

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM

CAMILA TURRA DE CARVALHO

JULIA SOUSA PASSAMANI

**RESPOSTA INFLAMATÓRIA NA APENDICITE AGUDA: EXISTE
DIFERENÇA ENTRE OS GÊNEROS?**

Vitória

2019

CAMILA TURRA DE CARVALHO

JULIA SOUSA PASSAMANI

**RESPOSTA INFLAMATÓRIA NA APENDICITE AGUDA: EXISTE
DIFERENÇA ENTRE OS GÊNEROS?**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Orientador: Álvaro Armando
Carvalho de Morais

Vitória

2019

CAMILA TURRA DE CARVALHO


JULIA SOUSA PASSAMANI


**RESPOSTA INFLAMATÓRIA NA APENDICITE AGUDA: EXISTE
DIFERENÇA ENTRE OS GÊNEROS?**

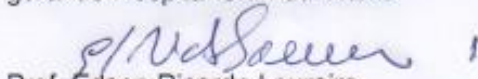
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

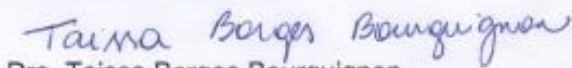
Aprovado em 29 de Maio de 2019.

COMISSÃO EXAMINADORA


Prof. Alvaro Armando Carvalho de Moraes
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia
de Vitória – EMESCAM
Orientador


Dr. Luiz Antônio Pôncio de Andrade
Cirurgião Geral e do Aparelho digestivo.
Coordenador do programa de residência médica de cirurgia
geral do Hospital Unimed Vitória


Prof. Edson Ricardo Loureiro
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia
de Vitória – EMESCAM


Dra. Taissa Borges Bourguignon
Residente de cirurgia geral do Hospital Santa Casa de
Misericórdia de Vitória - HSCMV

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradecemos a Deus, que nos deu forças e iluminou nossos caminhos; aos nossos pais que nos apoiaram em todos os momentos principalmente os de maior angústia; aos mestres, principalmente, Dr. Álvaro e Dr. Pôncio, pelos ensinamentos, valiosos conselhos e por essa oportunidade de enriquecer nosso aprendizado. Muito obrigada a todos vocês por terem acreditado em nós.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A resposta inflamatória varia entre homens e mulheres em muitas doenças, podendo dificultar a interpretação dos exames e interferir no prognóstico.

OBJETIVO: Avaliar em homens e em mulheres com apendicite aguda (AA) se existe associação da resposta inflamatória sistêmica no pré-operatório com a incidência das formas não complicada e complicada da doença, de complicações pós-operatórias e do tempo de hospitalização.

MÉTODO: Foram avaliados, retrospectivamente, 462 pacientes consecutivos operados entre janeiro de 2015 e dezembro de 2016. Para avaliação da resposta inflamatória foram considerados elementos do último hemograma realizado antes da operação [leucócitos, neutrófilos, linfócitos, plaquetas, relações neutrófilos/linfócitos (RNL), plaquetas/linfócitos (RPL) e linfócitos/monócitos (RLM)] e a proteína C reativa (PCR). Definiu-se como AA não complicada a forma edematosa e AA complicada quando havia supuração, peritonite, gangrena ou perfuração, anotados durante o procedimento cirúrgico. A pesquisa foi autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Unimed Vitória, parecer CAAE: 65429517.1.0000.5061, de 21 de Junho de 2017.

RESULTADOS: Dos 462 pacientes analisados, 233 (50,4%) eram homens; a idade variou entre 1 e 88 anos, com média de $30,2 \pm 16,0$ anos; 330 (71,4%) tiveram a forma não complicada da doença. Ocorreram complicações em 7,8% dos casos e um óbito, em paciente idosa, com várias comorbidades e forma complicada da doença. Comparando-se os parâmetros inflamatórios prévios à operação, os monócitos, RNL e RPL estavam mais elevados em homens; linfócitos, plaquetas e RLM, nas mulheres. Não houve associação do gênero com a incidência de formas

não complicada e complicada de AA, de complicações pós-operatórias e do tempo de internação.

CONCLUSÃO: Apesar de alguns componentes do hemograma analisados no pré-operatório sugerirem um perfil mais adequado de resposta inflamatória nas mulheres, a incidência das formas não complicada e complicada da doença, de complicações pós-operatórias e o tempo de internação foram semelhantes em homens e mulheres.

Palavras-chave: Apendicite; Abdome agudo; Diagnóstico; Hemograma; Gênero.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The inflammatory response varies between men and women in many diseases, making it difficult to interpret the tests and interfere with the prognosis.

OBJECTIVES: Evaluate in men and women with acute appendicitis (AA) if there is an association of systemic inflammatory response in the preoperative period with the incidence of uncomplicated and complicated forms of the disease, postoperative complications and length of hospitalization.

METHODS: We retrospectively assessed 462 consecutive patients operated between January 2015 and December 2016. For the evaluation of the inflammatory response, we considered elements of the last hemogram performed before the operation [leukocytes, neutrophils, lymphocytes, platelets, neutrophil / lymphocyte relations (RNL), platelets / lymphocytes (RPL) and lymphocytes / monocytes (RLM)] and C-reactive protein (CRP). The edematous and complicated AA forms were defined as uncomplicated AA when there was abscess, peritonitis, gangrene or perforation noted during the surgical procedure. The research was authorized by the Research Ethics Committee of Hospital Unimed Vitória, CAAE opinion: 65429517.1.0000.5061, dated June 21, 2017.

RESULTS: Of the 462 patients analyzed, 233 (50.4%) were men; the age ranged from 1 to 88 years, with a mean of 30.2 ± 16.0 years; 330 (71.4%) had the uncomplicated form of the disease. Complications occurred in 7.8% of cases and one death in an elderly patient with various comorbidities and complicated form of the disease. Comparing the inflammatory parameters prior to the operation, the monocytes, RNL and RPL were higher in men; lymphocytes, platelets and RLM in

women. There was no association of gender with the incidence of uncomplicated and complicated forms of AA, postoperative complications and length of hospital stay.

CONCLUSION: Although some components of the hemogram analyzed in the preoperative period suggested a more adequate profile of inflammatory response in women, the incidence of uncomplicated and complicated forms of the disease, postoperative complications and length of hospital stay were similar in men and women.

Key words: Appendicitis; Acute abdomen; Diagnosis; Blood count; Gender.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Valores dos parâmetros inflamatórios nas duas formas de apendicite aguda.....	25
Tabela 2- Características gerais nos dois gêneros em 462 pacientes com apendicite aguda	26
Tabela 3- Valores de alguns parâmetros inflamatórios nos dois gêneros	27

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	13
2.1	Generalidades sobre apendicite aguda.....	13
2.2	Apendicite aguda e inflamação sistêmica	14
2.3	Apendicite aguda e gênero	16
3	OBJETIVO.....	21
4	MÉTODO.....	22
5	RESULTADOS	24
6	DISCUSSÃO	28
7	CONCLUSÃO.....	31
8	REFERÊNCIAS	32

1 INTRODUÇÃO

Descreve-se tradicionalmente que o sucesso do tratamento da apendicite aguda (AA) depende fundamentalmente do diagnóstico precoce, antes que evolua para as formas complicadas da doença, e do tratamento cirúrgico adequado, se possível por acesso vídeolaparoscópico.¹ Estudos recentes têm sugerido que existem duas formas de AA: a simples ou não complicada, que pode manter-se nesta fase por muito tempo, e a complicada que tende a agravar-se rapidamente;^{2,3} para a primeira é possível indicar tratamento não operatório em casos selecionados.⁴ Conclui-se que além de diagnosticar é indispensável identificar precocemente a forma de AA.

O hemograma tem sido utilizado há muito tempo com estes dois objetivos, pois ele avalia a resposta inflamatória sistêmica. Existe tendência para leucocitose, neutrofilia, linfopenia e plaquetopenia, principalmente nas fases avançadas da doença. Tem sido demonstrado, recentemente, que relações de componentes do hemograma, em especial a relação neutrófilos/linfócitos (RNL), a relação plaquetas/linfócitos (RPL) e relação linfócitos/monócitos (RLM) têm maior acurácia do que os elementos isolados, mas os pontos de corte e os resultados variam em diferentes pesquisas.⁵⁻⁸

É muito importante identificar as razões destes resultados discordantes; um motivo pode ser a diferença de resposta inflamatória sistêmica, evolução clínica e resposta terapêutica entre homens e mulheres. Estudo recente, analisando 1.409.131 pacientes submetidos a grandes cirurgias, mostrou que a incidência de complicações e a mortalidade nos primeiros 30 dias de pós-operatório foi maior em homens, exceto nas cirurgias cardíacas e nas vasculares.⁹ Demonstrou-se variação nos genes que controlam a resposta inflamatória e o metabolismo de acordo com o

gênero, explicando, em parte, as diferenças biológicas e fisiológicas entre homens e mulheres. Estas diferenças ocorrem predominantemente na idade reprodutiva, período de maior atividade dos hormônios sexuais.¹⁰

Resolvemos, então, fazer a complementação (análise post hoc) de uma pesquisa utilizada em trabalho de conclusão de curso e apresentada em congresso médico, avaliando a diferença de alguns componentes do hemograma (leucócitos, neutrófilos, linfócitos, monócitos e plaquetas), proteína C reativa (PCR) e de algumas relações de componentes do hemograma (RNL, RPL e RLM) em homens e mulheres com AA.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Generalidades sobre apendicite aguda

Apendicite aguda é a principal causa de abdome agudo cirúrgico em todo o mundo, com prevalência de aproximadamente 7% na população.¹¹ Seu diagnóstico é eminentemente clínico, sendo os exames laboratoriais capazes de guiar o cirurgião em sua tomada de decisão quanto ao tratamento.¹² A apendicectomia é o tratamento de escolha, pois, além de permitir o diagnóstico definitivo, também reduz significativamente o risco de complicações, tais como perfuração, sepse e óbito.¹¹

A fisiopatogenia da AA parecia estar bem elucidada. Admitia-se que o fator desencadeante seria sempre uma obstrução do lume apendicular por causas variadas: fecalito, hiperplasia linfoide, tumores benignos ou malignos e parasitas, entre outros. Se não tratada em tempo hábil complicaria com supuração, perfuração e gangrena.¹ Para muitos autores, a perfuração do apêndice é o principal fator desencadeante das principais complicações como peritonite, sepse e morte.¹³

Mas, a fisiopatogenia da AA tem sido muito discutida na atualidade. Parece que obstrução não é a causa primária da doença, na maioria dos casos.¹⁴ O processo se iniciaria com uma inflamação na mucosa do apêndice que induziria a liberação de mediadores, capazes de agir local e sistemicamente: serotonina, endotelina-1, ciclooxigenase 1 e 2, NO sintetase induzível e outros. A serotonina, por exemplo, aumenta a secreção digestiva, induz vasoconstrição e modula o peristaltismo intestinal.¹⁵ Em alguns casos haveria uma invasão do apêndice por bactérias patogênicas do gênero *Fusobacterium*¹⁶ que também têm sido identificadas na cavidade oral de crianças com AA.¹⁷

Admite-se na atualidade que existem duas formas de AA: a simples ou não complicada e a complicada. Na primeira o paciente pode manter-se nesta fase por muito tempo, não evolui inexoravelmente para a complicada, pode ser autolimitada e responder ao uso isolado de antimicrobianos; a complicada agrava-se rapidamente e a perfuração pode ocorrer antes do paciente chegar ao hospital.^{2,3}

Na forma simples há possibilidade de conduta não cirúrgica, método já adotado em casos selecionados em muitos serviços. Ensaio clínico randomizado mostrou que 73% dos pacientes com AA, excluídos os casos em que se identificou perfuração ou fecalito na tomografia computadorizada, foram tratados sem necessidade de cirurgia dentro de um ano e apenas 5,8% precisaram de operação na internação inicial.¹⁸

Para muitos autores, como consideram que a perfuração do apêndice é o principal fator desencadeante das complicações, é fundamental identificar precocemente esta complicação, sendo a ultrassonografia e a tomografia computadorizada os meios mais eficientes, mas são caros e não disponíveis em muitos serviços.¹³

2.2 Apendicite aguda e inflamação sistêmica

Sabe-se que a inflamação sistêmica está associada a muitas doenças tanto crônicas como agudas (incluindo a AA), por isto foi descrita como “a mother of disease”.¹⁹ É desencadeada por vários mediadores, com destaque para as citocinas (fatores de necrose tumoral, interleucinas e interferons) e eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos). A dosagem destes mediadores é complexa e cara, não estando disponível na prática clínica na maioria dos serviços.

Para avaliar a presença e intensidade da resposta inflamatória sistêmica têm sido utilizados marcadores como o hemograma e a hemossedimentação que foram os pioneiros a serem estudados. Observou-se que na AA e principalmente em suas formas complicadas, existe tendência para aumento de leucócitos, neutrófilos e bastões, e para redução de linfócitos, eosinófilos e plaquetas. Além do número, o volume médio das plaquetas também pode ajudar; nas inflamações sistêmicas as plaquetas são ativadas e têm o diâmetro.²⁰

Posteriormente passou-se a utilizar a dosagem das proteínas de fase aguda no plasma; na inflamação sistêmica há aumento de algumas proteínas, em especial da proteína C reativa (PCR) e redução de outras, como a albumina. Verificou-se a seguir que a acurácia de algumas relações era maior do que a dos componentes isolados: relação neutrófilos/linfócitos (RNL), relação plaquetas/linfócitos (RPL), relação linfócitos/monócitos (RLM) e relação PCR/albumina.

Em revisão sistemática recente foram analisados 62 estudos publicados entre 2000 e 2015, avaliando a acurácia e a relação custo-benefício de alguns exames laboratoriais utilizados para orientar o diagnóstico da apendicite aguda. Demonstrou-se que a acurácia da contagem de leucócitos é baixa. Comentaram sobre novos marcadores como a procalcitonina, interleucina-6 (IL-6) e 5-hidroxi-indolacético (HIAA) urinário; eles são mais eficientes, mas os resultados ainda inconclusivos, além de muito caros. Nesta revisão não foram avaliadas as relações dos componentes do hemograma.²¹ Vale ressaltar que a dosagem da bilirrubina plasmática também pode ajudar, mas a acurácia é pequena.²²

As relações de componentes do hemograma têm sido muito estudadas pela facilidade, disponibilidade e baixo custo, uma vez que este exame é solicitado

rotineiramente à internação e repetido periodicamente para quase todos os doentes internados. O valor prognóstico da RNL e RPL tem sido confirmado em várias condições clínicas, em especial nas doenças cardiovasculares,²³ no câncer,²⁴ em doentes críticos²⁵ e em formas variadas de abdome agudo não traumático.²⁶⁻²⁹

Alguns estudos específicos têm demonstrado que as relações dos componentes do hemograma, principalmente a RNL, é útil para ajudar no diagnóstico e na identificação de gravidade da AA. Em um deles, publicado em 1995, foram avaliados 402 pacientes operados com suspeita de apendicite aguda. Demonstrou-se que a RNL é mais eficiente para indicar a presença desta doença em pacientes com dor no quadrante inferior direito do que a contagem de leucócitos; o ponto de corte foi 3,5.³⁰

Estudo retrospectivo realizado em São Paulo, analisando 498 pacientes submetidos à apendicectomia, mostrou que valores mais elevados da RNL estavam associados à apendicite aguda complicada ($p < 0,01$).⁵ Ao analisar 663 pacientes submetidos a apendicectomia, sendo 57,3% ($n=380$) homens, foi encontrada a forma não complicada em 461 doentes (69,6%). A RNL $> 6,35$ e PCR $> 55,6$ mg/L estavam associadas com gravidade da apendicite, tempo de internação e complicações pós-operatórias (13,69% nas apendicites complicadas e 7,29% nas simples).⁶ Outra pesquisa mostrou que o volume médio de plaquetas, por alterar nas inflamações sistêmicas, podendo também auxiliar quando usado como um marcador.²⁰

2.3 Apendicite aguda e gênero

A resposta inflamatória sistêmica varia com o gênero em algumas doenças crônicas e agressões agudas, dificultando a interpretação dos exames e interferindo na evolução das doenças.³¹ Esta diferença tem sido demonstrada em várias situações,

como nos pacientes em preparo para cirurgias bariátricas,³² existindo tendência para evolução mais satisfatória nas mulheres.³¹

O gênero feminino tem proteção imunológica e cardiovascular, explicando menor mortalidade nos casos de sepse;³³ a mortalidade após traumas graves, com choque associado, é menor nas mulheres com idade entre 13 e 64 anos, na chamada fase hormonal.³⁴ Um estudo de coorte retrospectivo avaliou a morbidade e mortalidade até 30 dias após a cirurgia, em 1.409.131 pacientes (57,2% do gênero feminino) submetidos a operações de grande porte, entre 2008 e 2018, usando dados do *American College of Surgeons' National Surgical Quality Improvement Program*. Complicações e mortalidade foram menores nas mulheres, exceto nas cirurgias cardíacas e vasculares; complicações pós-operatórias relacionadas ao sistema nervoso e retorno à sala de operações também foram mais frequentes nas mulheres.⁹

Recentemente tem sido demonstrado a existência de uma variação nos genes que controlam a resposta inflamatória e o metabolismo de acordo com o gênero.¹⁰ Esses achados justificam assim a utilização do termo medicina de gênero.³⁵

Muitos estudos avaliaram a diferença de evolução da AA entre os gêneros, a maioria enfatizando a dificuldade para diagnóstico precoce nas mulheres e nos idosos. Destacamos três destes estudos.

No primeiro, foram avaliados 1486 pacientes consecutivos operados com suspeita de AA, entre 1989 e 1993. A incidência de apendicite não perfurada foi maior em adolescentes e adultos jovens (13 a 40 anos). Apendicite perfurada ocorreu em 19%, sendo mais frequente em crianças e idosos, independente do gênero;

associou-se com maior duração dos sintomas e maior tempo de observação dos pacientes já hospitalizados.³⁶

No segundo, um estudo retrospectivo que analisou 380 pacientes submetidos a apendicectomia entre 2000 e 2005, homens tiveram maior incidência de perfuração do que as mulheres com a mesma duração dos sintomas. Em pacientes com idade superior a 55 anos, 29% tiveram apendicite perfurada com 36 horas de sintomas, e 67% com 48 horas de sintomas. Análise multivariada demonstrou que idade superior a 55 anos, febre e duração de sintomas maior do que 24 horas foram preditores de perfuração.³⁷

Por fim, o terceiro estudo avaliou 3.736 pacientes, com idade igual ou superior a 18 anos, submetidos a apendicectomia no Rabin Medical Center, em 13 anos consecutivos. A doença foi mais frequente no verão e nos homens; apêndices normais predominaram nas mulheres. Complicações ocorreram em 10% dos casos e a mortalidade foi 0,33%, predominando em idosos e com relação homem/mulher de 0,4.³⁸

A diferença no hemograma entre homens e mulheres diagnosticados com AA foi resumida a seguir baseado em dois estudos importantes.

Em estudo publicado no ano de 2016 foram avaliados retrospectivamente 155 pacientes operados por AA, sendo 72 homens e 83 mulheres, comparando-os com 50 controles saudáveis, sendo 20 homens e 30 mulheres. Os valores de leucócitos, neutrófilos, percentual de neutrófilos e RNL eram maiores nos pacientes com AA do que nos controles; o valor total e a percentagem de linfócitos eram menores nos pacientes com apendicite aguda.³⁹

Outro estudo fez-se uma revisão dos métodos de avaliação em pacientes com suspeita de AA. Demonstrou-se que pacientes com idade entre 17 e 24 anos têm maior possibilidade de apendicectomia negativa e menor possibilidade de apendicite complicada quando comparados com doentes com idade superior a 40 anos. Mulheres adultas tiveram maior possibilidade de apendicectomia negativa e homens adultos de apendicite supurativa. Somente adultos com apendicite supurativa e apendicite aguda tiveram aumento estatisticamente significante de leucócitos, neutrófilos e PCR. Pacientes com TC e escore de Alvarado superior a 7 não tiveram apendicectomia negativa. Concluíram que aumento de leucócitos, neutrófilos e PCR associam-se com apendicite aguda e apendicite supurativa somente em adultos. A TC é útil para refinar o diagnóstico de AA em mulheres adultas, porém, a combinação de marcadores inflamatórios, US e escore de Alvarado complementam ou maximizam as vantagens da TC.⁴⁰

A diferença de prognóstico de acordo com o gênero está descrita nos três estudos que se seguem.

Analisou-se retrospectivamente 1.663.238 pacientes submetidos a apendicectomia e que tiveram alta hospitalar entre 2003 e 2011, catalogados no U. S. Nationwide Inpatient Sample, demonstrou-se que progressivamente mais idosos, obesos e com múltiplas comorbidades foram operados. Os fatores independentes de complicações pós-operatórias foram: acesso laparotômico (OR 1.5, 95% C.I. 1.4-1.5), gênero masculino (OR 1.6, 95% CI 1.5-1.6), raça negra (vs. branca: OR 1.5, 95% CI 1.4-1.6), apêndice perfurado (OR 2.8, 95% CI 2.7-3.0), maior índice comorbidades (Elixhauser ≥ 3 vs. 0, OR 11.3, 95% CI 10.5-12.1), aumento da idade (>52 anos vs. ≤ 27 anos: OR 1.3; 95% CI 1.2-1.4) e volume de atendimento do hospital (high: low OR 1.2; 95% CI 1.1-1.3).⁴¹

Em outra pesquisa, foram estudadas 427 crianças com idade inferior a 15 anos, operadas com suspeita de AA ou tratadas conservadoramente por abscesso apendicular, sendo 183 meninas e 244 meninos. A frequência de apendicite supurativa (56 e 45%, $p = 0,032$), apendicite perfurada (18 e 10%, $p=0,043$) e acesso laparotômico (57 e 28%, $p=0,048$) foi maior em meninos. Maior frequência de exames de imagem (50 e 38%, $p=0,021$), apendicectomia negativa (18 e 7%, $p=0,005$), apendicite gangrenosa (18 e 11%, $p=0,049$) e complicações operatórias (7 e 2%, $p=0,015$) ocorreu nas meninas. Em resumo, nas meninas as apendicectomias negativas foram mais frequentes, embora tivessem mais exames de imagem e mais complicações pós-operatórias. Os meninos tiveram maior frequência de apendicite perfurada.⁴²

Em estudo publicado recentemente criou-se uma equação de regressão logística para avaliar a possibilidade de apendicite aguda simples e de apendicite aguda complicada em pacientes atendidos no setor de emergência com suspeita de AA. Foram analisados retrospectivamente 895 pacientes, sendo 188 (21%) com apêndice normal, 525 (59%) com apendicite não complicada e 182 (20%) com apendicite complicada. Associaram-se com chance aumentada de apendicite aguda complicada: idade, gênero feminino, número de leucócitos, \log^2 da PCR, \log^2 da bilirrubina.⁴³

3 OBJETIVO

Avaliar em homens e em mulheres com apendicite aguda (AA) se existe associação da resposta inflamatória sistêmica no pré-operatório com a incidência das formas não complicada e complicada da doença, de complicações pós-operatórias e do tempo de hospitalização.

4 MÉTODO

Este é um estudo complementar de pesquisa realizada em pacientes operados para tratamento de apendicite aguda. O estudo inicial foi utilizado em Trabalho de Conclusão da Residência Médica em Cirurgia Geral do Hospital Unimed Vitória dos médicos Gustavo Coelho Bravim e Paulo Roberto Souza Machado; foi também apresentado no Congresso Cirurgia 2018, realizado em Vitória - ES, recebendo prêmio como melhor tema livre do evento. No estudo complementar atual (pesquisa *post hoc*), foram analisadas as diferenças dos parâmetros inflamatórios no pré-operatório, nas formas não complicada e complicada da doença e na evolução pós-operatória, entre homens e mulheres com AA.

Trata-se de estudo retrospectivo, longitudinal, realizado no Hospital Unimed Vitória, em pacientes com diagnóstico operatório de apendicite aguda, tratados entre 01/01/2015 e 31/12/2016, sendo 97% dos casos por acesso videolaparoscópico. A pesquisa foi autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Unimed Vitória, parecer CAAE: 65429517.1.0000.5061, de 21 de junho de 2017.

Os pacientes foram identificados em planilha eletrônica fornecida pelo Serviço de Informática do Hospital. Os parâmetros analisados foram obtidos no sistema de gestão hospitalar, MV2000i, no módulo denominado Sistema de Gerenciamento de Unidades (PAGU), disponível no Hospital desde sua inauguração.

Foram estudados 462 pacientes com diagnóstico operatório de apendicite aguda. Foram excluídos os enfermos cujos hemogramas não estavam disponíveis no sistema informatizado (o exame foi, provavelmente, realizado antes da internação no hospital) e quando a descrição cirúrgica era insuficiente para classificar o tipo de apendicite aguda.

Além dos dados demográficos (idade e gênero) foram analisados alguns parâmetros do último hemograma realizado antes da operação, incluindo: leucócitos, neutrófilos, linfócitos, monócitos e plaquetas; anotou-se o valor da proteína C reativa (PCR) quando disponível. Os índices RNL, RPL e RLM foram obtidos dividindo-se o valor absoluto dos neutrófilos pelo valor das plaquetas, das plaquetas pelos linfócitos e dos linfócitos pelos monócitos, respectivamente. Identificou-se o acesso para a cirurgia (laparotomia ou videolaparoscopia) e classificou-se a apendicite em não complicada (edematosa) ou complicada (outras formas). Foram anotadas, ainda, as complicações e a mortalidade pós-operatórias e o tempo de hospitalização.

Para análise estatística, os dados da planilha Excel foram transferidos para o programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, versão 17.0; SPSS, Inc., Chicago. IL, USA). Foi realizado o tratamento estatístico descrito em estudo equivalente a este, publicado por YARDIMCI et al., em 2016. Além disso, apresentou-se uma análise descritiva, com os dados apresentados como média \pm desvio padrão. A diferença entre os grupos foi definida pelos testes do qui-quadrado e análise de variância (ANOVA); considerou-se significativa o $p < 0,05$. A análise foi realizada por Lúcia Helena Sagrilo, professora de estatística.

5 RESULTADOS

Estudou-se 462 pacientes, sendo 233 (50,4%) homens; a idade variou entre 1 e 88 anos, média de $30,2 \pm 16,0$ anos; 113 (24,5%) tinham idade inferior a 19 anos; 330 (71,4%) tiveram AA não complicada. Ocorreram complicações pós-operatórias em 7,8% dos casos e um óbito, em paciente idosa, com várias comorbidades e forma complicada da doença.

Na pesquisa inicial, quando se comparou apendicite não complicada e complicada, identificou-se que a idade média foi semelhante ($29,6 \pm 14,5$ vs. $31,4 \pm 19,2$ dias, $p = 0,712$), mas a incidência de complicações pós-operatórias [2 (0,4%) vs. 34 (7,4%), $p = 0,000$] e o tempo de internação ($2,5 \pm 0,8$ vs. $5,5 \pm 3,3$ dias, $p = 0,000$) foi maior nas complicadas. Comparando-se os parâmetros inflamatórios nas duas formas de apendicite aguda (Tabela 1), observou-se que existem diferenças estatisticamente significantes de todos eles, exceto das plaquetas. Nos casos de AA complicada, em relação à não complicada, alguns parâmetros são significativamente maiores (leucócitos, neutrófilos, bastões, monócitos, PCR, RNL e RPL) e outros menores (linfócitos e RLM).

Tabela 1. Valores dos parâmetros inflamatórios nas duas formas de apendicite aguda

Parâmetros	Apendicite não complicada		Apendicite complicada		p
	n	Média ± DP	n	Média ± DP	
Leucócitos	330	12745,0 ± 4587,9	131	14436,0 ± 5769,1	0,005
Neutrófilos	330	9866,0 ± 4416,7	131	11797,8 ± 5253,5	0,000
Bastões	330	466,8 ± 518,0	131	676,4 ± 844,0	0,001
Linfócitos	330	2106,2 ± 830,1	131	1813,5 ± 855,1	0,000
Monócitos	330	609,5 ± 315,0	131	692,2 ± 400,4	0,018
Plaquetas	330	252315,2 ± 63936,9	131	258557,3 ± 76709,5	0,496
PCR	143	35,0 ± 47,0	64	81,7 ± 90,8	0,000
RNL	330	5,7 ± 4,2	131	8,1 ± 6,0	0,000
RPL	330	137,0 ± 61,8	131	178,4 ± 111,7	0,000
RLM	329	4,1 ± 2,5	131	3,3 ± 2,5	0,000

Quando se compararam as características gerais de acordo com o gênero, observa-se que a idade média, a classificação da AA (não complicada ou complicada), a incidência de complicações pós-operatórias e o tempo de hospitalização foi semelhante em homens e mulheres (Tabela 2).

Tabela 2. Características gerais nos dois gêneros em 462 pacientes com apendicite aguda

Parâmetros	Homens		Mulheres		p
	n	%	n	%	
Apendicite aguda complicada	69	29,6	62	27,7	0,680
Complicações pós-operatórias	19	8,2	17	7,6	0,863
Idade em anos (média ± dp)	29,1 ± 16,1		31,6 ± 16,0		0,079
Tempo internação em dias (média ± dp)	3,4 ± 2,5		3,2 ± 2,1		0,970

Na Tabela 3 estão apresentados os valores dos parâmetros inflamatórios em homens e mulheres. Não houve diferença estatisticamente significativa dos leucócitos, neutrófilos, bastões, PCR e RPL entre os gêneros. Mas monócitos e RNL estavam menores e as plaquetas, linfócitos e RLM maiores em mulheres.

Tabela 3. Valores de alguns parâmetros inflamatórios nos dois gêneros

Parâmetros	Homens		Mulheres		p
	n	Média ± DP	n	Média ± DP	
Leucócitos	233	13422,1 ± 4956,4	225	13033,3 ± 5022,8	0,510
Neutrófilos	233	10753,5 ± 4652,6	225	10088,1 ± 4788,4	0,162
Bastões	233	535,5 ± 718,9	225	518,8 ± 537,3	0,707
Linfócitos	233	1854,5 ± 755,7	225	2189,8 ± 897,9	0,000
Monócitos	233	665,0 ± 355,1	225	598,3 ± 328,9	0,009
Plaquetas	233	238725,3 ± 63463,5	225	270008,9 ± 68362,4	0,000
PCR	106	46,9 ± 66,7	99	52,6 ± 68,6	0,850
RNL	233	7,2 ± 5,5	225	5,6 ± 4,1	0,000
RPL	233	152,5 ± 84,4	225	145,6 ± 78,2	0,363
RLM	233	3,3 ± 1,8	225	4,5 ± 3,0	0,000

6 DISCUSSÃO

Na análise das pesquisas sobre apendicite aguda é importante identificar se foram estudados pacientes com suspeita clínica da doença, se a confirmação do diagnóstico foi baseada em achado operatório ou em descrição anatomopatológica e qual a classificação considerada. Como existem várias classificações e dificuldade para uniformizar a descrição dos cirurgiões, realizou-se um painel de especialistas que indicou: grau 1 - inflamação; grau 2 - gangrena; grau 3 - perfuração com fluidos livres localizados; grau 4 - perfuração com abscesso regional; grau 5 - perfuração com peritonite difusa.⁴⁴

Nesta pesquisa utilizou-se uma classificação descrita em alguns trabalhos recentes: não complicada (edematosa) e complicada (supuração, abscesso, perfuração, necrose).^{5,7,45}

As características gerais dos pacientes e da apendicite aguda encontradas nesta pesquisa aproximam-se às descritas em outras publicações. Em relação à proporção da forma edematosa, por exemplo, foi de 71,4% em nossos casos e de 62,4% quando foram avaliados 918 pacientes operados em hospital localizado em Denver – Colorado, EUA.⁴⁴ A incidência de complicações e a mortalidade pós-operatória foram 7,4% e 0,2%, respectivamente, em nossa pesquisa; no Rabin Medical Center, em Petah Tikva - Israel, foram 10% e 0,33%.³⁸

A diferença entre homens e mulheres em relação às características clínicas, resposta terapêutica e prognóstico têm sido muito valorizadas na atualidade.³⁵ Quanto à apendicite aguda é fácil explicar maior dificuldade para o diagnóstico e mais apendicectomias desnecessárias em mulheres,³⁸ sem contar as intercorrências

e repercussões da gravidez.⁴⁶ Justifica-se, em parte, a evolução variada em homens e mulheres às diferenças da resposta inflamatória sistêmica.⁴⁷

Em nossa pesquisa não houve diferença entre homens e mulheres em relação a: idade, classificação da AA (não complicada e complicada), incidência de complicações pós-operatórias e tempo de internação. Os resultados da literatura são discordantes, mas geralmente usam uma classificação mais segmentada de AA. Analisando apenas crianças com idade inferior a 15 anos, encontrou-se maior frequência de gangrena e complicações pós-operatórias nas meninas; mais supuração e perfuração nos meninos.⁴²

Encontrou-se, em nossa série, um óbito, em mulher com várias comorbidades. Não se descrevem comparações relacionadas a este parâmetro porque a mortalidade é muito baixa e haveria necessidade de amostras muito grandes para proporcionar resultados estatisticamente significantes.

Na pesquisa inicial, quando foram comparados os valores dos parâmetros inflamatórios nas duas formas de apendicite aguda, confirmaram-se os achados da literatura. Nas AA complicadas houve maior aumento de leucócitos, neutrófilos, bastões, monócitos, PCR, RNL e RPL e maior redução de linfócitos e RLM. Esperaríamos um número mais baixo de plaquetas nas AA complicadas, o que não ocorreu. Tem sido demonstrado que plaquetopenia à internação e progressiva na evolução associa-se com mau prognóstico, mas as pesquisas referem-se a doentes críticos.^{48,49}

Estudo retrospectivo, onde foram avaliados 155 pacientes operados por AA, sendo 72 homens e 83 mulheres, os comparou com 50 controles saudáveis, sendo 20 homens e 30 mulheres. A contagem de plaquetas era menor nas mulheres doentes

do que nas do grupo controle, mas não havia diferença entre os homens. Quanto aos enfermos com AA, não foram notadas diferenças na contagem de plaquetas, volume médio de plaquetas e distribuição de plaquetas entre os gêneros.³⁹

Quando comparamos os parâmetros inflamatórios pré-operatórios, em homens e mulheres, não se identificou diferença estatisticamente significativa nos leucócitos, neutrófilos, bastões, PCR e RPL; linfócitos, plaquetas e RLM estavam maiores nas mulheres; monócitos e RNL estavam maiores nos homens. Vale ressaltar que os parâmetros que eram maiores nas mulheres, associam-se com bom prognóstico; os que eram maiores em homens, principalmente a RNL relaciona-se com quadros mais graves, inclusive na apendicite aguda. Apesar da resposta inflamatória mais adequada nas mulheres, não se associou com melhor evolução clínica. Estes dados sugerem que os médicos devem considerar as diferenças relacionadas ao gênero quando avaliam o hemograma e outros marcadores inflamatórios em pacientes com apendicite aguda e, possivelmente, em outros quadros de abdome agudo.

Existem algumas limitações nesta pesquisa: foi retrospectiva, realizada em um único centro, com número relativamente pequeno de participantes, condições que se repetem na maioria dos estudos citados. Houve dificuldade para classificação da AA, pois baseou-se na descrição do cirurgião, nem sempre bem explicativa. Além disto, não se fez estratificação por idade, considerando as fases em que as diferenças hormonais são mais significantes.

7 CONCLUSÃO

Apesar de alguns componentes do hemograma analisados no pré-operatório de pacientes com apendicite aguda sugerirem um perfil inflamatório mais adequado nas mulheres, a incidência das formas não complicada e complicada da doença, de complicações pós-operatória e o tempo de internação foram semelhantes em homens e mulheres.

8 REFERÊNCIAS

1. Richmond B. The appendix. In: Sabiston Textbook of Surgery. Twentieth Edition, 2017. Chapter 50:1296-1311.
2. Bhangu A, Sereide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet* 2015; 386(10000):1278-87.
3. Mak GZ, Loeff DS. Paradigm shifts in the treatment of appendicitis. *Pediatr Ann* 2016; 45(7):e235-40.
4. Gandy RC, Wang F. Should the non-operative management of appendicitis be the new standard of care? *ANZ J Surg* 2016; 86(4):228-31.
5. Kato JM, Santos DH, Rodrigues Junior AC, Utiyama EM. Valor diagnóstico da relação neutrófilo/linfócito em apendicite aguda complicada. *Rev Med* 2015; 94(Suppl 1): 1-5.
6. Kelly ME, Khan A, Riaz M, Bolger JC, Bennani F, Khan W et al. The utility of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a severity predictor of acute appendicitis, length of hospital stay and postoperative complication rates. *Dig Surg* 2015; 32(6):459-63.
7. Beecher SM, Hogan J, O'Leary DP, McLaughlin R. Appraisal of inflammatory markers in distinguishing acute uncomplicated and complicated appendicitis. *Dig Surg* 2016; 33(3):177-81.
8. Shimizu T, Ishizuka M, Kubota K. A lower neutrophil to lymphocyte ratio is closely associated with catarrhal appendicitis versus severe appendicitis. *Surg Today* 2016 Jan; 46(1):84-89.

9. Al-Taki M, Sukkarieh HG, Hoballah JJ, Jamali SF, Habbal M, Masrouha KZ et al. Effect of gender on postoperative morbidity and mortality outcomes: a retrospective cohort study. *Am Surg* 2018; 84(3):377-386.
10. Henstridge DC, Abildgaard J, Lindegaard B, Febbraio MA. Metabolic control and sex: A focus on inflammatory linked mediators. *Br J Pharmacol* 2019; 1 – 15.
11. Lima A, Vieira F, Oliveira G, Ramos P, Avelino M, Prado F et al. Perfil clínico-epidemiológico da apendicite aguda: análise retrospectiva de 638 casos. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2016; 43(4): 248-253.
12. Castro A, Skare T, Yamauchi F, Tachibana A, Ribeiro S, Fonseca E et al. Valor diagnóstico da proteína C-reativa e a influência da gordura visceral em pacientes com obesidade e apendicite aguda. *ABCD, Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)* 2018, 31(1), e1339.
13. Yardimci S, Uğurlu MÜ, Coskun M, Attaallah W, Yeğen SC. Neutrophil-lymphocyte ratio and mean platelet volume can be a predictor for severity of acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2016; 22(2): 163-168.
14. Carr NJ. The pathology of acute appendicitis. *Ann Diagn Pathol* 2000; 4(1):46-58.
15. Vasei M, Zakeri Z, Azarpira N, Hosseini SV, Solaymani-Dodaran M. Serotonin content of normal and inflamed appendix: a possible role of serotonin in acute appendicitis. *APMIS* 2008; 116(11):947-52.
16. Rogers MB, Brower-Sinning R, Firek B, Zhong D, Morowitz MJ. Acute appendicitis in children is associated with a local expansion of *Fusobacteria*. *Clin Infect Dis* 2016 Jul; 63(1):71-78.

17. Blod C, Schlichting N, Schülin S, Suttikus A, Peukert N, Stingu CS et al. The oral microbiome-the relevant reservoir for acute pediatric appendicitis? *Int J Colorectal Dis.* 2018 Feb; 33(2):209-218.
18. Salminen P, Paajanen H, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, Rantanen T et al. Antibiotic therapy vs appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: the APPAC randomized clinical trial. *JAMA* 2015 Jun; 313(23):2340-8.
19. Bengmark S. Acute and “chronic” phase reaction – a mother of disease. *Clin Nutr.* 2004 Dec; 23(6):1256-66.
20. Albayrak Y, Albayrak A, Albayrak F, Yildirim R, Aylu B, Uyanik A et al. Mean platelet volume: a new predictor in confirming acute appendicitis diagnosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011 Aug; 17(4):362–6.
21. Acharya A, Markar SR, Ni M, Hanna GB. Biomarkers of acute appendicitis: systematic review and cost-benefit trade-off analysis. *Surg Endosc.* 2017 Mar; 31(3):1022-1031.
22. McGowan DR, Sims HM, Zia K, Uheba M, Shaikh IA. The value of biochemical markers in predicting a perforation in acute appendicitis. *ANZ J Surg.* 2013 Jan.; 83(1-2):79-83.
23. Koza Y. What is the clinical benefit of neutrophil-lymphocyte ratio in cardiovascular patients? *J Cardiovasc Thorac Res* 2014 Jun; 6(2):131-132.
24. Deng Q, He B, Liu X, Yue J, Ying H, Pan Y et al. Prognostic value of pre-operative inflammatory response biomarkers in gastric cancer patients and the construction of a predictive model. *J Trans Med* 2015; 13(1):66.

25. Salciccioli JD, Marshall DC, Pimentel MA, Santos MD, Pollard T, Celi LA et al. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study. *Crit Care* 2015 Jan; 19(1):13.
26. Tanrikulu Y, Sen Tanrikulu C, Sabuncuoglu MZ, Kokturk F, Temi V, Bicakci E. Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio a potential diagnostic marker for peptic ulcer perforation? *Am J Emerg Med* 2016 Mar; 34(3):403-6.
27. Lee SK, Lee SC, Park JW, Kim SJ. The utility of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting severe cholecystitis: a retrospective cohort study. *BMC Surg* 2014 Nov;14:100.
28. Ercan Ö, Köstü B, Bakacak M, Coşkun B, Tohma A, Mavigök E. Neutrophil to lymphocyte ratio in the diagnosis of adnexial torsion. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(9):16095-16100.
29. Suppiah A, Malde D, Arab T, Hamed M, Allgar V, Smith AM et al. The prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in acute pancreatitis: identification of an optimal NLR. *J Gastrointest Surg* 2013 Apr; 17(4):675-81.
30. Goodman DA, Goodman CB, Monk JS. Use of the neutrophil:lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. *Am Surg.* 1995 Mar; 61(3):257-9.
31. Greenberg MR, Safdar B, Choo EK, McGregor AJ, Becker LB, Cone DC. Future directions in sex- and gender-specific emergency medicine. *Acad Emerg Med* 2014 Dec; 21(12):1339-42.
32. Morais AAC, Faintuch J, Leal AA, Noe JA, Bertollo DM, Morais RC et al. Inflammation and biochemical features of bariatric candidates: does gender matter? *Obes Surg* 2011 Jan; 21(1):71-7.

33. Angele MK, Pratschke S, Hubbard WJ, Chaudry IH. Gender differences in sepsis: cardiovascular and immunological aspects. *Virulence* 2014 Jan; 5(1):12-9.
34. Haider AH, Crompton JG, Chang DC, Efron DT, Haut ER, Handly N et al. Evidence of hormonal basis for improved survival among females with trauma-associated shock: an analysis of the National Trauma Data Bank. *J Trauma* 2010 Sep; 69(3):537-40.
35. Rau B, Angele M, Gonzalez-Moreno S, Kähler G, Langelotz C, Möslein G et al. Gender-specific aspects in gastrointestinal medicine and surgery. *Viszeralmedizin* 2014 Apr; 30(2): 133-135.
36. Körner H, Söndena K, Söreide JA, Andersen E, Nysted A, Lende TH et al. Incidence of acute nonperforated and perforated appendicitis: age-specific and sex-specific analysis. *World J Surg* 1997 Mar-Apr; 21(3):313-7.
37. Augustin T, Cagir B, Vandermeer TJ. Characteristics of perforated appendicitis: effect of delay is confounded by age and gender. *J Gastrointest Surg* 2011 Jul; 15(7):1223-31.
38. Stein GY, Rath-Wolfson L, Zeidman A, Atar E, Marcus O, Joubran S et al. Sex differences in the epidemiology, seasonal variation, and trends in the management of patients with acute appendicitis. *Langenbecks Arch Surg* 2012 Oct; 397(7):1087-92.
39. Kostakis ID, Machairas N, Damaskos C, Doula C, Tsaparas P, Charalampoudis P et al. Platelet indices and neutrophil to lymphocyte ratio in adults with acute appendicitis. *S Afr J Surg* 2016 Mar; 54(1):29-33.
40. Teo AT, Lefter LP, Zarrouk AJ, Merrett ND. Institutional review of patients presenting with suspected appendicitis. *ANZ J Surg* 2015 Jun; 85(6):420-4.

41. Bliss LA, Yang CJ, Kent TS, Ng SC, Critchlow JF, Tseng JF. Appendicitis in the modern era: universal problem and variable treatment. *Surg Endosc* 2015 Jul; 29(7):1897-902.
42. Salö M, Ohlsson B, Arnbjörnsson E, Stenström P. Appendicitis in children from a gender perspective. *Pediatr Surg Int* 2015 Sep;31(9):845-53.
43. Eddama M, Fragkos KC, Renshaw S, Aldridge M, Bough G, Bonthala L, Wang A, Cohen R. Logistic regression model to predict acute uncomplicated and complicated appendicitis. *Ann R Coll Surg Engl* 2019 Feb;101(2):107-118.
44. Garst GC, Moore EE, Banerjee MN, Leopold DK, Burlew CC, Bensard DD, Biffl WL et al. Acute appendicitis: a disease severity score for the acute care surgeon. *J Trauma Acute Care Surg* 2013 Jan;74(1):32-6.
45. Gomes CA, Sartelli M, Saverio SD, Ansaloni L, Catena F, Coccolini F et al. Acute appendicitis: proposal of a new comprehensive grading system based on clinical, imaging and laparoscopic findings. *World J Emerg Surg* 2015; 10:60.
46. Franca Neto AH, Amorim MM, Nóbrega BM. Acute appendicitis in pregnancy: literature review. *Rev Assoc Med Bras* 2015 Apr; 61(2):170-177.
47. Lockwood KG, Marsland AL, Cohen S, Gianaros PJ. Sex differences in the association between stressor-evoked interleukin-6 reactivity and C-reactive protein. *Brain Behav Immun* 2016 Nov; 58:173-180.
48. Budak YU, Polat M, Huysal K. The use of platelet indices, platelecrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review. *Biochem Med* 2016; 26(2):178-93.

49. Akca S, Haji-Michael P, de Mendonça A, Suter P, Levi M, Vincent JL. The time course of platelet counts in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002 Apr; 30(4):753-6.