinais e sintomas sistêmicos são raros na doença de Buerger, entretanto, ocasionalmente, a circulação visceral pode ser afetada, traduzindo-se em dor abdominal, perda de peso, diarreia, associada ou não à melena, perfuração intestinal e infarto mesentérico. Ademais, rins, coração, genitália, olhos e articulações também podem exibir comprometimento em sua circulação (FAKOUR F e FAZELI B, 2019). O sistema nervoso central pode, eventualmente, ser afetado, causando ataque isquêmico transitório ou acidente vascular encefálico isquêmico, ou manifestando-se como psicose (AWARA MA, et al., 2023).

Os pacientes com Doença de Buerger podem, não raro, apresentar anemia normocítica normocrômica, principalmente durante uma exacerbação aguda da patologia. Além disso, observou-se que, na TO, os níveis de hemoglobina tendem a apresentar uma relação inversamente proporcional à duração do tabagismo do paciente. A contagem de plaquetas tende à normalidade, sendo trombocitose e trombocitopenia vistas em uma menor parte dos casos. Leucocitose e neutrofilia foram observados principalmente durante exacerbações. Proteína C Reativa (PCR) e a Velocidade de hemossedimentação (VSH) tendem a permanecer dentro da normalidade. C4, uma proteína integrante do sistema complemento, pode estar elevada (FAZELI B, et al., 2021).

Níveis elevados de homocisteína plasmática foram reportados, sobretudo nos que necessitaram de amputações durante o manejo da TO (VIJAYAKUMAR A, et al., 2013; MERASHLI M, et al., 2022). Pacientes com TO exibem um estado de hipercoagulação: além da hiperhomocisteinemia (que está associada a aumento da adesão vascular e da ativação plaquetária, e redução da fibrinólise e da disponibilidade do óxido nítrico), a formação de trombina e os níveis de fibrinogênio tendem ao aumento (FAZELI B, et al., 2021).

Os níveis séricos de IL-17, IL-22 e IL-23 estão significativamente maiores nos pacientes com doença de Buerger, quando comparados com grupos controles. Ainda, dentre os pacientes com Buerger, aqueles que apresentam úlcera crônica apresentavam valores mais elevados. Tais achados podem, inclusive, validar Buerger como doença sistêmica, e não localizada (KERAMAT S, et al., 2019). O nível de D-Dímero encontra-se também elevado em pacientes com Doença de Buerger, principalmente quando sintomáticos. Nesse sentido, os autores levantam a sugestão de utilizar o D-dímero como norteador diagnóstico, especialmente quando os critérios clínicos não estiverem todos presentes, ou em casos de envolvimento arterial atípico (EMMANUEL A, et al., 2019).

Para a realização do diagnóstico, é necessário seguir alguns critérios conhecidos como Critérios de Shionoya: histórico de fumo; idade < 50 anos; oclusões arteriais infrapoplíteas; envolvimento de membro superior ou presença de flebite migratória; ausência de fatores de risco para aterotrombose, com exceção do fumo (RIBIERAS AJ, et al., 2022). A biópsia do vaso sanguíneo acometido raramente é indicada, sendo reservada para apresentações atípicas (pacientes idosos ou acometimento de vasos de grande calibre, por exemplo). Se realizado um exame de Ultrassonografia com Doppler na área acometida, é possível observar vasos sanguíneos colaterais com aspecto serpenteado, sem calcificações ou alterações aterotrombóticas (BLUM AG, et al., 2021).

Não existe exames laboratoriais específicos que ajudem no diagnóstico de TO, e outras doenças que possam mimetizar o quadro clínico da doença de Buerger devem ser excluídas. Nesse processo, solicitam-se hemograma, função hepática e renal, perfil glicêmico, PCR e VHS, fator reumatoide, sistema complemento, perfil lipídico, dentre outros. Diagnósticos diferenciais incluem: doença aterosclerótica, lúpus eritematoso sistêmico, doença mista do tecido conjuntivo, artrite reumatoide, síndrome do anticorpo fosfolipídico e outros tipos de vasculites (VIJAYAKUMAR A, et al., 2013).

Não existe ainda protocolo ou padrão específico de intervenções num paciente com Tromboangeíte Obliterante, mas sabe-se que a cessação do tabagismo é fator crucial para o prognóstico do paciente (GUPTA PK, et al., 2021). Entretanto, observa-se que a eliminação desse hábito é difícil, e uma pequena porcentagem de pacientes conseguem interromper o tabagismo a longo prazo e, sendo assim, terapia de reposição de nicotina ou bupropiona podem ser úteis para manter a cessação do tabagismo (KLEIN-WEIGEL P, et al., 2016). Todavia, outro ponto importante é que cessar tabagismo, por mais que seja crucial para um prognóstico melhor, não raro não será o suficiente, especialmente em pacientes com úlcera isquêmica (GHONEIM BM, et al., 2019).

Existem algumas opções terapêuticas para ser utilizado num paciente com Doença de Buerger, cuja eficiência pode variar entre cada indivíduo, a depender da gravidade do acometimento: antiplaquetários, bloqueadores de canais de cálcio, Ácido Fólico, analgésicos e antibióticos também podem ter vantagens em seus usos (MODAGHEGH M-HS e HAFEZI S, 2018). Kacmaz F, et al. (2020), cita a injeção intramuscular do gene de VEGF (Fator de Crescimento Endotelial Vascular) e o implante de células tronco e de estimuladores da medula espinhal, porém a eficácia e segurança ainda precisam ser comprovadas com mais estudos.

O uso de vasodilatadores sistêmicos pode trazer mais malefícios do que benefícios, uma vez que podem reduzir a pressão de perfusão dos tecidos e promover um desvio do fluxo sanguíneo para áreas não acometidas pelo processo inflamatório, contribuindo para o processo de isquemia. Bloqueadores do canal de cálcio dihidropiridínicos podem ajudar caso seja observado um componente de vasoespasmo. A Pentoxifilina, um vasodilatador derivado de xantinas, reduz a viscosidade sanguínea, a agregação plaquetária e os níveis de fibrinogênio. A curto prazo, pode reduzir a claudicação intermitente, permitindo que o paciente tolere uma caminhada por mais tempo, porém, a longo prazo, aumento na qualidade de vida é limitado. O Cilostazol também reduz agregação plaquetária e promove um relaxamento do músculo liso que forma a parede dos vasos sanguíneos, promovendo vasodilatação, porém seu uso crônico pode acarretar em vários efeitos adversos, sendo cefaleia o principal, além de sintomas gastrointestinais (VIJAYAKUMAR A, et al., 2013).

O uso crônico desses vasodilatadores (iloprostol, análogos de prostaglandinas) está associado à redução de dor em repouso e claudicação intermitente, entretanto, alguns pacientes podem desenvolver gangrena

dérmica, que, por sua vez, pode necessitar de amputação como manejo. Aparentemente, a indução de angiogênese em longo prazo pode se tornar desregulada e transformar-se em estímulo para obstrução, ao invés de neovascularização (FAZELI B, et al., 2019).

Em pacientes com processo isquêmico crítico do membro, terapias adicionais podem ser necessárias, como angioplastia endovascular, infusão de prostaglandinas e, quando possível, revascularização cirúrgica. A angioplastia transluminal percutânea é uma técnica viável e eficaz para ser aplicada em pacientes com acometimento mais severo. A revascularização cirúrgica, a depender da gravidade do quadro do paciente, pode não ser uma opção muito efetiva, pois pode não haver tecido alvo viável (MODAGHEGH M-HS e HAFEZI S, 2018). Por fim, Fazeli B, et al. (2019), sugerem monitoração adequada em pacientes que forem tratados a longo prazo com medicações angiogênicas, pelo risco de obstrução. Em casos onde a revascularização cirúrgica não é viável, a simpatectomia, química ou cirúrgica, é sugerida como opção, apesar de não haver dados suficientes que comprovem benefício. Também não existem evidências no uso de esteroides e ciclofosfamida (KLEIN-WEIGEL P, et al., 2016).

Prostaciclina (PGI₂), não raro, são utilizadas no manejo da TO. Vários são os análogos (iloprostol, beraprostol, treprostnil sódico), porém o iloprostol é considerado mais eficiente. Estudos compararam o iloprostol endovenoso com a simpatectomia lombar, sendo o primeiro mais eficaz na redução de úlceras isquêmicas. Além disso, iloprostol também apresenta efeito no manejo da dor (HATTA H, et al., 2023).

A terapia com células progenitoras tem se mostrado promissoras, pois sua segurança e praticidade foram demonstradas em meta-análises. Os efeitos terapêuticos que podem ser alcançados incluem controle da dor, redução do risco de amputação, cicatrização de úlceras isquêmicas e redução da claudicação intermitente (KLEIN-WEIGEL P, et al., 2016; SHIRBAGHAEI Z., et al., 2023). Intervenção com VEGF (Fator de crescimento endotelial vascular) parece estimular um aumento da vascularização e melhorar a cicatrização de úlceras, porém, quando comparado com grupos placebo, não houve diferença nas taxas de amputação (RIBIERAS AJ, et al., 2022).

Nesse contexto, observa-se que, apesar de existir um arsenal de terapia medicamentosa e cirúrgica, é fundamental a cooperação do paciente durante o manejo desse processo fisiológico, uma vez que cessar o tabagismo constitui fator indispensável para melhora clínica. Ou seja, a Doença de Buerger necessita de um paciente disposto a mudar os seus hábitos de vida, o que, não raro, requer um apoio multidisciplinar disponível. Ademais, a introdução de intervenção farmacológica e cirúrgica precisa ser feita de maneira individualizada, observando principalmente o grau de acometimento vascular do processo inflamatório, sendo incompatível adotar uma estratégia de manejo única para os pacientes que apresentarem TO. Com isso, o indivíduo portador de Doença de Buerger se beneficia bastante de uma relação médico-paciente de confiança, onde o profissional deve ser competente para enxergar a individualidade do organismo do paciente, que deverá seguir as orientações propostas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

À luz das informações obtidas nessa revisão de literatura, define-se a Tromboangiíte Obstrutiva como uma patologia de caráter inflamatório e trombótico, que tem maior prevalência em homens fumantes jovens. Os processos fisiopatológicos tendem a acometer vasos sanguíneos de pequenos e médios calibres nas extremidades, originando dor, palidez, cianose, claudicação, úlceras refratárias, e o paciente pode precisar amputar a região danificada. O diagnóstico baseia-se nos critérios de Shionoya, e outras condições que mimetizam a doença de Buerger devem ser excluídas. Não existe teste laboratorial específico que identifique a TO. O arsenal de intervenções direcionadas para a doença de Buerger é amplo, incluindo medidas farmacológicas, endovasculares e cirúrgicas, entretanto, deve ser sempre individualizado, não existindo protocolo específico para manejo, e necessita de mudança do estilo de vida, especialmente a cessação do tabagismo.

REFERÊNCIAS

1. AYGUN MS, et al. Ultrasound-guided retrograde tibial access through chronically occluded tibial arteries: a last resort recanalization technique. *Diagnostic and Interventional Radiology*, 2022; 28(6): 621-626.
2. AWARA MA, et al. Psychiatric sequelae of thromboangiitis obliterans: a case report and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports*, 2023; 17(40): 1-8.
3. BERGÈRE G, et al. Effect of cannabis consumption on characteristics and evolution of thromboangiitis obliterans. *European Journal of Vascular Medicine*, 2021; 50(4): 301-305.
4. BLUM AG, et al. CT angiography and MRI of hand vascular lesions: technical considerations and spectrum of imaging findings. *EDUCATIONAL REVIEW*, 2021; 12(16): 1-22.
5. EMMANUEL A, et al. D-dimer levels in patients with thromboangiitis obliterans. *THE NATIONAL MEDICAL JOURNAL OF INDIA*, 2019; 32(3): 134-136.
6. FAKOUR F, FAZELI B. Visceral bed involvement in thromboangiitis obliterans: a systematic review. *Vascular Health and Risk Management*, 2019; 15: 317-353.
7. FAZELI B, et al. Angiogenesis induction in Buerger's disease: a disease management double-edged sword?. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2019; 14(198): 1-6.
8. FAZELI B, et al. Detection of Rickettsia Endosymbiont Bemisia Tabaci in the Amputated Limbs of Three Buerger's Disease Patients. *International Medical Case Reports Journal*, 2020; 13: 33-40.
9. FAZELI B, et al. Recent Updates and Advances in Winiwarer-Buerger Disease (Thromboangiitis Obliterans): Biomolecular Mechanisms, Diagnostics and Clinical Consequences. *Diagnostics*, 2021; 11(10): 1-20.
10. GACIONE DC, et al. Pharmacological treatment for Buerger's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020; 5(5): CD011033.
11. GACIONE DC, et al. Stem cell therapy for treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018; 2018(10): CD012794.
12. GHONEIM BM, et al. Management of Buerger's Disease in Endovascular Era. *International Journal of Angiology*, 2019; 28(3): 173-181.
13. GUPTA PK, et al. Phase IV postmarketing surveillance study shows continued efficacy and safety of Stempocel in patients with critical limb ischemia due to Buerger's disease. *STEM CELLS TRANSLATIONAL MEDICINE*, 2021; 10: 1602-1613.
14. HATTA H, et al. Successful lumbal sympathetic block as an alternative therapy for improving Buerger's disease: A rare case report and literature review. *International Journal of Surgery Case Reports*, 2023; 110: 1-4.
15. JAROONWANICHKUL S, HALL JC. Decreasing tobacco use promotes ulcer healing in a patient with Buerger's disease. *Clinical Case Reports*, 2023; 11(2): e6999.
16. KACMAZ F, et al. Clinical outcomes of extended endovascular recanalization of 16 consecutive Buerger's disease patients. *Sage Journals*, 2019; 27(3): 1-9.
17. KLEIN-WEIGEL P, et al. Buerger's disease: providing integrated care. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 2016; 9: 511-518.
18. KERAMAT S, et al. Assessment of T helper 17-associated cytokines in thromboangiitis obliterans. *Journal of Inflammation Research*, 2019; 12: 251-258.
19. KOMIYA D, et al. Efficacy of Supervised Exercise Therapy for Intermittent Claudication in a Case With Buerger's Disease. *Cureus*, 2023; 15(8): e43537.
20. LI G, et al. Herbal therapy treatment in thromboangiitis obliterans: a retrospective clinical study. *Annals of Palliative Medicine*, 2020; 9(4): 1696-1707.
21. MERASHLI M, et al. A Meta-Analysis of Plasma Homocysteine in Buerger's Disease. *Thrombosis and Haemostasis*, 2022; 122(7): 1243-1246.
22. MISHRA SS, et al. Intestinal thromboangiitis obliterans: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 2021; 15(215): 1-7.
23. MODAGHEGH M-HS e HAFEZI S. Endovascular Treatment of Thromboangiitis Obliterans (Buerger's Disease). *Vascular and Endovascular Surgery*, 2018; 52(2): 124-130

24. MOHARERI M, et al. Thromboangiitis obliterans episode: autoimmune flare-up or reinfection?. *Vascular Health and Risk Management*, 2018; 14: 247-251
25. MONTELIONE N, et al. Duplex and Angiographic-Assisted Evaluation of Outcomes of Endovascular Embolization after Surgical Deep Vein Arterialization for the Treatment No Option Critical Limb Ischemia Patients.
26. PU H, et al. Endovascular Excimer Laser-Assisted Balloon Angioplasty for Infrapopliteal Arteries in Thromboangiitis Obliterans: A Treatment for Acute-Phase TAO. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2022; 9: 1-8.
27. RIBIERAS AJ, et al. Therapeutic angiogenesis in Buerger's disease: reviewing the treatment landscape. *Therapeutic Advances in Rare Disease*, 2022; 3: 1-19.
28. SALIMI J, et al. Surgical Treatment Options for Buerger's Disease (Experience with 315 Cases in Iran). *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 2022; 36(1): 1016-1019.
29. SEREFLI D, SAYDAM O. Endovascular treatment of Buerger's disease in patients with critical limb ischaemia. *CARDIOVASCULAR JOURNAL OF AFRICA*, 2022; 33(5): 254-259.
30. SHAPOURI-MOGHADAM A, et al. Differences in autoimmunity factors based on the activity of thromboangiitis obliterans. *Archives of the Turkish Society of Cardiology*, 2021; 49(6): 439-447.
31. SHAPOURI-MOGHADAM A, et al. Para-Clinical and Immunological Evaluation in Buerger's Disease as a Suspected Autoimmune Disease: Case Series. *Reports of Biochemistry & Molecular Biology*, 2021; 9(4): 379-384.
32. SHIRBAGHAEI Z, et al. Report of a phase 1 clinical trial for safety assessment of human placental mesenchymal stem cells therapy in patients with critical limb ischemia (CLI). *Stem Cell Research & Therapy*, 2023; 14(174): 1-16.
33. SMITH JA, et al. Off-the-shelf percutaneous deep vein arterialization for no-option chronic limb-threatening ischemia related to Buerger disease. *Journal of Vascular Surgery Cases, Innovations and Techniques*, 2023; 9(3): 1-6.
34. SOLIMAN M, et al. Thromboangiitis obliterans: Aggressive angioplasty provides a potential solution (randomized pilot study). *SAGE Open Medicine*, 2020; 8: 1-9.
35. STARACE MVR, et al. Nails Involvement in Winiwarer-Buerger Disease. *Skin Appendage Disord*, 2022; 8(2): 142-145.
36. SZYDELKO-PASKO U, et al. Evaluation of Choroidal and Retinal Features in Patients with Primary Vasculitis—An Original Optical Coherence Tomography and Optical Coherence Tomography Angiography Study. *Journal of Clinical Medicine*, 2023; 12(21): 1-13.
37. VIJAYAKUMAR A, et al. Thromboangiitis Obliterans (Buerger's Disease)—Current Practices. *International Journal of Inflammation*, 2013; 2013: 1-9.
38. WATANABE Y, et al. Current Trends in Epidemiology and Clinical Features of Thromboangiitis Obliterans in Japan. *Circulation Journal*, 2020; 84: 1786-1796.
39. WEI Z, et al. The IL-6/STAT3 pathway regulates adhesion molecules and cytoskeleton of endothelial cells in thromboangiitis obliterans. *Cellular Signalling*, 2018; 44: 118-126.
40. ZIAEEMEHR A, et al. Secondary Infertility: A Neglected Aspect of Buerger's Disease. *Reports of Biochemistry & Molecular Biology*, 2022; 11(2): 246-251.