



Universidade Federal de Sergipe
Campus Universitário Prof. Antônio Garcia Filho
Departamento de Medicina de Lagarto

BRUNO FERREIRA AMORIM

**EFETIVIDADE DO MANEJO CONSERVADOR DA APENDICITE
AGUDA NÃO COMPLICADA EM COMPARAÇÃO A
APENDICECTOMIA DE URGÊNCIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
RÁPIDA**

ORIENTADOR: Prof. Dr. Daniel Vieira de Oliveira

Trabalho de Conclusão de Curso

Lagarto/SE

2023



Universidade Federal de Sergipe
Campus Universitário Prof. Antônio Garcia Filho
Departamento de Medicina de Lagarto

BRUNO FERREIRA AMORIM

**EFETIVIDADE DO MANEJO CONSERVADOR DA APENDICITE
AGUDA NÃO COMPLICADA EM COMPARAÇÃO A
APENDICECTOMIA DE URGÊNCIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
RÁPIDA**

Projeto de Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Medicina do campus Antônio Garcia Filho da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial para obtenção do título de médico.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Vieira de Oliveira

Trabalho de Conclusão de Curso

Lagarto/SE

2023

RESUMO

Introdução: Atualmente, uma quantidade crescente de evidências científicas tem mostrado que a perfuração não é uma evolução inevitável da obstrução do apêndice. Desse modo, nos últimos 20 anos, verifica-se um aumento na produção científica de estudos demonstrando a segurança do tratamento não operatório da Apendicite Aguda (AA) com o uso de antibióticos. **Método:** Trata-se de uma revisão da literatura sistemática rápida, os estudos foram extraídos das bases de dados PubMed da *National Library of Medicine*, EMBASE, SCIELO e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados controlado que compararam o tratamento conservador com antibióticos para o tratamento cirúrgico de urgência em adultos maiores de 18 anos com apendicite aguda não complicada. **Resultado:** Nesta metanálise foi encontrado uma efetividade de 83,8% (IC95%: 87,99% - 78,17%) para o tratamento cirúrgico e para o manejo conservador da AA não complicada uma taxa efetiva global neste estudo de 68,77% (IC95%: 65,20% - 72,53%) e 75,20% (IC95%: 71,50% - 79,09%) após análise de sensibilidade com exclusão de artigos com alto risco de viés. **Conclusão:** O tratamento conservador com antibióticos é seguro e está associado a menores riscos de complicações, porém é significativamente menos efetivo do que o tratamento com apendicectomia em adultos com AA não complicada e sem apendicolito.

Palavras-chave: Tratamento Conservador, Apendicite Aguda, Antibiótico, Metanálise

ABSTRACT

Introduction: Currently, an increasing amount of scientific evidence has shown that perforation is not an inevitable evolution of appendiceal obstruction. Thus, in the last 20 years, there has been an increase in the scientific production of studies demonstrating the safety of the non-operative treatment of Acute Appendicitis (AA) with the use of antibiotics. **Method:** This is a rapid systematic literature review, the studies were extracted from the PubMed databases of the National Library of Medicine, EMBASE, SCIELO and the Virtual Health Library (BVS). Only randomized clinical trials that compared conservative treatment with antibiotics with urgent surgical treatment in adults aged 18 years and older with uncomplicated acute appendicitis were included. **Result:** In this meta-analysis, an effectiveness of 83.8% (95% CI: 87.99% - 78.17%) was found for surgical treatment and for the conservative management of uncomplicated AA, an overall effective rate of 68.77% in this study. (95% CI: 65.20% - 72.53%) and 75.20% (95% CI: 71.50% - 79.09%) after sensitivity analysis with exclusion of articles with high risk of bias. **Conclusion:** Conservative treatment with antibiotics is safe and associated with lower risks of complications, but it is significantly less effective than treatment with appendectomy in adults with uncomplicated AA and without appendicitis.

Keywords: Conservative Treatment, Acute Appendicitis, Antibiotic, Meta-Analysis

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Fluxograma para novas revisões sistemáticas que incluam buscas em bases de dados, protocolos e outras fontes-----	16
Figura 2. Risco de viés ponderado de acordo com o peso dos estudos na metanálise de efetividade do tratamento-----	23
Figura 3. <i>Forest plot</i> mostrando a taxa efetiva de tratamentos conservadores e de apendicectomia em um ano de acompanhamento nos 6 estudos incluídos-----	24
Figura 4. <i>Forest plot</i> mostrando análise de sensibilidade da taxa efetiva de tratamentos conservadores e de apendicectomia em um ano de acompanhamento com estudos de baixo viés-----	25
Figura 5. <i>Forest plot</i> mostrando o risco de falha no tratamento nos grupos conservadores e de apendicectomia em um ano de acompanhamento-----	25
Figura 6. <i>Forest plot</i> mostrando o risco de complicações nos grupos conservadores e de apendicectomia em um ano de acompanhamento-----	26
Figura 7. <i>Forest plot</i> mostrando a diferença média ponderada do tempo de permanência hospitalar na primeira internação nos grupos conservadores e de apendicectomia em um ano de acompanhamento-----	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Escore de Alvarado-----	12
Tabela 2. Informações sobre dados dos estudos incluídos-----	20
Tabela 3. Resultado da avaliação de risco de viés de ensaios clínicos randomizados por meio da Ferramenta ROB 2.0 e peso de cada estudo na metanálise de efetividade do tratamento---	22
Tabela 4. Aplicação da escala GRADE para avaliação do nível de certeza da evidência para o desfecho de efetividade do tratamento em 1 ano-----	23
Tabela 5. Custo-efetividade por gasto por dia de internamento na primeira internação-----	27

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA - Apendicite Aguda

APPAC - *Antibiotics versus placebo in adults with CT-confirmed uncomplicated acute appendicitis* (Antibióticos versus placebo em adultos com apendicite aguda não complicada confirmada por Tomografia Computadorizada)

DMP - Diferenças Médias Ponderadas

DP - Desvio Padrão

ECR's - Ensaio Clínicos Randomizados

EUA - Estados Unidos

EUR - Euros

GRADE - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Classificação de Recomendações Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação)

IC - Intervalo de confiança

MeSH - *Medical Subject Headings* (Títulos de Assuntos Médicos)

ORs - Razões de chances

PICO - População, Intervenção, Comparação, *Outcome* (Desfechos)

RR - Razão de Riscos

RRR - Redução de Risco Relativo

SEK - Coroas Suecas

SUS - Sistema Único de Saúde

TCC - Trabalho de Conclusão de Curso

WSES - *World Society of Emergency Surgery* (Sociedade Mundial de Cirurgia de Emergência)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	8
2	OBJETIVO GERAL.....	11
2.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
2.2	OBJETIVO ACADÊMICO	11
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	12
3.1	APENDICITE AGUDA.....	12
3.2	DIAGNÓSTICO E APRESENTAÇÃO CLÍNICA	12
3.3	PATOGENIA E CLASSIFICAÇÃO	13
3.4	TRATAMENTO	14
4	METODOLOGIA.....	15
4.1	TIPO DE ESTUDO.....	15
4.2	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	15
4.4	BUSCA.....	16
4.5	SELEÇÃO DOS ESTUDOS, EXTRAÇÃO E SUMARIZAÇÃO DOS DADOS..	16
4.6	RISCO DE VIÉS EM CADA ESTUDO E AVALIAÇÃO DO GRAU DE RECOMENDAÇÃO.....	17
4.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	18
4.8	MEDIDA DE RESULTADO	18
5	RESULTADOS	20
6	DISCUSSÃO.....	29
7	CONCLUSÕES.....	32
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33

1 INTRODUÇÃO

Entende-se por apendicectomia a intervenção cirúrgica realizada com fins de remoção do apêndice cecal, em geral associada a quadros de apendicite. Sabe-se que cerca de 8% da população irá desenvolver ao longo da vida o quadro de Apendicite Aguda (AA) (PETROIANU, 2013), tendo incidência de 5,7-50/100.000 habitantes por ano. AA acomete preponderantemente entre 10 e 30 anos de idade (DI SAVERIO et al., 2020), acometendo mais homens que mulheres, embora a literatura vigente cite que, em muitos dos casos nas mulheres, ocorram erros diagnósticos (PETROIANU, 2013).

Trata-se de uma das mais antigas intervenções cirúrgicas já realizadas. A história traz a informação que por volta de 1490, Leonardo Da Vinci teria feito a primeira gravura do apêndice cecal. Até o século XIX a maior parte das apendicectomias realizadas foram em autopsias e, em geral, para fins de estudo anatômicos. Entretanto, foi apenas no século XIX que as primeiras apendicectomias foram realizadas para fins de tratamento. Em 1889, Charles McBurney, em publicação clássica, descreveu a dor e o quadro clássico da apendicite, e a abordagem cuja incisão leva seu nome. Suas informações são utilizadas e validadas até os dias atuais (MCBURNEY C., 1895).

Entre os períodos de 2008 e 2014 foram realizadas cerca de 684.278 apendicectomias no Brasil, com uma média anual de mais de 97.000 (SANTOS; CAVASANA; CAMPOS, 2017). Nos Estados Unidos da América (EUA) são realizadas anualmente 300.000 apendicectomias, com a modalidade laparoscópica sendo a mais utilizada. São relatadas também diferenças entre o risco de desenvolver AA ao longo da vida entre os diferentes continentes e países, com os Estados Unidos (EUA) apresentando risco de 9%, Europa 8% e África 2% (DI SAVERIO et al., 2020). No Brasil a região sudeste apresentou em 2019 48.803 internações por AA seguido pelo Nordeste com 29.178, região Sul com 26.040, região Norte com 13.418 e, por fim, região Centro-Oeste com 12.044, total de 129.483 em todo o Brasil no período (GONÇALVES et al., 2021).

A AA representa cerca de 88% dos casos de admissões cirúrgicas de urgência (FRANCHI; AMARAL DO CARMO, 2021). No Brasil de 2008 a 2014 o manejo desta patologia gerou um custo total de R\$.318.207.595,08, nesse período a modalidade laparoscópica, ainda incipiente no Brasil no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), foi responsável por 2,6% dos procedimentos, representando um gasto total de R\$.8.137.417,59 cerca de R\$.500,06 por cirurgia. Já os procedimentos por via laparotômica custou um total de R\$.310.070.177,49, R\$.537,88 por procedimento, 7,6% a mais que a via laparoscópica. O

tempo de internação das apendicectomias laparoscópicas e laparotômicas, nesse período, foi de 3,6 dias se 3,8 dias, respectivamente, com a taxa de mortalidade sendo 57,1% menor na via laparoscópica quando comparada à via laparotômica neste mesmo período (0,12% x 0,28%) (SANTOS; CAVASANA; CAMPOS, 2017).

É possível afirmar que a cirurgia mais comum no Sistema Único de Saúde é a apendicectomia. Dois pontos são importantes e devem ser ressaltados: há atualmente diferentes técnicas cirúrgicas para o tratamento cirúrgico da AA, nos últimos anos houve um crescimento apendicectomias por acesso videolaparoscópico por maior disponibilidade da tecnologia, 279,7% no período de 2008 a 2014. Há evidências científicas indicando menor taxa de complicações como infecção da ferida, além de menor morbidade pós-intervenção, menor tempo de internação e melhores escores de qualidade de vida pós procedimento em comparação à intervenção aberta (DI SAVERIO et al., 2020). No Brasil as regiões Sul e Sudeste ainda concentram a maior parte dos procedimentos por via laparoscópica (SANTOS; CAVASANA; CAMPOS, 2017).

Com relação a sua apresentação a AA é classificada como fase I quando há apenas obstrução do seu lúmen e a constante produção de muco pela mucosa apendicular causa aumento da pressão intraluminal ocasionado edema por obstrução linfática e venosas e ulceração apenas da camada mucosa, esta fase é chamada também de catarral. A fase II, fase fibrinopurulenta, ocorre quando a proliferação da flora bacteriana neste meio estagnado e a inflamação atingem a serosa, quando é possível identificar um claro sofrimento do apêndice cecal. A Fase III, conhecida como fase gangrenosa, ocorre quando a pressão intraluminal é suficiente para causar trombose da venosa e ultrapassar a pressão arterial cursando com isquemia e gangrena do apêndice cecal. Por fim, a fase IV se instala quando há perfuração do apêndice com extravasamento do seu conteúdo intraluminal infectado para a cavidade peritoneal (IAMARINO et al., 2017).

Há também a classificação laparoscópica da AA que se baseia na identificação visual de características inflamatórias que surgem com a doença com o apêndice normal sendo classificado como grau 0, se presente apenas hiperemia e edema como grau 1, com exsudato fibrinoso como grau 2, se necrose segmentar como grau 3. No grau 4 existem três subdivisões, grau 4a na presença de abscesso, grau 4b se peritonite regional, grau 4c na presença de necrose na base do apêndice e, por fim, será classificado como grau 5 na presença de peritonite difusa (GOMES; NUNES, 2006).

Atualmente, uma quantidade crescente de evidências científicas tem mostrado que a perfuração não é uma evolução inevitável da obstrução do apêndice. A taxa de perfuração da

AA gira em torno de 16% a 40% ocorrendo geralmente nos extremos de idade 40-57% para os mais jovens e 55-70% para os acima de 50 anos. A mortalidade é inferior a 0,1% nas AA não gangrenosas e de 0,6% nas gangrenosas, mas sobe para 5% naquelas em que ocorreu perfuração (DI SAVERIO et al., 2020).

Nos últimos 20 anos, verifica-se um aumento na produção científica de estudos demonstrando a segurança do tratamento não operatório da AA com o uso de antibióticos. Meta-análises recentes relataram uma taxa de sucesso sem complicações de cerca de 68,4% do tratamento conservador, com uma taxa de recorrência dos sintomas dentro de um ano de 27,4% após manejo conservador. Na hospitalização primária houve uma taxa de falha de 8%. Dessa forma o consenso de Jerusalém de 2020 da *World Society of Emergency Surgery* (WSES) concluiu em suas recomendações que o tratamento conservador é seguro em pacientes com AA não complicada (DI SAVERIO et al., 2020).

2 OBJETIVO GERAL

Comparar o manejo clínico da Apendicite Aguda não complicada com antibioticoterapia (manejo não operatório) versus apendicectomia de urgência. (manejo operatório)

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar a efetividade do manejo com antibioticoterapia e cirúrgico na AA não complicada em um ano de acompanhamento;
- Comparar a taxa de complicações entre o manejo com antibioticoterapia e a apendicectomia de urgência em um ano de acompanhamento;
- Comparar o tempo médio de internação entre o manejo com antibioticoterapia e a apendicectomia de urgência;
- Verificar o custo-efetividade do tratamento com antibioticoterapia em comparação com a apendicectomia de urgência em um ano de acompanhamento.

2.2 OBJETIVO ACADÊMICO

Elaborar Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) como requisito parcial para obtenção do título de médico.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 APENDICITE AGUDA

A apendicite aguda é a causa mais comum de dor abdominal aguda e abdome agudo, principalmente no adulto jovem, com pico entre a segunda e terceira década de vida e leve predominância no sexo masculino (COELHO et al., 2010; FRANZON et al., 2009; SANTOS; CAVASANA; CAMPOS, 2017). O risco de um indivíduo adquirir a doença em toda a sua vida é de cerca de 7% e, apesar de cursar com baixa mortalidade, o índice de morbidade continua elevado (COELHO et al., 2010).

O quadro clássico é referido como dor vagamente localizada em região periumbilical ou epigástrico, com migração para o quadrante inferior direito à medida que o processo inflamatório evolui. O local específico do quadrante cuja dor final geralmente se localiza é chamado de ponto de McBurney, região mais comum de abordagem cirúrgica (FRANZON et al., 2009).

Tratando-se de apendicite aguda, a rapidez diagnóstica é um ponto importante, já que o quadro pode evoluir para complicações graves, como a apendicite perfurada. Logo, um alto grau de suspeição é necessário a fim de evitar essas e outras complicações para o doente. Além disso, apesar de exames complementares como a ultrassonografia estarem disponíveis, estes não devem se sobrepor ao exame clínico, que é suficiente para o diagnóstico (TOWSEND JUNIOR et al., 2015).

3.2 DIAGNÓSTICO E APRESENTAÇÃO CLÍNICA

O quadro clínico clássico da AA inicia-se com uma dor inespecífica em região epigástrica que migra em direção à fossa ilíaca direita, quando sobrevém os sinais de peritonite como dor à descompressão brusca no ponto de MecBurney, o sinal de Blumberg. Esse quadro clínico pode estar associado a anorexia, febre, parada da eliminação de fezes, náuseas e vômitos. A associação desse quadro clínico com exames laboratoriais demonstrando leucocitose e desvio à esquerda é bastante sugestivo de um quadro de apendicite aguda, principalmente em pacientes do sexo feminino (FRANZON et al., 2009; TOWSEND JUNIOR et al., 2015).

Diversos escores de pontuação clínica foram propostos para ajudar na identificação e manejo dos pacientes com suspeita de AA e dentre eles o escore de Alvarado é o mais disseminado na prática clínica (Tabela 1). Embora não seja muito específico para apendicite, o escore de Alvarado é suficientemente sensível para excluir AA quando < 5 (sensibilidade de 99%) e, além disso, pode ser muito útil para diminuir o tempo de permanência hospitalar e

indicação de exames radiológicos desnecessários. Pacientes que obtêm altas pontuações nesse escore como 9 para homens e 10 para mulheres tem uma sensibilidade de 100% para o diagnóstico de AA (DI SAVERIO et al., 2020).

Tabela 1. Escore de Alvarado.

Escore de Alvarado		
Sintomas	Migração da dor	1
	Anorexia	1
	Náusea e/ou Vômitos	1
Sinais	Defesa de parede no quadrante inferior direito do abdome	2
	Dor à descompressão	1
	Elevação da Temperatura	1
Laboratório	Leucocitose	2
	Desvio à esquerda	1
Total		10

Fonte: (GOMES et al., 2003).

3.3 PATOGENIA E CLASSIFICAÇÃO

A AA resulta da obstrução do lúmen que pode ocorrer por uma calcificação em seu conteúdo, chamado fecalito ou por hiperplasia linfoide e até mesmo por corpo estranho como parasitas e sementes e, por fim por crescimento de tumores. A obstrução luminal leva a aumento da produção intraluminal por muco e, devido ao fato de o apêndice cecal ser uma alça em fundo cego, este mecanismo leva a obstrução em alça fechada que pode evoluir para isquemia e perfuração. Essa rápida elevação da pressão, que pode passar de 65mmHg, estimula fibras nervosas aferentes que causam a dor abdominal difusa característica das fases iniciais, geralmente em região periumbilical e pode estar associada a náuseas e vômitos. Esse aumento da progressivo da pressão também causa prejuízo na drenagem venosa e linfática cursando posteriormente com trombose e edema, pois o fluxo artéria continua a ocorrer. A isquemia ocorre quando essa pressão ultrapassa a pressão artéria da artéria apendicular, o órgão evolui com isquemia, apresentando soluções de continuidade que podem levar a quebra da barreira da mucosa evoluindo com colonização local da parede do apêndice e peritonite local, de modo que o paciente cursa com dor a descompressão brusca em fossa ílfaca direita. A manutenção da

isquemia, se não tratada, progride e leva à comunicação do lúmen do apêndice com a cavidade peritoneal culminando com peritonite difusa. (DE FREITAS, 2014)

3.4 TRATAMENTO

A apendicectomia é a remoção cirúrgica do apêndice cecal e representa a urgência cirúrgica geral mais comum no mundo (TOWSEND JUNIOR et al., 2015). Esse procedimento pode ser realizado por via laparotômica ou laparoscópica, tendo uma média anual de aproximadamente 98000 execuções no SUS entre 2008 a 2014, sendo somente 2% por via laparoscópica. Nesse período, o custo total envolvendo a cirurgia foi de 318 milhões de reais, com custo médio relativamente baixo (cerca de 500 reais) e um tempo de internação de 3,8 dias em média (SANTOS; CAVASANA; CAMPOS, 2017).

A comparação entre a apendicectomia laparoscópica e a aberta é tema frequente, sendo observado aumento na proporção da via laparoscópica nos últimos anos. Apesar de não haver grandes diferenças ou consenso sobre a sua utilização, a via laparoscópica está associada a um custo ligeiramente menor, recuperação mais rápida, retorno precoce às atividades e melhor resultado estético, sendo indicada especialmente em mulheres, obesos e em casos de dúvida diagnóstica (SANTOS; CAVASANA; CAMPOS, 2017; TOWSEND JUNIOR et al., 2015).

A apendicectomia é um dos principais procedimentos cirúrgicos realizados no país, sendo que a rápida identificação da sua necessidade reduz substancialmente os riscos ao paciente e custos adicionais ao sistema único de saúde (TOWSEND JUNIOR et al., 2015). Ademais, são necessários ainda mais estudos nessa área, envolvendo técnicas e capacitação, além de uma equipe treinada e eficaz a fim de prevenir complicações do próprio procedimento e da apendicite aguda (SANTOS; CAVASANA; CAMPOS, 2017).

Entretanto, cada vez mais novos estudos estão dividindo a AA em duas entidades diferentes, a AA complicada e a não complicada. Para a AA complicada o tratamento cirúrgico a apendicectomia é mandatória, porem vários estudos estão mostrando que é possível tratar a patologia não complicada e cura-la com o uso de antibióticos apenas com alto grau de sucesso e sem aumento de complicações com esse manejo, demonstrando a segurança desse manejo (VONS et al., 2011; CERESOLI et al., 2019; O'LEARY et al., 2021; STYRUD et al., 2006)

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de uma revisão sistemática rápida, na qual, segundo a *Cochrane Rapid Reviews Methods Group* (GARRITY, 2021), se faz uma busca e síntese transparente e rigorosa sendo, portanto, sistemática, seguindo uma metodologia pré-estabelecida e ferramentas disponíveis para revisões sistemáticas. A principal diferença está na concessão à amplitude e profundidades dos processos, podendo-se restringir etapas específicas de forma transparente para encurtar o processo de revisão com vista a um objetivo de pesquisa e a busca nas bases de dados e inclusão e exclusão dos estudos poderem ser realizadas por apenas um revisor (TRICCO; LANGLOIS; STRAUS, 2017).

Para a definição da pergunta de pesquisa foi aplicada a estratégia PICO, acrônimo que corresponde aos elementos essenciais para a formulação da questão, com P referindo-se à população de interesse, I à intervenção, C à comparação e O do inglês *Outcome* correlacionando-se com os desfechos. Para esse estudo a estratégia foi utilizada da seguinte forma: P = pacientes adultos maiores que 18 anos diagnosticados com apendicite aguda não complicada, I= manejo não-operatório, C= apendicectomia de urgência, O= efetividade, taxa de complicações e recidiva, tempo de internação e custo-efetividade em comparação com a apendicectomia de urgência em um ano de acompanhamento. Deste modo a pergunta de pesquisa foi: Qual a efetividade, taxa de complicações, tempo de internação e custo-efetividade do manejo da AA não complicada com antibioticoterapia (tratamento conservador) versus tratamento cirúrgico em adultos maiores que 18 anos?

4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos na revisão apenas estudos experimentais (ensaios clínicos randomizados controlado) que comparassem o tratamento conservador com o tratamento cirúrgico em pacientes adultos maiores de 18 anos com AA não complicada durante 1 ano de acompanhamento, disponíveis em texto completo, nos idiomas inglês, espanhol e português. Foram excluídos estudos que abordavam a apendicite complicada, estudos que comparavam o manejo com antibióticos com a apendicectomia de urgência no diagnóstico em crianças e adolescentes

4.3 BUSCA

A busca foi realizada no dia 12 de fevereiro de 2023 nas bases de dados PubMed, EMBASE, SCIELO e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram **aplicados os descritores e palavras-chaves** pesquisados da seguinte forma: “Conservative Treatment” AND “Acute Appendicitis”. Utilizados os filtros: “Texto Completo”, “Inglês”, “Espanhol” e “Português”, “Ensaio Clínico Randomizados Controlados” e “Ensaio Clínico”.

4.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO E SUMARIZAÇÃO DOS DADOS

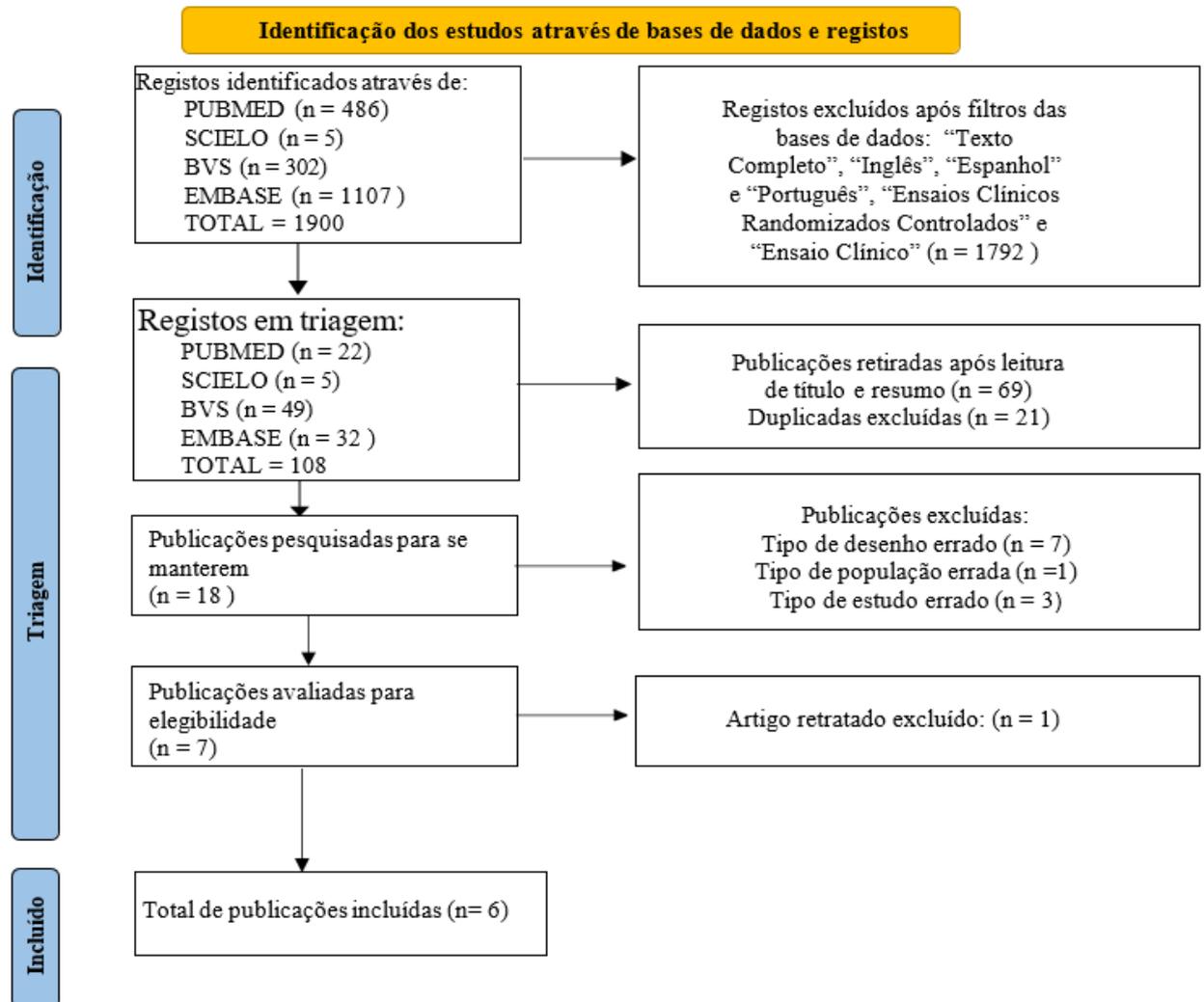
Após a busca dos artigos nas bases de dados, os estudos foram anexados em um gerenciador de referências Medley. Os artigos duplicados foram selecionados automaticamente pela ferramenta e excluídos manualmente após leitura de título e resumo.

Para análise dos títulos selecionados na busca de dados foi utilizada o Rayyan.ai por apenas um revisor (BM). Foram selecionados ensaios clínicos randomizados ou ensaios clínicos que compararam o manejo conservador (antibioticoterapia) versus apendicectomia de urgência da AA não complicada em adultos. Após a definição dos filtros: “Texto Completo”, “Inglês”, “Espanhol” e “Português”, “Ensaio Clínico Randomizados Controlados” e “Ensaio Clínico” os artigos foram selecionados após leitura copiosa do título e resumo, sendo selecionados aqueles que atendiam aos critérios de elegibilidade da revisão.

Após essa etapa, os artigos selecionados foram lidos na íntegra e tiveram seus resultados sintetizados de forma descritiva em tabela. As informações extraídas incluíram detalhes sobre as intervenções, efetividade do tratamento conservador e do tratamento cirúrgico, taxa de complicações em cada grupo, tempo de permanência, taxa de falha do tratamento em um ano, amostra, métodos e resultados de importância. Os resultados de cada estudo foram sintetizados de forma descritiva tanto por meio de narrativa contendo as características principais dos estudos como: autores, ano de publicação, desenho do estudo, tamanho da amostra, grupos de comparações, esquema de antibioticoterapia instituídos no grupo conservador, tempo de internação nos diferentes grupos, taxa de recidiva em um ano, efetividade do tratamento em cada tipo de manejo.

O processo de seleção dos estudos nas bases de dados está exemplificado no fluxograma contido na imagem 1.

Figura 1. Fluxograma PRISMA para novas revisões sistemáticas que incluem buscas em bases de dados, protocolos e outras fontes



4.5 RISCO DE VIÉS EM CADA ESTUDO E AVALIAÇÃO DO GRAU DE RECOMENDAÇÃO

O risco de viés de cada estudo foi avaliado utilizando-se a ferramenta *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (ROB 2.0) ferramenta para avaliar ensaios clínicos randomizados, atualmente recomendada pela colaboração Cochrane para avaliação de ensaios clínicos randomizados. Os itens foram julgados de acordo com as com as questões sinalizadoras previstas para cada um dos cinco domínios da ferramenta ROB 2.0 e classificados seguindo o algoritmo de cada domínio em risco alto, baixo e algumas suspeições sendo a avaliação

realizada com o auxílio do arquivo Excel: ROB2_IRPG_beta_v9 disponibilizado no site da Cochrane (HIGGINS et al., 2019).

Para a avaliação do Risco de Viés Global foi considerado baixo risco de viés quando todos os domínios são julgados como sendo de baixo risco de viés. Algumas suspeições quando um dos domínios é julgado como tendo algumas suspeições, sem haver domínios classificados como alto risco de viés e por fim Alto risco de viés quando um ou mais domínios forem classificados como alto risco de viés ou na presença de múltiplos domínios classificados como tendo algumas suspeições (HIGGINS et al., 2019). A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão está exposta na tabela 4.

O nível de evidência dos estudos e o grau de recomendação foi avaliado utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para cada estudo selecionados e os resultados sintetizados utilizando a plataforma GRADEpro GDT. Os resultados desta análise estão disponíveis na tabela 5.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística foi utilizado o software RevMan 5.4 fornecido pela *Cochrane Collaboration Brazil*. Para meta-análise do desfecho primário foi utilizado o método de Mantel-Haenszel com efeito randômico, com a taxa efetiva de tratamento, a taxas de complicações e a taxa de reoperação sendo relatadas usando razões de chances (ORs) e Razão de Riscos (RR), assumindo heterogeneidade, com intervalos de confiança (ICs) de 95%. Para avaliação de desfecho secundário de tempo de internação foram utilizadas as diferenças médias ponderadas (DMP) com o IC de 95% e um modelo de efeitos randomizados. A taxa efetiva global de tratamento foi obtida a partir do cálculo de Redução de Risco Relativo (RRR).

4.7 MEDIDA DE RESULTADO

Como desfechos principais foram extraídos do grupo com intenção de tratar a taxa efetiva global em um ano de acompanhamento e a taxa de complicação em um ano. Como desfecho secundário foi avaliado o tempo de internação em cada grupo durante a primeira internação. Foram considerados efetivos os estudos em que houve resolução do quadro clínico e sem recidiva em um ano da AA não complicada em tratamento conservador. O tratamento foi considerado não efetivo quando houve a recidiva do quadro clínico e a necessidade de apendicectomia dentro de um ano de acompanhamento.

O desfecho primário do tratamento cirúrgico foi considerado não efetivo quando o exame anatomopatológico constatou ausência de apendicite aguda. Como desfecho secundário o tempo de internação foi avaliado para verificar se havia diferença estatisticamente significativa entre os grupos (tratamento conservador versus tratamento cirúrgico) nas medias ponderadas obtidas nos dados dos estudos.

5 RESULTADOS

A pesquisa na base de dado recuperou 1900 artigos, com 1107 recuperados da base de dados EMBASE, 486 da PubMed, 302 da BVS e apenas 5 da Scielo. Após a aplicação dos filtros de tipo de estudo foram excluídos 1792 estudos que não se incluíam nos critérios de seleção. De um total de 108 cerca de 21 artigos foram excluídos manualmente por serem duplicados após identificação automática da ferramenta Rayyan e outros 69 foram excluídos após leitura de título e resumo por não se adequarem aos critérios de inclusão previamente definidos com auxílio da estratégia PICO em termos de população e tipo de estudo. 18 foram classificados como “talvez” na ferramenta Rayyan para uma análise mais profunda da metodologia, desses, 7 foram excluídos por não serem Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) que comparassem o tratamento conservador com antibióticos com o tratamento cirúrgico de urgência em adultos maiores de 18 anos, 1 foi excluído por conter uma parcela da população fora dos critérios de inclusão desta revisão e, por fim, 1 artigo foi excluído por ser de um tipo de estudo diferente de um ECRs. Dos 7 artigos com elegibilidade para serem incluídos nesta revisão um teve que ser excluído pois foi retratado pelos autores e 6 foram incluídos por cumprirem todos os critérios de seleção e da estratégia PICO.

Os 6 ECRs incluídos comparavam o manejo com antibiótico terapia com a apendicectomia ao diagnóstico em adultos. Foi detectado diferentes esquemas de antibióticos no grupo randomizado para tratamento conservador e diferentes estratégias de critérios clínicos e de exames de imagem para selecionar paciente com AA não complicada. Foi obtida uma amostra total para meta-análise de 1611 pacientes, sendo 817 randomizados para tratamento conservador e 794 para tratamento cirúrgico. Essas e outros dados foram resumidos na tabela 3.

Tabela 2. Informações sobre dados dos estudos incluídos.

Primeiro autor	Ceresoli M	Hansson J	O'leary P	Salminen P	Styrud J	Vons C
Ano	2019	2009	2021	2015	2006	2011
Revista	Updates in Surgery	Journal of British Surgery	Annals of surgery	Jama	World journal of surgery	The Lancet
Local do estudo	Itália	Suécia	Irlanda	Finlândia	Suécia	França

Nº grupo conservador	19	202	91	257	128	120
Nº e % de tratamento efetivo G. conservador	15 (78,9%)	83 (41,1%)	68 (74,7%)	186 (72,4%)	97 (75,8%)	81 (67,5%)
N.º grupo de cirurgia	22	167	89	273	124	119
Nº e % de tratamento efetivo do G. Cirurgia	20 (90,9%)	142 (85%)	80 (89,9%)	270 (98,9%)	120 (96,8%)	117 (98,3%)
Estratégia antibiótica	1 g de Ertapenem 1x/3xdia durante a internação + amoxicilina/clavulanato 1 g oral a cada 8 h por 5 dias	Co-amoxiclav, 1,2 g, 3 vezes ao dia) até melhora clínica + 5 dias de co-amoxiclav oral (625 mg 3xdia por via oral por 5 dias)	cefotaxima 1 g duas vezes e metronidazol 1,5 g uma vez por 24 horas. + (ciprofloxacino 500 mg 2x/dia e metronidazol 400 mg 3x/dia) por um total de 10 dias.	Ertapenem intravenoso (1 g/d) por 3 dias, seguido por 7 dias de levofloxacina oral (500 mg uma vez ao dia) e metronidazol (500 mg 3 vezes ao dia)	2 dias de cefotaxima IV, 2 g 12/12h + tinidazol 0,8 g, seguido por ofloxacina 200 mg duas vezes ao dia e tinidazol 500 mg duas vezes ao dia por 10 dias	Amoxicilina mais ácido clavulânico (3 g por dia) por 8 a 15 dias

Legenda: Número (Nº), Grupo (G), Porcentagem (%), Intravenoso (IV)

Na avaliação da qualidade metodológica por meio da ferramenta ROB 2.0 foi identificado que todos os 6 estudos foram randomizados e alocados de maneira satisfatória e não foram identificados problemas de randomização nas diferenças iniciais entre os grupos. Devido a característica intrínseca aos estudos e objetivos dos ECRs ao comparar o uso de antibióticos com uma intervenção cirúrgica, não havia possibilidade por razões óbvias de cegamento dos participantes quanto à intervenção definida pela randomização. Porém em apenas um estudo, aqui identificado como Hansson et al, foi identificado desvio da intenção pretendida devido ao não cegamento, com desequilíbrio entre os grupos e grande probabilidade de alterações no resultado na análise dos participantes com intenção de tratar, pois dos 202 previamente randomizados para tratamento conservador 96 participantes receberam intervenção cirúrgica com 77 destes por razões outras que não a falha no tratamento com antibióticos apenas.

Tabela 3. Resultado da avaliação de risco de viés de ensaios clínicos randomizados por meio da Ferramenta ROB 2.0 e peso de cada estudo na metanálise de efetividade do tratamento.

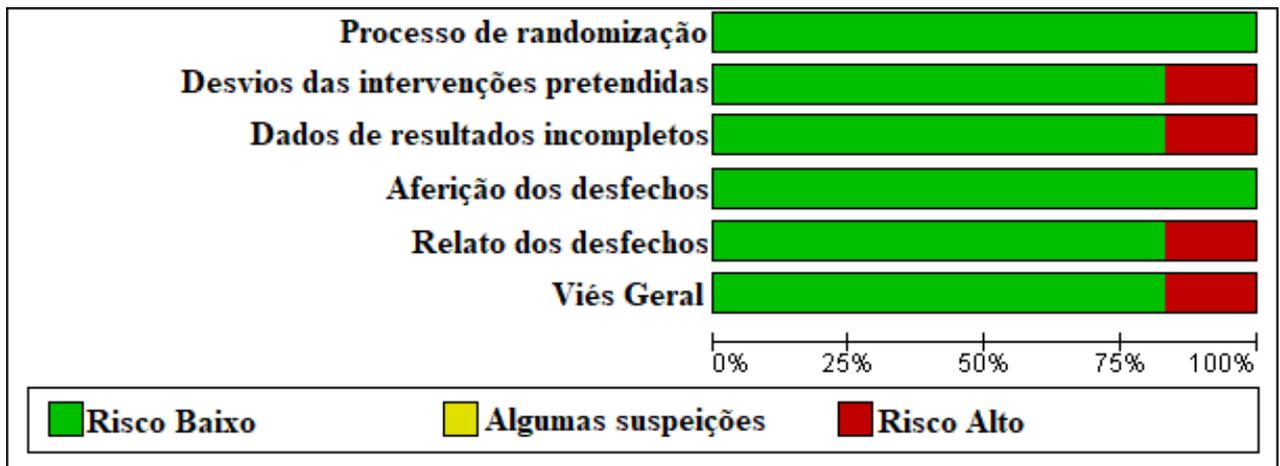
Autor	Peso	Processo de randomização	Desvios da intervenção pretendida	Dados de resultados incompletos	Aferição dos desfechos	Relato dos desfechos	Risco de Viés Geral
Ceresoli et al	11.0%	+	+	+	+	+	+
O'leary et al.	17.2%	+	+	+	+	+	+
Hansson et al.	15.2%	+	-	-	+	-	-
Salminen et al.	20.0%	+	+	+	+	+	+
Styrud et al.	18.9%	+	+	+	+	+	+
Vons et al.	17.8%	+	+	+	+	+	+

Legenda: Risco Baixo: , Alto Risco: , Algumas suspeições: 

Houve também neste estudo perdas importantes e desequilibradas entre os diferentes grupos ao longo de um ano de acompanhamento com 109 de 202 do grupo conservador e 78 de 167 do grupo cirúrgico sendo analisados ao final de um ano. Nos demais estudos não houve perdas significantes e desequilibradas que pudessem interferir de maneira importante nos resultados. Além disso, todos os estudos utilizaram métodos adequados de apuração do resultado e foram condizentes entre os grupos.

Todos os estudos possuíam protocolo de ensaio clínico previamente publicado e pré-aprovados, porém, o estudo Hansson et al utilizou múltiplas medições e análises no relato dos resultados optando por fazer análises por protocolo como principal medida de resultado devidos aos importantes desvios nos grupos por intenção de tratar sendo classificado como alto risco de viés. Os demais estudos fizeram análises dos desfechos primários secundários previamente definidos baseados nos grupos por intenção de tratar previamente randomizado com análises adequadas. A tabela 4 resume a avaliação do risco de viés apresentando o risco de viés geral de cada estudo e a figura 2 apresenta a ponderação de cada viés com base no peso do estudo na meta-análise.

Figura 2. Risco de viés ponderado de acordo com o peso dos estudos na meta-análise de efetividade do tratamento.



Para análise da certeza da evidência para o desfecho primário de efetividade foi utilizada a escala GRADE sendo incluídos os 6 ECRs, estudos por princípio de alto nível de evidência entre os tipos de estudos epidemiológicos, o componente risco de viés foi classificado como não grave pois na ponderação entre os pesos dos estudos aqueles com alto risco de viés constituíam menos que 20% do peso total, 15,2%. A inconsistência foi classificada como grave (- 1 ponto na escala GRADE) após análise de sensibilidade com a meta-análise apenas com estudos com baixo risco de viés com a heterogeneidade caindo de 83% (heterogeneidade muito alta >75%) para 32% (moderada heterogeneidade 25% a 50%).

A evidência indireta foi classificada como não grave pois todos os estudos incluídos possuíam desenhos que abrangiam todos critérios da estratégia PICO utilizada para nortear esta revisão. Todos os estudos foram ECRs que compararam tratamento com antibióticos apenas com apendicectomia em pacientes com apendicite aguda não grave em maiores de 18 anos. A análise de imprecisão foi classificada como não grave pois a amostra para meta-análise possuía tamanho suficiente para análises da taxa de efetividade e o intervalo de confiança não cruzou a linha central. Não foi detectado viés de publicação pois apesar da busca restrita a somente as principais bases de dados e apenas dois descritores em saúde foi possível recuperar em comparação com revisões sistemáticas recentes os mesmos ECRs passível de inclusão pela estratégia pico e inclusive foram incluídos alguns ECRs mais recentes (YANG, Z et al, 2019). O efeito encontrado na meta-análise foi de pequena magnitude, não foram encontrados fatores de confusão e não há correlação de dose-resposta. Todos esses parâmetros avaliados levaram a uma certeza de evidência moderada na escala GRADE conforme a Tabela 5.

Tabela 4. Aplicação da escala GRADE para avaliação do nível de certeza da evidência para o desfecho de efetividade do tratamento em 1 ano.

Nº	Delineamento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Tratamento conservador	Apendicectomia	RR (95% IC)	Absoluto (95% IC)	Certeza da evidência
								RR	264 menos	
6	ECRs	NG	G ^a	NG	NG	530/817 (65%)	749/794 (94.3%)	0.72 (0.63 para 0.81)	por 1.000 (de 349 menos para 179 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada

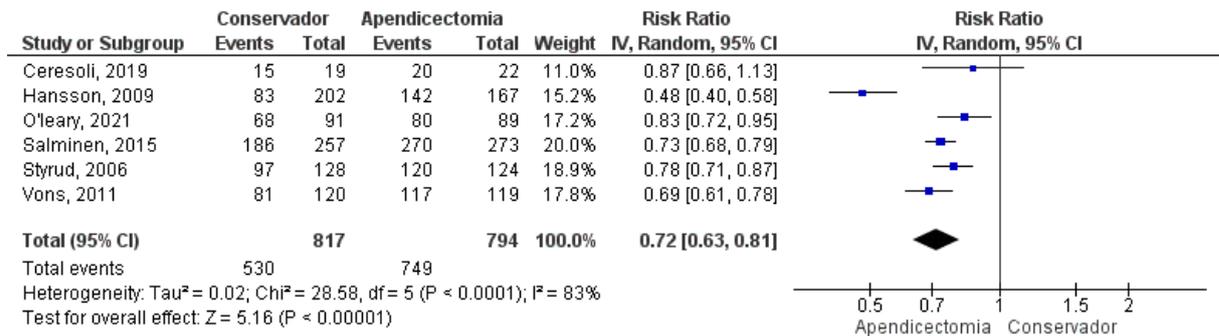
Legenda: Número de estudos (Nº), Ensaio Clínico Randomizado (ECR), Não Grave (NG), Grave (G), Muito Grave (MG), Nenhum (-), Intervalo de Confiança (IC), Risco Relativo (RR).

a. Por meio da análise por risco de viés há uma diminuição significativa da heterogeneidade de 83% para 34% quando analisados apenas estudo com baixo risco de viés.

Dos 817 pacientes randomizados para o grupo conservador 530 foram considerados efetivos pois houve melhora total dos sintomas e dos parâmetros laboratoriais e de imagem dentro de um ano de acompanhamento e sem recidiva, demonstrando uma taxa de efetiva global do tratamento no grupo conservador de 68,77% (IC95%: 65,20% - 72,53%). Já o grupo randomizado para apendicectomia dos 794 um total de 749 foram considerados efetivos pois tiveram seu diagnóstico comprovado no exame anatomopatológico, ausência de complicações como abscesso, peritonite e hérnias e melhora total dos sintomas com o tratamento cirúrgico, alcançando uma taxa de efetiva global de 83,8% (IC95%: 87,99% - 78,17%).

A meta-análise mostrou uma diminuição importante da efetividade no tratamento conservador em relação ao tratamento cirúrgico, RR: 0,72 (IC95%: 0,63 – 0,81), neste cálculo os eventos foram o sucesso do tratamento em um ano em relação aos grupos randomizados com intenção de tratar.

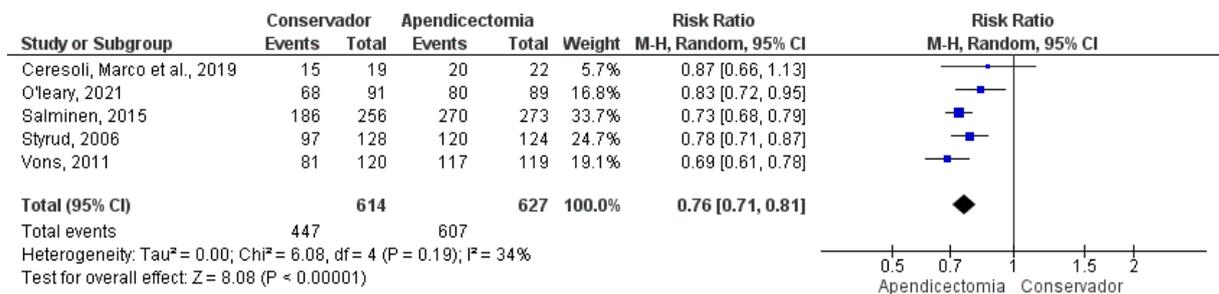
Figura 3. Forest plot mostrando a taxa efetiva de tratamentos conservadores e de apendicectomia em um ano de acompanhamento nos 6 estudos incluídos.



Legenda: Evento (Events), Peso (Weight), Risco Relativo (Risk Ratio), Randômico (Random), Intervalo de confiança (CI), Heterogeneidade (Heterogeneity), Teste de efeito total (Test for overall effect), Estudos por subgrupo (Study or subgroup).

Por meio da análise de sensibilidade excluindo neste cálculo estudos de alto risco de viés foi encontrada uma taxa efetiva global de 88,27% (IC95%: 81,6% - 92,52%) para os participantes randomizado para cirurgia e 75,20% (IC95%: 71,50% 79,09%) para os participantes destinados ao tratamento conservador. Foi encontrado uma Heterogeneidade menor de I²=34%. O RR para efetividade do tratamento foi de 0,76 (IC95%: 0,71 – 0,81).

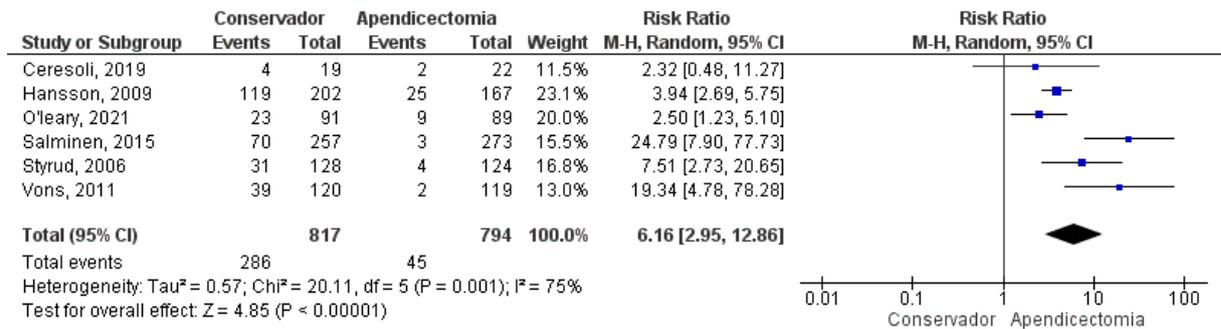
Figura 4. Forest plot mostrando análise de sensibilidade da taxa efetiva de tratamentos conservadores e de apendicectomia em um ano de acompanhamento com estudos de baixo viés.



Legenda: Evento (Events), Peso (Weight), Risco Relativo (Risk Ratio), Randômico (Random), Intervalo de confiança (CI), Heterogeneidade (Heterogeneity), Teste de efeito total (Test for overall effect), Estudos por subgrupo (Study or subgroup).

Com relação à taxa de falha do tratamento foi encontrado um risco 6,16 (IC95%: 2,95 - 12,86) maior de falha do tratamento conservador, favorecendo o grupo que realizou apendicectomia como intenção inicial de tratar.

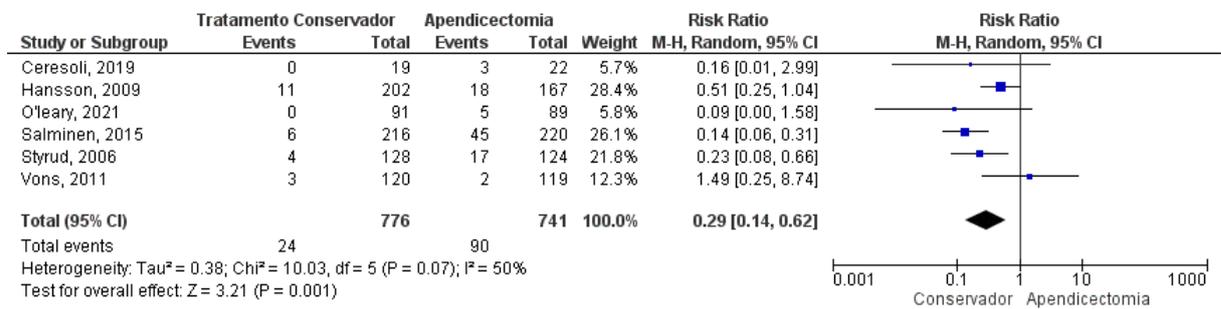
Figura 5. Forest plot mostrando o risco de falha no tratamento nos grupos conservadores e de apendicectomia em um ano de acompanhamento.



Legenda: Evento (Events), Peso (Weight), Risco Relativo (Risk Ratio), Randômico (Random), Intervalo de confiança (CI), Heterogeneidade (Heterogeneity), Teste de efeito total (Test for overall effect), Estudos por subgrupo (Study or subgroup).

A incidência de complicações após a intervenção terapêutica no grupo cirúrgico apresentou um risco maior de eventos considerados como complicações dentro de um ano de acompanhamento RR: 0,29 (IC95%: 0,14 – 0,62), favorecendo o tratamento conservador nesta metanálise. E RRR de complicações no tratamento conservado de 0,71 (IC95% 0,86 – 0,38)

Figura 6. Forest plot mostrando o risco de complicações nos grupos conservadores e de apendicectomia em um ano de acompanhamento.

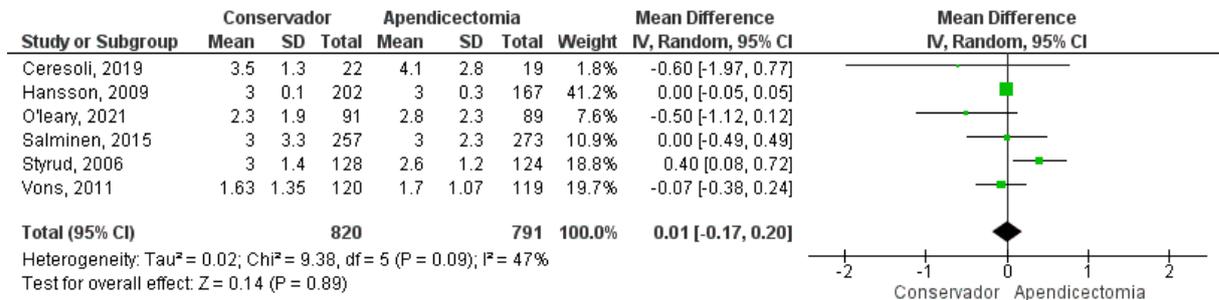


Legenda: Evento (Events), Peso (Weight), Risco Relativo (Risk Ratio), Randômico (Random), Intervalo de confiança (CI), Heterogeneidade (Heterogeneity), Teste de efeito total (Test for overall effect), Estudos por subgrupo (Study or subgroup).

O tempo médio de permanência hospitalar na primeira internação não apresentou diferenças significativas entre os grupos conservador e cirúrgico, a diferença média ponderada foi de 0,01 (IC95%: -0,17 – 0,20). Apenas um estudo apresentou diferença do tempo de

internação primário em relação ao tratamento conservador em que o intervalo de confiança não ultrapassou a linha média.

Figura 7. *Forest plot* mostrando a diferença média ponderada do tempo de permanência hospitalar na primeira internação nos grupos conservadores e de apendicectomia em um ano de acompanhamento.



Legenda: Média (Mean), Desvio Padrão (SD), Peso (Weight), Diferença Média Ponderada (Mean Difference), Randômico (Random), Intervalo de confiança (CI), Heterogeneidade (Heterogeneity), Teste de efeito total (Test for overall effect), Estudos por subgrupo (Study or subgroup).

Em relação ao custo-efetividade apenas dois dos ECR's incluídos apresentaram dados relacionados ao custo de cada intervenção por paciente. Hansson et al, um estudo sueco de 2009, encontrou nos grupos com intenção de tratar, em coroas suecas (SEK), um valor de 26300,00 SEK (DP: 1200,00 e P < 0,01) por paciente manejado conservadoramente e 36400,00 SEK (DP: 3300,00) para pacientes submetidos à apendicectomia (HANSSON et al., 2009). Quando cotado em Euros (EUR), seguindo a cotação 1,00 SEK equivalendo 0,09 EUR, os valores são 2361,74 EUR (DP: 107,76 EUR) e 3268,72 EUR (DP: 296,34 EUR). Neste estudo o tempo de internação primária foi de 3 dias (DP: 0,1 dia) e 3 (DP: 0,3 dia) para tratamento conservador e cirúrgico respectivamente, resultando em um custo por dia na internação primária em média de 787,25 EUR/dia para grupo conservador e 1.089,57 EUR/dia para o grupo cirúrgico.

O'leary et al, um estudo de 2021 realizado na Irlanda, encontrou também um custo significativamente maior nos pacientes cirúrgicos em comparação aos tratados conservadoramente 4816,00 EUR versus 3077,00 EUR, P < 0,001. Além disso, quando excluídos pacientes com recorrência dos sintomas dos pacientes tratados com antibióticos os custos foram significativamente menores, em média de 2207,00 EUR P < 0,01 (O'LEARY et al., 2021). Nesse estudo o tempo de permanência foi de 2,3 dias (DP:1,9 dias) e 2,8 dias (DP:

2,3 dias) para o grupo conservador e cirúrgico respectivamente, gerando um custo por dia na internação primária em média de 1.337,83 EUR/dia para grupo conservador e 1.720,00 EUR/dia para o grupo cirúrgico. Os dados estão resumidos na tabela 6.

Tabela 5. Custo-efetividade por gasto por dia de internamento na primeira internação.

Autor	Conservador		Cirúrgico		Custo por dia em EUR	
	Permanência Média (dias e DP)	Custo em EUR	Permanência Média (dias e DP)	Custo em EUR	Conservador	Cirúrgico
Hansson et al	3 dias (DP: 0,1 dia)	2361,74	3 (DP: 0,3 dia)	3268,72	787,25 EUR/dia	1.089,57 EUR/dia
O'leary et al		3077,00		4816,00	1.337,83 EUR/dia	1.720,00 EUR/dia

Legenda: Desvio Padrão (DP), Euros (EUR)

6 DISCUSSÃO

A apendicectomia é considerada o padrão-ouro para o manejo da AA complicada ou não complicada devido a suas altas taxas de sucesso e baixo risco de complicações e mortalidade (DI SAVERIO et al., 2020). No estudo APPAC encontraram para esse manejo uma taxa de sucesso inicial de 99,6% e em uma meta-análise de 2019 em crianças e adultos foi encontrado uma taxa de sucesso da apendicectomia de 93,1% (PODDA et al., 2019; SALMINEN et al., 2015). Nesta publicação foi observada taxa de efetividade de 83,8% (IC95%: 87,99% - 78,17%) para o tratamento cirúrgico considerando o sucesso do tratamento não apenas a resolução de todos os sintomas, mas também a confirmação do exame anatomopatológico.

Todavia, o manejo conservador da AA não complicada tem se mostrado seguro e efetivo para a maioria desses pacientes, tendo sido encontrado uma taxa efetiva global neste estudo de 68,77% (IC95%: 65,20% - 72,53%) e 75,20% (IC95%: 71,50% - 79,09%) após análise de sensibilidade com exclusão de artigos com alto risco de viés, o que é comparável a outras revisões sistemáticas sobre o tema como a realizada por Harnoss et al. que encontrou uma efetividade de 72,6% versus 99,4% para o manejo conservador e cirúrgico, respectivamente (HARNOSS et al., 2017).

Além disso, foi encontrado uma redução do risco relativo para complicações de 71,0% (IC95% 86,0% – 38,0%) com o manejo conservador, em concordância com a evidência identificadas nas diretrizes do WSES Jerusalém 2020 de que o manejo conservador não aumenta a taxa de complicações e perfuração da AA não complicada em adultos, com o ECR APPAC tendo encontrado uma taxa geral de complicação de 6,5% versus 24,4% para o manejo conservador e apendicectomia, respectivamente (DI SAVERIO et al., 2020; SALMINEN et al., 2015).

O risco de falha no tratamento foi RR 6,16 (IC95%: 2,95 – 12,86) maior no grupo conservador do que nos pacientes randomizados para apendicectomia. Dessa forma, com vista ao que já foi discutido aqui, avaliamos que o tratamento conservador é seguro e possui inclusive menores chances de complicações ao longo do tempo, porém aqueles pacientes que optarem por esse manejo e preferem evitar a cirurgia devem estar cientes do risco muito maior de recorrência dos sintomas, com um estudo que acompanhou pacientes tratados com antibióticos identificando um risco de recorrência de 27,3% em 1 anos e até 39,1% em 5 anos (SALMINEN et al., 2015). A presença de apendicolito mesmo na AA não complicada foi correlacionada a altas taxas de falha no tratamento conservador com publicações identificando 60% de falha em um ano em pacientes com calcificações identificadas por exames de imagem, assim, não se

recomenda que esses pacientes sejam eleitos para manejo apenas com terapia conservadora (DI SAVERIO et al., 2020).

Nesta revisão o tempo de permanência hospitalar na primeira internação não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os dois manejos, a diferença média ponderada encontrada foi de 0,01 dias (IC95%: -0,17 – 0,20 dias). Harnoss et al. encontrou um tempo de internação significativamente maior em paciente manejados de forma conservadora (RR 0,3 dias; IC 95% 0,07 – 0,53; P = 0,009; I = 49%) (HARNOSS et al., 2017). Porém, esta diferença, mesmo estatisticamente significativa, tem um tamanho de efeito mínimo de questão de horas, o que pode ser justificado apenas pela necessidade de se completar o esquema de antibioticoterapia de um ciclo de 24 horas.

Nosso resultado foi compatível com o encontrado na análise por subgrupo realizada por Yang et al. com apenas ECR's 0,01 dias (IC95%: - 0,03 – 0,05 dias). Essa mesma meta-análise encontrou, quando analisados o total de artigos incluídos, 0,47 dias (IC 95%: 0,45 – 0,50 dias) a mais de internação para o grupo conservador (YANG et al., 2019). Desse modo, infere-se que quando são analisados somente ECR's não se encontra diferença estatística de tempo de permanência hospitalar entre os diferentes manejos, porém quando são incluídos estudos de outras metodologias e desenhos encontra-se um tempo de permanência maior naqueles pacientes manejados de forma conservadora.

Em relação ao custo-efetividade apenas dois dos ECR's incluídos apresentaram dados relacionados ao custo médio de cada intervenção por grupo com intenção de tratar. Ambos trouxeram dados que apontam para um menor custo associado ao tratamento conservador, principalmente naqueles em que o tratamento conservador foi totalmente efetivo em um ano de acompanhamento. Porém, não há artigos aqui incluídos e na literatura sobre o assunto dados de custo-efetividade que sejam comparáveis em termos de recursos utilizados e padronização de procedimentos para uma análise conjunta. Desse modo, faz-se necessário que novos estudos sobre o assunto estejam atentos a esses dados e busquem cada vez mais uma padronização entre os protocolos a fim de possibilitar uma análise mais profunda no futuro com um grau maior de certeza da evidência.

Esta revisão sistemática possui limitações importantes que devem ser levadas em consideração. Primeiro com relação à seleção e extração das publicações nas bases de dados, não foi realizada busca na literatura cinzenta e apenas um revisor realizou todo o processo. A análise do risco de viés e da qualidade da evidência também foi realizada por apenas um revisor utilizando ferramenta padronizada. Por se tratar de uma revisão sistemática rápida essa característica traz consigo importante possibilidade de viés de publicação.

Nesse estudo foi considerado apenas dados referentes aos grupos com intenção de tratar e apenas efetividade em 1 anos de acompanhamento, motivo pelo qual pode-se notar diferenças nos dados de alguns resultados de publicações citadas que também incluíam revisões sistemáticas incluídas aqui. Os dados aqui analisados foram restritos a ECR's que compararam o manejo conservador apenas com a apendicectomia em AA não complicada em maiores de 18 anos, não podendo, portanto, as conclusões aqui obtidas ser extrapoladas para outras populações e apresentações da doença. Nos 6 ECR's incluídos haviam poucos dados para população maior que 65 anos e nenhuma análise em separado, assim, acreditamos que as evidências aqui obtidas também não devem ser extrapoladas para essa população. Houve também uma grande diferença entre os protocolos de antibioticoterapia entre os ECR's aqui incluídos não sendo possível inferir se diferentes esquemas tiveram influência na efetividade do tratamento.

7 CONCLUSÕES

Com base em nossa meta-análise podemos extrair as seguintes recomendações. O tratamento conservador com antibióticos é seguro e está associado a menores riscos de complicações, porém é significativamente menos efetivo do que o tratamento com apendicectomia em adultos com AA não complicada e sem apendicolito. Em locais onde a cirurgia não é possível e o transporte é limitado ou em pacientes resistentes à cirurgia a antibioticoterapia é uma opção viável e eficaz. Não foi encontrada evidências de que o tipo de manejo interfira no tempo de internação do paciente. Ainda não é possível afirmar com um bom grau de certeza qual tratamento se mostra mais custo-efetivo, sendo necessários novos estudos sobre o assunto.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANTOINE BÉCLÈRE, H. et al. **Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendicectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial** *Lancet*. [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.medicine.u-psud.fr/fr/>.
- CERESOLI, M. et al. Never put equipoise in appendix! Final results of ASAA (antibiotics vs. surgery for uncomplicated acute appendicitis in adults) randomized controlled trial. **Updates in Surgery**, v. 71, n. 2, p. 381–387, 1 jun. 2019.
- COELHO, J. C. U. et al. Appendectomy: comparative study between a public and a private hospital. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 5, p. 522–527, 2010.
- DE FREITAS, R. G. A pendicite Aguda. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto (TÍTULO NÃO-CORRENTE)**, v. 8, n. 1983–2567, p. 1, abr. 2014.
- DI SAVERIO, S. et al. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. **World Journal of Emergency Surgery**, v. 15, n. 1, p. 27, 15 dez. 2020.
- FRANCHI, E. P. L. P.; AMARAL DO CARMO, W. PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA APENDICITE AGUDA EM UM HOSPITAL DO TOCANTINS, BRASIL. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 7, n. 4, p. 13–18, 8 fev. 2021.
- FRANZON, O. et al. Apendicite aguda: análise institucional no manejo peri-operatório. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 22, n. 2, p. 72–75, jun. 2009.
- GARRITY, Chantelle et al. Cochrane Rapid Reviews Methods Group offers evidence-informed guidance to conduct rapid reviews. **Journal of clinical epidemiology**, v. 130, p. 13–22, 2021.
- GOMES, C. A.; NUNES, T. A. Classificação laparoscópica da apendicite aguda: correlação entre graus da doença e as variáveis perioperatórias. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 33, n. 5, p. 289–293, out. 2006.
- GOMES, P. S. et al. **The Alvarado score validation in diagnosing acute appendicitis in children and teenagers at the Instituto Materno Infantil de Pernambuco, IMIP** *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.* [s.l: s.n.].
- GONÇALVES, C. H. L. et al. **EPIDEMIOLOGIA DA APENDICITE NO BRASIL**. Anais do II Congresso Brasileiro de Saúde On-line. **Anais...Revista Multidisciplinar em Saúde**, 26 jul. 2021.

- HANSSON, J. et al. Randomized clinical trial of antibiotic therapy versus appendectomy as primary treatment of acute appendicitis in unselected patients. **British Journal of Surgery**, v. 96, n. 5, p. 473–481, maio 2009.
- HARNOSS, J. C. et al. Antibiotics Versus Surgical Therapy for Uncomplicated Appendicitis. **Annals of Surgery**, v. 265, n. 5, p. 889–900, maio 2017.
- HIGGINS, J. P. et al. Assessing risk of bias in a randomized trial. Em: **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. [s.l.] Wiley, 2019. p. 205–228.
- IAMARINO, A. P. M. et al. Risk factors associated with complications of acute appendicitis. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 44, n. 6, p. 560–566, dez. 2017.
- MCBURNEY C. Appendicitis. **South Med Rec**, n. PMID: 36025534, p. 32–34, 25 jan. 1895.
- O’LEARY, D. P. et al. A Randomized Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Quality of Life of Antibiotic-only Treatment of Acute Uncomplicated Appendicitis: Results of the COMMA Trial. **Annals of surgery**, v. 274, n. 2, p. 240–247, 1 ago. 2021.
- PETROIANU, ANDY. Apendicite aguda: histórico e (historial y) diagnóstico radiográfico. **Salud (i) ciencia (Impresa)**, v. 20, n. 1667–9008, p. 292–295, nov. 2013.
- PODDA, M. et al. Antibiotic Treatment and Appendectomy for Uncomplicated Acute Appendicitis in Adults and Children. **Annals of Surgery**, v. 270, n. 6, p. 1028–1040, dez. 2019.
- SALMINEN, P. et al. Antibiotic therapy vs appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: The APPAC randomized clinical trial. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 313, n. 23, p. 2340–2348, 16 jun. 2015.
- SANTOS, F. DOS; CAVASANA, G. F.; CAMPOS, T. DE. Profile of the appendectomies performed in the Brazilian Public Health System. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 44, n. 1, p. 4–8, fev. 2017.
- STYRUD, J. et al. Appendectomy versus antibiotic treatment in acute appendicitis. A prospective multicenter randomized controlled trial. **World Journal of Surgery**, v. 30, n. 6, p. 1033–1037, jun. 2006.
- TOWSEND JUNIOR, C. M. et al. Sabiston tratado de cirurgia: a base biológica da prática cirúrgica moderna / Sabiston treaty surgery: the biological basis of modern surgical practice. **Elsevier**, v. 19, p. 1010–1064, 2015.
- TRICCO, A. C.; LANGLOIS, E. V; STRAUS, S. E. **RAPID REVIEWS TO STRENGTHEN HEALTH POLICY AND SYSTEMS: A PRACTICAL GUIDE**. [s.l.: s.n.].
- YANG, Z. et al. Meta-analysis of studies comparing conservative treatment with antibiotics and appendectomy for acute appendicitis in the adult. **BMC Surgery**, v. 19, n. 1, 14 ago. 2019.

