



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

NAOMI ANDREIA TAKESAKI

APENDICITE AGUDA EM PEDIATRIA: *ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E AVALIAÇÃO DE MARCADORES LABORATORIAIS DE RISCO PARA GRAVIDADE*

**CAMPINAS
2018**

NAOMI ANDREIA TAKESAKI

APENDICITE AGUDA EM PEDIATRIA: *ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E AVALIAÇÃO DE MARCADORES LABORATORIAIS DE RISCO PARA GRAVIDADE*

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências, na área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente.

ORIENTADOR: PROF. DR. RICARDO MENDES PEREIRA

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE A VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA NAOMI ANDREIA TAKESAKI, E ORIENTADA PELO PROF.DR.RICARDO MENDES PEREIRA

**CAMPINAS
2018**

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

T139a Takesaki, Naomi Andreia, 1982-
Apendicite aguda em pediatria : estudo clínico-epidemiológico e avaliação de marcadores laboratoriais de risco para gravidade / Naomi Andreia Takesaki. – Campinas, SP : [s.n.], 2018.

Orientador: Ricardo Mendes Pereira.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Apendicite. 2. Criança. 3. Diagnóstico. 4. Biomarcadores. I. Pereira, Ricardo Mendes, 1966-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Acute appendicitis in childhood : clinical-epidemiological study and evaluation of laboratory risk markers for gravity

Palavras-chave em inglês:

Appendicitis

Child

Diagnosis

Biomarkers

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Ricardo Mendes Pereira [Orientador]

Andréa de Melo Alexandre Fraga

Joelma Gonçalves Martin

Data de defesa: 22-02-2018

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO
NAOMI ANDREIA TAKESAKI

ORIENTADOR: PROF. DR. RICARDO MENDES PEREIRA

MEMBROS:

- 1. PROF. DR. RICARDO MENDES PEREIRA**
- 2. PROFA. DRA. ANDRÉA DE MELO ALEXANDRE FRAGA**
- 3. PROFA. DRA. JOELMA GONÇALVES MARTIN**

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 22 de fevereiro de 2018

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, pelo exemplo de vida.

Ao meu marido, companheiro em todos os momentos.

A minha filha, melhor projeto da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Professor Dr. Ricardo Mendes Pereira, pelo apoio e amizade, e principalmente por acreditar na conclusão deste trabalho.

Aos professores do Setor de Emergência, por me incentivarem nessa jornada deste o início.

Aos professores do Departamento de Pediatria, por todos os ensinamentos.

A toda equipe de médicos, enfermeiros e residentes da Unidade de Emergência Referenciada Pediátrica do Hospital de Clínicas da UNICAMP e do Hospital Estadual de Sumaré, amigos de coração, por me auxiliarem na execução deste trabalho.

Aos inúmeros amigos que sempre estiveram ao meu lado e junto de minha família em momentos preciosos.

A todas as crianças e pais que possibilitaram a realização deste estudo.

“A verdadeira viagem de descobrimento não consiste em procurar novas paisagens, mas em ter novos olhos”.

Marcel Proust

RESUMO

Objetivos: A apendicite aguda é uma das emergências cirúrgicas mais comuns na infância. Apresentações atípicas levam ao atraso diagnóstico, com alto índice de complicações. A utilização de novos biomarcadores como o fibrinogênio (FB) e bilirrubina (BI) têm sido estudados na tentativa de avaliar pacientes com perfuração. O objetivo do estudo foi descrever as características clínico-epidemiológicas de crianças com suspeita de apendicite aguda, e avaliar o uso de marcadores laboratoriais em relação à gravidade da apendicite. **Métodos:** Estudo prospectivo observacional com pacientes pediátricos admitidos em dois hospitais universitários com suspeita clínica de apendicite, no período de junho de 2015 a dezembro de 2016. Os exames laboratoriais avaliados foram hemograma (HMG), proteína C-reativa (PCR), FB e BI. Os grupos foram divididos para análise conforme dados cirúrgicos e resultados anatomopatológicos. **Resultados:** Cinquenta pacientes confirmaram o diagnóstico de apendicite aguda, 64% meninos com mediana de $9 \pm 2,6$ anos. Náusea ou vômitos (80%) e inapetência (68%) foram os sintomas mais frequentes. A taxa de apendicite complicada foi 44%, sem diferença de idade entre os grupos. Febre e náusea ou vômitos apresentaram associação com apendicite complicada ($p < 0,05$), assim como a presença de irritação peritoneal ($p < 0,01$). Valores elevados de leucócitos totais, PCR e FB apresentaram associação com apendicite complicada. À análise univariada foram considerados fatores de risco para apendicite perfurada FB (OR 1.018; IC 1.007-1.029; $p = 0.0009$), PCR (OR 1.020; IC 1.008 - 1.032; 0.0008) e leucocitose (OR 1.150; IC 1.008-1.313; $p = 0.0380$). Avaliação da curva ROC mostra FB AUC 0.87, PCR AUC 0.86, leucócitos AUC 0.68. Foram determinados os seguintes pontos de corte: FB 457 mg/dL, PCR 85mg/dL e leucócitos superior à 17.800 cels/mm^3 para identificação da apendicite complicada. **Conclusão:** Manifestações atípicas são frequentes na apendicite em crianças, e os sintomas clássicos podem estar ausentes em grande parte dos pacientes. Neste trabalho foi verificado que a elevação conjunta de FB e PCR aumenta a chance para apendicite complicada, e tais marcadores apresentam acurácia elevada em relação ao uso do hemograma e BI. São necessários mais estudos para a validação de novos marcadores laboratoriais que auxiliem no diagnóstico da apendicite complicada na infância.

Palavras-chave: Apendicite, Criança, Diagnóstico, Biomarcadores.

ABSTRACT

Purpose: Acute appendicitis is one of the most common surgical emergencies in childhood. Atypical presentations lead to delayed diagnosis, with a high rate of complications. The use of new biomarkers such as fibrinogen (FB) and bilirubin (BI) have been studied in an attempt to evaluate patients with perforation. The aim of this study is to describe the clinical-epidemiological characteristics of children with clinical suspicion of acute appendicitis and to evaluate the use of laboratory markers in relation to the severity of appendicitis. **Methods:** Observational prospective study with pediatric patients admitted to two university hospitals with clinical suspicion of appendicitis from June 2015 to December 2016. The laboratory tests were hemogram (HMG), C-reactive protein (CPR), FB and BI. The groups were divided for analysis according to surgical data and anatomopathological results. **Results:** Fifty patients confirmed the diagnosis of acute appendicitis, 64% boys with a median of 9 +/- 2.6 years. Nausea or vomiting (80%) and inappetence (68%) were the most frequent symptoms. The rate of complicated appendicitis was 44%, with no difference in age between groups. Fever and nausea or vomiting were associated with complicated appendicitis ($p < 0.05$), as well as the presence of peritoneal irritation ($p < 0.01$). High values of total leukocytes, CRP and FB were associated with complicated appendicitis. The univariate analysis was considered as risk factors for perforated appendicitis FB (OR 1.018; CI 1.007-1.029; $p = 0.0009$), PCR (OR 1,020; CI 1.008 - 1.032; 0.0008); and leukocytosis (OR 1.150; CI 1.008-1.313; $p = 0.0380$). Evaluation of the ROC curve shows FB AUC 0.87, AUC 0.86 PCR, AUC 0.68 leukogram. It was established as a cutoff point for FB 457 mg / dL, 85mg / dL PCR and leukocytes higher than 17,800 cels / mm³ for identification of complicated appendicitis. **Conclusion:** Atypical manifestations are frequent in appendicitis in children, and classic symptoms may be absent in a large percentage of patients. In this work, it was verified that the joint elevation of FB and CRP increased the chance for complicated appendicitis, and these markers presented high accuracy in relation to the use of the hemogram and BI. Further studies are needed to validate new laboratory markers that aid in the diagnosis of complicated appendicitis in childhood.

Key-words: Appendicitis, Child, Diagnosis, Biomarkers.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Diagrama de fluxo de pacientes avaliados.	26
Figura 2: Curva ROC para avaliar leucócitos totais em relação à apendicite complicada.....	33
Figura 3: Curva ROC para avaliar neutrófilos em relação à apendicite complicada	34
Figura 4: Curva ROC para avaliar o PCR (real) em relação à apendicite complicada	34
Figura 5: Curva ROC para avaliar o PCR (medida em relação ao valor de referência) em relação à apendicite complicada.....	35
Figura 6: Curva ROC para avaliar o fibrinogênio em relação à apendicite complicada	35
Figura 7: Curva ROC para avaliar a bilirrubina em relação à apendicite complicada	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.: Descrição das variáveis clínicas dos pacientes com apendicite	27
Tabela 2: Descrição das variáveis laboratoriais dos pacientes com apendicite	28
Tabela 3: Avaliação radiológica e ultrassonográfica dos pacientes com apendicite	29
Tabela 4: Descrição e análise das variáveis clínicas dos pacientes GANC e GAC.....	30
Tabela 5: Tempo para primeiro atendimento e diagnóstico entre GANC e GAC	31
Tabela 6: Análise das variáveis laboratoriais dos pacientes GANC e GAC	31
Tabela 7: Análise univariada das variáveis laboratoriais associadas à apendicite complicada.....	32
Tabela 8: Análise multivariada dos fatores (real) associados à apendicite complicada.....	32
Tabela 9: Análise multivariada de fatores (medida VR) associados à apendicite complicada.....	33
Tabela 10: AUC da curva ROC e pontos de corte das variáveis laboratoriais para apendicite complicada.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUC	- Área Sobre a Curva
BI	- Bilirrubina
CEP	- Comitê em Ética e Pesquisa
CONEP	- Comitê Nacional de Ética em Pesquisa
DP	- Desvio Padrão
E	- Especificidade
FCM	- Faculdade de Ciências Médicas
FB	- Fibrinogênio
GA	- Grupo Apendicite
GAC	- Grupo Apendicite complicada
GANC	- Grupo Apendicite Não complicada
GDA	- Grupo Descartado Apendicite
HC	- Hospital de Clínicas
HES	- Hospital Estadual de Sumaré
HMG	- Hemograma
IC	- Intervalo de Confiança
mg/dL	- Miligrama por decilitro
OR	- Odds Ratio
PCR	- Proteína C-reativa
ROC	- Receiver Operating Characteristic
S	- Sensibilidade
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UER	- Unidade de Emergência Referenciada
UNICAMP	- Universidade Estadual de Campinas

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS	19
2.1 Objetivo Geral	19
2.2 Objetivos Específicos	19
3. MÉTODOS	20
3.1 Tipo de estudo	20
3.2 População do estudo	20
3.2.1 Critérios de inclusão	20
3.2.2 Critérios de não inclusão	20
3.2.3 Critérios de exclusão	20
3.3 Aspectos Éticos	21
3.4 Coleta de dados	21
3.4.1 Definição das variáveis clínicas	22
3.4.2 Exames Laboratoriais	23
3.5 Divisão dos grupos para análise	24
3.6 Processamento e Análise de dados	24
4. RESULTADOS	26
4.1 Descrição clínico-laboratorial dos pacientes com apendicite	27
4.2 Avaliação clínico-laboratorial entre GAC e GANC	29
4.3 Avaliação da acurácia diagnóstica das variáveis laboratoriais em relação à apendicite complicada	33
4.5 Complicações pós-operatórias e tempo de hospitalização	37
5. DISCUSSÃO	38
6. CONCLUSÃO	48
7. REFERENCIAS	49
APÊNDICES	56
ANEXO	61

1. INTRODUÇÃO

A humanidade sofre de enfermidades do apêndice desde épocas remotas. Corpos mumificados do Egito antigo com bandagens em andar inferior do abdome podem ser as evidências mais antigas⁽¹⁾. Encontramos na história da medicina muitos questionamentos envolvendo a doença que cursa com dor abdominal, vômitos e febre e que leva rapidamente ao óbito⁽²⁾.

O enigma começa a ser desvendado por volta do século XV, com o primeiro esboço do apêndice feito por Leonardo da Vinci, seguido das primeiras descrições anatômicas e desenhos realizados por Berengario da Carpi e Andreas Vesalius⁽²⁾. Entretanto, da descoberta do órgão até a definição do processo patológico foram necessários alguns séculos, até que em 1886 o termo “apendicite” foi utilizado pela primeira vez pelo professor Reginald Hebert Fitz. Seu trabalho intitulado “*Perforating Inflammation of the Vermiform Appendix*” trouxe luz sobre os conhecimentos da época, sendo reconhecida a necessidade da cirurgia precoce nos casos suspeitos de apendicite⁽¹⁾.

Mais de 100 anos se passaram desde o trabalho de Fitz e a apendicite aguda ainda é um importante problema de saúde pública. Os Estados Unidos da América registram entre 70 e 80 mil internações por apendicectomia em crianças todos os anos, ao custo de 680 milhões de dólares, sendo uma das principais emergências cirúrgicas da infância⁽³⁾.

O risco de um indivíduo apresentar apendicite ao longo da vida é estimado em 7 a 9%, sendo que o pico de incidência ocorre na segunda década, por volta dos 11 anos⁽⁴⁾. Os meninos costumam ser mais acometidos do que as meninas, na proporção de 1,4:1, e é observada uma sazonalidade com predileção pelos meses mais quentes do ano⁽⁵⁾.

O antecedente familiar de apendicite aumenta o risco do indivíduo em 3 vezes, sendo sugerido a presença de fatores genéticos em sua etiopatogenia⁽⁶⁾. Uma dieta rica em fibras associada ao baixo consumo de carboidratos parece diminuir o risco da doença, provavelmente por diminuir o tempo de trânsito intestinal com menor formação de fecalitos⁽⁷⁾.

Apesar do elevado número de casos, particularidades na apresentação da apendicite na infância levam a dificuldades no pronto reconhecimento, refletindo em altas taxas de perfuração nos lactentes e pré-escolares. Enquanto 10 a 20 % das crianças maiores de 10 anos apresentam perfuração, os índices nos menores de 3 anos são próximos à 100%^(8, 9).

O apêndice é uma estrutura tubular semelhante a um divertículo do ceco, com 4,5 cm no período neonatal, chegando a 9,5 cm no adulto. No lactente, sua forma afunilada dificulta a obstrução, ao contrário do formato cilíndrico que assume a partir dos 2 anos de vida. Seu revestimento folicular linfoide sofre hiperplasia progressiva com a idade, atingindo o máximo na adolescência, correspondendo com a época da vida com maior risco de desenvolver a doença⁽¹⁰⁾.

A patogênese da apendicite é multifatorial e não está completamente explicada. Diversos fatores podem levar à obstrução do lumen, como a presença de fecalito, parasitas ou processos neoplásicos. A própria hiperplasia do tecido linfoide primária ou secundária a processos infecciosos virais ou bacterianos pode ser responsável pelo início do processo patológico. A secreção contínua de fluídos e muco pelas células epiteliais leva ao aumento da pressão intraluminal com distensão e edema da parede do órgão propiciando invasão bacteriana. O sofrimento do suprimento venoso e arterial com piora do processo inflamatório resultam em isquemia, necrose e gangrena, culminando com sua perfuração⁽⁷⁾.

Classicamente a apendicite aguda apresenta-se com dor abdominal periumbilical seguido de náusea e vômitos, com migração da dor para fossa ilíaca direita, associado à febre e anorexia. Infelizmente menos de 50% dos indivíduos apresentam o quadro clínico clássico, sendo observadas manifestações variadas principalmente nos extremos de idade⁽¹⁰⁾.

Nos lactentes e pré-escolares o diagnóstico correto pode levar quatro dias desde o início dos sintomas em virtude de manifestações atípicas.⁽¹¹⁾ Constipação, diarreia e sintomas respiratórios são as principais queixas relacionadas com falhas diagnósticas.⁽¹²⁾

Ao exame físico, o local anatômico de maior sensibilidade para apendicite pode ser determinado traçando-se uma linha imaginária entre a espinha ilíaca ântero-superior direita e a cicatriz umbilical. O ponto de encontro do terço médio e o terço

inferior dessa linha é denominado ponto de McBurney, sendo que a presença de dor à descompressão brusca deste local é o sinal do exame físico mais importante na suspeita de apendicite. Outras manobras do exame físico podem indicar o acometimento do apêndice, como o sinal de Rovsing (palpação de fossa ilíaca esquerda com dor referida em fossa ilíaca direita), sinal do obturador (dor com flexão e rotação interna do quadril direito) e o sinal do íleo-psoas (dor com hiperextensão posterior da perna direita)^(2, 7).

Apesar de serem encontradas na maioria dos pacientes adultos, tais manobras propedêuticas são difíceis de ser realizadas em crianças. Outros sinais inespecíficos como distensão abdominal, letargia e desidratação devem ser levados em consideração, principalmente nos pacientes com queixa de dor abdominal sem um diagnóstico definido. A solicitação de exames complementares e a permanência na unidade de saúde para observação clínica pode evitar falhas e erros diagnósticos⁽¹³⁾.

A inabilidade de comunicação das crianças somado à falta de percepção de sinais claros por parte dos cuidadores atrasa a procura por serviços de saúde. O medo dos pacientes em relação ao examinador e a falta de cooperação durante o exame físico prejudicam a avaliação nas unidades de emergência⁽¹⁴⁾. Como consequência do diagnóstico tardio encontramos elevadas taxas de complicações pós-operatórias, culminando em internações prolongadas e custos elevados⁽¹⁵⁾.

Embora o diagnóstico seja primordialmente clínico, exames laboratoriais como hemograma (HMG) e proteína C-reativa (PCR) são solicitados na rotina diagnóstica⁽⁶⁾. Apesar de apresentarem sensibilidade e especificidade limitadas, sua análise conjunta permite uma melhor acurácia, auxiliando na distinção da apendicite de outros processos patológicos⁽¹⁶⁾. O aumento dos níveis séricos de PCR parece estar relacionado com a presença de perfuração do apêndice e formação de abscessos, podendo auxiliar no estadiamento da doença em um momento pré-operatório⁽¹⁰⁾.

A radiografia simples do abdome pode evidenciar imagens sugestivas de apendicite como a presença de massa em região de fossa ilíaca direita, apagamento do psoas, escoliose lombar, nível hidroaéreo em ceco e íleo terminal e apendicolito calcificado⁽¹⁷⁾. Apesar de não confirmar o diagnóstico, pode auxiliar na identificação

de outras patologias que cursam com quadro de abdome agudo, sendo um exame barato e disponível nas unidades de emergência⁽¹⁸⁾.

O exame ultrassonográfico é outro método de imagem utilizado que permite a visualização das estruturas abdominais, com a vantagem de ser um exame livre de radiação. O apêndice inflamado apresenta-se como uma estrutura em fundo cego, imóvel, não compressível, com diâmetro maior que 6 mm, semelhante à imagem “em alvo” no corte transversal. Obesidade, presença de gases intestinais, apresentações atípicas ou perfuração do apêndice podem trazer dificuldades à realização do exame para radiologistas inexperientes⁽¹⁹⁾.

Mais recentemente a realização da tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) têm possibilitado diagnósticos mais acurados, com identificação precoce dos casos perfurados⁽²⁰⁾. A TC, apesar de mostrar com precisão a distensão do apêndice e delimitar coleções e abscessos intra-abdominais, traz intrinsecamente o potencial carcinogênico da exposição à radiação ionizante, e o risco do desenvolvimento de neoplasias deve ser ponderado⁽²¹⁾. A RM apresenta a vantagem de não necessitar de contraste ou radiação, mas ainda é um exame pouco disponível e com custo elevado para a maioria dos serviços de saúde⁽²²⁾.

Vários sistemas de pontuação clínica têm sido estruturados na tentativa de facilitar a investigação de pacientes com suspeita de apendicite aguda. Sua utilização na unidade de emergência tem a finalidade de triar indivíduos que poderiam ser liberados daqueles que necessitariam de investigação complementar, além de identificar pacientes que deveriam ser imediatamente encaminhados à cirurgia.

Dentre os sistemas mais utilizados temos o escore de Alvarado e o Pediatric Appendicitis Score (PAS). O escore de Alvarado consiste na avaliação de três sintomas e três sinais clínicos, além de dois achados laboratoriais, sendo eles a leucocitose e a presença de desvio à esquerda⁽²³⁾. O PAS traz apenas algumas modificações na pontuação das variáveis anteriores, sendo delineado para crianças e adolescentes⁽²⁴⁾. Apesar da ampla utilização dos instrumentos, encontramos diferentes resultados em estudos de validação⁽²⁵⁾. Novos sistemas de pontuação como o Appendicitis Inflammatory Response (AIR) e o Heidelberg Appendicitis Score (HAS) têm sido propostos incorporando outros dados laboratoriais e de imagem, mas carecem ainda de estudo^(26, 27).

Devido à limitação dos métodos convencionais, as linhas de pesquisa atuais procuram pela identificação de exames que possam prever com mais acurácia a presença de apendicite aguda, além de possibilitar o estadiamento antes mesmo da intervenção cirúrgica. Procalcitonina, interleucinas, haptoglobina, fibrinogênio (FB) e bilirrubina (BI) são alguns dos novos marcadores estudados⁽²⁸⁻³⁰⁾.

O FB é um dos substratos finais da cascata de coagulação sanguínea, apresentando papel central na hemostasia, além de ser considerada uma proteína de fase aguda inflamatória. Estudos *in vitro* indicam que o FB pode alterar a função leucocitária, agindo na migração celular, produção de citocinas e na degranulação. Sua ação se daria de modo direto ou indireto através da sinalização por receptores, moléculas de adesão e proteínas de parede celular envolvidas no processo inflamatório e remodelamento tecidual⁽³¹⁾. A presença de valores significativamente elevados em pacientes com apendicite complicada sugerem sua utilização como marcador de gravidade⁽³²⁾.

Os níveis de bilirrubina total (BI) também tem sido estudados nos pacientes com apendicite^(33, 34). Infecções bacterianas causadas por gram-negativos afetam a produção biliar por ação direta ou secundariamente à endotoxinas, podendo explicar a hiperbilirrubinemia verificada em alguns pacientes⁽³⁵⁾.

À despeito da utilização de diversos métodos diagnósticos, a apendicite segue apresentando altas taxas de complicações em virtude da dificuldade do reconhecimento. Dessa maneira, torna-se fundamental um melhor conhecimento das características clínico-laboratoriais do paciente pediátrico com apendicite, além da identificação de novos marcadores associados com a apendicite complicada.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Descrever o comportamento clínico, epidemiológico e laboratorial da apendicite aguda em crianças, comparando as características entre o grupos apendicite complicada e não complicada.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar o uso do leucograma, proteína C-reativa, bilirrubina total e fibrinogênio como marcadores laboratoriais pré-operatórios no diagnóstico de apendicite complicada em crianças.
- Determinar a acurácia dos marcadores laboratoriais previamente avaliados em relação à apendicite complicada.
- Determinar valores de corte dos marcadores laboratoriais que possibilitem prever a diferenciação da gravidade da apendicite no momento pré-operatório.

3. MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Estudo de coorte prospectivo observacional, descritivo e analítico.

3.2 População do estudo

Pacientes com suspeita clínica de apendicite aguda atendidos no período de fevereiro de 2015 a agosto de 2016 na Unidade de Emergência Referenciada Pediátrica (UER) do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC/UNICAMP) e na UER do Hospital Estadual de Sumaré (HES).

Foram avaliadas crianças menores de 14 anos por esta ser a faixa etária atendida pela equipe de Pediatria no setor de Emergência do HC/UNICAMP e HES. Menores de 1 ano não foram avaliados devido à total inespecificidade do quadro de dor abdominal nessa faixa etária.

3.2.1 Critérios de inclusão

- Crianças com suspeita clínica de apendicite aguda, compreendendo idade entre 1 e 14 anos.

3.2.2 Critérios de não inclusão

- Pacientes que não aceitaram participar do estudo

3.2.3 Critérios de exclusão

- Pacientes portadores de doenças crônicas cardíacas, pulmonares, hepáticas, renais ou síndromes genéticas.
- Pacientes portadores de imunodeficiências primárias ou secundárias.

- Pacientes com desordens onco-hematológicas.
- Pacientes com retardo de desenvolvimento neuropsicomotor.
- Pacientes com antecedente de cirurgia abdominal.
- Pacientes submetidos à tratamento clínico prévio de apendicite.
- Grávidas.

3.3 Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da UNICAMP, registrado sob o número 43677915.4.0000.5404 (Anexo1). Foram respeitadas as condições éticas pertinentes ao protocolo e seguidos rigorosamente os princípios enunciados na Declaração de Helsink II de 20/08/1947 e da Resolução 466/12 do Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Os sujeitos foram incluídos somente após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – Apêndice 1) por um dos pais ou responsável legal, mantendo o anonimato dos mesmos, bem como dos dados coletados.

3.4 Coleta de dados

Todos os pacientes foram inicialmente atendidos pela equipe da Pediatria, sendo o diagnóstico suspeito de apendicite aguda estabelecida pelo pediatra, com base na história e achados clínicos. Os casos suspeitos foram incluídos no projeto após esclarecimento e assinatura do TCLE pelos pais ou responsáveis.

A coleta de dados foi realizada através de um questionário previamente estruturado com registro de dados gerais como idade, sexo, manifestações clínicas (dor abdominal, febre, presença de náusea ou vômitos, diarreia, disúria, constipação, quadro respiratório) e achados de exame físico (dor à palpação de fossa ilíaca direita, sinal de descompressão brusca, presença de irritação peritoneal).

Os exames laboratoriais relevantes ao estudo (hemograma, proteína C-reativa, bilirrubina total, fibrinogênio) foram colhidos assim que o paciente foi incluído na pesquisa. A radiografia simples de tórax/abdome foi solicitada pelo pediatra emergencista como rotina diagnóstica do abdome agudo. A ultrassonografia abdominal e/ou tomografia computadorizada de abdome foram solicitadas com a indicação do cirurgião pediátrico. Todos os dados foram anotados no questionário pelo médico que realizou o primeiro atendimento, sendo posteriormente completados pelo pesquisador principal.

Achados intra-operatórios, resultado anatomopatológico, dados de complicações pós-operatórias e tempo de hospitalização foram obtidos após a alta hospitalar com informações do prontuário médico. O pesquisador principal do trabalho foi responsável por completar e revisar todos os questionários. Nos casos de dados incompletos, os pacientes foram excluídos da análise.

Os pacientes foram acompanhados até um mês após a alta hospitalar avaliando possíveis complicações pós-operatórias. Aqueles que foram dispensados sem o diagnóstico de apendicite aguda também foram acompanhados após 1 semana através de contato telefônico para avaliar possíveis falhas no atendimento inicial.

3.4.1 Definição das variáveis clínicas

- Febre – temperatura axilar $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$.
- Dor abdominal migratória – história clínica de mudança da localização da dor inicialmente difusa para quadrante inferior direito do abdome⁽³⁶⁾.
- Inapetência – história clínica de falta de apetite ou recusa alimentar
- Náusea e/ou vômito – história clínica de sensação subjetiva de desconforto abdominal que precede o vômito, que por sua vez é definido como evacuação retrógrada, rápida e forçada do conteúdo gástrico através da boca.
- Diarréia – história clínica de diminuição da consistência das fezes.

- Disúria – história clínica de qualquer distúrbio miccional com ou sem dor.
- Constipação – história clínica de diminuição do número de evacuações.
- Quadro Respiratório – história clínica de coriza ou tosse.
- Dor em fossa ilíaca direita – constatação ao exame físico de dor à palpação profunda de quadrante inferior direito do abdome⁽³⁶⁾.
- Dor à Descompressão Brusca – constatação ao exame físico obtido pela remoção súbita da mão do examinador da região de fossa ilíaca direita. A área avaliada é pressionada de maneira suficientemente profunda para deprimir o peritônio, sendo notado piora da dor após descompressão local⁽³⁶⁾.
- Irritação peritoneal – constatação ao exame físico de contração involuntária da musculatura abdominal localizada em quadrante inferior direito do abdome ou de toda parede abdominal⁽³⁶⁾.
- Fecalito – massa endurecida de fezes formada pela calcificação de detritos fecais, também chamado de apendicolito quando localizado em apêndice cecal⁽¹⁰⁾.
- T ps – tempo entre início dos sintomas e primeiro atendimento médico.
- T diag – tempo entre início dos sintomas e diagnóstico (este considerado como o momento da cirurgia)

3.4.2 Exames Laboratoriais

Os exames laboratoriais foram realizados seguindo técnicas de rotina utilizadas no Laboratório de Patologia Clínica do HC/UNICAMP e HES, segundo os métodos descritos abaixo:

- Hemograma (HMG): contagem global automatizada; contagem diferencial realizada por microscopia e automação.

- Proteína C-Reativa (PCR): método automatizado nefelometria (HC/UNICAMP); método automatizado imunoturbidimetria (HES)
- Fibrinogênio (FB): método Klauss-automatização.
- Bilirrubina total (BI): método automatizado colorimétrico

Os valores de PCR foram anotados em valor absoluto e como medida em relação ao valor de referência do laboratório.

3.5 Divisão dos grupos para análise

Os pacientes foram inicialmente divididos em grupo apendicite (GA) e grupo descartado apendicite (GDA). Em um segundo momento, o GA foi dividido em grupo apendicite não complicada (GANC) e grupo apendicite complicada (GAC).

Todos os apêndices removidos foram avaliados histologicamente pelo Setor de Patologia Clínica de ambos os locais de estudo (HC/UNICAMP e HES). A diferenciação entre apendicite complicada e não complicada foi baseada na avaliação macroscópica feita pelo cirurgião e por achados microscópicos.

- Apendicite não complicada: presença de infiltrado inflamatório na mucosa ou submucosa do apêndice sem sinais de necrose, além de alteração da cor ou aumento de diâmetro à avaliação macroscópica.
- Apendicite complicada: presença de sinais histológicos de necrose da parede do apêndice, perfuração micro ou macroscópica ou presença de fecalito em cavidade abdominal.

3.6 Processamento e Análise de dados

Na análise dos dados foi empregado o software SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 9.4. SAS Institute Inc, Cary, NC, USA e R versão 3.4.0 Copyright © 2017 The R Foundation for Statistical Computing.

Foi empregado o software SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 9.4. SAS Institute Inc, Cary, NC, USA e R versão 3.4.0 Copyright ©

2017 The R Foundation for Statistical Computing para análise dos dados inseridos previamente em uma planilha Excel[®] (Microsoft, Redmont, WA, US).

Foi realizada análise exploratória de dados através de medidas resumo (média, desvio-padrão, mínimo mediana, máximo, frequência e porcentagem). A comparação entre grupos foi realizada através dos testes de Mann-Whitney, Qui-quadrado ou exato de Fisher.

Os fatores de risco para apendicite complicada foram avaliados através de regressão logística, na análise múltipla o critério de seleção de variáveis usado foi o stepwise. O nível de significância adotado foi de 5% para todas as análises estatísticas.

A acurácia dos diferentes marcadores laboratoriais foi avaliada utilizando a curva receiver operating characteristic (ROC). Tal método gráfico permite verificar a capacidade de discriminação do teste diagnóstico, calculando a sensibilidade e especificidade do teste para cada ponto de corte possível. A área sobre a curva (AUC) fornece uma medida única que resume o poder discriminatório do teste. Área de 0.5 representa a variável sem capacidade discriminatória, e a área de 1.0 indica perfeito poder discriminatório. A área sobre a curva ROC é calculada utilizando métodos não paramétricos para cada variável em estudo^(37, 38).

4. RESULTADOS

Foram admitidos 66 pacientes com suspeita clínica de apendicite durante o período. Todos aceitaram participar do estudo e nenhum apresentou critério para exclusão, sendo 6 eliminados da análise devido à falta de dados completos. Foram encaminhados para cirurgia 51 pacientes, 50 confirmaram apendicite (GA) e 1 caso tratou-se de uma perfuração duodenal que foi incluído no grupo descartado apendicite (GDA) juntamente com os demais 9 pacientes que receberam alta da UER com outros diagnósticos (adenite mesentérica, dor abdominal inespecífica, diarreia aguda) após avaliação e observação clínica. (Figura 1.)

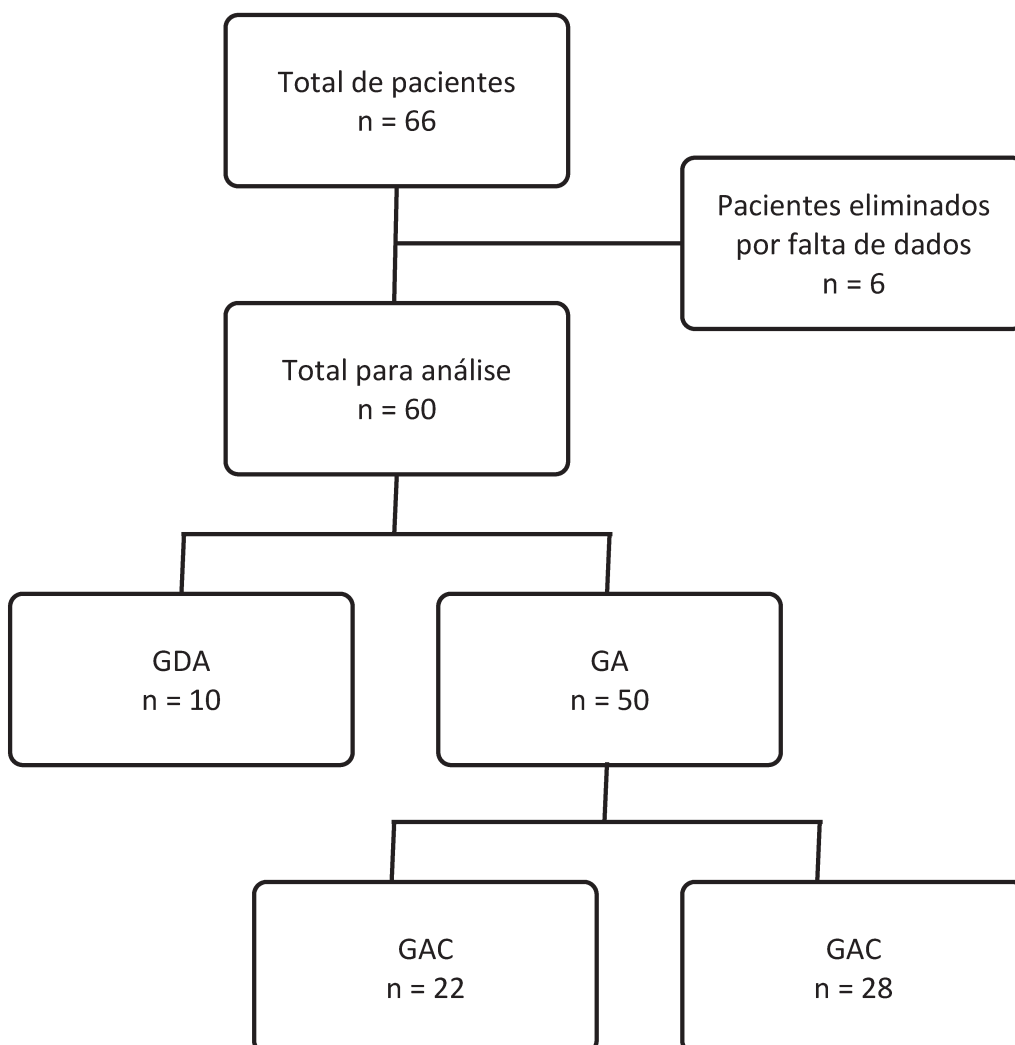


Figura 1: Diagrama de fluxo de pacientes avaliados.

Devido ao número limitado de pacientes no GDA (10), não foi realizada análise comparativa entre os grupos GDA e GA. Do total de pacientes do grupo GA, 28 foram classificados como apendicite não complicada (GANC) e 22 como apendicite complicada (GAC).

4.1 Descrição clínico-laboratorial dos pacientes com apendicite

A idade dos pacientes com apendicite variou de 3 a 13 anos (mediana 9.0 anos), sendo 64% do sexo masculino. Náusea ou vômitos foram a principal queixa referida seguida de inapetência. As manifestações atípicas foram prevalentes, com ausência de dor abdominal migratória em 84% das crianças, ausência de febre em 40%, e presença de diarreia em 26%, conforme descrito na Tabela 1. Ao exame físico, embora a dor à palpação de fossa ilíaca direita tenha sido positiva na maioria das crianças (96%), a presença de dor à descompressão brusca esteve ausente em 34%.

Tabela 1.: Descrição das variáveis clínicas dos pacientes com apendicite

Variável	n	%
Sexo		
Masculino	32	64
Feminino	18	36
Manifestações Clínicas		
Náusea ou vômito	40	80
Inapetência	34	68
Febre	30	60
Diarreia	13	26
Dor migratória	8	16
Disúria	3	6
Sintoma respiratório	2	4
Constipação	2	4
Exame Físico		
Dor em fossa ilíaca direita	48	96
Dor à descompressão brusca	33	66
Irritação peritoneal	15	30

n: frequência absoluta; %: porcentagem

A Tabela 2 apresenta os exames laboratoriais dos pacientes com apendicite. PCR está discriminado em valor absoluto e como medida em relação ao valor de referência.

Tabela 2: Descrição das variáveis laboratoriais dos pacientes com apendicite

Variável	Média ± DP	Mínimo - máximo
Leucócitos (x10 ³ células/mm ³)	16.3 ± 5.1	7 – 30
Neutrófilos (x10 ³ células/mm ³)	11538.9 ± 4739.1	2535 – 21470
PCR real (mg/dL)	97.6 ± 95.5	0.1 – 352.5
PCR medida VR*	23.8 ± 24.3	0.1 - 92.7
FB (mg/dL)	429.6 ± 137.0	130.6-723.9
BI (mg/dL)	0.6 ± 0.3	0.2 - 1.5

FB: fibrinogênio; PCR: proteína C reativa; BI: bilirrubina total; DP: desvio padrão

* variável discriminada como número absoluto em relação ao valor de referência

Dados da investigação radiológica estão indicados na Tabela 3. A radiografia simples de abdome foi realizada em 46 pacientes, sendo considerada sem alterações em 47.8% e a presença de fecalito foi observada em 2 pacientes.

Dos 22 pacientes submetidos ao exame de ultrassonografia abdominal, 16 tiveram resultado positivo, com distribuição semelhante entre os grupos (GAC 75% e GANC 70%). Nenhum paciente com apendicite foi submetido ao exame de tomografia computadorizada.

Tabela 3: Avaliação radiológica e ultrassonográfica dos pacientes com apendicite

Exames radiológicos	N	%
Radiografia simples de abdome	46	
Normal	22	47.8*
Nível líquido	7	15.2*
Psoas não visualizado	6	13.0*
Distensão de alças	5	10.9*
Fecalito	2	4.4*
Outros achados	4	8.7*
Ultrassonografia de abdome	22	
Positiva para apendicite	17	77.3**
Apêndice não visualizado	3	13.6**
Normal	2	9.1**

n: frequência absoluta; %: porcentagem

* percentual com base no número de radiografias realizadas

** percentual com base no número de ultrassonografias realizadas

4.2 Avaliação clínico-laboratorial entre GAC e GANC

A Tabela 4 apresenta a comparação das variáveis clínicas entre os dois grupos de pacientes com apendicite. Pacientes do GAC apresentaram significativamente mais febre, náusea ou vômito e irritação peritoneal. Não foi verificada associação estatística para idade ou sexo entre os grupos.

Apesar de não haver significado estatístico, um número expressivo de crianças do GAC apresentou ausência de dor migratória (86,4%) e 36,4% relataram diarreia.

Tabela 4: Descrição e análise das variáveis clínicas dos pacientes GANC e GAC

Variável	GANC (n, %)	GAC (n, %)	p-valor
Idade (média ± DP)	9.1 ± 2.1 anos	9.0 ± 3.1 anos	0.7751 ¹
Sexo			
Masculino	16 (57.1)	16 (72.7)	0.2545 ²
Feminino	12 (42.9)	6 (27.3)	0.2545 ²
Manifestações clínicas			
Náusea ou vômito	19 (67.9)	21 (95.5)	0.0293 ³
Inapetência	18 (64.3)	16 (72.7)	0.5253 ²
Febre	13 (46.4)	17 (77.3)	0.0271 ²
Diarréia	5 (17.9)	8 (36.4)	0.1386 ²
Dor migratória	5 (17.9)	3 (13.6)	1.0000 ³
Disúria	1 (3.6)	2 (9.1)	0.5757 ³
Sintoma respiratório	2 (7.1)	0 (0)	-
Constipação	1 (3.6)	1 (4.5)	-
Exame Físico			
Dor em fossa ilíaca direita	28 (100)	20 (90.9)	-
Dor à descompressão brusca	16 (57.1)	17 (77.3)	0.1358 ²
Irritação peritoneal	4 (14.3)	11 (50)	0.0062 ²

GANC: grupo apendicite não complicada; GAC: grupo apendicite complicada; n: frequência absoluta; %: porcentagem

¹ Probabilidade do teste de Mann Whitney

² Probabilidade do teste do Qui-quadrado

³ Probabilidade do teste de Fisher

O tempo entre o início dos sintomas e o primeiro atendimento médico mostra similaridade entre os grupos comparados. Já o tempo entre início dos sintomas e o diagnóstico final foi significativamente maior para o GAC. Foi considerado como tempo para diagnóstico o momento da cirurgia. (Tabela 5)

Tabela 5: Tempo para primeiro atendimento e diagnóstico entre GANC e GAC

Variável	GANC (mediana)	GAC (mediana)	p-valor
T ps* (horas)	24	36	0.2075 ¹
T diag** (horas)	48	60	0.0319 ¹

GANC: grupo apendicite não complicada; GAC: grupo apendicite complicada

* T ps: tempo entre início dos sintomas e primeiro atendimento médico

** T diag: tempo entre início dos sintomas e diagnóstico

¹ Probabilidade do teste de Mann-Whitney

Em relação às variáveis laboratoriais, valores significativamente elevados de leucócitos (média $18.0 \pm 5.7 \times 10^3$ céls/mm³), FB (média 528.6 ± 107.0 mg/dL) e PCR (valor real e medida em relação ao valor de referência) foram observados no GAC. (Tabela 6)

Tabela 6: Análise das variáveis laboratoriais dos pacientes GANC e GAC

Variável	GANC Média ± DP	GAC Média ± DP	p-valor
Leucócitos (x10 ³ células/mm ³)	14.9 ± 4.1	18.0 ± 5.7	0,0259 ¹
Neutrófilos (x10 ³ células/mm ³)	11.1 ± 4.2	12.0 ± 5.4	0,6743 ¹
PCR real (mg/dL)	48.0 ± 53.1	160.6 ± 101.0	<0.0001 ¹
PCR medida VR*	10.6 ± 12.6	40.7 ± 25.4	<0.0001 ¹
FB (mg/dL)	351.8 ± 104.4	528.6 ± 107.0	<0.0001 ¹
BI real (mg/dL)	0.6 ± 0.3	0.6 ± 0.3	0.5311 ¹

GAC: grupo apendicite complicada, GANC: grupo apendicite não complicada; DP: desvio-padrão; FB: fibrinogênio; PCR: proteína C reativa; BI: bilirrubina total

* variável discriminada como número absoluto em relação ao valor de referência

A análise univariada apresentada na Tabela 7 mostra que leucócitos, FB e PCR (real e medida em relação ao valor de referência) são variáveis independentes de risco para apendicite complicada.

Tabela 7: Análise univariada das variáveis laboratoriais associadas à apendicite complicada.

Efeito	OR	IC_{95%}OR	p-valor
Leucócitos (1000)*	1.150	1.008-1.313	0.0380
Neutrófilos (1000)*	1.042	0.924-1.175	0.5042
PCR (real)	1.020	1.008 - 1.032	0.0008
PCR (medida VR)**	1.090	1.039-1.144	0.0004
FB	1.018	1.007-1.029	0.0009
BI (real)	1.496	0.202 – 11.100	0.6939

OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confiança

*avaliado a cada aumento de 1000 unidades

** medida VR: variável discriminada como número absoluto em relação ao valor de referência

A análise multivariada utilizando apenas valores reais dos marcadores laboratoriais evidenciou que, a elevação de FB conjuntamente ao PCR aumenta a chance de apendicite complicada. O resultado foi semelhante utilizando a medida VR de PCR. É observado, entretanto, uma diminuição discreta do valor de OR de cada variável na análise combinada, conforme os dados da Tabela 8 e 9.

Tabela 8: Análise multivariada dos fatores (real) associados à apendicite complicada

EFEITO	OR	IC_{95%}OR	p-valor
FB	1.015	1.002 -1.027	<0.0001
PCR (real)	1.013	1.000-1.125	0.0298

OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confiança

Tabela 9: Análise multivariada de fatores (medida VR) associados à apendicite complicada

EFEITO	OR	IC _{95%} OR	p-valor
FB	1.015	1.002 -1.027	<0.0001
PCR (medida VR)	1.063	1.007-1.121	0.0168

OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confiança

4.3 Avaliação da acurácia diagnóstica das variáveis laboratoriais em relação à apendicite complicada

Para avaliação da acurácia, foi comparado a AUC da curva ROC das variáveis laboratoriais, obtendo melhor AUC para FB (0,875) seguido de ambos os parâmetros de PCR (real e medida VR). Demais marcadores apresentaram desempenho ruim. (Figuras 2 – 6)

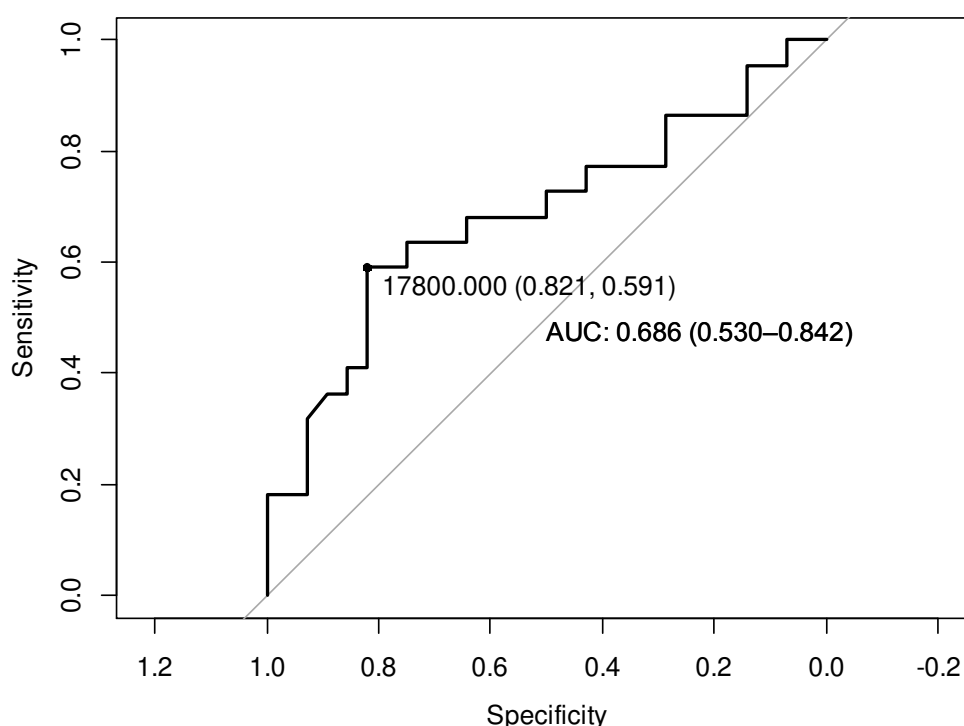


Figura 2: Curva ROC para avaliar leucócitos totais em relação à apendicite complicada

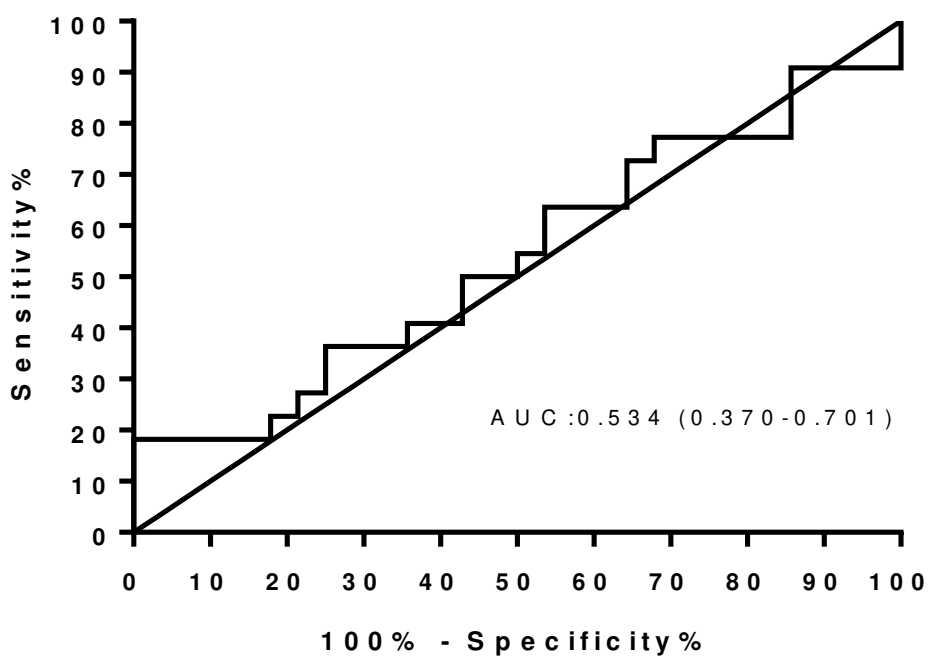


Figura 3: Curva ROC para avaliar neutrófilos em relação à apendicite complicada

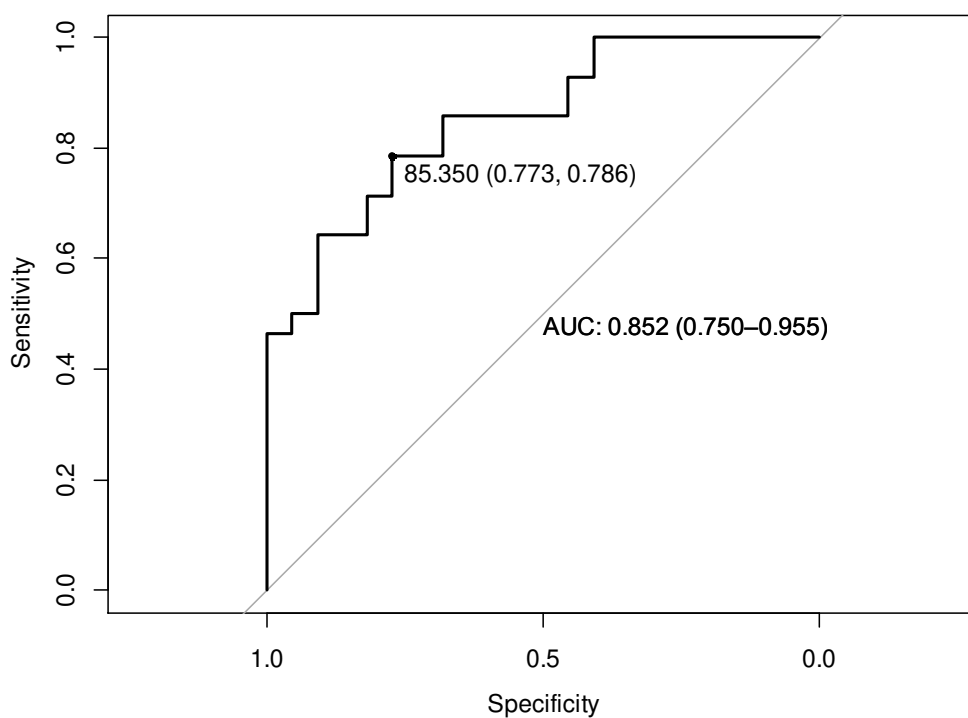


Figura 4: Curva ROC para avaliar o PCR (real) em relação à apendicite complicada

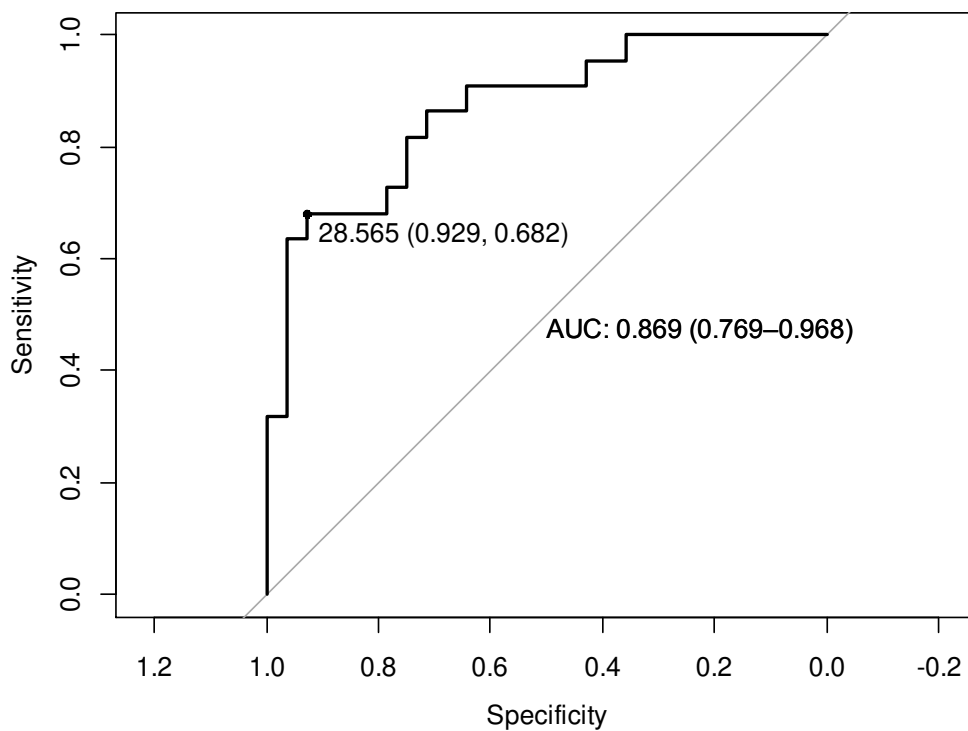


Figura 5: Curva ROC para avaliar o PCR (medida em relação ao valor de referência) em relação à apendicite complicada

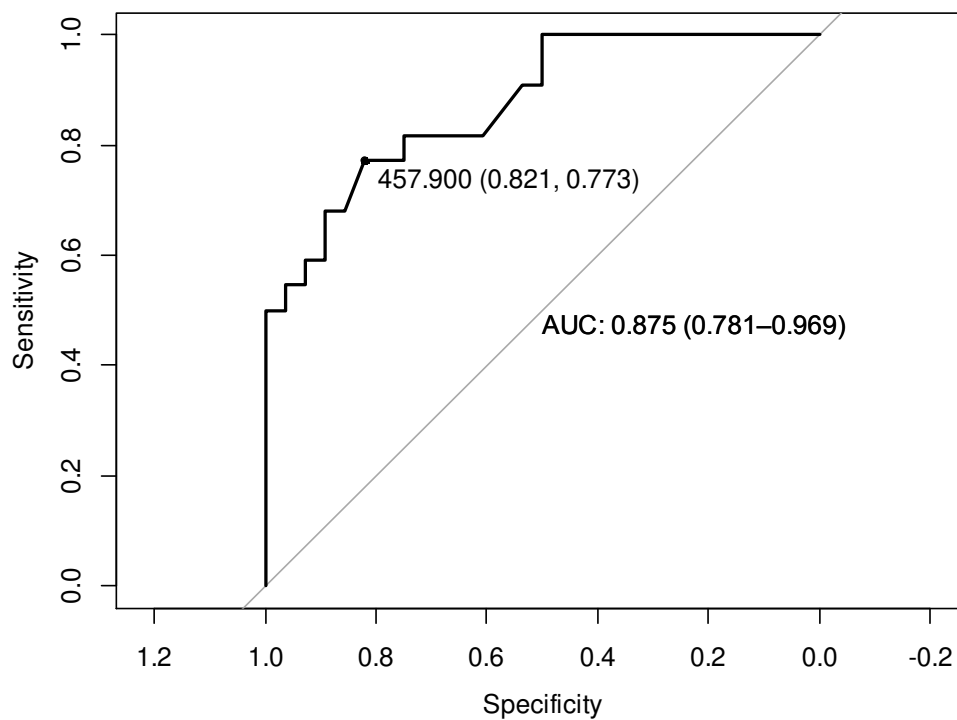


Figura 6: Curva ROC para avaliar o fibrinogênio em relação á apendicite complicada

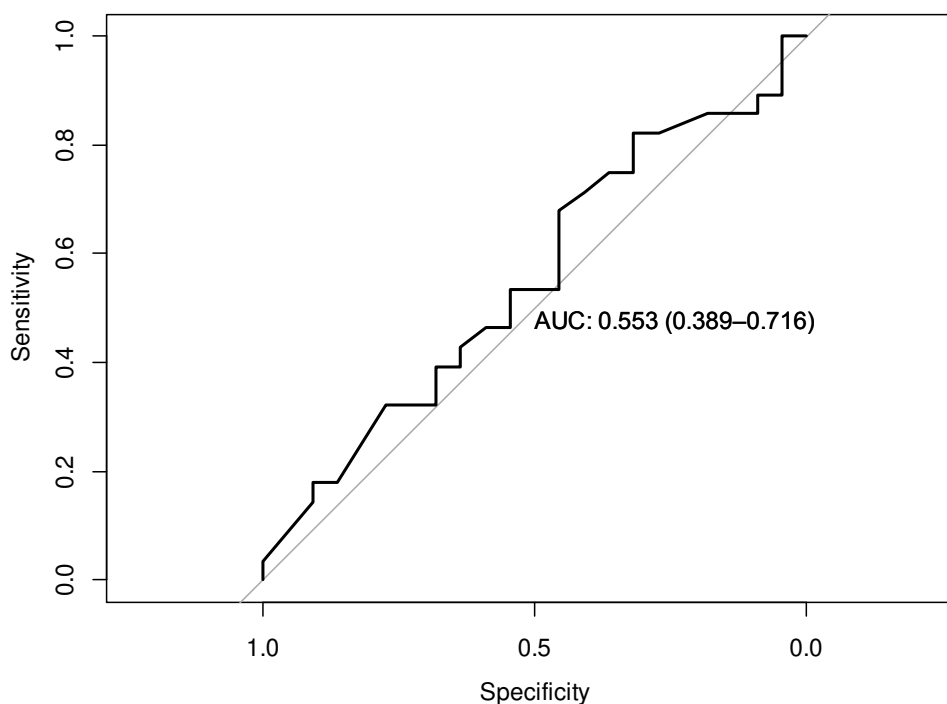


Figura 7: Curva ROC para avaliar a bilirrubina em relação à apendicite complicada

Para valores ótimos de sensibilidade (S) e especificidade (E), os pontos de corte considerados foram leucócitos 17800 células/mm³, FB 457.9 mg/dL e PCR 83.3 mg/dL. Considerando a PCR em relação ao valor de referência, foi encontrado como limite de detecção a medida 28.6. Informações estão detalhadas na Tabela 10.

Tabela 10: AUC da curva ROC e pontos de corte das variáveis laboratoriais para apendicite complicada

Variável	AUC	IC 95%	Ponto de corte	S (%)	E (%)
Leucócitos	0.686	0.530 – 0842	17800	82.1	59.1
Neutrófilos	0.558	0.390 – 0.727	---	---	---
PCR (real)	0.852	0.750 – 0.955	83.3	78.6	77.3
PCR (medida VR*)	0.869	0.769 -0.968	28.6	92	68.2
FB	0.875	0.781 – 0.969	457.9	82.1	77.3
BI	0.553	0.389 – 0.716	---	---	---

PCR: proteína C-reativa; FB: fibrinogênio; BI: bilirrubina total; AUC: área sobre a curva; IC: intervalo de confiança; S: sensibilidade; E: especificidade

4.5 Complicações pós-operatórias e tempo de hospitalização

As complicações pós-operatórias observadas no GAC foram 3 abscessos de parede abdominal e 2 infecções de ferida operatória, enquanto 2 pacientes do grupo GANC apresentaram abscesso de parede abdominal.

A taxa total de reinternações foi 4%, correspondendo a 1 paciente por grupo. O tempo médio de hospitalização foi quase 3 vezes maior no GAC, sendo 8,18 dias (5 a 12 dias) versus 2,68 dias (2 a 7 dias) no GANC. Não houve mortes no período.

5. DISCUSSÃO

A apendicite é uma das emergências cirúrgicas mais comuns da infância. A diversidade de manifestações clínicas apresentada na faixa etária pediátrica dificulta seu reconhecimento mesmo por médicos experientes. A presença de sinais clássicos como a dor abdominal migratória, vômitos e febre relatada em 50% dos pacientes adultos ocorre em menor frequência nas crianças⁽¹⁰⁾.

Esta pesquisa analisou variáveis clínicas e laboratoriais, levantando um panorama geral dos pacientes atendidos em dois serviços de referência pediátrica da região de Campinas. Os pacientes avaliados apresentaram idade entre 3 e 13 anos (mediana 9 anos), com predileção pelo sexo masculino, estando de acordo com os dados mundiais.

A febre esteve ausente em grande parte dos pacientes, assim como descrições de Marrero *et al.* e Becker *et al.*^(39, 40) Sua presença, entretanto, é descrita como um dos sinais isolados mais importantes para apendicite segundo revisão realizada por Bundy *et al.*⁽³⁶⁾. No presente trabalho, a febre apresentou associação estatística com GAC ($p=0.02$), como já evidenciado por outros autores, sendo um parâmetro útil no diagnóstico pré-operatório de complicações.

A dor abdominal migratória foi observada em 8 indivíduos igualmente divididos entre GANC e GAC. Pode ser descrita como uma dor mal definida em região periumbilical que irradia para a região de quadrante inferior direito, com localização nesse mesmo ponto após horas ou dias⁽²⁾. É uma informação difícil de ser obtida em lactentes e pré-escolares, e sua presença aumenta a chance do indivíduo ter apendicite em comparação à história de dor localizada⁽³⁶⁾.

A presença de náusea ou vômitos em conjunto com os dados anteriores completa a apresentação clínica típica da apendicite, sendo a queixa mais prevalente nos pacientes deste estudo. Apesar de serem manifestações pouco específicas, apresentam correlação estatística com o GAC, refletindo provavelmente o acometimento peritoneal dos casos complicados com perfuração⁽⁹⁾.

Demais queixas como inapetência, constipação, sintomas urinários e sintomas respiratórios foram observadas nos pacientes sem correlação estatística

entre os grupos. A comparação dos resultados obtidos com dados da literatura é dificultada pela heterogeneidade dos estudos, principalmente por abrangerem faixas etárias distintas⁽³⁶⁾. Por mimetizarem outras patologias próprias da infância, estão frequentemente relacionados a diagnósticos errôneos no primeiro atendimento. À depender do desenho do estudo, falhas diagnósticas são descritas em 5 a 28%, chegando a 67%, se considerarmos apenas crianças menores de 3 anos^(10, 13, 41).

Os principais diagnósticos atribuídos na presença de sintomas atípicos são a constipação, infecção de vias aéreas superiores, pneumonia, infecção de trato urinário, gastrite, dor abdominal inespecífica ou vômitos inespecíficos. Na meninas maiores, as doenças anexiais apresentam-se como diagnóstico diferencial relevante nos casos de dor abdominal, resultando em porcentagem elevada de erros diagnósticos semelhante aos pré-escolares^(10, 42).

A diarreia aguda é responsável por 42 a 49% dos erros diagnósticos no primeiro atendimento de crianças com confirmação posterior de apendicite, sendo uma queixa comum em menores de 3 anos. Sua presença está relacionada com o elevado percentual de apendicites perfuradas em lactentes, sendo considerado um fator de risco^(14, 15).

Horvitz *et al.*, avaliando o comportamento da apendicite em menores de 3 anos, descreve a presença de diarreia em 33%, sendo o índice de perfuração geral de 84%⁽⁴³⁾. Aloo *et al.* apresenta taxa de perfuração em 100% dos seus pacientes com menos de 3 anos, sendo a diarreia relatada como sintomatologia inicial em 41%⁽¹³⁾. Embora não tenha sido possível a comparação por faixas etárias nesta pesquisa, foi observada a presença de diarreia em 36,4% dos indivíduos do GAC.

Em relação ao exame físico, apesar da ausência de sinais patognomônicos, a localização da dor, presença de defesa involuntária à palpação abdominal e a presença de dor à manobra de descompressão brusca são alguns dos sinais sugestivos. A defesa é uma situação de contração dos músculos abdominais podendo indicar peritonite, sendo os espasmos reflexos involuntários à irritação peritoneal. Ao contrário da defesa voluntária, geralmente observada em situações de medo do indivíduo em relação ao examinador, técnicas de distração ou relaxamento do paciente não mudam a presença de rigidez da parede abdominal à palpação⁽³⁶⁾.

O sinal de descompressão brusca indica peritonite focal, e é obtido pela remoção súbita da mão do examinador da parede abdominal examinada. A área avaliada deve ser pressionada de maneira suficientemente profunda para deprimir o peritônio e é notada uma piora da dor após descompressão local. Em lactentes e pré-escolares, o medo e a falta de cooperação dificultam o exame, e interpretações divergentes por diferentes profissionais são limitações encontradas em pesquisas com crianças⁽³⁶⁾. Apesar de aumentar o risco de apendicite em cerca de 3 vezes, não esteve presente na maioria das crianças avaliadas neste estudo, assim como a associação com apendicite complicada relatada por alguns autores^(7, 10, 36).

A diversidade de apresentações clínicas da apendicite pode ser explicada pela variedade de localizações anatômicas assumidas pelo apêndice na cavidade abdominal. Avaliações cirúrgicas e pós-mortem evidenciam que a maioria dos apêndices está posicionada em região retrocecal e pélvica, além da possibilidade de estarem em sítio subcecal, pré-ileal ou em quadrantes abdominais do lado esquerdo⁽⁴⁰⁾.

A falta de fixação ao ceco permite maior mobilidade do apêndice, podendo este ficar contíguo à várias estruturas. Disúria ou polaciúria se manifestarão se houver contato do apêndice inflamado com a bexiga, assim como puxo ou tenesmo serão resultado de contato com o reto. A falta de sinais clássicos ao exame físico são decorrentes desse posicionamento intra-abdominal, com possibilidade de dor em posições atípicas como em região lombar ou sacral⁽²⁾.

A imaturidade do omento, outra particularidade observada nas crianças, pode levar à rápida progressão da perfuração do apêndice para peritonite em decorrência da falta de uma barreira anatômica adequada⁽¹⁰⁾. Como resultado, a evolução do quadro de peritonite é vista de maneira mais rápida nas crianças do que em pacientes adultos, contribuindo com o grande número de complicações⁽¹⁵⁾. Em nossa casuística, 44% das apendicites foram consideradas complicadas, estando em similaridade à dados da literatura^(9, 44).

Além das falhas diagnósticas já descritas, muitas vezes verificamos um retardo na procura por atendimento médico por parte dos cuidadores decorrente da falta de percepção dos sintomas. A consequente demora no diagnóstico é associada por diversos autores como fator de risco para apendicite complicada⁽¹²⁾.

Os dados deste trabalho mostram que não houve diferença significativa de tempo entre o início dos sintomas e primeiro atendimento médico para GAC e GANC, evidenciando a facilidade de acesso aos serviços de saúde. Já na comparação entre o início dos sintomas e diagnóstico, o tempo prolongado para diagnóstico foi associado significativamente com GAC, como o esperado.

Mallick *et al.*, avaliando pacientes que fizeram o diagnóstico com mais de 48h do início dos sintomas, encontrou 73% de apendicites perfuradas, enquanto o diagnóstico precoce esteve associado com 26,6% de perfuração⁽⁴²⁾. Papandria *et al.* demonstra nítida correlação temporal, com 7% de perfuração em pacientes com diagnóstico em menos de 24h, aumentando para 38% entre 24-48h, até valores de 98% para situações com mais de 48h⁽⁴⁵⁾.

A procura demasiadamente precoce, em contrapartida, também pode trazer prejuízo. Avaliando retrospectivamente pacientes com falhas diagnósticas, Chang *et al.* observou que 69% dos indivíduos procurou a unidade de emergência com menos de 24h de sintomatologia, sendo 77% avaliados no período da madrugada, com tempo de observação pequeno. Pacientes com falha no diagnóstico inicial apresentaram 73% de perfuração, enquanto os demais indivíduos com diagnóstico inicial correto apresentaram 49% de perfuração⁽¹¹⁾.

Em relação aos exames complementares de imagem, a radiografia simples de abdome foi o exame mais realizado. Embora seja um método rotineiramente utilizado na avaliação inicial do abdome agudo, seu uso é questionado devido à sensibilidade e especificidade limitadas. A ausência de alterações radiográficas é descrita em até 75% dos pacientes com apendicite, fato verificado neste estudo, sendo a visualização do apendicolito o achado mais específico^(17, 22).

Resultados de US de abdome têm sido avaliados na suspeita de apendicite em comparação à TC. Embora os achados ultrassonográficos permitam o diagnóstico preciso, a não visualização do apêndice não exclui a possibilidade da doença, fato verificado em cerca de 10% dos pacientes. Também nos casos complicados, a parede necrótica do apêndice pode não ser visualizada, dificultando sua identificação, como observado em alguns pacientes avaliados neste estudo⁽¹⁹⁾.

Apesar das limitações técnicas por ser um exame operador dependente, o US apresenta boa performance diagnóstica na faixa etária pediátrica, com

sensibilidade de 88% e especificidade de 94% conforme constatado em meta-análise recente. Apresenta também papel importante na identificação de outros fatores que expliquem a dor abdominal investigada⁽⁴⁶⁾.

A utilização conjunta de achados de US com dados clínicos e laboratoriais auxilia de modo seguro mesmo em situações em que não há visualização do apêndice, conforme demonstrado por Loeffenberg *et al.* Em avaliação de 616 pacientes pediátricos, encontrou valor preditivo negativo de 98% através do estudo ultrassonográfico, não havendo desvantagem em relação à TC⁽¹⁹⁾. As revisões atuais afirmam, em vista do potencial carcinogênico da TC, que o US pode ser considerado o exame de escolha na investigação inicial do paciente^(22, 47).

O HMG e o PCR são exames laboratoriais rotineiramente solicitados na suspeita de apendicite. Aumento de leucócitos e PCR podem ser observados em resposta a variadas desordens inflamatórias, apresentando especificidade limitada⁽⁴⁸⁾. Em adultos a sensibilidade é elevada para leucocitose acima de 10.000 cels/mm³, sendo este um parâmetro utilizado no sistema de escore de Alvarado⁽²³⁾.

Níveis séricos elevados de leucócitos e neutrófilos foram verificados nos pacientes com apendicite deste estudo, mas somente a leucocitose apresentou significado estatístico para a apendicite complicada, fato evidenciado em outros trabalhos^(49, 50). A utilização do HMG em conjunto com o PCR parece aumentar a sensibilidade na identificação desses pacientes⁽¹⁶⁾. De forma complementar, a associação de valores normais de PCR e leucócitos diminuem a possibilidade de pacientes apresentar apendicite, evitando cirurgias desnecessárias em até 25% dos casos suspeitos⁽⁴⁸⁾.

A PCR é uma proteína de fase aguda encontrada na circulação sanguínea horas após o insulto, estando elevada em quadros infecciosos invasivos geralmente associados à infecções sistêmicas bacterianas⁽¹⁰⁾. A elevação de PCR indicaria estágios avançados da doença sendo um marcador da apendicite complicada⁽⁵¹⁾, como constatado no presente trabalho. Valores significativamente elevados foram encontrados nos pacientes do GAC, sendo considerado um fator de risco independente para a apendicite complicada.

Apesar das diferentes técnicas laboratoriais empregadas nos 2 locais de estudo, a comparação entre os métodos de nefelometria e imunoturbidimetria mostra uma alta correlação entre resultados, podendo ser utilizados com segurança mesmo em baixas concentrações^(52, 53). Nesta pesquisa foram utilizados os valores absolutos de PCR e medidas em relação ao valor de referência do laboratório, com resultados semelhantes na análise uni e multivariada, e também na avaliação de acurácia diagnóstica pela curva ROC.

Dentre os novos marcadores avaliados, o FB tem demonstrado boa acurácia para a apendicite perforada. Apresenta níveis séricos que variam de 2-4g/L em condições fisiológicas, com meia vida de 4 dias, alcançando títulos elevados na presença de trauma, lesão vascular, infecções e inflamação. Estudos recentes têm identificado mecanismos moleculares e celulares até então desconhecidos do FB nos tecidos, revelando seu papel chave na modulação da resposta inflamatória em diversas condições patológicas. Atualmente é considerado um indicador do estado pró-inflamatório, sendo um marcador de alto risco para desenvolvimento de doenças como hipertensão e aterosclerose⁽⁵⁴⁾.

Na avaliação de indivíduos submetidos à apendicectomia, Zhao *et al.* descreve valores significativamente elevados de FB em pacientes com apendicite perforada (572 ± 152 mg/dL; $p=0,001$)⁽⁵⁵⁾. Feng *et al.* avaliando pacientes pediátricos, encontrou FB: 618 mg/dL ($p=0,0001$) no grupo com perfuração, sendo que o emprego do FB revelou melhor acurácia diagnóstica para apendicite perforada do que o uso de leucócitos totais e PCR⁽⁵⁶⁾. Resultados semelhantes foram constatados nesta pesquisa, sendo o FB outro fator de risco independente verificado, com acurácia elevada em comparação à PCR e leucocitose. Dentre as variáveis avaliadas, a associação combinada de FB e PCR aumentados levou ao aumento da chance de apresentar apendicite complicada.

A bilirrubina é outra variável laboratorial que vem sendo estudada no paciente com apendicite. Os primeiros trabalhos que associaram a icterícia à apendicite datam da década de 60, não havendo um mecanismo claro que explique sua ocorrência. Alguns agentes inflamatórios como interleucinas sintetizadas como resposta à apendicite parecem migrar ao fígado através da veia mesentérica superior produzindo disfunção hepática. A infecção bacteriana em si também parece interferir

na produção e excreção da bile. A *Escherichia coli*, principal agente encontrado na cultura de lavado peritoneal de pacientes com apendicite, também age no sistema hepatobiliar por meio de endotoxinas^(57, 58).

Em avaliação de 493 pacientes submetidos à apendicectomia, Muller *et al.* descreve valores de BI elevados ($>1,1$ mg/dL; $p<0,0001$) em pacientes com apendicite confirmada⁽⁵⁷⁾. Chaudhary *et al.*, encontrou valores significativamente elevados de BI associados à apendicite perfurada (3,62 vs 1,52 mg/dL; $p<0,001$)⁽⁵⁹⁾. Chambers *et al.* e Beltran *et al.* entretanto não evidenciaram correlação entre BI e o grau de classificação histopatológica da apendicite^(60, 61).

Uma meta-análise recente concluiu que a hiperbilirrubinemia não pode ser utilizada para prever a presença de apendicite perfurada. O trabalho conclui que a baixa sensibilidade e a especificidade moderada não permitem que ela seja utilizada como instrumento isolado para a determinação da perfuração, devendo ser empregada em conjunto com outros parâmetros clínicos e laboratoriais⁽⁶²⁾.

Os poucos trabalhos em pediatria também mostram discordâncias. Comparando a acurácia de diferentes exames laboratoriais, Noh *et al.* concluiu que a BI seria o marcador com melhor especificidade para apendicite complicada⁽⁶³⁾. Bonadio *et al.* encontrou valores preditivos imprecisos para avaliar a presença de perfuração⁽⁶⁴⁾. O emprego da BI no presente estudo não permitiu a distinção da apendicite complicada da não complicada,

A avaliação da acurácia dos testes laboratoriais evidenciou que o FB e PCR apresentaram bom desempenho diagnóstico para apendicite complicada, enquanto a leucocitose apresentou desempenho moderado no presente trabalho, estando de acordo com a maioria das publicações. A BI e a utilização de neutrófilos mostraram baixo poder discriminatório para apendicite complicada.

Zhao *et al.* encontrou melhor AUC da curva ROC para FB (0.84) em comparação à contagem de leucócitos (AUC 0.55) na identificação pré-operatória de apendicite perfurada utilizando valor de corte do FB em 4 g/L (S 0.87; E 0.71)⁽⁵⁵⁾. De maneira semelhante, Alvarez-Alvarez *et al.* obteve elevada sensibilidade e especificidade para valores de FB maiores que 885 mg/dL, com AUC 0.93, demonstrando excelente desempenho⁽⁶⁵⁾.

Dentre os estudos pediátricos, Feng *et al.*, encontrou maior AUC para o FB (0.87) em comparação com o PCR (0.82) e leucócitos (0.52). Para melhores resultados de S e E determinou o limite de 500 mg/dL para o FB, PCR > 80 mg/dL e leucócitos >12 x 10³ cels/mm³(56).

Em relação à bilirrubina, encontramos conclusões variadas em adultos e crianças. Trabalhos de Chaudhary *et al.* e Atahan *et al.* apresentam acurácia elevada da BI na distinção da apendicite perfurada, com AUC 0.99 e 0.81 respectivamente. Chaudhary *et al.*, utilizando ponto de corte de BI 2,1 mg/dL em seus pacientes conseguiu verificar sensibilidade de 100% e especificidade de 92,9% (p<0.001)(59).

Em contraponto aos excelentes resultados apresentados, um estudo retrospectivo amplo com 1169 casos concluiu que a BI não mostrou ser um bom preditor de perfuração. Para Panagiotopoulou *et al.* a PCR apresentou a melhor acurácia diagnóstica com AUC 0.93 (PCR >100 mg/dL), e a associação à leucocitose (WBC > 10.000 cels/mm³) levou ao aumento da AUC para 0.93. A BI (BI >1,5 mg/dL), mesmo associada à esses marcadores não acrescentou nenhum valor diagnóstico(66).

Da mesma maneira, Beltran *et al.* também encontrou melhor resultado utilizando o PCR para o diagnóstico da apendicite perfurada, com AUC 0.76. A BI apresentou desempenho regular, com AUC 0.63, sendo semelhante à leucocitose com AUC 0,62(61). Em avaliação isolada de PCR e leucocitose, Sarsu *et al.* encontrou AUC leucócitos 0.84 e AUC PCR 0.88 utilizando os respectivos pontos de corte 13.1 x 10³ cels/mm³ e 117 mg/dL na identificação da apendicite complicada(49).

Os dados até o momento permitem afirmar que o FB parece ser um instrumento útil e com boa acurácia para a determinação da apendicite complicada, assim como o PCR. Leucócitos forneceram moderado poder de predição da apendicite perfurada pela curva ROC e demais variáveis não trouxeram resultados satisfatórios. Os variados pontos de corte encontrados na revisão da literatura não permitem estabelecer limites com clareza. A presença de diferentes valores de referência laboratorial, assim como técnicas laboratoriais distintas dificultam a interpretação dos dados.

Outro fato observado foram as diferentes classificações adotadas pelos autores para os graus de apendicite. A utilização de termos como apendicite flegmonosa, gangrenosa ou perfurada vem sendo substituída por simples e

complicada, sendo sugerido um modelo baseado em evidência científica que facilitaria a comparação entre os trabalhos^(67, 68).

Casos complicados cursam com maior morbimortalidade pós-operatória, sendo seu reconhecimento determinante para a escolha da terapia antimicrobiana e tempo cirúrgico. Além disso, o manejo conservador da apendicite não complicada tem aumentado significativamente nos últimos anos, numa tentativa de diminuir custos e os riscos intrínsecos do procedimento cirúrgico^(69, 70).

Em relação às complicações pós-operatória observadas, os dados obtidos estão de acordo com a literatura. São relatadas cerca de 4-5% de infecções de ferida operatória e abscessos de parede abdominal nos pacientes com apendicite de uma maneira geral^(9, 41). Um estudo nacional realizado em 2 hospitais universitários descreve porcentagem maior (30%), sendo uma comparação mais próxima à realidade brasileira⁽⁷¹⁾.

Avaliando desfechos relacionados à idade, Lee *et al.* concluiu que existe uma correlação significativa entre a presença de apendicite perfurada nos pacientes que apresentaram complicações pós-operatórias. Mas, ao contrário de outros autores, sua análise evidencia que a idade isoladamente não está relacionada com a presença de complicações ou com o número de reinternações⁽⁷²⁾. Não foi possível realizar análises estatísticas relativas às idades das crianças deste estudo devido ao número limitado de casos em cada grupo.

O tempo de hospitalização também seguiu a gravidade do quadro clínico, sendo 3 vezes maior nas apendicites complicadas, conforme o esperado. Levantamentos norte-americanos mostram que, paralelamente às complicações e hospitalização prolongada, os custos financeiros podem ser de 1,6 a 2,3 vezes maior em pacientes com apendicite perfurada^(3, 73). Não houve falha diagnóstica dos pacientes avaliados nos 2 locais de pesquisa, o que pode ser explicado pelo tempo prolongado de observação dos pacientes sem diagnóstico inicial claro.

LIMITAÇÕES

Apesar de toda a equipe médica ter sido informada e apresentada ao questionário no início da pesquisa, o grande número de profissionais envolvidos e a elevado número de atendimentos realizados nos dois hospitais podem ter dificultado

a inclusão dos pacientes na pesquisa. A falta de compreensão sobre os critérios de inclusão também podem ter levado à perda de pacientes, observado através do pequeno número de casos no GDA.

Não foi possível também determinar o tempo em que as amostras de sangue foram coletadas desde o início dos sintomas. Em vista do caráter evolutivo da doença, o conhecimento dessa informação permitiria uma melhor interpretação dos resultados dos marcadores inflamatórios avaliados.

6. CONCLUSÃO

Apresentações clínicas atípicas foram observadas nos pacientes deste estudo, sendo a ausência da febre um dado relevante. As variáveis laboratoriais rotineiramente utilizadas como HMG e PCR apresentaram elevação como o esperado. Dentre os novos marcadores avaliados, foram verificado níveis séricos altos de FB, enquanto os valores de BI estiveram dentro da normalidade para os pacientes com apendicite aguda.

Na comparação entre os grupos foi verificada similaridade de idade, e apenas a presença de náusea ou vômitos foi associada ao GAC, assim como o tempo maior para diagnóstico. Na avaliação das variáveis laboratoriais, valores elevados de leucócitos, PCR e FB apresentaram associação com apendicite complicada. A análise univariada demonstrou que leucócitos (OR 1.150, $p=0.0380$), FB (OR 1.018, $p=0.0009$) e PCR (OR 1.020, $p=0.0008$) são fatores de risco isolados para apendicite complicada. A associação de FB e PCR aumentam a chance do paciente apresentar apendicite.

A avaliação da curva ROC para as variáveis laboratoriais evidencia acurácia elevada para FB (AUC 0.87) e PCR (AUC 0.85). A utilização de leucócitos apresentou moderado poder de identificação da apendicite complicada. Os pontos de corte encontrados para melhor sensibilidade e especificidade foram FB 457 mg/dL e PCR 83 mg/dL.

A apendicite segue como importante condição cirúrgica da infância, com apresentações pouco específicas e elevado número de complicações. É fundamental o reconhecimento de manifestações atípicas da doença na infância, e a realização de exame físico cuidadoso e anamnese detalhada. Apesar do FB apresentar bom resultado diagnóstico, foi evidenciado nesta pesquisa a importância de exames habituais como HMG e PCR. Mais pesquisas são necessárias para a validação de marcadores laboratoriais que auxiliem no diagnóstico da apendicite complicada na criança.

7. REFERENCIAS

1. Hamill JK, Liley A, Hill AG. Historical aspects of appendicitis in children. *ANZ J Surg.* 2014;84(5):307-10.
2. Young P. La apendicitis y su historia. *Revista médica de Chile.* 2014;142(5):667-72.
3. Guthery SL, Hutchings C, Dean JM, Hoff C. National estimates of hospital utilization by children with gastrointestinal disorders: analysis of the 1997 kids' inpatient database. *The Journal of pediatrics.* 2004;144(5):589-94.
4. Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, Tauxe RV. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *American journal of epidemiology.* 1990;132(5):910-25.
5. 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 journal of surgery.* 2012;36(12):2787-94.
6. Rentea RM, Peter SD, Snyder CL. Pediatric appendicitis: state of the art review. *Pediatric surgery international.* 2017;33(3):269-83.
7. Bhangu A, Soreide K, Saverio SD, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet.* 2015;386(10000):1278-87.
8. Almaramhy HH. Acute appendicitis in young children less than 5 years: review article. *Italian Journal of Pediatrics.* 2017;43:15.
9. Nelson DS, Bateman B, Bolte RG. Appendiceal perforation in children diagnosed in a pediatric emergency department. *Pediatric emergency care.* 2000;16(4):233-7.
10. Rothrock SG, Pagane J. Acute appendicitis in children: emergency department diagnosis and management. *Annals of emergency medicine.* 2000;36(1):39-51.
11. Chang YJ, Chao HC, Kong MS, Hsia SH, Yan DC. Misdiagnosed acute appendicitis in children in the emergency department. *Chang Gung medical journal.* 2010;33(5):551-7.

12. Choi JY, Ryoo E, Jo JH, Hann T, Kim SM. Risk factors of delayed diagnosis of acute appendicitis in children: for early detection of acute appendicitis. *Korean Journal of Pediatrics*. 2016;59(9):368-73.
13. Alloo J, Gerstle T, Shilyansky J, Ein SH. Appendicitis in children less than 3 years of age: a 28-year review. *Pediatric surgery international*. 2004;19(12):777-9.
14. Rothrock SG, Skeoch G, Rush JJ, Johnson NE. Clinical features of misdiagnosed appendicitis in children. *Annals of emergency medicine*. 1991;20(1):45-50.
15. Cappendijk V, Hazebroek F. The impact of diagnostic delay on the course of acute appendicitis. *Archives of Disease in Childhood*. 2000;83(1):64-6.
16. Kwan KY, Nager AL. Diagnosing pediatric appendicitis: usefulness of laboratory markers. *The American journal of emergency medicine*. 2010;28(9):1009-15.
17. Ulukaya Durakbasa C, Tasbasi I, Tosyali AN, Mutus M, Sehiralti V, Zemheri E. An evaluation of individual plain abdominal radiography findings in pediatric appendicitis: results from a series of 424 children. *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi = Turkish journal of trauma & emergency surgery : TJTES*. 2006;12(1):51-8.
18. Thorpe JA. The plain abdominal radiograph in acute appendicitis. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1979;61(1):45-7.
19. Lofvenberg F, Salö M. Ultrasound for Appendicitis: performance and integration with clinical parameters. *BioMed research international*. 2016:1-8.
20. Partrick DA, Janik JE, Janik JS, Bensard DD, Karrer FM. Increased CT scan utilization does not improve the diagnostic accuracy of appendicitis in children. *Journal of pediatric surgery*. 2003;38(5):659-62.
21. Kutanzi KR, Lumen A, Koturbash I, Miousse IR. Pediatric Exposures to Ionizing Radiation: Carcinogenic Considerations. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016;13(11):1057.
22. Rosendahl K, Aukland SM, Fosse K. Imaging strategies in children with suspected appendicitis. *European radiology*. 2004;14 Suppl 4:L138-45.
23. Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Annals of emergency medicine*. 1986;15(5):557-64.

24. Samuel M. Pediatric appendicitis score. *Journal of pediatric surgery*. 2002;37(6):877-81.
25. Kulik DM, Uleryk EM, Maguire JL. Does this child have appendicitis? A systematic review of clinical prediction rules for children with acute abdominal pain. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(1):95-104.
26. Boettcher M, Gunther P, Breil T. The Heidelberg Appendicitis Score Predicts Perforated Appendicitis in Children. *Clinical pediatrics*. 2017;56(12):1115-9.
27. Macco S, Vrouenraets BC, de Castro SM. Evaluation of scoring systems in predicting acute appendicitis in children. *Surgery*. 2016;160(6):1599-604.
28. Kafetzis DA, Velissariou IM, Nikolaidis P, Sklavos M, Maktabi M, Spyridis G, et al. Procalcitonin as a predictor of severe appendicitis in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(7):484-7.
29. Chandel V, Batt SH, Bhat MY, Kawoosa NU, Yousuf A, Zargar BR. Procalcitonin as the biomarker of inflammation in diagnosis of appendicitis in pediatric patients and prevention of unnecessary appendectomies. *The Indian journal of surgery*. 2011;73(2):136-41.
30. Allister L, Bachur R, Glickman J, Horwitz B. Serum Markers in Acute Appendicitis. *Journal of Surgical Research*. 168(1):70-5.
31. Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin Immunopathol*. 2012;34(1):43-62.
32. Menten O, Eryilmaz M, Harlak A, Ozturk E, Tufan T. The value of serum fibrinogen level in the diagnosis of acute appendicitis. *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi = Turkish journal of trauma & emergency surgery : TJTES*. 2012;18(5):384-8.
33. Emmanuel A, Murchan P, Wilson I, Balfe P. The value of hyperbilirubinaemia in the diagnosis of acute appendicitis. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2011;93(3):213-7.
34. Eren T, Tombalak E, Ozemir IA, Leblebici M, Ziyade S, Ekinci O, et al. Hyperbilirubinemia as a predictive factor in acute appendicitis. *European journal of trauma and emergency surgery : official publication of the European Trauma Society*. 2016;42(4):471-6.
35. D'Souza N, Karim D, Sunthareswaran R. Bilirubin; a diagnostic marker for appendicitis. *International journal of surgery (London, England)*. 2013;11(10):1114-7.

36. Bundy DG, Byerley JS, Liles EA, Perrin EM, Katznelson J, Rice HE. Does this child have appendicitis? *Jama*. 2007;298(4):438-51.
37. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2013;4(2):627-35.
38. Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 3: Receiver operating characteristic curves. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2007;96(5):644-7.
39. Marrero RR, Jr., Barnwell S, Hoover EL. Appendicitis in children: a continuing clinical challenge. *Journal of the National Medical Association*. 1992;84(10):850-2.
40. Becker T, Kharbanda A, Bachur R. Atypical clinical features of pediatric appendicitis. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2007;14(2):124-9.
41. Naiditch JA, Lautz TB, Daley S, Pierce MC, Reynolds M. The implications of missed opportunities to diagnose appendicitis in children. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2013;20(6):592-6.
42. Mallick MS. Appendicitis in pre-school children: a continuing clinical challenge. A retrospective study. *International journal of surgery (London, England)*. 2008;6(5):371-3.
43. Horwitz JR, Gursoy M, Jaksic T, KP L. Importance of diarrhea as a presenting symptom of appendicitis in very young children. *Am J Surg*. 1997;173(2):80-2.
44. Newman K, Ponsky T, Kittle K, Dyk L, Throop C, Giesecker K, et al. Appendicitis 2000: variability in practice, outcomes, and resource utilization at thirty pediatric hospitals. *Journal of pediatric surgery*. 2003;38(3):372-9.
45. Papandria D, Goldstein SD, Rhee D, Salazar JH, Arlikar J, Gorgy A, et al. Risk of perforation increases with delay in recognition and surgery for acute appendicitis. *The Journal of surgical research*. 2013;184(2):723-9.
46. Doria AS, Moineddin R, Kellenberger CJ, Epelman M, Beyene J, Schuh S, et al. US or CT for Diagnosis of Appendicitis in Children and Adults? A Meta-Analysis. *Radiology*. 2006;241(1):83-94.
47. Brenner D, Elliston C, Hall E, Berdon W. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR American journal of roentgenology*. 2001;176(2):289-96.

48. Stefanutti G, Ghirardo V, Gamba P. Inflammatory markers for acute appendicitis in children: are they helpful? *Journal of pediatric surgery*. 2007;42(5):773-6.
49. Buyukbese Sarsu S, Sarac F. Diagnostic Value of White Blood Cell and C-Reactive Protein in Pediatric Appendicitis. *BioMed research international*. 2016;2016:6508619.
50. Zani A, Teague WJ, Clarke SA, Haddad MJ, Khurana S, Tsang T, et al. Can common serum biomarkers predict complicated appendicitis in children? *Pediatric surgery international*. 2017;33(7):799-805.
51. 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: A Systematic Review and Meta-analysis. *Academic Emergency Medicine*. 2017;24(5):523-51.
52. Lolekha PH, Chittamma A, Roberts WL, Sritara P, Cheepudomwit S, Suriyawongpaisal P. Comparative study of two automated high-sensitivity C-reactive protein methods in a large population. *Clinical biochemistry*. 2005;38(1):31-5.
53. Correia LCL, Lima JC, Gerstenblith G, Magalhães LP, Moreira A, Barbosa Júnior O, et al. Correlação entre medidas de proteína C-reativa pelos métodos de nefelometria e turbidimetria em pacientes com angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2003;81(2):129-32.
54. Jennewein C, Tran N, Paulus P, Ellinghaus P, Eble JA, Zacharowski K. Novel aspects of fibrin(ogen) fragments during inflammation. *Molecular medicine (Cambridge, Mass)*. 2011;17(5-6):568-73.
55. Zhao L, Feng S, Huang S, Tong Y, Chen Z, P W. Diagnostic value of hyperfibrinogenemia as a predictive factor for appendiceal perforation in acute appendicitis. *ANZ J Surg*. 2015;3(1):23-6.
56. Feng S, Wu P, Chen X. Hyperfibrinogenemia in appendicitis: a new predictor of perforation in children. *Pediatric surgery international*. 2014;30(11):1143-7.
57. Muller S, Falch C, Axt S, Wilhelm P, Hein D, Konigsrainer A, et al. Diagnostic accuracy of hyperbilirubinaemia in anticipating appendicitis and its severity. *Emergency medicine journal : EMJ*. 2015;32(9):698-702.

58. Atahan K, Ureyen O, Aslan E, Deniz M, Cokmez A, Gur S, et al. Preoperative diagnostic role of hyperbilirubinaemia as a marker of appendix perforation. *The Journal of international medical research*. 2011;39(2):609-18.
59. Chaudhary P, Kumar A, Saxena N, Biswal UC. Hyperbilirubinemia as a predictor of gangrenous/perforated appendicitis: a prospective study. *Annals of Gastroenterology : Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2013;26(4):325-31.
60. Chambers AC, Bismohun SL, Davies H, White P, Patil AV. Predictive value of abnormally raised serum bilirubin in acute appendicitis: A cohort study. *International Journal of Surgery*. 2015;13:207-10.
61. Beltran MA, Mendez PE, Barrera RE, Contreras MA, Wilson CS, Cortes VJ, et al. Is hyperbilirubinaemia in appendicitis a better predictor of perforation than C-reactive protein? - a prospective study. *The Indian journal of surgery*. 2009;71(5):265-72.
62. Silva FR, da Rosa MI, Silva BR, Simon C, Alexandre MC, Medeiros LR, et al. Hyperbilirubinaemia alone cannot distinguish a perforation in acute appendicitis. *ANZ J Surg*. 2016;86(4):255-9.
63. Noh H, Chang S-J, Han A. The diagnostic values of preoperative laboratory markers in children with complicated appendicitis. *Journal of the Korean Surgical Society*. 2012;83(4):237-41.
64. Bonadio W, Bruno S, Attaway D, Dharmar L, Tam D, Homel P. Lack of utility of measuring serum bilirubin concentration in distinguishing perforation status of pediatric appendicitis. *The American journal of emergency medicine*. 2017;35(6):885-8.
65. Alvarez-Alvarez FA, Maciel-Gutierrez VM, Rocha-Munoz AD, Lujan JH, Ploneda-Valencia CF. Diagnostic value of serum fibrinogen as a predictive factor for complicated appendicitis (perforated). A cross-sectional study. *International journal of surgery (London, England)*. 2016;25:109-13.
66. Panagiotopoulou IG, Parashar D, Lin R, Antonowicz S, Wells AD, Bajwa FM, et al. The diagnostic value of white cell count, C-reactive protein and bilirubin in acute appendicitis and its complications. *Ann R Coll Surg Engl*. 2013;95(3):215-21.
67. Rogers AP, Zens TJ, Leys CM, Nichol PF, Ostlie DJ. A call for a standardized definition of perforated appendicitis. *Journal of pediatric surgery*. 2017;52(1):89-92.

68. Peter SDS, Sharp SW, Holcomb GW, Ostlie DJ. An evidence-based definition for perforated appendicitis derived from a prospective randomized trial. *Journal of pediatric surgery*. 2008;43(12):2242-5.
69. Bachur RG, Lipsett SC, Monuteaux MC. Outcomes of Nonoperative Management of Uncomplicated Appendicitis. *Pediatrics*. 2017.
70. 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).
71. Vital Jr PF, Martins JL. Estado atual do diagnóstico e tratamento da apendicite aguda na criança: avaliação de 300 casos. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2005;32(6):310-5.
72. Lee SL, Stark R, Yaghoubian A, Shekherdimian S, Kaji A. Does age affect the outcomes and management of pediatric appendicitis? *Journal of pediatric surgery*. 2011;46(12):2342-5.
73. Aarabi S, Sidhwa F, Riehle KJ, Chen Q, Mooney DP. Pediatric appendicitis in New England: epidemiology and outcomes. *Journal of pediatric surgery*. 2011;46(6):1106-14.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“Apendicite aguda em pediatria: estudo clínico-epidemiológico e avaliação de marcadores laboratoriais de risco para gravidade”

Responsável: *Dra Naomi Andreia Takesaki*

Orientador: *Prof. Dr Ricardo Mendes Pereira,*

Número do CAAE: 43677915.4.0000.5404

Seu filho está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

Justificativa e objetivos: O objetivo da pesquisa é determinar exames laboratoriais que possam auxiliar no diagnóstico da apendicite aguda na criança, evitando atrasos e erros diagnósticos.

Procedimentos: A colaboração do paciente será feita por meio da coleta de exames específicos de sangue (fibrinogênio e bilirrubina total) pela equipe de enfermagem da unidade de emergência pediátrica. A coleta se dará apenas uma vez, durante a avaliação inicial na Unidade de Emergência, com volume total estimado menor que 1% da volemia do paciente. Posteriormente, será feita análise do prontuário pelo pesquisador principal.

Desconfortos e riscos: As dosagens de fibrinogênio e bilirrubina total serão acrescidas à coleta dos exames habituais na avaliação de suspeita de apendicite aguda, não havendo riscos ou intervenções desnecessárias ao paciente. A não participação no estudo não trará mudanças na condução do caso pela equipe médica.

Benefícios: A participação no estudo poderá trazer benefícios futuros às crianças atendidas com suspeita de apendicite, através de diagnóstico precoce e mais preciso.

Acompanhamento e assistência: A participação do paciente no projeto se dará apenas pela coleta de exames laboratoriais na unidade de emergência e análise do prontuário médico. O acompanhamento clínico e/ou cirúrgico posterior será realizado pela equipe médica do HC-UNICAMP, sem participação dos pesquisadores.

Sigilo e privacidade: Sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado e os resultados obtidos não farão parte do prontuário médico do paciente.

Ressarcimento: A participação se dará de maneira livre, sem receber qualquer incentivo financeiro ou ter qualquer ônus.

Contato: Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com a pesquisadora Dra. Naomi Andreia Takesaki, naomitakesaki@gmail.com, (19)99778-8666.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:30hs às 13:30hs e das 13:00hs as 17:00hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936; fax (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do(a) participante: _____

Nome do responsável legal: _____

Assinatura do responsável legal: _____ Data: ____ / ____ / ____

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

_____ Data: ____ / ____ / ____
(Assinatura do pesquisador)

APÊNDICE 2

FICHA CLÍNICA DO PACIENTE

Nome (iniciais): _____

Pré-matrícula: _____ HC:: _____

Data de Nascimento: ___/___/___ Sexo: Masculino ___ Feminino ___

Endereço: _____

Cidade: _____ Telefone: _____

Acompanhante: _____ Parentesco: _____

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Dor abdominal: Inespecífico _____

Localizada _____ local _____

Dor migratória _____ local _____

Não _____

Temperatura >37,8° : Sim Não

Inapetência: Sim Não

Náusea/Vômito Sim Não

Diarréia: Sim Não

Constipação: Sim Não

Disúria: Sim Não

Quadro respiratório Sim Não

Outros (especificar): _____

Tempo do início dos sintomas até procura médica: _____

Tempo para diagnóstico: _____

EXAME FÍSICO

Dor à palpação de FID: Sim Não

Descompressão Brusca (FID): Sim Não

Irritação peritoneal: Sim Não

EXAMES LABORATORIAIS

HMG: Resultado _____

PCR: Resultado _____

BI: Resultado _____

Fibrinogênio: Resultado _____

EXAMES DE IMAGEM

Rx Abdome: Sim Não

Normal Sim

Nível líquido Sim Não

Escoliose Sim Não

Apagamento do Psoas Sim Não

Fecalito Sim Não

Outros (especificar): _____

US Abdome: Sim Não

Resultado _____

CT Abdome: Sim Não

Resultado _____

RM Abdome Sim Não

Resultado: _____

ABORDAGEM CIRURGICA

Sim Não

Observações relevantes: _____

EXAME ANATOMOPATOLOGICO

Apendicite: Sim Não

Descrição: _____

HOSPITALIZAÇÃO

Tempo de internação hospitalar: _____ dias

Complicações: Sim Não

Descrever: _____

ACOMPANHAMENTO APÓS A ALTA HOSPITALAR

Complicações: Sim Não

Descrever: _____

Diagnóstico de apendicite foi realizado em outro serviço médico após alta hospitalar
(avaliação inicial) no Hospital em estudo? Sim Não

ANEXO

ANEXO 1 – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Apendicite aguda em pediatria: estudo clínico-epidemiológico e avaliação de marcadores laboratoriais de risco para gravidade.

Pesquisador: Naomi Andréa Takesaki

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 43677915.4.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.084.709

Data da Relatoria: 11/05/2015

Apresentação do Projeto:

avaliação prospectiva observacional de pacientes atendidos na Unidade de Emergência Referenciada do Hospital das Clínicas da Unicamp e Hospital Estadual de Sumaré entre março de 2015 e setembro de 2016. Serão incluídos todos os casos menores de 14 anos atendidos com suspeita clínica de apendicite aguda. Serão excluídos do estudo pacientes portadores de doenças crônicas cardíacas ou pulmonares, hepatopatas, renais crônicos, portadores de imunodeficiências ou síndromes genéticas, pacientes com distúrbios onco-hematológicos, pacientes submetidos a abordagem cirúrgica abdominal prévia e grávidas. Serão analisados dados clínicos e laboratoriais, exames de imagem, avaliações com cirurgião e resultado histopatológico. Os pacientes serão atendidos inicialmente pela equipe de pediatria, sendo o diagnóstico suspeito de apendicite aguda estabelecida pelo médico emergencista, com base na história e achados clínicos. Esses pacientes serão então incluídos no estudo após solicitar consentimento informado aos pais ou responsáveis, prosseguindo com a avaliação complementar. Os exames laboratoriais (hemograma, proteína C reativa, bilirrubina total, fibrinogênio e urina), assim como o raio X de rotina de abdome agudo serão solicitados pelo médico emergencista. A ultrassonografia abdominal e/ou tomografia computadorizada de abdome serão solicitadas apenas com a indicação do cirurgião pediátrico. Neste momento serão estabelecidos 2 grupos: Grupo Indicação de cirurgia (GC) e grupodescartado

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@com.unicamp.br

**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS**



Continuação do Parecer: 1.084.709

apendicite (GDA) Num segundo momento os pacientes submetidos a cirurgia serão divididos em dois grupos: Grupo apendicite não complicada (Grau I e II) e grupo apendicite complicada (Grau III e IV) de acordo com a avaliação Intraoperatória e histopatológica. Serão analisados dados clínicos (idade, gênero, sinais e sintomas, tempo para diagnóstico), além de dados laboratoriais e de imagem para os grupos GC e GDA e também para os grupos apendicite não complicada e apendicite complicada.

Os valores laboratoriais serão comparados entre os grupos. Será calculada uma relação entre o valor do caso e o valor de referência para a proteína C reativa, fibrinogênio e bilirrubina total. Os pacientes serão acompanhados até um mês após a alta hospitalar para avaliar possíveis complicações pós-operatórias. Pacientes dispensados da Unidade de Emergência depois de descartado hipótese de apendicite também serão acompanhados através de contato telefônico 1 semana após a alta hospitalar. Dessa maneira será possível avaliar possíveis falhas diagnósticas no primeiro atendimento se for diagnosticado apendicite aguda em outro serviço médico no mesmo período.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o comportamento clínico, epidemiológico e laboratorial da apendicite aguda em crianças.

Objetivo Secundário:

1. Avaliar o uso do leucograma, proteína C reativa, bilirrubina total e fibrinogênio como marcadores laboratoriais pré-operatórios no diagnóstico de apendicite aguda em crianças (menores de 14 anos).
2. Avaliar a correlação desses marcadores laboratoriais com a gravidade da apendicite.
3. Determinar valores de corte que possibilitem prever a diferenciação do grau de apendicite pré-cirurgia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não haverá riscos aos pacientes atendidos. Todos os pacientes com suspeita clínica de apendicite serão atendidos sem distinção pela equipe de pediatras emergencistas independentemente de serem ou não incluídos no projeto de pesquisa. Todos os pacientes que necessitarem de investigação complementar serão submetidos à coleta de leucograma e proteína C-reativa, e nos pacientes incluídos na pesquisa será adicionado o pedido de fibrinogênio e bilirrubina total (sendo o volume total de sangue obtido menor que 1% da volemia total do paciente). Dessa maneira, a coleta desses exames não acarretará em danos ou intervenções desnecessárias visto que todos serão submetidos à coleta de sangue. Os exames de imagem (radiografias, ultrassom, tomografia

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-5035

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.054.709

computadorizada ou ressonância magnética) serão solicitados apenas conforme a necessidade de investigação complementar, sem exposição desnecessária à radiação.

Benefícios:

A avaliação de crianças com suspeita de apendicite aguda através de história clínica e exame físico, associado a exames laboratoriais podem minimizar a utilização de tomografias e exposição desnecessária à radiação. Além disso, a validação de marcadores séricos que auxiliem no diagnóstico da apendicite aguda, assim como na avaliação de gravidade pode auxiliar no melhor planejamento terapêutico precoce. O diagnóstico correto e rápido, principalmente em lactentes e pré-escolares que trazem sinais e sintomas inespecíficos pode evitar falhas diagnósticas e a presença de apendicite complicada no momento da exploração cirúrgica, com redução da morbimortalidade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trabalho prospectivo com o objetivo de avaliar a clínica e exames dos pacientes com apendicite aguda que chegam no HC e Hospital de Sumaré.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Projeto plataforma-OK

Folha de rosto assinada pelo superintendente-OK

TCLE- ajustar que "seu filho está sendo convidado...."e não você

Cronograma- OK

Aprovação do diretor do Hospital de Sumaré-OK

Recomendações:

Mudar o convite no TCLE conforme orientação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

atendidas

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8038

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@com.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.084.709

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delimitada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, Item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-6000

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.084.709

CAMPINAS, 28 de Maio de 2015

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-5035 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@cm.unicamp.br

ANEXO 2 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do HES**DECLARAÇÃO**

Pelo presente declaramos que foi aprovada pela Comissão de Ensino e Pesquisa do Hospital Estadual Sumaré o desenvolvimento do projeto de pesquisa intitulado "APENDICITE AGUDA EM PEDIATRIA: ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E AVALIAÇÃO DE MARCADORES LABORATORIAIS DE RISCO PARA GRAVIDADE." de NAOMI ANDRÉIA TAKESAKI.

Sumaré, 30 de março de 2015.

Sem mais,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Dulce', is written over a faint circular stamp.

Dra. Dulce Maria Toledo Zanardi.
Centro de Ensino e Pesquisa
Hospital Estadual Sumaré.