

THIAGO VINICIUS VILLAR BARROSO

**AVALIAÇÃO DO POLIPEPTÍDEO VASOATIVO INTESTINAL EM
APÊNDICES MORFOLOGICAMENTE NORMAIS RETIRADOS DE
PACIENTES COM QUADRO CLÍNICO DE APENDICITE AGUDA**

TESE DE MESTRADO EM MEDICINA MOLECULAR

Faculdade de Medicina.

Universidade Federal de Minas Gerais.

Belo Horizonte, Minas Gerais.

2014

THIAGO VINICIUS VILLAR BARROSO

**AVALIAÇÃO DO POLIPEPTÍDEO VASOATIVO INTESTINAL EM
APÊNDICES MORFOLOGICAMENTE NORMAIS RETIRADOS DE
PACIENTES COM QUADRO CLÍNICO DE APENDICITE AGUDA**

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

ORIENTADOR: Prof. Dr. Andy Petroianu

2014

II

AVALIAÇÃO DO POLIPEPTÍDEO VASOATIVO INTESTINAL EM APÊNDICES MORFOLOGICAMENTE NORMAIS RETIRADOS DE PACIENTES COM QUADRO CLÍNICO DE APENDICITE AGUDA

Thiago Vinicius Villar Barroso

Nível: Mestrado

Data da defesa: 13 / 03 / 2014

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Comissão Examinadora formada pelos Professores:

Prof. Dr. Andy Petroianu - Orientador

Prof. Dr. Cícero de Lima Rena

Prof. Dr. Sávio Lana Siqueira

Suplentes:

Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa

Prof. Dr. Cláudio Léo Gelape

Belo Horizonte - MG, 2014

B277a Barroso, Thiago Vinicius Villar.
Avaliação do polipeptídeo vasoativo intestinal em apêndices morfológicamente normais retirados de pacientes com quadro clínico de apendicite aguda [manuscrito]. / Thiago Vinicius Villar Barroso. -- Belo Horizonte: 2014.
58f.: il.
Orientador: Andy Petroianu.
Área de concentração: Medicina Molecular.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Apendicite. 2. Peptídeo Intestinal Vasoativo. 3. Abdome Agudo. 4. Dissertações Acadêmicas. I. Petroianu, Andy. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título

NLM : WI 535

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca J. Baeta Vianna – Campus Saúde UFMG

AGRADECIMENTOS – AUXÍLIOS INSTITUCIONAIS

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Dr. Clélio Campolina Diniz

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Dr. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Dr. Renato de Lima Santos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Dr. Francisco José Penna

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa
Rocha

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular: Prof. Dr.
Luiz Armando Cunha de Marco

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular

Profa. Dra. Carolina Cavaliéri Gomes

Prof. Dr. Marco Aurélio Romano Silva

Profa. Dra. Maria Marta Sarquis Soares

LABORATÓRIO BACCHI – CONSULTORIA EM PATOLOGIA

Diretor: Carlos Eduardo Bacchi

Aos meus pais Luiz e Cidinha, por tudo que fizeram para que eu pudesse chegar à etapa profissional que me encontro.

Ao meu irmão Luiz Fernando e ao meu tio Fernando, por exemplos de profissionais e de metodologia de vida.

Ao meu amigo Sávio, pelo suporte em minha carreira médica.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Luiz Ronaldo Alberti, pela ajuda na elaboração e redação desta pesquisa.

À estudante de medicina Dafne Maria Vilar Gonçalves pela ajuda na casuística desta dissertação.

Ao Dr. Paulo Guilherme Oliveira Sales pelo auxílio na elaboração análise histopatológica e imuno-histoquímica

A todos os funcionários do Centro de Pós-Graduação da UFMG, que foram disponíveis e acessíveis sempre que precisei.

Aos funcionários da Biblioteca J Baeta Vianna do Campus da Saúde da UFMG, e em especial à Srta. Maria da Consolação Palmeira Lopes pela ajuda na normalização bibliográfica desta tese.

Aos pacientes do Hospital das Clínicas da UFMG pela cooperação.

HOMENAGENS

Aos membros do Serviço de Cirurgia Cardiovascular Prof. Dr. Cláudio Leo Gelape, Dr. Renato Bráulio, Prof. Dr. Carlos Camilo Smith Figueroa e Dr. Paulo Henrique Nogueira Costa pelo apoio, incentivo na realização dessa pesquisa e pelo exemplo diário do exercício da Medicina.

Ao Prof. Dr. Sávio Lana Siqueira pelo incentivo e ajuda na elaboração da dissertação.

Ao Prof. Dr. Rachid Guimarães Nagem pelo apoio e incentivo.

Aos Médicos Residentes de Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas da UFMG pelo convívio diário e cuidado com os nossos pacientes.

ÍNDICE GERAL

TÓPICOS	PÁGINAS
AGRADECIMENTOS – AUXÍLIOS INSTITUCIONAIS	V
AGRADECIMENTOS	VII
HOMENAGENS.....	VIII
ÍNDICE DAS TABELAS.....	XI
ÍNDICE DAS FIGURAS	XII
1. RESUMO.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. INTRODUÇÃO.....	3
4. OBJETIVO.....	12
5. RELEVÂNCIA.....	13
6. MÉTODO.....	14
6.1 ÉTICA.....	14
6.2 PACIENTES.....	14
6.3 REANÁLISE HISTOPATOLÓGICA.....	16
6.4 AVALIAÇÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA.....	16
6.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	18
7. RESULTADOS.....	20
8. DISCUSSÃO.....	24
9. CONCLUSÃO.....	33
10. REFERÊNCIAS.....	34
11. APÊNDICES.....	40

11.1 TERMO DE APROVAÇÃO DA PESQUISA PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFMG.....	40
11.2 FIGURA A1: <i>BOXPLOT</i> DA COMPARAÇÃO ENTRE OS TRÊS GRUPOS DE PACIENTES QUANTO À IDADE.....	41
11.3 TABELA A1: IDENTIFICAÇÃO DOS PACIENTES COM QUADRO CLÍNICO DE APENDICITE AGUDA CUJOS APÊNDICES ERAM MORFOLOGICAMENTE NORMAIS – GRUPO 1.....	42
11.4 TABELA A2: IDENTIFICAÇÃO DOS PACIENTES SUBMETIDOS A RETIRADA DE APÊNDICES SABIDAMENTE NORMAIS DURANTE OPERAÇÕES PARA TRATAR OUTRAS DOENÇAS ABDOMINAIS – GRUPO 2.....	44
11.5 TABELA A3: IDENTIFICAÇÃO DOS PACIENTES COM QUADRO CLÍNICO DE APENDICITE AGUDA CUJOS APÊNDICES APRESENTAVAM CARACTERÍSTICAS INFLAMATÓRIAS – GRUPO 3.....	45

ÍNDICE DAS TABELAS

TABELAS	PÁGINAS
Tabela 1: Pacientes submetidos a retirada de apêndices sabidamente normais durante operações para tratar outras doenças abdominais.....	15
Tabela 2: Análises descritiva e comparativa dos três grupos de pacientes operados quanto à idade, pelo teste de Kruskal-Wallis.....	21
Tabela A1: Identificação dos pacientes com quadro clínico de apendicite aguda cujos apêndices eram morfologicamente normais – Grupo 1.....	42
Tabela A2: Identificação dos pacientes submetidos a retirada de apêndices sabidamente normais durante operações para tratar outras doenças abdominais – Grupo 2.....	44
Tabela A3: Identificação dos pacientes com quadro clínico de apendicite aguda cujos apêndices apresentavam características inflamatórias – Grupo 3.....	45

ÍNDICE DAS FIGURAS

FIGURAS	PÁGINAS
Figura 1: Estadiamento imuno-histoquímico para polipeptídeo vasoativo intestinal (VIP) em fotomicrografia de apêndices normais e inflamados.....	18
Figura 2: Caracterização dos três grupos de pacientes quanto ao sexo.....	20
Figura 3: Caracterização dos três grupos de pacientes estudados quanto ao grau de imunomarcção das lâminas pelo polipeptídeo vasoativo intestinal (VIP).....	22
Figura A1: <i>Boxplot</i> da comparação entre os três grupos de pacientes quanto à idade.....	41

LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS.

% - por cento

400X – aumento de 400 vezes

5HIAA – 5-hidroxi-indolacético

5HT – 5-hidroxitriptamina

5HT1 – receptor de 5-hidroxitriptamina

5HT2b – receptor de 5-hidroxitriptamina

5HT3 - receptor de 5-hidroxitriptamina

5HT4 - receptor de 5-hidroxitriptamina

APUD – *amine precursor uptake and decarboxilation*

CID – Classificação Internacional de Doenças

CNPase - 2'2'-nucleotídeo cíclico 3'fosfodiesterase

COEP – Comissão de Ética em Pesquisa

COX-1 – ciclo-oxigenase 1

COX-2 – ciclo-oxigenase 2

d. p. m. – desvio padrão da média

et al – e outros (colaboradores)

etc. – e assim por diante

Fem - feminino

FID – fossa ilíaca direita

GAP-43 – proteína associada ao crescimento axonal

HC – Hospital das Clínicas

HE – hematoxilina e eosina

iNOS - óxido nítrico sintetase

K35 – Apendicite aguda

MHC2 - complexo de histocompatibilidade classe 2

Masc – masculino

µm – micrômetro

n – número

p – probabilidade de significância

P.A. – pureza analítica

PGE2 - prostaglandina E2

PGP 9.5 – produto gene-proteína

S-100 – proteína ligada ao cálcio

sABC – estreptavidina-biotina

SP – substância P

T8 – oitavo nervo espinhal torácico

T10 – décimo nervo espinhal torácico

TC – tomografia computadorizada

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

US – ultrassonografia

VIP – Polipeptídeo vasoativo intestinal

1. RESUMO

Introdução: Dentre as manifestações de abdome agudo, a dor na fossa ilíaca direita (FID) é um dos problemas mais desafiadores na Medicina. Cerca de 15% a 40% de todas as apendicectomias resultam na remoção de apêndices morfológicamente normais.

Objetivo: Verificar se existe alteração do polipeptídeo vasoativo intestinal em presença de apêndices normais retirados por quadro clínico sugestivo de apendicite aguda.

Método: Foram estudados apêndices de 76 pacientes distribuídos em três grupos:

- Grupo 1: 50 apêndices morfológicamente normais retirados por quadro clínico sugestivo de apendicite aguda.

- Grupo 2: Dez apêndices normais retirados profilaticamente durante outras operações.

- Grupo 3: 16 apêndices com aspecto morfológico de apendicite aguda.

Os apêndices foram estudados histologicamente e por imuno-histoquímica, para avaliar o polipeptídeo vasoativo intestinal (VIP).

Resultados: Os grupos 1 e 2 não diferiram entre si, porém o Grupo 3 apresentou um grau de coloração para VIP maior que os grupos 1 e 2.

Conclusão: Apêndices morfológicamente normais retirados por quadro clínico de apendicite aguda não apresentam as alterações imuno-histoquímicas do VIP encontradas em apêndices inflamados.

2. ABSTRACT

Introduction: Acute abdominal pain in the right flank is one of the most challenging issues in Medicine¹. About 15% to 40% of all appendectomies result in the removal of morphologically normal appendices.

Purpose: To assess changes in the vasoactive intestinal polypeptide in the presence of normal appendices that have been removed due to clinical diagnosis of acute appendicitis.

Method: The appendices removed from 76 patients were divided into three groups as follows:

- Group 1: 50 morphologically normal appendices that were removed due to clinical diagnosis of acute appendicitis.
- Group 2: Ten normal appendices prophylactically removed during other surgical procedures.
- Group 3: 16 appendices with a morphological aspect of acute appendicitis.

The appendices were histologically studied and the vasoactive intestinal polypeptide (VIP) was immunohistochemically assessed in each of them.

Results: Groups 1 and 2 did not differ between themselves, but group 3 showed a greater degree of color reaction for VIP than groups 1 and 2.

Conclusion: Morphologically normal appendices removed due to a clinical diagnosis of acute appendicitis do not present the immunohistochemical changes for the VIP that are found in inflamed appendices.

3. INTRODUÇÃO

Dentre as manifestações de abdome agudo, a dor na fossa ilíaca direita (FID) é provavelmente um dos problemas mais desafiadores na Medicina, à medida em que confronta possibilidades amplas de doenças cirúrgicas e não cirúrgicas¹. Entre as suas causas, destaca-se a apendicite aguda, pela frequência e dificuldade diagnóstica^{1,2,3}.

As probabilidades de abdome agudo variam de acordo com a idade, cor da pele, região geográfica e características familiares. No Brasil, a prevalência de apendicite aguda é de 11 casos por 10.000 habitantes por ano⁴. Essa afecção pode surgir em qualquer idade, mas é mais encontrada entre os 15 e 30 anos. Há predomínio no sexo masculino com uma proporção de 1,1 a 3 casos para cada caso no sexo feminino, dependendo do tipo populacional pesquisado^{4,5}.

Embrionariamente, o apêndice, o íleo e o cólon ascendente são formados a partir do intestino médio. O apêndice surge na oitava semana de gestação, como uma bolsa lateral ao ceco e, gradualmente, gira para uma localização medial, junto com a rotação intestinal⁶. Ele contém cerca de 200 folículos linfáticos em sua submucosa, sendo em maior número entre os 10 e 20 anos de idade, e quase ausentes após os 60 anos⁵. Seu comprimento varia desde menos de um centímetro até mais de cinquenta centímetros, sendo o comprimento médio em adultos de nove centímetros. A base do apêndice localiza-se no início das tênias colônicas no ceco, mas a sua extremidade distal pode situar-se em vários locais, como paracecal, retrocecal, pélvica, etc⁴.

A apendicite evolui em quatro estádios, com base em seu aspecto

morfológico^{6,7,8}:

- Inicial ou catarral: apêndice congesto, edemaciado, rígido, com aumento de volume; serosa brilhante e processo inflamatório restrito à mucosa e à submucosa. Os vasos subperitoneais dilatam-se e observam-se manchas amareladas em sua superfície. A mucosa é congesta e granulosa, com erosões superficiais ou úlceras, que penetram em direção à serosa. Ao exame microscópico, a mucosa e a submucosa são infiltradas por polimorfonucleares.
- Fibrinopurulenta ou supurativa: comprometimento até a serosa. O apêndice aumenta suas dimensões e é coberto por uma camada fibrinopurulenta, que se estende ao mesoapêndice e aos tecidos adjacentes. A serosa é opaca e apresenta pontilhados hemorrágicos. Ao exame microscópico, todas as camadas são congestionadas e infiltradas por polimorfonucleares. Podem ser vistos muitos eosinófilos e necrose da mucosa, com úlceras nos locais próximos à superfície.
- Gangrenosa: necrose focal ou extensa da parede, acompanhada de necrose e putrefação dos tecidos apendiculares. Microscopicamente, observam-se trombose de pequenos vasos e sangramentos. A ruptura de pequenos abscessos subserosos pode provocar peritonite, sem perfuração da parede apendicular.
- Perforativa: rotura ou destruição da parede do apêndice, que se torna friável, em decorrência de necrose isquêmica. Associa-se a peritonite ou abscesso periapendicular. Em pacientes idosos e portadores de doenças imunodebilitantes a peritonite pode ser generalizada, por deficiência inflamatória, que restringiria o processo séptico à região periapendicular.

Embora a causa da apendicite não seja conhecida, a invasão da parede apendicular por micro-organismos está presente. Obstrução da luz apendicular, seja

por espessamento da parede, seja por corpo estranho que tenha penetrado em sua luz parece relacionar-se com sua etiopatogenia⁹. De acordo com essa teoria, a obstrução provoca inflamação, aumento da pressão intraluminal e isquemia. Subsequentemente, a luz apendicular alarga-se, piorando os fenômenos inflamatórios e isquêmicos de sua parede. Surgem ulcerações na mucosa e reduz a barreira de defesa, permitindo a migração de bactérias e de substâncias produzidas pela isquemia através da circulação porta¹⁰. As bactérias mais encontradas são gram-negativas, principalmente *Escherichia coli* (presente em 76% dos casos), seguida pelos *Enterococcus* (30%), *Bacterioides* (24%) e *Pseudomonas* (20%). Ocorre migração linfocitária local e leucocitose sistêmica, com aumento das formas jovens, principalmente neutrófilos¹¹. A inflamação estende-se aos tecidos vizinhos (omento, gordura pericecal, mesos, tuba uterina, entre outras) e atinge as fibras nociceptivas de T8 a T10, sendo responsável pela dor característica, de início no epigástrico e que migra para a região periumbilical. Em seguida, localiza-se na fossa ilíaca direita^{10,11}.

A apendicite aguda é diagnosticada com base no quadro clínico, contagem de leucócitos e estudos de imagem¹². A apresentação típica começa com hiporexia, dor epigástrica e náuseas. Quando o processo inflamatório evolui, a dor atinge o peritônio parietal adjacente ao apêndice⁴. Os pacientes com apendicite aguda tornam-se abatidos e preferem ficar deitados. O exame do abdome, em geral, revela sons intestinais reduzidos e sensibilidade focal com defesa muscular. A dor no ponto de McBurney (a um terço lateral entre a espinha ilíaca anterosuperior e a cicatriz umbilical), orienta também a incisão cirúrgica^{5,13}.

A contagem de leucócitos tende a ser superior a 11.000/ml , com mais de

75% de neutrófilos. Entretanto, leucócitos na faixa normal são encontrados em cerca de 10% dos pacientes com apendicite aguda. Contagem de leucócitos superior a 16.000/ml e presença de granulações tóxicas sugere apendicite complicada com gangrena e perfuração^{5,6}.

O exame de urina pode também ser útil na exclusão de infecção urinária. Por outro lado, a presença de leucócitos na urina pode ser observada mesmo em apendicite sem comprometimento urinário, pois quando retrocecal, pode aderir ao ureter direito e manifestar-se com piúria³.

Os estudos imaginológicos contribuem para o diagnóstico nos casos em que os exames clínico e laboratorial não forem conclusivos para o diagnóstico de apendicite aguda. Apesar da elevada sensibilidade e especificidade dos exames de imagem, a incidência de apendicectomia para apêndices aparentemente normais não foi alterada por eles¹⁴.

A radiografia simples de abdome apresenta anormalidades em 24% a 95% dos casos de apendicite aguda, dependendo do seu estágio e dos parâmetros de análise. Fecalitos apendiculares, ar dentro do apêndice, distensão do íleo terminal, ceco e cólon ascendente, perda dos limites precisos do músculo psoas e escoliose lombar com concavidade para a direita são sinais sugestivos de apendicite aguda. Contudo, nenhum deles é específico para apendicite aguda e podem ser encontrados em 38% a 60% dos pacientes sem apendicite. Petroianu *et al* (1999) verificaram que acúmulo fecal no ceco decorrente de íleo localizado apresenta sensibilidade de 97% e especificidade de 85%, com valor preditivo negativo de 98%. Segundo esses autores, a dismotilidade cecal pela inflamação apendicular leva ao acúmulo de fezes e sua dilatação, que são vistos na radiografia abdominal simples,

ao ultrassom, na tomografia e na ressonância magnética^{15,16}.

O ultrassom, proposto por Puylaert (1986) para apendicite aguda, é um exame rápido, não invasivo, de baixo custo e não requer preparo especial. Entretanto, ele é examinador dependente e a experiência do imaginologista é fundamental¹⁸.

A tomografia computadorizada do abdome contribui para o diagnóstico de apendicite aguda e é recomendada quando o ultrassom de abdome não for suficiente. O ultrassom pode complementar os resultados da tomografia reforçando seu diagnóstico, quando positivo para apendicite. Poortman (2003) comparou os resultados da tomografia computadorizada e do ultrassom no diagnóstico de apendicite aguda. A sensibilidade da tomografia e do ultrassom foram de 76% e 79% respectivamente; sua especificidade em separado era de 83% e 78%, enquanto a acurácia de ambas associadas foi de 78%^{17,18}. Portanto, mesmo utilizando vários métodos combinados, o erro diagnóstico ainda ocorre em até 20% dos pacientes com dor no flanco direito¹⁹.

A imprecisão diagnóstica constata-se mais frequente em crianças e em idosos¹⁹. Indivíduos obesos e aqueles nos quais o apêndice localiza-se em posições anômalas, tais como sub-hepática e retrocecal mostram sinais e sintomas atípicos e de difícil identificação. Dor fora da região usual encontra-se em 24% dos casos⁴, com destaque para mulheres grávidas, com deslocamento cecoapendicular pelo útero³.

Cerca de 15% a 40% de todas as apendicectomias resultam na remoção de apêndices aparentemente normais, quando submetidos a coloração histológica convencional²⁰. Alguns desses estudos revelaram folículos linfóides hiperplásicos e

presença de *Enterobius vermicularis* em sua mucosa^{21,22}. Apendicite focal também foi verificada em apêndices aparentemente normais, em pacientes com diagnóstico clínico de apendicite aguda²³. Na apendicite focal, a inflamação é mínima e restrita a uma parte limitada do apêndice, que pode ser despercebida histologicamente.

Maresh e Masson (1910) encontraram lesões neuroendócrinas nos apêndices sem sinais de inflamação aguda, indicando associação entre quadro clínico de apendicite e presença de lesões na camada submucosa²⁴. A presença de células endócrinas na submucosa gastrointestinal é conhecida desde 1870, quando Heidenhein observou células com grânulos citoplasmáticos, que se coravam com sais de cromo. Em 1914, Masson mostrou que essas células enterocromafins podiam ser coradas seletivamente, por reduzirem a solução amoniacal de nitrato de prata, denominando-as argentafins. Outras células endócrinas, não argentafins, também podem ser coradas pela prata, ao utilizar um agente redutor externo. Essas células são conhecidas como argirófilas²⁵.

Pearse, no final da década de 1960, verificou que células endócrinas eram capazes de captar os aminoácidos L-5-hidroxitriptofano e L-di-hidroxifenilalanina, descarboxilando-os em suas respectivas aminas, serotoninas e dopamina, por meio da enzima L-aminoácido descarboxilase²⁶. Muitos peptídeos e aminas secretados pelas células endócrinas podem ser encontrados no sistema nervoso. Acredita-se que a secreção desses produtos nas terminações nervosas tenha como objetivo regular mecanismos de neurotransmissão. A partir do início da década de 1970, peptídeos do sistema *amine precursor uptake and decarboxilation* (APUD) foram isolados e caracterizados bioquimicamente, tornando possível a produção de anticorpos²⁷.

As células endócrinas gastrointestinais estão dispersas entre as demais células epiteliais e não podem ser diferenciada por coloração rotineira pela hematoxilina e eosina (HE). Os métodos capazes de evidenciar essas células utilizam a prata como agente identificador²⁸. Dentre os neuropeptídeos, a serotonina (5-hidroxitriptamina - 5HT) é encontrada da mucosa do apêndice, onde essa amina está concentrada em células enterocromafins. Essas células contêm vesículas preenchidas com serotonina e cromogrina A, bem como microvesículas, com sinaptofisina^{29,30}.

Na apendicite aguda, por isquemia, há redução de serotonina dessas vesículas no epitélio. No início da apendicite, há liberação de 5HT para a lâmina própria e, em seguida, para circulação porta. Nas mitocôndrias dos hepatócitos, ela é metabolizada para ácido 5-hidroxi-indolacético (5HIAA), que é excretado na urina²⁹. A serotonina é um potente estimulador da excreção intestinal, que aumenta a quantidade de líquido e eletrólitos, por meio de receptores 5HT3. Esse mediador é vasoconstritor, por intermédio dos receptores 5HT1 e 5HT2b. Estimulando receptores 5HT4, localizados no plexo mioentérico liso, regula-se o peristaltismo intestinal. Durante fenômenos inflamatórios e isquêmicos do apêndice, além de provocar distúrbios evacuatórios. Os receptores 5HT3, medeiam também náuseas e vômitos³⁰.

Segundo Di Sebastiano *et al* (1999), há neuroproliferação no apêndice em associação com aumento de uma reação imunológica para substância P (SP) e polipeptídeo vasoativo intestinal (VIP), em pacientes com diagnóstico clínico de apendicite aguda sem reação inflamatória. Esse autor verificou aumento da coloração de fibras nervosas para o produto gene-proteína 9.5 (PGP 9.5) na mucosa

em apêndices não inflamados, além da presença de substância P e polipeptídeo vasoativo intestinal. O aumento da substância P (SP) e do VIP no apêndice pode causar dor em fossa ilíaca direita, em presença da apendicite aguda e estão relacionados com doenças inflamatórias intestinais e fibrose apendicular, contendo células de Schwann, mastócitos e fibroblastos³¹.

Olsen e Holck (1987) sugeriram que a produção de SP causa contrações espásticas e peristaltismo anormal. Dessa maneira a substância P provocaria doenças inflamatórias do trato gastrointestinal, incluindo apendicite. Além disso, SP é um dos principais mediadores da inflamação neurogênica induzida por estímulos nociceptivos. Ela associa-se a fibras nervosas sensoriais envolvidas na vasodilatação antidrômica, e é liberada a partir de terminações periféricas de neurônios sensoriais durante a estimulação antidrômica. Após agressões químicas, mecânicas ou físicas há liberação de SP como parte da resposta inflamatória neurogênica. A injeção intra-arterial ou a aplicação tópica de substância P provoca vasodilatação, transudação e contração de músculo liso^{31,32}.

Na mucosa basal, a vasodilatação neurogênica é mediada não somente por substância P, mas também pela liberação de VIP. Kubota *et al* (1992) mostraram que a distribuição do polipeptídeo vasoativo intestinal e sua expressão altera-se na doença inflamatória intestinal. De acordo com Di Sebastiano *et al* (1999), as mudanças na inervação peptidérgicas em apendicite aguda pode relacionar-se com dor localizada. Esses resultados indicam alterações dos nervos entéricos em presença da inflamação apendicular. Neuroproliferação na lâmina própria e na muscular está presente em pacientes com dor abdominal em presença apêndices aparentemente normais, porém esse processo é interrompido quando os apêndices

são removidos. A expressão do polipeptídeo vasoativo intestinal e da substância P nesses pacientes é semelhante à observada em pacientes com inflamação aguda evidente³².

4. OBJETIVO

Verificar se há alteração do polipeptídeo vasoativo intestinal em pacientes com quadro clínico de apendicite aguda, submetidos a retirada de apêndices morfológicamente normais.

5. RELEVÂNCIA

A presença de alterações imuno-histoquímicas em apêndices aparentemente normais de pacientes que tiveram dor em fossa ilíaca direita poderia mostrar que, tais pacientes tiveram quadro clínico de apendicite aguda e que seus apêndices eram realmente alterados. Novos exames laboratoriais baseados na dosagem de neuropeptídios séricos poderiam reduzir o erro diagnóstico e o número de laparotomias propedêuticas.

Caso sejam confirmadas alterações de apêndices com aspecto morfológico normal, o conceito de apendicite aguda poderá ser revisto.

6. MÉTODO

6.1 ÉTICA

Esta pesquisa foi realizada de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinque e da Resolução nº 196/96 do Ministério da Saúde, sobre pesquisa em seres humanos³³. O projeto deste trabalho foi aprovado pela Câmara do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), sob o protocolo número 0429/06 (Apêndice).

6.2 PACIENTES

Foram estudados 76 pacientes de ambos os sexos, operados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais entre os anos de 2002 a 2012. Esses pacientes foram identificados pelo Classificação Internacional de Doenças (CID) K35 no Banco de Dados do Hospital das Clínicas da UFMG, Net Term. Esses pacientes foram distribuídos em três grupos:

- Grupo 1: Foram selecionados os prontuários de 50 pacientes, 25 do sexo masculino e 25 do feminino que tiveram quadro clínico característico de apendicite aguda, com dor na fossa direita, inapetência, náuseas e leucocitose, com predominância maior de polimorfonucleares. Os exames de imagem (radiografia, ultrassom ou tomografia computadorizada) reforçaram a hipótese diagnóstica da apendicite. Todos os pacientes foram submetidos a apendicectomia. Os exames desses apêndices tanto macroscópicos, durante as operações quanto microscópicos

à histologia não revelaram alteração morfológica, tendo sido considerados normais. Logo após a operação, todas as manifestações da doença desapareceram definitivamente.

- Grupo 2: Outros dez pacientes, oito do sexo masculino e dois do feminino, foram incluídos aleatoriamente, a partir de informações em prontuários referentes à retirada de apêndices normais. A apendicectomia teve indicação profilática e foi realizada durante procedimento terapêutico para outra afecção intra-abdominal. (Tabela 1).

Tabela 1 – Pacientes submetidos a retirada de apêndices sabidamente normais durante operações para tratar outras doenças abdominais.

	REGISTRO	SEXO	COR	DOENÇA	INDICAÇÃO CIRÚRGICA
1	738973	Masc.	Parda	Enterobiose	Abdome agudo
2	710077	Fem.	Branca	Doença inflamatória pélvica	Abdome agudo
3	731230	Masc	Negra	Obstrução intestinal	Abdome agudo
4	750536	Masc.	Branca	Doença de Hirschsprung	Fechamento de colostomia
5	738768	Masc.	Negra	Mucosa gástrica ectópica	Hemorragia digestiva baixa
6	705161	Masc	Branca	Doença de Hirschsprung	Sigmoidectomia
7	723757	Masc.	Negra	Pâncreas ectópico	Enterectomia segmentar
8	0304147	Masc.	Branca	Obstrução intestinal por áscaris	Abdome agudo
9	00723729	Fem.	Negra	Adenocarcinoma de cólon	Colectomia direita
10	668529	Masc.	Parda	Adenocarcinoma de cólon	Colectomia direita

Masc.: masculino Fem.: feminino

- Grupo 3: Incluíram 16 pacientes apendicectomizados, seis do sexo

masculino e dez do feminino por apendicite aguda cujos apêndices apresentavam características inflamatórias macroscópicas e os exames anatomopatológicos confirmaram o quadro de apendicite aguda previamente diagnosticada clínica, laboratorial e imaginologicamente. Logo após a operação, todas as manifestações da doença desapareceram definitivamente.

A evolução perioperatória dos pacientes dos Grupos 1 e 3 foram semelhantes em todos os seus aspectos.

6.3 REANÁLISE HISTOPATOLÓGICA

Todos os apêndices dos três grupos foram novamente estudados histologicamente por um único patologista. Os apêndices já haviam sido previamente fixados em formol P.A. a 10% e incluídos em parafina, de acordo com métodos rotineiros. Novos cortes histológicos de 4 a 5 μm foram fixados sobre lâminas de vidro e corados por hematoxilina e eosina. Os resultados destes últimos exames microscópicos foram comparados com os achados dos laudos encontrados nos prontuários.

6.4 AVALIAÇÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA

O estudo imuno-histoquímico foi realizado em cortes histológicos (4 a 5 μm) de tecidos fixados em formol P.A. a 10% e incluídos em parafina, utilizando o método da estreptavidina-biotina (sABC)³⁹ para o estudo do antígeno VIP (sintético acoplado a tireoglobulina bovina com carbodi-imida ligante., Dako, 1:1000).

As lâminas submetidas a imuno-histoquímica foram estudadas pelo mesmo patologista, que realizou a análise histológica. A imunomarcção foi observada nas camadas musculares, em plexos nervosos e fibras nervosas dos apêndices. Esse estudo foi realizado conforme o seguinte estadiamento (Figura 1):

- 0: ausência de imunomarcção.
- 1: imunomarcção presente em 1/3 dos campos, sob aumento de 400X.
- 2: imunomarcção presente entre 1/3 e 2/3 dos campos, sob aumento de 400 X.
- 3: imunomarcção presente em mais de 2/3 dos campos, sob aumento de 400 X.

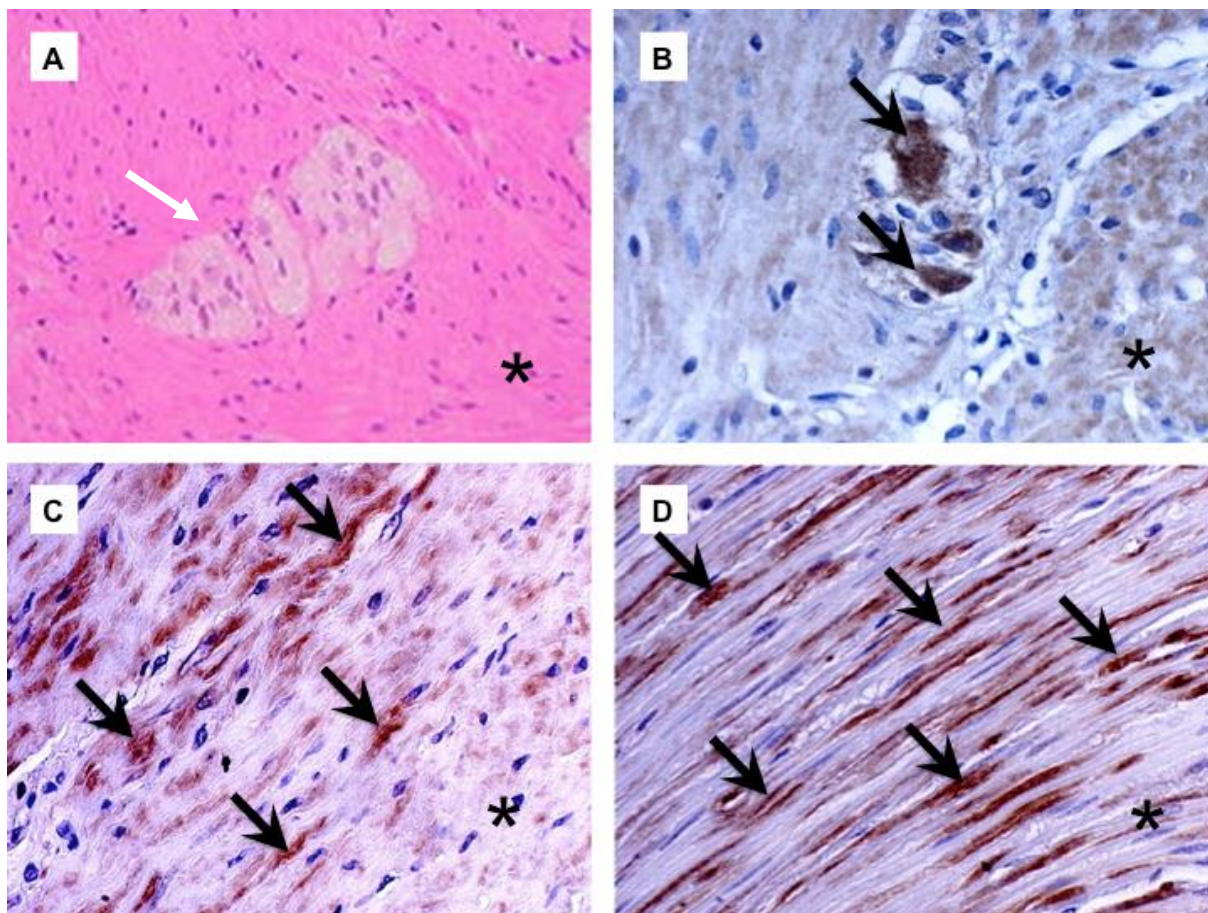


Figura 1: Estadiamento imuno-histoquímico para polipeptídeo vasoativo intestinal (VIP) em fotomicrografia de apêndices normais e inflamados.

A imunomarcação para o VIP na camada muscular (*) dos apêndices apresentou coloração marrom (setas pretas) sob o aumento de 400X ao microscópio óptico:

A - 0: Ausência de imunomarcação, observa-se no meio da camada muscular um plexo nervoso mioentérico (seta branca);

B - 1: imunomarcação presente em 1/3 dos campos;

C - 2: imunomarcação entre 1/3 e 2/3 dos campos;

D - 3: imunomarcação presente em mais de 2/3 dos campo.

6.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram apresentados como medidas descritivas, mínimo, máximo, mediana, média e desvio padrão da média, além de percentuais, como medidas para descrever os resultados das variáveis estudadas³⁷.

As comparações entre os três grupos em relação ao sexo foram realizadas utilizando o teste exato de Fisher, que segue os princípios do qui ao quadrado, para amostras pequenas^{34,36}.

A comparação entre os três grupos quanto ao grau de coloração das lâminas foi realizada utilizando o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, para amostras independentes em relação à variável de interesse. Quando houve diferença, as médias foram submetidas a comparações múltiplas, para identificar entre quais grupos existia diferença em relação à variável de interesse. A média e os desvios padrão da média foram estudados em postos ou posições, por meio de ranqueamento. Esse teste avaliou diferença na distribuição das medidas da variável de interesse³⁵.

Foi utilizado *Boxplot* para ilustrar a variação das idades nos três grupos estudados (Figura A1 – Apêndice).

Os resultados foram considerados significativos para uma probabilidade de significância superior a 95% ($p < 0,05$).

7. RESULTADOS

Nenhum paciente do Grupo 1 teve recorrência da dor no pós-operatório e todos que apresentaram leucocitose no pré-operatório, cujos valores normalizaram nos exames do dia seguinte à operação. A única complicação pós-operatória foi infecção de ferida em cinco pacientes, que resolveu com drenagem local. No Grupo 3, também não houve recorrência da dor, e dois pacientes apresentaram infecção de ferida, tratada com drenagem (Tabela 1).

A Figura 2 mostra a caracterização dos três grupos de pacientes quanto ao sexo.

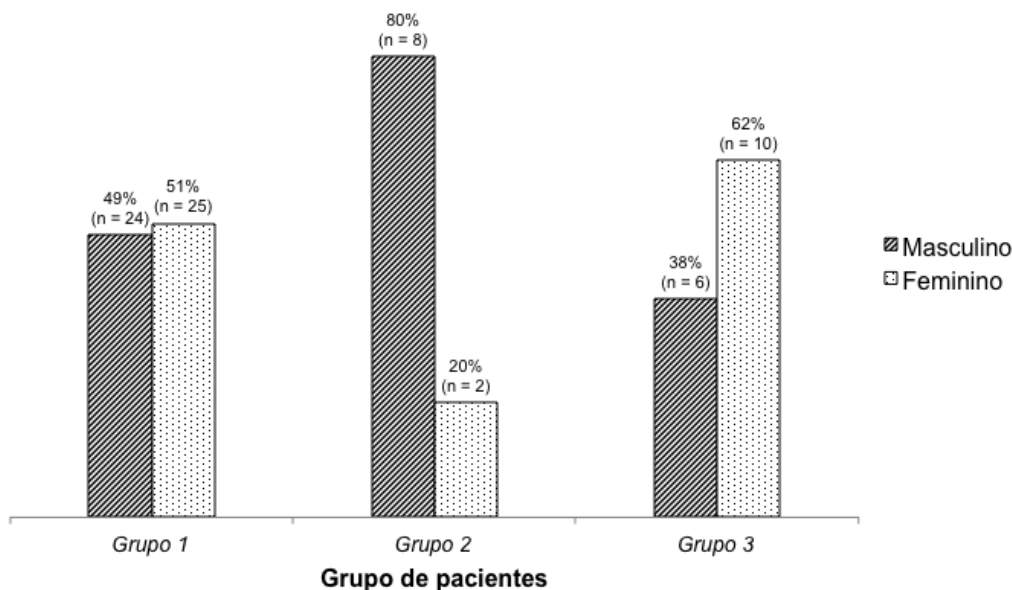


Figura 2 - Caracterização dos três grupos de pacientes quanto ao sexo.

Grupo 1: Pacientes com dor em fossa ilíaca direita e cujos apêndices tinham aspectos macro e microscópicos normais.

Grupo 2: Pacientes submetidos a retirada de apêndices sabidamente normais.

Grupo 3: Pacientes com quadro clínico de apendicite aguda e cujos apêndices eram sabidamente inflamados.

p= 0,110 (teste de exato de Fisher)

Não houve diferença entre os três grupos de pacientes quanto à distribuição por sexo, apesar de o Grupo 2 possuir mais indivíduos do sexo masculino enquanto os grupos 1 e 3 conterem mais pacientes do sexo feminino.

A Tabela 2 apresenta os três grupos estudados quanto às idades médias dos pacientes ao serem operados. Observa-se que não houve diferença entre os três grupos.

Tabela 2 - Análises descritiva e comparativa dos três grupos de pacientes operados quanto à idade, pelo teste de Kruskal-Wallis.

Grupo	n	Medidas descritivas (anos)					p
		Mínimo	Máximo	Mediana	Média	d.p.m	
1	50	6	57	20	22,8	11,9	0,158
2	10	1	56	10,5	15,9	18,7	
3	16	3	56	14,5	23,9	19,4	
Geral	76	1	57	18,0	22,1	14,7	

d.p.m: desvio padrão da média.

n: número de pacientes.

Grupo 1: Pacientes com dor em fossa ilíaca e cujos apêndices tinham aspectos macro e microscópicos normais.

Grupo 2: Pacientes submetidos a retirada de apêndices sabidamente normais.

Grupo 3: Pacientes com quadro clínico de apendicite aguda e cujos apêndices estavam inflamados.

A Figura 3 apresenta os três grupos de pacientes quanto à análise semiquantitativa das lâminas coradas pelo VIP, por meio de imuno-histoquímica.

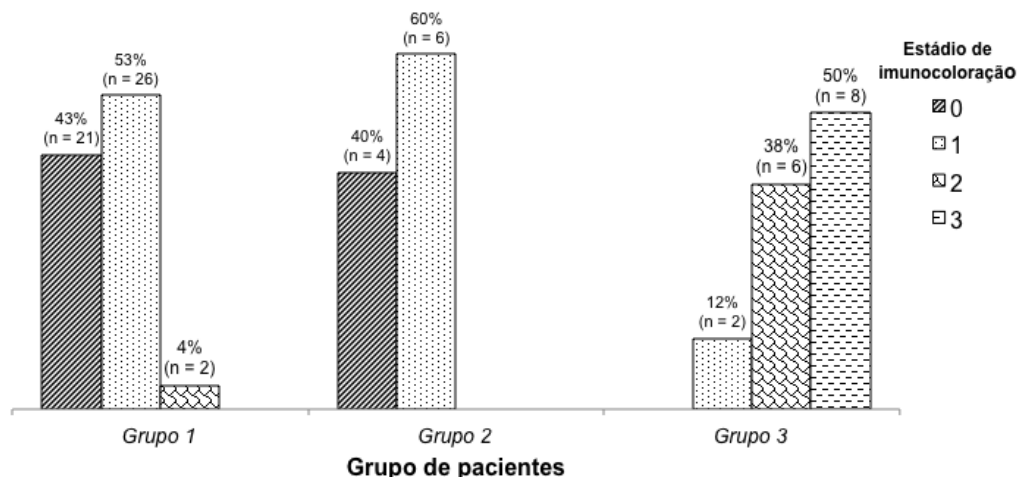


Figura 3 - Caracterização dos três grupos de pacientes quanto ao grau de imunomarcção das lâminas pelo polipeptídeo vasoativo intestinal (VIP)

Estádio 0: ausência de imunomarcção.

Estádio 1: imunomarcção presente em 1/3 dos campos sob aumento 400X.

Estádio 2: imunomarcção presente entre 1/3 e 2/3 dos campos, sob aumento de 400X.

Estádio 3: imunomarcção presente em mais de 2/3 dos campos, sob aumento de 400X

Grupo 1: Pacientes com dor em FID e cujos apêndices tinham aspectos macro e microscópicos normais.

Grupo 2: Pacientes submetidos a retirada de apêndices sabidamente normais.

Grupo 3: Pacientes com quadro clínico de apendicite aguda e cujos apêndices estavam inflamados.

$p < 0,001$ (teste de Kruskal-Wallis)

Foi excluído um paciente do Grupo 1, em decorrência de erro do laboratório na análise imuno-histoquímica. Sendo assim, o Grupo 1 passou para 49 pacientes, o Grupo 2 manteve os 10 pacientes e o Grupo 3 manteve os 16 pacientes. Houve diferença entre os três grupos pelo teste de Kruskal-Wallis quanto ao grau de

coloração das lâminas ($p < 0,001$). Nas comparações múltiplas entre os grupos estudados foi observado que os grupos 1 e 2, cujos apêndices não apresentavam sinais inflamatórios não diferiram entre si, porém o Grupo 3, com inflamação estabelecida, apresentou um grau de coloração maior do que o apresentado pelos grupos 1 e 2.

8. DISCUSSÃO

O diagnóstico da apendicite aguda em estágio inicial ainda permanece um desafio, principalmente em crianças, idosos e no sexo feminino. O retardo desse diagnóstico e conseqüentemente no tratamento, eleva a morbidade e coloca o paciente até em risco de morte por peritonite generalizada e sepse¹. A dificuldade em compreender a apendicite é responsável por 15% a 40% das retiradas de apêndices morfológicamente normais²⁰, especialmente em crianças e mulheres¹⁹. Cabe ainda ressaltar que cerca de um terço das pessoas portadoras de apendicite aguda estabelecida são submetidas a intervenção cirúrgica sem a certeza diagnóstica²⁰.

Neste trabalho, os grupos 1 e 3 tiveram apêndices retirados em sua maior parte de pacientes do sexo feminino, apesar de estar estabelecido que a maior parte das apendicites ocorre no sexo masculino. Essa diferença não pode ser atribuída a características epidemiológicas, tendo em vista que todos os casos foram selecionados dos prontuários mais completos com relação aos dados de interesse para este estudo. Pode-se inferir que os prontuários de pacientes do sexo feminino são mais completos do que os do sexo masculino, porém essa pressuposição não faz parte dos objetivos deste estudo.

A possibilidade de caracterizar apendicite aguda por outros aspectos além da inflamação leva à necessidade de estender a propedêutica para outros métodos, como a análise imuno-histoquímica, com vista a identificar distúrbios apendiculares mesmo em presença de aspecto morfológicamente normal. A necessidade de uma investigação apendicular mais apurada é motivada pelo fato de todos os pacientes

com quadro clínico de apendicite aguda e retirada de apêndices aparentemente normais sararem completa e definitivamente, com desaparecimento de todos os sinais laboratoriais e imaginológicos previamente existentes, logo após a operação^{1,4,20,22}. Somente um distúrbio do apêndice poderia explicar a resolução dessas manifestações sem ter havido outro tratamento.

Di Sebastiano *et al* (1999) estudaram a imunocoloração pelo VIP, pela substância P (SP) e pela proteína associada ao crescimento axonal (GAP-43) marcadora da plasticidade neuronal²². Houve aumento da expressão desses neuropeptídeos nos plexos nervosos desses apêndices. Por outro lado, na inflamação apendicular, a coloração por esses neuropeptídios era reduzida e muitas vezes não detectada. Constatou-se uma relação inversa entre o aumento do edema, com infiltração de polimorfonucleares e a presença do VIP, SP e GAP-43. O aumento da expressão desses neuropeptídeos poderia estar envolvida na resposta imunitária e patogênese da dor em pacientes com diagnóstico clínico de apendicite aguda, cujos apêndices eram histologicamente normais, sugerindo “apendicite” apenas neuroimune²².

Bouchard *et al* (2001) aprofundaram nos estudos de Di Sebastiano *et al* (1999) para verificarem se “apendicite neuroimune” é um conceito válido na população pediátrica, por meio da análise imuno-histoquímica dos mesmos três neuropeptídios previamente estudados³². Todas as três expressões do GAP-43, da SP e do VIP estavam aumentadas nos pacientes com dor em FID e apêndices histologicamente normais em comparação com aqueles que tiveram apendicite aguda com inflamação comprovada. Essas expressões desses neuropeptídios eram normais assim como as de apêndices normais retirados profilaticamente. Portanto,

esse estudo confirmou o conceito previamente sugerido de origem neuroimune da dor. Sendo assim, a retirada dos apêndices morfológicamente normais não foi feita erroneamente, pois eram órgãos com doença neuroimune³².

Em comparação com esses dois estudos, neste trabalho retrospectivo, com casuística contendo também população pediátrica, a avaliação imuno-histoquímica foi realizada semi-quantitativamente apenas para VIP, nos três grupos de apêndices avaliados. Os apêndices com inflamação aguda comprovada tiveram imunocoloração pelo VIP maior que nos apêndices histológicamente normais, tanto com dor na FID quanto sem manifestação clínica (Figura 3). Portanto, os resultados deste estudo foram opostos aos de Di Sebastiano *et al* (1999), que apresentava imunocoloração para o VIP mais evidente no grupo apêndices morfológicamente normais de pacientes com quadro clínico de apendicite aguda²².

Seria esperado uma diferença na imunocoloração do VIP entre apêndices morfológicamente normais retirados de pacientes com quadro clínico de apendicite aguda e aqueles retirados profilaticamente. As doenças que foram diagnosticadas para a retirada dos apêndices sabidamente normais, apesar de diferentes entre si, poderiam provocar aumento do VIP apendicular, que foi detectado como imunocoloração em estágio 1 (Figura 3).

No Grupo 1, apresentou dois apêndices imunocolorados pelo VIP no estágio 2, diferentemente do Grupo 2, que só apresentou marcação nos estágios 0 e 1 (Figura 3). Os apêndices normais com clínica de apendicite aguda poderiam ter doença inicial ainda não detectada pela imuno-histoquímica para o VIP. Como o aumento do VIP é associado a doenças inflamatórias no trato gastrintestinal^{22,32,49}, é esperado que apêndices inflamados manifestem estágio maior de coloração para

esse neuropeptídeo (Figura 3).

Nos estudos feitos por Di Sebastiano *et al* (1999) e por Bouchard *et al* (2001) houve neuroproliferação nos apêndices em associação com aumento de imunorreatividade para substância P e VIP em pacientes com diagnóstico clínico de apendicite aguda, mesmo na ausência de inflamação apendicular. Esses autores inferiram que o VIP associa-se ao mecanismo da dor nos pacientes e ao efeito modulatório na motilidade intestinal e na imunidade, que são alterados nas doenças inflamatórias intestinais^{22,32}.

Nervos peptidérgicos contêm outros neuropetídeos, além de SP e VIP, que são transmissores pró-nociceptivos e pró-inflamatórios²². Olsen e Holck (1987) sugeriram que a produção de SP poderia causar contrações espásticas e peristalse anormal⁴⁷. A SP é associada a fibras nervosas sensoriais envolvidas na vasodilatação antidrômica e é liberada dos terminais periféricos dos nervos sensoriais durante estimulação química e física, resultando em inflamação neurogênica. A administração venosa ou tópica de SP causa vasodilatação, extravasamento de plasma, acompanhados de contração da musculatura lisa. O VIP também produz vasodilatação neurogênica na mucosa basal^{22,48}.

Em outros estudos^{1,24,31}, foi utilizada a proteína ligada ao cálcio (S-100), expressa por células de origem neural. Esse neuropeptídeo associa-se também a dor em fossa ilíaca direita, em presença de quadro clínico sugestivo de “apendicopatía neurogênica”^{1,24,40,41}. Esse termo foi utilizado inicialmente por Maresh e Masson (1921), ao descreverem neuromas em apêndices sem sinais de inflamação aguda, mas com quadro clínico sugestivo de apendicite aguda^{42,43}.

Considerando que doença neurogênica pode não se acompanhar de sinais

inflamatórios, Hofler *et al* (1980) sugeriu o nome “apendicopatia neurogênica” para os apêndices de aspecto morfológico normal em pacientes com quadro clínico de apendicite aguda⁴⁴. Esse conceito foi revisado quando se percebeu aumento do número de neurofibras marcadas com anticorpos contra a proteína S-100, responsáveis pela dor em fossa ilíaca direita. De acordo com Hofler *et al* (1980) e Guller *et al* (2001), tanto apendicecopia neurogênica quanto apendicite aguda apresentavam os mesmos sintomas, não sendo possível a distinção entre essas duas doenças^{44,46}. Sesia *et al* (2013) revisaram esse conceito, acrescentando os neuropeptídeos VIP e substância P, como causadores desse distúrbio⁴¹.

Partecke *et al* (2013), ao avaliarem imuno-histoquimicamente expressões de SP, VIP e S-100 em apêndices normais retirados de pacientes com quadro clínico de apendicite aguda, não encontraram suporte para o diagnóstico de apendicopatia neurogênica. Apesar do aumento do S-100 nas fibras nervosas em apêndices morfológicamente normais em comparação com apêndices inflamados, essa diferença não foi relevante clinicamente. Nos três grupos comparados, mais de 50% dos apêndices eram positivos para a proteína S-100, concluindo que essa proteína não seria útil para a identificação da origem de apendicopatia neurogênica¹.

Comparando a expressão da substância P entre apêndices com possível apendicopatia neurogênica e os apêndices normais retirados profilaticamente, não se constatou diferença da expressão de SP. Já o VIP não apresentou expressão maior em apendicopatia neuronal em comparação com apêndices normais, sem manifestações clínicas¹, assim como também ocorreu neste estudo. Portanto, os achados deste trabalho assim como os encontrados na literatura ainda não trouxeram resultados definitivos quanto ao papel dos neuropeptídeos nas

manifestações clínicas da apendicite aguda.

Neste trabalho, não houve diferença na expressão do VIP entre os apêndices morfolologicamente normais de pacientes com quadro clínico de apendicite aguda e os apêndices normais retirados profilaticamente (Figura 3). Esse resultado se contrapõe aos de Partecke *et al* (2013), que encontraram o VIP mais corado em pacientes submetidos a retirada de apêndices normais do que naqueles com apendicecopia neurogênica¹. Como esses autores realizaram somente análise imuno-histoquímica para o VIP em pacientes que já eram positivos para a proteína S-100, expressa por células de origem neural, seus cortes histológicos continham amostras de apêndices positivas para a presença de neurofibras parassimpáticas, locais, nas quais o VIP é imunomarcado⁴⁹.

Outras substâncias foram analisadas na patogenia da apendicite aguda em apêndices morfolologicamente normais^{23,31}. Xiong *et al* (2000) avaliaram o sistema nervoso entérico de apêndices inflamados com o uso da imuno-histoquímica para a proteína S-100, para a (CNPase), uma 2'2'-nucleotídeo cíclico 3'fosfodiesterase específica para células de Schwann presentes nos plexos nervosos intestinais, para dois marcadores de neuromas, a sinaptopisina e enolase específica e para triptase específica para mastócitos. Esses neuropetídeos imunocoraram os tecidos de apêndices sabidamente inflamados e aqueles com apêndices morfolologicamente normais, que tiveram quadro clínico de apendicite aguda. Entretanto, a coloração triptase específica para mastócitos não foi evidenciada nos apêndices não inflamados³¹. A densidade de neurofibras peptidérgicas é diretamente proporcional à intensidade da inflamação apendicular²². Portanto, a proliferação neuronal evidenciada nesse estudo poderia sugerir a existência de inflamação neuronal não

detectável³¹.

Nemeth *et al* (2001) avaliaram ciclooxigenase 1 (COX-1), ciclooxigenase 2 (COX-2), prostaglandina E2 (PGE2), óxido nítrico sintetase (iNOS) e complexo de histocompatibilidade classe 2 (MHC2) em apêndices considerados normais após apendicectomias por clínica de apendicite aguda, utilizando estudo imuno-histoquímico. Evidenciaram-se expressões desses moduladores inflamatórios na mucosa dos apêndices sabidamente inflamados e em aproximadamente 50% dos apêndices normais com clínica de apendicite aguda²³.

O COX-1 relaciona-se a homeostase celular, sintetizando prostaglandinas em resposta a estimulações fisiológicas no trato gastrintestinal, para a manutenção da integridade microvascular, regulação da divisão celular e produção de muco. A COX-2 é marcador sensível dos processos inflamatórios no sistema digestório, mas é percebido em condições fisiológicas⁵⁰. A PGE2 é o principal mediador pró-inflamatório sintetizado pelo COX-2 no ciclo do ácido aracdônico e está relacionado à dor⁵¹.

Estímulos inflamatórios por de endotoxinas e citocinas como a interleucina 1 e o fator de necrose tumoral podem induzir à produção da óxido nítrico sintetase, que é aumentado em pacientes com apêndices morfológicamente normais com quadro clínico de apendicite aguda. Já a expressão do antígeno para o MHC2 sugere a presença de atividade inflamatória apendicular²³.

Há unanimidade em recomendar apendicectomia nos pacientes operados com quadro clínico sugestivo de apendicite aguda mesmo que o apêndice se apresente morfológicamente normal, pois podem existir outros distúrbios patológicos de origem neuronal ainda não esclarecidos^{1,22,32,40,41}, assim como ocorreu neste trabalho.

O aumento do VIP está relacionado com a reação inflamatória presente em pacientes com dor em FID e apêndices inflamados (Figura 3). Outros peptídeos como SP, o S-100, e o GAP-43 também estão relacionados com apendicite aguda, como mostrado nos estudos de Di Sebastiano *et al* (1999), Bouchard *et al* (2000), Partecke *et al* (2013) e Sesia *et al* (2013). A hipertrofia neuronal nesses apêndices inflamados é evidente e provoca dor na fossa ilíaca direita, que também foi evidenciada nos pacientes com apêndices morfologicamente normais com quadro clínico de apendicite aguda^{23,31,49}.

Estudos prospectivos com tecidos frescos poderiam permitir uma análise mais apurada dos neuromediadores da dor apendicular. Há ainda a necessidade de avaliações prospectivas da SP, do GAP-43 e do S-100, assim como de outros neuromediadores nos apêndices inflamados. Poder-se-ia avaliar a ação do VIP e SP mediante dosagens séricas desses neuropetídeos no pré, per e pós-operatórios de pacientes apendicetomizados em comparação com as fases inflamatórias da apendicite, tanto naqueles sabidamente inflamados quanto naqueles morfologicamente normais.

Outro aspecto que precisa ser estudado é a resolução do quadro clínico em pacientes submetidos ao tratamento conservador não operatório^{52,53,54}, para compreender-se essa doença apendicular não manifestada por inflamação. Se houver duas afecções diferentes no apêndice, uma inflamatória e outra neuronal, que se manifestam clínica, laboratorial e imaginologicamente de forma semelhante, pode-se compreender melhor os resultados do tratamento conservador da “apendicite”. Considerando que a “apendicopatia neuronal” regride espontaneamente e não evolui para inflamação do apêndice, os pacientes não

operados poderiam sarar independentemente dos tratamentos clínicos propostos. que podem não ter função alguma na evolução da doença neuronal.

Por outro lado, uma vez estabelecida a inflamação apendicular, o tratamento clínico pode não ser eficaz, elevando o risco de complicações e sendo responsável pelos insucessos do tratamento conservador. Nesse caso, a apendicectomia torna-se obrigatória^{53,54}.

Com base nos achados deste trabalho, associado aos conhecimentos da literatura, coloca-se em questão a eficácia do tratamento conservador dos pacientes com quadro clínico sugestivo de apendicite aguda. O uso de antibióticos pode ser eficaz para regredir a inflamação^{54,55} ou não ter função alguma, tendo sido o bom resultado devido à apendicopatia ter sido neuronal e não inflamatória.

O apêndice continua sendo um órgão pleno de mistérios e até hoje não se compreende sequer a sua origem filogenética, muito menos as suas funções no organismo. Até as suas doenças, como o câncer são diferentes das encontradas no restante do sistema digestório. Ainda há muito para estudar antes de se afirmar algo sobre apendicite aguda e suas manifestações clínicas.

9. CONCLUSÃO

Pacientes com quadro clínico, laboratorial e imaginológico de apendicite aguda submetidos a apendicectomia e cujos apêndices são morfologicamente normais não apresentam as alterações imuno-histoquímicas do polipeptídeo vasoativo intestinal (VIP) encontradas em apêndices inflamados.

10. REFERÊNCIAS

1. Partecke LI, Thiele A, Schmidt-Wankel F, Kessler W, Wodny M, Dombrowski F, et al. Appendicopathy--a clinical and diagnostic dilemma. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28(8):1081-9.
2. Drake FT, Florence MG, Johnson MG, Jurkovich GJ, Kwon S, Schmidt Z, et al. Progress in the diagnosis of appendicitis: a report from Washington State's Surgical Care and Outcomes Assessment Program. *Ann Surg.* 2012;256(4):586-94.
3. Khandelwal A, Fasih N, Kielar A. Imaging of acute abdomen in pregnancy. *Radiol Clin North Am.* 2013;51(6):1005-22.
4. Petroianu A. Apendicite Aguda. In: Petroianu A, editor. *Clínica Cirúrgica do ColÈgio Brasileiro de Cirurgiies.* S.,o Paulo: Atheneu; 2010. p. 375-91.
5. Sadot E, Wasserberg N, Shapiro R, Keidar A, Oberman B, Sadetzki S. Acute appendicitis in the twenty-first century: should we modify the management protocol? *J Gastrointest Surg.* 2013;17(8):1462-70.
6. Teixeira PG, Demetriades D. Appendicitis: changing perspectives. *Adv Surg.* 2013;47:119-40.
7. Crawford J.M. The gastrointestinal tract. In: Cotran R.S, Kumar V., Collins T. *Robbins - Pathologic basis of disease.* 8ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2010. p763-822.
8. Gonçalves JP, Cerqueira A, Martins S. The Alvarado score validation in diagnosing acute appendicitis in children at Braga Hospital. *Acta Med Port.* 2011;24 Suppl 2:583-8.

9. Singh JP, Mariadason JG. Role of the faecolith in modern-day appendicitis. *Ann R Coll Surg Engl.* 2013;95(1):48-51.
10. Yilmaz M, Akbulut S, Kutluturk K, Sahin N, Arabaci E, Ara C, et al. Unusual histopathological findings in appendectomy specimens from patients with suspected acute appendicitis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(25):4015-22.
11. Akbulut S, Tas M, Sogutcu N, Arikanoğlu Z, Basbug M, Ulku A, et al. Unusual histopathological findings in appendectomy specimens: a retrospective analysis and literature review. *World J Gastroenterol.* 2011;17(15):1961-70.
12. Hirano ES, Pereira BM, Bustorff-Silva JM, Rizoli S, Nascimento B, Fraga GP. Not complicated acute appendicitis in adults: clinical or surgical treatment? *Rev Col Bras Cir.* 2012;39(2):159-64.
13. Shindoh J, Niwa H, Kawai K, Ohata K, Ishihara Y, Takabayashi N, et al. Predictive factors for negative outcomes in initial non-operative management of suspected appendicitis. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(2):309-14.
14. Hawkins JD, Thirlby RC. The accuracy and role of cross-sectional imaging in the diagnosis of acute appendicitis. *Adv Surg.* 2009;43:13-22.
15. Petroianu A, Alberti LR, Zac RI. Fecal loading in the cecum as a new radiological sign of acute appendicitis. *World J Gastroenterol.* 2005;11(27):4230-2.
16. 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):11-6.
17. Toorenvliet BR, Wiersma F, Bakker RF, Merkus JW, Breslau PJ, Hamming JF. Routine ultrasound and limited computed tomography for the diagnosis of acute appendicitis. *World J Surg.* 2010;34(10):2278-85.
18. Pooler BD, Lawrence EM, Pickhardt PJ. Alternative diagnoses to suspected

- appendicitis at CT. *Radiology*. 2012;265(3):733-42.
19. Naiditch JA, Lautz TB, Daley S, Pierce MC, Reynolds M. The implications of missed opportunities to diagnose appendicitis in children. *Acad Emerg Med*. 2013;20(6):592-6
 20. Petroianu A, Oliveira-Neto JE, Alberti LR. Incidência comparativa da apendicite aguda em população miscigenada, de acordo com a cor da pele. *Arq Gastroenterol*. 2004;41(1):24-6.
 21. Martínez-Criado Y, Millán-López A, Galán N, De-Agustín-Asensio JC. Acute appendicitis by *Enterobius vermicularis*, an unusual etiology in children. *Rev Esp Enferm Dig*. 2012;104(7):393-4.
 22. Di Sebastiano P, Fink T, di Mola FF, Weihe E, Innocenti P, Friess H, et al. Neuroimmune appendicitis. *Lancet*. 1999;354(9177):461-6.
 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.
 24. Franke C, Gerharz CD, Böhner H, Ohmann C, Heydrich G, Kramling HJ, et al. Neurogenic appendicopathy. *Int J Colorectal Dis*. 2002;17(3):185-91.
 25. Steinert RE, Beglinger C. Nutrient sensing in the gut: interactions between chemosensory cells, visceral afferents and the secretion of satiation peptides. *Physiol Behav*. 2011;105(1):62-70.
 26. Rosai J. The origin of neuroendocrine tumors and the neural crest saga. *Mod Pathol*. 2011;24 Suppl 2:S53-7.
 27. Barbosa A. J. A.; Sistema APUD gastrointestinal. In: *A gastroenterologia rumo ao 3º milênio*. São Paulo: Lemos editorial, 2000; 25-43.

28. Joseph S, Wang YZ, Boudreaux JP, Anthony LB, Campeau R, Raines D, et al. Neuroendocrine tumors: current recommendations for diagnosis and surgical management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40(1):205-31, x.
29. Jangjoo A, Varasteh AR, Mehrabi Bahar M, Tayyebi Meibodi N, Esmaili H, Nazeri N, et al. Is urinary 5-hydroxyindoleacetic acid helpful for early diagnosis of acute appendicitis? *Am J Emerg Med.* 2012;30(4):540-4.
30. Vasei M, Zakeri Z, Azarpira N, Hosseini SV, Solaymani-Dodaran M. Serotonin content of normal and inflamed appendix. *APMIS.* 2008;116(11):947-52.
31. 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.
32. Bouchard S, Russo P, Radu AP, Adzick NS. Expression of neuropeptides in normal and abnormal appendices. *J Pediatr Surg.* 2001;36(8):1222-6.
33. Petroianu A. Pesquisa em Medicina. In: Petroianu A. *Ética, Moral e Deontologia médicas.* Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2000; p. 174-8.
34. Agresti, A. *Categorical Data Analysis.* 3rd ed. New York: Wiley-Interscience; 2002, p. 587-616.
35. Conover, W. J., *Practical Nonparametric Statistics,* New York: John Wiley & Sons; 1980: 269-427.
36. Everitt. B. S. *The Analysis of Contingency Tables.* London: Chapman and Hall.; 1989; 117-135.
37. Johnson R., Bhattacharyya. G. *Statistics Principles and Methods.* 6 ed. New York: John Wiley & Sons, 2010: 578p.
38. SPSS 17.0 for Windows (Software Estatístico).
39. Hsu SM, Raine L, Fanger H. Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in

- immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody procedures. *J Histochem Cytochem.* 1981;29(4):577-80.
40. Tatekawa H, Tanikake M, Yoshida S, Sato F, Kurata Y, Hayakawa K, et al. Multidetector CT findings of neurogenic appendicopathy. *European Journal of Radiology Extra.* 2011;77(2):e47-e53.
41. Sesia SB, Mayr J, Bruder E, Haecker FM. Neurogenic appendicopathy. *Eur J Pediatr Surg.* 2013;23(3):238-42.
42. Maresch M (1921) Ueber das Vorkommen neuromartiger Bildungen in obliterierten Wurmfortsätzen. *Wien Klin Wochenschr* 34:181–182.
43. Masson MP (1921) Les lésions nerveuses de l'appendicite chronique. *C R Acad Sci (Paris)* 1921:262–264.
44. Hofler H (1980) Neurogene Appendicopathie - eine häufige aber selten diagnostizierte Krankheit. *Langenbecks Arch Chir* 351:171–178.
45. Donato R (1991) Perspectives in S-100 protein biology. Review article. *Cell Calcium* 12:713–726.
46. Guller U, Oertli D, Terracciano L, Harder F (2001) Neurogenic appendicopathy: a frequent, almost unknown disease picture. *Chirurg* 72:684–689.
47. Olsen BS, Holck S. Neurogenous hyperplasia leading to appendiceal obliteration: an immunohistochemical study of 237 cases. *Histopathology* 1987; **11**: 843–49.
48. Weihe E, Nohr D, Müller S, Büchler M, Friess H, Zentel HJ. The tachykinin neuroimmune connection in inflammatory pain. *Ann N Y Acad Sci* 1991; **632**: 283–95.
49. Borges EL, Machado AD, Haibara AS, Petroianu A. Effects of vasoactive intestinal polypeptide microinjected into the nucleus tractus solitarius on jejunal

- glucose absorption in rats. *Auton Neurosci*. 2003;107(2):111-3.
50. Eberhardt, C. E. and R. N. Dubois . Eicosanoids and the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 1995. 109:285–301.
51. Bley, K. R. , J. C. Hunter , R. M. Eglen , and J. A. Smith . The role of IP prostanoid receptors in inflammatory pain. *Trends Pharmacol Sci* 1998. 19:141–147.
52. Vons C, Barry C, Maitre S, Pautrat K, Leconte M, Costaglioli B, et al. Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendicectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis. *Lancet*. 2011;377(9777):1573-9.
53. Sakorafas GH, Sabanis D, Lappas C, Mastoraki A, Papanikolaou J, Siristatidis C, et al. Interval routine appendectomy following conservative treatment of acute appendicitis. *World J Gastrointest Surg*. 2012;4(4):83-6.
54. Varadhan KK, Neal KR, Lobo DN. Safety and efficacy of antibiotics compared with appendicectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012;344:e2156.
55. Svensson JF, Hall NJ, Eaton S, Pierro A, Wester T. A review of conservative treatment of acute appendicitis. *Eur J Pediatr Surg*. 2012;22(3):185-94.

11. APÊNDICES

11.1 – Termo de aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº. ETIC 0429/06

Interessado: Prof. Andy Petroianu
Departamento de Cirurgia
Faculdade de Medicina-UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 29 de novembro de 2006, o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação clínica de pacientes submetidos à retirada de apêndices morfológicamente normais para tratar suposta apendicite aguda**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

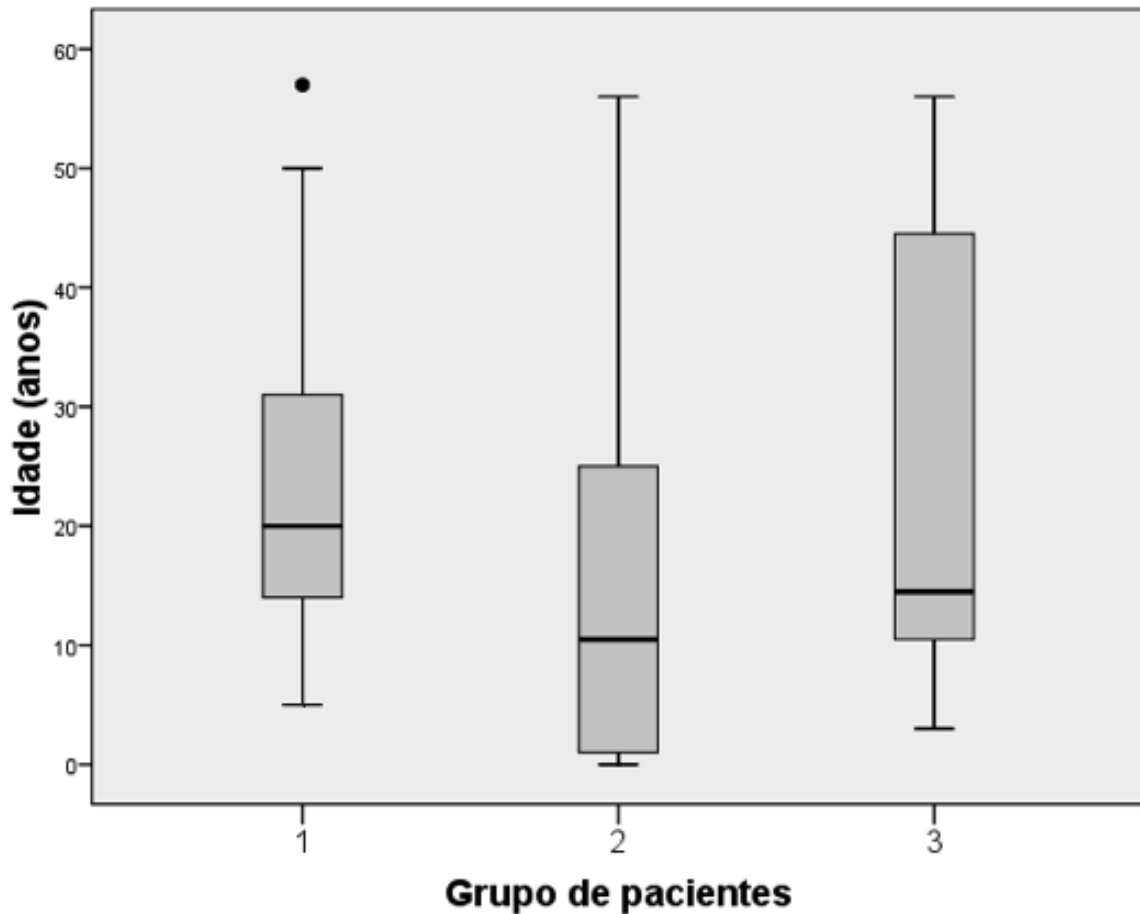


Figura A1: *Boxplot* da comparação entre os três grupos de pacientes quanto à idade.

O símbolo “—” (contínuo) dentro da “caixa” corresponde ao valor mediana em cada grupo;

O traço contínuo, na vertical, nas extremidades da caixa (——) refere-se aos valores entre o mínimo / máximo e os quartis 1 e 3 correspondentes;

Caixa: Intervalo entre o 1º e 3º quartis (50% dos dados estão “dentro” da caixa).

Tabela A1-1: Identificação dos pacientes com quadro clínico de apendicite aguda cujos apêndices eram morfologicamente normais –

Grupo 1

NÚMERO	REGISTRO	IDADE (anos)	SEXO	COR			ESTÁDIO DE COLORAÇÃO	CONTAGEM DE LEUCÓCITOS	COMPLICAÇÕ ES	RESULTADO BIÓPSIA APÊNDICES	DOR PÓS-OP.	
				L	F	M					NÃO	SIM
1.1	500905	15	F		X		1	7720	NENHUMA	Congestão	X	
1.2	501583	17	M	X			1	10500	INFEC. F.O.	Normal	X	
1.3	606022	17	F	X			0	6460	NENHUMA	Congestão	X	
1.4	504083	9	F	X			1	5900	NENHUMA	Enterobiose	X	
1.5	602995	9	F		X		1	12400	NENHUMA	Normal	X	
1.6	510214	22	F	X			2	10800	NENHUMA	Congestão	X	
1.7	510170	14	M			X	1	16100	NENHUMA	Hiper. linf.	X	
1.8	508818	25	F	X			0	10400	INFEC. F.O	Hiper. linf.	X	
1.9	500864	50	F	X			0	8600	NENHUMA	Normal	X	
1.10	600692	26	M		X		1	7400	NENHUMA	Hiper. linf.	X	
1.11	500017	18	M		X		1	8260	NENHUMA	Normal	X	
1.12	507553	33	F	X			1	15200	INFEC. F.O	Hiper. linf.	X	
1.13	508327	57	F	X			0	9900	NENHUMA	Hiper. linf	X	
1.14	510052	25	M	X			0	12300	NENHUMA	Infil. gord.	X	
1.15	503870	14	F			X	0	11500	NENHUMA	Hiper. linf.	X	
1.16	504990	9	F	X			1	16200	NENHUMA	Normal.	X	
1.17	200916	28	F	X			0	9260	NENHUMA	Hiper. linf.	X	
1.18	406754	5	M		X		1	14900	NENHUMA	Hiper. linf.	X	
1.19	301665	17	M	X			1	12000	INFEC. F.O	Normal	X	
1.20	304860	20	F	X			1	8500	NENHUMA	Congestão	X	
1.21	203278	25	F	X			0	4830	NENHUMA	Hiper. linf.	X	
1.22	405436	33	F	X			0	18700	NENHUMA	Hiper. linf.	X	
1.23	300087	33	M		X		0	15200	NENHUMA	Hiper. linf.	X	
1.24	209611	10	F	X			1	11900	NENHUMA	Congestão	X	
1.25	306692	18	M		X		1	10700	INFEC. F.O	Normal	X	

M= masculino F= feminino L= leucodérmico F= feodérmico M= melanodérmico PÓS-OP= pós-operatória

INFEC. F.O.= infecção de ferida operatória HIPER. LINF= hiperplasia linfoide INFIL. GORD.= infiltração gordurosa

Tabela A1-2: Identificação dos pacientes com quadro clínico de apendicite aguda cujos apêndices eram morfologicamente normais –

Grupo 1

NÚMERO	REGISTRO	IDADE (anos)	SEXO	COR			ESTÁDIO DE COLORAÇÃO	CONTAGEM DE LEUCÓCITOS	COMPLICAÇ ES	RESULTADO BIÓPSIA APÊNDICES	DOR PÓS-OP.	
				L	F	M					NÃO	SIM
1.26	990153	31	F	X			1	10520	NENHUMA	Fibrose	X	
1.27	1107310	22	M	X			0	12000	NENHUMA	Normal	X	
1.28	1106781	45	M		X		0	17000	NENHUMA	Normal	X	
1.29	1106448	38	M	X			2	9800	NENHUMA	Normal	X	
1.30	1105815	31	M		X		1	16490	NENHUMA	Normal	X	
1.31	1104010	27	M	X			1	12300	NENHUMA	Hiper. linf.	X	
1.32	1001256	21	F	X			0	11900	NENHUMA	Hiper. linf.	X	
1.33	908541	10	M	X			1	8790	NENHUMA	Hiper. linf.	X	
1.34	901080	37	M	X			0	14600	NENHUMA	Normal	X	
1.35	900551	16	F		X		1	18000	NENHUMA	Hiper. linf.	X	
1.36	900272	10	F			X	0	12400	NENHUMA	Normal	X	
1.37	700317	11	M	X			1	7600	NENHUMA	Enterobiose	X	
1.38	300510	19	F		X		0	9400	NENHUMA	Normal	X	
1.39	300007	10	M	X			1	15000	NENHUMA	Normal	X	
1.40	406895	16	F		X		0	11000	NENHUMA	Hiper. linf.	X	
1.41	206857	29	M	X			0	8300	NENHUMA	Hiper. linf.	X	
1.42	302114	16	F		X		1	18900	NENHUMA	Hiper. linf.	X	
1.43	305798	32	M	X			1	12200	NENHUMA	Hiper. linf.	X	
1.44	204961	10	F		X		1	15500	NENHUMA	Normal	X	
1.45	204781	47	F		X		0	14800	NENHUMA	Hiper. linf.	X	
1.46	309199	20	M	X			1	19100	NENHUMA	Hiper. linf.	X	
1.47	200461	14	M		X		0	7900	NENHUMA	Hiper. linf.	X	
1.48	302817	19	M	X			1	9070	NENHUMA	Normal	X	
1.49	304863	38	M	X			0	13500	NENHUMA	Congestão	X	
1.50	963538	49	M	X			E	10520	NENHUMA	Normal	X	

M= masculino F= feminino L= leucodérmico F= feodérmico M= melanodérmico DOR PÓS-OP= dor pós-operatória
 INFEC. F.O.= infecção de ferida operatória HIPER. LINF= hiperplasia linfóide INFIL. GORD.= infiltração gordurosa
 E= Erro laboratorial na imuno-histoquímica

Tabela A2: Identificação dos pacientes submetidos a retirada de apêndices sabidamente normais durante operações para tratar outras doenças abdominais – Grupo 2

NÚMERO	REGISTRO	IDADE (anos)	SEXO	COR			ESTÁDIO DE COLORAÇÃO	CONTAGEM DE LEUCÓCITOS	COMPLICAÇO ES	RESULTADO BIÓPSIA APÊNDICES	DOR PÓS-OP.	
				L	F	M					NÃO	SIM
2.1	738973	12	M		X		1	13000	NENHUMA	Normal	X	
2.2	710077	25	F	X			1	18900	INFEC. F. O	Normal	X	
2.3	731230	1	M			X	0	S	NENHUMA.	Normal	X	
2.4	750536	1	M	X			1	S	NENHUMA	Normal	X	
2.5	738768	2	M			X	0	15000	NENHUMA	Normal	X	
2.6	705161	1	M	X			0	S	NENHUMA	Normal	X	
2.7	723757	1	M			X	1	13200	NENHUMA	Normal	X	
2.8	0304147	16	M	X			1	10000	NENHUMA	Normal	X	
2.9	00723729	38	F			X	0	S	INFEC. F. O.	Normal	X	
2.10	668529	56	M		X		1	9900	INFEC. F. O	Normal	X	

M= masculino F= feminino L= leucodérmico F= feodérmico M= melanodérmico PÓS-OP= pós-operatória
 INFEC. F.O.= infecção de ferida operatória S= sem dados no prontuário

Tabela A3: Identificação dos pacientes com quadro clínico de apendicite aguda cujos apêndices apresentavam características inflamatórias – Grupo 3

NÚMERO	REGISTRO	IDADE (anos)	SEXO	COR			ESTÁDIO DE COLORAÇÃO	CONTAGEM DE LEUCÓCITOS	COMPLICAÇ ES	RESULTADO BIÓPSIA APÊNDICES	DOR PÓS-OP.	
				L	F	M					NÃO	SIM
3.1	1105412	31	F	X			3	9800	NENHUMA	Apendicite	X	
3.2	1105719	22	F	X			2	S	NENHUMA	Apendicite	X	
3.3	1105882	45	M		X		3	7800	INFEC. F. O.	Apendicite	X	
3.4	1106138	38	M	X			3	5200	NENHUMA	Apendicite	X	
3.5	1106136	31	M		X		2	S	NENHUMA	Apendicite	X	
3.6	1106140	27	M	X			2	17000	NENHUMA	Apendicite	X	
3.7	1106665	21	F	X			1	13200	NENHUMA	Apendicite	X	
3.8	1106330	10	F	X			2	13000	NENHUMA	Apendicite	X	
3.9	1107029	37	F	X			3	S	INFEC. F. O.	Apendicite	X	
3.10	1106331	16	F		X		3	17000	NENHUMA	Apendicite	X	
3.11	1104449	10	F			X	3	6040	NENHUMA	Apendicite	X	
3.12	704940	11	F	X			2	7980	NENHUMA	Apendicite	X	
3.13	1107621	19	M	X			3	S	NENHUMA	Apendicite	X	
3.14	1107535	10	F	X			2	4700	NENHUMA	Apendicite	X	
3.15	1107484	16	M		X		3	S	NENHUMA	Apendicite	X	
3.16	1107287	29	F	X			1	12400	NENHUMA	Apendicite	X	

M= masculino F= feminino L= leucodérmico F= feodérmico M= melanodérmico PÓS-OP= dor pós-operatória
 INFEC. F.O.= infecção de ferida operatória S= sem dados no prontuário

