

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

**Achados histopatológicos inesperados
após apendicectomia por apendicite
aguda: análise retrospectiva de 1694
doentes**

Ana Maria Carvalho

M

2019



Achados histopatológicos inesperados após apendicectomia por apendicite aguda: análise retrospectiva de 1694 doentes

Autora:

Ana Maria Ferreira Carvalho

anacarvalhomf1@gmail.com

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Orientadora:

Dra. Raquel da Inez Correia

Centro Hospitalar e Universitário do Porto - Serviço de Cirurgia Geral

Assistente

Coorientadora:

Prof. Doutora Ana Margarida Pinheiro Povo

Centro Hospitalar e Universitário do Porto - Serviço de Cirurgia Geral Ambulatório

Prof. Auxiliar Convidado

Junho 2019

A autora,

Ana Maria Ferreira Carvalho

Ana Maria Ferreira Carvalho

A orientadora,

Raquel de Lencastre

Prof. Dra. Raquel da Inez Correia

A Coorientadora,

Ana Margarida Pinheiro Povo

Prof. Doutora Ana Margarida Pinheiro Povo

Junho 2019

Agradecimentos

Inicialmente presto o meu sincero agradecimento à Dra. Raquel Correia, orientadora deste projeto, pela orientação, disponibilidade e dedicação. À Prof. Doutora Ana Povo, coorientadora, pelos conselhos assertivos e determinação.

À minha família, em especial aos meus pais, madrinha, e irmã, pela paciência, persistência, ajuda, motivação e orientação, patenteados ao longo deste percurso.

À minha tia Mercedes, pela forma incansável com que me ajudou a concretizar este projeto.

Ao André, por me escutar e lembrar que sou capaz, complementado pela sua calma e serenidade sentidos ao longo deste caminho.

Por último, um agradecimento especial à minha amiga Isabel pela presença e amizade no momento crucial.

RESUMO

Introdução

A apendicite aguda é uma indicação frequente de cirurgia abdominal urgente. O diagnóstico pré-operatório é fundamentado na clínica, podendo ser necessário complementá-lo com avaliação imagiológica de ecografia ou tomografia computadorizada. Apesar do aspeto imagiológico (pré-operatório) ou macroscópico (intraoperatório) de doença benigna, algumas peças de apendicectomia podem incluir patologias que não se diagnosticariam e/ou investigariam, se as mesmas não fossem enviadas para exame histopatológico.

Objetivo

Enfatizar que existe benefício clínico em realizar a análise histopatológica sistemática das peças de apendicectomia excisadas com o diagnóstico clínico e/ou imagiológico (pré-operatório) de apendicite aguda, uma vez que achados inesperados nos exames histopatológicos podem ter impacto na abordagem terapêutica da patologia em causa.

Materiais e Métodos

Análise retrospectiva de todos os doentes do Centro Hospitalar e Universitário do Porto submetidos a apendicectomia por diagnóstico clínico e/ou imagiológico de apendicite aguda, entre 1 de janeiro de 2006 e 31 de dezembro de 2017. Os dados foram caracterizados de acordo com a idade, sexo, ano da cirurgia, estudo imagiológico pré-operatório, diagnóstico intraoperatório e diagnóstico histológico. Este último serviu como base para categorizar os doentes. Nos casos de achados inesperados foi documentado a alteração de estratégia terapêutica e follow-up após a apendicectomia. Será analisado se existiu correlação entre os achados imagiológicos pré-operatórios e os achados inesperados.

Resultados

No total, a amostra é constituída por 1694 doentes, com uma prevalência do sexo masculino de 854 (50,4%). Foram encontrados 31 casos (1,8%) considerados achados inesperados, sendo 13 casos (41,9%) benignos e 18 casos (58,1%) malignos. No diagnóstico histológico, 100% dos casos benignos e 72,2% dos casos malignos têm concomitantemente apendicite aguda.

Como achados inesperados foram descritos: apendicite eosinofílica (n=1), infeção por *Enterobius vermicularis* (n=1), granuloma inflamatório (n=1), adenoma (n=9), leiomioma (n=1), LAMN (n=4), adenocarcinoma mucinoso (n=3), adenocarcinoma intestinal (n=2), adenocarcinoma de células em anel de sinete (n=1), tumor neuroendócrino (n=5), GIST (n=1) e mesotelioma (n=1) e adenocarcinoma de primário oculto com metástase apendicular (n=1).

Conclusão

No estudo realizado, a modificação da abordagem terapêutica e de seguimento nos doentes com achados inesperados histológicos teve significância estatística. Recomenda-se, apesar da baixa

percentagem de doentes com achados inesperados na amostra estudada, a realização de estudo histológico a todas as peças de apendicectomia por apendicite aguda, atendendo ao impacto da omissão terapêutica nestes casos.

Palavras-chave

Apendicite, Apendicectomia, Achados incidentais, Neoplasias apendiculares, Estudo retrospectivo, Adultos

Abstract

Introduction

Acute appendicitis is a frequent indication for urgent abdominal surgery. The preoperative diagnosis is based on the clinical diagnosis and may need to be complemented with imaging evaluation of ultrasound or computed tomography. Despite the imaging (preoperative) or macroscopic (intraoperative) aspect of benign disease, some appendectomy specimens may include pathologies that would not be diagnosed and/or investigated if they were not sent for histopathological examination.

Objective

Emphasize that there is a clinical benefit in performing systematic histopathological analysis of excised appendectomy specimens with the clinical and/or imaging diagnosis (preoperative) of acute appendicitis, since unexpected findings in histopathological examinations may have an impact on the therapeutic approach of the pathology in question.

Materials e Methods

Retrospective analysis of all patients at the Centro Hospitalar e Universitário do Porto submitted to appendectomy for clinical and/or imaging diagnosis of acute appendicitis, between January 1, 2006 and December 31, 2017. The data was characterized according to age, gender, year of surgery, preoperative imaging study, intraoperative diagnosis and histological diagnosis. The latter served as a basis for categorizing patients. In cases of unexpected findings, the change in therapeutic strategy and follow-up after the appendectomy was documented. It will be analyzed if there was a correlation between the preoperative imaging findings and the unexpected ones.

Results

In total, the sample consisted of 1694 patients, with a male prevalence of 854 (50.4%). Thirty-one cases (1.8%) were considered unexpected, with 13 cases (41.9%) benign and 18 cases (58.1%) malignant. In the histological diagnosis, 100% of the benign cases and 72.2% of the malignant cases have concomitant acute appendicitis.

The following unexpected findings were described: eosinophilic appendicitis (n=1), infection by *Enterobius vermicularis* (n=1), inflammatory granuloma (n=1), adenoma (n=9), leiomyoma (n=1), LAMN (n=4), mucinous adenocarcinoma (n=3), intestinal adenocarcinoma (n=2), signet ring cell adenocarcinoma (n=1), neuroendocrine tumor (n=5), GIST (n=1) and mesothelioma (n=1) and occult primary adenocarcinoma with appendicular metastasis (n=1).

Conclusion

In this study, the modification of the therapeutic and follow-up approach in patients with unexpected histological findings was statistically significant. Despite the low percentage of patients with unexpected findings in the studied sample, it is recommended that a histological study be

performed on all appendectomy specimens for acute appendicitis, given the impact of therapeutic omission in these cases.

KEY WORDS

Appendicitis, Appendectomy, Incidental Findings, Appendiceal Neoplasms, Retrospective Studies, Adults

Lista de Abreviaturas

AA: apendicite aguda
ANET: tumor neuroendócrino do apêndice
CEA: antígeno carcinoembrionário
CgA: Cromogranina A
CHUP: Centro Hospitalar e Universitário do Porto
CSR: Cirurgia citorrredutora
DEFI: Departamento de Ensino, Formação e Investigação
DIP: Doença Inflamatória Pélvica
ENETS: European Neuroendocrine Tumor Society
FID: Fossa Ilíaca Direita
GIST: Gastrointestinal Stromal Tumors
HIPEC: Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica intraoperatória
IPO: Instituto Português de Oncologia
LAMN: Neoplasia mucinosa apendicular de baixo grau
MAA: Adenocarcinoma mucinoso do apêndice
MPM: Mesotelioma Peritoneal Maligno
NET: Tumor neuroendócrino
OMS: Organização Mundial de Saúde
PMP: Pseudomixoma Peritoneal
PSA: antígeno prostático específico
PSOGI: Grupo de Oncologia de Superfície Peritoneal Internacional
R0: Resseção cirúrgica com margens livres
R1: Resseção cirúrgica incompleta
SAM: sistema de apoio médico
SPSS: *Statistical Package for Social Sciences*
TB: Tuberculose
TC: tomografia computadorizada
TC TAP: tomografia computadorizada tóraxabdominopélvica
5-HIAA: ácido 5-hidroxi-indolacético, metabolito da serotonina
 β -hCG: beta-gonadotrofina coriónica

ÍNDICE

1. Introdução.....	1
2. Material e Métodos.....	3
2.1. Base de Informação.....	3
2.2. Critérios de Inclusão e Exclusão.....	3
2.3. Variáveis caracterizadas.....	3
2.4. Análise Estatística.....	4
3. Resultados.....	5
3.1. Caracterização da amostra.....	5
3.2. Diagnóstico macroscópico.....	5
3.3. Diagnóstico histopatológico.....	5
3.3.1. Apêndice sem alterações.....	5
3.3.2. Achados inesperados, tratamento e follow-up.....	6
3.4. Análise imagiológica.....	9
3.5. Suspeita de neoplasia intraoperatoriamente.....	9
4. Discussão.....	10
5. Conclusão.....	20
6. ANEXOS.....	21
7. Referências Bibliográficas.....	22

Índice de tabelas

Tabela I - Características demográficas, estudo imagiológico e dados intraoperatórios dos 1694 casos de apendicectomia por diagnóstico clínico e/ou imagiológico de apendicite aguda	IV
Tabela II – Caracterização do diagnóstico macroscópico e características demográficas e patológicas do diagnóstico macroscópico: apêndice normal	V
Tabela III – Caracterização do diagnóstico histopatológico e características demográficas e patológicas dos casos considerados: apêndice histologicamente sem alterações.....	VI
Tabela IV – Relação da idade e o sexo com o diagnóstico histopatológico.....	VII
Tabela V - Característica clinicopatológicas dos 31 casos com o diagnóstico de achados inesperados no exame histopatológico	VIII
Tabela VI – Características dos Tumores de potencial maligno incerto	IX
Tabela VII – Características clínicas e patológicas dos Adenocarcinomas.....	X
Tabela VIII - Características dos Tumores Neuroendócrinos.....	XI
Tabela IX – Relação do achados inesperados com a alteração de tratamento e seguimento	XI
Tabela X – Análise dos exames imagiológicos pré-operatórios dos achados inesperados benignos e malignos	XII
Tabela XI – Caracterização dos casos com diagnóstico macroscópico de suspeita de neoplasia. .	XIII

Índice de Gráfico

Gráfico 1 - Distribuição da forma de acesso cirúrgico por ano e evolução ao longo dos 10 anos .	XIII
--	------

Índice de Figuras

Figura 1 - Sistema de Bhangu et al ⁽¹¹⁾ : Classificação para a descrição intraoperatória do apêndice	XIV
Figura 2 - Classificação das Lesões Epiteliais Mucinosas do apêndice ⁽¹³⁾	XIV
Figura 3 - Classificação das Neoplasias Neuroendócrinas de acordo com a classificação da OMS de 2010 ⁽¹⁵⁾	XIV
Figura 4 - Estadiamento TNM para Neoplasia Neuroendócrina, de acordo com as diretrizes ENETS ou classificação UICC/AJCC ⁽¹⁵⁾	XV
Figura 5 - Algoritmo terapêutico para NET apendicular. V1=invasão vascular; L1= Invasão linfática; G2=tumor de grau 2 (Ki-67:3-2) ⁽¹⁵⁾	XV

1. Introdução

A apendicite aguda (AA) refere-se à inflamação aguda do apêndice cecal. Trata-se de uma indicação frequente de cirurgia abdominal urgente, com uma prevalência de 7% na população mundial. Tem um pico de incidência entre os 10-14 anos no sexo feminino e os 15-19 anos no sexo masculino. O rácio masculino/feminino é 3:2 até meio dos 20 anos e 1:1 após os 30 anos^(1, 2).

O diagnóstico pré-operatório é fundamentado na clínica, com sinais e sintomas clássicos como a anorexia, náuseas e vômitos e a dor e defesa à palpação na fossa ilíaca direita (FID)⁽¹⁾. O score de Alvarado estabelece uma pontuação em função da apresentação clínica e achados laboratoriais, correlacionando essa pontuação com a probabilidade diagnóstica de apendicite aguda, tendo elevada sensibilidade (96%) para a excluir^(3, 4).

Existe um elevado número de apendicectomias com resultado anatomopatológico negativo para AA, apresentando uma taxa média de 26% (16%-47%) quando o diagnóstico é baseado apenas nos achados clínicos e laboratoriais⁽⁵⁾. Em 2010 após a publicação de diretrizes para o diagnóstico e tratamento da AA⁽⁶⁾, a taxa de apendicectomias negativas reduziu para 6-10%. Estas estabelecem a necessidade de realizar um exame imagiológico complementar nos casos de suspeita clínica de AA^(5, 7). O exame de 1ª linha é a ecografia abdominal, com as vantagens de ser rápida, não invasiva, barata, sem radiação ionizante e sem necessidade de preparação prévia ou administração de contraste; com a desvantagem de ser operador dependente. Quando o resultado da ecografia abdominal é negativo ou inconclusivo, é recomendada a realização de tomografia computadorizada (TC), tendo esta maior sensibilidade (96% vs. 76%), maior precisão (94% vs. 83%) e maior valor preditivo negativo (95% vs. 76%) para o diagnóstico de AA^(1, 6). Com o uso de TC as apendicectomias com resultado anatomopatológico negativo reduzem para 1,7%⁽⁴⁾.

A etiopatogenia da AA é secundária à obstrução do lúmen do apêndice, o que produz congestão vascular e isquemia da mucosa, inflamação e edema, suscetibilidade para invasão bacteriana secundária. Como causas mais comuns de obstrução do apêndice temos a estase fecal e/ou acúmulo de fecalitos, no entanto existem outros processos luminais que podem resultar no quadro de AA⁽⁸⁾. Existem numerosas patologias atípicas apendiculares, desde neoplasias até condições inflamatórias, que podem mimetizar e causar AA sobreposta, tornando desta forma difícil diferenciar da inflamação típica por imagiologia. O reconhecimento destas patologias atípicas pré-operatoriamente pode diminuir o número de resseções emergentes inadequadas ou não indicadas^(4, 7).

As neoplasias apendiculares constituem um grupo heterogéneo, com uma incidência inferior a 0,5% de todas as neoplasias gastrointestinais. A sua forma de apresentação é variável, sendo o sintoma mais frequente a dor na FID, podendo confundir-se com o quadro de AA. O diagnóstico pode ser realizado por imagiologia, durante a cirurgia, ou ainda de forma incidental nas peças de

apendicectomia enviadas para exame histopatológico. Estas últimas representam menos de 1% de todas as peças de apendicectomia por AA⁽⁹⁾. Está documentado que mais de metade dos tumores do apêndice são diagnosticados somente no exame histopatológico, acrescentando-se ainda que o diagnóstico de infecções parasitárias, endometriose e doenças inflamatórias intestinais também pode ser feito deste modo⁽²⁾.

Em alguns artigos questiona-se a necessidade de envio rotineiro das peças de apendicectomia para exame histopatológico. Segundo Matthyssens et al.⁽¹⁰⁾ só é necessário enviar as peças de apendicectomia quando o diagnóstico macroscópico for duvidoso⁽²⁾.

Apesar do aspeto imagiológico (pré-operatório) ou macroscópico (intraoperatório) de doença benigna, algumas peças de apendicectomia podem incluir patologias que não se diagnosticariam e/ou investigariam se as mesmas não fossem enviadas para exame histopatológico, tendo este, por esse motivo, um papel relevante.

Assim, o seguinte trabalho tem como objetivo de analisar se existe benefício clínico em realizar a análise histopatológica sistemática das peças de apendicectomia excisadas com o diagnóstico clínico e/ou imagiológico (pré-operatório) de apendicite aguda.

2. Material e Métodos

Este trabalho foi realizado no Centro Hospitalar e Universitário do Porto (CHUP), e tem como base uma análise retrospectiva com a recolha de dados do processo clínico eletrónico das aplicações informáticas (SAM e SECTRA). A recolha de dados foi realizada entre 18/02/2019 a 28/04/2019 (Anexo 1, 2 e 3).

2.1. Base de Informação

Todos os doentes submetidos a apendicectomia por diagnóstico clínico e/ou imagiológico de apendicite aguda, entre 1 de janeiro de 2006 e 31 de dezembro de 2017, com base nos códigos ICD9 de pesquisa: 540, 541, 542, 543, 54000, 54109.

2.2. Critérios de Inclusão e Exclusão

Critérios de inclusão: Doentes com idade igual ou superior a 18 anos submetidos a apendicectomia por diagnóstico clínico e/ou imagiológico de apendicite aguda no CHUP, no período de 1 de janeiro de 2006 e 31 de dezembro de 2017 (11 anos), e peças anatómicas enviadas para exame histopatológico.

Critérios de exclusão: Doentes sem relatório operatório eletrónico ou exame histológico disponível, ou doentes apendicectomizados por outros diagnósticos diferentes à apendicite aguda (apendicectomias incidentais).

2.3. Variáveis caracterizadas

2.3.1. Demografia: idade, sexo e ano de cirurgia

2.3.2. Estudo imagiológicos pré-operatórios: Ecografia, tomografia computadorizada

2.3.3. Dados intraoperatórios: acesso cirúrgico por laparotomia ou laparoscopia;

2.3.4. Diagnóstico macroscópico: apêndice sem alterações macroscópicas ou “branco”, apendicite simples, apendicite complicada, suspeita de neoplasia;

Para o diagnóstico macroscópico acedeu-se aos relatos operatórios. A descrição intraoperatória foi classificada conforme a sistemática de Bhangu et al⁽¹¹⁾(Fig.1), que estabelece como apendicite aguda simples ou fleimonosa/supurativa, como aquela que apresenta inflamação da parede com ulceração, com ou sem pus extramural; e como apendicite complicada, os casos de apendicite aguda gangrenosa (inflamação transmural com necrose), perfurada (com solução de continuidade transmural macroscópica) e com abscesso pélvico ou abdominal⁽¹¹⁾. Os achados macroscópicos classificados como suspeitos de neoplasia foram mucocelo ou massa apendicular (fleimonosa ou não, com ou sem abscesso).

2.3.5. Diagnóstico histopatológico: Apêndice Normal, Apendicite Aguda, Achados inesperado

Com base no exame histopatológico forma criados três grupos: Apêndice Normal (incluindo os apêndices sem alterações inflamatórias agudas, a obliteração fibrosa do lúmen apendicular, a

hiperplasia linfóide reativa sem evidência de inflamação, periapendicite e serosite); Apendicite Aguda; Achados inesperados. O grupo de achados inesperados foi categorizado como benigno ou maligno. Na categoria de benignos dividiu-se entre outros achados e achados neoplásicos. Na categoria de malignos dividiu-se entre neoplasias primárias e secundárias.

Para a classificação das neoplasias apendiculares utilizou-se a classificação da OMS de 2010, com a divisão em lesões epiteliais e não epiteliais⁽¹²⁾. Para a classificação das neoplasias mucinosas foi adotada a classificação de 2012 resultante do Consenso de Delphi, após a reunião do Grupo de Oncologia de Superfície Peritoneal Internacional (PSOGI)⁽¹³⁾(Fig.2). O prefixo “cisto” é um termo descritivo em vez de uma característica clinicamente significativa, não tendo importância biológica⁽¹⁴⁾. Relativamente à neoplasia neuroendócrina foram adotadas as recomendações da guideline de 2016 da ENETS (Sociedade Europeia de Tumores Neuroendócrinos)⁽¹⁵⁾(Fig.3-5).

No grupo de achados inesperados verificou-se quais os casos com exame histopatológico concomitantemente com apendicite aguda.

2.3.6. Tratamento: Alteração da estratégia terapêutica após cirurgia em função dos achados inesperados histopatológicos.

Para o grupo de Achados inesperados categorizou-se a necessidade de tratamento adicional e indicação para seguimento. No caso de tratamento adicional foi especificado o tipo de tratamento aplicado (sistémico, cirurgia, quimioterapia).

2.3.7. Follow-up: quando aplicado foi registado até à data da consulta do processo. Registou-se o tempo de follow-up, em anos após a apendicectomia, os exames complementares de diagnóstico utilizados, existência de recidiva, óbito e/ou alta da consulta.

2.3.8. Análise imagiológica retrospectiva: Nos casos dos achados histopatológicos inesperados, foram consultados retrospectivamente, os exames imagiológicos pré-operatórios para avaliar a relação entre os achados imagiológicos pré-operatórios e os achados histopatológicos inesperados.

2.4. Análise Estatística

A análise estatística foi realizada com recurso aos programas Microsoft Excel e ao IBM SPSS Statistics versão 25 (IBM, Armonk, NY, USA).

As variáveis categóricas foram descritas pela frequência absoluta (n) e frequência relativa (%). As variáveis qualitativas são apresentadas pela frequência absoluta (n) e frequência relativa (%).

Foi ainda explorada a existência de diferenças estatisticamente significativas, através do teste paramétrico ANOVA.

Efetou-se também o teste de Correlação de Pearson, para verificar a relação entre a idade e o diagnóstico histológico.

3. Resultados

3.1. Caracterização da amostra

Dos 2308 doentes submetidos a apendicectomia no período de estudo, foram excluídos 612 doentes: 248 doentes por apendicectomia por outra indicação, 2 doentes por ausência de exame histopatológico publicado, 207 doentes por ausência de relato operatório eletrónico disponível e 155 por idade inferior a 18 anos.

No total foram incluídos na amostra 1694 doentes, com uma prevalência do sexo masculino de 854 (50,4%). A média total de idades foi de 39,20 anos, com uma prevalência de 47,8% de casos entre os 21-40 anos. As características demográficas, estudo imagiológico e os dados intraoperatórios dos 1694 casos estão resumidos na tabela I. Verifica-se que há diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) entre o sexo e a realização de exames complementares, observando-se que no sexo feminino executaram-se mais exames complementares de diagnóstico (TC e Ecografia+TC). No gráfico 1 encontra-se discriminada a distribuição da forma de acesso cirúrgico por ano e evolução ao longo dos 10 anos.

3.2. Diagnóstico macroscópico

Durante a cirurgia, 97,5% dos casos foram considerados como AA macroscópica, 0,3% casos como suspeita de neoplasia e 2,2% casos como apêndice sem alterações (tabela II).

Nos casos de apêndice macroscopicamente sem alterações (tabela II), o apêndice foi removido apesar da sua aparência normal. Destes 38 casos, 60,5% ($n=23$) não tiveram etiologia atribuível para a dor na FID, e em 39,5% ($n=15$) foram atribuídas causas extra-apendiculares.

3.3. Diagnóstico histopatológico

No total das peças de apendicectomia, 1583 casos (93,4%) tiveram histologia compatível com apendicite aguda, 80 casos (4,7%) ausência de patologia na histologia e 31 casos (1,8%) achados inesperados (tabela III).

Na tabela IV, verifica-se que com o aumento da idade existe uma diminuição dos casos de apêndice histologicamente normal, e um aumento dos casos de apendicite aguda e achados inesperados ($r=0,109$; $p < 0,01$). Em termos de distribuição para o sexo, verifica-se que existe uma diferença estatisticamente significativa entre o sexo feminino e o diagnóstico histopatológico ($p < 0,01$), sendo o diagnóstico de apêndice normal mais comum nas mulheres.

3.3.1. Apêndice sem alterações

Na tabela III apresenta-se a caracterização demográfica e patológica dos 80 casos de doentes submetidos a apendicectomia, mas com apêndice histologicamente normal.

No que concerne à distribuição etária, mais de metade dos casos (57,5%, n=46) são entre os 21 e os 40 anos, verificando-se também uma prevalência de 67,5% (n=54) para o sexo feminino.

Na descrição do exame histopatológico, em 73,7% dos casos (n=59) foram nomeadas causas que mimetizam o quadro de AA, e em 26,3% (n=21) não houve etiologia atribuível.

Comparando o diagnóstico histológico de apêndice sem alterações com o diagnóstico macroscópico, verifica-se que somente 26,2% (n=21) tiveram diagnóstico macroscópico de apêndice normal, 62,5% (n=50) como apendicite simples e 11,3% (n=9) como apendicite complicada. Esta diferença na classificação histológica para a classificação macroscópica é estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

3.3.2. Achados inesperados, tratamento e follow-up

No total das apendicectomias por suspeita de AA foram detetados 31 casos (1,8%) de achados histopatológicos inesperados. As características clinicopatológicas estão resumidas na tabela V.

3.3.2.1. Achados benignos

Como achados inesperados benignos temos 13 casos, divididos em “outros achados” e “achados neoplásicos”, todos eles com diagnóstico histológico concomitante de apendicite aguda.

O grupo de “outros achados” inclui 1 caso de granuloma inflamatório, 1 caso de infeção parasitária por *Enterobius vermiculares* e 1 caso de apendicite eosinofílica. No caso de granuloma inflamatório foi colocada a hipótese de infeção por *Mycobacterium tuberculosis* ou doença de Crohn, pelo qual teve encaminhamento para a consulta de Gastroenterologia para despiste de etiologia. No caso da infeção parasitária foi enviada informação para o Médico de Família de forma a proceder a desparasitação do doente e dos restantes habitantes da casa, assim como animais. O caso de apendicite eosinofílica teve alta após a primeira consulta de pós-operatório.

Nos “achados neoplásicos benignos”, foram identificados 9 casos de adenoma e 1 caso de leiomioma. Os 9 casos de adenoma tiveram alta após a primeira consulta de pós-operatório, com uma idade média de 60,33 anos (39-85 anos) e um predomínio no sexo feminino de 66,7% (6 casos). No caso de leiomioma, no exame histológico, foram identificados concomitantemente focos de endometriose, pelo que a doente foi orientada para consulta de Ginecologia.

3.3.2.2. Achados malignos

Como achados inesperados malignos, temos 18 casos, dos quais 13 (72,2%) tinham concomitantemente histologia compatível com AA.

Como achados malignos primários, temos 4 casos de LAMN (neoplasia mucinosa apendicular de baixo grau), 3 casos de adenocarcinoma mucinoso, 2 casos de adenocarcinoma do tipo intestinal, 1 caso de adenocarcinoma com células em anel de sinete, 5 casos de NET (tumor neuroendócrino), 1 caso de GIST (gastrointestinal stromal tumors) e 1 caso de mesotelioma. Como neoplasias secundárias temos 1 caso de metástase apendicular por adenocarcinoma de primário oculto.

A prevalência dos casos de LAMN (tabela VI) no grupo de achados inesperados foi de 12,9% (n=4), com uma idade média de 60,50 anos e proporção de homens e mulheres de 3:1. Houve dois casos (50%) com AA concomitante. Todos os casos tiveram follow-up posterior após consulta multidisciplinar, com um seguimento de 10 anos para um caso considerado como pseudomixoma peritoneal (PMP) submetido a cirurgia citorrredutora (CSR) e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica intraoperatória (HIPEC), 4 anos para um caso submetido a colectomia direita, 8 e 9 anos em dois casos onde foi decidida vigilância clínica. Todos eles sem evidência de recidiva até à data.

Foram diagnosticados 3 casos como adenocarcinoma mucinoso, 2 deles com histologia concomitante de AA. Dos 3 casos de adenocarcinoma mucinoso, 2 casos de adenocarcinoma mucinoso e PMP e 1 caso de adenocarcinoma mucinoso (tabela VII).

No follow-up destes doentes:

- No caso de adenocarcinoma mucinoso com PMP, atendendo à idade (85 anos), comorbilidade e pouca reserva funcional realizou-se vigilância e seguimento dos marcadores tumorais. Óbito aos 2 anos.
- O caso com diagnóstico histológico de adenocarcinoma mucinoso moderadamente diferenciado com PMP e AA concomitante foi encaminhado para o IPO do Porto e a decisão passou por realizar CSR e HIPEC. Teve recidiva ganglionar e peritoneal ao fim de 2 anos, optando-se nesta fase pelo tratamento de suporte. O óbito ocorreu aos 3 anos de follow-up.
- No outro caso de diagnóstico histológico de adenocarcinoma mucinoso e AA concomitante foi decidido realizar colectomia direita, estando a ser seguido em consulta de Cirurgia Geral, com follow-up de 6 anos, com TC TAP e marcadores tumorais, sem recidiva local, regional ou à distância até à data.

Quanto aos adenocarcinomas do tipo intestinal, temos 2 casos de adenocarcinoma moderadamente diferenciado com margem cirúrgica livre, com diagnóstico concomitante de AA (tabela VII). Foram submetidos a colectomia direita, em segundo tempo. Num dos casos foi perdido follow-up devido ao doente ter optado por ser seguido noutra instituição hospitalar. O outro caso,

tem follow-up de 5 anos, com realização de TC abdominal e colheita de marcadores tumorais, sem registo de recidiva local, regional ou à distância até à data.

Houve ainda um caso de adenocarcinoma mucinoso pouco diferenciado com componente de células em anel de sinete, com ressecção cirúrgica incompleta (R1) e contaminação peritoneal, perdido para o seguimento.

No que diz respeito aos 5 casos (16,1%) de tumores neuroendócrinos (NETs) (tabela VIII) foram documentados como Tumor Neuroendócrino de grau 1 – NETG1, com uma média de idade de 31,20 anos e uma prevalência de 60 % no sexo masculino. 4 casos (80%) apresentavam diagnóstico concomitante de AA.

- Em três casos foi decidido em consulta de grupo vigilância, não tendo sido documentada recidiva durante o follow-up. O tempo de seguimento variou entre 2 e 10 anos, sendo que para o estadió NETG1, as recomendações não são consensuais.
- Nos 2 casos de NET - pT2 (<2 cm), foi proposto colectomia direita. Um doente abandonou a consulta, o outro foi operado e teve um seguimento de 8 anos sem recidiva documentada. O seguimento preconizado foi estudo analítico com CgA, 5-HIAA na urina de 24 horas e estudo imagiológico com TC TAP. Todos os casos tiveram alta da consulta.

O caso de GIST apresentava concomitantemente AA, foi classificado histologicamente como de baixo potencial de malignidade e decidiu-se vigilância com TC TAP. Teve alta da consulta aos 5 anos sem evidência de recidiva local ou à distância.

O caso de Mesotelioma Peritoneal, também apresentava AA concomitante, e histologia com índice mitótico baixo. O doente tinha antecedentes pessoais de Linfoma Não Hodking, radioterapia, e carcinoma epidermoide da pele. A decisão foi tratamento de suporte, devido às comorbilidades e baixa reserva funcional do doente. O óbito ocorreu 1 ano após a apendicectomia.

Em relação à neoplasia secundária, tratou-se de metástase apendicular de adenocarcinoma primário oculto com AA concomitante. O doente tinha antecedentes de adenocarcinoma da próstata metastizado, porém a histologia não é compatível com este, tendo sido proposta vigilância. O follow-up foi de 8 anos, até ao óbito do doente, nunca tendo sido documentada a localização do tumor primário.

Em suma, houve 10 casos (32,3%) em que o diagnóstico histopatológico implicou terapêutica adicional, cirúrgica ou sistémica, verificando-se diferenças estatisticamente significativas a nível de tratamento em função do diagnóstico histopatológico ($p < 0,001$). Em 18 casos (58,1%) houve indicação para seguimento em consulta externa, verificando-se também diferenças estatisticamente significativas a nível de seguimento em função do diagnóstico histopatológico ($p < 0,001$) (tabela IX).

3.4. Análise imagiológica

A análise retrospectiva dos exames imagiológicos pré-operatórios dos achados inesperados encontra-se discriminada na tabela X. Verifica-se, que nos achados benignos, 83,3% dos casos têm descrição dos exames imagiológicos compatível com apendicite aguda. Já nos achados malignos, em 88,9% a descrição nos exames imagiológicos corresponde a apendicite aguda. No entanto, verifica-se que em 2 casos estavam descritas alterações no relato imagiológico, de modo a suspeitar de patologia neoplásica.

3.5. Suspeita de neoplasia intraoperatoriamente

Os 5 casos de suspeita de neoplasia intraoperatoriamente (tabela XI), caracterizam-se por suspeita intraoperatória de mucocelo apendicular (n=4) e aspeto de massa apendicular (n=1). Destes, 3 casos foram abordados por laparoscopia, sendo que um caso necessitou de conversão para laparotomia, devido aos achados intraoperatórios.

Histologicamente, 3 casos foram compatíveis com achados inesperados: Adenoma (n=1), LAMN (n=1) e NET (n=1). Os outros 2 casos corresponderam a AA, não confirmando a suspeita macroscópica intraoperatória.

Consultando os exames imagiológicos pré-operatórios, 2 casos descreviam mucocelo apendicular.

4. Discussão

A apendicite aguda é a causa mais comum de abdómen agudo com necessidade de cirurgia, com uma incidência de 7,0%. Na nossa amostra temos um rácio de AA por sexo aproximadamente de 1:1, com uma idade média de 39,20 anos.

O diagnóstico de AA depende da avaliação clínica, achados laboratoriais e imagiológicos. A utilização da escala de Alvarado tem elevada sensibilidade para excluir AA, tornando-se útil em contexto de emergência para triagem de doentes^(3, 16). Neste estudo, o facto de não utilizar a escala de Alvarado tornou-se uma limitação, não se podendo investigar a relação dos parâmetros utilizados para a frequência de achados inesperados e apendicectomias com apêndice histologicamente normal. Utilizou-se somente na descrição dos exames imagiológicos para registar a existência de AA ou outra alteração que pudesse indicar um diagnóstico diferencial.

Na amostra, verificou-se que no sexo feminino realiza-se mais exames complementares de diagnóstico, nomeadamente TC e Ecografia + TC, demonstrando a dificuldade de diagnóstico para a etiologia do quadro de dor abdominal neste sexo. Sabe-se que a ecografia tem boa precisão, sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de AA, e deve ser realizada como primeira linha na sua investigação. No entanto, a utilização da TC é aconselhada quando o diagnóstico clínico e/ou ecográficos são inconclusivos^(4, 16, 17).

Relativamente aos registos imagiológicos da amostra, estes são na maioria compatíveis com AA, verificando-se somente em 2 casos descrições que poderiam modificar a gestão do doente pré-operatoriamente. A identificação imagiológica de patologias atípicas, como neoplasias, doenças inflamatórias ou outras que não a AA, é útil para o planeamento terapêutico, evitando cirurgias não indicadas e prevenindo complicações⁽⁴⁾.

O termo mucocelo, referido num exame complementar de diagnóstico da amostra, não é uma entidade neoplásica ou patológica, sendo somente um termo descritivo para um apêndice distendido por muco, que pode ter como causa desde uma neoplasia mucinosa a obstrução não neoplásica. As neoplasias mucinosas apendiculares são as mais diagnosticadas na TC devido à formação do mucocelo⁽⁴⁾.

Muitas vezes os casos de neoplasias mucinosas estão mascarados como apendicite com abscesso. Na eventualidade de se abordar o abscesso com drenagem percutânea pode culminar em fístulas crónicas, disseminação tumoral pelo local de drenagem e ainda disseminação peritoneal de mucina, piorando deste modo o prognóstico. O tratamento dos mucocelos passa pela apendicectomia, sendo recomendada a laparotomia, e se detetado incidentalmente na laparoscopia é recomendada a conversão. O ato cirúrgico deve ser realizado com cautela, fazendo

uma disseção cuidadosa do apêndice para evitar a rutura. Se existir mucina extra-apendicular, esta deve ser colhida completamente e enviada para citologia^(4, 13, 18).

Com base no diagnóstico imagiológico, mesmo com a evolução da tecnologia, não se conseguem diagnosticar a maioria dos achados inesperados⁽⁴⁾.

As limitações inerentes a esta avaliação retrospectiva dos exames imagiológicos associam-se ao facto de a ecografia ser operador dependente, os relatórios imagiológicos não seguirem o mesmo padrão de escrita, e a descrição destes estar algumas vezes incompletas. Para além disso, o facto de a avaliação da descrição não ter sido realizada com um especialista ou consultor de radiologia, não permitiu verificar se existiriam ou não alterações que pudessem indicar outro diagnóstico diferencial.

Ao longo dos anos verificou-se que o acesso preferencial para apendicectomia mudou, evoluindo de 21,5% em 2007 por laparoscopia para 81,9% em 2017. Esta evolução vai de encontro às recomendações para o tratamento da AA, as quais advogam a laparoscopia como 1ª escolha, pois tem como vantagens ter uma incisão cirúrgica menor, recuperação mais rápida, menor risco de complicações infecciosas e íleo parálítico, culminando num internamento hospitalar mais reduzido^(19, 20).

Ao longo da leitura dos relatos operatórios, a classificação do diagnóstico macroscópico, tornou-se uma grande limitação para o estudo. Verificou-se a existência de diferentes denominações para a mesma característica macroscópica, e muitas vezes descrições vagas e poucos específicas, tornando-se desta forma difícil a classificação macroscópica padronizada e abrangente como era desejada para os 11 anos de estudo. Este aspeto vai de encontro ao mencionado na literatura, acerca da classificação do apêndice intraoperatoriamente^(11, 20-23). Esta tem sofrido alterações ao longo dos anos para que seja mais objetiva e fidedigna. É referido também ser fundamental diminuir a variabilidade interobservador dos cirurgiões na avaliação do apêndice, principalmente para as formas iniciais de apendicite, de forma a culminar numa gestão mais adequada do doente^(20, 21).

Na nossa amostra a taxa de apendicectomia com apêndice histologicamente normal foi de 4,7%, mais baixa do que o documentado na literatura. Constata-se que existe uma relação significativa entre a idade (faixa entre 21 e 40 anos), o sexo feminino e apendicectomia com apêndice histologicamente normal. A relação existente com o sexo e esta faixa etária vai ao encontro do defendido por vários estudos⁽²³⁻²⁶⁾. Estes argumentam as condições ginecológicas como os maiores mimitizadores do quadro de apendicite aguda, salientando desta forma as dificuldades em

diagnosticar este quadro no sexo feminino e na faixa etária correspondente ao período fértil^(16, 24-26). Comparando o diagnóstico histológico dos apêndices normais com o diagnóstico macroscópico previamente realizado, verifica-se uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$), havendo somente 26,2% de diagnóstico idêntico nas duas formas. Esta diferença expõe novamente o problema da fiabilidade e precisão do diagnóstico macroscópico.

Na nossa amostra, 5 casos (0,3%) foram identificados como suspeitos de neoplasia, confirmando-se histologicamente em 3 casos. Nas situações em que existe suspeita macroscópica, alguns casos são confirmados como falsos positivos pelo exame histopatológico.

Assim, constata-se que o diagnóstico intraoperatório pelo cirurgião é impreciso, subjetivo, pouco confiável e muito variável entre operadores⁽²¹⁾.

Verifica-se, na nossa amostra uma prevalência de 1,8% de achados inesperados, sendo que 32,3% destes achados conduziu a alteração do tratamento, e 58,1% culminou com seguimento em consulta de especialidade, verificando-se diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,001$) no tratamento e follow-up dos doentes com o envio das peças de apendicectomia para exame histopatológico, e conseqüentemente o diagnóstico de patologias que de outra forma não eram identificáveis.

Alguns autores questionam a necessidade de envio rotineiro das peças de apendicectomia para exame histopatológico, argumentando que os achados inesperados raramente têm significado clínico, ou motivam a alteração de tratamento no doente, e ainda que as lesões quando localizadas são tratadas somente pela apendicectomia. O envio rotineiro das peças operatórias tem custos acrescidos, questionando-se o risco/benefício desta prática. É de salientar que, segundo os autores, as amostras devem ser enviadas para exame histopatológico apenas quando aparecem anormalidades macroscópicas intraoperatoriamente e/ou quando existem alterações imagiológicas borderline ou suspeitas de malignidade^(10, 27, 28).

Assim, as conclusões obtidas em relação aos exames imagiológicos pré-operatórios, às diferenças estatisticamente significativas entre o diagnóstico macroscópico e o diagnóstico histológico, e as diferenças estatisticamente significativas no tratamento e seguimento dos doentes após diagnóstico histopatológico de achados inesperados, apoiam a ideia de ser necessário enviar para exame anatomopatológico todas as peças de apendicectomia para análise e não só as que têm aspecto macroscópico e/ou imagiológico suspeito. Basear o envio das peças para exame histológico só nestes fatores levaria a decisões clínicas inadequadas, incertas, baseadas na subjetividade, levantando questões éticas, e pondo desta forma em questão a relação custo/benefício.

Na amostra, como achados inesperados, temos dois grandes grupos, as causas benignas e malignas. Na causas benignas temos as não neoplásicas, como apendicite eosinofílica, infecção por *Enterobius vermicularis* e granuloma inflamatório, e as causas neoplásicas, como adenoma e leiomioma. No grupo de causas malignas temos as neoplasias primárias como: a LAMN, adenocarcinoma mucinoso, intestinal e células em anel de sinete, NET, GIST, mesotelioma e como neoplasia secundária temos adenocarcinoma de primário oculto com metástase apendicular.

Em relação aos achados histopatológicos benignos, em todos estão descritas lesões concomitantes de AA. Imagiologicamente apenas uma destas lesões apresentou-se como mucocelo na TC pré-operatória. A histologia definitiva revelou tratar-se de um Adenoma. Em termos terapêuticos, 1 caso beneficiou de tratamento após o diagnóstico histológico: a infecção por *Enterobius vermiculares*.

A apendicite granulomatosa é um achado raro, com uma incidência de 0,14% a 0,3% nos países ocidentais. Normalmente é um achado incidental em doentes com clínica compatível com AA. Pode ser causada por vários fatores, desde infecciosos e não infecciosos, como doença de *Crohn* e tuberculose⁽¹⁶⁾. No doente onde foi diagnosticado esta patologia, a suspeita era entre estas duas etiologias, tendo sido encaminhado para consulta de Gastroenterologia. A tuberculose (TB) tem uma incidência elevada na região do Porto, podendo afetar todos os tecidos e órgãos do corpo, incluindo todos os segmentos do trato gastrointestinal. O íleon e o cego são os locais mais comumente envolvidos, seguidos do apêndice cecal e cólon. A incidência relatada de TB apendicular varia de 0,1% a 3,0% entre todas as apendicectomias realizadas. O diagnóstico preciso é estabelecido após o exame histopatológico. Não há consenso no que concerne ao tratamento, havendo quem defenda que a apendicectomia é suficiente e não necessita de tratamento adicional⁽²⁹⁾.

Enterobius vermicularis (*oxyuris* ou *pinworm*) é a infecção parasitária mais comum em todo o mundo e causa rara de apendicite aguda (AA). Está presente em 0,6 a 3,8% dos pacientes com suspeita de AA^(2, 8, 29). A maioria dos pacientes infetados são assintomáticos. Quando existem sintomas o mais comum é prurido anal. Pensa-se que a infestação parasitária cause obstrução do lúmen apendicular ou inflamação secundária levando à apendicite⁽⁸⁾. Deve-se salientar que a apendicectomia trata apenas a consequência e não a causa da doença, logo os pacientes devem receber tratamento anti-helmíntico, uma dose oral de mebendazol, que é repetida em 1-2 semanas^(2, 29), sendo que a gestão do nosso caso foi de encontro à literatura.

A apendicite eosinofílica aguda é um diagnóstico raro e muitas vezes confundido com AA. A etiologia da apendicite eosinofílica é incerta, no entanto pensa-se que seja o resultado de uma resposta alérgica⁽⁸⁾. O acompanhamento por gastroenterologista pode ser justificado nos pacientes com dor abdominal recorrente, dada a possibilidade de morbilidade a longo prazo⁽⁸⁾.

No que concerne à etiologia neoplásica, sabe-se que as neoplasias primárias do apêndice são raras, menos de 2%, não estando estabelecidos fatores de risco para o seu desenvolvimento^(18, 30). O diagnóstico definitivo realiza-se com o exame histopatológico, correspondendo a 0,5 a 1% de todas as apendicectomias. A maioria destes doentes são operados pela suspeita de AA^(12, 30). Quando os sintomas estão presentes, geralmente trata-se de uma doença em estado avançado, como nos casos de distensão abdominal e dor secundária à disseminação peritoneal da neoplasia apendicular⁽³⁰⁾.

Na nossa amostra temos uma prevalência de 1,7% de patologia neoplásica diagnosticada de forma incidental no exame histopatológico, dos quais 10 casos (0,6%) são benignos e 18 casos (1,06%) são malignos, com uma prevalência nos achados inesperados de 32,2% e 58,1%, respetivamente. Nos achados malignos, 72,2% diagnosticaram-se incidentalmente pelo quadro de AA.

O apêndice dá origem a tumores morfológicos diversos, tornando a classificação destes historicamente confusa, com nomenclatura não padronizada e classificações com uso de termos inconsistente. Deste modo, torna-se difícil a comparação de resultados ao longo dos anos entre diferentes instituições e até na mesma instituição⁽³¹⁾. Neste estudo, esta tornou-se a principal limitação. O facto de ser um estudo de 11 anos, com denominações pouco consistentes ao longo do tempo, abordagens e indicações terapêuticas modificadas após a atualização das classificações, e ainda descrições histológicas pouco completas e exames histopatológicos realizados em centros de Anatomia Patológica diferentes, tornou a classificação e uniformização dos achados complexa.

No que concerne às neoplasias epiteliais identificaram-se 24 casos: 9 casos de adenoma, 4 casos de LAMN, 3 casos de adenocarcinoma mucinoso, 2 casos de adenocarcinoma do tipo intestinal, 1 caso de adenocarcinoma mucinoso do tipo células em anel de sinete e 5 casos de NET.

As neoplasias mucinosas apendiculares são um grupo complexo e diverso de neoplasia epiteliais que apresentam-se morfológicamente como mucocelo, com uma incidência entre 0,2% e 0,7%^(18, 32). Estas são diferenciadas em 3 categorias: lesões pré-malignas verdadeiras, tumores de potencial maligno incerto e lesões malignas. O PMP consiste numa síndrome clínica no qual a neoplasia mucinosa prolifera dentro da cavidade peritoneal, causando ascite e implantes peritoneais^(13, 31).

O adenoma (lesão pré-maligna verdadeira), por definição é uma lesão restrita à mucosa, logo é uma neoplasia epitelial mucinosa benigna. Ocorre em doentes com mais de 50 anos, com predomínio no sexo feminino. Os adenomas são classificados nos tipos tubular, tubuloviloso e viloso^(18, 33). A forma como foram definidos torna-os incomuns no apêndice, e a sua qualidade de

lesões pré-malignas, obriga a sua excisão^(18, 31, 33). O tratamento dos adenomas passa pela apendicectomia, não necessitando de follow-up⁽³¹⁾. Na nossa amostra, os 9 casos de adenoma vão de encontro às recomendações: foram submetidos a apendicectomia e não tiveram seguimento.

Os LAMNs (tumor de potencial maligno incerto) são adenomas morfológicamente bem diferenciados que podem proliferar para fora do apêndice, sendo tumores de baixo grau e a principal causa de PMP^(13, 18). Aparecem em doentes jovens, com idade mediana aproximadamente de 53 anos e com predominância feminina(60%)⁽¹³⁾. A apresentação mais comum é a dor abdominal que clinicamente mimetiza apendicite aguda^(14, 33). Fatores de alerta a ter em conta nos LAMNs são a rutura do apêndice (incluindo a microperfuração), a inflamação ou presença de mucina extra-apendicular, pois estão associados a potencial de disseminação tumoral intraperitoneal⁽¹³⁾. Após o diagnóstico, deve-se realizar sempre colonoscopia para excluir neoplasia colorretal síncrona⁽³¹⁾. No que concerne ao tratamento, a apendicectomia com margens livres é suficiente nos LAMNs sem doença extra-apendicular. Não existe benefício em realizar colectomia direita, pois não tem influência positiva na sobrevida dos doentes. No caso de rutura com presença de muco extra-apendicular é necessário seguimento dos doentes devido à possibilidade de recorrência e evolução para PMP^(13, 14). Recomenda-se um seguimento entre 5 a 10 anos, com consulta, TC abdominal e marcadores tumorais séricos (CEA, CA125, CA19.9) anualmente. Realça-se que, se a ressecção for sem margens livres, deve-se fazer um seguimento também com colonoscopia^(13, 14). Em doentes com LAMNs completamente ressecados ou com doença peritoneal de baixo volume, a sobrevida livre de recidiva aos 5 anos é de 95,2% e a taxa de sobrevida global é 100%⁽¹³⁾. Na nossa amostra, todos os casos tiveram follow-up de acordo com as recomendações, não houve recidiva e a taxa de sobrevida é 100% aos 10 anos. Num caso, foi realizada CSR (remoção de toda a doença grave ou redução dos depósitos do tumor para $\leq 2,5$ mm de espessura) e HIPEC devido a perfuração do apêndice. Num outro caso, complementou-se a terapêutica com colectomia direita.

De um modo geral, o Adenocarcinoma apendicular primário constitui menos de 0,5 % de todas as neoplasias do trato gastrointestinal. Este é dividido em três classes: mucinoso, tipo intestinal e células em anel de sinete⁽³¹⁾. Alguns estudos demonstram que o adenocarcinoma mucinoso apendicular tem melhor prognóstico que o adenocarcinoma não mucinoso, sendo menos propenso a disseminação linfática ou hematogénea. Na presença de PMP a obtenção de citorredução completa (40-91%) é um dos fatores mais importantes para o sucesso do tratamento⁽¹⁴⁾.

O Adenocarcinoma Mucinoso do apêndice (MAA) parece ser uma entidade distinta do adenocarcinoma apendicular do tipo intestinal. A idade média de apresentação é 60 anos. Não há predileção clara por sexo, nem fatores de risco conhecidos^(13, 30). O MAA é classificado de bem, moderadamente ou pouco diferenciado, sendo esta classificação importante para determinar o prognóstico e tratamento. As lesões bem diferenciadas podem ser mais propensas a causar PMP⁽³⁰⁾.

³¹⁾. Os doentes quando diagnosticados normalmente já se apresentam com doença metastática síncrona, especialmente no adenocarcinoma de células em anel de sinete⁽¹³⁾. É de salientar que, independentemente do tamanho, é importante remover o apêndice em bloco sem derramar a mucina na cavidade peritoneal. Para os doentes com MAA localizada, sem rotura e de baixo grau é recomendada a apendicectomia, sendo provavelmente curativa. Na doença de alto grau igual a T2 ou maior, é recomendada a colectomia direita, pelo maior risco de acometimento ganglionar. Quando existe disseminação peritoneal, seja macroscópica ou microscópica, o tratamento indicado é a terapia com CSR em combinação com HIPEC⁽³⁰⁾. O seguimento deve ser realizado anualmente com TC abdominal e marcadores tumorais séricos (CEA, CA125, CA19.9)^(13, 14). A sobrevida aos 10 anos é geralmente menor que 10%⁽¹⁸⁾.

Na nossa amostra, temos 3 casos de Adenocarcinoma mucinoso (MAA) (2 com PMP) e 1 caso de adenocarcinoma mucinoso pouco diferenciado com componente de células em anel de sinete e PMP. Em todos estes casos o diagnóstico foi incidental pelo exame histológico da apendicectomia. Um caso de Adenocarcinoma mucinoso e PMP ficou em vigilância, tendo em consideração as comorbilidades e a *performance status* do doente, pelo que o diagnóstico desta patologia não mudou o tratamento, e acabou por falecer após 2 anos. No entanto, nos outros 3 casos levou a modificação da terapêutica, com indicação para CSR e HIPEC nos casos de PMP e colectomia direita no MAA. Um caso faleceu após 3 anos de seguimento devido a recidiva da doença.

No que diz respeito ao adenocarcinoma apendicular do tipo intestinal, este surge de adenomas preexistentes, semelhantes a tumores colorretais, com idade média de 62 a 65 anos. Manifesta-se tipicamente por uma massa focal, sem formação do mucocelo. A apendicectomia é curativa para tumores ressecados com margens livres. Todos os doentes devem ser submetidos a colonoscopia total para avaliar lesões colorretais síncronas. Em tumores T1 desfavoráveis, T2 ou tumores maiores com margens positivas, é aconselhada a realização de colectomia direita com linfadenectomia de 12 ou mais gânglios, com vista a um estadiamento adequado. A taxa de metástases à distância não está estabelecida, dada à raridade da doença, sendo mais comum para o peritoneu e ovários⁽³⁰⁾. Os dois casos na nossa amostra realizaram colectomia direita, estando até à data sem evidência de recidiva.

Os Tumores Neuroendócrinos (NETs), derivam das células enterocromafins encontradas ao longo do trato gastrointestinal e do sistema broncopulmonar, sendo tumores de crescimento lento^(8, 30). O Tumor Neuroendócrino do Apêndice (ANET) é o terceiro NET gastrointestinal mais frequente (16.7%) e o tumor mais comum do apêndice (85%), representando 0.2-0.7% de todas as apendicectomias⁽³⁴⁾. Os ANETs apresentam maiores taxas de incidência em pessoas jovens, idade média de 33,2 anos e com predomínio no sexo feminino (60,5%)^(8, 34). A apresentação mais comum é a AA (54%)^(35, 36). Os NETs podem levar a uma situação rara denominada por síndrome carcinoide

(rubor, diarreia e doença cardíaca), que geralmente está associada a doença avançada⁽³⁴⁾. Os ANETs são difíceis de visualizar radiologicamente devido ao seu tamanho e, quando visíveis, geralmente estão presentes como massas submucosas ou espessamento nodular da parede^(34, 35). O diagnóstico histopatológico dos NETs inclui a determinação do perfil imunohistoquímico do tumor quanto à sinaptofisina e cromogranina A (CgA), bem como ao marcador proliferativo - o índice Ki-67, critérios importantes para a sua classificação⁽³⁵⁾.

O ANET assume melhores taxas de sobrevivência (> 95%) em comparação a todos os outros tipos de tumores localizados no apêndice, mesmo nos doentes com doença locorregional, com aproximadamente o mesmo prognóstico que aqueles com tumores limitados ao apêndice⁽³⁶⁾.

No que concerne ao tratamento, as diretrizes da ENETS de 2016⁽¹⁵⁾ sugerem que a apendicectomia simples é adequada e suficiente para ANETs <1 cm e deve ser realizada colectomia direita quando >2cm. Nos casos de tumores > 2 cm ou 1-2 cm com pelo menos um fator de risco, é necessário realizar colectomia direita e linfadenectomia regional^(15, 36). Antes da cirurgia complementar, deve-se realizar colonoscopia, para descartar neoplasia síncrona⁽³⁴⁾. Relativamente ao seguimento, tumores >2 cm, ou > 1 cm com fatores de risco adicionais devem ter um seguimento de 10 anos⁽³⁷⁾. Em tumores <1 cm tratados com apendicectomia e excisados com margens livres (R0), ou doentes com maior risco mas em que se realizou colectomia direita (R0), não é recomendado seguimento⁽³⁵⁾. O seguimento deve ser realizado com exame clínico e TC ou RM 6 meses após a cirurgia. Se negativo, deve ser repetido após 6 meses, e depois com intervalos de 1 ano^(34, 37). A cintigrafia com octreótido também pode ser realizada. O 5-HIAA pode ser avaliado na colheita de urina de 24h na presença de síndrome carcinóide, tendo sensibilidade e especificidade de 70% e 90%, respetivamente⁽³⁴⁾. A cromogranina A (CgA) deve ser medida anualmente⁽³⁵⁾. Quando estão presentes lesões metastáticas a CgA é mais sensível que a 5-HIAA. O prognóstico é favorável, tendo uma taxa de sobrevivência aos 5 anos maior que 90%⁽³⁴⁾.

Assim, verificamos uma prevalência de 0,3% de ANET no total da amostra, e 16,1% nos achados inesperados. Tem uma predominância no sexo masculino (60%), variável que não vai de encontro à literatura. No que diz respeito ao tratamento, este foi realizado conforme as indicações das guidelines da ENETS de 2016.

A apendicectomia foi considerada como suficiente para o tratamento dos tumores pT1, não havendo necessidade de acrescentar mais nenhum tratamento. Nos casos de tumores pT2 foram realizadas colectomias direitas, como recomendado pela literatura.

Tendo em consideração o tamanho (< 1cm) e o facto de envolver o terço distal do apêndice, não é possível identificar a maioria dos casos pré-operatoriamente, quer pelo aspeto macroscópico, quer pelo aspeto imagiológico. Assim, só o exame histopatológico nos permite o diagnóstico.

Na nossa amostra, o follow-up não registou recidiva, após o tratamento cirúrgico, indo de encontro à evolução deste subtipo de neoplasia. Os doentes mantiveram um seguimento longo e, com realização de exames de diagnóstico periódicos, diferente daquele que é preconizado pelas guidelines. Tendo em consideração que neste subtipo de doença a sobrevida a longo prazo é quase de 100%, poderemos adaptar o seguimento de forma a acarretar menos stress para o doente e menos exposição a radiação, sem alterar a sobrevida do doente.

No que concerne às neoplasias não epiteliais identificaram-se 3 casos: 1 caso de leiomioma, 1 caso de GIST e 1 caso de mesotelioma, achados concomitantes com lesões de AA.

O leiomioma apendicular é uma neoplasia benigna e rara do músculo liso. Em relação ao leiomioma, não existe até ao momento nenhum caso documentado de leiomioma apendicular verdadeiro. Este pode ser encontrado em qualquer parte do trato gastrointestinal. Diferem dos GISTs pois são positivos para actina e desmina e negativos para CD34 e CD117 (KIT) ^(38, 39). Estão documentados cerca de 3% dos leiomiomas gastrointestinais no cólon, correspondendo a 1% de todas as neoplasias gastrointestinais^(39, 40). Tem uma apresentação variável, desde condições assintomáticas a clinicamente significativas. A cirurgia é a base do tratamento do leiomioma sintomático⁽³⁹⁾.

No caso descrito de leiomioma foram identificados focos de endometriose. A endometriose é definida como a presença de tecido endometrial ectópico fora do revestimento da cavidade uterina. O apêndice está envolvido em 1% dos casos de endometriose pélvica, podendo ocasionalmente apresentar-se com apendicite aguda. O diagnóstico de endometriose apendicular é baseado na presença histológica de tecido endometrial. A estratégia de tratamento consiste principalmente em cirurgia e terapia^(29, 41). A doente foi encaminhada para Ginecologia pela endometriose, tendo alta da consulta de Cirurgia Geral.

O tumor do estroma gastrointestinal (GIST) é a neoplasia primária mesenquimatosa mais comum do trato gastrointestinal^(29, 42, 43). Tem origem nas células de Cajal, que atuam como células marcapasso do intestino. Ocorre mais comumente no estômago (60%) e no intestino delgado (30%), tendo no apêndice cecal uma prevalência de 0,1%⁽⁴²⁾. O diagnóstico definitivo só é realizado com o estudo histopatológico e imunohistoquímico, tendo um quadro idêntico à AA. Por definição, GIST é uma neoplasia maligna, sendo classificada conforme o grau de agressividade, que é definida pela dimensão, localização e índice mitótico da lesão⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. Na nossa amostra o caso descrito trata-se de uma mulher, com 62 anos e diagnóstico histológico incidental de GIST com comportamento biológico de baixo risco/baixo potencial de malignidade e lesões concomitantes de AA. O tratamento realizado foi apendicectomia com margens livres (R0), não havendo indicação para tratamento suplementar de acordo com as recomendações. O prognóstico é definido conforme a

agressividade e o seguimento é realizado de forma idêntica aos outros GIST gastrointestinais, pois existem poucos casos reportados de GIST apendicular⁽⁴⁵⁾. Nos GISTs de baixo risco a intermediário, o seguimento pode ser feito com TC abdominal ou RM a cada 6-12 meses por um período de 5 anos⁽⁴³⁾. A doente teve indicação para vigilância pela consulta de grupo. Teve alta da consulta ao fim de 5 anos sem sinais de recidiva local ou à distância.

O mesotelioma peritoneal maligno (MPM) é uma neoplasia muito rara, com origem nas células mesoteliais das superfícies serosas. É um tumor heterogêneo e agressivo, causado principalmente pela exposição ao amianto. Está também descrita associação com doença de Hodking, peritonite crônica e exposição prévia a radioterapia. Afeta mais frequentemente mulheres, com uma idade média de diagnóstico aos 63 anos^(47, 48). A doença apresenta tipicamente características não específicas e sintomatologia insidiosa, dor abdominal, massas pélvicas, nódulos tumorais e ascite maligna maciça⁽⁴⁸⁾. O diagnóstico normalmente é tardio, sendo aproximadamente 8% diagnosticados incidentalmente. O tratamento é idêntico ao PMP, com combinação de CRS e HIPEC. Está relatada uma sobrevida mediana de 3 a 5 anos com este tratamento^(48, 49). Na nossa amostra, identificamos um homem, com 84 anos, com antecedentes pessoais de linfoma não Hodking, com radioterapia prévia e carcinoma epidermoide da pele, com MPM e lesões concomitantes de AA. Sabe-se que não existem achados imagiológicos patognomônicos para MPM, no entanto estão associadas a alterações como achados de massa de tecido mole sólida, heterogênea, com margens irregulares, com realce acentuado do contraste entre o tumor e a ascite, espessamento peritoneal e do mesentério⁽⁴⁸⁾. O doente foi submetido a apendicectomia, mas face às comorbilidades e poucas reservas funcionais do doente, foi decidido não prosseguir para CSR seguido de HIPEC, e fazer somente tratamento de suporte. Faleceu após 1 ano.

As neoplasias metastáticas do apêndice são muito raras, a maioria dos casos metastiza por disseminação peritoneal. O prognóstico depende da neoplasia primária. A clínica frequentemente é compatível com AA^(50, 51). Aquando de um diagnóstico incidental deve-se realizar uma anamnese e exame físico detalhado, pedir hemograma, perfil bioquímico, TC TAP, citologia da urina, PSA quando >40 anos, e >65 anos pedir: β -hCG, α -fetoproteína, ecografia testicular. Mesmo com uma investigação exhaustiva, cerca de 20-50% das neoplasias permanecem ocultas⁽⁵²⁾.

Futuramente, aconselha-se a realizar um estudo onde seja possível uma correlação entre os achados imagiológicos pré-operatórios e os achados histopatológicos. Nos casos com diagnóstico histopatológico de achados inesperados, deverá realizar-se a revisão dos exames imagiológicos pré-operatórios com um Especialista ou Consultor de Radiologia, a fim de avaliar se, retrospectivamente, existiriam alterações que pudessem indiciar outro diagnóstico diferencial que não apendicite aguda.

5. Conclusão

Quando pré-operatoriamente são descritas alterações imagiológicas borderline ou suspeitas de malignidade deverá ponderar-se um tratamento médico de eventual apendicite aguda (antibioterapia sistémica, pausa alimentar e fluidoterapia) e complementarmente investigação etiológica e estadiamento. Assim, nos casos com indicação cirúrgica, a cirurgia oncológica poderá ser realizada adequada num tempo cirúrgico único, não comprometendo a sobrevida global e a sobrevida livre de doença, assim como a morbilidade associada a múltiplos procedimentos.

No estudo realizado, a modificação da abordagem terapêutica e de seguimento nos doentes com achados inesperados histológicos foi estatisticamente significativa, não sendo suficiente o tratamento dos achados inesperados com a apendicectomia, nem suficiente a deteção dos achados inesperados pela alterações imagiológicas e/ou intraoperatórias.

Recomenda-se, apesar da baixa percentagem de doentes com achados inesperados na amostra estudada, a realização de estudo histológico a todas as peças de apendicectomia por apendicite aguda, atendendo ao impacto da omissão terapêutica nestes casos.

6. ANEXOS

Anexo 1



Exma. Sra. Ana Carvalho
Estudante do ICBAS

ASSUNTO: Trabalho Académico - MIM - “Achados histopatológicos inesperados após apendicectomia por apendicite aguda: análise retrospectiva de (n) doentes” – N/ REF.º 2018.235(205-DEFI/204-CES)

O Conselho de Administração do CHUP autoriza a realização do estudo acima mencionado, a realizar no Serviço de Cirurgia Geral – Unidade de Cirurgia Extradigestiva desta Instituição e tendo como Investigador Principal Ana Carvalho, Estudante do ICBAS.

O estudo foi previamente analisado pela Comissão de Ética para a Saúde, pelo Gabinete Coordenador de Investigação, pela Direção do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHUP e pelo Presidente do Conselho de Administração, tendo obtido parecer favorável.

Cumprimentos,

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO
18/12/2019

Dr. PAULO BARBOSA	Dr.ª ELIA GOMES
Presidente	Vogal Executiva
Prof. Doutor JOSÉ BARRIOS	Dr.ª RITA MOREIRA
Director Clínico	Vogal Executiva
Inf.ª EDUARDO ALVES	
Enfermeiro Director	

* Em todas as eventuais comunicações posteriores sobre este estudo é indispensável indicar a nossa ref.º.

Anexo 2



APRECIÇÃO E PARECER PARA A REALIZAÇÃO DE TRABALHO ACADÉMICO - MIM

Título: "Achados histopatológicos inesperados após apendicectomia por apendicite aguda: análise retrospectiva de (n) doentes"	Ref.º: 2018.235(205-DEFI/204-CES)
	Investigador: Ana Carvalho Estudante do ICBAS

DIREÇÃO DE ENFERMAGEM: <input checked="" type="checkbox"/> NÃO SE APLICA <input type="checkbox"/> PARECER FAVORÁVEL <input type="checkbox"/> PARECER NÃO FAVORÁVEL Data: _____	PRESIDENTE DO CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO: <input checked="" type="checkbox"/> PARECER FAVORÁVEL <input type="checkbox"/> PARECER NÃO FAVORÁVEL Data: 11 FEV. 2019 _____ DR. PAULO BARBOSA Presidente do Conselho de Administração
--	--

Deferido pelo RAI (Responsável pelo Acesso à Informação) a 11 de janeiro de 2019.

Em conformidade. Pode ser autorizado

Prof.ª Doutora Luisa Lobato
Diretora do DEFI
Luisa Lobato
Diretora do DEFI
06/02/2019

APRECIAÇÃO E VOTAÇÃO DO PARECER

Deliberação	Data:	Órgão: Reunião Plenária
Título: "Achados histopatológicos inesperados após apendicectomia por apendicite aguda: análise retrospectiva de (n) doentes"		Ref.º: 2018.235(205-DEFI/204-CES)
Protocolo/Versão: MIM	Promotor: o(a) próprio(a)	Investigador / Local: Ana Maria Ferreira Carvalho – Estudante do 6º ano do MIM do ICBAS.

A Comissão de Ética para a Saúde – CES do CHP, ao abrigo do disposto no Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de Maio, em reunião realizada nesta data, apreciou a fundamentação do relator sobre o pedido de parecer para a realização do **MIM** acima referenciado:

Ouvido o Relator, o processo foi votado pelos Membros da CES presentes:

Presidente: Dr.ª Luisa Bernardo
Vice-Presidente: Dr.ª Paulina Aguiar

Dr.ª Fernanda Manuela, Prof.ª Doutora Carla Teixeira, Prof.ª Doutora Maria Manuel Araújo Jorge, Dr. Gonçalo Senhorães Senra.

Resultado da votação:

<p>PARECER FAVORÁVEL</p> <p>A deliberação foi aprovada por unanimidade.</p> <p>Pelo que se submete à consideração superior.</p> <p>Data 5.12.2018</p> <p>A Presidente da CES</p> <p><i>Luisa Bernardo</i></p> <p>Dr.ª Luisa Bernardo</p>	<p>PARECER FAVORÁVEL</p> <p><i>[Assinatura]</i></p> <p>11 FEV. 2019</p> <p>Dr. SEVERO TORRES Assessor do Presidente do Conselho de Administração</p>
---	--

Tabela I - Características demográficas, estudo imagiológico e dados intraoperatórios dos 1694 casos de apendicectomia por diagnóstico clínico e/ou imagiológico de apendicite aguda

	Resultados
Total (n)	1694
Sexo [n (%)]	
Feminino	840 (49,6%)
Masculino	854 (50,6%)
Idade [Média (mínimo-máximo)]	
Total	39,20 (18-92)
Feminino	39,15 (18-91)
Masculino	39,24 (18-92)
Distribuição por categorização de idade [n (%)]	
≤ 20 anos	210 (12,4%)
21-40 anos	809 (47,8%)
41-60 anos	441 (26,0%)
61-80 anos	199 (11,7%)
> 81 anos	35 (2,1%)
Acesso [n (%)]	
Laparotomia	517 (30,5%)
Laparoscopia	1106 (65,3%)
Conversão	71 (4,2%)
Exame imagiológico complementar [n (%)]	
Ecografia abdominal	1163 (68,7%)
TC abdominal	50 (3,0%)
Ecografia abdominal + TC abdominal	332 (19,6%)
Nenhum exame imagiológico realizado	149 (8,8%)

Legenda: TC: tomografia computadorizada

Tabela II – Caracterização do diagnóstico macroscópico e características demográficas e patológicas do diagnóstico macroscópico: apêndice normal

	Resultados
Total (n)	1694
Diagnóstico Macroscópico [n (%)]	
Apêndice sem alterações macroscópicas	38 (2,2%)
Apendicite Simples	994 (58,7%)
Apendicite Complicada	657 (38,8%)
Suspeita de Neoplasia	5 (0,3%)
Apendicectomia com apêndice sem alterações macroscópicas	
Total [n (%)]	38 (2,2%)
Sexo [n (%)]	
Feminino	31 (81,6%)
Masculino	7 (18,4%)
Distribuição dos pacientes pela idade categorizada [n (%)]	
≤ 20 anos	9 (23,7%)
21-40 anos	19 (50,0%)
41-60 anos	6 (15,8%)
61-80 anos	2 (5,3%)
> 81 anos	2 (5,3%)
Descrição do relato operatório: apêndice sem alterações	
Causas extra-apêndiculares [n (%)]	15 (39,5%)
Rotura de cisto do ovário	2 (5,3%)
DIP	7 (18,4%)
Divertículo de Meckel	1 (2,63%)
Linfadenite mesentérica aguda	1 (2,63%)
Adenite mesentérica	1 (2,63%)
Apêndice epiploico necrosado	2 (5,3%)
Diverticulite aguda do sigmóide	1 (2,63%)
Sem etiologia atribuível para a dor na FID [n (%)]	23 (60,5%)

Legenda: DIP: Doença inflamatória pélvica; FID: Fossa ilíaca direita

Tabela III – Caracterização do diagnóstico histopatológico e características demográficas e patológicas dos casos considerados: apêndice histologicamente sem alterações

Diagnóstico histológico [n (%)]	Resultado
Apêndice sem alterações	80 (4,7%)
Apendicite aguda	1583 (93,4%)
Achados inesperados	31 (1,8%)
Apendicectomia com apêndice sem alterações histológicas [n (%)]	80 (4,7%)
Sexo [n (%)]	
Feminino	54 (67,5 %)
Masculino	26 (32,5%)
Distribuição dos pacientes pela idade categorizada [n (%)]	
≤ 20 anos	11 (13,8%)
21-40 anos	46 (57,5%)
41-60 anos	14 (17,5%)
61-80 anos	7 (8,8%)
> 81 anos	2 (2,5%)
Descrição do exame histopatológico para apêndice sem alterações (n=80)	
Condições extra-apendiculares [n (%)]	13(16,26%)
Rotura de cisto do ovário	2 (2,5%)
DIP	4 (5,0%)
Divertículo de Meckel	2 (2,5%)
Linfadenite mesentérica aguda	1 (1,3%)
Apêndice epiploico necrosado	3 (3,8%)
Periapendicite	1 (1,3%)
Condições apendiculares [n (%)]	46 (57,5%)
Hiperplasia linfoide reativa	35 (43,8%)
Obliteração fibrosa do lúmen	11 (13,8%)
Sem etiologia atribuível para a dor na FID [n (%)]	21 (26,3%)
Correspondência da classificação: apêndice histopatologicamente normal com o Diagnóstico macroscópico	
Apêndice sem alterações macroscópicas	21 (26,2%)
Apendicite Simples	50 (62,5%)
Apendicite Complicada	9 (11,3%)
Suspeita de Neoplasia	0 (0%)

Legenda: DIP: Doença inflamatória pélvica; FID: Fossa ilíaca direita

Tabela IV – Relação da idade e o sexo com o diagnóstico histopatológico

		Diagnóstico histológico
Idade	Correlação de Pearson (r)	0,109
	<i>p</i>	<0,01
Sexo	<i>p</i>	<0,01

Tabela V - Característica clinicopatológicas dos 31 casos com o diagnóstico de achados inesperados no exame histopatológico

Características	Resultado
Total (n)	31
Sexo [n (%)]: Feminino / Masculino	12 (38,7%) / 19 (61,3%)
Idade [Média (mínimo-máximo)]	53,48 (18-85)
Acompanhados na histologia de apendicite aguda - Total [n (%)]	26 (83,6%)
Benigno [n (% no total de benignos)]	13 (100%)
Maligno [n (% no total de malignos)]	13 (72,2%)
Acesso [n (%)]	
Laparotomia	17 (54,8%)
Laparoscopia	13 (41,9%)
Conversão	1 (3,2%) *
Achados inesperados [n (%)]	
Benigno	13 (41,9%)
<u>Outros achados</u>	<u>3 (9,6%)</u>
Apendicite eosinofílica	1(3,2%)
<i>E. vermicularis</i>	1(3,2%)
Granuloma inflamatório	1(3,2%)
<u>Achados neoplásicos</u>	<u>10 (32,2%)</u>
Adenoma	9 (29,0%)
Leiomioma	1 (3,2%)
Malignos	18 (58,1%)
Neoplasias Primárias	
LAMN	4 (12,9%)
Mucinoso	3 (9,7%)
Lesões Epiteliais	
Adenocarcinoma	
Tipo intestinal	2 (6,5%)
Células em anel de sinete	1 (3,2%)
NET	5 (16,1%)
Lesões não epiteliais	
GIST	1 (3,2%)
Mesotelioma	1 (3,2%)
Neoplasia Secundária	
Metástase de Adenocarcinoma de primário oculto	1 (3,2%)

Legenda: LAMN: Neoplasia mucinosa apendicular de baixo grau; NET: Tumor neuroendócrino; GIST: Gastrointestinal stromal tumors; *Conversão por alterações eletrocardiográficas provavelmente induzidas pelo pneumoperitoneu.

Tabela VI – Características dos Tumores de potencial maligno incerto

Tumor de potencial maligno incerto	Resultados
LAMN (n)	4
Sexo (n)	
Feminino	1
Masculino	3
Idade [Média (mínimo-máximo)], anos	60,50 (47-72)
Acompanhados na histologia de apendicite aguda (n)	2
Acesso (n)	
Laparotomia	3
Laparoscopia	1
Decisão pós-apendicectomia	
LAMN	
Vigilância	2
Colectomia direita	1
LAMN + PMP	
CSR + HIPEC	1
Recidiva (n)	0

Legenda: LAMN: Neoplasia mucinosa apendicular de baixo grau; PMP: Pseudomixoma Peritoneal; CSR: Cirurgia citorrredutora; HIPEC: Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica intraoperatória.

Tabela VII – Características clínicas e patológicas dos Adenocarcinomas

Adenocarcinoma Primário	Resultados
Adenocarcinoma Mucinoso (n)	3
Sexo (n)	
Feminino: Masculino	1:2
Idade [Média (mínimo-máximo)], anos	66,67 (45-85)
Acompanhados na histologia de apendicite aguda (n)	2
Adenocarcinoma Mucinoso + PMP (n)	2
Decisão	CSR + HIPEC
Follow-up	Seguimento de 3 anos, recidiva aos 2 anos e óbito
Decisão	Vigilância
Follow-up	Seguimento de 2 anos, óbito aos 2 anos
Adenocarcinoma Mucinoso (n)	1
Decisão	Colectomia direita
Follow-up	6 anos, sem recidiva
Adenocarcinoma mucinoso pouco diferenciado do Tipo células em anel de sinete + PMP (n)	1
Decisão e Follow-up	Abandono da consulta
Adenocarcinoma moderadamente diferenciado do tipo Intestinal (n)	2
Sexo (n)	
Masculino	2
Idade (mínimo-máximo), anos	52-78
Acompanhados na histologia de apendicite aguda (n)	2
Decisão	Colectomia direita
Follow-up	Seguimento de 5 anos, sem recidiva
Decisão	Colectomia direita
Follow-up	Perdido
Adenocarcinoma Secundário	
Metástase apendicular de adenocarcinoma de primário oculto (n)	1
Decisão	Vigilância
Follow-up	8 anos Óbito

Legenda: PMP: Pseudomixoma Peritoneal; CSR: Cirurgia citorrredutora; HIPEC: Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica intraoperatória.

Tabela VIII - Características dos Tumores Neuroendócrinos

Tumor Neuroendócrino (NET)	Resultados
Total (n)	5
Sexo [n (%)]	
Feminino	2 (40%)
Masculino	3 (60%)
Idade [Média (mínimo-máximo)], anos	31,20 (27-43)
Acompanhados na histologia de apendicite aguda [n (%)]	4 (80%)
NETG1	
NET < 1 cm (n) - pT1NxMx	3
Decisão:	Vigilância
Follow-up	10 anos 5 anos 2 anos
	Sem recidiva Alta
NET > 1 cm e < 2 cm (n) – pT2NxMx, R1, base do apêndice	2
Decisão:	Colectomia direita
Follow-up:	8 anos Sem recidiva Alta Abandono da consulta

Legenda: NETG1: Tumor neuroendócrino bem diferenciado;

Tabela IX – Relação do achados inesperados com a alteração de tratamento e seguimento

	Resultados
Achados Inesperados	
Alteração de tratamento	32,3% ($p < 0,001$)
Realização de Seguimento	58,1% ($p < 0,001$)

Tabela X – Análise dos exames imagiológicos pré-operatórios dos achados inesperados benignos e malignos

Achados benignos		Resultado
Total (n)		13
Acompanhados na histologia de apendicite aguda - Total [n (%)]		13 (100%)
Exames complementares Realizados [n (%)]		
Ecografia		8 (61,5%)
TC		0 (0%)
Ecografia e TC		4 (30,8%)
Nenhum Realizado		1 (7,7%)
Resultados dos exames Imagiológicos realizados [n (%)]		
Compatível com AA		10 (83,3%)
Inconclusivo		2 (16,7%)
Descritas alterações		0
Achados malignos		
Total (n)		18
Acompanhados na histologia de apendicite aguda - Total [n (%)]		13 (72,2%)
Exames complementares Realizados [n (%)]		
Ecografia abdominal		9 (50,0%)
TC abdominal		5 (27,8%)
Ecografia abdominal e TC abdominal		4 (22,2%)
Nenhum exame Realizado		0 (0%)
Resultados dos exames Imagiológicos realizados [n (%)]		
Compatível com AA		16 (88,9%)
Inconclusivo		1 (0,5%)
Descritas alterações		2* ** (11,1%)

Legenda: TC: tomografia computadorizada;

*: Descrição na ecografia “Mucocele do apêndice.”;

** : Descrição na TC: “Lesão peritoneal de configuração discóide com cerca de 4,5cm de diâmetro e 1,5cm de espessura, homogênea, sem calcificações. Tem densidade elevada e realça após administração de contraste, provável lesão do tipo Sarcomatoso”

Tabela XI – Caracterização dos casos com diagnóstico macroscópico de suspeita de neoplasia.

Casos (n)	Diagnóstico macroscópico	Acesso Cirúrgico	Diagnóstico histológico	Imagem pré-operatória
1)	Mucocelo apendicular	Laparotomia	NET	Ecografia: Mucocelo apendicular
2)	Mucocelo apendicular	Laparoscopia	LAMN	Ecografia: AA com abscesso TC: AA com abscesso
3)	Massa apendicular	Laparotomia	Sem patologia neoplasia. Compatível com AA	Ecografia: Inconclusiva TC: Compatível com AA
4)	Mucocelo apendicular	Conversão*	Sem patologia neoplasia. Compatível com AA	Ecografia: Mucocelo apendicular
5)	Mucocelo apendicular	Laparoscopia	Adenoma	Ecografia: AA com plastron e abscesso TC: AA com plastron e abscesso

Legenda: NET: Tumor neuroendócrino; LAMN: Neoplasia mucinosa apendicular de baixo grau; AA: apendicite aguda; TC: tomografia computadorizada; * Conversão por mucocelo apendicular e apêndice em localização retrocecal e impossível de mobilizar.

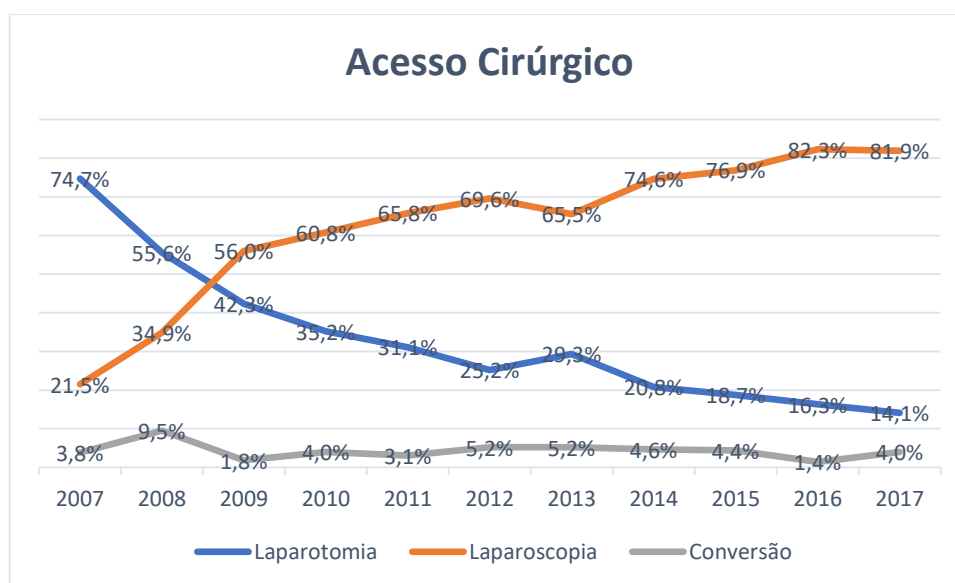


Gráfico 1 - Distribuição da forma de acesso cirúrgico por ano e evolução ao longo dos 10 anos

	Macroscopic appearances	Microscopic appearances	Clinical relevance
Normal appendix (figure 1A)			
Normal underlying pathology	No visible changes	Absence of any abnormality	Consider other causes
Acute intraluminal inflammation	No visible changes	Luminal neutrophils only with no mucosal abnormality	Might be the cause of symptoms, but consider other causes
Acute mucosal/submucosal inflammation	No visible changes	Mucosal or submucosal neutrophils and/or ulceration	Might be the cause of symptoms, but consider other causes
Simple, non-perforated appendicitis (figure 1B)			
Suppurative/phlegmonous	Congestion, colour changes, increased diameter, exudate, pus	Transmural inflammation, ulceration, or thrombosis, with or without extramural pus	Likely cause of symptoms
Complex appendicitis (figure 1C)			
Gangrenous	Friable appendix with purple, green, or black colour changes	Transmural inflammation with necrosis	Impending perforation
Perforated	Visible perforation	Perforation; not always visible in microscope	Increased risk of postoperative complications
Abscess (pelvic/abdominal)	Mass found during examination or abscess seen on preoperative imaging; or abscess found at surgery	Transmural inflammation with pus with or without perforation	Increased risk of postoperative complications

Modified from the classification system by Carr.⁶ Figure 1 provides photographic examples of macroscopic pathology.

Figura 1 - Sistema de Bhangu et al⁽¹¹⁾: Classificação para a descrição intraoperatória do apêndice

Terminology	Grading	Histologic Features
Serrated polyp	Without or with low-/high-grade dysplasia	Lesion with serrated featured, confined to the mucosa and intact muscularis mucosae. In case of dysplasia, it can be classified as low or high grade.
Adenoma	Low-/high-grade dysplasia	Adenoma with tubular, tubulovillous or villous features, resembling usual colorectal type. Confined to mucosa and intact muscularis mucosae.
LAMN	Low	Mucinous neoplasm with low-grade cytologic atypia and without invasive infiltration but with any of the following features: <ul style="list-style-type: none"> • Loss of muscularis mucosae • Fibrosis of submucosa • 'Pushing invasion' (expansile or diverticulum-like growth) • Dissection of acellular mucin in the appendiceal wall • Undulating or flattened epithelial growth • Rupture of the appendix • Mucin and/or cells outside the appendix
HAMN	High	Mucinous neoplasm with the architectural features of LAMN but with high-grade cytologic atypia.
Mucinous adenocarcinoma	Well/moderately/poorly differentiated	Mucinous neoplasm, comprising of >50% extracellular mucin, with infiltrative invasion.
Mucinous adenocarcinoma with signet ring cells	Poorly differentiated	Mucinous adenocarcinoma, comprising up to 50% signet ring cells.
Signet ring cell adenocarcinoma	Poorly differentiated	Adenocarcinoma, comprising of >50% signet ring cells

Abbreviations: HAMN = high-grade appendiceal mucinous neoplasm; LAMN = low-grade appendiceal mucinous neoplasm.

Figura 2 - Classificação das Lesões Epiteliais Mucinosas do apêndice⁽¹³⁾

Grading	Ki-67 index	Mitotic rate
G1 NET	≤2%	<2/10 HPF
G2 NET	3–20%	2–20/10 HPF
G3 NEC	>20%	>20/10 HPF

Figura 3 - Classificação das Neoplasias Neuroendócrinas de acordo com a classificação da OMS de 2010⁽¹⁵⁾

ENETS guidelines		UICC/AJCC classification
<i>T - primary tumor</i>		
x	primary tumor not assessed/assessable	
0	no evidence of any primary tumor	
1	tumor ≤1 cm with infiltration of the submucosa and muscularis propria	
1a		tumor ≤1 cm
1b		tumor >1 cm but ≤2 cm
2	tumor ≤2 cm with infiltration of the submucosa, muscularis propria and/or minimal (≤3 mm) infiltration of the subserosa and/or mesoappendix	tumor >2 cm but ≤4 cm or with extension into the cecum
3	tumor >2 cm and/or extensive (>3 mm) infiltration of the subserosa and/or mesoappendix	tumor >4 cm or with extension into the ileum
4	tumor with infiltration of the peritoneum and/or other neighboring organs	tumor with perforation of the peritoneum or invasion of other adjacent structures
<i>N - regional lymph node metastasis</i>		
Nx	regional lymph nodes not assessed/assessable	
N0	no regional lymph node metastasis	
N1	locoregional lymph node metastasis/-es	
<i>M - distant metastasis</i>		
Mx	distant metastasis not assessed/assessable	
M0	no distant metastasis	
M1	distant metastasis/-es	

Figura 4 - Estadiamento TNM para Neoplasia Neuroendócrina, de acordo com as diretrizes ENETS ou classificação UICC/AJCC⁽¹⁵⁾

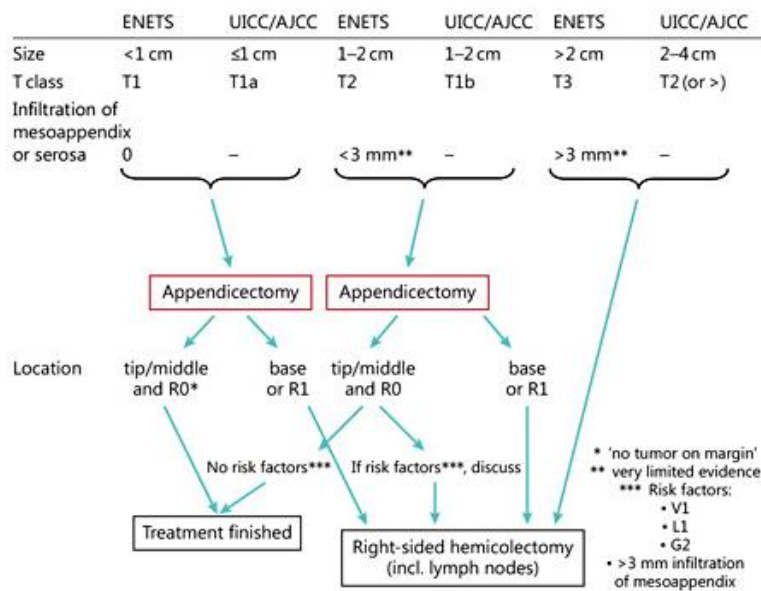


Figura 5 - Algoritmo terapêutico para NET apendicular. V1=invasão vascular; L1= Invasão linfática; G2=tumor de grau 2 (Ki-67:3-2)⁽¹⁵⁾.

7. Referências Bibliográficas

1. Petroianu A. Diagnosis of acute appendicitis. *International Journal of Surgery*. 2012;10(3):115-9.
2. Dincel O, Göksu M, Türk BA, Pehlivanoğlu B, İşler S. Incidental Findings in Routine Histopathological Examination of Appendectomy Specimens; Retrospective Analysis of 1970 Patients. *Indian Journal of Surgery*. 2018;80(1):48-53.
3. Ohle R, O'Reilly F, O'Brien KK, Fahey T, Dimitrov BD. The Alvarado score for predicting acute appendicitis: a systematic review. *BMC medicine*. 2011;9:139.
4. Quadri R, Vasan V, Hester C, Porembka M, Fielding J. Comprehensive review of typical and atypical pathology of the appendix on CT: cases with clinical implications. *Clin Imaging*. 2019;53:65-77.
5. Gaitini D. Imaging acute appendicitis: state of the art. *Journal of clinical imaging science*. 2011;1:49.
6. Bakker O, Go P, Puylaert J, Kazemier G, Heij H. Richtlijn voor diagnostiek en behandeling van acute appendicitis. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. 2010;154.
7. J. Palas AM, M. J. Furtado, C. Bagulho. Pitfalls Ecográficos de Apendicite Aguda: A Propósito de Três Casos Clínicos. *Acta Radiológica Portuguesa*. 2013;XXV(99):61-5.
8. Alemayehu H, Snyder CL, Peter SDS, Ostlie DJ. Incidence and outcomes of unexpected pathology findings after appendectomy. *Journal of pediatric surgery*. 2014;49(9):1390-3.
9. Nutu OA, Quinto AAM, Municio AM, Alonso IJ, Pulido JC, García-Conde M, et al. Mucinous appendiceal neoplasms: Incidence, diagnosis and surgical treatment. *Cirugía Española (English Edition)*. 2017;95(6):321-7.
10. Matthyssens LE, Ziol M, Barrat C, Champault GG. Routine surgical pathology in general surgery. *The British journal of surgery*. 2006;93(3):362-8.
11. Bhangu A, Søreide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *The Lancet*. 2015;386(10000):1278-87.
12. Baltazar-Alba I, Iñiguez-Martínez C, Vázquez-Isidro E, Martínez-Martín del Campo F, Ulloa-Robles JJ, Amezcua-Gálvez JE, et al. Prevalencia de neoplasias apendiculares: Revisión clínico-patológica de apendicectomías durante 6 años. *Revista Médica MD*. 2019;9(2):119-24.
13. Legué LM, Creemers G-J, de Hingh IH, Lemmens VE, Huysentruyt CJ. Pathology and its clinical relevance of mucinous appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei. *Clinical colorectal cancer*. 2018.
14. Feitosa SdJ. Neoplasia mucinosa de baixo grau do apêndice cecal: estudo clínico-patológico em uma série de casos e revisão de literatura. 2017.
15. Pape UF, Niederle B, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas). *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):144-52.
16. Emre A, Akbulut S, Bozdog Z, Yilmaz M, Kanlioz M, Emre R, et al. Routine histopathologic examination of appendectomy specimens: retrospective analysis of 1255 patients. *International surgery*. 2013;98(4):354-62.
17. Surriah MH, Bakkour AM, Hussain NAA. Advantage of ultrasonography in the diagnosis of acute appendicitis at Al-Karama Teaching Hospital. *International Surgery Journal*. 2019.
18. Tirumani SH, Fraser-Hill M, Auer R, Shabana W, Walsh C, Lee F, et al. Mucinous neoplasms of the appendix: a current comprehensive clinicopathologic and imaging review. *Cancer Imaging*. 2013;13(1):14.
19. 馬家榮, 賈南雄, 楊協和, 張滿棠. If not appendicitis, then what else can it be? A retrospective review of 1492 appendectomies. *Hong Kong Med J*. 2010;16(1):12-7.

20. Di Saverio S, Birindelli A, Kelly MD, Catena F, Weber DG, Sartelli M, et al. WSES Jerusalem guidelines for diagnosis and treatment of acute appendicitis. *World journal of emergency surgery : WJES*. 2016;11:34.
21. van den Boom A, de Wijkerslooth E, Mauff K, Dawson I, van Rossem C, Toorenvliet B, et al. Interobserver variability in the classification of appendicitis during laparoscopy. *British Journal of Surgery*. 2018;105(8):1014-9.
22. Gomes CA, Nunes TA. Classificação laparoscópica da apendicite aguda: correlação entre graus da doença e as variáveis perioperatórias. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2018;33(5):289-93.
23. Roberts JK, Behraves M, Dmitrewski J. Macroscopic findings at appendectomy are unreliable: implications for laparoscopy and malignant conditions of the appendix. *International journal of surgical pathology*. 2008;16(4):386-90.
24. Omiyale AO, Adjepong S. Histopathological correlations of appendectomies: a clinical audit of a single center. *Annals of translational medicine*. 2015;3(9):119.
25. Charfi S, Sellami A, Affes A, Yaïch K, Mzali R, Boudawara TS. Histopathological findings in appendectomy specimens: a study of 24,697 cases. *International journal of colorectal disease*. 2014;29(8):1009-12.
26. Marudanayagam R, Williams GT, Rees BI. Review of the pathological results of 2660 appendectomy specimens. *Journal of gastroenterology*. 2006;41(8):745-9.
27. Khan RA, Ghani I, Chana RS. Routine histopathological examination of appendectomy specimens in children: is there any rationale? *Pediatric Surgery International*. 2011;27(12):1313-5.
28. Lohsiriwat V, Vongjirad A, Lohsiriwat D. Value of Routine Histopathologic Examination of Three Common Surgical Specimens: Appendix, Gallbladder, and Hemorrhoid. *World Journal of Surgery*. 2009;33(10):2189-93.
29. Akbulut S, Tas M, Sogutcu N, Arikanoglu Z, Basbug M, Ulku A, et al. Unusual histopathological findings in appendectomy specimens: a retrospective analysis and literature review. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2011;17(15):1961.
30. Kelly KJ. Management of appendix cancer. *Clinics in colon and rectal surgery*. 2015;28(04):247-55.
31. Carr NJ, Bibeau F, Bradley RF, Dartigues P, Feakins RM, Geisinger KR, et al. The histopathological classification, diagnosis and differential diagnosis of mucinous appendiceal neoplasms, appendiceal adenocarcinomas and pseudomyxoma peritonei. *Histopathology*. 2017;71(6):847-58.
32. Rymer B, Forsythe RO, Husada G. Mucocoele and mucinous tumours of the appendix: a review of the literature. *International Journal of Surgery*. 2015;18:132-5.
33. Eze O, Jones R, Montgomery E. A practical approach for diagnosis of appendiceal mucinous neoplasms. *Diagnostic Histopathology*. 2017;23(12):530-5.
34. da Silva Abreu RPN. Appendiceal neuroendocrine tumors: approach and treatment. *Journal of Coloproctology*. 2018.
35. Moris D, Tsilimigras DI, Vagios S, Ntanasis-Stathopoulos I, Karachaliou G-S, Papalampros A, et al. Neuroendocrine neoplasms of the appendix: a review of the literature. *Anticancer research*. 2018;38(2):601-11.
36. Morais C, Silva E, Brandão PN, Correia R, Foreid S, Valente V. Neuroendocrine tumor of the appendix—a case report and review of the literature. *Journal of Surgical Case Reports*. 2019;2019(3):rjz086.
37. Leonards LM, Pahwa A, Patel MK, Petersen J, Nguyen MJ, Jude CM. Neoplasms of the appendix: Pictorial review with clinical and pathologic correlation. *Radiographics*. 2017;37(4):1059-83.
38. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH. Mesenchymal tumors of muscularis mucosae of colon and rectum are benign leiomyomas that should be separated from gastrointestinal stromal tumors—a clinicopathologic and immunohistochemical study of eighty-eight cases. *Modern*

pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2001;14(10):950-6.

39. Chinnakkulam SK, Sangwan A, Sahoo AK, Gunasekaran G, Sahani N, Ramasamy TR. An Uncommon Presentation of Leiomyoma Cecum as a Subcutaneous Abscess of the Right Flank. *Cureus*. 2018;10(10):e3432-e.

40. Chinnakkulam Kandhasamy S, Sangwan A, Sahoo AK, Gunasekaran G, Sahani N, Ramasamy Raju T, et al. An Uncommon Presentation of Leiomyoma Cecum as a Subcutaneous Abscess of the Right Flank. *Cureus*. 2018;10(10):e3432.

41. Eckstein RP. Miscellaneous Conditions of the Appendix. *Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology*. 2013:502-7.

42. Kaneko M, Kawai K, Murono K, Nishikawa T, Sasaki K, Otani K, et al. Giant gastrointestinal stromal tumor of the vermiform appendix: A case report. *Molecular and clinical oncology*. 2017;7(3):399-403.

43. Casali P, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018;29(Supplement_4):iv68-iv78.

44. Uria S, Cachado AP, Garcia T. GIST: gastrointestinal stromal tumors. *Acta medica portuguesa*. 2011;24(6):1075-8.

45. Calle ÁM, López CA, Sierra J, Ávila A. GIST apendicular. *Revista Colombiana de Cirugía*. 2015;30(1).

46. Pracucho EM, Lopes LR, Zanatto RM, Tomal KT, Passeri CR, Molan JRS, et al. Profile of patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST). *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*. 2015;28(2):124-7.

47. Broeckx G, Pauwels P. Malignant peritoneal mesothelioma: a review. *Translational Lung Cancer Research*. 2018;7(5):537-42.

48. Boussios S, Moschetta M, Karathanasi A, Tsiouris AK, Kanellos FS, Tatsi K, et al. Malignant peritoneal mesothelioma: clinical aspects, and therapeutic perspectives. *Annals of gastroenterology*. 2018;31(6):659-69.

49. Sugarbaker PH. Update on the management of malignant peritoneal mesothelioma. *Translational Lung Cancer Research*. 2018;7(5):599-608.

50. Li Y, Li M, Li X, Sang H. Metastasis to the appendix from adenocarcinoma of the ascending colon: A case report. *Medicine*. 2017;96(11):e6357.

51. Wang Q, Zhou T, Sun H, Li B. Metastasis of esophageal small cell carcinoma to the appendix: A case report and literature review. *Cancer biology & therapy*. 2017;18(9):666-9.

52. Garcia RCL, Azambuja AA. NEOPLASIA DE SÍTIO PRIMÁRIO DESCONHECIDO: ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA. *ACTA MEDICA*. 2018;39(2):238.