

# VALOR DIAGNÓSTICO DA PROTEÍNA C-REATIVA E A INFLUÊNCIA DA GORDURA VISCERAL EM PACIENTES COM OBESIDADE E APENDICITE AGUDA

*Diagnostic value of C-reactive protein and the influence of visceral fat in patients with obesity and acute appendicitis*

Adham do Amaral e CASTRO<sup>1,2</sup>, Thelma Larocca SKARE<sup>2</sup>, Fernando Ide YAMAUCHI<sup>1</sup>, Adriano TACHIBANA<sup>1</sup>, Suheyly Pollyana Pereira RIBEIRO<sup>1</sup>, Eduardo Kaiser Ururahy Nunes FONSECA<sup>1</sup>, Andressa Tamy SAKUMA<sup>2</sup>, Milena Rocha PEIXOTO<sup>1</sup>, Mariana Athaniel Silva RODRIGUES<sup>1</sup>, Maria Angela M. BARREIROS<sup>1</sup>

**Como citar este artigo:** Castro AA, Skare TL, Tamauchi TI, Tachibana A, Ribeiro SPP, Fonseca EKUN, Sakuma AT, Peixoto MR, Rodrigues MAS, Barreiros MAM. Valor diagnóstico da proteína c-reativa e a influência da gordura visceral em pacientes com obesidade e apendicite aguda. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2018;31(1):e1339. DOI: /10.1590/0102-672020180001e1339

Trabalho realizado no <sup>1</sup>Departamento de Imagem, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP e <sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Princípios de Cirurgia, Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba/ Instituto de Pesquisas Médicas, Curitiba, PR, Brasil

**DESCRITORES** -Apendicite. Tomografia. Obesidade. Mediadores da inflamação

## Correspondência:

Adham do Amaral e Castro  
Email: adham.castro@gmail.com

Fonte de financiamento: não há

Conflito de interesse: Este estudo foi apoiado por uma bolsa de pesquisa da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Recebido para publicação: 21/11/2017

Aceito para publicação: 30/01/2018

**HEADINGS** - Apendicitis. Tomography. Obesity. Inflammation mediators.

**RESUMO – Racional:** A proteína C reativa (PCR) é um dos marcadores inflamatórios com maior acurácia na apendicite aguda (AA). A obesidade leva a um estado pró-inflamatório com PCR aumentada, o que pode interferir na interpretação deste teste de laboratório na AA. **Objetivo:** Avaliar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) da PCR em pacientes com AA e sua correlação com o índice de massa corporal (IMC) e a composição da gordura corporal. **Métodos:** Este é um estudo retrospectivo baseado em registros clínicos e estudos de imagem de 191 indivíduos histopatologicamente confirmados com AA em comparação com 249 controles que foram submetidos à tomografia computadorizada abdominal (TC). Dados clínicos e epidemiológicos, valores de IMC e PCR foram extraídos de registros médicos. As TC foram avaliadas para achados de AA e medidas de composição corporal. **Resultados:** Os valores da PCR aumentaram de acordo com o IMC dos pacientes, com sensibilidade variável de 79,78% em indivíduos com IMC normal ou magro, 87,87% em excesso de peso e 93,5% em indivíduos com obesidade. Um padrão semelhante foi observado para o VPN: um aumento com o aumento do IMC, 69,3% em indivíduos com IMC normal ou magro, 84,3% em excesso de peso e 91,3% em indivíduos com obesidade. Houve uma correlação positiva entre a PCR e a área de gordura visceral em pacientes com AA. **Conclusão:** Existem variações quanto à sensibilidade, especificidade, VPP e valores VPN da PCR em pacientes com AA, estratificados pelo IMC. Um aumento na área de gordura visceral está associado à PCR elevada em todo o espectro do IMC.

**ABSTRACT - Background:** The C reactive protein (CRP) is one of the most accurate inflammatory markers in acute appendicitis (AA). Obesity leads to a pro-inflammatory state with increased CRP, which may interfere with the interpretation of this laboratory test in AA. **Aim:** To assess sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) of CRP in patients with AA and their correlation to body mass index (BMI) and body fat composition. **Method:** This is a retrospective study based on clinical records and imaging studies of 191 subjects with histopathologically confirmed AA compared to 249 controls who underwent abdominal computed tomography (CT). Clinical and epidemiological data, BMI, and CRP values were extracted from medical records. CT scans were assessed for AA findings and body composition measurements. **Results:** CRP values increased according to patients' BMI, with varying sensitivity from 79.78% in subjects with normal or lean BMI, 87.87% in overweight, and 93.5% in individuals with obesity. A similar pattern was observed for NPV: an increase with increasing BMI, 69.3% in individuals with normal or lean BMI, 84.3% in overweight, and 91.3% in individuals with obesity. There was a positive correlation between CRP and visceral fat area in patients with AA. **Conclusions:** Variations exist for sensitivity, specificity, PPV, and NPV values of CRP in patients with AA, stratified by BMI. An increase in visceral fat area is associated with elevated CRP across the BMI spectrum.

## INTRODUÇÃO

A apendicite aguda (AA) é a segunda urgência cirúrgica mais comum nos Estados Unidos<sup>1</sup>. Seu diagnóstico é eminentemente clínico, sendo os exames laboratoriais capazes de guiar o cirurgião em sua tomada de decisão quanto ao tratamento<sup>1</sup>.

A proteína C-reativa (PCR) é usada amplamente na investigação da AA e possui alta razão de verossimilhança positiva para o diagnóstico, especialmente quando associada à contagem de glóbulos brancos<sup>3</sup>. Ela pode ser considerada como o marcador inflamatório com maior acurácia diagnóstica para a AA, com alto valor preditivo negativo (VPN)<sup>16</sup>. A PCR também é capaz de predizer a resposta ao tratamento medicamentoso da apendicite<sup>14</sup>, além de identificar os casos com potencial de complicações clínicas<sup>20</sup>.

Apesar da exposição à radiação ionizante, a tomografia computadorizada (TC) é

a modalidade de imagem diagnóstica de maior acurácia no contexto de AA<sup>21</sup>. Dentre os critérios tomográficos utilizados para diagnóstico da AA pode-se citar: apendicolito intraluminal, ausência de ar intraluminal, realce parietal pelo meio de contraste, espessamento parietal, densificação da gordura periapendicular, fluido periapendicular e linfadenopatia no quadrante inferior direito do abdome<sup>23</sup>. Em casos clássicos, o conjunto de história e exame físico realizados por cirurgião experiente bastam para o diagnóstico. Todavia, quando o quadro clínico envolve apenas alguns poucos critérios diagnósticos e o diagnóstico é incerto, a TC atua como um importante adjunto na abordagem diagnóstica<sup>23</sup>.

Pessoas com o índice de massa corporal (IMC) aumentado, além do perfil lipídico alterado, estão em risco para um estado pró-inflamatório e pró-trombótico crônico<sup>15</sup>. Dentre os parâmetros séricos anormais ocasionados pela própria obesidade, encontra-se o valor elevado da PCR, fazendo com que a interpretação se torne difícil em pacientes em condições inflamatórias como a AA<sup>7,10,15</sup>.

Considerando que a PCR pode ser um auxiliar importante no diagnóstico e, portanto, decisivo na indicação cirúrgica da AA, e que o valor da PCR pode ser modificado pelo teor de gordura corpórea, propôs-se a presente pesquisa que procurou estudar a sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN) da PCR no diagnóstico da AA de acordo com o IMC do indivíduo, sendo a AA confirmada por TC e estudo anatomopatológico. Propôs-se, também, a avaliação de qual o tipo de gordura (visceral, subcutânea ou intramuscular) altera os valores da PCR.

## MÉTODOS

Este é um estudo observacional, retrospectivo e caso-controle. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein. Dada à sua natureza retrospectiva, dispensou-se a necessidade de termo de consentimento livre e esclarecido.

### Critérios de seleção dos pacientes

#### *Critérios de inclusão*

Foram revisadas 286 TCs abdominais e pélvicas em pacientes com confirmação histopatológica de AA no período entre 1 de janeiro de 2014 e 31 de dezembro de 2014. Foram revisados históricos médicos e laboratoriais de cada paciente. Como critério de inclusão, cada paciente precisou ter recebido o diagnóstico tomográfico de AA com subsequente tratamento cirúrgico e confirmação no estudo histopatológico.

#### *Critérios de exclusão*

Adotou-se como critérios de exclusão idade menor que 18 anos, diagnóstico tomográfico ou histopatológico diferente de AA, a não realização de procedimento cirúrgico para o tratamento e a não solicitação da PCR durante o atendimento. Os pacientes menores de 18 anos foram excluídos, uma vez que não se poderiam aplicar os mesmos parâmetros de análise do IMC em relação aos adultos, o que limitaria a análise e interpretação dos dados obtidos.

### Casuística

#### *Casos*

Dos 286 pacientes com AA e diagnóstico tomográfico, foram excluídos 95 pelos seguintes motivos: 65 pacientes não foram submetidos à apendicectomia, recebendo somente tratamento clínico; e 30 não possuíam a solicitação da PCR. Assim sendo, obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão, 191 pacientes constituíram o grupo de casos.

#### *Controles*

O grupo controle foi constituído de pacientes que

realizaram TCs de abdome e pelve por dor abdominal no mesmo período, cujos relatórios evidenciassem exames normais. Desta amostra separaram-se 249 prontuários de pacientes pareados para idade, gênero e IMC em relação ao grupo de estudo. Com exceção do diagnóstico tomográfico e histopatológico de AA e realização de procedimento cirúrgico, foram aplicados os mesmos critérios de inclusão e exclusão do grupo de casos.

### Coleta de dados

#### *Análise dos prontuários*

Os prontuários foram revisados em relação aos dados demográficos (gênero, peso, altura e IMC), aos parâmetros clínicos e laboratoriais e ao escore de Alvarado. Foi considerado como IMC normal aquele entre 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup> enquanto sobrepeso o IMC entre 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>. A obesidade foi considerada a partir do IMC de 30 kg/m<sup>2</sup>, sendo os valores entre 30-34,9 kg/m<sup>2</sup> definidos como obesidade grau I, os entre 35-39,9 kg/m<sup>2</sup> como grau II e valores maiores ou iguais a 40 kg/m<sup>2</sup>, como grau III; valores menores que 18,5 foram considerados como magros (abaixo do peso)<sup>9</sup>.

Foi registrado o valor da PCR de cada paciente. Ela é pesquisada no hospital através do método de imunoenensaio Ortho Vitros Fusion 5.1 FS (Ortho Clinical Diagnostics, Rochester, NY), sendo considerados normais os valores menores que 5 mg/l.

Foi também analisada a série branca do hemograma dos pacientes, sendo os valores absolutos de leucócitos normais variando de 3500-10500 e os de neutrófilos de 1700-8000. Esta contagem eletrônica foi realizada através do equipamento XS-1000i.

#### *Análise dos exames de imagem*

Todos os exames foram realizados por aparelhos de TC Toshiba Aquilion® Cx Multislice com 64 fileiras de detectores (Toshiba America Medical Systems, Inc., Tustin, CA). Foram analisados os seguintes critérios tomográficos para diagnóstico da AA: apendicolito intraluminal, ausência de ar intraluminal, realce parietal pelo meio de contraste, espessamento parietal, densificação da gordura periapendicular, fluido periapendicular e linfadenopatia no quadrante inferior direito do abdome. Achados adicionais foram acrescentados à planilha de coleta de dados.

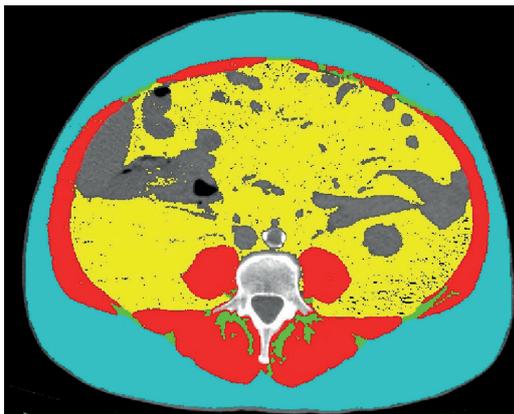
Foi feita estimativa da composição corporal a partir da utilização do software SliceOmatic® (TomoVision, Montreal, CA), que se baseia no uso de cortes tomográficos para separação do conteúdo adiposo (que inclui subcutâneo, gordura visceral e gordura intramuscular) da massa magra, esta última representada pelo tecido muscular, separados por meio de densidade tomográfica tomando por base imagem seccional no plano axial ao nível da terceira vértebra lombar<sup>13</sup>. Foram consideradas unidade tomográficas (unidades Hounsfield) de -29 até 150 para musculatura, -190 até -30 de gordura subcutânea e gordura intramuscular e -50 até -150 de gordura visceral<sup>13</sup>. Para estimativa da composição corporal total, isto é, peso total em kg da gordura e do músculo do corpo, foram utilizadas as fórmulas matemáticas que equiparam bom nível de precisão dessa avaliação tomográfica com avaliações de composição corporal total por método DEXA, método menos disponível, mas considerado padrão-ouro<sup>13</sup>. As fórmulas utilizadas para conversão foram as seguintes<sup>13</sup>:

1. Massa de gordura total (kg)=0,042 [somatória da gordura visceral, intramuscular e subcutânea no nível L3 usando a TC (cm<sup>2</sup>)] + 11,2.

2. Massa magra total (kg)=0,14 [tecido muscular no nível L3 usando a TC (cm<sup>2</sup>)] + 0,72.

Utilizou-se o software SliceOmatic® para os pacientes que apresentaram apendicite, extraíndo-se a quantidade de gordura e de massa muscular para cada um deles (em

cm<sup>2</sup>) que posteriormente foi convertida de forma individual na quantidade total de gordura e de massa magra corporal pelas fórmulas acima descritas. A Figura 1 exemplifica uma imagem axial de TC analisada pelo SliceOmatic®.



**FIGURA 1** – Exemplo de imagem de TC no plano axial de L3, analisada pelo SliceOmatic®: a cor vermelha indica o tecido muscular, a verde o tecido adiposo intramuscular, o amarelo o tecido adiposo visceral e o azul o tecido adiposo subcutâneo

**Análise estatística**

Os dados foram tabulados em tabelas de frequência e de contingência. A normalidade da amostra foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Medidas de tendência central foram expressas em médias e desvio-padrão para amostras gaussianas e medianas e intervalos interquartis (IIQ) para as não gaussianas. Os testes de associação de dados nominais foram feitos pelos testes de Fisher e qui-quadrado; dados numéricos pelo teste de Mann-Whitney (não gaussianos) e teste t não pareado (gaussianos). Análises de correlação dos valores da PCR sérica com os diferentes tipos de gordura corporal foram feitos pelo teste de Spearman. Os cálculos foram feitos com auxílio do software Graph Pad Prism® versão 5.0. A significância adotada foi de 5%. Calculou-se ainda a especificidade, sensibilidade e VPP e VPN da PCR em cada grupo de IMC (pessoas normais/magros, pessoas com sobrepeso e pessoas com obesidade).

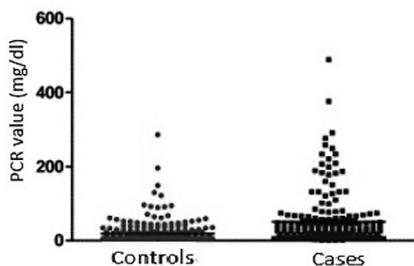
**RESULTADOS**

**Descrição da amostra estudada e dados do pareamento da amostra**

Casos (191 pacientes) e controles (249 pacientes) foram pareados pela idade, gênero e IMC.

**Avaliação da PCR, achados clínicos, laboratoriais e tomográficos nos pacientes de acordo com IMC**

Conforme esperado, os valores da PCR medidos foram maiores nos pacientes do grupo caso (Figura 2).



PCR em casos de AA=0,30-489,0mg/dl (mediana de 23,0; IQR de 8,2-57,0); controle=5,0-286,0 mg/dl (mediana de 5,0; IQR de 5,0-19,6) com p<0.0001 (Mann Whitney)

**FIGURA 2** – Comparação dos valores da PCR em casos de AA e controles

Na Tabela 1 encontra-se a comparação entre indivíduos com AA magros/normais de IMC com os sobrepeso quanto a dados clínicos, laboratoriais e achados tomográficos. É possível observar que os dados clínicos e tomográficos não diferem em indivíduos com AA magros/normais daqueles com sobrepeso.

**TABELA 1** - Dados comparativos em AA entre indivíduos magros e normais com indivíduos com sobrepeso.

	Magros e normais n=94	Sobrepeso n=66	p
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	17,5-24,9 Mediana de 23,1(21,4-24,3)	25,22-29,94 Mediana de 27,04 (25,9-28,1)	< 0,0001(§)
Migração da dor	9/94 – 9,5%	7/66- 10,6%	0,83 (*)
Anorexia	5/94 – 5,3%	5/66 – 7,5%	0,56 (*)
Náuseas e vômitos	37/94 - 39,3%	32/66 - 48,4%	0,25 (*)
Dor e defesa em quadrante inferior D	42/94 – 44,6%	27/66-40,9%	0,63 (*)
Dor ao Blumberg	10/94 – 10,3%	4/66-6,06%	0,31 (*)
Febre	11/94 – 11,3%	8/66 – 12,1%	0,93 (*)
Leucocitose	67/94 – 71,2%	48/66- 85,7%	0,84 (*)
Desvio a esquerda	26/94-27,6%	11/66-16,6%	0,10 (*)
Valor dos leucócitos	4,560-26,130 Media de 13,280±4,571	5,720-19,860 Media de 12,830±3,751	0,51 (§§)
Número de pacientes com PCR aumentada	75/94- 79,7%	58/66-87,8%	0,17(*)
Valor do PCR (mg/dl)	0,3-489 Mediana de 21,5(8,1-50,2)	2,8-376,2 Mediana de 17,0 (7,6-47,0)	0,60 (§)
Escore de Alvarado	0-7 Mediana de 3 (2,0-4,0)	0,0-8,0 Mediana de 3,0(2,0-4,0)	0,97 (§)
Achados tomográficos	Magros e normais n=94	Sobrepeso n=66	p
Apendicolito intraluminal	24/94- 25,5%	2/66-18,1%	0,27 (*)
Ausência de ar intraluminal	69/94- 73,4%	41/66- 62,1%	0,12 (*)
Realce parietal pelo contraste	66/94- 70,2%	37/66- 56,06%	0,06 (*)
Espessamento parietal	91/94- 96,8%	64/66-96,9%	1,00 (**)
Densificação da gordura apendicular	84/94 – 89,3%	64/66- 96,97%	0,12 (**)
Fluido periapendicular	25/94- 25,5%	15/66-22,7%	0,57(*)
Linfadenopatia	18/94- 19,1%	9/66-13,6%	0,35 (*)

(\*)=teste qui-quadrado; (\*\*) = teste de Fisher; (§) = teste de Mann-Whitney; (§§)= teste t não pareado; PCR=proteína C reativa; IMC=índice de massa corporal

Na Tabela 2 a comparação é feita entre indivíduos magros e normais e aqueles com obesidade. São observadas diferenças no número de pacientes com PCR aumentada, além de uma tendência nos valores absolutos de PCR maiores nos indivíduos com obesidade em relação aos magros/normais. Indivíduos com obesidade têm uma chance 5,6 vezes maior de apresentar PCR aumentada que os com peso normal. Além disso, indivíduos com obesidade têm 2,6 vezes mais chance de apresentar dor e defesa em quadrante inferior direito e 4,8 vezes mais chance de apresentar febre. Observa-se que os achados tomográficos não diferem entre os indivíduos normais/magros e indivíduos com obesidade (não demonstrando aumento do número de casos complicados nestes pacientes que justifiquem as alterações encontradas).

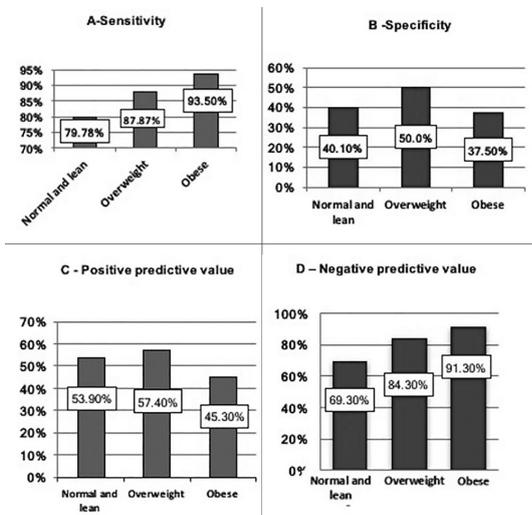
Sensibilidade, especificidade, VPP e VPN da PCR em AA conforme o IMC

A sensibilidade, especificidade, VPP e VPN podem ser observados na Figura 3. Em pacientes com obesidade, a sensibilidade da PCR sérica aumenta junto com aumento do IMC, enquanto que a menor especificidade da mesma é vista nos indivíduos com obesidade. Observa-se uma diminuição do VPP e aumento do VPN da PCR conforme o IMC do indivíduo

**TABELA 2 - Dados comparativos em AA entre indivíduos magros e normais, com indivíduos com obesidade**

	Magros e normais n=94	Indivíduos com obesidade n= 31	p
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	17,5-24,9 Mediana de 23,1(21,4-24,3)	30,07-39,35 Mediana de 32,69 (31,1-36,1)	< 0,0001 (§)
Migração da dor	9/94 – 9,5%	4/31	0,73 (**)
Anorexia	5/94 – 5,3%	2/31	1,00 (**)
Náuseas e vômitos	37/94 - 39,3%	16/31	0,23 (*)
Dor e defesa em quadrante inferior direito	42/94 – 44,6%	21/31- 67,7%	<b>0,02</b> (*) (#)
Dor ao Blumberg	10/94 – 10,3%	5/31- 16,12%	0,52 (**)
Febre	11/94 – 11,3%	12/31- 38,7%	0,0007 (*) (##)
Leucocitose	67/94 – 71,2%	19/31-61,29%	0,29 (*)
Desvio à esquerda	26/94-27,6%	6/31- 19,35%	0,35(*)
Valor dos leucócitos	4,560-26,130 Média de 13,280±4,571	6,600-21,170 Média De 12,510±3,739	0,39 (§§)
Número de pacientes com PCR aumentada	75/94- 79,7%	29/31 – 93,55%	<b>0,01</b> (*) (###)
Valor do PCR (mg/dl)	0,3-489 Mediana de 21,0(8,1-50,2)	5,0-258,0 Mediana de 31,0 (16,0-99,0)	0,07 (§)
Escore de Alvarado	0-7 Mediana de 3 (2,0-4,0)	0-7 Mediana de 3,0(2,0-5,0)	0,23 (§)
	Magros e normais n=94	Indivíduos com obesidade n= 31	p
Apendicolito intraluminal	24/94- 25,5%	4/31 – 12,9%	0,21 (**)
Ausência de ar intraluminal	69/94- 73,4%	27/31 – 87,09%	0,14 (**)
Realce parietal pelo contraste	66/94- 70,2%	19/31 – 61,29%	0,35 (*)
Espessamento parietal	91/94- 96,8%	31/31 – 100%	0,57 (**)
Densificação da gordura apendicular	84/94 – 89,3%	29/31 – 93,55%	0,72 (*)
Fluido periapendicular	25/94- 25,5%	6/31 – 19,35%	0,41 (*)
Linfadenopatia	18/94- 19,1%	8/31 – 25,8%	0,42 (*)

(\*)= teste do qui quadrado; (\*\*) = teste de Fisher; (§) = teste de Mann-Whitney; (§§) = teste t não pareado; IMC = índice de massa corporal; PCR = proteína C reativa; OR = odds ratio; IC = intervalo de confiança; (#) OR = 2,6; 95% IC DE 1,10-6,12; (##) OR = 4,82; 95% IC = 1,85-12,57; (###) -OR = 5,84; 95% IC = 1,30-26,22



IMC = índice de massa corporal; normal e magro = abaixo de 24,9 kg/m<sup>2</sup>; sobrepeso = IMC de 25 a 29,9 kg/m<sup>2</sup>; obesidade = IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>

**FIGURA 3 - Sensibilidade, especificidade, VPP e VPN da PCR em AA conforme o IMC**

**Distribuição dos tipos de gordura corporal e estudo da correlação dos valores da PCR sérica**

Do total de 191 pacientes foi feita a análise da composição de gordura corporal pelo estudo tomográfico em 146 deles. Foram excluídos 45 pacientes desta análise devido à aquisição das imagens tomográficas dos mesmos terem sido feitas com o "field of view" (FOV) do equipamento reduzido, detalhe técnico de protocolo tomográfico que impediu a realização da análise através do software SliceOmatic®.

A Tabela 3 mostra o estudo descritivo das variáveis estudadas e a Tabela 4 o estudo de correlação dos valores da PCR com os dados de composição da gordura corporal de todos os pacientes, sem diferenças significativas.

**TABELA 3 - Estudo descritivo das variáveis estudadas por imagem (n=146) para dados de massa muscular, gordura parietal, visceral, intramuscular, tecido de gordura total (fat mass) e tecido livre de gordura (free fat mass)**

	Músculo (cm <sup>2</sup> )	Gordura intramuscular (cm <sup>2</sup> )	Gordura visceral (cm <sup>2</sup> )	Gordura parietal (cm <sup>2</sup> )	Fat Mass (Kg)	Free fat mass (Kg)
Valor mínimo	50,00	0,8281	1,520	48,77	11,20	0,72
IIQ 25%	113,5	5,000	33,32	160,4	14,90	13,99
Mediana	137,9	8,392	67,20	214,8	21,23	17,76
IIQ 75%	176,1	13,46	140,5	273,9	26,54	23,43
Valor máximo	242,1	51,72	421,1	546,9	45,74	34,61

IIQ = intervalo interquartil; PCR = proteína C reativa.

**TABELA 4 - Estudo de correlação da PCR (mg/dl) com dados de composição corporal (teste de Spearman)**

	Rho Spearman	95% IC	p
Músculo (cm <sup>2</sup> )	0,03	-0,13 a 0,19	0,71
Gordura intramuscular (cm <sup>2</sup> )	-0,10	-0,26 a 0,06	0,20
Gordura visceral (cm <sup>2</sup> )	-0,06	-0,22 a 0,10	0,44
Gordura parietal (cm <sup>2</sup> )	-0,10	-0,26 a 0,06	0,20
Massa gorda (kg)	-0,10	-0,24 a 0,041	0,14
Tecido livre de gordura (kg)	-0,02	-0,17 a 0,11	0,70

IC = intervalo de confiança

Em seguida foi avaliada a correlação dos valores da PCR com cada dado de composição corporal considerando os valores dos pacientes acima e abaixo da mediana de cada uma das medidas (músculo, gordura intramuscular, gordura visceral, gordura parietal, tecido de gordura total e tecido livre de gordura). A análise destes dados revelou diferença significativa para os pacientes com valores da gordura visceral acima da mediana conforme visto na Tabela 5.

**TABELA 5 - Estudo de correlação da PCR sérica (mg/dl) com as variáveis de distribuição de gordura corporal de acordo com o valor da mediana (teste de Spearman).**

Variável	Valores acima da mediana			Valores abaixo da mediana		
	Rho	95% IC	p	Rho	95% IC	p
Músculo (cm <sup>2</sup> )	0,03	-0,20 a 0,26	0,78	-0,06	-0,29 a 0,17	0,59
Gordura intramuscular (cm <sup>2</sup> )	0,07	0,01 a 0,43	0,05	0,07	-0,16 a 0,30	0,52
Gordura visceral (cm <sup>2</sup> )	0,25	0,02 a 0,46	0,02	-0,01	-0,24 a 0,22	0,91
Gordura parietal (cm <sup>2</sup> )	0,04	-0,19 a 0,27	0,70	0,06	-0,16 a 0,30	0,55
Massa gorda (kg)	0,10	-0,098 a 0,31	0,28	-0,08	-0,28 a 0,12	0,42
Tecido livre de gordura (kg)	-0,05	-0,26 a 0,14	0,56	0,03	-0,17 a 0,23	0,74

IC = intervalo de confiança

## DISCUSSÃO

A PCR é um dos marcadores inflamatórios considerados com maior acurácia diagnóstica no contexto da AA<sup>3</sup>. Tendo em vista esta grande utilidade, o presente estudo focou na mensuração da PCR em pacientes com AA e controles, como também a correlação do valor dela nos diferentes tipos de compartimentos de gordura corporal. Como esperado, seus valores foram maiores nos pacientes com AA em relação aos controles.

O escore de Alvarado é baseado em sinais, sintomas e análise laboratorial para o diagnóstico de AA<sup>2</sup>. É reconhecidamente útil no quadro de AA<sup>2</sup>, especialmente se associado à mensuração da PCR<sup>22</sup>, mas não demonstrou diferenças nos pacientes com AA em relação ao IMC. Os autores atribuem esse achado à inexistência de muitas diferenças clínicas quanto ao aspecto de AA em indivíduos com e sem obesidade e já que esta ferramenta considera muitos dados clínicos para o seu cálculo. Todavia, quando determinadas variáveis são estudadas de maneira isolada, observa-se que indivíduos com maior peso tendem a apresentar mais febre (38% vs. 11%) e mais dor e defesa em quadrante inferior direito (67% vs. 44%) do que os de menor peso. Este resultado pode ser atribuído a um maior nível de inflamação e alteração da percepção dolorosa secundário à obesidade<sup>8,24,25</sup>. A obesidade também parece estar correlacionada com leucocitose<sup>17,19</sup>, como confirmado nesse estudo.

Estes dados indicam que a avaliação da dor e a interpretação de parâmetros laboratoriais de pacientes com obesidade deve ser feita com muito cuidado, evitando-se interpretações diagnósticas equivocadas, já que a obesidade pode atuar como fator de confusão quanto a dados clínicos e laboratoriais, para o diagnóstico correto.

Os achados tomográficos relacionados ao diagnóstico de AA no presente estudo vão de encontro aos da literatura, provavelmente não sendo, portanto, afetados pela obesidade. Esses achados incluem: espessamento parietal (186/191 - 97,3%), densificação da gordura periapendicular (177/191 - 92,6%), ausência de ar intraluminal no apêndice (137/191 - 71,72%) e realce parietal pelo meio de contraste (123/191 - 64,3%)<sup>23</sup>.

Um dos achados mais significativos da presente análise foi o de alteração na sensibilidade, especificidade e consequentemente do VPP e VPN da PCR no diagnóstico da AA, que se constituem no objetivo principal deste estudo. Observou-se, com o aumento do peso, aumento da sensibilidade (91,3% nos indivíduos com obesidade, 84,3% nos com sobrepeso e 69,3% nos com IMC normal ou magro) que apareceu, todavia, às custas de perda da especificidade do teste. Isto é facilmente compreensível, já que, pelo anteriormente exposto, a PCR encontra-se aumentada em níveis basais nos indivíduos com obesidade, mesmo que eles não tenham apendicite. Todavia, a pergunta de um cirurgião frente ao paciente com dor abdominal: "Isto é ou não apendicite? Devo ou não devo intervir?" é melhor validada pela sua especificidade, a qual determina se um resultado normal afasta ou não o diagnóstico, ou, visto de outra maneira, quanto da alteração do teste realmente se deve à AA; a PCR estará alterada pela obesidade confundindo esta linha de raciocínio. Sendo assim, valor alto da PCR no paciente com obesidade deve ser menos valorizado do que no indivíduo com IMC normal, já que a chance da elevação da PCR no com obesidade representar falso positivo é maior.

A sensibilidade e a especificidade nesse estudo também estão de acordo com a literatura, dando ênfase em que esses valores devem ser avaliados com cuidado, para evitar intervenções cirúrgicas desnecessárias<sup>10</sup>.

O tecido adiposo é hoje reconhecido como um órgão multifuncional, muito além da sua tradicional função no armazenamento de energia. Ele possui papel importante na liberação de moléculas pró-inflamatórias, como a IL-6, TNF- $\alpha$  e leptina, as quais atuam na inflamação local e sistêmica<sup>12</sup>.

Alguns pacientes obesos sofrem de estado pró-inflamatório sistêmico denominado adiposopatia, a qual está relacionada com maior prevalência de múltiplas doenças<sup>4,27</sup>. No presente estudo, verificou-se dentre os pacientes com AA, o aumento da PCR no grupo dos indivíduos com obesidade em relação ao grupo dos indivíduos com IMC normal ou magro.

O presente estudo também avaliou a composição corporal dos pacientes que apresentaram AA por meio do software SliceOmatic® e posterior conversão por meio de fórmulas matemáticas para estimativa total da composição gordurosa corporal e muscular. Esta análise é de fundamental importância já que a distribuição da gordura corporal, no que se refere às consequências malélicas da obesidade, é mais importante do que a própria quantidade da mesma, sendo a gordura visceral relacionada à adiposopatia<sup>26</sup>.

Os mecanismos específicos pelos quais a gordura visceral provoca danos ainda são controversos. Muitos pesquisadores afirmam que os adipócitos da gordura visceral poderiam mediar resistência à insulina através da secreção de ácidos graxos livres e de adipocinas<sup>5</sup>. Entretanto, outros fatores podem explicar por que a gordura visceral é a responsável pelo aumento do processo inflamatório: sua localização, permitindo a entrada de substâncias metabolicamente ativas diretamente no fígado pelo sistema porta, e o fato de que este tipo de gordura tem características farmacocinéticas peculiares permitindo que as moléculas secretadas tenham a capacidade de se espalhar pelo corpo com mais facilidade<sup>5</sup>.

O presente estudo demonstrou que a maior área de gordura visceral influenciou nos valores da PCR, achado que vem de encontro ao conceito de adiposopatia e ao papel de destaque da gordura visceral nesta condição. Estes achados também estão em concordância com o sabido papel da obesidade, notadamente da gordura visceral, para um maior grau de inflamação no contexto da AA. Não se encontrou na literatura revisada outros trabalhos que estudaram a contribuição da obesidade visceral para o estado pró-inflamatório no quadro de AA como foi feito no presente estudo, sendo esta uma contribuição dos presentes autores para o conhecimento nesta área.

Como limitações deste estudo, destaca-se seu desenho retrospectivo. Embora se tenha conseguido excluir casos de conduta cirúrgica e outras causas de abdome agudo que poderiam eventualmente aumentar os níveis da PCR, os indivíduos poderiam ser portadores de outras condições inflamatórias capazes de elevar os níveis da PCR, mesmo com a TC de abdome dentro dos limites da normalidade. Fica a sugestão para estudos subsequentes com objetivos semelhantes com desenho prospectivo, permitindo a caracterização de grupo controle sem quaisquer condições inflamatórias clinicamente detectáveis.

Os resultados observados no presente estudo indicam o quanto a obesidade, e, especialmente a gordura visceral, são capazes de influenciar na interpretação de dados clínicos e de exames laboratoriais. Isto pode interferir no raciocínio diagnóstico e mesmo na tomada de decisões. Como perspectiva futura, considerando o aumento global do número de obesos, inclusive no contexto de AA, os dados da composição corporal de gordura fornecidos de rotina nos relatórios radiológicos de TC e de RM poderão trazer benefício para o raciocínio diagnóstico do cirurgião solicitante e, consequentemente, para o paciente obeso sob suspeita de AA.

## CONCLUSÕES

Houve variações dos valores da sensibilidade, especificidade, VPP e VPN da PCR em pacientes com AA conforme o IMC, destacando-se o aumento da sensibilidade às custas de diminuição da especificidade deste teste com o aumento do IMC. Somente a gordura visceral teve correlação com os valores da PCR.

## REFERÊNCIAS

1. Al-Abed YA, Alobaid N, Myint F. Diagnostic markers in acute appendicitis. *Am J Surg*. 2015; 209(6):1043-1047.
2. Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med*. 1986;15: 557-564.
3. Andersson REB. Meta-analysis of the clinical and laboratory diagnosis of appendicitis. *Br J Surg*. 2004;91:28-37.
4. Bays H. Adiposopathy, "sick fat," Ockham's razor, and resolution of the obesity paradox. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(5):409.
5. Bergman RN, Kim SP, Catalano KJ, Hsu IR, Chiu JD, Kabir M, et al. Why visceral fat is bad: mechanisms of the metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(1):16-19.
6. Bliss LA, Yang CJ, Kent TS, Ng SC, Critchlow JF, Tseng JF. Appendicitis in the modern era: universal problem and variable treatment. *Surg Endosc*. 2015;29(7):1897-1902.
7. Bonomini F, Rodella LF, Rezzani R. Metabolic syndrome, aging and involvement of oxidative stress. *Aging Dis*. 2015;6(2):109-120.
8. D'arcy Y. Pain and obesity. *Nurs Manag*. 2012;43(3):20-25.
9. Gastrointestinal surgery for morbid obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Am J Clin Nutr* 1992; 55(2): 615-619.
10. Kutasy B, Laxamanadass G, Puri P. Is C-reactive protein a reliable test for suspected appendicitis in extremely obese children? *Pediatr Surg Int*. 2010;26(1):123-125.
11. Masoomi H, Mills S, Dolich MO, Ketana N, Carmichael JC, Nguyen NT, et al. Comparison of outcomes of laparoscopic versus open appendectomy in adults: data from the Nationwide Inpatient Sample (NIS), 2006-2008. *J Gastrointest Surg* 2011;15:2226-2231.
12. Moulin CM, Marguti I, Peron JPS, Rizzo LV, Halpem A. Impact of adiposity on immunological parameters. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(2):183-189.
13. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, Reiman T, Mccargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008;33(5):997-1006.
14. Okuş A, Ay S, Karahan Ö, Eryılmaz MA, Sevinç B, Aksoy N. Monitoring C-reactive protein levels during medical management of acute appendicitis to predict the need for surgery. *Surg Today*. 2015;45(4):451-456.
15. Orenes-Piñero E, Pineda J, Roldán V, Hernández-Romero D, Marco P, Tello-Montoliu A, et al. Effects of Body Mass Index on the Lipid Profile and Biomarkers of Inflammation and a Fibrinolytic and Prothrombotic State. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(6):610-617.
16. 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.
17. Papalou O, Livadas S, Karachalios A, Tolia N, Kokkoris P, Tripolitakis K, et al. White blood cells levels and PCOS: direct and indirect relationship with obesity and insulin resistance, but not with hyperandrogenemia. *Hormones (Athens)*. 2015;14(1):91-100.
18. PerezRodrigo C. Current mapping of obesity. *Nutr Hosp*. 2013;28(5):21-31.
19. Riley LK, Rupert J. Evaluation of patients with leukocytosis. *Am Fam Physician*. 2015;92 (11):1004-1011.
20. Sammalkorpi HE, Leppäniemi A, Mentula P. High admission C-reactive protein level and longer in-hospital delay to surgery are associated with increased risk of complicated appendicitis. *Langenbecks Arch Surg*. 2015;400(2):221-228.
21. Shogilev DJ, Duus N, Odom SR, Shapiro NI. Diagnosing appendicitis: evidence-based review of the diagnostic approach in 2014. *West J Emerg Med*. 2014;15(7):859-871.
22. Thirumallai S, Wijesuriya SR, Mitchell, A, Delriviere L. Predictive value of C-reactive protein with Alvarado score in acute appendicitis. *ANZ J Surg*. 2014;84(5):335-6.
23. Thompson AC, Olcott EW, Poulos PD, Jeffrey RB, Thompson MO, Rosenberg J, et al. Predictors of appendicitis on computed tomography among cases with borderline appendix size. *Emerg Radiol*. 2015;22(4):385-394.
24. Torensma B, Thomassen I, Van Velzen M, In't Veld BA. Pain experience and perception in the obese subject systematic review (revised version). *Obes Surg*. 2016;36(3):631-9.
25. Tramullas M, Finger BC, Dinan TG, Cryan JF. Obesity Takes Its Toll on Visceral Pain: High-Fat Diet Induces Toll-Like Receptor 4-Dependent Visceral Hypersensitivity. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155367.
26. Wu CK, Yang CY, Lin JW, Hsieh HJ, Chiu FC, Chen JJ, et al. The relationship among central obesity, systemic inflammation, and left ventricular diastolic dysfunction as determined by structural equation modeling. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(4):730-737.
27. Yamauchi FI, Castro ADAE. Obesity, adiposopathy, and quantitative imaging biomarkers. *Radiol Bras*. 2017; 50 (3): VII-VIII.