

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Oftalmologia da Universidade
Federal de Minas Gerais

Pedro Luiz do Nascimento Júnior

DIFERENÇAS NAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E COMPLEMENTARES DE
APÊNDICES NORMAIS E
INFLAMADOS COM DIAGNÓSTICO DE APENDICITE

Belo Horizonte
2020

Pedro Luiz do Nascimento Júnior

**Diferenças nas Características Clínicas e Complementares de Apêndices
Normais e Inflamados com Diagnóstico de Apendicite**

Versão final

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Oftalmologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito final para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Andy Petroianu

Coorientador: Prof. Dr. Carlos Brandt

Belo Horizonte

2020

Nascimento Junior, Pedro Luiz do.
N244d Diferenças nas características clínicas e complementares de apêndices normais e inflamados com diagnóstico de Apendicite [manuscrito]. / Pedro Luiz do Nascimento Junior. - - Belo Horizonte: 2020. 58f.
Orientador (a): Andy Petroianu. Coorientador (a): Carlos Teixeira Brandt. Área de concentração: Cirurgia.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Apendicite. 2. Apendicectomia. 3. Apêndice. 4. Diagnóstico. 5. Terapêutica. 6. Dissertação Acadêmica.

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos
CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

DIFERENÇAS NAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E COMPLEMENTARES DE APÊNDICES NORMAIS E INFLAMADOS COM DIAGNÓSTICO DE APENDICITE

PEDRO LUIZ DO NASCIMENTO JÚNIOR

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia **trinta de novembro de dois mil e vinte**, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores:

MARCUS VINICIUS HENRIQUES BRITO

UEPA

CARLOS TEIXEIRA BRANDT

UNIFACISA

ANDY PETROIANU - Orientador

UFMG

Belo Horizonte, 30 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Carlos Teixeira Brandt, Usuário Externo**, em 07/12/2020, às 10:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Andy Petroianu, Professor do Magistério Superior**, em 07/12/2020, às 18:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcus Vinicius Henriques Brito, Usuário Externo**, em 30/03/2021, às 09:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0440753** e o código CRC **3006FEDE**.

Às minha esposa e filhas, Aliky Ribeiro do Nascimento, Ana Graziela Ribeiro do Nascimento, Ana Lívia Ribeiro do Nascimento e Ana Júlia Ribeiro do Nascimento, o amor delas me estimula diariamente a seguir em frente e servir de exemplo.

À minha primeira professora, Glorinha, ser filho dela fez-me aprender que, na educação, estariam as conquistas da minha na vida.

À minha irmã, Ana Cecília Siqueira do Nascimento, que nunca me deixa desistirdos desafios.

Aos meus colegas de mestrado, Jamilla e Millena, devo ao estímulo mútuo o término dessa jornada.

À toda equipe de cirurgia do Hospital de Trauma de Campina Grande, que, enfrentando todas as dificuldades do serviço público, sempre está vigilante e diligente nocuidado aos nossos pacientes.

RESUMO

Apesar do grande avanço nos meios diagnósticos, a incidência de apêndices morfológicamente normais retirados de pacientes com manifestações clínicas e complementares de apendicite aguda continua superando os 20%. O objetivo deste trabalho é comparar as manifestações clínicas, laboratoriais e ultrassonográficas de apendicopatias inflamatórias e não inflamatórias com diagnóstico de apendicite aguda. Para isso, foram estudados 208 prontuários de pacientes com quadro clínico laboratorial e ultrassonográfico indicativo de apendicite agudo, distribuindo-os em dois grupos: 1) com 94 pacientes, cujo resultado anatomopatológico foi de apêndice normal e; 2) com 114 pacientes, cujos exames histopatológicos confirmaram a apendicite aguda. As variáveis estudadas foram: idade do paciente à época da operação, sexo, náuseas e vômitos, hiporexia, febre, dor que migratória à fossa ilíaca direita, dor à palpação em fossa ilíaca direita, sinal de Blumberg, hemograma, ultrassonografia e escore de Alvarado. Os apêndices inflamados associaram-se a hiporexia, dor à palpação em fossa ilíaca direita, diâmetro superior a 6 mm e escore de Alvarado superior a 6 ($p < 0,001$). Por outro lado, febre foi mais encontrada em apendicopatias nãoinflamatórias ($p < 0,001$). Hiporexia, dor à palpação na fossa ilíaca direita, diâmetro apendicular superior a 6 mm e escore de Alvarado maior do que 6 indicam apendicopatia inflamatória, já a febre é mais presente nas apendicopatia não inflamatórias.

Palavras-chave: Apendicite aguda, Apendicite não inflamatória, Apendicectomia, Apêndice cecal, Diagnóstico, Tratamento.

ABSTRACT

Despite the great advances in diagnostic methods, the incidence of removal of a morphologically normal appendix in patients with clinical and complementary signs of acute appendicitis continues to exceed 20%. The objective of this work is to compare clinical, laboratory, ultrasound findings of inflammatory and noninflammatory appendiceal conditions diagnosed as acute appendicitis. The medical records of a total of 208 patients with clinical, laboratory and ultrasound findings indicative of acute appendicitis were studied. The patients were divided into two groups: 1) comprising 94 patients whose anatomopathological results suggest a normal appendix and; 2) comprising 114 patients with histopathological tests confirming acute appendicitis. The analyzed variables were age at the time of surgery, sex, nausea and vomiting, inappetence, fever pain migrating to the right iliac fossa, pain on palpation of the right iliac fossa, Blumberg's sign, blood counts, ultrasound findings and Alvarado score. An inflamed appendix was associated with inappetence, pain on palpation of the right iliac fossa, appendiceal diameter > 6 mm ($p < 0.001$). In contrast, fever was more frequently found in noninflammatory appendiceal conditions ($p < 0.001$). Inappetence, pain on palpation of the right iliac fossa, appendiceal diameter > 6 mm and Alvarado score > 6 indicate an inflammatory appendiceal disease, whereas fever is more often present in noninflammatory appendiceal diseases.

Key-words: Acute appendicitis, Noninflammatory appendiceal disease, Appendectomy, Cecalappendix, Diagnosis, Treatment.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	100
MÉTODO	133
RESULTADOS	15
DISCUSSÃO	17
CONCLUSÃO.....	200
REFERÊNCIAS	211
APÊNDICES.....	277
Apêndice 1.....	27
Apêndice 2.....	28
Apêndice 3.....	31
Apêndice 4.....	34

INTRODUÇÃO

Apendicite aguda é uma das causas mais frequentes de abdome agudo cirúrgico, com incidência média global de aproximadamente 233/100.000 habitantes, maior entre homens (1,4: 1), sendo que, ao longo da vida ocorre em 8,6% dos homens e em 6,7% das mulheres [1-3]. A maior parte dos pacientes é de cor branca (74%), com pequena incidência em negros (< 5%) [3,5]. Aproximadamente 310.000 apendicectomias são realizadas a cada ano nos Estados Unidos e 47.000 no Reino Unido, a um custo médio, nos Estados Unidos, de 33.000 dólares por paciente [6-8].

Estudos no Reino Unido indicaram que mais de um quinto das apendicectomias tiveram exame histopatológico normal [9]. Casuísticas de outros países também apresentam exames anatomopatológicos normais em mais de 20% dos casos com manifestações clínicas e complementares típicas de apendicite aguda e também indicações cirúrgicas por incerteza diagnóstica [10].

Embora o diagnóstico de apendicite não seja aparentemente difícil, apresentações atípicas podem resultar em condutas inadequadas [11,12]. Lu et al (2016) verificaram que apendicectomias indicadas mesmo em casos incertos se acompanham de complicações pós-operatórias, principalmente abscesso local e dor crônica decorrente de aderências [13].

A teoria fisiopatológica mais aceita para apendicite aguda é a obstrução apendicular por fecalitos, corpos estranhos, sementes, parasitas, hiperplasia linfoide, processos infecciosos, tumores benignos ou malignos, que aumentam a pressão intraluminal e intramural, resultando em trombose, além de oclusão vascular sanguínea e linfática [1,11]. À medida que o comprometimento vascular sanguíneo e linfático progride, ocorre estase e a parede do apêndice torna-se isquêmica e necrosa [11].

No entanto, conteúdo intraluminal do apêndice é encontrado frequentemente em apêndices normais, sem provocar inflamação, hipertensão apendicular nem manifestação alguma [1,11]. Portanto, a etiopatogenia da apendicite aguda continua desconhecida e muitas das teorias não são subsidiadas por exames clínicos, complementares e histológicos além de não explicarem a evolução pós-operatória de muitos pacientes [14,15]. Experimentalmente, não se conseguiu ainda provocar apendicite aguda morfológicamente similar à humana para comprovar as teorias

fisiopatológicas existentes. Há a possibilidade de a doença apendicular ser múltipla com quadros clínicos e complementares similares ao da apendicite aguda, porém sem inflamação do apêndice e cuja causa pode ser neurogênica, endócrina ou imunitária [16,17].

Apesar de o apêndice ser aparentemente uma projeção da parede do ceco, suas características morfológicas são diferentes das encontradas no restante do tubo digestório, com muito maior número de folículos linfáticos e células do sistema neuroendócrino nas criptas de Lieberkühn, indicando relação desse órgão com os sistemas imunitário e neuroendócrino [18, 19, 20-24]. Enquanto o câncer mais comum em todo sistema digestório é o adenocarcinoma, a neoplasia prevalente do apêndice cecal é o tumor carcinoide, pertencente ao sistema neuroendócrino e que é encontrado em até 0,7% das apendicectomias [19].

Em apêndices aparentemente normais, retirados de pacientes com quadro clínico de apendicite aguda foram encontradas alterações nos marcadores neuroendócrinos substância P, polipeptídeo vaso ativo intestinal, proteína ligada ao cálcio, ciclooxigenases 1 e 2, prostaglandina E2, óxido nítrico sintetase e complexo de histocompatibilidade classe 2 [20-23]. Comprovaram-se alterações desses neuroimunomoduladores em presença de quadro clínico de apendicite aguda, porém sem inflamação apendicular e indicando a possibilidade da apendicopatia neuroimunoendócrino, simulando apendicite aguda [24].

A apresentação clínica tanto da apendicite aguda quanto da apendicopatia neuroendócrina inclui dor abdominal migratória do epigástrico para a região periumbilical depois para o quadrante inferior direito, hiporexia, náuseas e vômitos associados com dispepsia e alteração evacuatória. Cerca de 80% dos pacientes apresentam leucocitose e desvio à esquerda [24, 25]. Nos exames de imagem, a radiografia simples de abdome mostra, em 98% dos pacientes, dilatação do ceco e conteúdo fecal em seu interior, decorrente de íleo localizado no ceco [14-15]. Ao ultrassom (US) e tomografia computadorizada (TC) identificam-se dilatação do ceco com conteúdo fecal e espessamento da parede do apêndice acima de 2 mm, bem como diâmetro apendicular superior a 6 mm e aumento do tecido conjuntivo periapendicular [12-15].

Vários escores foram criados para maior acerto diagnóstico [26-34]. Entre eles, o mais utilizado tem sido o de Alvarado (1986), cujo valor superior a sete pontos

aumenta a probabilidade de apendicite aguda. Outro escore é o da resposta inflamatória na apendicite (AIR), que utiliza critérios clínicos (vômitos, febre, intensidade de dor em fossa ilíaca direita) associados com contagem de leucócitos e proteína C reativa (PCR), que tentam quantificar a intensidade da resposta inflamatória [28]. Há também o escore da apendicite em adultos (AAS) utilizando dados clínicos, leucograma e PCR, que reduziu a incidência das apendicectomias negativas em um terço [33]. Acrescenta-se o escore radiográfico desenvolvido no hospital de Singapura, o Raja Isteri Pengiran Anak Saleha Appendicitis (RIPASA), cuja sensibilidade e especificidade em pacientes orientais foi maior que a do escore de Alvarado [29,30], porém sua eficácia em populações ocidentais ainda não foi comprovada [31].

Mesmo utilizando corretamente todos esses escores, ainda há muitos erros diagnósticos e retardo na conduta médica correta [27]. Entretanto, nenhum escore levou em consideração a diversidade de grupos étnicos, a idade e o sexo dos pacientes, principalmente ao considerar-se que a faixa etária prevalente de apendicite aguda é a mesma das doenças inflamatórias pélvicas do sexo feminino.

A elevada incerteza diagnóstica com base nos exames clínicos e complementares originou este estudo, que teve por objetivo investigar os parâmetros utilizados para diagnóstico de apendicite aguda e verificar a existência de diferenças em relação à apendicopatias não inflamatórias com quadro clínico e complementar similar. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi comparar as manifestações clínicas, laboratoriais e US de apendicopatias inflamatórias e não inflamatórias com diagnóstico de apendicite aguda.

MÉTODO

Este estudo atendeu aos requisitos da “Declaração de Helsinque” para pesquisa em seres humanos, e à resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (Brasil Ministério da Saúde, 2012). A coleta dos dados foi realizada depois da aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Ciências Sociais e Aplicadas (CAAE 29448120.2.0000.5175). Todos os participantes foram pacientes operados no Hospital de Emergência e Traumas de Campina Grande, no período entre 2010 a 2019.

Foi realizado estudo observacional, retrospectivo, em que foram analisados os achados anatomopatológicos de apêndices extraídos de pacientes com diagnóstico clínico, laboratorial e ultrassonográfico pré-operatórios de apendicite aguda. Os achados clínicos, laboratoriais e de imagem foram coletados nos prontuários e no Serviço de Radiologia do Hospital de Emergência e Traumas de Campina Grande.

Foram estudados 208 prontuários de pacientes com quadro clínico laboratorial e ultrassonográfico indicativo de apendicite aguda e distribuídos em dois grupos:

- **Grupo 1:** 94 pacientes, cujo resultado anatomopatológico foi de apêndice normal
- **Grupo 2:** 114 pacientes com exames histopatológicos que confirmaram a apendicite aguda.

As variáveis estudadas foram: idade do paciente à época da operação, sexo, náuseas e vômitos, hiporexia, febre, dor que migrou para fossa ilíaca direita, dor à palpação em fossa ilíaca direita (FID), sinal de Blumberg, hemograma com leucocitose acima de 10.000/mm³ e com desvio para esquerda, diâmetro do apêndice > 6 mm ao US e escore de Alvarado

As análises estatísticas foram realizadas no software IBM SPSS Statistics, versão 20.0. As variáveis qualitativas foram expressas por frequências absoluta e relativa e as variáveis quantitativas foram expressas por média e desvio padrão da média. As variáveis categóricas foram comparadas em tabelas de contingência utilizando testes qui ao quadrado de associação. Foi calculada a razão de risco,

como medida de risco relativo, determinando seu intervalo de confiança de 95%. Por não passar no teste de normalidade, foi usado o teste Mann-Whitney para análise da idade e da variável score de Alvarado. Para as variáveis dicotômicas, foi aplicado o teste t de Student. Para associação de variáveis qualitativas, são utilizadas medidas de associações, entretanto, por ser um estudo coorte, utilizou-se o risco relativo. O nível de significância adotado foi superior a 95%, correspondendo ao valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Quanto ao sexo, no grupo 1 houve 44 homens (46,8%) e 50 mulheres (53,2%), enquanto no grupo 2 foram 55 homens (48,2%) e 59 mulheres (51,8%), portanto houve homogeneidade na distribuição por sexo ($p = 0,836$). No grupo 1, a idade variou entre 10 e 86 ($32,7 \pm 15,1$) anos e no grupo 2 as idades variaram de 16 e 79 ($33,5 \pm 15,8$) anos, $p = 0,684$, sem diferença entre si.

Verificaram-se associações entre hiporexia, dor à palpação em FID, febre e diâmetro do apêndice maior que 6 mm com apêndices inflamados. As demais variáveis não apresentaram significância. Por outro lado, a febre esteve mais associada à apendicopatia não inflamatória (Tabela 1) A maioria dos pacientes com apêndice inflamado tiveram hiporexia, enquanto, apenas um terço dos pacientes com apêndice não inflamado apresentaram esse sintoma. Quase todos os pacientes com inflamação apendicular tiveram dor à palpação da FID, enquanto apenas metade dos sem inflamação apresentaram essa manifestação. Apêndices com diâmetro apendicular maior que 6 mm à ultrassonografia esteve presente em mais de três quartos dos inflamados e em apenas um quarto dos não inflamados. O escore de Alvarado foi maior que 6 nos pacientes com apendicopatia inflamatória e menor que 4 nas não inflamatórias. Já a febre esteve presente em menos de um quarto dos apêndices inflamados e quase três quartos dos não inflamados.

Tabela 1. Avaliação clínica, laboratorial, ultrassonográfica e do escore de Alvarado em pacientes com quadro clínico e complementar de apendicite aguda com apêndice morfologicamente normal (grupo 1) e morfologicamente inflamado (grupo 2).

Variáveis	Grupo 1	Grupo 2	P	Risco Relativo
Dor migrada para FID (n, %)	77(81,9)	96(84,2)	0,685*	1,06
Hiporexia(n, %)	36(38,3)	83(72,8)	0,027*	1,29
Náuseas e vômitos (n, %)	69(73,4)	86(75,4)	0,738*	1,050
Febre (n, %)	61(64,9)	27(23,6)	0,001*	2,52
Dor à palpação em fossa ilíaca direita (n, %)	53(55,2)	100(87,7)	0,001*	2,696
Blumberg positivo (n, %)	68(77,1)	88(77,1)	0,421*	1,128
Leucócitos acima de 10000/mm ³ (n, %)	54(57,4)	68(59,6)	0,748*	1,042
Desvio à esquerda(n, %)	17(18)	24(21)	0,592*	1,086
US com apêndice > 6 mm	25(26,6)	91(79,8%)	0,001*	3,138
Escore de Alvarado (M ± DPM)	3,34±2,95	6,29 ± 1,88	0,001**	-

*Teste qui ao quadrado, **Teste de Mann-Whitney
n = número absoluto, M = média, DPM = desvio padrão da média

DISCUSSÃO

Em muitos diagnósticos de apendicite aguda com base no quadro clínico e exames complementares, a aparência do apêndice no ato operatório e os achados anatomopatológicos não encontram inflamação. Essa apendicopatia tem em comum com a apendicite aguda o quadro clínico, os exames laboratoriais e os imaginológicos, além de, histologicamente, encontrarem-se aumento dos tecidos linfático e nervoso principalmente na submucosa [16-18, 20-24].

Cabe ressaltar que alguns pacientes diagnosticados com apendicite aguda têm sido tratados apenas com antibióticos e saram completa e definitivamente [35-36], enquanto outros melhoram transitoriamente e a doença recrudescer após o tratamento com piora para apendicite aguda complicada [37-39]. Cabe considerar que talvez os resultados do tratamento clínico sejam díspares por abordarem apendicopatias diferentes entre si. Por incerteza quanto ao tipo de apendicopatia, o tratamento clínico tem sido indicado apenas quando há contraindicação para apendicectomia, por falta de cirurgião ou ambiente cirúrgico adequado. Por desconhecer-se o estado do apêndice e o tipo de apendicopatia em que se teve sucesso apenas com antibioticoterapia, não há como indicar de forma segura o tratamento clínico na apendicite aguda.

A retirada do apêndice aparentemente normal de pacientes com quadro clínico e laboratorial indicativo de apendicite aguda acompanha-se de desaparecimento imediato e definitivo das queixas clínicas e das manifestações encontradas nos exames complementares laboratoriais e radiológicos [40]. Essa evolução pós-operatória sugere que o apêndice aparentemente normal retirado em decorrência de quadro clínico indicativo de apendicite aguda era portador de apendicopatia não inflamatória e não diagnosticada ao exame anatomopatológico de rotina. Não fosse um apêndice com alguma doença o que provocou o abdome agudo, não haveria a melhora imediata logo após a sua retirada em todos os casos [41].

Em pacientes idosos e em imunodeprimidos, o quadro clínico de apendicite aguda associa-se com isquemia e elevação do D-dímero [42]. Nesse sentido, é possível que o quadro apendicular desses pacientes não seja decorrente de inflamação do apêndice mas de um quadro isquêmico provocado por doença arterial ileoapendiculocólica. Provavelmente, por esse motivo, a chamada apendicite do

idoso e dos imunodeprimidos evolui rapidamente para peritonite generalizada sem bloqueio peritoneal periapendicular.

Além do Alvarado, o escore de apendicite aguda no adulto e o escore de resposta inflamatória na apendicite não utilizam exames de imagem em seus critérios de pontuação, apesar destes poderem reduzir o número de apendicectomias com apêndices normais [43-46], conforme foi evidenciado neste estudo, $p = 0,001$. Dilatação da luz apendicular e espessamento de sua parede, bem como dilatação do ceco com conteúdo fecal em seu interior são sinais de apendicopatia inflamatória, com especificidade superior a 90% [14-15]. Já as operações realizadas em pacientes que não possuem esses sinais específicos de apendicite aguda nos exames de imagem associam-se com maior incidência de apêndices não inflamados.

Atualmente, só é possível identificar a apendicopatia neuroimunoendócrina não inflamatória por meio de exames imuno-histoquímicos específicos para mediadores neuroimunoendócrinos presentes nos apêndices retirados [19]. Barroso e Petroianu (2019) fizeram uma extensa revisão da literatura e encontraram 14 neuropeptídeos analisados por diferentes autores, que confirmaram a existência da apendicopatia neurogênica em apêndices morfológicamente normais removidos de pacientes com apresentação clínica de apendicite aguda [25]. Em 2020, esses autores estudaram 12 mediadores neuroimunoendócrinos em pacientes com apêndices normais de pacientes sem queixas apendiculares, apêndices aparentemente normais de pacientes com quadro clínico de apendicite aguda e apêndices inflamados de pacientes com diagnóstico clínico de apendicite aguda. Esse trabalho mostrou que pacientes com apêndices morfológicamente normais removidos por clínica de apendicite aguda apresentam desordem apendicular com manifestações clínicas laboratoriais e imaginológicas similares às da apendicite aguda e associada a aumento das expressões de mediadores neuroimunoendócrinos, com destaque para sinaptofisina, enolase, triptase relacionada aos mastócitos e produto gene-proteína 9.5 em estruturas da parede apendicular [47]. Portanto, as manifestações clínicas laboratoriais e de imagem características de apendicite aguda estão associadas a apendicopatia inflamatória e também a neuroimunoendócrina, o que explica a cura definitiva dos doentes imediatamente após a apendicectomia.

Neste estudo constatou-se que hiporexia, dor à palpação em fossa ilíaca

direita, apêndice com diâmetro superior a 6 mm à ultrassonografia e escore de Alvarado acima de seis indicam apendicite inflamatória. Por outro lado, febre é mais frequente na apendicopatia não inflamatória. Apesar de a febre ser característica de doenças infecciosas, vários peptídeos, como as interleucinas 1 e 6, e o fator de necrose tumoral também atuam no hipotálamo posterior, induzindo à produção de prostaglandinas no endotélio hipotalâmico e ativação da região pineal pela liberação sistêmica de peptídeos a partir do apêndice resultando em elevação térmica, por atuarem no centro hipotalâmico regulador da temperatura [48-52].

A hiporexia é a manifestação mais frequentemente encontrada em todas as desordens inflamatórias, a ponto de sua ausência na apendicite aguda levar a dúvida quanto ao diagnóstico, tendo em vista a frequência dessa manifestação em muitas desordens agudas e crônicas [53]. Assim como a febre, a hiporexia pode resultar de ativação alterada das prostaglandinas e outros mediadores no hipotálamo, principalmente na sua parte lateral e em outras regiões do sistema nervoso central [54,55].

Apesar de o escore de Alvarado ser muito questionado em seu valor, nesta pesquisa, sua especificidade para apendicopatia inflamatória foi precisa quando seu valor foi superior a seis. Todavia, sua limitação está na ausência de exames de imagem, que, de acordo com este estudo foram os mais sensíveis para o diagnóstico de apêndices inflamados. Sendo assim, o escore de Alvarado deve ser associado a exames de imagem radiográfico, ultrassonográfico ou tomográfico para elevar a incidência de diagnósticos corretos de apêndices inflamados [12,14-15,44-46].

Ao compararem-se a apendicopatia inflamatória com a não inflamatória, encontrou-se que a dor está mais presente quando o apêndice é inflamado. A dor como característica de todas as inflamações já é conhecida desde os escritos de Galeno e provavelmente até muito antes dele. Contudo, as desordens dos mediadores neuroendócrinos também podem manifestar-se com dor, mesmo que seja de menor intensidade e não ser causada por irritação peritoneal.

CONCLUSÃO

Hiporexia, dor à palpação na fossa ilíaca direita, diâmetro apendicular superior a 6 mm e escore de Alvarado maior do que 6 indicam apendicopatia inflamatória, já a febre é mais presente nas apendicopatia não inflamatórias.

REFERÊNCIAS

1. Di Saverio S, Podda M, De Simone B, Ceresoli M, Augustin G, Gori A, Boermeester M, Sartelli M, Coccolini F, Tarasconi A, De' Angelis N, Weber DG, Tolonen M, Birindelli A, Biffi W, Moore EE, Kelly M, Soreide K, Kashuk J, Ten Broek R, Gomes CA, Sugrue M, Davies RJ, Damaskos D, Leppäniemi A, Kirkpatrick A, Peitzman AB, Fraga GP, Maier RV, Coimbra R, Chiarugi M, Sganga G, Pisanu A, De' Angelis GL, Tan E, Van Goor H, Pata F, Di Carlo I, Chiara O, Litvin A, Campanile FC, Sakakushev B, Tomadze G, Demetrashvili Z, Latifi R, Abu-Zidan F, Romeo O, Segovia-Lohse H, Baiocchi G, Costa D, Rizoli S, Balogh ZJ, Bendinelli C, Scalea T, Ivatury R, Velmahos G, Andersson R, Kluger Y, Ansaloni L, Catena F. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World J Emerg Surg.* 2020;15(1):27. doi: 10.1186/s13017-020-00306-3.
2. Ferris M, Quan S, Kaplan BS, Molodecky N, Ball CG, Chernoff GW, Bhala N, Ghosh S, Dixon E, Ng S, Kaplan GG. The global incidence of appendicitis. *Ann Surg.* 2017, Aug; 266(2):237-41. doi: 10.1097/SLA.0000000000002188.
3. Petroianu A, Oliveira-Neto JE, Alberti LR. Comparative incidence of acute appendicitis in a mixed population, related to skin color. *Arq Gastroenterol.* 2004;41(1):24-6. doi: 10.1590/s0004-28032004000100005. Epub 2004 Oct 15.
4. Anderson JE, Bickler SW, Chang DC, Talamini MA. Examining a common disease with unknown etiology: trends in epidemiology and surgical management of appendicitis in California, 1995-2009. *World J Surg.* 2012;36(12):2787-2794. doi: 10.1007/s00268-012-1749-z.
5. Luckmann R, Davis P. The epidemiology of acute appendicitis in California. *Epidemiology.* 1991;2(5):323-30. doi: 10.1097/00001648-199109000-00003. PMID: 1742380.
6. Wang HT, Sax HC. Incidental appendectomy in the era of managed care and laparoscopy. *J Am Coll Surg.* 2001;192(2):182-188. doi: 10.1016/s1072-7515(00)00788-.
7. D'Souza N, Nugent K. Appendicitis. *Am Fam Physician.* 2016;93(2):142-3. PMID: 26926413.
8. Horn CB, Tian D, Bochicchio GV, Turnbull IR. Incidence, demographics, and outcomes of nonoperative management of appendicitis in the United States. *J Surg*

- Res. 2018;223:251-258. doi: 10.1016/j.jss.2017.10.007.
9. National Surgical Research Collaborative. Multicentre observational study of performance variation in provision and outcome of emergency appendicectomy. *Br J Surg*. 2013;100(9):1240-52. doi: 10.1002/bjs.9201.
 10. Omundsen M, Dennett E. Delay to appendicectomy and associated morbidity: a retrospective review. *ANZ J Surg*. 2006 Mar; 76(3): 153-155. doi: 10.1111/j.1445-2197.2006.03673.x.
 11. Jaffe BM, Berger DH. The appendix. In: Schwartz's Principles of Surgery, 11th ed, Schwartz SI, Brunicki CF, McGraw-Hill Companies, New York 2019.
 12. Petroianu A. Diagnosis of acute appendicitis. *Int J Surg*. 2012;10(3):115-9. doi: 10.1016/j.ijssu.2012.02.006.
 13. Lu Y, Friedlander S, Lee SL. Negative Appendectomy: Clinical and Economic Implications. *Am Surg*. 2016;82(10):1018-1022. PMID: 27779997.
 14. Petroianu A, Alberti LR. Accuracy of the new radiographic sign of fecal loading in the cecum for differential diagnosis of acute appendicitis in comparison with other inflammatory diseases of right abdomen: a prospective study. *J Med Life*. 2012; 22;5(1):85-91. PMID: 22574093;
 15. Petroianu A, Alberti LR, Zac RI. Assessment of the persistence of fecal loading in the cecum in presence of acute appendicitis. *Int J Surg*. 2007;5(1):11-16. doi: 10.1016/j.ijssu.2006.01.012.
 16. Höfler H. Neurogene Appendicopathie - Neurogenic appendicopathy -- a common disorder, seldom diagnosed. *Langenbecks Arch Chir*. 1980;351(3):171-8. German. doi: 10.1007/BF01262709.
 17. Partecke LI, Thiele A, Schmidt-Wankel F, Kessler W, Wodny M, Dombrowski F, Heidecke CD, von Bernstorff W. Appendicopathy. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(8):1081-9.
 18. Gartner, L. P. & Hiatt, J. L. *Tratado de histologia em cores*. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.
 19. Moris D, Tsilimigras DI, Vagios S, Ntanasis-Stathopoulos I, Karachaliou G-S, Papalampros A, Alexandrou A, Blazer DG, Felekouras E. Neuroendocrine neoplasms of the appendix. *Anticancer Research*. 2018;38(2):601-611. doi: 10.21873/anticancer.12264.
 20. Di Sebastiano P, Fink T, di Mola FF, Weihe E, Innocenti P, Friess H, Büchler MW.

- Neuroimmune appendicitis. *Lancet*. 1999; 354(9177):461-6. doi: 10.1016/S0140-6736(98)10463-4.
21. Xiong S, Puri P, Nemeth L, O'Briain DS, Reen DJ. Neuronal hypertrophy in acute appendicitis. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(10):1429-33. doi: 10.1043/0003-9985(2000)124<1429:NHIAA>2.0.CO;2.
 22. Donato R. Perspectives in S-100 protein biology. *Cell Calcium*. 1991; 12(10): 713-26. doi: 10.1016/0143-4160(91)90040-l.
 23. Nemeth L, Reen DJ, O'Briain DS, McDermott M, Puri P. Evidence of an inflammatory pathologic condition in normal appendices following emergency appendectomy. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125(6):759-64. doi: 10.1043/0003-9985(2001)125<0759:
 24. Villar Barroso TV, Petroianu A. Neuroimmunoendocrine peptides on inflamed and morphologically normal appendices removed due to clinical acute appendicitis. *Int J Surg*. 2019;67:76-78. doi: 10.1016/j.ijisu.2019.05.017.
 25. Snyder MJ, Guthrie M, Cagle S. Acute Appendicitis: Efficient Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2018 Jul 1;98(1):25-33. PMID: 30215950.
 26. Jones PF. Suspected acute appendicitis trends in management over 30 years. *Br J Surg* 2001 Dec; 88(12): 1570-7. doi: 10.1046/j.0007-1323.2001.01910.x
 27. Impellezzeri P, Centoze A, Antonuccio P, Turiaco N, Basile M, Argento S, Romeo C. Utility of a scoring system in the diagnosis of acute appendicitis in pediatric age: a retrospective study. *Minerva Chir* 2002; 57(3): 341-6. PMID : 12029229.
 28. Andersson M, Andersson RE. The appendicitis inflammatory response score: a tool for the diagnosis of acute appendicitis that outperforms the Alvarado score. *World J Surg*. 2008 Aug;32(8):1843-1849. doi:10.1007/s00268-008-9649-y.
 29. Chong CF, Adi MI, Thien A, et al. Development of the RIPASA score. *Singapore Med J*. 2010;51(3):220-5. PMID: 20428744
 30. Alvarado A. A practical score for early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med* 1986; 15(5):557-64. doi: 10.1016/s0196-0644(86)80993-3.
 31. Díaz-Barrientos CZ, Aquino-González A, Heredia-Montaña M, Navarro-Tovar F, Pineda-Espinosa MA, Espinosa de Santillana IA. The RIPASA score for the diagnosis of acute appendicitis: A comparison with the modified Alvarado score. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018 2018;83(2):112-116. doi:10.1016/j.rgmex.2017.06.002
 32. Andersson M, Kolodziej B, Andersson RE; STRAPPSCORE Study group.

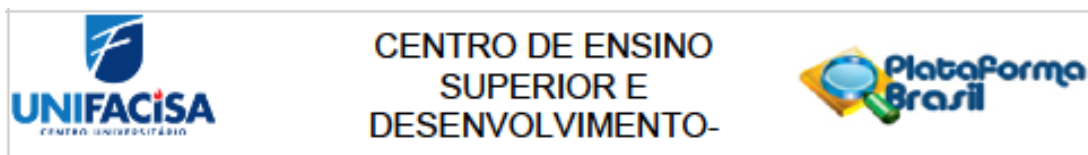
- randomized clinical trial of appendicitis inflammatory response score-based management of patients with suspected appendicitis. *Br J Surg.* 2017;104(11):1451-1461. doi:10.1002/bjs.1063.
33. Sammalkorpi HE, Mentula P, Savolainen H, Leppäniemi A. The introduction of adult appendicitis score reduced negative appendectomy rate. *Scand J Surg.* 2017;106(3):196-201. doi:10.1177/1457496916683099.
34. RIFT Study Group On behalf of the West Midlands Research Collaborative. Right iliac fossa pain treatment. *BMJ Open.* 2018;8(1):e017574.. doi:10.1136/bmjopen-2017-017574
35. Poprom N, Numthavaj P, Wilasrusmee C, Rattanasiri S, Attia J, McEvoy M, Thakkinstian A. The efficacy of antibiotic treatment versus surgical treatment of uncomplicated acute appendicitis: Systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trial. *Am J Surg.* 2019;218(1):192-200. doi:10.1016/j.amjsurg.2018.10.009.
36. Di Saverio S, Sibilio A, Giorgini E, Biscardi A, Villani S, Coccolini F, Smerieri N, Pisano M, Ansaloni L, Sartelli M, Catena F, Tugnoli G. The non operative treatment for acute appendicitis. *Ann Surg.* 2014;260(1):109-117. doi:10.1097/SLA.0000000000000560.
37. Salminen P, Tuominen R, Paajanen H, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, Rantanen T, Hurme S, Mecklin JP, Sand J, Virtanen J, Jartti A, Grönroos JM. Five-year follow-up of antibiotic therapy for uncomplicated acute appendicitis in the APPAC randomized clinical trial. *JAMA.* 2018 25;320(12):1259-1265. doi: 10.1001/jama.2018.13201.
38. Podda M, Gerardi C, Cillara N, Fearnhead N, Gomes CA, Birindelli A, Mulliri A, Davies RJ, Di Saverio S. Antibiotic treatment and appendectomy for uncomplicated acute appendicitis in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2019; 270(6): 1028-1040. doi: 10.1097/SLA.0000000000003225. PMID: 30720508.
39. Georgiou R, Eaton S, Stanton MP, Pierro A, Hall NJ. Efficacy and safety of nonoperative treatment for acute appendicitis: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2017;139(3):e20163003. doi:10.1542/peds.2016-3003.
40. Phillips AW, Jones AE, Sargen K. Should the macroscopically normal appendix be removed during laparoscopy for acute right iliac fossa pain when no other

- explanatory pathology is found?. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2009;19(5):392-4. doi:10.1097/SLE.0b013e3181b71957.
41. Bhangu A, Søreide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet.* 2015 Sep 26;386(10000):1278-1287. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00275-5.
42. Kumar S, Maurya J, Kumar S, Patne SK, Dwivedi AND. A study of C-reactive protein and D-dimer in patients of appendicitis. *J Family Med Prim Care.* 2020 Jul 30;9(7):3492-3495. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_197_20. PMID: 33102319; PMCID: PMC7567200.
43. Benabbas R, Hanna M, Shah J, Sinert R. Diagnostic accuracy of history, physical examination, laboratory tests, and point-of-care ultrasound for pediatric acute appendicitis in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2017;24(5):523-551. doi:10.1111/acem.13181.
44. Benedetto G, Ferrer Puchol MD, Llavata Solaz A. Suspicion of acute appendicitis in adults. *Radiologia.* 2019;61(1):51-59. doi: 10.1016/j.rx.2018.08.007.
45. Eng KA, Abadeh A, Ligocki C, et al. Acute Appendicitis: A meta-analysis of the diagnostic accuracy of US, CT, and MRI as second-line imaging tests after an initial US. *Radiology.* 2018;288(3):717-727. doi:10.1148/radiol.2018180318.
46. Giljaca V, Nadarevic T, Poropat G, Nadarevic VS, Stimac D. Diagnostic accuracy of abdominal ultrasound for diagnosis of acute appendicitis. *World J Surg.* 2017;41(3):693-700. doi: 10.1007/s00268-016-3792-7.
47. Villar Barroso TV, Petroianu A. Neuroendocrine appendicopathy in morphologically normal appendices of patients with diagnosis of acute appendicitis. *Ann Med Surg. (Lond)* 2020- in press.
48. Ogoina D. Fever, fever patterns and diseases called 'fever'-a review. *J Infect Public Health.* 2011;4(3):108-24. doi: 10.1016/j.jiph.2011.05.002.
49. Walter EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M, Forni L. The pathophysiological basis and consequences of fever. *Crit Care.* 2016;20(1):200. doi: 10.1186/s13054-016-1375-5. PMID: 27411542; PMCID: PMC4944485.
50. Blomqvist A, Engblom D. Neural mechanisms of inflammation-induced fever. *Neuroscientist.* 2018;24(4):381-399. doi: 10.1177/1073858418760481.
51. Dinarello CA. Cytokines as endogenous pyrogens. *J Infect Dis.* 1999;179 Suppl 2:S294-S304. doi:10.1086/513856.

52. Prajitha N, Athira SS, Mohanan PV. Pyrogens, a polypeptide produces fever by metabolic changes in hypothalamus: mechanisms and detections. *Immunol Lett.* 2018;204:38-46. doi:10.1016/j.imlet.2018.10.006
53. Burfeind KG, Michaelis KA, Marks DL. The central role of hypothalamic inflammation in the acute illness response and cachexia. *Semin Cell Dev Biol.* 2016;54:42-52. doi:10.1016/j.semcdb.2015.10.038
54. Nilsson A, Wilhelms DB, Mirrasekhian E, Jaarola M, Blomqvist A, Engblom D. Inflammation-induced anorexia and fever are elicited by distinct prostaglandin dependent mechanisms, whereas conditioned taste aversion is prostaglandin independent. *Brain Behav Immun.* 2017;61:236-243. doi: 10.1016/j.bbi.2016.12.007.
55. Wang Y, Kim J, Schmit MB, Cho TS, Fang C, Cai H. A bed nucleus of stria terminalis microcircuit regulating inflammation-associated modulation of feeding. *Nat Commun.* 2019 24;10(1):2769. doi: 10.1038/s41467-019-10715-x.

APÊNDICES

Apêndice 1 - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFACISA - Centro Universitário de Ensino Superior e Desenvolvimento.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EVOLUÇÃO PÓS OPERATÓRIA DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM APENDICITE AGUDA E COM ANATOMOPATOLÓGICO NORMAIS

Pesquisador: PEDRO LUIZ DO NASCIMENTO JUNIOR

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 29448120.2.0000.5175

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.894.634

Apresentação do Projeto:

Quanto as Informações Básicas do Projeto, referente ao arquivo "PB_INFORMAÇÕES _BÁSICAS_DO_PROJETO_ 1514647 .pdf", postado na Plataforma Brasil em 27/02/2020."

No item "introdução", lê-se que Apendicite é uma inflamação do apêndice vermiforme e é uma das causas mais frequentes de abdome agudo cirúrgico 1,2 . A presença de células linfóides B e T na mucosa e submucosa da lâmina própria torna o apêndice histologicamente distinto do ceco 5 . Essas células criam uma polpa linfóide que auxilia a função imunológica, produzindo substâncias como a imunoglobulina do tipo A(IgA) 6 .A apendicite ocorre com mais freqüência na segunda e terceira décadas de vida. A incidência é de aproximadamente 233 / 100.000 habitantes, maior entre os homens (1,4: 1) 7 .

A história natural da apendicite é semelhante à de outros processos inflamatórios que envolvem órgãos viscerais ocos. A inflamação inicial da parede apendicular é seguida por isquemia localizada, perfuração e desenvolvimento de abscesso contido ou peritonite generalizada.A obstrução apendicular foi proposta como a principal causa de apendicite 3,8-11 , porém mostrou-se que havia pressão intraluminal elevada em apenas um terço dos pacientes com apendicite 12 .

Endereço: SENADOR ARGEMIRO DE FIGUEIREDO 1901
Bairro: ITARARE **CEP:** 58.411-020
UF: PB **Município:** CAMPINA GRANDE
Telefone: (83)2101-8857 **Fax:** (83)2101-8857 **E-mail:** cep@cesed.br

Apêndice 2 - Tabela com registro individual das variáveis clínicas, laboratoriais, ultrassonográficas e somatório do escore de Alvarado para os pacientes diagnosticados com apendicite e com apêndices macro ou microscopicamente sem inflamação (grupo1).

PACIENTE	IDADE	SEXO	QUE MIGRA PARAFID	HIPOREXIA	NAUSEAS E VOMITOS	RÁ PALPAÇÃO NAFID	BLUMBERG POSITIVO	ERATURA ACIMADE 37,5°C	LEUCOCITOSE ACIMADE 10000/mm ³	DESVIO À ESQUERDA	ONTUAÇÃO DEALVARADO	PÊNDICE MAIORQUE 0,6cm
1	28	F	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	7	Sim
2	46	M	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	6	Não
3	15	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	7	Não
4	29	F	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	4	Não
5	36	F	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	4	Não
6	17	F	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	4	Não
7	16	M	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	7	Não
8	32	M	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	6	Não
9	29	F	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	8	Não
10	18	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	8	Não
11	36	F	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	6	Não
12	48	F	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	7	Não
13	17	F	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	6	Não
14	32	M	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	7	Não
15	14	M	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	5	Não
16	17	F	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	6	Não
17	33	M	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	7	Não
18	33	M	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	6	Sim
19	50	M	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	1	Não
20	12	M	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	7	Não
21	21	F	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	6	Não
22	26	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	6	Não
23	16	F	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	9	Não
24	22	F	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	3	Não
25	22	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	8	Não
26	16	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	6	Não
27	16	F	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	4	Não
28	34	M	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	4	Não
29	20	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	6	Não
30	30	M	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	4	Não
31	44	M	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	5	Sim
32	86	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	6	Não

33	57	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	6	Sim	
	34	66	M	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	5	Não
	35	31	M	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	5	Sim
	36	34	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	6	Não
	37	17	F	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	7	Sim
	38	35	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	7	Não
	39	49	F	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	7	Não
	40	58	F	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	5	Sim
	41	63	F	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	4	Não
	42	31	F	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	7	Não
	43	47	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	7	Não
	44	34	F	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	8	Não
	45	19	M	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	7	Não
	46	20	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	6	Não
	47	58	F	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	5	Não
	48	10	F	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	7	Não
	49	21	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	6	Não
	50	26	M	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	6	Sim
	51	32	F	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	6	Não
	52	41	M	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	5	Sim
	53	47	M	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	6	Não
	54	27	M	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	7	Não
	55	21	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	8	Não
	56	31	M	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	6	Não
	57	22	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	7	Não
	58	23	F	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	3	Sim
	59	18	F	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	6	Sim
	60	46	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	5	Sim
	61	20	M	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	7	Sim
	62	29	F	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	4	Sim
	63	44	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	8	Não
	64	19	M	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	6	Não
	65	31	F	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	8	Não
	66	21	F	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	4	Sim
	67	31	F	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	8	Sim
	68	22	M	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	6	Não
	69	28	F	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	3	Não
	70	32	F	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	1	Não
	71	68	M	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	3	Sim
	72	27	F	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	3	Não
	73	57	M	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	8	Não
	74	38	M	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	4	Não
	75	19	M	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	3	Sim
	76	36	M	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	8	Não
	77	78	M	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	4	Não

78	56	M	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	4	Sim
79	41	F	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	4	Sim
80	40	F	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	7	Não
81	39	M	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	7	Não
82	22	F	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	6	Não
83	44	M	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	6	Não
84	49	M	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	4	Não
85	33	M	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	6	Não
86	19	M	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	4	Não
87	21	M	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	8	Não
88	32	F	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	6	Não
89	26	F	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	6	Não
90	20	F	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	6	Não
91	37	F	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	8	Não
92	33	M	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	8	Não
93	47	M	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	6	Não
94	22	F	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	8	Não

FID = Fossa ilíaca direita US = Ultrassonografia
F = Feminino M = Masculino

Apêndice 3 – Tabela com registro individual das variáveis clínicas, laboratoriais, ultrassonográficas e somatório do escore de Alvarado para diagnosticados com apendicite e com inflamação macro e/ou microscópica no apêndice (grupo 2).

PACIENTE	IDADE	SEXO	DOR QUE MIGRA PARA FID	HIPOREXIA	NAUSEAS E VOMITOS	DOR À PALPAÇÃO NA FID	BLUMBERG POSITIVO	TEMPERATURA ACIMA DE 37,5°C	LEUCOCITOSE ACIMA DE 10000/mm ³	DESVIO À ESQUERDA	PONTUAÇÃO DE ALVARADO	US: APÊNDICE MAIOR QUE 0,6cm
1	23	F	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	5	Sim
2	24	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	9	Sim
3	36	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	7	Sim
4	26	M	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	4	Sim
5	50	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	9	Sim
6	20	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	6	Sim
7	16	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	9	Sim
8	39	F	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	4	Sim
9	41	F	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	3	Sim
10	44	M	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	7	Não
11	34	M	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	4	Não
12	45	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	7	Sim
13	35	M	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	7	Sim
14	19	F	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	7	Sim
15	26	M	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	8	Sim
16	20	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	6	Sim
17	25	M	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	5	Sim
18	73	M	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	6	Não
19	33	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	5	Sim
20	33	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	8	Sim
21	33	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	8	Sim
22	33	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	8	Não
23	20	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	6	Sim
24	24	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	10	Sim
25	61	M	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	6	Sim
26	79	M	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	6	Não
27	43	F	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	4	Sim
28	36	F	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	8	Sim
29	49	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	8	Sim

30	36	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	9	Sim
31	30	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	6	Sim
32	20	M	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	2	Sim
33	16	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	8	Sim
34	36	F	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	4	Sim
35	34	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	8	Sim
36	31	M	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	7	Sim
37	29	M	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	6	Não
38	28	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	6	Sim
39	22	F	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	8	Não
40	35	F	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	5	Sim
41	25	M	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	4	Sim
42	26	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	5	Sim
43	22	F	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	7	Sim
44	21	F	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	4	Sim
45	69	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	6	Sim
46	32	F	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	3	Sim
47	25	F	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	6	Não
48	23	M	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	7	Sim
49	48	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	8	Não
50	21	M	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	1	Sim
51	46	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	9	Sim
52	75	M	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	6	Sim
53	16	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	8	Sim
54	68	M	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	8	Sim
55	34	M	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	8	Sim
56	63	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	6	Sim
57	23	M	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	3	Sim
58	23	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	10	Não
59	21	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	7	Sim
60	41	F	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	8	Sim
61	27	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	9	Sim
62	18	M	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	6	Sim
63	20	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	6	Sim
64	39	F	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	9	Sim
65	54	F	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	5	Sim
66	57	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	8	Sim
67	39	M	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	5	Sim
68	49	M	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	5	Sim
69	29	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	8	Não
70	33	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	5	Sim
71	25	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	7	Sim
72	56	F	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	7	Não
73	31	F	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	7	Sim

74	32	F	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	7	Sim
75	17	F	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	6	Sim
76	19	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	9	Sim
77	45	F	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	2	Sim
78	38	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	6	Sim
79	55	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	7	Sim
80	32	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	8	Sim
81	16	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	9	Não
82	30	F	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	5	Não
83	17	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	7	Não
84	16	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	6	Não
85	46	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	7	Não
86	23	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	8	Sim
87	33	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	9	Sim
88	46	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	5	Sim
89	23	M	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	3	Sim
90	53	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	7	Sim
91	40	F	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	5	Sim
92	22	F	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	7	Sim
93	44	F	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	7	Sim
94	16	M	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	4	Não
95	26	F	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	6	Sim
96	20	F	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	7	Não
97	17	F	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	4	Sim
98	22	F	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	5	Sim
99	52	M	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	4	Sim
100	32	M	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	8	Sim
101	16	M	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	5	Sim
102	19	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	4	Sim
103	20	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	6	Não
104	49	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	8	Sim
105	22	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	8	Não
106	62	M	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	4	Sim
107	70	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	7	Sim
108	18	F	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	7	Sim
109	31	F	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	4	Sim
110	16	M	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	3	Não
111	21	F	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	4	Sim
112	25	M	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não		Não	7	Sim
113	44	F	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	8	Não
114	17	F	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	4	Sim

FID = Fossa ilíaca direita US = Ultrassonografia

F = Feminino M = Masculino

Apêndice 4 – Artigo correspondente à tese para publicação.

**DIFFERENCES BETWEEN INFLAMED AND NONINFLAMED APPENDICES
DIAGNOSED AS ACUTE APPENDICITIS**

RUNNING TITLE:

Inflamed and noninflamed appendices in appendicitis

JOURNAL:

Annals of Medicine and Surgery

AUTHORS:

Pedro Luiz do Nascimento Junior, MD

Carlos Teixeira Brandt, MD, PhD, Professor of Surgery

Andy Petroianu, MD, PhD, Professor of Surgery

INSTITUTION:

University of Social and Applied Sciences Campina Grande City, Brazil

CORRESPONDENCE TO:

Professor Andy Petroianu

Avenida Afonso Pena 1626 - apto. 1901 Belo Horizonte, Brazil - 30130-005

Telephone: (55-31) 98884-9192 - Fax: (55-31) 3274-7744

email:petroian@gmail.com

ABSTRACT

INTRODUCTION: Despite the great advances in diagnostic methods, the incidence of removal of a morphologically normal appendix in patients with clinical and complementary signs of acute appendicitis continues to exceed 20%.

OBJECTIVE: To compare the clinical, laboratory, and ultrasound findings of inflammatory and noninflammatory appendiceal conditions diagnosed as acute appendicitis.

METHOD: The medical records of a total of 208 patients with clinical, laboratory, and ultrasound findings indicative of acute appendicitis were studied. The patients were divided into two groups: group 1 comprising 94 patients whose histological results suggest a normal appendix and group 2 comprising 114 patients with histopathological tests confirming acute appendicitis. The analyzed variables were age at the time of surgery, sex, nausea and vomiting, inappetence, fever, pain migrating to the right iliac fossa, pain on palpation of the right iliac fossa, Blumberg's sign, blood counts, ultrasound findings, and Alvarado score.

RESULTS: The inflamed appendices were associated with inappetence, pain on palpation of the right iliac fossa, appendiceal diameter > 6 mm, and Alvarado score > 6 ($p < 0.001$). In contrast, fever was more frequently found in noninflammatory appendiceal conditions ($p < 0.001$).

CONCLUSION: Inappetence, pain on palpation of the right iliac fossa, appendiceal diameter > 6 mm, and Alvarado score > 6 indicate an inflammatory appendiceal disease, whereas fever is more often present in noninflammatory appendiceal diseases.

KEYWORDS

Acute appendicitis, Noninflammatory appendiceal disease, Appendectomy, Cecal appendix, Diagnosis, Treatment.

HIGHLIGHTS

- Morphologically normal appendices are found in more than 20% of appendectomies.
- All clinical and complementary manifestations of acute appendicitis disappear immediately after appendectomy even when the morphological appearance of the appendix seems to be normal.
- Classical pathophysiology theories attributed to acute appendicitis cannot be proved in experimental and clinical studies.
- Non inflammatory appendiceal disorders may be associated with similar clinical and complementary manifestations of acute appendicitis.
- Specific clinical and complementary manifestations of acute appendicitis may be different in inflammatory and not inflammatory appendices.

INTRODUCTION

Acute appendicitis is one of the most frequent causes of an acute surgical abdomen. It has an incidence of approximately 233 in 100,000 persons, is more common in men (1.4:1), and occurs throughout life in 8.6% of men and 6.7% of women [1–3]. Most patients with appendicitis are white (74%), and appendicitis has a low incidence in black people (< 5%) [3-5]. Annually, approximately 310,000 appendectomies are performed in the United States and 47,000 in the United Kingdom, at a mean cost of U.S.\$33,000 per patient in the United States [6–8]. Studies in the United Kingdom have indicated that more than one-fifth of appendectomies show normal histopathological results [9]. Cases from other countries have also presented normal histological results in > 20% of cases with typical clinical and complementary signs of acute appendicitis and with surgical indications owing to diagnostic uncertainty [10].

Although the diagnosis of appendicitis is not difficult, atypical presentations can result in inappropriate management [11,12]. Lu et al. reported that appendectomies indicated for uncertain cases are associated with postoperative complications, mainly local abscess and adhesion-related chronic pain [13].

The most accepted pathophysiological theory for acute appendicitis is appendiceal obstruction by fecaliths, foreign bodies, seeds, parasites, lymphoid hyperplasia, infectious processes, and benign or malignant tumors, which increase the intraluminal and intramural pressures, resulting in thrombosis and blood and lymphatic vascular occlusion [1,11]. As blood and lymphatic vascular involvement progresses, stasis occurs and the appendiceal wall becomes ischemic and necrotic [11].

However, intraluminal appendiceal content is often found in normal appendixes without causing inflammation, appendiceal hypertension, or any other signs [1,11]. Therefore, the pathogenesis of acute appendicitis remains unknown. Moreover, many of the theories are not supported by clinical, complementary, and histological tests, and do not explain the postoperative progression of many patients [14,15]. It has not yet been possible to cause

experimental acute appendicitis that is morphologically similar to human appendicitis to prove the existing pathophysiological theories. A possibility exists that there are multiple appendiceal diseases, with clinical and complementary conditions similar to those of acute appendicitis but without appendiceal inflammation and with possible neurogenic, endocrine, or immune causes [16,17].

Although the appendix appears as a projection of the cecal wall, its morphological characteristics differ from those of the rest of the digestive tract. The appendix has a much larger number of lymphatic follicles and neuroendocrine system cells in the Lieberkühn crypts, indicating the relationship of this organ to immune and neuroendocrine systems [18– 24]. Although the most common histological type of digestive system malignancies is adenocarcinoma, the prevalent cecal appendiceal neoplasm is carcinoid tumor, which belongs to the neuroendocrine system and is found in up to 0.7% of all appendectomies [19].

Apparently normal appendixes removed from patients with a clinical presentation of acute appendicitis present changes in substance P neuroendocrine markers, vasoactive intestinal gastric inhibitory peptide polypeptide, calcium-binding protein, cyclooxygenases 1 and 2, tumor necrosis factor, prostaglandin E2, mast cell tryptase, nitric oxide synthase, CD8 lymphocytes, protein gene product 9.5, vascular endothelial growth factor, class 2 histocompatibility complex, synaptophysin, enolase, and S100 protein [20–24]. Changes in these neuroimmunomodulators have been proven in the presence of a clinical presentation of acute appendicitis without appendiceal inflammation, indicating the possibility of a neuroimmune endocrine appendiceal disease simulating acute appendicitis [24].

The clinical presentation of both acute appendicitis and neuroendocrine appendiceal disease includes migrating abdominal pain from the epigastrium to the periumbilical region and subsequently to the right lower quadrant, as well as inappetence, nausea and vomiting associated with dyspepsia, and evacuation changes. About 80% of patients have leukocytosis and left shift [24,25]. In plain abdominal radiography, 98% of patients show

cecal dilation with fecal content owing to the ileum being inside the cecum [14,15]. Ultrasound (US) and computed tomography (CT) show cecal dilation with fecal content, appendiceal wall thickening > 2 mm, appendiceal diameter > 6 mm, and increased peri-appendiceal connective tissues [12–15].

Several scores have been created for greater diagnostic accuracy [26–34]. The most frequently used is the Alvarado score, with > 7 points indicating an increased probability of acute appendicitis. Another score is the appendicitis inflammatory response (AIR), which uses clinical criteria such as vomiting, fever, and pain intensity in the right iliac fossa (RIF) associated with leukocyte count and C-reactive protein (CRP) level to attempt to quantify the intensity of the inflammatory response [28]. Another score is the adult appendicitis score (AAS), which uses clinical data, white cell count, and CRP level. These criteria have been reported to reduce the incidence of removal of apparently normal appendixes to 66%, compared with cases in which they were not used [33]. A radiographic score has also been developed at a hospital in Singapore, the RIPASA (Raja Isteri Pengiran Anak Saleha Appendicitis) score, with greater sensitivity and specificity in Eastern patients than the Alvarado score [29,30]; however, its effectiveness in Western populations is yet to be proven [31].

Even when all these scores are correctly used, the possibilities of diagnostic errors and delayed proper management remain [27]. However, none of these scores consider ethnic group diversity and the patients' age and sex. Especially, they do not consider that the prevalent age group for acute appendicitis is the same as that for female pelvic inflammatory diseases.

The high diagnostic uncertainty based on clinical and complementary tests prompted this study, which aimed to investigate the parameters used in the diagnosis of acute appendicitis and to verify the existence of differences with respect to noninflammatory appendiceal diseases with similar clinical and complementary presentations. Thus, the objective of this study was to compare the clinical, laboratory and US findings between

inflammatory and noninflammatory appendiceal conditions diagnosed as acute appendicitis.

METHODS

This study met the requirements of the Declaration of Helsinki for research involving human subjects and Resolution 466/2012 of the National Health Council (Brazilian Ministry of Health 2012). Data were collected after obtaining approval from the Research Ethics Committee of the University of Social and Applied Sciences (CAAE 29448120.2.0000.5175). All participants were patients who underwent surgery between 2010 and 2019 at the Campina Grande Emergency and Trauma Hospital.

This retrospective study analyzed the medical records of 208 patients with clinical, laboratory, and US findings indicative of acute appendicitis at the Campina Grande Emergency and Trauma Hospital. The histological findings of the removed appendixes were analyzed, with a focus on inflammatory signs, and the patients were distributed into two groups: group 1 comprising 94 patients whose histological results indicated a noninflamed appendix and group 2 comprising 114 patients with histopathological tests confirming acute appendicitis.

The analyzed variables were age at the time of surgery, sex, nausea and vomiting, inappetence, fever, pain migrating to the RIF, pain on RIF palpation, Blumberg's sign, blood count showing leukocytosis (white blood cells $> 10,000/\text{mm}^3$) and left shift, appendiceal diameter > 6 mm on US, and Alvarado score.

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics software, version 20.0. Qualitative variables are expressed as absolute and relative frequencies, and quantitative variables are expressed as mean and standard deviation of the mean. Categorical variables were compared in contingency tables using chi-square tests of associations. The Mann-Whitney test was used to analyze age and the Alvarado score. Student's t-test was used for dichotomous variables. Association measures were used for qualitative variable associations; however, as this was a cohort study, the relative risk was applied. The level of

significance was set at $> 95\%$, corresponding to a p-value of < 0.05 .

RESULTS

Group 1 included 44 men (46.8%) and 50 women (53.2%) and group 2 included 55 men (48.2%) and 59 women (51.8%), indicating sex distribution homogeneity ($p = 0.836$). The patients' age ranged from 10 to 86 (32.7 ± 15.1) years in group 1 and from 16 to 79 (33.5 ± 15.8) years in group 2 ($p = 0.684$), with no difference between groups.

Inappetence, pain on RIF palpation, fever, and appendiceal diameter > 6 mm were found to be associated with inflamed appendixes. The other variables showed no difference. In contrast, fever was more often associated with noninflammatory appendiceal diseases (Table 1). Most patients with an inflamed appendix had inappetence, whereas only one-third of patients with a noninflamed appendix had this symptom. Almost all patients with appendiceal inflammation reported pain on RIF palpation, whereas only half of the patients without inflammation reported this symptom. Fever was present in less than a quarter of inflamed appendix cases and in almost three quarters of noninflamed cases.

Appendiceal diameter > 6 mm on US was found in more than three quarters of inflamed cases and in only one quarter of noninflamed cases. Alvarado score > 6 was found in patients with inflammatory appendiceal diseases and < 4 in those with noninflammatory appendiceal diseases (Table 1).

ENTER TABLE 1

DISCUSSION

In many cases of acute appendicitis diagnosed on the basis of clinical presentation and complementary tests, the intraoperative morphological appearance and anatomopathological findings show no appendiceal inflammation. This appendiceal disease has clinical presentations and laboratory and imaging test results similar to acute appendicitis, and also presents histologically increased lymph and nervous tissues, especially in the submucosa [16,17,20–24].

Notably, some patients diagnosed with acute appendicitis show complete and definitive healing with antibiotic treatment alone [35,36]. In contrast, others temporarily improve but show disease worsening after treatment, progressing to complicated acute appendicitis [37–39]. These different clinical treatment results may be due to different appendiceal diseases. Clinical treatment for an uncertain type of appendiceal disease is only indicated when there is a hindrance to performing an appendectomy, such as the absence of a surgeon or of an adequate surgical environment. As the state of the appendix and the type of appendiceal disease that responds to antibiotic therapy are unknown, it is not possible to safely indicate clinical treatment for acute appendicitis.

The removal of an apparently normal appendix in patients with clinical and laboratory findings indicative of acute appendicitis is associated with an immediate and definitive cessation of clinical complaints and signs found in complementary laboratory and radiological tests [40]. This postoperative progression suggests that the apparently normal appendix removed owing to clinical conditions indicative of acute appendicitis had a noninflammatory disease that was not diagnosed on routine anatomopathological examination. If the acute abdomen was not caused by an appendiceal disease, immediate improvement soon after the removal of the appendix would not occur [41].

Older and immunosuppressed patients present clinical signs of acute appendicitis associated with ischemia and increased D-dimer levels [42]. In this sense, these patients possibly have no appendiceal inflammation but have ischemia caused by an appendiceal arterial disease. This may be the reason why appendicitis

in older and immunocompromised patients rapidly progresses to generalized peritonitis without the peri-appendiceal peritoneal block characteristic of acute appendicitis. However, this study showed no differences in results in terms of the patients' age or sex.

Even without using radiological criteria, the Alvarado, AAS, and AIR scores are associated with a lower incidence of removal of normal appendixes than cases in which these scores were not used [43–46]. This study also shows the importance of an Alvarado score > 6 , which is associated with appendiceal inflammation.

Appendiceal luminal dilation and wall thickening, as well as cecal dilation with fecal content are signs of an inflammatory appendiceal disease with a specificity of $> 90\%$ [14,15]. Operations performed on patients with none of these specific signs of acute appendicitis on imaging tests are associated with a higher incidence of noninflamed appendixes. This association was confirmed in this study, with most inflamed appendixes and only a quarter of noninflamed ones showing a diameter > 6 mm.

Currently, noninflammatory neuroimmune endocrine appendiceal diseases can only be identified using specific immunohistochemical tests for neuroimmune endocrine mediators present in the removed appendixes [19]. Barroso and Petroianu conducted an extensive literature review and found 14 neuropeptides confirming the existence of a neurogenic disease in morphologically normal appendixes removed from patients with clinical presentations of acute appendicitis [25]. In 2020, these authors studied 12 neuroimmune endocrine mediators in normal appendixes of patients without appendiceal complaints, in apparently normal appendixes of patients with a clinical presentation of acute appendicitis, and in inflamed appendixes of patients with a clinical diagnosis of acute appendicitis. They reported that patients with morphologically normal appendixes removed owing to a clinical diagnosis of appendicitis had appendiceal disorders with laboratory and imaging findings similar to those of acute appendicitis, and were associated with increased expression of neuroimmune endocrine mediators, with emphasis on synaptophysin, enolase, mast cell-related tryptase, and protein gene product 9.5, in appendiceal wall structures.[47] Therefore, clinical, laboratory and imaging findings characteristic of acute appendicitis are associated with inflammatory and neuroimmune endocrine appendiceal diseases, which explains the definitive healing of patients immediately

after an appendectomy.

This study found that inappetence, pain on RIF palpation, appendiceal diameter > 6 mm on US, and Alvarado score > 6 indicate inflammatory appendicitis. In contrast, fever is more frequent in noninflammatory appendiceal diseases. Although fever is characteristic of infectious diseases, several peptides, such as interleukins 1 and 6 and tumor necrosis factor, also act on the posterior hypothalamus, inducing prostaglandin production in the hypothalamic endothelium and pineal region activation by the systemic release of peptides from the appendix, resulting in increased temperature as they act on the hypothalamic temperature-regulating center [48–52].

Inappetence is the most frequent symptom of all inflammatory disorders, to the extent that its absence in acute appendicitis leads to a diagnostic uncertainty, considering the frequency of this symptom in many acute and chronic disorders [53]. Similar to fever, inappetence results from changes in the activation of prostaglandins and other mediators in the hypothalamus, mainly in its lateral part, and in other central nervous system regions [54,55].

Although the value of the Alvarado score is highly questioned, this study showed that an Alvarado score > 6 has a high specificity for inflammatory appendiceal diseases. However, its limitation is the absence of imaging tests, which, as this study showed, are the most sensitive diagnostic tools for identifying an inflamed appendix. Therefore, the Alvarado score should be associated with radiographic, US, or CT imaging examinations to increase the incidence of correct diagnosis of inflamed appendixes [12,14–15,44–46].

The comparison between inflammatory and noninflammatory appendiceal diseases showed that pain is more often present when the appendix is inflamed. Pain has been known as a characteristic of all inflammatory conditions since Galen's writings and probably even long before his time. However, neuroendocrine mediator disorders can also cause pain, even if it is less intense and not caused by peritoneal irritation.

CONCLUSION

Inappetence, pain on RIF palpation, appendiceal diameter > 6 mm, and Alvarado score > 6 indicate an inflammatory disease of the appendix, whereas fever is more often present in noninflammatory appendiceal diseases.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors gratefully thank the Research Support Foundation of the State of Minas Gerais (FAPEMIG) and the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) for the financial support.

CONTRIBUTORS

Pedro Luiz do Nascimento Junior – acquisition of data, analysis and interpretation of data, participate indrafting the article and took responsibility for all aspects of this work and article.

Carlos Teixeira Brandt - participate in revising critically the article and took responsibility for all aspects ofthis work and article.

Andy Petroianu - conception and design the study, analysis and interpretation of data, participate in revisingcritically the article and took responsibility for all aspects of this work and article.

All authors accept direct responsibility for the manuscript and gave final approval of the version to bepublished.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

The authors declare no conflict or competing interest with respect to the research, authorship and publication of this article. The authors have no financial relationship with any organization. The authors have full control of all data, and agree to allow the journal to review any data if requested.

FUNDING SOURCES

The authors declare no funding for our research.

REFERENCES

1. Di Saverio S, Podda M, De Simone B, Ceresoli M, Augustin G, Gori A, Boermeester M, Sartelli M, Coccolini F, Tarasconi A, De' Angelis N, Weber DG, Tolonen M, Birindelli A, Biffi W, Moore EE, Kelly M, Soreide K, Kashuk J, Ten Broek R, Gomes CA, Sugrue M, Davies RJ, Damaskos D, Leppäniemi A, Kirkpatrick A, Peitzman AB, Fraga GP, Maier RV, Coimbra R, Chiarugi M, Sganga G, Pisanu A, De' Angelis GL, Tan E, Van Goor H, Pata F, Di Carlo I, Chiara O, Litvin A, Campanile FC, Sakakushev B, Tomadze G, Demetrashvili Z, Latifi R, Abu-Zidan F, Romeo O, Segovia-Lohse H, Baiocchi G, Costa D, Rizoli S, Balogh ZJ, Bendinelli C, Scalea T, Ivatury R, Velmahos G, Andersson R, Kluger Y, Ansaloni L, Catena F. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World J Emerg Surg.* 2020;15(1):27. doi: 10.1186/s13017-020-00306-3.
2. Ferris M, Quan S, Kaplan BS, Molodecky N, Ball CG, Chernoff GW, Bhala N, Ghosh S, Dixon E, Ng S, Kaplan GG. The global incidence of appendicitis. *Ann Surg.* 2017 Aug; 266(2):237-41. doi: 10.1097/SLA.0000000000002188.
3. Petroianu A, Oliveira-Neto JE, Alberti LR. Comparative incidence of acute appendicitis in a mixed population, related to skin color. *Arq Gastroenterol.* 2004;41(1):24-6. doi: 10.1590/s0004-28032004000100005. Epub 2004 Oct 15.
4. Anderson JE, Bickler SW, Chang DC, Talamini MA. Examining a common disease with unknown etiology: trends in epidemiology and surgical management of appendicitis in California, 1995-2009. *World J Surg.* 2012;36(12):2787-2794. doi: 10.1007/s00268-012-1749-z.
5. Luckmann R, Davis P. The epidemiology of acute appendicitis in California. *Epidemiology.* 1991;2(5):323-30. doi: 10.1097/00001648-199109000-00003. PMID: 1742380.
6. Wang HT, Sax HC. Incidental appendectomy in the era of managed care and laparoscopy. *J Am Coll Surg.* 2001;192(2):182-188. doi: 10.1016/s1072-7515(00)00788-.
7. D'Souza N, Nugent K. Appendicitis. *Am Fam Physician.* 2016;93(2):142-3. PMID: 26926413.
8. Horn CB, Tian D, Bochicchio GV, Turnbull IR. Incidence, demographics, and outcomes of nonoperative management of appendicitis in the United States. *J Surg*

- Res. 2018;223:251-258. doi: 10.1016/j.jss.2017.10.007.
9. National Surgical Research Collaborative. Multicentre observational study of performance variation in provision and outcome of emergency appendicectomy. *Br J Surg*. 2013;100(9):1240-52. doi: 10.1002/bjs.9201.
 10. Omundsen M, Dennett E. Delay to appendicectomy and associated morbidity: a retrospective review. *ANZ J Surg*. 2006 Mar; 76(3): 153-155. doi: 10.1111/j.1445-2197.2006.03673.x.
 11. Jaffe BM, Berger DH. The appendix. In: Schwartz's Principles of Surgery, 11th ed, Schwartz SI, Brunicki CF, McGraw-Hill Companies, New York 2019.
 12. Petroianu A. Diagnosis of acute appendicitis. *Int J Surg*. 2012;10(3):115-9. doi: 10.1016/j.ijssu.2012.02.006.
 13. Lu Y, Friedlander S, Lee SL. Negative Appendectomy: Clinical and Economic Implications. *Am Surg*. 2016;82(10):1018-1022. PMID: 27779997.
 14. Petroianu A, Alberti LR. Accuracy of the new radiographic sign of fecal loading in the cecum for differential diagnosis of acute appendicitis in comparison with other inflammatory diseases of right abdomen: a prospective study. *J Med Life*. 2012; 22;5(1):85-91. PMID: 22574093;
 15. Petroianu A, Alberti LR, Zac RI. Assessment of the persistence of fecal loading in the cecum in presence of acute appendicitis. *Int J Surg*. 2007;5(1):11-16. doi: 10.1016/j.ijssu.2006.01.012.
 16. Höfler H. Neurogene Appendicopathie - Neurogenic appendicopathy -- a common disorder, seldom diagnosed. *Langenbecks Arch Chir*. 1980;351(3):171-8. German. doi: 10.1007/BF01262709.
 17. Partecke LI, Thiele A, Schmidt-Wankel F, Kessler W, Wodny M, Dombrowski F, Heidecke CD, von Bernstorff W. Appendicopathy. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(8):1081-9.
 18. Gartner, L. P. & Hiatt, J. L. *Tratado de histologia em cores*. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.
 19. Moris D, Tsilimigras DI, Vagios S, Ntanasis-Stathopoulos I, Karachaliou G-S, Papalampros A, Alexandrou A, Blazer DG, Felekouras E. Neuroendocrine neoplasms of the appendix. *Anticancer Research*. 2018;38(2):601-611. doi: 10.21873/anticanres.12264.
 20. Di Sebastiano P, Fink T, di Mola FF, Weihe E, Innocenti P, Friess H, Büchler MW.

- Neuroimmune appendicitis. *Lancet*. 1999; 354(9177):461-6. doi: 10.1016/S0140-6736(98)10463-4.
21. Xiong S, Puri P, Nemeth L, O'Briain DS, Reen DJ. Neuronal hypertrophy in acute appendicitis. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(10):1429-33. doi: 10.1043/0003-9985(2000)124<1429:NHIAA>2.0.CO;2.
22. Donato R. Perspectives in S-100 protein biology. *Cell Calcium*. 1991;12(10):713- 26. doi: 10.1016/0143-4160(91)90040-l.
23. Nemeth L, Reen DJ, O'Briain DS, McDermott M, Puri P. Evidence of an inflammatory pathologic condition in normal appendices following emergency appendectomy. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125(6):759-64. doi: 10.1043/0003-9985(2001)125<0759:
24. Villar Barroso TV, Petroianu A. Neuroimmunoendocrine peptides on inflamed and morphologically normal appendices removed due to clinical acute appendicitis. *Int J Surg*. 2019;67:76-78. doi: 10.1016/j.ijssu.2019.05.017.
25. Snyder MJ, Guthrie M, Cagle S. Acute Appendicitis: Efficient Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2018 Jul 1;98(1):25-33. PMID: 30215950.
26. Jones PF. Suspected acute appendicitis trends in management over 30 years. *Br J Surg* 2001 Dec; 88(12): 1570-7. doi: 10.1046/j.0007-1323.2001.01910.x
27. Impellezzeri P, Centoze A, Antonuccio P, Turiaco N, Basile M, Argento S, Romeo C. Utility of a scoring system in the diagnosis of acute appendicitis in pediatric age: a retrospective study. *Minerva Chir* 2002; 57(3): 341-6. PMID : 12029229.
28. Andersson M, Andersson RE. The appendicitis inflammatory response score: a tool for the diagnosis of acute appendicitis that outperforms the Alvarado score. *World J Surg*. 2008 Aug;32(8):1843-1849. doi:10.1007/s00268-008-9649-y.
29. Chong CF, Adi MI, Thien A, et al. Development of the RIPASA score. *Singapore Med J*. 2010;51(3):220-5. PMID: 20428744
30. Alvarado A. A practical score for early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med* 1986; 15(5):557-64. doi: 10.1016/s0196-0644(86)80993-3.
31. Díaz-Barrientos CZ, Aquino-González A, Heredia-Montaña M, Navarro-Tovar F, Pineda-Espinosa MA, Espinosa de Santillana IA. The RIPASA score for the diagnosis of acute appendicitis: A comparison with the modified Alvarado score. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018;83(2):112-116. doi:10.1016/j.rgmx.2017.06.002
32. Andersson M, Kolodziej B, Andersson RE; STRAPPSCORE Study group.

randomized clinical trial of appendicitis inflammatory response score-based management of patients with suspected appendicitis. *Br J Surg.* 2017;104(11):1451-1461. doi:10.1002/bjs.1063.

33. Sammalkorpi HE, Mentula P, Savolainen H, Leppäniemi A. The introduction of adult appendicitis score reduced negative appendectomy rate. *Scand J Surg.* 2017;106(3):196-201. doi:10.1177/1457496916683099.
34. RIFT Study Group On behalf of the West Midlands Research Collaborative. Right iliac fossa pain treatment. *BMJ Open.* 2018;8(1):e017574.. doi:10.1136/bmjopen-2017-017574
35. Poprom N, Numthavaj P, Wilasrusmee C, Rattanasiri S, Attia J, McEvoy M, Thakkinstian A. The efficacy of antibiotic treatment versus surgical treatment of uncomplicated acute appendicitis: Systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trial. *Am J Surg.* 2019;218(1):192-200. doi:10.1016/j.amjsurg.2018.10.009.
36. Di Saverio S, Sibilio A, Giorgini E, Biscardi A, Villani S, Coccolini F, Smerieri N, Pisano M, Ansaloni L, Sartelli M, Catena F, Tugnoli G. The non operative treatment for acute appendicitis. *Ann Surg.* 2014;260(1):109-117. doi:10.1097/SLA.0000000000000560.
37. Salminen P, Tuominen R, Paajanen H, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, Rantanen T, Hurme S, Mecklin JP, Sand J, Virtanen J, Jartti A, Grönroos JM. Five-year follow-up of antibiotic therapy for uncomplicated acute appendicitis in the APPAC randomized clinical trial. *JAMA.* 2018 25;320(12):1259-1265. doi: 10.1001/jama.2018.13201.
38. Podda M, Gerardi C, Cillara N, Fearnhead N, Gomes CA, Birindelli A, Mulliri A, Davies RJ, Di Saverio S. Antibiotic treatment and appendectomy for uncomplicated acute appendicitis in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2019; 270(6): 1028-1040. doi: 10.1097/SLA.0000000000003225. PMID: 30720508.
39. Georgiou R, Eaton S, Stanton MP, Pierro A, Hall NJ. Efficacy and safety of nonoperative treatment for acute appendicitis: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2017;139(3):e20163003. doi:10.1542/peds.2016-3003.
40. Phillips AW, Jones AE, Sargen K. Should the macroscopically normal appendix be removed during laparoscopy for acute right iliac fossa pain when no other explanatory pathology is found?. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2009;19(5):392-4. doi:10.1097/SLE.0b013e3181b71957.
41. Bhangu A, Søreide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis:

- modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet*. 2015 Sep 26;386(10000):1278-1287. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00275-5.
42. Kumar S, Maurya J, Kumar S, Patne SK, Dwivedi AND. A study of C-reactive protein and D-dimer in patients of appendicitis. *J Family Med Prim Care*. 2020 Jul 30;9(7):3492-3495. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_197_20. PMID: 33102319; PMCID: PMC7567200.
43. Benabbas R, Hanna M, Shah J, Sinert R. Diagnostic accuracy of history, physical examination, laboratory tests, and point-of-care ultrasound for pediatric acute appendicitis in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2017;24(5):523- 551. doi:10.1111/acem.13181.
44. Benedetto G, Ferrer Puchol MD, Llavata Solaz A. Suspicion of acute appendicitis in adults. *Radiologia*. 2019;61(1):51-59. doi: 10.1016/j.rx.2018.08.007.
45. Eng KA, Abadeh A, Ligocki C, et al. Acute Appendicitis: A meta-analysis of the diagnostic accuracy of US, CT, and MRI as second-line imaging tests after an initial US. *Radiology*. 2018;288(3):717-727. doi:10.1148/radiol.2018180318.
46. Giljaca V, Nadarevic T, Poropat G, Nadarevic VS, Stimac D. Diagnostic accuracy of abdominal ultrasound for diagnosis of acute appendicitis. *World J Surg*. 2017;41(3):693-700. doi: 10.1007/s00268-016-3792-7.
47. Villar Barroso TV, Petroianu A. Neuroendocrine appendicopathy in morphologically normal appendices of patients with diagnosis of acute appendicitis. *Ann Med Surg*. (Lond) 2020- in press.
48. Ogoina D. Fever, fever patterns and diseases called 'fever'-a review. *J Infect Public Health*. 2011;4(3):108-24. doi: 10.1016/j.jiph.2011.05.002.
49. Walter EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M, Forni L. The pathophysiological basis and consequences of fever. *Crit Care*. 2016;20(1):200. doi: 10.1186/s13054-016- 1375-5. PMID: 27411542; PMCID: PMC4944485.
50. Blomqvist A, Engblom D. Neural mechanisms of inflammation-induced fever. *Neuroscientist*. 2018;24(4):381-399. doi: 10.1177/1073858418760481.
51. Dinarello CA. Cytokines as endogenous pyrogens. *J Infect Dis*. 1999;179 Suppl 2:S294-S304. doi:10.1086/513856.
52. Prajitha N, Athira SS, Mohanan PV. Pyrogens, a polypeptide produces fever by metabolic changes in hypothalamus: mechanisms and detections. *Immunol Lett*. 2018;204:38-46. doi:10.1016/j.imlet.2018.10.006

53. Burfeind KG, Michaelis KA, Marks DL. The central role of hypothalamic inflammation in the acute illness response and cachexia. *Semin Cell Dev Biol.* 2016;54:42-52. doi:10.1016/j.semcdb.2015.10.038
54. Nilsson A, Wilhelms DB, Mirrasekhian E, Jaarola M, Blomqvist A, Engblom D. Inflammation-induced anorexia and fever are elicited by distinct prostaglandin dependent mechanisms, whereas conditioned taste aversion is prostaglandin independent. *Brain Behav Immun.* 2017;61:236-243. doi:10.1016/j.bbi.2016.12.007.
55. Wang Y, Kim J, Schmit MB, Cho TS, Fang C, Cai H. A bed nucleus of stria terminalis microcircuit regulating inflammation-associated modulation of feeding. *Nat Commun.* 2019 24;10(1):2769. doi: 10.1038/s41467-019-10715-x.

TABLE

Table 1. Clinical, laboratory, US, and Alvarado score evaluation in patients with clinical and complementary symptoms of acute appendicitis with morphologically normal (group 1) and inflamed (group 2) appendices

Parameters	Group 1 n (%)	Group 2 n (%)	p	Relative risk
Pain migrating to the RIF	77 (81.9)	96 (84.2)	0.685*	1.06
Inappetence	36 (38.3)	83 (72.8)	0.027*	1.29
Nausea and vomiting	69 (73.4)	86 (75.4)	0.738*	1.050
Fever	61 (64.9)	27 (23.6)	0.001*	2.52
Pain on RIF palpation	51 (54.6)	100 (87.7)	0.001*	2.696
Positive Blumberg's sign	68 (77.1)	88 (77.1)	0.421*	1.128
Leukocytes > 10,000/mm ³	54 (57.4)	68 (59.6)	0.748*	1.042
Left shift	17 (18)	24 (21)	0.592*	1.086
Appendiceal diameter > 6 mm (US)	25 (26.6)	91 (79.8%)	0.001*	3.138
Alvarado score (M ± SDM)	3.34 ± 2.95	6.29 ± 1.88	0.001**	-

n, absolute number; RIF, right iliac fossa; M, mean; SDM, standard deviation of the mean; p, significance value; *chi-square test; **Mann-Whitney test.