

doi: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v.95i1p48-50>

CARTA AO EDITOR

Relação neutrófilo/linfócito no diagnóstico de apendicite aguda complicada

**Juliana Mika Kato¹, Adilson Costa Rodrigues Junior², Marcia Koike²,
Marcelo Rocha², Adriano Pflug², Edivaldo Massazo Utiyama²**

Prezado acadêmico Gustavo Rosa Gameiro,

Escrevo-lhe esta carta com o intuito de tecer considerações sobre o trabalho vencedor do 2º lugar na Área Cirúrgica do Prêmio Oswaldo Cruz do XXXIV Congresso Médico Universitário da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Trata-se de um projeto científico desenvolvido na Divisão de Clínica Cirúrgica III do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sobre o valor diagnóstico da relação neutrófilo/linfócito no diagnóstico de apendicite aguda complicada.

A Apendicite aguda (AA) é a emergência cirúrgica abdominal mais frequente em todo o mundo, atingindo uma em cada 10 pessoas¹. A fisiopatologia da AA é essencialmente inflamatória: uma obstrução da luz do apêndice leva à inflamação, que consiste em aumento da permeabilidade vascular e migração de células do sangue para o tecido. Os neutrófilos são as primeiras células a se acumularem na corrente sanguínea, primeiramente a partir dos neutrófilos periféricos e, em seguida, a partir da medula óssea, de acordo com a intensidade do processo². Ao nível macroscópico, ocorre acúmulo de muco, distensão e aumento da pressão intraluminal. Com a progressão da doença, ocorre proliferação bacteriana e necrose da parede do apêndice, levando a complicações como gangrena, perfuração, abscesso local e peritonite difusa.

O diagnóstico da AA é baseado na anamnese e exame físico, sendo complementado por exames laboratoriais e de imagem. A sintomatologia usual inclui dor abdominal que migra para fossa ilíaca direita, náuseas e vômitos, anorexia e febre. Somente com os dados clínicos a acurácia diagnóstica pode chegar a 75-90%^{3,4}, a depender da experiência do médico. Tais sintomas, no entanto, dependem de variações anatômicas do apêndice, idade do paciente, presença de complicações e comorbidades. Apêndice retrocecal, por exemplo, pode levar à dores mal localizadas, sintomas urinários e gastro-intestinais⁵. Além disso, o achado clássico de dor migratória, que tem valor preditivo positivo de 91%, está ausente em parte significativa do quadro clínico^{6,7}. A complementação por exames de imagem tem melhorado a precisão do diagnóstico e reduzido o número de cirurgias desnecessárias. O uso dessas tecnologias, todavia, não está livre de desvantagens: a ultrassonografia de abdome depende da experiência e qualificação do profissional responsável e a tomografia computadorizada requer alto custo, não está disponível em centros de saúde menores e expõe o paciente a altas doses de radiação.

Apendicectomia de emergência no momento do diagnóstico é o padrão ouro de tratamento desde o século passado. Fitz, em 1886, já verificou a importância do diagnóstico e intervenção precoce da doença⁸. Estudos comprovam que qualquer atraso na operação aumenta a morbidade pós-operatória, aumenta o tempo de

Carta referente ao trabalho "Apendicite aguda: epidemiologia, sintomas, exames complementares e riscos para complicações" premiado no 34º COMU - Congresso Médico Universitário da FMUSP, SP, 2015.

1. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

2. Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência: Juliana Mika Kato. Rua Maranhão, 654. Higienópolis, São Paulo, SP. CEP: 01240-000. Email: mika.kto@gmail.com.

internação e facilita a progressão para fase complicada, aquela em estágio gangrenoso ou perfurado ou em que há presença de abscesso periapendicular^{9,10}. A depender do estágio da AA, no entanto, o conceito de apendicectomia de emergência vem sendo questionado por estudos que sugeriram tratamento clínico exclusivo da AA ou retardo na cirurgia sem aumento de morbidade^{11,13}. Apresentações atípicas, sintomatologia inespecífica e exames de imagem inconclusivos podem, portanto, levar ao atraso no diagnóstico e aumento do risco de complicação em até 80%. Além disso, não é possível diferenciar através da radiologia a fase flegmonosa da gangrenosa. Tal caracterização é importante na medida em que a conduta será operação de emergência na segunda, visto que o órgão pode facilmente perfurar e levar à peritonite difusa. Assim, a avaliação correta da gravidade da AA fornece informações essenciais para o médico indicar a cirurgia no momento adequado e reduzir o risco de complicações.

Dada a prevalência da patologia, facilidade terapêutica e dificuldade na diferenciação dos casos de necessidade de intervenção cirúrgica imediata, diversos estudos têm retratado outros métodos possíveis para auxílio diagnóstico. Dentre eles, destaca-se a avaliação laboratorial do hemograma, exame fácil de ser coletado, simples, rápido e necessário caso a conduta seja cirúrgica. Parâmetros como PCR, bilirrubinemia e relação de Neutrófilos com Linfócitos (RNL) parecem estar associados à apendicite aguda complicada¹⁴⁻¹⁸. RNL acima de 3,5 pode ser usada na previsão de apendicite em crianças, com sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e risco de cirurgia branca de 90%, 88%, 96% e 4%, respectivamente^{19,20}. Kahramanca et al.²⁰ sugerem que o valor de 5,74 da RN/L apresenta sensibilidade de 70,8% e especificidade de 48,5% para o diagnóstico de apendicite complicada²⁰⁻²¹. Um aumento significativo da RNL acima de 3 pode ser explicado pela neutrofilia em conjunto com linfopenia, caso típico de apendicite com evolução para a fase gangrenosa.

O intuito do estudo foi, então, avaliar a capacidade preditiva da RNL em distinguir apendicite aguda complicada de não-complicada em um hospital de referência terciário.

Realizou-se um estudo retrospectivo dos pacientes submetidos à apendicectomia entre janeiro de 2003 e dezembro de 2014 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os pacientes foram identificados a partir da Classificação Internacional de Doenças (CID-10). A partir do hemograma, foram anotados os valores de neutrófilos e linfócitos na admissão do paciente para o cálculo da RNL. Os casos foram classificados em complicado e não-complicado a partir de laudos histopatológicos. Definiu-se AA complicada se em fase gangrenosa, perfurada ou na ocorrência de abscesso e/ou peritonite. Os dados foram submetidos à análise estatística com o auxílio do software

Minitab®17.1.0 da empresa *Minitab Inc.* Realizou-se o cálculo da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da RNL no diagnóstico de AA complicada. As diferenças entre os grupos foram comparadas usando o teste t. Considerou-se valor de p inferior a 0,05 estatisticamente significativo.

Foram identificados 1063 pacientes submetidos à apendicectomia no período de estudo. Incluiu-se somente os casos de AA confirmados pelo relatório anatomo-patológico e que possuíam hemograma disponível. A amostra constituiu-se de 498 pacientes. Na coorte de estudo haviam 210 mulheres e 288 homens, com idade entre 0 a 98 anos (média de 34,5). O resultado anatomopatológico demonstrou 149 pacientes na fase Flegmonosa, 229 na fase Úlcero-flegmonosa, 98 na fase Gangrenosa e 22 na Perfurada. 120 pacientes (24,1%) apresentavam apendicite aguda complicada e 378 (75,9%) não-complicada. Dentre as AA complicadas, 98 eram AA gangrenosas e 22 AA perfuradas. O valor médio na RNL entre as AA não complicadas foi de 9,35 e entre as complicadas de 15,35. Houve diferença significativa entre as taxas de neutrófilo/linfócito e as AA complicadas e não-complicadas ($p < 0,01$). A RNL de 5,0 apresentou sensibilidade de 80,8% e especificidade de 32,5%; já se o valor for de 3,5 a sensibilidade aumenta para 93,3% e a especificidade decresce para 18,8%.

Em termos epidemiológicos, nossa casuística revelou dados similares a de outros estudos na literatura os quais afirmam prevalência do sexo masculino e da segunda década de vida entre pacientes submetidos à apendicectomia. AA requer diagnóstico precoce e conduta cirúrgica para redução de complicações. No entanto, a decisão entre esperar o quadro clínico se tornar óbvio e operar de imediato ainda representa um desafio para os cirurgiões. Uma falha diagnóstica pode resultar em procedimentos desnecessários, que não são isentos de complicações como qualquer outro tratamento cirúrgico. Além disso, há estudos que indicam que o diagnóstico de AA em fases iniciais pode ser conduzido apenas com antibióticos.

O uso do hemograma como auxílio diagnóstico de AA representa uma facilidade tendo em vista sua disponibilidade e rapidez. Valores altos de RNL em AA não-complicadas podem ser explicados pelo número alto de neutrófilos em comparação aos leucócitos já no início do processo inflamatório^{20,22,23}. O RNL também está sendo usado como marcador inflamatório no estudo de outras patologias²⁴. Os resultados de nossa série de casos demonstra que valores de RNL acima de 5,0 podem diferenciar uma AA complicada de uma não-complicada. Este valor é compatível ao de outros estudos na literatura, visto que Kahramanca et al.²⁰ obtiveram o valor de 5,74 com sensibilidade de 70,8% e especificidade de 48,5%. Ishizuka et al.²⁵ sugeriram o valor de 8,0 para diferenciar apendicite aguda gangrenosa. O estudo do valor de corte

para a RNL no diagnóstico de AA complicada não é um tema aprofundado na literatura, mas todos indicam que a acurácia diagnóstica desse parâmetro é superior a de outros valores laboratoriais tais como contagem total de leucócitos e PCR.

A presente série de casos permite concluir que o

valor da RNL de 5,0 parece ser um parâmetro confiável para distinguir apendicite aguda complicada de não-complicada e assim facilitar o direcionamento da conduta médica. Contudo, a avaliação clínica continua sendo fundamental e há necessidade de mais estudos na área para definição do valor ideal da RNL.

REFERÊNCIAS

- Davies GM, Dasbach EJ, Teutsch S. The burden of appendicitis-related hospitalizations in the United States in 1997. *Surg Infect (Larchmt)*. 2004;5:160-5. doi: 10.1089/sur.2004.5.160.
- Abraham E, Wunderink R, Silverman H, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF-alpha MAb Sepsis Study Group. *JAMA*. 1995;273:934-41. doi: 10.1001/jama.1995.03520360048038.
- Hong JJ, Cohn SM, Ekeh AP, Newman M, Salama M, Leblang SD, Miami Appendicitis Group. A prospective randomized study of clinical assessment versus computed tomography for the diagnosis of acute appendicitis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2003;4(3):231-9. doi: 10.1089/109629603322419562.
- Park JS, Jeong JH, Lee JI, Lee JH, Park JK, Moon HJ. Accuracies of diagnostic methods for acute appendicitis. *Am Surg*. 2013;79(1):101-6.
- Guidry SP, Poole GV. The anatomy of appendicitis. *Am Surg*. 1994;60(1):68-71.
- Birnbaum BA, Wilson SR. Appendicitis at the Millennium. *Radiology*. 2000;215(2):337-48. doi: <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.215.2.r00ma24337>.
- Lee SL, Walsh AJ, Ho HS. Computed tomography and ultrasonography do not improve and may delay the diagnosis and treatment of acute appendicitis. *Arch Surg*. 2001;136(5):556-62. doi: 10.1001/archsurg.136.5.556.
- Fitz RH. Perforating inflammation of the vermiform appendix with special reference to its early diagnosis and treatment. *Am J Med Sci*. 1886; 92:321-46. Available from: <https://archive.org/details/b22454706>.
- Temple CL, Huchcroft SA, Temple WJ. The natural history of appendicitis in adults. A prospective study. *Ann Surg*. 1995;221(3):278-81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1234570/pdf/annsurg00049-0078.pdf>.
- Eldar S, Nash E, Sabo E, Matter I, Kunin J, Mogilner JG, Abrahamson J. Delay of surgery in acute appendicitis. *Am J Surg*. 1997;173(3):194-8. doi: 10.1016/S0002-9610(96)00011-6.
- Shin CS, Roh YN, Kim JI. Delayed appendectomy versus early appendectomy in the treatment of acute appendicitis: a retrospective study. *World J Emerg Surg*. 2014 Jan 21;9(1):8. doi: 10.1186/1749-7922-9-8.
- Drake FT, Mottey NE, Farrokhi ET, Florence MG, Johnson MG, Mock C, Steele SR, Thirlby RC, Flum DR. Time to appendectomy and risk of perforation in acute appendicitis. *JAMA Surg*. 2014;149(8):837-44. doi: 10.1001/jamasurg.2014.77.
- Hornby ST, Shahtahmassebi G, Lynch S, Ladwa N, Stell DA. Delay to surgery does not influence the pathological outcome of acute appendicitis. *Scand J Surg*. 2014;103(1):5-11. doi: 10.1177/1457496913495474.
- Cardall T, Glasser J, Guss DA. Clinical value of the total white blood cell count and temperature in the evaluation of patients with suspected appendicitis. *Acad Emerg Med*. 2004;11(10):1021-7. doi: 10.1197/j.aem.2004.04.011.
- Yokoyama S, Takifuji K, Hotta T, Matsuda K, Nasu T, Nakamori M et al. C-Reactive protein is an independent surgical indication marker for appendicitis: a retrospective study. *World J Emerg Surg*. 2009;4:36. doi: 10.1186/1749-7922-4-36.
- Goodman DA, Goodman CB, Monk JS. Use of the neutrophil: lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. *Am Surg*. 1995;61:257-9.
- Keskek M, Tez M, Yoldas O, Acar A, Akgul O, Gocmen E, KOc M. Receiver operating characteristic analysis of leukocyte counts in operations for suspected appendicitis. *Am J Emerg Med*. 2008;26(7):769-72. doi: 10.1016/j.ajem.2007.10.036.
- 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;83:79-83. doi: 10.1111/ans.12032.
- Yazici M, Ozkisacik S, Oztan MO, Gürsoy H. Neutrophil/lymphocyte ratio in the diagnosis of childhood appendicitis. *Turk J Pediatr*. 2010;52(4):400-3. Available from: <http://www.turkishjournalpediatrics.org/?fullTextId=804&lang=eng>.
- Kahramanca S, Ozgehan G, Seker D, Gökce EI, Seker G, Tunç G3, Küçükpınar T, Kargıcı H. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2014;20(1):19-22. doi: 10.5505/tjtes.2014.20688.
- Jahangiri M, Wyllie JH. Peripheral blood lymphopenia in gangrenous appendicitis. *BMJ*. 1990;301:215. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1663590/pdf/bmj00190-0033.pdf>.
- Rafferty AT. The value of the leucocyte count in the diagnosis of acute appendicitis. *Br J Surg*. 1976;63:143-4. doi: 10.1002/bjs.1800630215.
- Doraiswamy NV. Leucocyte counts in the diagnosis and prognosis of acute appendicitis in children. *Br J Surg*. 1979;66:782-4. doi: 10.1002/bjs.1800661109.
- Aktimur R, Cetinkunar S, Yildirim K, Aktimur SH, Ugurlucan M, Ozlem N. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic biomarker for the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2015 Jun 10. Doi: 10.1007/s00068-015-0546-4.
- Ishizuka M, Shimizu T, Kubota K. Neutrophil-to-lymphocyte ratio has a close association with gangrenous appendicitis in patients undergoing appendectomy. *Int Surg*. 2012;97(4):299-304. doi: 10.9738/CC161.1.