

THE APPAC RANDOMIZED CLINICAL TRIAL¹: NOVAS ABORDAGENS PARA TRATAMENTO DE APENDICITE.

THE APPAC RANDOMIZED CLINICAL TRIAL: NEW APPROACH FOR TREATMENT OF APPENDICITIS

Bruno Ribeiro Batista¹, Fernando Gioppo Blauth¹, Maurício de Carvalho¹

Historicamente, desde que Fitz, em 1886, estabeleceu as bases patológicas da apendicite aguda, o tratamento dessa condição envolvia necessariamente uma cirurgia (apendicetomia)². A apendicite é comum, acomete em média 300.000 pessoas por ano nos EUA³, sendo que aproximadamente 7 a 14% da população em geral será acometida durante a vida. Por ser frequente e causar complicações graves (inclusive morte), o impacto da resolução do quadro com cirurgia foi importante o bastante para abafar o uso de outros tratamentos possíveis, como antibióticos².

O manejo da apendicite está em evolução. Novas técnicas diagnósticas e cirúrgicas (laparoscópicas principalmente) foram incorporadas à prática. Nesse contexto, a tomografia computadorizada de abdômen conseguiu diagnosticar com acurácia próxima de 100%², diminuindo a quantidade de cirurgias ditas brancas³ ou sem apêndice inflamado.

Com o avanço da medicina, várias evidências sobre uso racional de antibióticos como tratamento dessa doença foram se acumulando⁵⁻⁹. Mas como questionar o tratamento cirúrgico que possui eficácia de quase 100%? E além disso, os estudos com antibióticos mostravam uma taxa de recorrência significativa, diminuindo o poder para questionamento de uma prática bem estabelecida.

Para que não haja implicações éticas na

condução de estudos que envolvam intervenções bem consolidadas, é necessário utilizar desenhos de estudos particulares. Os estudos de não-inferioridade propõem-se a comparar tratamentos, sendo um deles o padrão⁹. Possuem a premissa de que: “esse tratamento é tão bom quanto o antigo”.

Nesse sentido, o APPAC trial¹ foi realizado, visando superar limitações de estudos anteriores. Trata-se de um estudo randomizado, controlado, aberto e de não-inferioridade, feito em 6 centros da Finlândia, selecionando pacientes de 2009 a 2011, com um acompanhamento de no mínimo um ano. Como critério obrigatório de inclusão no estudo era necessário tomografia computadorizada (TC) de abdômen com apendicite, mas sem evidências de complicações como abscesso, necrose e perfuração. Foi testado a hipótese de que ertapenem 1g por 3 dias, seguido de levofloxacino (500mg 1 vez ao dia) e metronidazol (500mg 3 vezes ao dia), era comparável à cirurgia aberta (incisão de McBurney).

O objetivo primário era resolução da apendicite, ou seja, alta hospitalar sem necessidade de intervenção e sem recorrência do quadro em um ano. Como desfechos secundários: complicações após intervenção, recorrência após um ano, tempo afastado do trabalho, dor após intervenção, tempo de estadia no hospital e uso de

1 - Hospital de Clínicas - UFPR.

Contato do Autor / Mail to:

Bruno Ribeiro Batista - bruno.ribeiro.batista@hotmail.com

Rua General Carneiro 181, CEP 80060 - 900, Curitiba - PR

medicação para dor.

Foram selecionados inicialmente 1379 pacientes, mas foram randomizados 530 deles; os motivos para exclusão foram: outros achados na TC (351), apendicite complicada (337), se recusaram a participar (116), idade incompatível (18) e outras razões (27). A Figura 1 demonstra os principais achados do estudo.

Foi demonstrado que o uso de antibióticos para tratamento de apendicite não é tão bom quanto a cirurgia, pois a eficácia ficou abaixo do estabelecido pelo estudo (76% como ponto de corte). Mas mesmo que não se tenha encontrado resultado esperado, alguns pontos devem ser enumerados:

1. Dos 70 pacientes que foram randomizados para uso de antibióticos e fizeram apendicetomia, 5 deles não tinham comprovação histológica, mostrando recorrência menor e eficácia maior (estimada em 74,7%).
2. Os pacientes que recorreram com apendicite, poderiam ter sido tratados novamente com

ertapenem.

3. Evitou-se operar aproximadamente 72% dos indivíduos, demonstrando que o uso de antibióticos tem uma taxa de sucesso considerável
4. Paradoxalmente, o grupo com cirurgia imediata teve maior taxa de complicações em relação ao *antibiotics-first* em um ano de observação (20,5% vs 2,8%). Há de se ressaltar ainda que nenhum dos participantes apresentaram complicações graves e morte.
5. As complicações observadas pelo estudo foram: sintomas gastrointestinais possivelmente devido à aderências ou bridas, infecção do sítio cirúrgico, problemas estéticos com cicatriz, hérnias incisionais, dor pós-operatória. Observa-se que, em grande parte, as reclamações e preocupações das pessoas tinham envolvimento direto com o ato cirúrgico.
6. Apesar de terem menor tempo de internação, os participantes que foram operados, demoraram

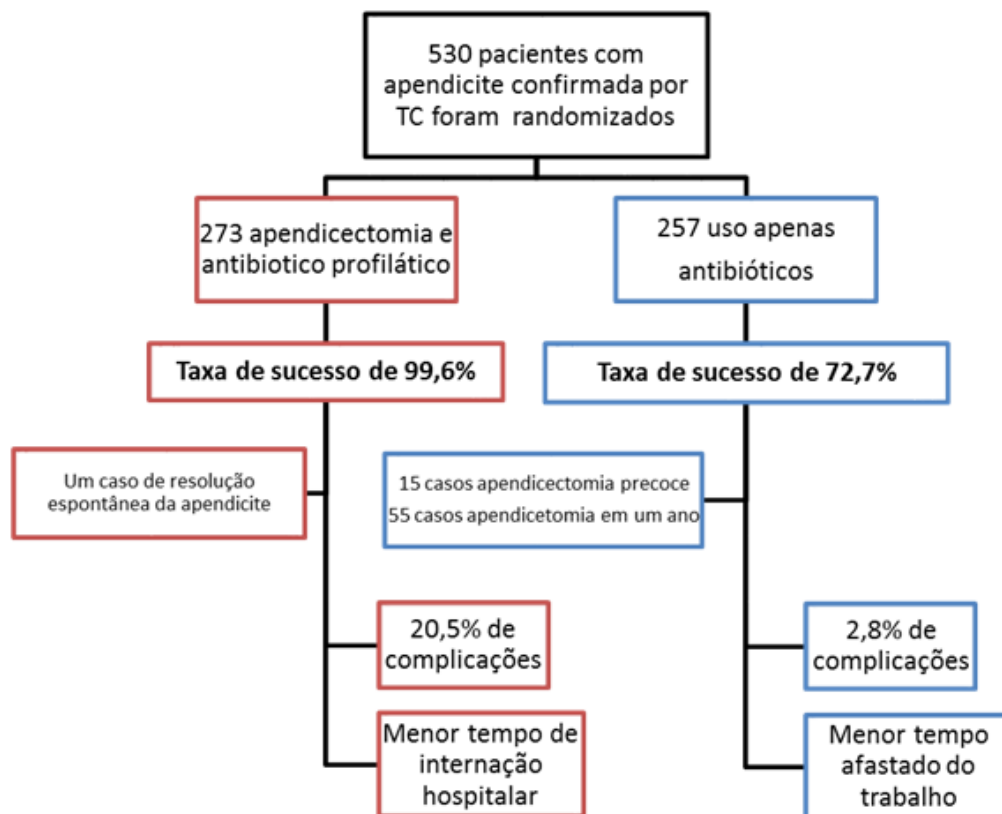


Figura 1: Fluxograma de resultados do estudo.

mais para voltar à função laborativa, demonstrando que além do prejuízo subjetivo, há provável prejuízo econômico.

7. Dois fatores devem ser levados em conta quando se compara a validade externa do estudo. Primeiro, a via preferencial para cirurgia foi a aberta, por incisão de McBurney, dificultando a interpretação quando se compara locais em que a cirurgia é feita por via laparoscópica. Segundo, o uso de antibióticos não se aplica caso não haja TC disponível para avaliar apendicite complicada.

O APPAC trial concluiu que a maioria dos pacientes randomizados para grupo antibiótico não necessitou de cirurgia em um ano, demonstrando alta taxa de resolução. Além disso, a taxa de complicações chegou a ser maior no grupo de cirurgia imediata, contrariando os paradigmas de que o uso de antibióticos para tratamento aumenta a chance de perfuração, abscesso, peritonite, entre outros. Portanto, é necessário revisar o tratamento clássico da apendicite, que historicamente advém de uma época pré-antibiótica, não deixando preconceitos interferirem nas evidências científicas e no bem-estar dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Salmina P, Paajanen H, Rautio T et al. Antibiotic Therapy vs Appendectomy for Treatment of Uncomplicated Acute Appendicitis. The APPAC Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015; 313(23):2340-2348
2. Livingston E, Vons C. Treating Appendicitis Without Surgery. Editorial *JAMA*. 2015; 313 (23): 2327-2328.
3. Flum D. Acute Appendicitis – Appendectomy or the “Antibiotics First” Strategy. *N Engl J Med*. 2015; 372 (20): 1937-1943.
4. Coldrey E. Five years of conservative treatment of acute appendicitis. *J Int Coll Surg*. 1959;32:255-261
5. Greig JD, Nixon SJ. Randomized controlled trial of appendectomy versus antibiotic therapy for acute appendicitis. *Br J Surg*. 1995; Jul, 82 (7): 1000.
6. Styrd J, Ericksson S, Nilsson J, et al. Appendectomy versus antibiotic treatment in acute apendicitis, a prospective multicenter randomized controlled trial. *World J Surg*. 2006; Jun 30 (6): 1033-1037.
7. Varadhan KK, Humes DJ, Neal KR, Lobo DN. Antibiotic therapy versus appendectomy for acute appendicitis: a meta-analysis. *World J Surg*. 2010; Feb 34 (2): 199 – 209.
8. Varadhan KK, Neal KR, Lobo DN. Safety and efficacy of antibiotics compared with appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012; Apr 5; 344, e2156.
9. Kaji AH, Lewis RJ. Noninferiority Trials. Is a New Treatment Almost as Effective as Another? *JAMA*. 2015; 313 (23): 2371-2372.