



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

# **O valor prognóstico da relação neutrófilos/linfócitos e plaquetas/linfócitos na Apendicite Aguda**

**Luís Carlos Afonso Rocha**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

**Medicina**

(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Pedro Silva Vaz

Coorientadora: Dra. Sílvia Borges

**Covilhã, maio de 2017**

# Dedicatória

Este trabalho é dedicado a toda a minha família pelo apoio e suporte constante durante todo o curso e a todos os meus amigos, companheiros de todas as horas durante estes seis anos.

# Agradecimentos

Quero agradecer todo o apoio dado no desenvolvimento deste trabalho de investigação ao meu Orientador, Dr. Pedro Silva Vaz e Co-Orientadora Dra. Sílvia Borges.

Gostaria também de agradecer ao Conselho de Administração, Comissão de Ética para a Saúde e Serviço de Cirurgia da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco (ULSCB) pelas autorizações que permitiram a realização deste estudo.

Um agradecimento particular à Dra. Marisa Almeida, por todo o apoio prestado na análise e interpretação estatística dos dados.

Um agradecimento especial a todos os meus familiares e amigos que contribuíram para o meu crescimento ao longo do curso, ajudando-me a completar uma importante etapa da minha vida.

Muito obrigado a todos!

## Resumo

**Introdução:** A apendicite aguda (AA) é a causa mais comum de intervenção cirúrgica urgente e é um dos principais diagnósticos diferenciais de abdómen agudo em qualquer idade. O diagnóstico de AA é essencialmente clínico, constituído pelos sinais clássicos e sintomas típicos. Não raramente, o diagnóstico de AA torna-se um desafio com apresentações atípicas, principalmente nos extremos etários. Um diagnóstico precoce é fundamental para um correto tratamento da AA. Não existe nenhum um marcador que discrimine a AA de outras causas de dor abdominal e os marcadores serológicos mais utilizados são a leucocitose, a neutrofilia, a elevação da proteína C-reativa (PCR) e o hematócrito. Quando se analisa a literatura em relação à avaliação do prognóstico da AA verifica-se que são poucos os estudos que o definem e o avaliam.

**Objetivo:** O principal objetivo é a avaliação da relação neutrófilos/linfócitos (N/L) e plaquetas/linfócitos (P/L) como ferramenta prognóstica da AA.

**Métodos:** Estudo retrospectivo, observacional de doentes submetidos a apendicectomia de urgência na Unidade Local de Saúde de Castelo Branco no ano de 2015, baseado na análise dos processos clínicos. A análise dos dados estatísticos foi elaborada no *software* SPSS-21.0®.

**Resultados:** Quarenta (42.1%) doentes tiveram AA não complicada e 55 (57.9%) apresentaram AA complicada. A relação N/L apresentou melhor acuidade (0.77 (0.68-0.87)) para a gravidade da AA, seguida pela PCR (0.71(0.59-0.81)), relação P/L (0.67(0.56-0.77)) e EA (0.66 (0.56-0.77)). Para um *cut-off* de 6.6 a relação N/L apresentou uma sensibilidade de 75% e especificidade de 69.1%, enquanto a relação P/L, para um *cut-off* de 150 apresentou uma sensibilidade e especificidade de 80% e 54.5%, respetivamente.

**Conclusão:** A relação N/L pode ser uma importante ferramenta de prognóstico da AA e a relação P/L também pode ser usada como marcador de prognóstico, embora com menor acuidade do que a relação N/L.

## Palavras-chave

Apendicite aguda, Gravidade, Prognóstico, Relação neutrófilos/linfócitos, Relação plaquetas/linfócitos.

## Abstract

**Introduction:** The Acute Appendicitis (AA) is the most common cause of surgical intervention in the Emergency Room setting. It is one of the main differential diagnoses of abdominal pain at any age. The diagnosis of AA is essentially clinical, consisting of classic signs and typical symptoms. Not rarely, the diagnosis of AA is a challenge with atypical presentations, mainly in the very young and the elderly. An early diagnosis is critical for a correct treatment of the AA. There are no specific laboratory findings that differentiate AA from other causes of abdominal pain, being the most commonly used serologic markers the white blood cell count, C-reactive protein (CRP) and platelet count. There are very few studies on the evaluation of the prognosis of AA.

**Objective:** The main goal is to evaluate the neutrophil/lymphocyte (N/L) ratio and platelet/lymphocyte (P/L) ratio as a prognostic tool for AA.

**Methods:** Retrospective and observational study of patients undergoing appendectomy at the Unidade Local de Saúde de Castelo Branco during 2015. Data was collected by means of analysis of the clinical processes. Statistical data analysis was performed using SPSS Statistics-21.0® software.

**Results:** A total of 95 patients were included, 40 (42.1%) patients had uncomplicated AA and 55 (57.9%) had complicated AA. The N/L ratio presented a better accuracy (0.77 (0.68-0.87)) for the severity of AA, followed by CRP (0.71 (0.59-0.81)), P/L ratio (0.67 (0.56-0.77)) and the Alvarado Score (0.56-0.77)). The established cut-off of 6.6 the N/L ratio had a sensitivity of 75% and specificity of 69.1%, while the P/L ratio using a cut-off of 150 showed 80% and 54.5% respectively.

**Conclusion:** We believe the N/L ratio to be an useful prognostic tool for the severity of AA and, to a lesser extent, so can the P/L ratio.

## Key-Words

Acute appendicitis, Severity, Prognosis, Neutrophil/lymphocyte Ratio, Platelet/lymphocyte Ratio.

## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Escala de Alvarado

Tabela 2 - Características dos doentes

Tabela 3 - Classificação Histológica da AA

Tabela 4 - Coeficiente de correlação de Spearman entre Idade, Relação de géneros e Dias de internamento e a gravidade de AA

Tabela 5 - Escala de Alvarado

Tabela 6 - Relação entre as variáveis relação N/L e P/L, PCR e Escala de Alvarado e gravidade da AA

Tabela 7 - AUC dos diferentes marcadores de prognóstico da gravidade da AA

Tabela 8 - Sensibilidade, especificidade e acuidade dos diferentes marcadores e Escala de Alvarado no prognóstico da AA

## Lista de Figuras

Figura 1 - *Whiskers-plots* dos valores médios de PCR, Relação N/L e Relação P/L na gravidade da AA

Figura 2 - *Whiskers-plots* dos valores médios de PCR, Relação N/L e Relação P/L nos diferentes níveis de risco da Escala de Alvarado

Figura 3 - Comparação da AUC dos marcadores bioquímicos e Escala de Alvarado na gravidade da AA

## Lista de Siglas e Acrónimos

AA - Apendicite aguda

ALERT PFH - *Paper free Hospital*

ANOVA - *Analysis of variance*

AUC - *Area under curve*

DP - Desvio Padrão

EA - Escala de Alvarado

FID - Fossa ilíaca direita

FIE - Fossa ilíaca esquerda

IC - Intervalo de Confiança

M - Média

N/L - Neutrófilos/linfócitos

P/L - Plaquetas/linfócitos

PCR - Proteína C-reativa

ROC - *Receiver Operating Characteristic Curve*

SAM - Sistema de Apoio ao Médico

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

TC - Tomografia Computorizada

ULSCB - Unidade Local de Saúde de Castelo Branco

# Índice

DEDICATÓRIA.....	II
AGRADECIMENTOS .....	III
RESUMO .....	IV
PALAVRAS-CHAVE .....	V
ABSTRACT.....	VI
KEY-WORDS.....	VII
LISTA DE TABELAS .....	VIII
LISTA DE FIGURAS.....	IX
LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS.....	X
ÍNDICE .....	XI
1. INTRODUÇÃO .....	1
2. MATERIAL E MÉTODOS.....	3
2.1. ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	5
3. RESULTADOS.....	6
3.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA .....	6
3.2. CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DA AA .....	7
3.3. ESCALA DE ALVARADO .....	8
3.4. COMPARAÇÃO DA EA E OS MARCADORES BIOQUÍMICOS COM A GRAVIDADE DA AA.....	8
4. DISCUSSÃO .....	13
5. CONCLUSÃO.....	16
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	17

# 1. Introdução

A apendicite aguda (AA) é a causa mais comum de intervenção cirúrgica urgente<sup>1</sup> e, embora seja uma patologia frequente em idades pediátricas<sup>2</sup> continua a ser um dos principais diagnósticos diferenciais de abdómen agudo em qualquer idade. Cerca de 7-10% dos indivíduos dos países ocidentais desenvolverão AA ao longo da sua vida<sup>3,4</sup>, afetando igualmente homens e mulheres. A AA apresenta um pico de incidência entre os 10 e os 30 anos<sup>3</sup>, sendo rara nos extremos etários, no entanto, é nestes grupos, onde se verificam taxas de mortalidade mais elevadas.

O diagnóstico de AA é essencialmente clínico, constituído pelos sinais clássicos e sintomas típicos: dor ligeira ou moderada, de início periumbilical e com instalação progressiva para a fossa ilíaca direita (FID), anorexia, náuseas e/ou vômitos e febre<sup>3</sup>. No exame objetivo o sinal de Blumberg (dor à descompressão da FID) é particularmente sugestivo de processo inflamatório apendicular. No entanto, e não raramente, o diagnóstico de AA torna-se um desafio com apresentações atípicas, principalmente nos extremos etários<sup>3,4</sup>. Nestes casos a associação do estudo analítico e dos exames imagiológicos, tanto a ecografia abdominal como a tomografia computadorizada (TC) auxiliam na exclusão de diagnósticos diferenciais, nomeadamente ginecológicos<sup>4</sup>.

Um diagnóstico precoce é fundamental para um correto tratamento da AA. Um diagnóstico impreciso pode implicar uma intervenção cirúrgica desnecessária<sup>5,6</sup> associada às complicações cirúrgicas inerentes.

Estão descritas várias escalas de diagnóstico da AA, com relevo em casos de incerteza diagnóstica. A mais utilizada na prática clínica é a Escala de Alvarado (EA)<sup>7</sup>. A EA, por ser simples, baseada em sintomas, sinais colhidos na história clínica e achados laboratoriais de rotina, sem acarretar custos acrescidos, permitindo calcular o risco de AA, tornou a escala preferencial de uso clínico<sup>7,8</sup>.

A nível laboratorial não existe um marcador que discrimine a AA de outras causas de dor abdominal. Os marcadores serológicos mais utilizados são a leucocitose, a neutrofilia, a elevação da proteína C-reativa (PCR) e o hematócrito<sup>9</sup>.

Em relação aos exames imagiológicos, quer a ecografia quer a TC têm sido objeto de vários estudos com constatação de uma melhoria significativa na acuidade diagnóstica. Existem disponíveis vários algoritmos diagnósticos com o recurso a estes dois exames auxiliares de diagnóstico<sup>10</sup>. No entanto, constata-se que a maioria dos hospitais não possuem ecografia nas 24 horas e a TC, para além do custo, tem radiação associada e o seu uso deve ser criterioso<sup>11</sup>.

Pelo descrito, e apesar das múltiplas escalas de avaliação diagnóstica e de marcadores bioquímicos disponíveis, o diagnóstico da AA permanece um desafio<sup>20</sup>.

Quando se analisa a literatura em relação à avaliação do prognóstico da AA verifica-se que são poucos os estudos que o definem e o avaliam.

Uma vez que, quando se avalia o mecanismo do processo inflamatório, se constata que os neutrófilos são as primeiras células a acumularem-se na corrente sanguínea, as plaquetas aumentam em número e os linfócitos diminuem, alguns estudos avaliaram o papel da relação neutrófilos/linfócitos e plaquetas/linfócitos no diagnóstico da AA. Relativamente ao papel destas relações com o prognóstico os estudos são quase inexistentes.

Neste sentido, o presente estudo tem como principal objetivo a avaliação da relação neutrófilos/linfócitos (N/L) e plaquetas/linfócitos (P/L) como ferramenta prognóstica da AA, comparando-os com outros marcadores serológicos já descritos. Como objetivo secundário explora-se a utilização da escala de diagnóstico mais utilizada, a EA, como escala de prognóstico da AA.

## 2. Material e Métodos

O presente estudo de investigação, transversal e retrospectivo, teve como população alvo 95 doentes, com idades compreendidas entre os 8 e os 94 anos de idade, submetidos a apendicectomia por apendicite aguda no Serviço de Cirurgia Geral da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco (ULSCB) de 1 de janeiro a 31 de dezembro de 2015.

Para seleção da amostra foi tido em consideração o único critério de inclusão: doentes submetidos a apendicectomia com relatório cirúrgico e resultados histológico compatível com AA.

Para cumprir o objetivo proposto foi realizada a recolha e análise retrospectiva de informação clínica dos processos dos doentes com diagnóstico de AA, submetidos a apendicectomia da ULSCB durante o ano civil de 2015.

Para a recolha da informação, realizada entre setembro e outubro de 2016, foram consultados os registos clínicos dos doentes, através de SAM® e do ALERT®PFH.

Foram recolhidas as seguintes variáveis: dados demográficos (idade e género), clínicos (dor abdominal, náuseas, anorexia e febre) e resultados laboratoriais (hemograma e PCR), a EA (Tabela 1), a via de abordagem cirúrgica (aberta ou laparoscópica) e o relatório cirúrgico (achados intraoperatórios), o tempo de internamento e o resultado histológico.

TABELA 1: Escala de Alvarado<sup>18</sup>

	Pontuação
Migração da dor para a FID	1
Anorexia	1
Náuseas	1
Defesa na FID	2
Descompressão dolorosa na FID	1
Febre	1
Leucocitose	2
Desvio para a esquerda	1
<b>Total</b>	<b>10</b>
AA improvável	0-4
AA possível	5-6
AA provável	7-8
AA muito provável	9-10

FID: fossa ilíaca direita

De acordo com os achados intraoperatórios descritos no relato cirúrgico e os resultados histológicos apresentados em cada relatório histopatológico, os doentes foram distribuídos em periapendicite, AA supurativa ou flegmonosa, AA gangrenosa e AA perfurada. A periapendicite foi caracterizada pela visualização de inflamação da serosa e subserosa e o infiltrado inflamatório não ultrapassa a muscular própria. A AA supurativa possuía infiltração de neutrófilos na mucosa, submucosa e muscular própria, inflamação transmural, ulceração

extensa e abscesso intramural com trombose vascular. A AA gangrenosa foi caracterizada por necrose da parede, inflamação transmural com áreas de necrose e ulceração extensa da mucosa<sup>7-9</sup>.

Para o presente estudo, os doentes foram divididos em dois grupos: grupo I constituído pelos doentes com AA não complicada (periapendicite e AA supurativa) e grupo II pelos doentes com AA complicada (AA gangrenosa, perfurada), considerando-se AA perfurada naqueles em que o relato cirúrgico descrevia quer abscesso apendicular, quer peritonite localizada ou generalizada.

Para cada doente foram avaliados, no pré-operatório e em plasma, os leucócitos, os neutrófilos, os linfócitos e as plaquetas e, em soro, a PCR.

A concentração sérica da PCR foi medida pelo aparelho Vitros® 5.1 FS - Ortho Clinical Diagnostics®, de acordo com o método de imunoturbidimetria, sendo o valor de referência de <10mg/L. Para a leitura do hemograma, recorreu-se ao aparelho ADVIA 2120i® Siemens, sendo de acordo com o método citometria de fluxo.

A obtenção dos dados, previamente aprovada pela Comissão de Ética da ULSCB, foi realizada acedendo-se ao sistema informático institucional. Os dados obtidos foram mantidos em sigilo e armazenados pelos investigadores dentro dos padrões éticos da confidencialidade.

## 2.1. Análise estatística

Para a apresentação adequada dos dados obtidos, recorreu-se ao uso de tabelas, com os respetivos dados estatísticos obtidos, os quais serão antecidos da respetiva análise.

A análise dos dados foi realizada por meio de estatística descritiva e inferencial, utilizando-se o *software* SPSS-21.0® (Statistical Package for the Social Sciences).

Tendo em consideração o cumprimento dos critérios necessários para a realização de testes de hipóteses paramétricos, conclui-se que a amostra não segue uma distribuição normal. Assim, na estatística descritiva, as variáveis contínuas são representadas por medianas e amplitude interquartilica. Para a realização de testes de hipóteses foram utilizados, o Teste de Mann-Whitney, o Coeficientes de Correlação de Spearman e o Teste ANOVA. O teste Mann Whitney *U* foi aplicado para comparação de amostras independentes. O teste ANOVA permitiu a comparação de médias para mais de duas variáveis: inicialmente, foi realizado um teste de homogeneidade de variâncias para confirmar que não existe diferença entre grupos e posteriormente realizou-se o teste ANOVA, para demonstrar se há ou não diferença entre as variáveis. A relação estatística entre duas variáveis contínuas foi analisada pelo Coeficiente de Correlação de Spearman. As curvas ROC e as respetivas áreas abaixo da curva (AUC) foram calculadas para as relações N/L e P/L, PCR e EA. Este método mede a sensibilidade e especificidade para cada resultado teste, permitindo a identificação do melhor valor *cut-off*<sup>14</sup>. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado como estatisticamente significativo para um intervalo de confiança de 95%.

## 3. Resultados

### 3.1. Caracterização da Amostra

Numa pré-análise efetuada, do total da população em estudo (95 doentes), obteve-se os dados apresentados em seguida.

Conforme apresentado na Tabela 2, a amostra total é constituída por 95 doentes, dos quais 39 (41.1%) do sexo masculino e 56 (58.9%) do sexo feminino. A média de idades foi de 40.3 anos. O maior número de casos de AA (21.1%) foi verificado na faixa etária entre os 11 e 20 anos. Os doentes adultos (com idade igual ou superior a 18 anos) representaram 75.8% da população estudada. A média de internamentos foi de 4.84 (2-35) dias.

TABELA 2: Características dos doentes

Características dos doentes	Número de doentes	Percentagem
Sexo		
Masculino	39	41.1
Feminino	56	58.9
Idade		
1-10	5	5.3
11-20	20	21.1
21-30	12	12.6
31-40	17	17.7
41-50	9	9.5
51-60	9	9.5
61-70	9	9.5
71-80	10	10.5
81-90	3	3.2
91-100	1	1.1
Apresentação clínica		
Migração da dor para a FID	79	83.2
Anorexia	41	43.2
Náuseas	56	58.9
Sinais		
Defesa na FID	91	95.8
Dor à descompressão da FID	66	69.5
Febre	36	37.9
Laboratório		
Leucocitose	74	77.9
Desvio para a esquerda	75	78.9

FID: Fossa ilíaca direita

### 3.2. Classificação histológica da AA

A distribuição dos doentes de acordo com a classificação histológica (periapendicite, AA supurativa ou flegmonosa e AA gangrenosa) e os achados intraoperatórios descritos no relato cirúrgico (abscesso peritoneal localizado, peritonite localizada e generalizada) é apresentada na Tabela 3. Verifica-se que a AA supurativa e a gangrenosa foram as formas mais encontradas na população estudada, 37.9% e 34.7%, respetivamente.

TABELA 3: Classificação histológica da AA

Espécimes	Número de doentes	Porcentagem
Periapendicite	4	4.2
AA supurativa	36	37.9
AA gangrenosa	33	34.7
AA perfurada	22	23.2

AA: Apendicite aguda

Os doentes foram agrupados em dois grupos: grupo I constituído por doentes com AA não complicada (periapendicite, AA supurativa) e o grupo II pelos doentes com AA complicada (AA gangrenosa e AA perfurada). Verificou-se uma maior percentagem de doentes no grupo II (56.7%). A idade e o tempo de internamento foram mais elevados no grupo II ( $p < 0.001$  e  $p = 0.001$ , respetivamente), quando comparado com o grupo I, conforme mostra a Tabela 4.

TABELA 4: Coeficiente de Correlação de Spearman entre Idade, Relação de géneros e Dias de internamento e a gravidade de AA

Espécimes	Total (n=95)	Grupo I (n=40)	Grupo II (n=55)	p value*
Idade (anos)	36	29	46	<0.001
Relação homem/mulher	40:57	18:22	21:34	0.510
Dias de internamento	3	3	5	0.001

AA: Apendicite aguda

### 3.3. Escala de Alvarado

A distribuição dos doentes pelo risco de apresentarem AA, segundo a EA, é representada na Tabela 5. Verificou-se que 11 (11.6%) doentes que foram incluídos no risco improvável apresentaram, no intraoperatório, AA. A maioria dos doentes que foram submetidos a apendicectomia por AA estavam incluídos nos grupos dos riscos provável e muito provável (69.5%).

TABELA 5: Escala de Alvarado

Alvarado	Número de casos	Grupo I	Grupo II
Risco improvável	11	8 (8.4%)	3 (3.2%)
Risco possível	18	8 (8.4%)	10 (10.5%)
Risco provável	42	19 (20.0%)	23 (24.2%)
Risco muito provável	24	5 (5.3%)	19 (20.0%)

### 3.4. Comparação da EA e os marcadores bioquímicos com a gravidade da AA

Os resultados estão representados na Tabela 6 e Figura 1, onde se pode verificar diferenças estatisticamente significativas entre o grupo I e o grupo II, quando se comparam a EA (M: 2.53; DP:0.960 e M: 3.03; DP:0.870), a PCR (M:37.4; DP: 63.4 e M:81.81; DP: 92.42), a relação N/L (M: 5.72; DP: 4.14 e M: 10.52; DP: 5.79) e relação P/L (M: 137.29; DP: 68.77 e M: 214,45; DP: 186.87).

TABELA 6: Relação entre as variáveis relação N/L e P/L, PCR e Escala de Alvarado e gravidade da AA

	Grupo I	Grupo II	<i>p-value</i>
Escala de Alvarado			0.006*
Risco improvável	8 (3-4)	3 (3-4)	
Risco possível	8 (5-6)	10 (5-6)	
Risco provável	19 (7-8)	23 (7-8)	
Risco muito provável	5 (9-10)	19 (9-10)	
Leucócitos	12.23 (5.16-19.46)	14.27 (3.06-24.92)	0.025**
PCR	37.46 (5.0-272.6)	81.81 (5.0-352.9)	0.008**
Relação N/L	5.72 (0.74-18.85)	10.51 (2.96-25.06)	<0.001**
Relação P/L	137.29 (70.67-454.76)	214.45 (52.44-1193.33)	0.006**

\* Teste da ANOVA; \*\* Teste de Mann-Whitney

PCR: proteína C-reativa; N/L: neutrófilos/linfócitos; P/L: plaquetas/linfócitos; M: Média; DP: Desvio Padrão

O valor prognóstico da relação neutrófilos/linfócitos e plaquetas/linfócitos na Apendicite Aguda

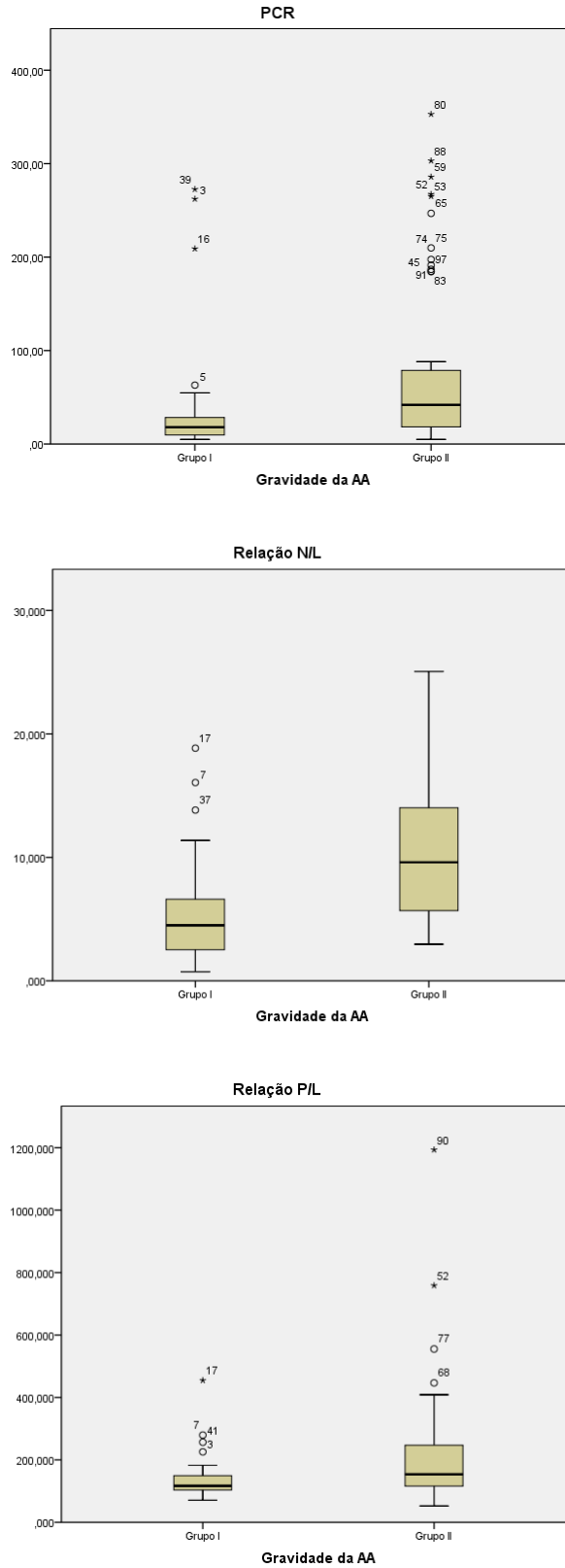


FIGURA 1: Whiskers-plots dos valores médios de PCR, Relação N/L e Relação P/L na gravidade da AA

Por sua vez, quando se correlaciona a PCR, a relação N/L e a relação P/L com a EA, verifica-se que só a relação N/L apresenta um significado estatístico significativo ( $p=0.002$ ) com o risco de AA, uma vez que a PCR ( $p=0.094$ ) e a relação P/L ( $p=0.095$ ), não apresentam significado estatístico (Figura 2).

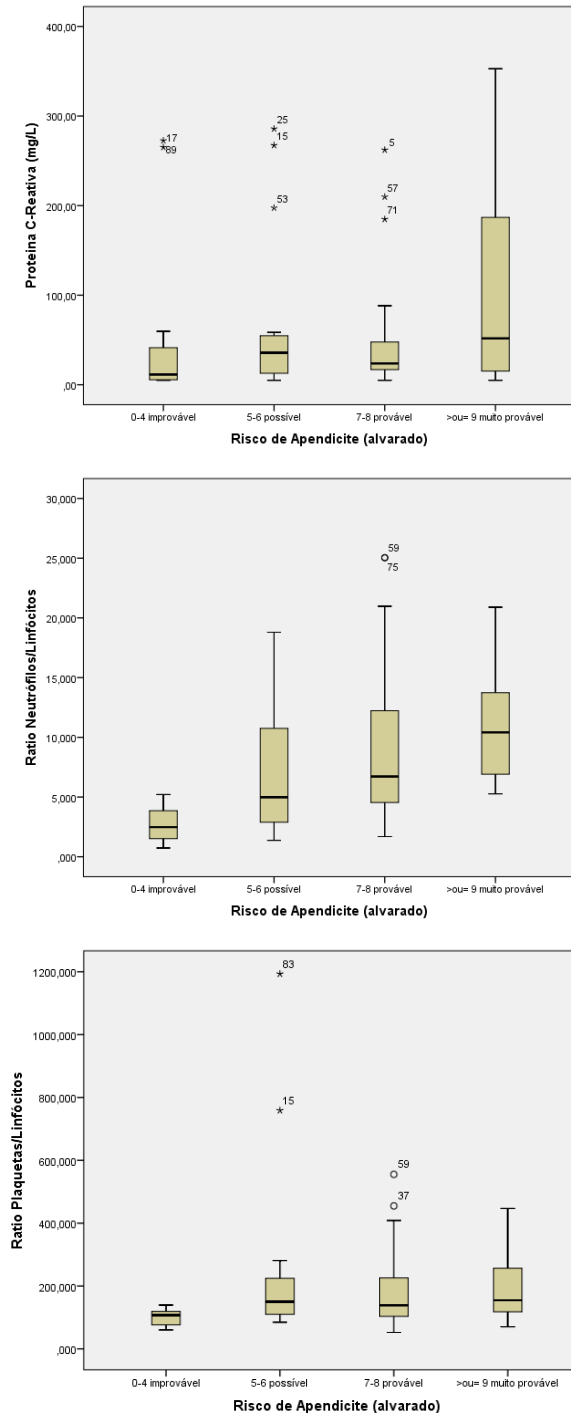


FIGURA 2: whiskers-plots dos valores medianos de PCR, Relação N/L e Relação P/L nos diferentes níveis de risco da Escala de Alvarado

Em relação ao valor preditivo de AA complicada e de acordo com a AUC (IC 95%), a EA (0.66 (0.56-0.77)) apresenta pior acuidade do que os vários marcadores bioquímicos em estudo.

Em relação aos marcadores bioquímicos, a relação N/L (0.77 (0.68-0.87)) apresenta uma alta acuidade, enquanto a PCR (0.71(0.59-0.81)) e a relação P/L (0.67(0.56-0.77)) apresentam menor acuidade. A Tabela 7 discrimina o valor preditivo de cada marcador bioquímico e da EA para a gravidade da AA.

TABELA 7: AUC dos diferentes marcadores de prognóstico da gravidade da AA

AUC (IC 95%)	Gravidade da PA
Relação N/L	0.774 (0.677-0.872)
PCR	0.705 (0.597-0.813)
Relação P/L	0.672 (0.561- 0.784)
Escala de Alvarado	0.666 (0.558-0.774)
Leucócitos	0.637 (0.532-0.733)

PCR: proteína C-reativa; N/L: neutrófilos/linfócitos; P/L: plaquetas/linfócitos

Dos marcadores bioquímicos estudados, a relação N/L é aquele que apresenta maior acuidade para a gravidade da AA (Figura 3 e Tabela 7).

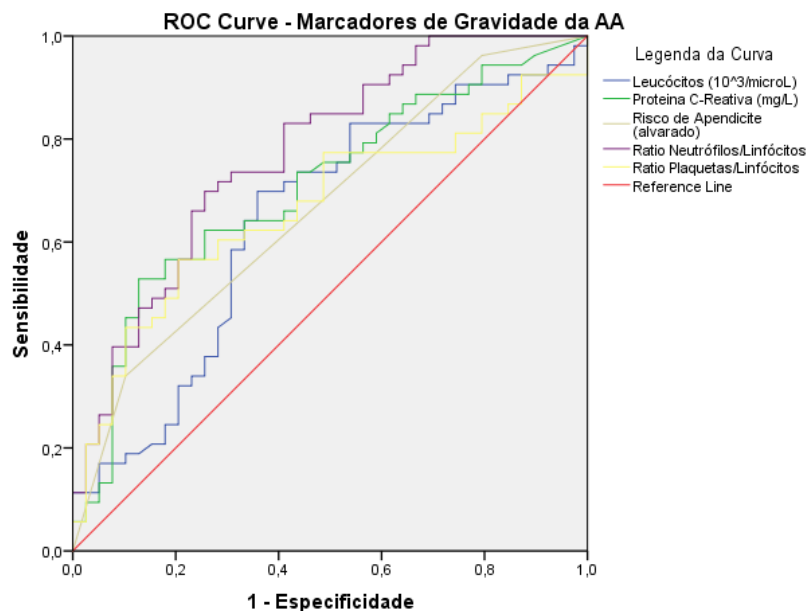


FIGURA 3: Comparação da AUC dos marcadores bioquímicos e Escala de Alvarado na gravidade da AA

O valor prognóstico da relação neutrófilos/linfócitos e plaquetas/linfócitos na Apendicite Aguda

Tendo em conta os melhores valores de sensibilidade e de especificidade, foram selecionados os seguintes *cut-off* para posterior análise: relação N/L > 6.6; PCR > 38.2mg/L; relação P/L > 150 e EA  $\geq$  7 (Tabela 8).

TABELA 8: Sensibilidade, especificidade e acuidade dos diferentes marcadores e EA no prognóstico da AA

	Sensibilidade	Especificidade	Acuidade
Relação N/L (>6.6)	75.0	69.1	70.5
PCR (>38.2mg/L)	87.2	52,8	63.0
Relação P/L (>150)	80.0	54.5	64.2
Escala de Alvarado ( $\geq$ 7)	87.5	34.5	61.1
Leucócitos (>13.3)	67.3	65.0	61.1

AA: Apendicite aguda; PCR: proteína C-reativa; N/L: neutrófilos/linfócitos; P/L: plaquetas/linfócitos

## 4. Discussão

A fisiopatologia da AA é essencialmente inflamatória com a oclusão luminal do apêndice ileocecal provocando inflamação com o conseqüente aumento da permeabilidade vascular e migração de células do sangue para os tecidos. Os neutrófilos são as primeiras células a acumularem-se na corrente sanguínea, quer dos neutrófilos periféricos quer da medula óssea, de acordo com a gravidade de processo inflamatório<sup>15</sup>. As plaquetas, os macrófagos, os mastócitos, os leucócitos e as células endoteliais também participam no processo inflamatório. A resposta fisiológica dos leucócitos na inflamação, leva a um aumento dos neutrófilos e a uma diminuição dos linfócitos<sup>16</sup>. Neste sentido a relação entre estes subgrupos de leucócitos (neutrófilos/linfócitos) pode ser usado como importante marcador inflamatório agudo. Tal como acontece com os neutrófilos, o número de plaquetas também se eleva como resposta ao processo inflamatório<sup>13</sup>, podendo a relação plaquetas/linfócitos ser um relevante marcador inflamatório agudo.

Alguns estudos evidenciam que a utilização de biomarcadores simples e baratos reduzem as taxas de apendicectomias negativas, identificam os casos de AA complicada que necessitam de tratamento cirúrgico urgente e os casos de AA não complicada que poderão ser tratados sem recurso à intervenção cirúrgica. Embora a mortalidade por AA seja baixa, a morbidade pode ser alta com conseqüente aumento dos dias de internamento e aumento dos custos associados<sup>17</sup>. De facto, verifica-se uma necessidade de indicadores consistentes para ajudar a diferenciar casos de AA não complicada das AA complicadas. Até à data, não existe um único marcador serológico ideal com valor preditivo para gravidade de AA<sup>18</sup>.

A literatura disponível sugere que a elevação da contagem dos leucócitos é tipicamente o primeiro marcador laboratorial a ser medido na avaliação da inflamação apendicular, apresentando a maioria dos doentes leucocitose, com uma sensibilidade entre 67.0-97.8% e especificidade entre 31.9-80.0%<sup>19,20</sup>. Acharya et al. numa revisão sistemática publicada em 2017, apontam uma sensibilidade de 79% e especificidade de 55% para o diagnóstico de AA, já como biomarcador de gravidade descreveram uma sensibilidade de 70% e especificidade de 49%<sup>21</sup>. No presente estudo 76.3% dos doentes apresentaram leucocitose, constatando-se uma sensibilidade de 67.3% e especificidade de 65.0% na identificação de doentes com AA complicada.

Em relação ao papel da PCR, são relatados resultados contraditórios na avaliação diagnóstica na AA<sup>17</sup>. A elevação dos valores da PCR no pré-operatório tem sido demonstrada na AA, com uma sensibilidade global descrita entre 40.0-99.0% e uma especificidade entre 27.0-90.0%. Como ferramenta de prognóstico, Sammalkorpi et al. descreveu que uma elevação da PCR está relacionada com AA complicada e para um *cut-off* de 99mg/L verificou uma especificidade de 90.3%<sup>22</sup>. Neste estudo verificou-se uma sensibilidade de 87.2% e uma especificidade de 52.8%. Podendo a PCR ser um marcador com significado tanto na avaliação diagnóstica e como na avaliação prognóstica da AA.

Novos biomarcadores inflamatórios estão constantemente a serem descritos como ferramentas de prognóstico de processos inflamatórios. Na AA foi recentemente identificada a proadrenomedulina, precursor do peptídeo ativo da adrenomedulina produzido pelos tecidos renais e suprarrenais em situações de estresse inflamatório, apresentando, para um *cut-off* de 0.34nmol/L, uma sensibilidade de 93%, especificidade de 46% e valor preditivo negativo de 93%<sup>23</sup>. Este novo biomarcador poderá ser objeto de futuros estudos de validação. No entanto, estes novos biomarcadores apresentam como limitações da sua utilização o custo e a sua disponibilidade em tempo útil.

Recentemente, a elevação da relação neutrófilos/linfócitos (N/L) foi descrita como um parâmetro de diagnóstico de algumas patologias inflamatórias agudas. De Jager et al. verificaram que valores elevados da relação N/L eram preditivos de bacteriemia quando comparados com outros parâmetros de rotina, como a PCR, leucocitose e neutrofilia<sup>24</sup>. Günay et al. constataram que a relação N/L poderia ser considerada como novo marcador inflamatório para a doença pulmonar obstrutiva crónica<sup>25</sup>. Gokmen et al. descreveu a relação deste marcador com a espondilite anquilosante<sup>26</sup>. Na literatura poucos são os estudos publicados que investigam o papel da relação N/L na AA. Kahramanca et al. descrevem elevação dos valores desta relação em doentes com AA. No diagnóstico de AA apresentou uma sensibilidade de 65.3% e uma especificidade de 54.7%, verificando-se valores mais elevados no grupo dos doentes com AA complicada<sup>27</sup>. Ishizuka et al. encontraram uma associação significativa entre a relação N/L e AA complicada<sup>28</sup>. Markar et al. descrevem uma sensibilidade de 91% e especificidade de 72% para a relação N/L e o diagnóstico de AA<sup>29</sup>. Goodman et al. descreveram valores da relação N/L mais elevados em doentes com AA, sugerindo uma maior sensibilidade para este marcador do que a leucocitose<sup>30</sup>. Kelly et al. descrevem a relação N/L como importante ferramenta quer diagnóstica quer de prognóstico, e para um *cut-off* de 6.35 apresentam uma sensibilidade de 84.9% e especificidade de 48.2%<sup>31</sup>. Neste presente estudo verifica-se que a relação N/L pode assumir um papel de biomarcador importante de prognóstico para AA. Para um *cut-off* de 6.6 descreve-se uma sensibilidade de 75.0% e especificidade de 69.1%.

Outro parâmetro que pode ser útil para o diagnóstico de patologias inflamatórias é a relação plaquetas/linfócitos (P/L). As plaquetas assumem um papel de modulador em várias situações inflamatórias, neste sentido, alterações do valor da relação P/L pode ser uma ferramenta de avaliação em inflamações aguda, nomeadamente na AA. Segundo Yazar et al. para um *cut-off* de 121.78 com uma sensibilidade de 80.0% e especificidade de 42.9%. Neste presente estudo, para um *cut-off* de 150.0 foi verificada uma sensibilidade de 80.0% e especificidade de 54.5%.

Relativamente às escalas multifatoriais, a EA<sup>18</sup>, descrita em 1986, apresenta-se como a escala mais utilizada na clínica, por ser simples, reproduzível e sem ter custos acrescidos. O *cut-off* superior a 7 é o considerado na maioria dos artigos que descrevem esta classificação, com uma acuidade que varia entre 78.0-82.0%<sup>32</sup>. Na Tabela 5 encontra-se descrita a distribuição do risco de AA pelos doentes do estudo.

Embora a EA tenha sido descrita, originalmente, como ferramenta para o diagnóstico precoce da AA<sup>18,32</sup>, alguns artigos exploram a sua capacidade como ferramenta de prognóstico<sup>7</sup>, tal como aconteceu neste estudo, verificando-se um  $p=0.006$  quando comparada entre os dois grupos e apresentando no subgrupo de risco muito provável 19 doentes (20.0%) no grupo II e apenas 5 doentes (5.3%) no grupo I. De acordo com os resultados deste estudo, a EA pode ser usada não só como escala diagnóstica de AA mas também como ferramenta de avaliação de prognóstico, com uma sensibilidade de 87.5% e uma especificidade de 34.5%.

Este estudo apresentou algumas limitações: é um estudo retrospectivo de uma única instituição; curto período de tempo do estudo; variabilidade na seleção dos doentes, uma vez que foram considerados todos os doentes submetidos a apendicectomia. No entanto, o objetivo deste trabalho foi avaliar a relação N/L e P/L em todos os doentes, mimetizando o ambiente de urgência em que não se verifica seleção de doentes.

## 5. Conclusão

De acordo com os resultados desta investigação, pode concluir-se que a relação N/L pode ser uma importante ferramenta de prognóstico da AA, e valores iguais ou superiores a 6.6 proporcionam um método com acuidade para identificar doentes com AA complicadas. A relação P/L também pode ser usada como marcador de prognóstico, embora com menos poder que a relação N/L.

Neste estudo conclui-se, também, que a EA pode ser usada tanto para o diagnóstico como para o prognóstico da AA.

Sendo assim, a relação N/L poderá ser incorporada nos diversos algoritmos, a fim de se conseguir quer um diagnóstico com maior acuidade, quer uma avaliação da gravidade da AA para definição de uma melhor abordagem clínica.

Este estudo chama a atenção para o possível papel da relação N/L e P/L na identificação de doentes que beneficiarão do tratamento conservador, isto é, nos casos de AA não complicada, podendo ser um tema para estudos futuros.

## Referências Bibliográficas

1. Prystowsky JB, Pugh CM, Nagle AP. Current problems in surgery. Appendicitis. *Curr Probl Surg*. 2005 Oct;42:688-742.
2. Yamashita H, Yuasa N, Takeuch E, Goto Y, Miyake H, Miyata K, et al. Diagnostic value of procalcitonin for acute complicated appendicitis. *Nagoya J Med Sci* 2016 Feb;78:79-88.
3. Townsend C, Sabiston D. *Sabiston Textbook of Surgery*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004. P.1296-1311.
4. Pereira C, Henriques J. *Cirurgia*. 2nd ed. Madrid: McGraw-Hill; 2006. P. 694-697.
5. Kryzauskas M, Danys D, Poskus T, Mikalauskas S, Poskus E, Jotautas V, et al. Is acute appendicitis still misdiagnosed? *Open Med*. 2016 Jul 22;11:231-236
6. Yazar FM, Bakacak M, Emre A, Urfahoglu A, Serin S, Cengiz E, et al. Predictive role of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios for diagnosis of acute appendicitis during pregnancy. *Kaohsiung J Med Sci*. 2015 Nov; 31:591-6.
7. Yilmaz EM, Kapçi M, Çellik S, Manoglu B, Avcil M, Karacan E. Should Alvarado and Ohmann scores be real indicators for diagnosis of appendicitis and severity of inflammation? *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2017 Jan;23(1):29-33.
8. Konan A, Hayran M, Kiliç YA, Karakoç D, Kaynaroglu V. Scoring systems in the diagnosis of acute appendicitis in the alderly. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2011;17:396-400.
9. Correa J, Jimeno J, Vallverdu H, Bizzoca C, Collado-Roura F, Estalella L, et al. Correlation Between Intraoperative Surgical Diagnosis of Complicated Acute Appendicitis and the Pathology Report: Clinical Implications. *Surg Infect*. 2015 Feb;16(1):41-4.
10. Kucuk E. The change of neutrophil lymphocyte ratio in acute appendicitis. *Med Science*, 2015; DOI: 10.5455/medscience.2015.04.8265
11. Fields MJ, Davis J, Alsup C, Bates A, Au A, Adhikari S, et al. Accuracy of point of care ultrasonography for diagnosing acute appendicitis: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2017 May 2; DOI: 10.1111/acem.13212

12. Yi DY, Lee KH, Park SB, Kim JT, Lee NM, Kim H, et al. Accuracy of low dose CT in the diagnosis of appendicitis in childhood and comparison with USG and standard dose CT. *J Pediatr*. 2017 Apr 23; DOI: 10.1016/j.ped.2017.01.004
13. Akbas A, Gulpinar MT, Sancak EB, Gunes M, Ucar M. The relationship between platelet-lymphocyte ration and severity of erectile dysfunction. *Kaohsiung J Med Sci*. 2016 Feb;32:91-5.
14. Maroco J. *Análise Estatística: com o SPSS statistics*. 6th Ed. Lisboa: ReportNumber; 2014.
15. Abraham E, Wunderink R, Silverman H, Perl TM, Nasraway S, Levy H, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alfa in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicentre clinical trial. TNF-alpha Mab Sepsis Study Group. *JAMA*. 1995;273:034-041
16. Mehta J, Dinerman J, Mehta P, Saldeen TG, Lawson D, Donnelly WH, et al. Neutrophil function in ischemic heart disease. *Circulation*. 1989;79(3):549-556.
17. Al-Khayal KA, Al-Omran MA. Computed tomography and ultrasonography in the diagnosis of equivocal acute appendicitis. A meta-analysis. *Saudi Med J*. 2007 Feb; 28:173-80.
18. Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med*. 1986 May;15:557-64.
19. Andersson RE. Meta-analysis of the clinical and laboratory diagnosis of appendicitis. *Br J Surg* 2004 Jan;91(1):28-37.
20. Birchley D. Patients with clinical acute appendicitis should have pre-operative full blood count and C-reactive protein assays. *Ann R Coll Surg Engl*. 2006 Jan;88(1):27-32.
21. Archarya A, Markar SR, Ni M, Hanna GB. Biomarkers of acute appendicitis: systematic review and cost-benefit trade-off analysis. *Surg Endosc*. 2017 Mar;31:1022-1031.
22. Sammalkorpi HE, Leppaniemi A, Mentula P. High admission C-reactive protein level and longer in-hospital delay to surgery are associated with increased risk of complicated appendicitis. *Langerbecks Arch Surg*. 2015 Feb;400:221-228.
23. Míguez C, Tomatis Souverbielle C, Haro A, Guerrero G, Pérez-Egido L, García-gamiz M, et al. Evaluation of proadrenomedullin as a diagnostic or prognostic biomarker of acute appendicitis in children. *Am J Emerg Med*. 2016 Dec;34:2298-2305.

24. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leucenink, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care*. 2010;14(5):R192.
25. Günay E, Sarinç Ulasli S, Akar O, Ahsen A, Gunay S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in chronic pulmonar disease: a retrospective study. *Inflammation*. 2014;37(2):374-80.
26. Gokmen F, Akbal A, Resorlu H, Gokmen E, Guven M, Aras AB, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio connected to treatment options and inflammation markers of ankylosing spondylitis. *J Clin Lab Anal*. 2015 Jul; 29(4):294-298.
27. Kahramanca S, Ozgehan G, Seker D, Gokce EI, Seker G, Tunc G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2014 Jan;20(1):19-22.
28. Ishizuka M, Shimizu T, Kubota K. Neutrophil-to-lymphocyte ratio has a close association with gangrenous appendicitis in patients undergoing appendectomy. *Int Surg*. 2012 Oct-Dec;97(4):299-304.
29. Markar SR, Karthikesalingam A, Falzon A, Kan Y. The diagnostic value of neutrophil: lymphocyte ratio in adults with suspected acute appendicitis. *Acta Chir Belg*. 2010 Sep-Oct;110(5):543-7.
30. Goodman DA, Goodman CB, Monk JS. Use of the neutrophil: lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. *Am Surg*. 1995;61(3):257-9.
31. Kelly ME, Khan A, Riaz M, 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;32:459-63.
32. Kularatna M, lauti M, Haran C, MacFater W, Sheikh L, Huang Y, et al. Clinical Prediction Rules for Appendicitis in Adults: Which is Best? *World J Surg*. 2017 Mar 3. Doi: 10.1007/s00268-017-3926-6