

**Silvio Marcio Pegoraro Balzan**

---

---

**Avaliação de critério pós-operatório de  
insuficiência hepática como fator prognóstico  
de mortalidade após hepatectomia:  
importância da alteração combinada do  
tempo de protrombina e da bilirrubina sérica**

---

---

*Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título de  
Doutor em Ciências*

*Área de concentração: Cirurgia do Aparelho Digestivo*

*Orientador: Prof. Dr. Joaquim José Gama-Rodrigues*

**São Paulo**

**2006**

### **Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

© reprodução autorizada pelo autor

Balzan, Silvio Marcio Pegoraro

Avaliação de critério pós-operatório de insuficiência hepática como fator prognóstico de mortalidade após hepatectomia: importância da alteração combinada do tempo de protrombina e da bilirrubina sérica. / Silvio Marcio Pegoraro Balzan -- São Paulo, 2006.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Gastroenterologia.

Área de concentração: Cirurgia do Aparelho Digestivo.

Orientador: Joaquim José Gama-Rodrigues.

Descritores: 1.Hepatectomia/mortalidade 2.Insuficiência hepática 3.Fatores de risco 4.Complicações pós-operatórias 5.Bilirrubina/uso diagnóstico 6.Tempo de protrombina/uso diagnóstico 7.Testes de função hepática/mortalidade

USP/FM/SBD-170/06

# Agradecimentos

---

Ao Professor **Jacques Belghiti**, chefe do Serviço de Cirurgia Digestiva do Hospital Beaujon (Universidade Paris VII), mentor do tema deste trabalho, pelo imensurável e contínuo estímulo à pesquisa, pela calorosa acolhida em seu serviço e pelo seu constante apoio. Agradeço pelas demonstrações de amizade e confiança em minha pessoa, permitindo o desenvolvimento desta tese; Agradeço pelos ensinamentos, científicos e pessoais, que engrandeceram de forma excepcional minha formação.

Ao Professor **Olivier Farges**, membro do Serviço de Cirurgia Digestiva do Hospital Beaujon (Universidade Paris VII), pessoa de caráter irretocável, pesquisador exemplar e um grande amigo. Agradeço pela disponibilidade e apoio irrestritos, pela prazerosa convivência e ensinamentos, profissionais e pessoais. Sua amizade tornou mais fácil a vivência longe da família.

Ao Professor **Joaquim José Gama-Rodrigues**, meu orientador, professor da disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo da Universidade de São Paulo, pela disponibilidade e pela calorosa acolhida no Departamento de Gastroenterologia desta Universidade. Agradeço pela confiança em nosso projeto e em minha pessoa, permitindo alcançar os objetivos propostos.

Ao Professor **Ivan Ceconello**, professor titular da disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo da Universidade de São Paulo, pelo apoio ao nosso projeto, pela confiança e por permitir o alcance completo dos nossos objetivos.

A todos os **Professores da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo** da Universidade de São Paulo, pela inestimável colaboração à minha formação profissional e pela adorável acolhida e pela agradável convivência, que muito auxiliaram neste período longe da família.

Às **secretárias do Programa de Pós-Graduação da disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo** pela paciência e apoio, que permitiram completar todas as exigências burocráticas.

*“Sê o que quiseres, mas procura sê-lo totalmente” (Thomas More)*

# Resumo

---

**Balzan, SMP.** *Avaliação de critério pós-operatório de insuficiência hepática como fator prognóstico de mortalidade após hepatectomia: importância da alteração combinada do tempo de protrombina e da bilirrubina sérica.* Tese [doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 83 p.

## INTRODUÇÃO

A definição de insuficiência hepática pós-operatória (IHP) não é ainda padronizada, dificultando a comparação de inovações em procedimentos hepáticos e tornando complexo o uso de possíveis intervenções terapêuticas pós-operatórias em um momento adequado.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

Entre 1998 e 2002, 775 resecções hepáticas eletivas, dos quais 531 (69%) por doenças malignas e 464 (60%) consistindo em hepatectomias maiores, foram incluídas de maneira prospectiva em um banco de dados. O parênquima hepático não-tumoral foi anormal em 330 pacientes (43%) incluindo esteatose em mais que 30% dos hepatócitos em 107 (14%), fibrose sem cirrose em 237 (43%) e cirrose em 94 (12%). Foi analisado o impacto sobre a mortalidade da ocorrência de tempo de protrombina (TP) menor que 50% e bilirrubina total sérica (BT) maior que 50  $\mu\text{mol/L}$  (3 mg/dl) (critério 50-50) nos dias pós-operatórios (PO) 1, 3, 5 e 7.

## RESULTADOS

A cinética pós-operatória do TP e da BT foram diferentes. O menor nível de TP foi no primeiro dia pós-operatório (PO) e o pico de BT foi no terceiro dia PO. A tendência ao retorno para valores pré-operatórios destes dois fatores bioquímicos se firmou claramente no quinto DPO. A mortalidade operatória global foi de 3.4% (26 pacientes), incluindo 21 (81%) casos com parênquima não-tumoral anormal e

20 (77%) após uma hepatectomia maior. O índice de mortalidade foi maior em pacientes com TP < 50% ou BT > 50 µmol/L (3 mg/dl) no pós-operatório. A conjunção de TP < 50% e BT > 50 µmol/L (3 mg/dl) no quinto DPO foi potente fator preditivo de mortalidade, a qual atingiu 59% quando esta associação ocorreu.

## **CONCLUSÕES**

A partir do quinto dia PO, a associação de TP > 50% e BT > 50 µmol/L (3 mg/dl) (critério 50-50) foi preditor prático e acurado de índice de mortalidade após hepatectomia. Propõe-se assim este critério como definição de insuficiência hepática pós-operatória.

**Descritores:** 1.Hepatectomia/mortalidade 2.Insuficiência hepática 3.Fatores de risco 4.Complicações pós-operatórias 5.Bilirrubina/uso diagnóstico 6.Tempo de protrombina/uso diagnóstico 7.Testes de função hepática/mortalidade

# Abstract

---

**Balzan, SMP.** *Evaluation of postoperative criteria of liver failure as a prognostic factor of mortality after hepatectomy: importance of the combined alteration of prothrombin time and serum bilirubin.* Thesis [doctoral]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 83 p.

## INTRODUCTION

Definition of postoperative liver failure (PLF) is not standardized, rendering complex the comparison of novelties in liver procedures and also the use of possible postoperative therapeutic interventions in due time.

## METHODS

Between 1998 and 2002, 775 elective liver resections, whence 531 (69%) were for malignancies and 464 (60%) for major resections, were included in a prospective database. The non-tumorous hepatic parenchima was abnormal in 330 patients (43%) including steatosis > 30% in 107 (14%), non-cirrhotic fibrosis in 237 (43%) and cirrhosis in 94 (12%). The clinical impact of Prothrombin Time (PT) < 50% and Serum Bilirubin (SB) > 50 $\mu$ mol/L (3 mg/dl) (50-50 criteria) on postoperative days (POD) 1, 3, 5 and 7 was analyzed.

## RESULTS

Kinetic of postoperative PT and SB were different. Lowest PT levels were on POD1 and the peak of SB was on POD 3. The tendency to return to preoperative values of these two biochemical factors was clearly affirmed on POD 5. Operative mortality was 3.4% (26 patients), including 21 (81%) cases with abnormal liver parenchima and 20 (77%) following major hepatectomies. Mortality rate was increased in patients with PT < 50% or SB > 50 $\mu$ mol/L (3 mg/dl). The conjunction

of PT < 50% and SB > 50 $\mu$ mol/L (3 mg/dl) on POD 5 was a strong predictive factor of increased mortality, which reached 59%.

## **CONCLUSIONS**

We found that after postoperative day 5, the association of PT > 50% and SB > 50 $\mu$ mol/L (3 mg/dl) (50-50 criteria) was a simple and accurate predictor of mortality after hepatectomy. These results allow us to propose this criteria as a definition of postoperative liver failure.

**Descriptors:** 1.Hepatectomy/mortality 2.Liver failure 3.Risk factors  
4.Postoperative complications 5.Bilirubin/diagnostic use 6.Prothrombine  
time/diagnostic use 7.Liver function tests/mortality



# Lista de Tabelas

---

<b>TABELA 1</b> - Indicações para ressecção hepática (diagnóstico anátomo-patológico) nos 775 casos analisados .....	23
<b>TABELA 2</b> - Dados demográficos, testes laboratoriais pré-operatórios e características do parênquima não-tumoral .....	24
<b>TABELA 3</b> - Dados Intra-operatórios dos 775 casos analisados .....	25
<b>TABELA 4</b> - Morbidade Pós-operatória .....	46
<b>TABELA 5</b> - Incidência do critério TP (TP<50%) em diferentes períodos do pós-operatório e mortalidade associada .....	51
<b>TABELA 6</b> - Incidência do critério BT (BT>50µmol/L) em diferentes períodos do pós-operatório e mortalidade associada .....	51
<b>TABELA 7</b> - Incidência do <b>critério 50-50</b> (TP<50% e BT>50µmol/L) em diferentes períodos do pós-operatório e mortalidade associada .....	52
<b>TABELA 8</b> - Mortalidade operatória de acordo com a ocorrência do <b>critério 50-50</b> (TP<50% e BT>50µmol/L) de acordo com a extensão da hepatectomia (maior ou menor) ou com o grau de fibrose hepática .....	55
<b>TABELA 9</b> - Fatores preditivos de mortalidade operatória após ressecções hepáticas. Análise bivariada e multivariada .....	56

# Lista de Figuras

---

- FIGURA 1** - Cinética dos testes biológicos de função hepática tempo de protrombina e bilirrubina total sérica no pós-operatório do grupo total de 775 hepatectomias. .... 39
- FIGURA 2** - Cinética pós-operatória do tempo de protrombina e bilirrubina total sérica de acordo com a extensão da ressecção (hepatectomias maiores ou hepatectomias menores). .... 41
- FIGURA 3** - Cinética pós-operatória do tempo de protrombina e bilirrubina total sérica de acordo com o grau de fibrose do parênquima hepático não-tumoral (segundo o escore METAVIR)..... 42
- FIGURA 4** - Cinética pós-operatória do tempo de protrombina e bilirrubina total sérica de acordo com a necessidade de transfusão per-operatória (com ou sem transfusão per-operatória). .... 43
- FIGURA 5** - Cinética pós-operatória do tempo de protrombina e bilirrubina total sérica de acordo com a ocorrência de complicações pós-operatórias (morbidade presente ou ausente)..... 44
- FIGURA 6** - Cinética pós-operatória do tempo de protrombina e bilirrubina total sérica de acordo com a evolução clínica pós-operatória (sobreviventes ou falecidos). .... 45
- FIGURA 7** – Momento do óbito nos 26 pacientes ..... 50
- FIGURA 8** - Curva ROC para o escore de MELD aplicado no 5º dia pós-operatório como fator de risco de mortalidade operatória. Valor com

melhor desempenho: MELD maior que 12 (sensibilidade: 83,3% e  
especificidade 84,4%)..... 54

# Sumário

---

Resumo .....	iv
Abstract .....	vi
Lista de Tabelas .....	viii
Lista de Figuras .....	ix
<b>1.INTRODUÇÃO .....</b>	<b>01</b>
<b>2.OBJETIVOS .....</b>	<b>05</b>
<b>3.REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>06</b>
<b>4.CASUÍSTICA E MÉTODOS .....</b>	<b>18</b>
4.1. Pacientes .....	18
4.2. Critérios de inclusão .....	19
4.3. Critérios de exclusão .....	19
4.4. Nomenclatura das hepatectomias de acordo com sua extensão .....	19
4.5. Dados demográficos .....	20
4.6. Procedimentos cirúrgicos .....	25
4.7. Período pós-operatório .....	32
4.8. Modelo de estudo .....	34
4.9. Análise estatística .....	35
<b>5.RESULTADOS .....</b>	<b>38</b>
5.1. Cinética dos testes de função hepática .....	38
5.2. Complicações pós-operatórias .....	46
5.3. Mortalidade operatória .....	46
5.4. Impacto dos níveis pós-operatórios de tempo de protrombina ou de bilirrubina total sérica sobre a mortalidade operatória ...	47
5.5. Impacto dos níveis pós-operatórios de tempo de protrombina e bilirrubina total sérica analisados simultaneamente sobre a mortalidade operatória: o critério 50-50 .....	48
<b>6.DISSCUSSÃO .....</b>	<b>57</b>

<b>7.CONCLUSÕES .....</b>	<b>65</b>
<b>8.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>66</b>

# 1. Introdução

---

Diversos estudos têm sido publicados com o intuito de, ainda no período pré-operatório, identificar fatores de óbito após ressecções hepáticas. (Fan et al., 1995; Belghiti et al., 2000; Redaelli et al., 2002; Dimick et al., 2003; Wei et al., 2003; Yigitler et al., 2003; Coelho et al., 2004; Balzan et al., 2005b ; Poon & Fan, 2005). Porém, publicações objetivando a identificação precoce no período pós-operatório de pacientes que apresentarão evolução desfavorável são escassos (Das et al., 2001; Balzan et al., 2005a).

A insuficiência hepática pós-operatória constitui complicação de incidência imprecisa e é provavelmente a mais letal após hepatectomias. Embora diversos fatores, como ascite, encefalopatia, icterícia, baixo nível de tempo de protrombina, hiperbilirubinemia e hipoalbuminemia sejam marcadores de função hepática deteriorada, não existe uma definição padronizada desta entidade. De fato, as definições desta condição não são uniformes, incluindo variáveis clínicas e biológicas diversas e mesmo aplicadas em períodos pós-operatórios distintos. Desta forma a incidência de insuficiência hepática pós-operatória relatada em grandes séries de hepatectomias varia de 0% a 18% (Behrns et al.; 1998; Fan et al., 1999; Shirabe et al., 1999; Das et al., 2001; Jarnagin et al., 2002; Redaelli et al., 2002; Cescon et al., 2003; Kim et al., 2004; Poon et al., 2004; Schindl et al.,

2005; Karoui et al., 2006) e existem poucos dados sobre sua correlação com a mortalidade pós-operatória.

A padronização diagnóstica de insuficiência hepática pós-operatória é importante para a comparação de resultados em estudos sobre novos procedimentos hepáticos (como o efeito de diferentes tipos de pinçamento vascular, da privação portal pré-operatória, da extensão de ressecções, etc). Além disso, a identificação precoce dos pacientes que apresentarão evolução desfavorável poderia permitir ações terapêuticas (eventualmente o uso do fígado artificial e transplante hepático) em tempo hábil para evitar um desfecho fatal.

O uso do score de Child-Pugh, desenvolvido inicialmente para avaliar o risco operatório em pacientes cirróticos (Child & Turcotte, 1964), avalia de forma acurada a função hepática no período pré-operatório. Contudo este score é inapropriado no período pós-operatório. Após procedimentos cirúrgicos, encefalopatia, ascite e hipoalbuminemia podem estar relacionados a outros fatores além da disfunção hepática por si só, tais como conseqüências da anestesia, hipertensão portal ou hemodiluição (Shrewsbury, 1991).

O score MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) utiliza critérios laboratoriais que incluem a coagulação (RNI – Relação Normal Internacional), bilirrubina e creatinina séricas. Este score foi designado com o objetivo de determinar gravidade de pacientes portadores de hepatopatia crônica e foi

aplicado como preditor de prognóstico de mortalidade a curto e longo prazo (Kamath et al., 2001; Kremers et al., 2004). Contudo este escore demonstrou capacidade discriminante menor quando aplicada em blocos de valores de MELD pouco elevados (Huo et al., 2005), além de utilizar fórmula relativamente complexa para seu cálculo. Este escore mostrou-se útil como preditor de mortalidade operatória quando utilizado no período pré-operatório em pacientes cirróticos submetidos à hepatectomia (Teh et al., 2005; Cucchetti et al., 2006), porém não se mostrou eficaz em série de hepatectomias incluindo pacientes sem cirrose (Schroeder et al., 2006). A utilização do escore MELD no período pós-operatório de hepatectomias ainda não foi testada.

O tempo de protrombina (TP) e a bilirrubina total sérica (BT) constituem dois marcadores biológicos do escore de Child-Pugh e também dois dos três componentes do escore MELD, porém sua utilização no período pós-operatório ainda é imprecisa, haja visto que ocorre deterioramento habitual da função hepática durante os primeiros dias após ressecção hepática. (Suc et al., 1992; Ezaki et al., 1998; Farges et al., 2003), que conseqüentemente se reflete nos resultados laboratoriais.

O presente estudo visa avaliar a utilidade e acurácia no período pós-operatório de escore definido arbitrariamente combinando tempo de protrombina e bilirrubina sérica, com limiares baseados naqueles do escore de Child-Pugh, ou



seja, tempo de protrombina de 50% e bilirrubina total sérica de 50  $\mu\text{mol/L}$  (3 mg/dl), como determinante de insuficiência hepática e mortalidade pós-operatória em uma população de pacientes submetidos à hepatectomia.

## 2. Objetivos

---

### 2.1. Objetivo Geral

Testar a acurácia de critério de diagnóstico de insuficiência hepática, o qual utiliza a associação de um teste de síntese hepática (tempo de protrombina) e outro de função de excreção hepática (bilirrubina total sérica), aplicado no período pós-operatório precoce como preditor de mortalidade após hepatectomia.

### 2.2. Objetivo Secundário

Descrever a cinética de evolução de testes de função hepática (tempo de protrombina e bilirrubina total sérica) no período pós-operatório precoce de ressecção hepática no conjunto global dos pacientes e após estratificação de acordo com a extensão da ressecção hepática, o grau de fibrose do parênquima hepático não-tumoral, a necessidade de transfusão sangüínea per-operatória, a ocorrência de complicações pós-operatórias e a ocorrência de mortalidade operatória.

# 3. Revisão da Literatura

---

O estudo do fígado tem despertado interesse desde a antiguidade. No terceiro milênio a.C., os conhecimentos anatômicos do fígado já eram utilizados como instrumento de adivinhação, através da hepatoscopia de fígados de carneiros sacrificados. (McClusky et al., 1997; Fan et al., 2002). A lenda de Prometheus, da mitologia grega, datada de antes de 700 a.C., ilustra o conhecimento precoce da capacidade regenerativa do fígado. Algumas das primeiras descrições relevantes da anatomia hepática em seres humanos foram feitas por Herophilus, chamado o “pai da anatomia” e que viveu no século III a.C.

Os principais estudos anatômicos detalhados do fígado iniciaram-se no século XVIII, com relatos de Albrecht Von Haller, que dividiu o fígado em planos sagitais e transversos (McClusky et al., 1997). Rex\*, 1888 e Cantlie\*\*, 1898 (apud McClusky et al., 1997) descreveram a distribuição vículo-biliar do fígado em duas partes: uma direita e outra esquerda, com um plano de separação passando no leito da vesícula biliar e que foi denominada de linha de Rex-Cantlie. Apesar de a primeira ressecção hepática documentada ter sido realizada em

\* Rex H. Beitrage zur morphologie der saugerleber. Morph Jahrb 1888 ;14 :517.

\*\* Cantlie J. On a new arrangement of the right and left lobes of the liver. Proc Anat Soc Great Britain Ireland 1898,32:4.

1716, por Berta\* (Paolucci Di Valmaggiore, 1955 apud McClusky et al., 1997), a primeira hepatectomia eletiva (uma lobectomia esquerda) só foi realizada em 1888 por Langenbuch\*\* (1888 apud Fan et al., 2002). No início do século XX o conhecimento da anatomia mais elaborada do fígado começou a ser utilizada nas ressecções hepáticas e, a seguir, houve rápido desenvolvimento nas ressecções hepáticas. Contudo, foi nas últimas décadas em que se realizaram os maiores avanços na cirurgia hepática, a qual tornou-se mais segura e promissora.

Desde as primeiras séries de ressecções hepáticas até a década de 60, não eram raros índices de mortalidade ultrapassando 30% (Brunschwig A, 1965; Couinaud C, 1965; McDermott, 1965; Quattlebaum & Quattlebaum, 1965; Velasco, 1965;). A seguir, houve redução da mortalidade para cerca de 10% até os anos 80 (Thompson et al., 1983; Turunen et al., 1986; Nagorney et al., 1989). Entretanto, foi nas últimas duas décadas que houve os mais importantes avanços na cirurgia hepática, decorrentes de inúmeras inovações em diversas áreas da medicina, e que permitiram alcançar redução importante do risco das ressecções hepáticas. Atualmente, a taxa de mortalidade operatória após hepatectomia é tipicamente menor do que 5% em centros especializados em cirurgia hepatobiliar

\* Paolucci Di Valmaggiore P. L'epatectomie. In: Proceedings of the 16th Congress of the International Society of Surgery, 1955.

\*\* Langenbuch C. Ein fall von resection eines linksseitigen schurlappens der leber. Berliner Klinische Wochenschrift. 1888; 25:37

(Fan et al., 1999; Jarnagin et al., 2002; Imamura et al., 2003).

Diversos fatores têm sido considerados contributivos para obtenção destes resultados, especialmente o melhor entendimento da anatomia hepática e o aprimoramento da técnica operatória, com controle do sangramento intra-operatório. De forma geral, para ressecção hepática segura objetiva-se a preservação de volume de parênquima hepático funcionante (reserva funcional hepática) capaz de suprir as necessidades do indivíduo, e grande parte dos avanços modernos têm contribuído, em última análise, para alcançar este objetivo.

O melhor entendimento da anatomia hepática, com o delineamento da arquitetura segmentar do fígado conforme descrito por Couinaud (1957; 1986; 1998; 1999), e avanços na tecnologia de imagem intraoperatória, como a o ultrassom intra-operatório (Castaing et al., 1986; Rifkin et al., 1987), permitindo melhor aplicabilidade destes conceitos anatômicos, afetaram de forma drástica a prática das ressecções hepáticas. Além disso, o desenvolvimento na área da radiologia permitiu melhor planejamento cirúrgico no período pré-operatório, através da disponibilidade de estudo anatômico hepático e vascular detalhado. O delineamento da anatomia segmentar do fígado permitiu a realização de ressecções hepáticas segmentares com a máxima preservação de parênquima

hepático sem colocar em risco as metas oncológicas (Chouillard et al., 2003; Pawlik et al., 2005; Torzilli et al., 2005). O advento das técnicas de computação e da ressonância magnética e da tomografia computadorizada ensejou o planejamento de cirurgia virtual pré-operatória e também de seus riscos no ato cirúrgico. (Marescaux et al., 1998; Wigmore et al., 2001)

O estabelecimento do pinçamento vascular como procedimento factível e efetivo em cirurgia hepática expandiu as indicações (Pringle, 1908; Mies et al., 1993; Wu et al., 2002; Choukèr et al., 2004) de ressecção, especialmente em pacientes com fígado cirrótico. (Wu et al., 1996; Belghiti et al., 1998; Dixon et al., 2005) Historicamente, a perda sangüínea intra-operatória constitui-se o maior risco da cirurgia hepática. O sangramento excessivo per-operatório foi associado com maior índice de complicações operatórias (Jarnagin et al., 2002; Wei et al., 2003; Dixon et al., 2004) e mesmo com menor taxa de sobrevivência nos casos de doenças malignas. (Nagorney et al., 1989; Yamamoto et al., 1994) A partir da descrição da oclusão vascular do pedículo hepático por Pringle et al. em 1908 e a comprovação de sua eficácia (Man et al., 1997), surgiram diversos refinamentos técnicos no controle vascular hepático, tais como a exclusão vascular total do fígado (Elias et al., 1995; Elias et al., 1998; Cherqui et al., 1999, Chaib et al., 2003), o clampamento isolado de veia cava inferior infra-hepática (Otsubo et al.,

2004), o uso de pinçamento seletivo (Makuuchi et al., 1987; Wu et al., 2002, Figueras et al., 2005) e até o uso de resfriamento hepático trans-operatório (Kim et al., 2004; Azoulay et al., 2005). O controle vascular tem permitido a realização de ressecções hepáticas extensas sem a necessidade de transfusão sangüínea, contudo às custas de um certo dano hepático decorrente da isquemia e reperusão, especialmente em fígado com doença hepática crônica subjacente, mais susceptíveis à hipóxia (Wu et al., 1996; Sugawara et al., 1998).

A estimativa pré-operatória da capacidade funcional do fígado permitiu seleção mais acurada de candidatos adequados para ressecções hepáticas. O uso de medidas volumétricas pré-operatórias por tomografia computadorizada (Soyer et al., 1992; Kubota et al., 1997; Vauthey et al., 2000), especialmente com o desenvolvimento do transplante hepático com doador vivo, permitiu estimativa do volume mínimo de parênquima necessário para realização segura de ressecção hepática (Shirabe et al., 1999; Schindl et al., 2005). O volume hepático residual limite, contudo, ainda não foi completamente determinado (Yigitler et al., 2003; Mullin et al., 2005; Schindl et al., 2005), e certamente outros fatores além do volume parenquimatoso são relevantes, especialmente aqueles interferindo no processo de regeneração hepática. Assim, pacientes com hepatopatia crônica subjacente (especialmente fibrose e cirrose) têm recebido atenção no intuito de

quantificar a extensão do dano parenquimatoso e identificar fatores de risco pré-operatórios nestes casos (Ezaki et al., 1998; Belghiti & Ogata, 2005; Bennett & Blumgart, 2005; Farges et al., 1999, Gazzaniga et al., 2005; Herman & Machado, 2005; Imamura et al., 2005; Lee & Chen, 2005; Lee & Hwang, 2005; Lodge, 2005; Nagashima et al., 2005; Nakahara et al., 2005; Poon & Fan, 2005). Além disso, outras condições como a doença gordurosa do fígado e as lesões hepáticas associadas à quimioterapia têm sido implicadas como determinantes de regeneração hepática prejudicada (Kooby et al., 2003; Karoui et al., 2006).

O uso de estratégias como a privação portal pré-operatória e a hepatectomia em dois tempos permitiu contornar obstáculos como o volume de parênquima hepático residual insuficiente. A observação de que a invasão portal por tumores do fígado induzia a atrofia do lobo hepático ipsilateral com concomitante hipertrofia do lobo contralateral (Takayasu et al., 1986) motivou o uso clínico da oclusão portal como método preparatório para hepatectomias extensas. Os efeitos da embolização portal foram descritos inicialmente por Kinoshita et al. (1986), e na última década tem havido uma melhor compreensão dos efeitos da privação portal (Abdalla et al., 2001), embora os mecanismos fisiopatológicos envolvidos ainda não tenham sido esclarecidos de maneira precisa. Provavelmente diversos fatores mitogênicos hepatotróficos, que induzem



a expansão clonal dos hepatócitos, sejam de origem extra-hepática e carreados ao fígado através da circulação portal e não arterial, explicando assim o efeito de atrofia e hipertrofia. A privação portal tem permitido a realização de ressecções extensas, tanto em fígados com quanto sem hepatopatia subjacente (Farges et al., 2003), tornando possível a ressecção de lesões inicialmente consideradas como irressecáveis devido à previsão de reserva hepática residual insuficiente (Azoulay et al., 2000a; Azoulay et al., 2000b; Jaeck et al., 2004). Avanços ocorreram mais recentemente com o uso de diversos agentes embolizantes e ampliação da privação portal incluindo o segmento IV (Kodama et al., 2002; Azoulay et al., 2003; Farges et al., 2003; Madoff et al., 2005).

O entendimento dos efeitos da privação portal (Shimada et al., 2002) e dos mecanismos de regeneração hepática permitiu a utilização de uma nova estratégia para ressecção de múltiplas lesões hepáticas: a hepatectomia em dois tempos. Esta estratégia tem sido usada no tratamento de metástases hepáticas bilobares de origem colorretal ou de tumores endócrinos gastrointestinais (Azoulay et al., 2003b; Kianmanesh et al., 2003; Jaeck et al., 2004).

Os progressos na área da anestesia e reanimação pós-operatória têm colaborado de maneira crucial para obtenção de bons resultados nas ressecções hepáticas. A compreensão das repercussões das hepatopatias crônicas e os

efeitos das técnicas de pinçamento hepático (Choukèr et al., 2004) e das lesões de isquemia e reperfusão decorrentes permitiram otimizar as ações anestesiológicas no sentido de minimizar os riscos (Brooks et al., 2004). Ações como a redução da pressão venosa central durante a transecção parenquimatosa do fígado permitem diminuição na perda sangüínea (Jones et al., 1998). Avanços tecnológicos, como o uso de ecocardiografia transesofágica e monitorização cardíaca transoperatória, permitiram controle hemodinâmico mais adequado (Lentschener et al., 2002; Krasko et al., 2003; Wiklund et al., 2004).

Além dos avanços técnicos citados acima, desenvolvimentos na área da oncologia, com o contínuo desenvolvimento de drogas cada vez mais eficazes no tratamento de doenças malignas, especialmente metástase hepática colorretal, tem colaborado de forma importante, não apenas como tratamento adjuvante, aumentando a sobrevivência a longo termo, mas como tratamento neoadjuvante, tornando ressecáveis lesões inicialmente irressecáveis (Bismuth et al., 1996; Poston, 2004; Delaunoit et al., 2005).

Outro avanço na cirurgia hepática inclui a ampliação das indicações de hepatectomia em pacientes previamente ressecados por tumores, especialmente metástase colorretal. As re-hepatectomias por metástase têm sido realizadas com índices de morbidade e mortalidade semelhantes às aquelas observadas após uma

primeira ressecção hepática por metástase (Neeleman & Anderson, 1996; Chu et al., 1997; Adam et al., 1997; Ki et al., 1998; Adam et al., 2003; Zacharias et al., 2004). De forma semelhante, o resultado a longo prazo nos casos de re-hepatectomia foi similar àquele da ressecção primária por metástase hepática (Neeleman & Anderson, 1996; Poston, 2004).

O desenvolvimento do transplante hepático com o uso de doador cadavérico (Starzl et al., 1963) e posteriormente com o uso de doador vivo (Raia et al., 1989) e fígado parcial (bipartição hepática) (Pichlmayr et al., 1988), constituiu uma alternativa no tratamento de tumores hepáticos, especialmente o hepatocarcinoma, além de constituir potencial tratamento em casos de recidiva após ressecção hepática parcial ou mesmo em casos de insuficiência hepática pós-operatória como tratamento de resgate. O rápido desenvolvimento do transplante segmentar hepático resultou, em parte, dos avanços na cirurgia hepática. De forma semelhante, a cirurgia do transplante de fígado colaborou na compreensão da fisiologia hepática e desenvolvimento de novos conhecimentos que foram então aplicados na cirurgia hepática para tratamento de tumores (Nakamura et al., 2002; Chan et al., 2003; Ito et al., 2003; Balzan et al., 2004; Rocha et al., 2004; Chaib et al., 2005).

O fígado artificial, desenvolvido para o tratamento de pacientes com insuficiência hepática aguda (Maddrey, 2000; Kerkhove et al., 2004), pode eventualmente constituir uma opção terapêutica temporária também em casos de insuficiência hepática pós-operatória. Os sistemas de suporte hepático, não-biológicos ou biológicos, foram desenvolvidos para substituir algumas das funções hepáticas de maneira temporária até a realização de transplante hepático ou até a ocorrência de regeneração hepática satisfatória. O fígado artificial não-biológico tem como mecanismo a eliminação de substâncias tóxicas produzidas durante a insuficiência hepática, as quais teriam importante papel na insuficiência de múltiplos órgãos e no desenvolvimento de coma hepático. O mecanismo não-biológico mais utilizado é o *Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS)* que utiliza diálise para extração tanto de toxinas hidrossolúveis como ligadas a proteínas. Os sistemas de suporte biológicos baseiam-se na funcionalidade de fígados ou hepatócitos de origem humana ou de outras espécies, incluindo detoxificação, diversas funções metabólicas e síntese de proteínas e outras moléculas. Os métodos biológicos mais promissores são aqueles utilizando transplante de hepatócitos e o fígado bioartificial. Este é baseado em um sistema extra-corpóreo, contendo um componente artificial (bioreator) e outro biológico (hepatócitos), conectado à circulação do paciente. (Demetriou et al., 2004;

Kerkhove et al., 2004) Apesar dos resultados promissores destes sistemas no tratamento de insuficiência hepática aguda de etiologia viral ou medicamentosa, ainda não foi testada sua utilização em casos de insuficiência hepática pós-operatória.

Todos estes avanços permitiram atingir os recentes índices de mortalidade operatória relatados nas grandes séries de hepatectomias, que variam de 0% a cerca de 5% em séries de pacientes não selecionados. (Behrns et al., 1998; Shirabe et al., 1998; Fan et al., 1999; Belghiti et al., 2000 ; Das et al., 2001; Jarnagin et al., 2002 ; Redaelli et al., Cescon et al., 2003 ; 2002 ;Kooby et al., 2003; Imamura et al., 2003; Poon et al., 2004 ; Schindl et al., 2005; Karoui et al., 2006)

As indicações motivando a realização de ressecções hepáticas foram progressivamente modificadas com o passar do tempo e encontram-se ainda em constante evolução. À medida que as ressecções hepáticas tornaram-se mais seguras foram aplicadas no tratamento de uma variedade de doenças, incluindo especialmente tumores malignos, primários e secundários, alguns tumores benignos, e culminando com a ressecção parcial do fígado de pessoas sem qualquer doença hepática, doadores no âmbito do transplante hepático intervivos. (Raia et al., 1989)

Desta forma, com o progressivo desenvolvimento da cirurgia hepática, diversos estudos sobre sua aplicação no tratamento de diversas doenças foram realizados e a ressecção hepática é atualmente aceita como o tratamento definitivo em ampla variedade de situações, e especialmente consistindo no único tratamento potencialmente curativo em uma série de doenças malignas.

A grande expansão no número de ressecções hepáticas e o desenvolvimento de centros especializados permitiram o estabelecimento de critérios de seleção pré-operatórios para ressecção hepática com o intuito de atingir índice de mortalidade operatória próximo de zero. Entretanto, critérios de seleção ideais deveriam, além de proporcionar índice de mortalidade nulo, evitar a exclusão de pacientes que poderiam se beneficiar da ressecção hepática. Apesar da enorme evolução na cirurgia hepática, não existe ainda critério de seleção ideal. A seleção muito rigorosa pode privar pacientes com doenças potencialmente curativas de tratamento cirúrgico radical e a seleção menos estrita expõe certo número de pacientes ao risco de óbito no período pós-operatório. Assim sendo, apesar de todos os avanços descritos, índices de mortalidade em torno de 5% ainda estão presentes em séries não-selecionadas de hepatectomias.

# 4. Casuística e Métodos

---

## 4.1. Pacientes

Este estudo foi realizado no serviço de Cirurgia Digestiva do Hospital Beaujon (Clichy – França) – Universidade Paris VII, tendo sido aprovado pela comissão de ética daquela Universidade e a apresentação dos resultados autorizada pelo chefe do serviço, Professor Jacques Belghiti.

O projeto de pesquisa foi também aprovado pelo Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Os casos analisados neste estudo foram obtidos a partir de banco de dados desenvolvido especificamente para avaliação de pacientes submetidos a ressecção hepática no serviço de Cirurgia Digestiva do Hospital Beaujon. Foram estudados todos os casos de ressecção hepática eletiva realizados no período de outubro de 1998 a novembro de 2002, totalizando 803 hepatectomias. Os prontuários destes pacientes foram revisados de maneira retrospectiva para conferência dos dados e eventual obtenção de dados adicionais.

#### **4.2. Critérios de inclusão**

- Pacientes submetidos à ressecção hepática em caráter eletivo no período de estudo.

#### **4.3. Critérios de exclusão**

- Pacientes apresentando bilirrubina total sérica maior que 50  $\mu\text{mol/L}$  (3 mg/dl) no momento da ressecção hepática.

- Pacientes que receberam transfusão de plasma fresco congelado ou fatores de coagulação no período pré-operatório ou até o sétimo dia pós-operatório.

- Pacientes submetidos à ressecção hepática em caráter de urgência.

#### **4.4. Nomenclatura das hepatectomias de acordo com sua extensão**

A nomenclatura das ressecções hepáticas foi baseada na segmentação hepática proposta por Couinaud (1957), que divide o fígado em quatro segmentos compondo o hemi-fígado esquerdo (segmentos I, II, III e IV) e quatro segmentos compondo o hemi-fígado direito (segmentos V, VI, VII e VIII). As hepatectomias foram então denominadas, de acordo com a terminologia recomendada pela



*International Hepato-pancreato-Biliary Association (IHPBA)* (Strasberg et al., 2000), de *hepatectomias maiores* quando três ou mais segmentos hepáticos, contíguos ou não, foram ressecados e de *hepatectomias menores* quando menos do que três segmentos foram ressecados. Hepatectomias maiores incluíram as hepatectomias direita (segmentos V a VIII) e esquerda (segmentos II a IV), trisetorectomias (hepatectomia direita ampliada ao segmento IV e hepatectomia esquerda ampliada aos segmentos V e VIII, esta denominada hepatectomia anterior), hepatectomia central (segmentos IV, V e VIII) e outras ressecções contínuas ou não de três ou mais segmentos. Hepatectomias menores incluíram todas setorectomias, bisegmentectomias, segmentectomias e ressecções em cunha.

#### **4.5. Dados demográficos**

Entre outubro de 1998 e dezembro de 2002 foram realizadas 803 ressecções hepáticas eletivas no serviço onde foi realizado este estudo. Foram excluídos 28 destes casos por apresentarem BT maior que 50  $\mu\text{mol/L}$  no momento da cirurgia, sendo que o grupo estudado foi de 775 ressecções hepáticas realizadas em 704 pacientes, ou seja, incluindo 71 re-hepatectomias.

As indicações de ressecção hepática são mostradas na tabela 1 e incluíram tumores malignos em 531 casos (68,5%), tumores benignos em 176 casos (22,7%) e doação de segmento hepático para transplante inter-vivos em 68 casos (8,8%).

Trezentos e oitenta e três pacientes (54,4%) eram do sexo masculino. A idade média foi de 54 anos, variando de 17 a 79 anos. (tabela 2)

Duzentos e sessenta e cinco (34%) casos foram em pacientes que apresentavam pelo menos uma comorbidade (tabela 2). As comorbidades mais freqüentes foram hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus tipo II, ocorrendo em 195 (25%) e 81 (10%) dos casos, respectivamente. (tabela 2)

O índice de massa corporal (IMC) médio foi de 24,8 Kg/m<sup>2</sup>, variando de 15 a 49 Kg/m<sup>2</sup>. Obesidade, definida como um IMC maior ou igual a 30 Kg/m<sup>2</sup>, esteve presente em 101 (13%) casos; sobrepeso, definido como um IMC entre 25 e 29,9 Kg/m<sup>2</sup>, esteve presente em 242 (31%) casos. (tabela 2)

O parênquima hepático não-tumoral, de acordo com exame histopatológico da peça cirúrgica ou de biópsia cirúrgica do fígado remanescente, apresentava alterações subjacentes em 337 (43%) casos, incluindo esteatose em mais que 30% dos hepatócitos em 107 (14%) casos, fibrose sem cirrose em 236 (31%) casos, e cirrose em 94 (12%) casos. (tabela 2)

Outros dados clínicos e laboratoriais pré-operatórios são mostrados na tabela 2.

Os procedimentos realizados consistiram em 464 (60%) hepatectomias maiores e 311 (40%) hepatectomias menores (tabela 3). As hepatectomias maiores consistiram em 281 hepatectomias direitas (43 delas ampliadas ao segmento I ou IV), 94 hepatectomias esquerdas (33 delas ampliadas ao segmento I e/ou V e/ou VIII), 54 trisetorectomias direitas (15 delas ampliadas ao segmento I), 15 trisetorectomias esquerdas (hepatectomias anteriores; 4 delas ampliadas ao segmento I), 3 hepatectomias centrais e 17 outras ressecções de 3 a 5 segmentos hepáticos. As hepatectomias menores consistiram de 145 ressecções anatômicas de 2 segmentos hepáticos (incluindo 85 lobectomias esquerdas), 94 unisegmentectomias e 72 ressecções em cunha (incluindo de uma à oito ressecções por paciente). (tabela 3)

**TABELA 1** - Indicações para ressecção hepática (diagnóstico histopatológico) nos 775 casos analisados.

<b>Indicação</b>	<b>n (%)</b>
<b>Tumores malignos</b>	<b>531 (68,5)</b>
Tumores primários	314 (40,5)
Carcinoma hepatocelular	233 (30,1)
Colangiocarcinoma	51 (6,6)
Adenocarcinoma da vesícula biliar	22 (2,8)
Sarcoma	5 (0,6)
Cistoadenocarcinoma biliar	2 (0,3)
Linfoma	1 (0,1)
Tumores secundários	217 (28)
Metástase colorretal	163 (21)
Metástase não-colorretal não-endócrina	31 (4)
Metástase endócrina	23 (3)
<b>Tumores benignos</b>	<b>176 (22,7)</b>
Adenoma	42 (5,4)
Hiperplasia nodular focal	38 (4,9)
Cisto hidático	23 (3)
Estenose biliar benigna	17 (2,2)
Litíase intra-hepática	13 (1,7)
Hemangioma	8 (1)
Poliquistose	8 (1)
Cisto Biliar	7 (0,9)
Angiomiolipoma	5 (0,6)
Nódulo de regeneração	3 (0,4)
Pseudotumor inflamatório	3 (0,4)
Cistadenoma mucinoso	3 (0,4)
Outros benignos	6 (0,8)
<b>Doação de segmento hepático inter-vivos</b>	<b>68 (8,8)</b>

**TABELA 2** - Dados demográficos, testes laboratoriais pré-operatórios e características do parênquima não-tumoral.

<b>Dados clínicos</b>		
Idade (anos)		54 ± 15
Sexo masculino		425 (55)
Índice de massa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )		24,8 ± 4,4
Comorbidades		265 (34)
Hipertensão arterial sistêmica		195 (25)
Diabetes mellitus tipo II		81 (10)
Doença cardíaca †		38 (5)
Outras comorbidades ‡		58 (7)
classe I		346 (45)
ASA    classe II		380 (49)
classe III		49 (6)
<b>Testes Laboratoriais Pré-operatórios</b>		
Hemoglobina (mg/dl)		13,1 ± 1,7
Hematócrito (%)		38,8 ± 4,7
Gamma glutamil-transferase (UI/L) (VN=5 a 25 UI/L)		136 ± 181
Fosfatase alcalina (UI/L) (VN=35 a 90 UI/L)		159 ± 149
Aspartato aminotransferase (UI/L) (VN=15 a 40 UI/L)		47 ± 73
Alanina aminotransferase (UI/L) (VN=10 a 40 UI/L)		51 ± 57
Tempo de protrombina (%) (VN=70 a 100%)		95 ± 13
Bilirrubina total sérica (µmol/L) (VN=5 a 22µmol/L)		14,9 ± 8.3
Creatinina (µmol/L) (VN=50 a 100µmol/L)		77 ± 20
<b>Parênquima hepático não-tumoral</b>		
	< 30%	668 (86)
Esteatose	30 a 59%	75 (10)
	≥ 60%	32 (4)
	sem	445 (57)
Fibrose *	grau 1-2	160 (21)
	grau 3-4	170 (22)

Valores expressos em média ± desvio padrão ou em número absoluto (percentagem). † incluindo doença coronariana e insuficiência cardíaca esquerda. ‡ incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica (n=30), insuficiência renal (n=11) e neuropatias (n=17). \* Fibrose de acordo com classificação do escore METAVIR. ASA: *American Society of Anesthesiology*, VN: Valores normais de referência para adultos.

**TABELA 3** - Dados intra-operatórios dos 775 casos analisados.

<b>Extensão da ressecção hepática</b>	
Hepatectomia maior	464 (60)
5 ou 6 segmentos	120 (15)
3 ou 4 segmentos	344 (44)
Hepatectomia menor	311 (40)
1 ou 2 segmentos	239 (31)
Ressecções em cunha	72 (9)
<b>Pinçamento vascular pedicular</b>	
Nenhum	329 (42)
Intermitente	383 (49)
duração (min)	46 ± 27
Contínuo	62 (8)
duração (min)	33 ± 14
<b>Procedimentos cirúrgicos associados †</b>	
Nenhum	515 (66)
Um ou mais procedimentos	260 (33)
pelo menos um procedimento maior	96 (12)
um ou mais procedimentos menores	164 (21)
<b>Necessidade de transfusão Sangüínea</b>	
	170 (22)

Valores expressos em média ± desvio padrão ou em número absoluto (percentagem). † expressa o número de pacientes e não de procedimentos.

#### 4.6. Procedimentos cirúrgicos

##### Seleção para ressecção.

Os critérios para indicação de ressecção hepática incluíram condições médicas adequadas e preservação de um volume de parênquima hepático

residual funcionante suficiente. Testes biológicos e de função hepática pré-operatórios incluíram, no mínimo, o escore de Child-Pugh, transaminases, albumina sérica, tempo de protrombina, bilirrubinas séricas, fosfatase alcalina, gama-glutamil transferase, creatinina e hemoglobina. Investigação pré-operatória por métodos de imagem incluiu ultra-som abdominal e tomografia computadorizada helicoidal com estudo hemodinâmico em todos os casos. Endoscopia digestiva alta foi realizada em todos pacientes com diagnóstico de hepatopatia crônica para identificação de eventuais varizes de esôfago num período máximo de 2 meses antes do procedimento cirúrgico.

Estudo volumétrico pré-operatório foi realizado nos casos de previsão de hepatectomia maior em pacientes com hepatopatia crônica subjacente ou nos casos de previsão de hepatectomia de mais de dois setores do fígado. Investigação adicional foi realizada quando necessária de acordo com cada situação.

Os critérios clínicos e morfológicos para presença de parênquima hepático subjacente normal incluíram: TP > 70% e BT menor que 20  $\mu\text{mol/L}$  (1,2 mg/dl), ausência de ascite, ausência de esteatose, aspecto morfológico normal (ausência de atrofia-hipertrofia), nenhuma anormalidade de perfusão, ausência de dilatação biliar ou cálculos biliares intra-hepáticos e ausência de hipertensão porta. (Belghiti

& Ogata, 2005) Nos casos de ressecção de menos que 5 segmentos hepáticos ou fígado residual maior do que 30% do volume hepático funcional (volume hepático total subtraído o volume tumoral) não foram exigidos outros testes funcionais. (Yigitler et al., 2003)

Em pacientes com hepatopatia crônica, hepatectomias menores foram realizadas sem outros testes funcionais pré-operatórios em pacientes classificados Child-Pugh A e sem varizes esofágicas, e ocasionalmente em pacientes Child-Pugh B utilizando-se a via laparoscópica. (Abdel-Atty et al., 1999) Hepatectomias maiores foram contra-indicadas quando um dos seguintes critérios estava presente: TP < 70%, BT > 25  $\mu\text{mol/L}$ , transaminases acima de três vezes o limite superior da normalidade, atrofia hepática, ascite, hipertensão portal com colaterais venosas e curto-circuito espontâneo, trombose portal, trombose arterial do futuro fígado residual, obstrução biliar ou volume hepático residual menor que 40% do volume hepático funcional após embolização portal. Biópsia do fígado não-tumoral foi realizada nos casos de previsão de hepatectomia maior em pacientes com doença hepática crônica subjacente. (Belghiti & Ogata, 2005)

#### **Procedimentos de privação portal pré-operatória.**



Embolização portal percutânea ou ligadura portal transoperatória foi utilizada em 62 (8%) casos e realizada 3 a 8 semanas antes da ressecção hepática. As indicações para realização de um procedimento de privação portal foram de acordo com o protocolo da instituição onde foi realizado o estudo. (Farges et al., 2003) Este procedimento foi realizado antes de hepatectomia maior em pacientes com doença hepática crônica subjacente nos quais: i) o fígado funcional residual, previsto por volumetria pré-operatória, era menor que 40% do volume funcional hepático; ii) o fígado não-tumoral apresentava fibrose grau 4 (de acordo com a classificação METAVIR [Bedossa & Poynard, 1996]); iii) havia hipertensão portal com varizes de esôfago; ou iv) havia hepatite em atividade com níveis de transaminases maiores do que três vezes o limite superior da normalidade. (Farges et al., 1999, Farges et al., 2003) A ausência de um aumento de volume de pelo menos 10 a 15% do futuro fígado residual foi considerada contra-indicação à hepatectomia maior. Nos pacientes sem hepatopatia crônica subjacente, procedimento de privação portal pré-operatória foi avaliado nos casos de ressecções em que o futuro fígado residual correspondia a menos que 30% do volume hepático funcional ou quando uma hepatectomia maior foi prevista em pacientes com múltiplos tumores bilobares, com fígado apresentando esteatose

detectável ao ultra-som, submetidos à quimioterapia prévia ou nos quais um procedimento associado maior era necessário.

### **Vias de acesso.**

Vinte e três (3%) ressecções hepáticas foram realizadas completamente por via videolaparoscópica.

Nos demais 752 (97%) casos foi utilizada via de acesso convencional utilizando via de acesso exclusivamente abdominal em 729 (94%) casos, via de acesso exclusivamente torácica em 10 (1%) casos, e via de acesso combinada tóraco-abdominal em 13 (2%) casos. As vias de acesso abdominal incluíram: incisão subcostal direita, ampliada ou não através de incisão subcostal esquerda, incisão subcostal bilateral com ampliação mediana superior ou incisão mediana e incisão em “J”. A via de acesso torácicas exclusiva foi toracotomia direita através do sexto ou sétimo espaço intercostal. Esta via de acesso foi utilizada para ressecção local de lesões até 5 centímetros de diâmetro localizadas no domo hepático, ou seja, porção cranial do segmento VIII ou IV. As vias de acesso combinadas tóraco-abdominais foram realizadas através de incisão em “J” com prolongamento por toracotomia direita e utilizadas nos casos de tumores volumosos do fígado direito se projetando para o hemi-tórax direito.

### **Transecção parenquimatosa.**

Em todos os casos foi utilizado ultra-som intra-operatório para confirmação dos achados radiológicos pré-operatórios e como método de identificação dos planos de transecção parenquimatosa. Nos casos de ressecções hepáticas à direita foi realizada a mobilização completa antes da transecção parenquimatosa, exceto em 94 (12%) casos em que foi utilizada abordagem anterior com secção parenquimatosa antes do descolamento do diafragma. (Belghiti et al., 2001) Nas hepatectomias maiores, o controle vascular aferente e eferente foi tentado antes da ressecção sempre que possível. A transecção do parênquima foi realizada com o uso de *kellyclasia* ou o uso de aspirador ultrassônico (Dissectron®) e os vasos de menos de 3 mm de diâmetro foram coagulados com o uso de pinça bipolar com irrigação de solução salina e os vasos com 3 mm ou mais e vias biliares identificáveis foram controlados através do uso de cliques metálicos ou ligaduras cirúrgicas. (Aloia et al., 2005)

Após ressecções hepáticas direitas o fígado residual foi fixado à parede abdominal anterior utilizando-se o ligamento falciforme para evitar dificuldades de drenagem venosa. (Ogata et al., 2005; Farges & Balzan, 2005)

### **Controle vascular.**

A exclusão vascular total do fígado, ou seja, pinçamento do pedículo portal e da veia cava inferior infra- e supra-hepática, foi utilizada em 34 (4,4%) casos, com uma duração média de  $38\pm 12$  min. As demais ressecções foram realizadas sem nenhum tipo de pinçamento vascular em 234 (30%) casos ou utilizando-se pinçamento da tríade portal, o qual foi intermitente (15 minutos de pinçamento seguidos de 10 minutos sem pinçamento) em 436 (56%) casos e contínuo em 71 (9%) casos, com duração de  $46\pm 27$  min e  $33\pm 14$  min, respectivamente. (tabela 3)

### **Procedimentos associados.**

Os procedimentos associados foram chamados de *maiores* ou *menores*. Os procedimentos maiores incluíram ressecção de outro órgão intra-abdominal (cólon, estômago, pâncreas, baço, útero, intestino delgado e adrenal), ressecção pulmonar, procedimentos vasculares (como reconstrução de veia porta, artéria hepática, veia hepática ou veia cava inferior; desobstrução de veia porta ou de veia cava inferior; e realização de anastomose porto-cava temporária transoperatória) e ressecção da via biliar principal. Procedimentos menores incluíram tratamento de lesões hepáticas contra-laterais (ressecção hepática em cunha ou destruição local, através de radiofrequência ou alcoolização), correção

de hérnia (inguinal ou incisional), ligadura cirúrgica da veia porta, reconstrução do trânsito intestinal, anastomose bilio-digestiva ou instrumentação da via biliar principal, ressecção diafragmática e linfadenectomia.

Colecistectomia e biópsia hepática não foram consideradas como procedimentos associados.

Foram realizados 108 procedimentos maiores concomitantes a 96 (12%) hepatectomias e 207 procedimentos menores concomitantes a 197 (25%) hepatectomias, sendo que um total de 260 (34%) casos de hepatectomias teve pelo menos um procedimento associado. (tabela 3)

#### **4.7. Período pós-operatório**

A admissão em unidade de tratamento intensivo (UTI) após ressecção hepática foi realizada de maneira sistemática nas seguintes situações: i) pacientes com cirrose ou condições cardiovasculares associadas, ii) após ressecção de 4 segmentos hepáticos ou mais, ou iii) quando ocorreram eventos adversos intra-operatórios graves (tais como hipotermia ou sangramento profuso).

As condições clínicas dos pacientes foram avaliadas diariamente e discutidas em equipe multidisciplinar incluindo cirurgiões, intensivistas, radiologistas, hepatologistas, patologistas e enfermeiros. A necessidade de

explorações adicionais (como métodos radiológicos) ou terapêuticas específicas foi decidida coletivamente e as mesmas foram implementadas imediatamente.

Provas de coagulação alteradas não foram consideradas indicação isolada para o uso de plasma fresco. Nenhum dos pacientes aqui analisados recebeu plasma fresco congelado ou qualquer outro substituto para fatores de coagulação durante a primeira semana de pós-operatório. O uso de plasma fresco congelado foi restrito a casos de hemorragia pós-operatória.

As variáveis pós-operatórias analisadas foram os testes de função hepática, incluindo tempo de protrombina e bilirrubina total sérica, realizados no primeiro, terceiro, quinto e sétimo dias pós-operatórios; morbidade; mortalidade; duração da internação hospitalar a partir da data da cirurgia.

Mortalidade operatória, o principal desfecho deste estudo, foi definida como óbito ocorrendo até 30 dias após o procedimento cirúrgico ou durante a internação hospitalar.

Complicações pós-operatórias foram classificadas em: 1) complicações respiratórias, que incluíram derrame pleural necessitando fisioterapia ou drenagem, infecção pulmonar sintomática ou embolia pulmonar, e necessidade de ventilação mecânica prolongada por mais de 48h; 2) ascite, quando a drenagem abdominal foi maior que 500 ml/dia após o terceiro dia pós-operatório,

ou se foi necessária a punção drenagem de alívio; 3) coleções abdominais, quando estas necessitaram punção aspirativa e/ou drenagem; 4) fístula biliar, se a concentração de bilirrubina no líquido de drenagem era superior ao dobro daquela no plasma; 5) hemorragia, quando necessária transfusão sangüínea ou reoperação. Outras complicações incluíram infecção severa ou outras condições postergando a alta hospitalar e trombose venosa profunda. Complicações menores foram consideradas aquelas com mínimo ou nenhum efeito no tempo de internação e não foram consideradas como morbidade.

#### **4.8. Modelo do estudo**

Dois testes de função hepática foram selecionados para serem avaliados neste estudo: o tempo de protrombina e a bilirrubina total sérica, o primeiro avaliando a função de síntese hepática e o segundo a função de excreção hepática. Estes foram os testes escolhidos por serem amplamente disponíveis, de baixo custo e seus resultados obtidos de forma rápida, além de serem componentes de escores comprovadamente eficazes de avaliação da função hepática em situações clínicas ou no período pré-operatório, como o score Child-Pugh e MELD. Os valores limites para estes testes foram escolhidos de maneira arbitrária com base na classificação de Child-Pugh, ou seja, TP menor

que 50% e concentração BT maior que 50  $\mu\text{mol/L}$  foram considerados valores de risco.

A cinética destes testes no período pós-operatória foi avaliada a fim de identificar a evolução destas provas após ressecção hepática de acordo com diversos fatores como a extensão da hepatectomia, o grau de fibrose do parênquima hepático residual, a necessidade de transfusão sangüínea per-operatória, a ocorrência de morbidade cirúrgica e evolução para óbito. A seguir, foi avaliado o impacto da presença de TP menor que 50% (critério TP) ou de concentração BT maior que 50  $\mu\text{mol/L}$  (critério BT) ou ainda da presença simultânea destes dois critérios (denominada então **critério 50-50**) em diversos períodos após a ressecção hepática, ou seja, primeiro, terceiro, quinto e sétimo dia pós-operatórios. Na presente pesquisa este período foi designado período pós-operatório precoce.

Foi realizada análise multivariada, incluindo variáveis pré-operatórias que poderiam estar relacionadas ao desfecho, afim de determinar a independência do critério aqui avaliado como fator de risco de óbito pós-operatório.

#### **4.9. Análise Estatística**



Foram obtidas tabelas de frequência das variáveis estudadas (fatores de risco e desfecho) e examinadas suas distribuições. Foram verificadas as medidas de tendência central e dispersão (média e desvio padrão para as variáveis quantitativas com distribuição normal). As variáveis categóricas foram apresentadas em percentuais.

Foi realizada análise bivariada para o estudo do grau de associação entre os potenciais fatores de risco estudados (variáveis independentes) e a ocorrência de óbito (desfecho). A magnitude destas associações foi estimada pela medida do *Odds Ratio* (razão de chances), e calculado o intervalo de confiança de 95% para cada valor obtido. A significância estatística das associações em dados qualitativos foi obtida utilizando-se o teste exato de Fisher bicaudado ou o Qui-quadrado com correção de Yates quando indicado. Para comparação de variáveis quantitativas usou-se o teste t de Student para amostras independentes. Adicionalmente foi estimada a probabilidade de ocorrência de óbito para diversas variáveis utilizando-se modelo de regressão logística (risco proporcional de Cox, usando o método *enter* (sem seleção de variáveis de acordo com sua significância estatística).

Foram considerados estatisticamente significantes os resultados cujos níveis descritivos (valores de P) foram inferiores a 0,05. Foram usados para a

realização desta análise estatística os softwares: MSOffice Excel versão XP para o gerenciamento do banco de dados; SPSS for Windows versão 12.0 (SPSS Inc., Chicago, EUA) e Epi-Info versão 2002 para Windows (cópia gratuita obtida a partir do *Center for Disease Control and Prevention* – CDC, EUA), para a execução dos cálculos estatísticos, elaboração e edição de gráficos. Na elaboração das tabelas e para a redação foi utilizado o MSOffice Word versão 2000.

# 5. Resultados

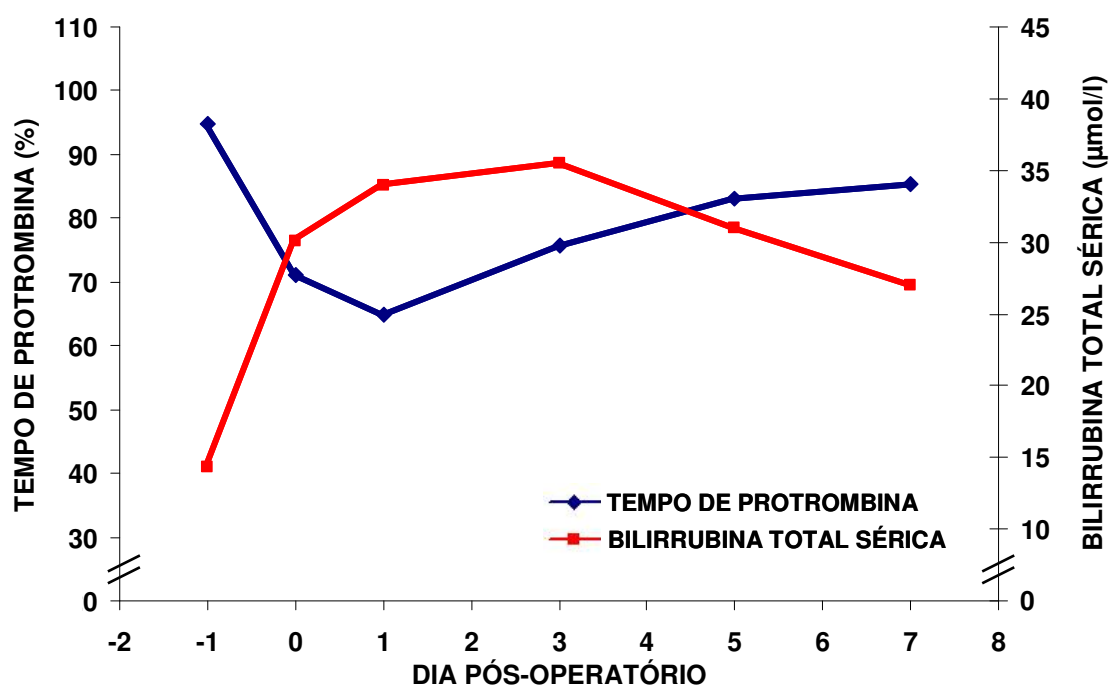
---

## 5.1. Cinética dos testes de função hepática

Os valores pré-operatórios e a cinética pós-operatória dos testes de função hepática analisados, isto é, tempo de protrombina e bilirrubina total sérica, são mostrados nas figuras 1 a 6.

Na figura 1 mostra-se a cinética do tempo de protrombina e da bilirrubina total sérica após ressecção hepática no grupo total de 775 hepatectomias. Observou-se que o nível mínimo de TP ocorreu no primeiro dia pós-operatório (TP de  $65 \pm 18\%$ ), enquanto o nível máximo de BT ocorreu no terceiro dia pós-operatório (BT de  $36 \pm 17 \mu\text{mol/L}$ ). Houve uma clara tendência de retorno aos valores normais de tempo de protrombina no terceiro dia pós-operatório enquanto os níveis de bilirrubina total sérica diminuíram mais lentamente.

Nas figuras 2 a 6 é demonstrada a cinética destes testes (TP e BT) em diferentes subgrupos de pacientes, estratificados segundo a extensão da ressecção hepática (figura 2), o grau de fibrose do parênquima hepático não-tumoral segundo o escore METAVIR (figura 3), a necessidade de transfusão sangüínea per-operatória (figura 4), a ocorrência de complicações



	PO -1	PO 0	PO 1	PO 3	PO 5	PO 7
TP (%)	95±1	71±1	65±1	76±1	83±1	85±1
BT (µmol/L)	14±1	30±1	34±1	36±1	31±1	27±2

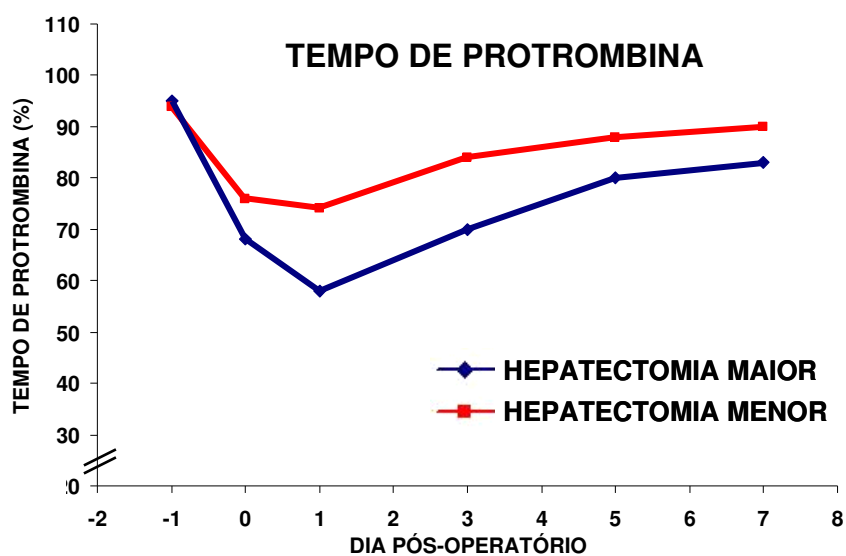
**FIGURA 1** - Cinética dos testes biológicos de função hepática tempo de protrombina e bilirrubina total sérica no pós-operatório do grupo total de 775 hepatectomias. Valores expressos em média ± erro-padrão. PO -1: pré-operatório, PO 0: pós-operatório imediato.

pós-operatórias (figura 5) e, finalmente, a ocorrência de mortalidade (figura 6).

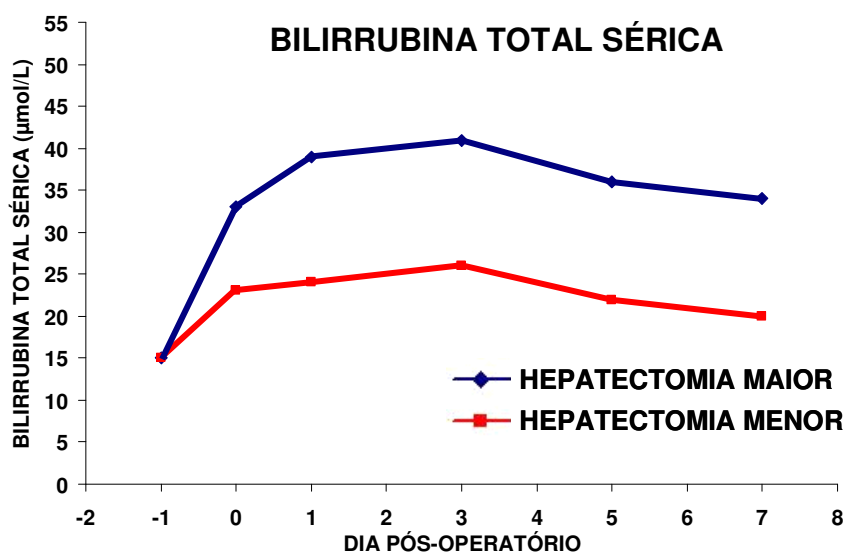
Observou-se que, embora com magnitudes diferentes, a flutuação dos testes de função hepática (TP e BT) foi similar nos subgrupos de pacientes estratificados quanto à extensão da ressecção, o grau de fibrose do parênquima hepático não-tumoral, a necessidade de transfusão sangüínea e a ocorrência de complicações pós-operatórias. Ou seja, nestes subgrupos o menor nível de TP ocorreu no

primeiro dia pós-operatório e o maior nível de BT ocorreu no terceiro dia pós-operatório e houve uma tendência à normalização precoce destes testes. Ao contrário, nos pacientes que evoluíram para óbito, a cinética dos testes de função hepática no pós-operatório precoce foi nitidamente diferente daqueles que sobreviveram.

Na figura 6 é ilustrada a cinética do TP e BT após hepatectomia nos casos que evoluíram para óbito e naqueles que sobreviveram. Observa-se que naqueles pacientes que tiveram evolução fatal não ocorreu tendência de regressão aos valores pré-operatórios dos níveis de TP e de BT até o 7º dia pós-operatório. Ao contrário, até o sétimo dia pós-operatório, houve constante aumento nos valores médios de bilirrubina total sérica e os níveis médios de tempo de protrombina não apresentaram aumento significativo.

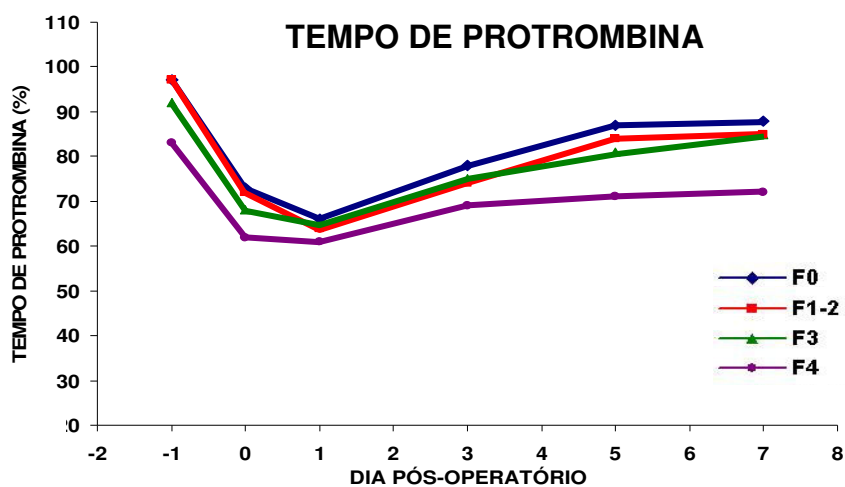


	PO -1	PO 0	PO 1	PO 3	PO 5	PO 7
HEP MAIORES	95±1	68±1	58±1	70±1	80±1	83±1
HEP MENORES	94±1	76±1	74±1	84±1	88±1	90±1

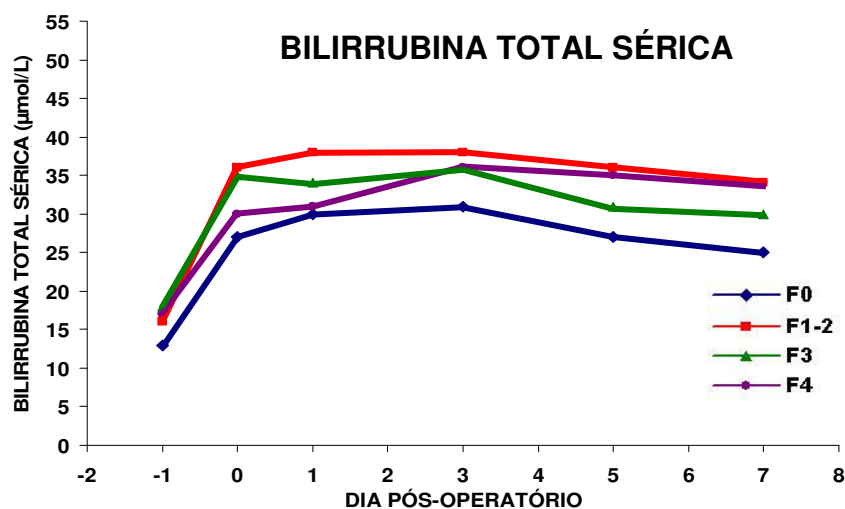


	PO -1	PO 0	PO 1	PO 3	PO 5	PO 7
HEP MAIORES	15±1	33±2	39±2	41±2	36±2	34±2
HEP MENORES	15±1	23±2	24±1	26±1	27±1	20±1

**FIGURA 2** – Cinética pós-operatória do tempo de protrombina e bilirrubina total sérica de acordo com a extensão da ressecção (hepatectomia maior ou hepatectomia menor). Valores expressos em média  $\pm$  erro padrão. PO -1: pré-operatório, PO 0: pós-operatório imediato.

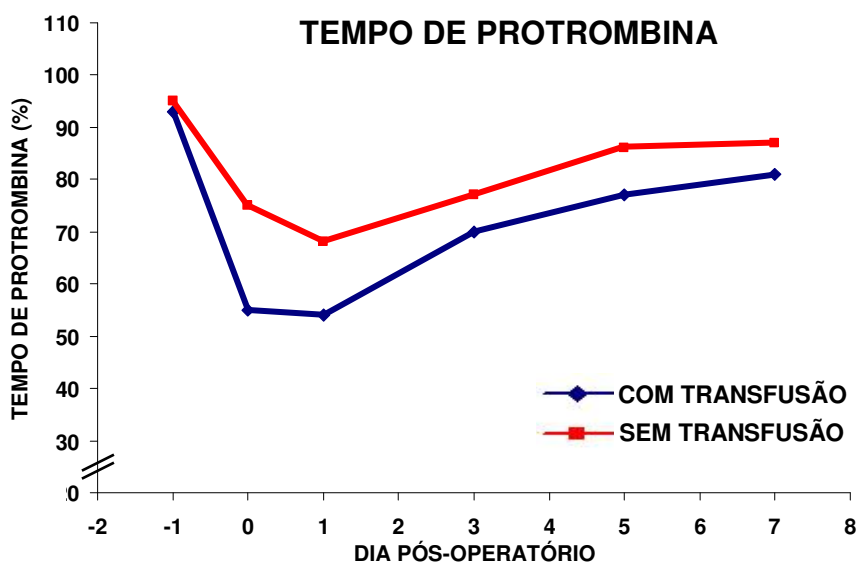


	PO -1	PO 0	PO 1	PO 3	PO 5	PO 7
F 0	97±1	73±2	66±2	78±2	87±1	88±1
F 1 e F 2	97±2	72±3	64±3	74±3	84±3	85±3
F 3	92±2	68±3	65±3	75±4	81±4	85±3
F 4	83±4	62±4	61±5	69±6	71±6	72±6

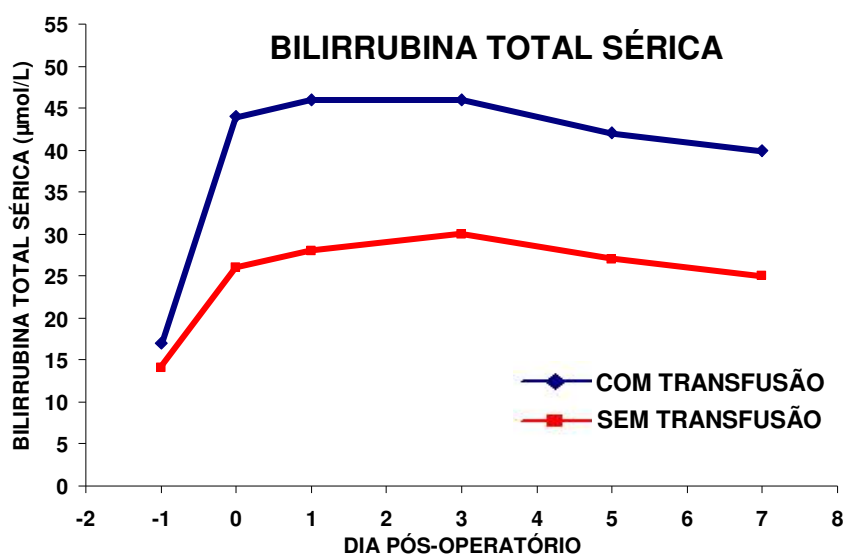


	PO -1	PO 0	PO 1	PO 3	PO 5	PO 7
F 0	13±1	27±2	30±2	31±2	27±2	25±2
F 1 e F 2	16±2	36±5	38±5	38±5	36±5	34±5
F 3	18±2	35±8	34±5	36±5	31±5	30±6
F 4	17±2	30±6	31±6	36±8	35±9	34±9

**FIGURA 3** – Cinética pós-operatória do tempo de protrombina e bilirrubina total sérica de acordo com o grau de fibrose do parênquima hepático não-tumoral (segundo o escore METAVIR). Valores expressos em média ± erro padrão. PO -1: pré-operatório, PO 0: pós-operatório imediato.



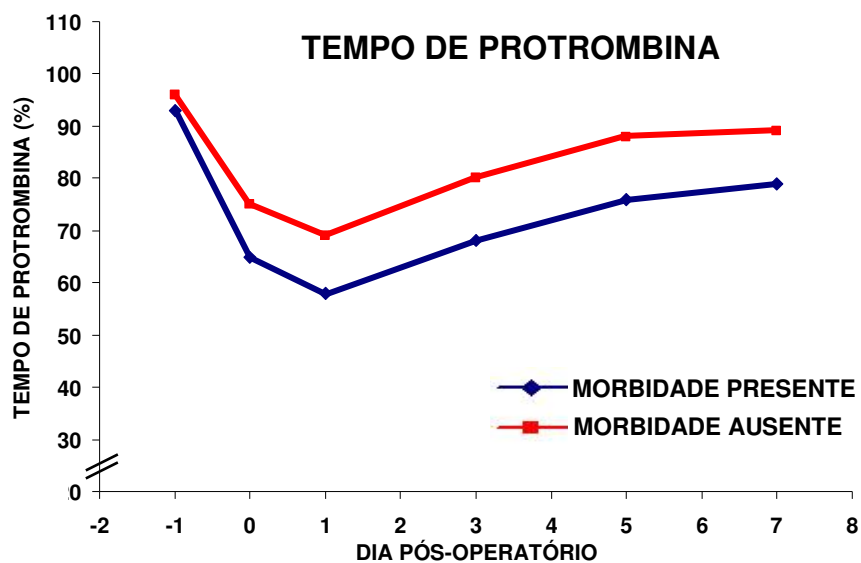
	PO -1	PO 0	PO 1	PO 3	PO 5	PO 7
COM TRANSFUÇÃO	93±1	55±1	54±1	70±2	77±2	81±2
SEM TRANSFUÇÃO	95±2	75±2	68±3	77±3	86±3	87±3



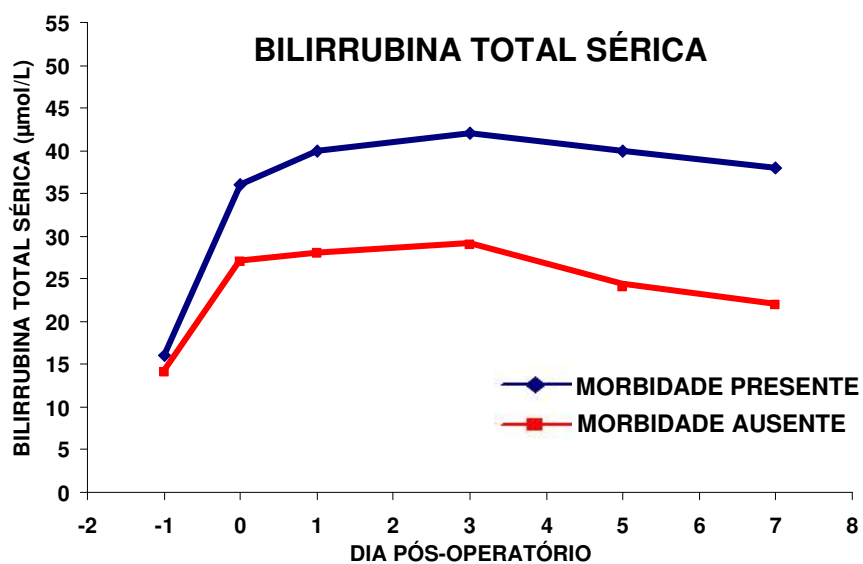
	PO -1	PO 0	PO 1	PO 3	PO 5	PO 7
COM TRANSFUÇÃO	17±1	44±4	46±4	46±3	42±4	40±4
SEM TRANSFUÇÃO	14±2	26±2	28±3	30±3	27±3	25±3

**FIGURA 4** – Cinética pós-operatória do tempo de protrombina e bilirrubina total sérica de acordo com a necessidade de transfusão per-operatória (com ou sem transfusão per-operatória). Valores expressos em média ± erro padrão. PO -1: pré-operatório, PO 0: pós-operatório imediato.



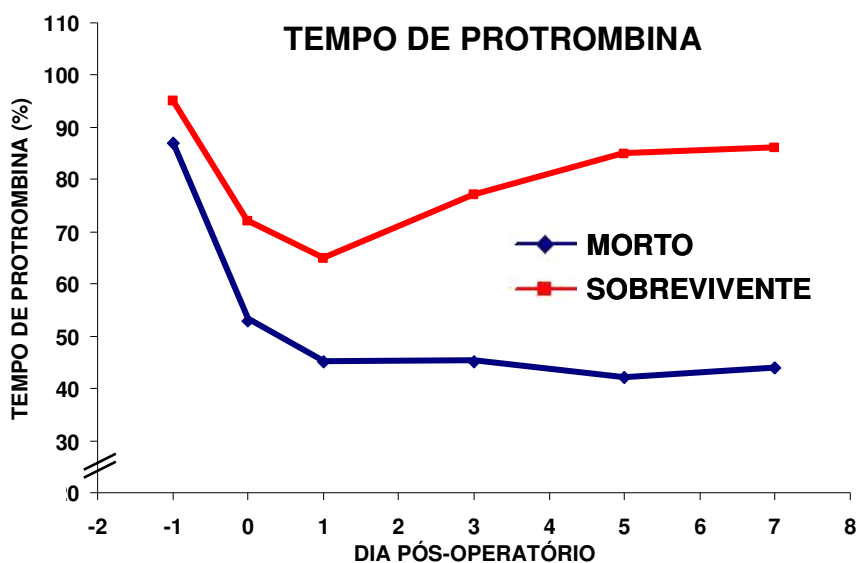


	PO -1	PO 0	PO 1	PO 3	PO 5	PO 7
MORBIDADE PRESENTE	93±2	65±2	58±2	68±2	76±2	79±2
MORBIDADE AUSENTE	96±1	75±1	69±1	80±1	88±1	89±1

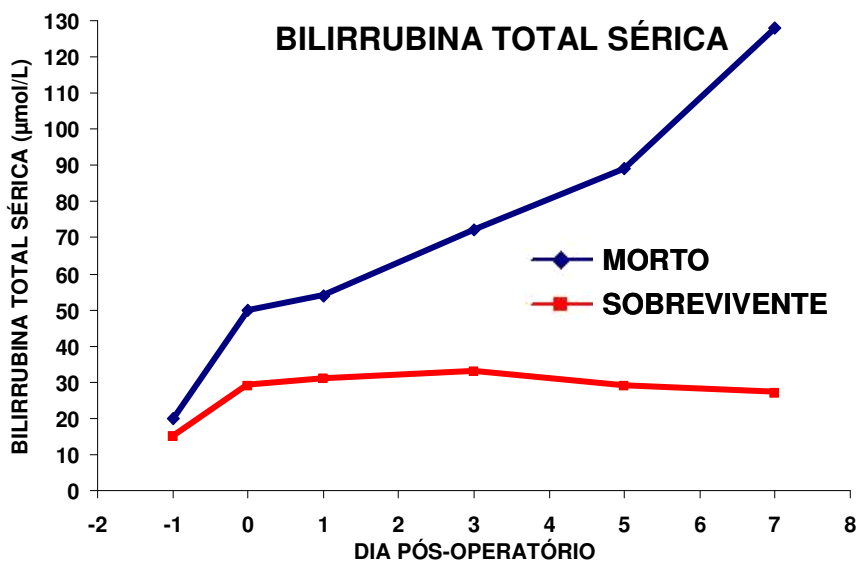


	PO -1	PO 0	PO 1	PO 3	PO 5	PO 7
MORBIDADE PRESENTE	16±1	36±4	40±4	42±4	40±4	38±5
MORBIDADE AUSENTE	14±1	27±2	28±2	29±2	24±1	22±1

**FIGURA 5** – Cinética pós-operatória do tempo de protrombina e bilirrubina total sérica de acordo com a ocorrência de complicações pós-operatórias (morbidade presente ou ausente). Valores expressos em média ± erro padrão. PO -1: pré-operatório, PO 0: pós-operatório imediato.



	PO -1	PO 0	PO 1	PO 3	PO 5	PO 7
FALECIDOS	87±15	53±16	45±15	45±19	42±19	44±17
SOBREVIVENTES	95±13	72±17	65±17	77±18	85±17	86±15



	PO -1	PO 0	PO 1	PO 3	PO 5	PO 7
FALECIDOS	20±1	50±3	54±3	72±3	89±4	128±8
SOBREVIVENTES	15±2	29±9	31±9	33±9	29±9	27±9

**FIGURA 6** – Cinética pós-operatória do tempo de protrombina e bilirrubina total sérica de acordo com a evolução clínica pós-operatória (sobrevivente ou morto). Valores expressos em média ± desvio padrão. PO -1: pré-operatório, PO 0: pós-operatório imediato.

## 5.2. Complicações pós-operatórias

Quatrocentos e noventa e cinco (64%) pacientes evoluíram sem complicação pós-operatória. Dos 280 (36%) pacientes que apresentaram complicação pós-operatória 184 (24%) tiveram apenas uma complicação e 96 (12%) tiveram mais de uma complicação durante o pós-operatório. (tabela 4) Os tipos de complicações são descritos na tabela 4.

---

**TABELA 4 - Morbidade pós-operatória.**

---

<b>Complicações pós-operatórias</b>	280 (36)
Complicações respiratórias	135 (17)
Ascite	98 (13)
Fístula biliar	60 (8)
Coleções intra-abdominais	74 (9)
Necessidade de reoperações	34 (4)
Outras complicações †	42 (5)

---

Valores expressos em número absoluto (percentagem). † inclui complicações hemorrágicas.

## 5.3. Mortalidade operatória

Ocorreu óbito em 26 (3,3%) pacientes, incluindo 21 (80%) com parênquima hepático não-tumoral anormal (12 deles com cirrose); 20 (77%) haviam sido submetidos a hepatectomia maior. Três pacientes morreram precocemente após ressecção hepática maior, sendo um deles por infarto agudo do miocárdio no

segundo dia pós-operatório e dois por peritonite após necrose intestinal (de alça jejunal utilizada para anastomose bilio-digestiva em “Y” de Roux), no terceiro e quinto dia pós-operatório, respectivamente. Exceto estes 3 pacientes que morreram por causas óbvias e sem ligação com disfunção hepática (portanto excluídos da presente análise), os outros 23 pacientes faleceram entre o 5º e 60º dia pós-operatório (mediana: 15º dia pós-operatório) em decorrência de uma ou múltiplas complicações. Estas complicações apresentaram clara ligação com disfunção hepática: trombose da veia porta em 7 casos, superinfecção de ascite em 6 casos, septicemia grave em 16 casos, insuficiência renal em 5 casos e hemorragia gastrointestinal em 2 casos. O momento inicial em que estas complicações se manifestaram foi entre o 3º e 18º dia pós-operatório (mediana: 10º dia pós-operatório).

#### **5.4. Impacto dos níveis pós-operatórios de tempo de protrombina (TP) ou de bilirrubina total sérica (BT) sobre a mortalidade**

As tabelas 5 e 6 mostram respectivamente a incidência de casos que apresentaram TP menor que 50% (**critério TP**) e aqueles que apresentaram BT maior que 50 µmol/L (**critério BT**) em diferentes períodos do pós-operatório, assim como a mortalidade associada à ocorrência de cada um destes critérios.

O índice de mortalidade aumentou de maneira significativa nos pacientes em que houve diminuição do TP abaixo de 50% e também naqueles em que houve aumento da BT acima de 50  $\mu\text{mol/L}$ , independente do período pós-operatório em que ocorreram. A ocorrência de TP menor que 50% no 1º dia pós-operatório foi associada a risco de mortalidade de 10% e este risco aumentou para 40% se o critério TP ocorreu no 7º dia pós-operatório. A ocorrência de BT maior que 50  $\mu\text{mol/L}$  também foi associada a aumento da mortalidade operatória, que variou de 7% a 17%, dependendo do período pós-operatório em que foi considerada. Este aumento de mortalidade ocorreu de forma mais acentuada após o 5º dia pós-operatório. Independente do período pós-operatório, os pacientes que não apresentaram TP menor que 50% nem BT maior que 50  $\mu\text{mol/L}$  tiveram mortalidade em torno de 1%, significativamente menor do que aqueles que apresentaram um dos critérios, TP ou BT. (tabela 6)

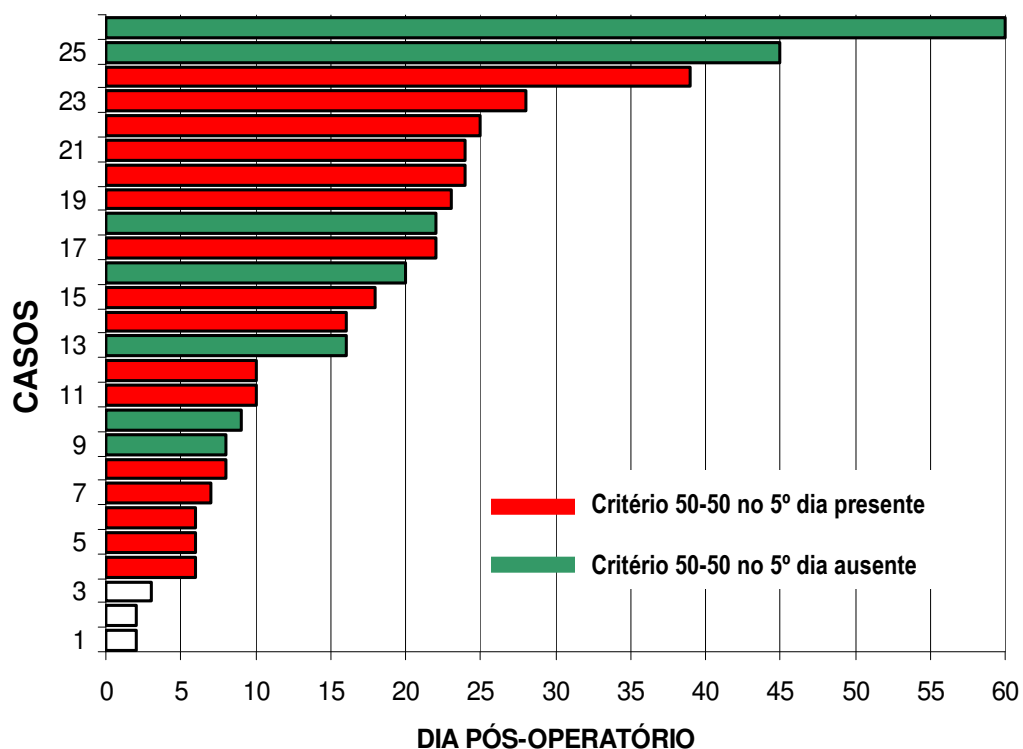
#### **5.5. Impacto dos níveis pós-operatórios de TP e BT analisados simultaneamente sobre a mortalidade operatória: o critério 50-50**

Na tabela 7 mostra-se a mortalidade associada à presença ou não dos critérios TP e BT de forma concomitante nos diferentes períodos pós-operatórios. Houve uma melhora na predição de óbito quando os dois critérios foram usados

simultaneamente. A presença simultânea de TP menor que 50% e BT maior que 50  $\mu\text{mol/L}$  (critério 50-50) ocorreu em 7% e 2,5% dos casos no 3º e 7º dia pós-operatório, respectivamente. A mortalidade operatória quando estes valores estiveram presentes no 3º dia pós-operatório foi de 19% e aumentou para 63% quando esteve presente no 7º dia pós-operatório. Nos 27 pacientes que no 5º dia pós-operatório apresentaram o critério 50-50 59% evoluíram para o óbito, enquanto o risco de mortalidade quando o critério não esteve presente foi de 1,2% ( $P < 0,001$ ). Quando apenas o critério TP, apenas o critério BT, ou nenhum dos critérios estiveram presentes, a mortalidade operatória foi de 4,8%, 1,4% e 0,8%, respectivamente. Em todas estas situações a mortalidade foi significativamente menor do que quando os dois critérios estiveram presentes ( $P < 0,001$  para todas combinações).

O momento do óbito, tanto nos casos que apresentaram o critério 50-50 como naqueles que não o apresentaram, é mostrado na figura 7.

Assim, o risco relativo de óbito foi de 66 (IC95%, 30 a 147) se o critério 50-50 esteve presente no 5º dia pós-operatório e a acurácia deste teste como preditor de mortalidade operatória foi de 97,7% (IC95% 96,6% a 98,7%; sensibilidade de 69,6%; especificidade de 98,5%).



**FIGURA 7 -** Momento do óbito nos 26 pacientes. Estão indicados os pacientes que apresentaram o critério 50-50 no 5º dia pós-operatório ■. Em branco pacientes que faleceram antes do quinto dia pós-operatório.

Notou-se que os 11 pacientes que sobreviveram apesar de preencherem o critério 50-50 no 5º dia pós-operatório, apresentaram complicações graves com uma permanência média em UTI de  $22 \pm 11$  dias (variando de 7 a 57 dias) e tempo de internação pós-operatória de  $43 \pm 8$  dias (variando de 17 a 69 dias). Cento e setenta e dois (22%) pacientes permaneceram mais que 48 horas na UTI, com duração média de  $8,4 \pm 7,2$  dias, variando de 3 a 60 dias. O tempo médio de internação no grupo total foi de  $10,1 \pm 6,4$ , variando de 3 a 60 dias. Os 7 óbitos

**TABELA 5** - Incidência do critério TP (TP<50%) em diferentes períodos do pós-operatório e mortalidade associada.

Período Pós-operatório	<i>TP &lt; 50%</i>		<i>TP ≥ 50%</i>	<i>P*</i>
	Incidência	Mortalidade	Mortalidade	
<b>DPO 1</b>	177 (23%)	8,5%	1,3%	<0,001
<b>DPO 3</b>	101 (13%)	14%	1,3%	<0,001
<b>DPO 5</b>	48 (6%)	35%	0,8%	<0,001
<b>DPO 7</b>	36 (5%)	39%	0,8%	<0,001

Valores expressos em número absoluto (percentagem) ou percentagem. \* relativo à diferença de mortalidade nos dois grupos. TP: tempo de protrombina, DPO: Dia pós-operatório.

**TABELA 6** - Incidência do critério BT (BT>50µmol/L) em diferentes períodos do pós-operatório e mortalidade associada.

Período Pós-operatório	<i>BT &gt; 50 µmol/L</i>		<i>BT ≤ 50 µmol/L</i>	<i>P*</i>
	Incidência	Mortalidade	Mortalidade	
<b>DPO 1</b>	119 (15%)	8%	2,1%	<0,001
<b>DPO 3</b>	131 (17%)	10%	1,6%	<0,001
<b>DPO 5</b>	100 (13%)	17%	0,9%	<0,001
<b>DPO 7</b>	77 (10%)	17%	1%	<0,001

Valores expressos em número absoluto (percentagem) ou percentagem. \* relativo à diferença de mortalidade nos dois grupos. BT: bilirrubina total sérica, DPO: Dia pós-operatório.



de pacientes que não apresentaram o critério 50-50 no 5º dia pós-operatório ocorreram entre o 10º e 60º dia pós-operatório e foram devidos à hemorragia gastrointestinal em 3 pacientes que desenvolveram trombose portal e septicemia grave nos demais 4 casos.

O critério 50-50 antes do 5º dia pós-operatório foi menos potente para prever mortalidade operatória e sua presença após o 5º dia não aumentou de forma expressiva sua capacidade como preditor de óbito.

**TABELA 7** - Incidência do **critério 50-50** (TP<50% e BT>50µmol/L) em diferentes períodos do pós-operatório e índices de mortalidade associada.

Período Pós-operatório	<i>Critério 50-50 presente</i>		<i>Critério 50-50 ausente</i>	<i>P*</i>
	Incidência	Mortalidade	Mortalidade	
<b>DPO 1</b>	56 (7,2%)	14%	2,1%	<0,001
<b>DPO 3</b>	53 (6,8%)	19%	1,9%	<0,001
<b>DPO 5</b>	<b>27 (3,5%)</b>	<b>59%</b>	<b>1%</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>DPO 7</b>	19 (2,5%)	63%	1,2%	<0,001

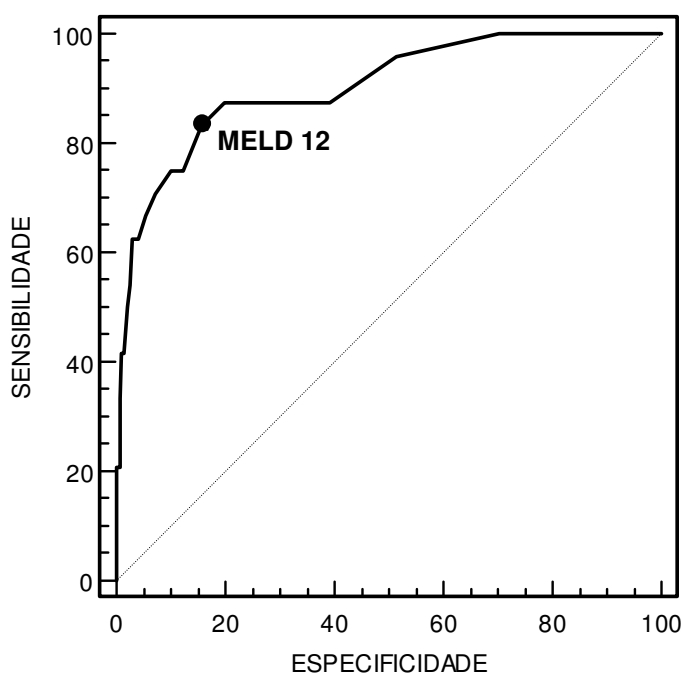
Valores expressos em número absoluto (percentagem) ou percentagem. \* relativo à diferença de mortalidade nos dois grupos. DPO: dia pós-operatório.

A tabela 8 mostra a mortalidade operatória de acordo com a ocorrência do critério 50-50 no 5º dia pós-operatório após estratificação de acordo com a extensão da ressecção e a presença de fibrose ou cirrose no parênquima

hepático não-tumoral. Os 5 pacientes que apresentaram o critério 50-50 no 5º dia pós-operatório após hepatectomia menor evoluíram para óbito. Dos pacientes submetidos a hepatectomia maior, 50% tiveram mortalidade, quando o critério 50-50 esteve presente no 5º dia pós-operatório, enquanto que 1,6% foi ao óbito quando o critério não esteve presente ( $P < 0,001$ ). De forma semelhante, a ocorrência do critério 50-50 no 5º dia pós-operatório foi associada com maior mortalidade tanto nos pacientes que apresentavam parênquima hepático não-tumoral sem fibrose, com fibrose sem cirrose, ou com cirrose (50%, 38% e 88%, respectivamente;  $P < 0,001$  para todos os grupos).

Este critério foi incluído em análise multivariada através de regressão logística onde foram acrescentadas diversas variáveis potencialmente responsáveis por alto risco operatório. Como se mostra na tabela 9, a presença do critério 50-50 no 5º dia pós-operatório, idade maior que 65 anos, e a presença de fibrose grave (F3 ou F4 do escore METAVIR) foram os fatores independentes preditores de óbito em análise multivariada, a qual incluiu outras variáveis potencialmente determinantes de maior risco de mortalidade (ou seja, extensão da ressecção hepática, presença de esteatose em mais que 30% dos hepatócitos, escore de MELD pré-operatório, escore de MELD no 5º dia pós-operatório e necessidade de transfusão sanguínea per-operatória). O ponto de

corde utilizado para o MELD pré-operatório foi o valor 10. O ponto de corte escolhido para o MELD no 5º dia pós-operatório foi o valor 12, obtido a partir da obtenção de uma curva ROC (*Receiver Operating Characteristics*) e verificação do ponto de corte permitindo melhor acurácia. (Figura 8).



**FIGURA 8** - Curva ROC para o escore de MELD aplicado no 5º dia pós-operatório como fator de risco de mortalidade operatória. Valor com melhor desempenho: MELD maior que 12 (sensibilidade: 83,3% e especificidade 84,4%).

**TABELA 8** - Mortalidade operatória de acordo com a ocorrência do **critério 50-50** (TP<50% e BT>50 $\mu$ mol/L) no 5º dia pós-operatório e de acordo com a extensão da hepatectomia ou com o grau de fibrose hepática.

	<i>Critério 50-50 no 5º dia PO</i>		<i>P</i>
	<b>Presente</b>	<b>Ausente</b>	
<b>Extensão da hepatectomia</b>			
<b>Maior</b>	50%	1,4%	<0,001
<b>Menor</b>	100%	0,4%	<0,001
<b>Grau de Fibrose</b>			
<b>Sem fibrose</b>	43%	0,2%	<0,001
<b>Fibrose sem cirrose</b>	45%	0,4%	<0,001
<b>Cirrose</b>	88%	5,9%	<0,001

TP: tempo de protrombina, BT: bilirrubina total sérica.

**TABELA 9** - Fatores preditivos de mortalidade operatória após ressecção hepática. Análise bivariada e multivariada.

Fatores Preditivos	<i>Análise bivariada</i>		<i>Análise Multivariada</i>	
	<i>Odds Ratio</i> (IC 95%) <sup>†</sup>	<i>P</i> <sup>‡</sup>	<i>Odds Ratio</i> (IC 95%) <sup>‡</sup>	<i>P</i> <sup>‡</sup>
Idade maior que 65 anos	2 (0,9 - 4,5)	0,083	4,3 (1 - 18,2)	0,048
Doença Maligna *	- *	<0,001	-	-
MELD pré-operatório > 10	2,5 (0,9 - 6,3)	0,104	0,5 (0,1 - 2,3)	0,362
Esteatose > 30%	1,6 (0,6 - 4,5)	0,365	0,6 (0,1 - 3,3)	0,547
Fibrose F3 ou F4 <sup>‡</sup>	5,9 (2,6 - 13,3)	<0,001	4,9 (1,3 - 18,4)	0,017
Hepatectomia maior	2,2 (0,9 - 5,8)	0,102	1,6 (0,3 - 8,9)	0,578
Transfusão peroperatória	3,2 (1,4 - 6,9)	0,006	0,4 (0,1 - 2,1)	0,302
Critério 50-50 no 5º dia PO	136 (47 - 394)	<0,001	100 (15,8 - 630)	<0,001
MELD > 12 no 5º dia PO	27 (9,1 - 80)	<0,001	5,4 (0,9 - 30,4)	0,054

† *Odds Ratio* Não Ajustado. ‡ Teste Exato de Fisher. \* Nenhum *Odds Ratio* foi calculado porque todos óbitos ocorreram em pacientes com malignidades. ‡ *Odds Ratio* Ajustado. ‡ Teste de Wald. ‡: segundo o escore de METAVIR. MELD: *model for end-stage liver disease*.

## 6. Discussão

---

Os avanços técnicos no domínio da cirurgia hepática têm permitido o aumento do volume de parênquima ressecado, com conseqüente pequena massa hepática residual. Estes avanços também tornaram possível realizar ressecções em pacientes com lesões subjacentes do parênquima hepático, tais como fibrose, cirrose, esteatose grave e lesões relacionadas com a quimioterapia. (Cohnert et al., 1997 ; Behrns et al., 1998 ; Fan et al., 1999; Belghiti et al., 2000; Choti et al., 2002 ; Janargin et al., 2002; Imamura et al., 2003; Poon et al., 2004; Mullin et al., 2005; Wu et al., 2005; Karoui et al., 2006) Todos estes fatores potencialmente prejudicam a regeneração pós-operatória e favoreceriam a ocorrência de insuficiência hepática pós-operatória. (Janargin et al., 2002; Imamura et al., 2003; Schindl et al., 2005) A ocorrência de insuficiência hepática pós-operatória, por sua vez, aumenta a susceptibilidade do paciente para outras complicações, especialmente infecção grave, a qual freqüentemente resulta em óbito pós-operatório. (Navasa, 2001; Lan et al., 2003) Embora esta condição especial apresente freqüência em ascensão, ainda não existe definição padronizada desta condição. Nenhuma das definições utilizadas fora do contexto pós-operatório pode ser facilmente extrapolada para o período precoce após ressecção hepática.

Algumas das variáveis usadas para avaliar função hepática, como transaminases, gama-glutamil transferase, e fosfatase alcalina são mais influenciadas pela agressão cirúrgica e/ou regeneração do fígado remanescente do que propriamente um reflexo da função hepática. (Suc et al., 1992; Zimmermann & Reichen, 1998)

O escore de Child-Pugh, o qual foi designado para avaliar o risco pós-operatório em pacientes cirróticos, é passível de ser influenciado no período pós-operatório. (Child & Turcotte, 1964; Durand & Valla, 2005) O estado neurológico e ascite não são fatores prognósticos úteis no período pós-operatório precoce. O estado neurológico de fato pode ser afetado por fatores externos tais como anestesia e administração de drogas sedativas. De maneira similar, a ascite, a qual pode estar relacionada com a extensão da ressecção e/ou dissecação linfonodal, não é marcador fidedigno de disfunção hepática. (Yigitler et al., 2003) A albumina sérica, proteína de meia-vida relativamente longa, pode também ser afetada por fatores não específicos tais como o estado nutricional pré-operatório, ascite pós-operatória, e hemodiluição. (Shrewsbury, 1991; Fan et al., 1994)

Em contraste às variáveis citadas acima, dois dos componentes do escore de Child-Pugh, que são o tempo de protrombina e a bilirrubina total sérica, são menos passíveis de sofrerem influências externas após hepatectomia e de fato

têm sido usados na avaliação da função hepática em situações clínicas similares. (Azoulay et al. 2000 ; Belghiti et al., 2000; Janargin et al., 2002; Hemming et al., 2003; Imamura et al., 2003; Jalan et al. 2004) Contudo os valores limites e o momento em que estes dois fatores biológicos seriam indicadores eficazes de insuficiência hepática pós-operatória não foram ainda determinados. Diversos grandes estudos recentes, avaliando os resultados de ressecção hepática, usaram de maneira arbitrária diferentes limites de tempo de protrombina (variando de 30% a 70%) e de bilirrubina total sérica (variando de 50 a 85  $\mu\text{mol/L}$ ) em diferentes momentos no pós-operatório. (Behrns et al., 1998; Shirabe et al., 1999 ; Azoulay et al. 2000 ; Belghiti et al., 2000; Janargin et al., 2002; Redaelli et al., 2002; Hemming et al., 2003; Imamura et al., 2003; Lang et al., 2003; Jalan et al. 2004 ; Schindl et al., 2005 ; Karoui et al., 2006) Adicionalmente, o fato de que os testes de função hepática seguem cinética específica natural após ressecção hepática, caracterizada por déficit com subsequente normalização, não tem sido levado em conta.

A aplicação do escore de MELD, que também utiliza o tempo de protrombina e a bilirrubina sérica, no período pré-operatório de hepatectomias mostrou-se eficaz como fator preditor de mortalidade operatória em dois estudos recentes envolvendo unicamente pacientes cirróticos. (Teh et al., 2005; Cucchetti



et al., 2006) Entretanto em um estudo analisando uma série não-selecionada de ressecções hepáticas (Schroeder et al., 2006) o escore de MELD aplicado no período pré-operatório não se mostrou eficaz como preditor de mortalidade, de forma similar aos resultados obtidos no presente estudo.

Os resultados do presente estudo claramente confirmam as alterações fisiológicas precoces (primeiro ao terceiro dia pós-operatório) que ocorrem nestes dois testes biológicos (TP e BT) após ressecção hepática. Existe marcada tendência para o retorno aos níveis normais no quinto dia pós-operatório. A abordagem presentemente escolhida foi analisar a acurácia do critério tempo de protrombina (ou seja, tempo de protrombina menor ou igual a 50%) e do critério bilirrubina total sérica (ou seja, bilirrubina total sérica maior ou igual a 50 µmol/L) em diferentes momentos do período pós-operatório precoce como preditivos da evolução após ressecção hepática. Os valores limites de tempo de protrombina e bilirrubina total sérica como indicadores de déficit importante na função hepática foram escolhidos de acordo com o critério de Child-Pugh, amplamente utilizado na avaliação da função hepatocelular.

Como se poderia prever, devido à cinética natural das avaliações medidas por estes testes biológicos no pós-operatório precoce, alterações observadas até o 3º dia pós-operatório não refletiram de maneira constante eventos clínicos

relevantes. Os resultados deste estudo mostram que, durante os primeiros três dias pós-operatórios, nenhum dos critérios (TP<50% ou BT>50 $\mu$ mol/L) foi fator preditivo eficaz da evolução pós-operatória. Ao contrário, a persistência de um deles, ou seja, TP<50% ou BT>50 $\mu$ mol/L, no quinto dia pós-operatório demonstrou ser importante fator preditivo de mortalidade e poderia ser considerada como indicador de insuficiência hepática pós-operatória. O principal resultado na presente pesquisa foi demonstrar que a conjunção destes dois fatores no quinto dia pós-operatório, o chamado critério 50-50, poderia prever índice de mortalidade de mais de 50%.

Os principais potenciais fatores pré-operatórios preditivos de disfunção hepática incluem a presença de função hepática prejudicada, a presença de doença hepática crônica, ressecção hepática extensa, e massa hepática remanescente pequena. (Cohnert et al., 1997; Kubota et al., 1997; Shirabe et al., 1999; Belghiti et al., 2000; Vauthey et al., 2000; Imamura et al., 2003) Embora o objetivo do presente estudo não tenha sido identificar fatores pré-operatórios preditivos de insuficiência hepática, a presença de uma grande proporção de pacientes que se encontravam nesta população de risco resultou em um número substancial de eventos adversos associados à insuficiência hepática ou diretamente relacionados à mesma. Em conseqüência, a taxa de mortalidade

global de 3,4% nesta população de pacientes, que incluiu um grande número de ressecções maiores e em pacientes com parênquima hepático subjacente anormal, foi além da mortalidade nula obtida em outros grupos de pacientes altamente selecionados. (Fan et al., 1999; Imamura et al., 2003)

Como se mostrou no presente estudo, mais que 50% dos óbitos pós-operatórios ocorreram após duas semanas da ressecção hepática. De fato, de maneira diferente da rápida evolução que ocorre nos pacientes com insuficiência hepática aguda, a insuficiência hepática ocorrendo após ressecção hepática é associada com complicações mais insidiosas e que são mais difíceis de prever. O reconhecimento precoce da insuficiência hepática pós-operatória, precedendo as evidências clínicas de complicações, foi uma das constatações importantes no presente estudo. Até o terceiro dia pós-operatório as alterações nos testes de função hepática estudados apresentam fraco valor preditivo de mortalidade. A presença do critério 50-50 (TP<50% e BT>50 $\mu$ mol/L) no quinto dia pós-operatório, em contraste, deveria ser considerada como um dado alarmante e requer investigação agressiva à procura de complicações específicas e seu tratamento. Pode-se inferir que seria útil incluir exames bacteriológicos múltiplos, para identificar peritonite bacteriana ou pneumonia, assim como ultra-sonografia com Doppler e tomografia computadorizada abdominais para descartar a

trombose portal. Estes dois tipos de complicações levam quase que invariavelmente ao óbito se não forem identificados e tratados prontamente. O critério 50-50 quando presente no quinto dia pós-operatório poderia mesmo ser um auxiliar na decisão do uso de fígado bioartificial ou mesmo na indicação de transplante hepático de resgate em casos selecionados.

Um certo número de estudos tem estabelecido critérios para selecionar pacientes para ressecção hepática, enquanto outros definiram providências pré-operatórias ou intra-operatórias para aumentar a segurança da intervenção. (Cohnert et al., 1997; Behrns et al., 1998; Belghiti et al., 2000; Jarnagin et al., 2002; Imamura et al., 2003) O presente estudo teve o objetivo de propor um instrumento que pode ser usado no pós-operatório imediato como preditivo da evolução clínica, conduzindo a uma definição de insuficiência hepática pós-operatória precoce. Não se questiona a existência da necessidade de padronização da definição de insuficiência hepática pós-operatória para avaliar os resultados de inovações em diferentes áreas da cirurgia hepática, como por exemplo o efeito da privação portal pré-operatória e o impacto de diferentes técnicas de pinçamento vascular. A presente investigação demonstra que se utilizando o critério 50-50 no quinto dia pós-operatório como um indicador de

insuficiência hepática pós-operatória, foi possível identificar de forma acurada e precoce a tendência à evolução fatal.

## 7. Conclusões

---

- Após ressecção hepática, o critério 50-50 quando aplicado no 5º dia pós-operatório mostrou-se de emprego simples e eficaz como preditor de alto risco de mortalidade cirúrgica, atingindo acurácia de 97,7%.

- Comprovou-se deterioração inicial da função hepática após hepatectomia, refletida na cinética do tempo de protrombina e da bilirrubina total sérica. Houve normalização dos valores de tempo de protrombina a partir do terceiro dia pós-operatório e tendência à recuperação dos valores normais de bilirrubina total sérica a partir do quinto dia pós-operatório.

- O padrão cinético dos testes de função de síntese (tempo de protrombina) e excreção (bilirrubina total sérica) hepáticas foi similar nos subgrupos estratificados de acordo com o grau de fibrose do parênquima hepático, a extensão da ressecção hepática, a ocorrência de complicações pós-operatórias e a necessidade de transfusão sangüínea per-operatória, embora com magnitudes diferentes quanto aos resultados numéricos.

- Em pacientes que evoluíram para o óbito não ocorreu tendência à normalização dos testes de função hepática (tempo de protrombina e bilirrubina total sérica) mesmo após o quinto dia pós-operatório.

# 8 . Referências Bibliográficas

---

- Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *British J Surg* 2001;88:165-75.
- Abdel-Atty MY, Farges O, Jagot P, Belghiti J. Laparoscopic extends the indications for liver resection in patients with cirrhosis. *Br J Surg* 1999;86:1397-1400.
- Adam R, Bismuth H, Castaing D, Waechter F, Navarro F, Abascal A, Majno P, Engerran L. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997;225:51-62.
- Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H. Liver resection for colorectal metástases. The third hepatectomy. *Ann Surg* 2003;238:871-84.
- Aloia TA, Zorzi D, Abdalla EK, Vauthey JN. Two-surgeon technique for hepatic parenchymal transection of the noncirrhotic liver using saline-linked cautery and ultrasonic dissection. *Ann Surg* 2005;242:172-7.
- Ananian P, Hardwigsen J, Bernard D, Le Treut YP. Serum acute-phase protein level as indicator for liver failure after liver resection. *Hepatogastroenterology* 2005;52:857-61.
- Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, Lemoine A, Bismuth H. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg* 2000a;231:480-6.
- Azoulay D, Castaing D, Krissat J, Smail A, Hargreaves GM, Lemoine A, Emile JF, Bismuth H. Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility

- and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver. *Ann Surg*. 2000b;232:665-72.
- Azoulay D, Eshkenazy R, Andreani P, Castaing D, Adam R, Ichai P et al. In situ hypothermic perfusion of the liver versus standard total vascular exclusion for complex liver resection. *Ann Surg* 2005;241:277-85.
- Balzan S, Farges O, Sommacale D, Dondero F, Plasse M, Belghiti J. Direct bile duct visualization during the preparation of split livers. *Liver Transpl* 2004;10:703-5.
- Balzan S, Belghiti J, Farges O, et al. The "50-50 criteria" on postoperative day 5. an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg* 2005a;242:824-9.
- Balzan S, Farges O, Yigitler C, Belghiti J. Liver surgery in obese and overweight patients. *J Gastrointest Surg* 2005b;9:542.
- Bedossa P, Poynard T. For the METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;24:289-93
- Befeler AS, Palmer DE, Hoffman M, Longo W, Lolomon H, Di Bisceglie AM. The safety of intra-abdominal surgery in patients with cirrhosis. Model for end-stage liver disease score is superior to Child-Turcotte-Pugh classification in predicting outcome. *Arch Surg* 2005;140:650-4.
- Behrns KE, Tsiotos GG, DeSouza NF, et al. Hepatic steatosis as potential risk factor for major hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 1998;2:292-8.
- Behrns KE, Tsiotos GG, DeSouza NF, Krishna MK, Ludwig F, Nagorney DM. Hepatic steatosis as a potential risk factor for major resection. *J Gastrointest Surg* 1998;2:292-8.
- Belghiti J, Guevara AO, Noun R, Saldinger PF, Kianmanesh R. Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomy without liver mobilization. *J Am Coll Surg* 2001;193:109-11.



- Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault PP, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000;191:38-46.
- Belghiti J, Kabbej M, Sauvanet A, Vilgrain V, Panis Y, Fekete F. Drainage after elective hepatic resection. A randomized trial. *Ann Surg* 1993;218:748-53.
- Belghiti J, Marty J, Farges O. Techniques, hemodynamic monitoring, and indications for vascular clamping during liver resections. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998;5:69-76.
- Belghiti J, Ogata S. Assessment of hepatic reserve for the indication of hepatic resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005;12:1-3.
- Bennett J, Blumgart LH. Assessment of hepatic reserve prior to hepatic resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005;12:10-15.
- Bismuth H, Adam R, Levi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, Majno P, Engerran L. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996;224:509-20.
- Botta F, Giannini E, Romagnoli P, Fasoli A, Malfatti F, Chiarbonello B et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut* 2003;52:134-9.
- Brooks AJ, Eastwood J, Beckingham IJ, Girling KJ. Liver tissue partial pressure of oxygen and carbon dioxide during partial hepatectomy. *Br J Anaesth* 2004;92:735-7.
- Brunschwig A. Hepatic lobectomies. *Am J Gastroenterol* 1965;44:245-53
- Cantlie J. On a new arrangement of the right and left lobes of the liver. *J Anat Physio* 1897;32:iv-ix.
- Castaing D, Edmond J, Kunstlinger F et al. Utility of operative ultrasound in the surgical management of liver tumors. *Ann Surg* 1986;204:600-5.

- Cescon M, Grazi GL, Del Gaudio M, Ercolani G, Ravaioli M, Nardo B et al. Outcome of right hepatectomies in patients older than 70 years. *Arch Surg* 2003;138:547-52.
- Chaib E, Ribeiro MA Jr, Saad WA, Gama-Rodrigues J. The main hepatic anatomic variations for the purpose of split-liver transplantation. *Tranplant Proc* 2005;37:1063-6.
- Chaib E, Saad WA, Fujimura I, Saad WA Jr, Gama-Rodrigues J. The main indications and techniques for vascular exclusion of the liver. *Arq Gastroenterol* 2003;40:131-6.
- Chan SC, Liu CL, Lo CM, Lam CM, Poon RTP, Yuen WK et al. Value of live donor liver transplantation experience in major hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2003;138:265-71.
- Cherqui D, Malassagne B, Colau PI et al. Hepatic vascular exclusion with preservation of the caval flow for liver resections. *Ann Surg* 1999;230:34-30.
- Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964;1:1-85.
- Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235:759-66.
- Chouillard E, Cherqui D, Tayar C, Brunetti F, Fagniez PL. Anatomical Bi- and Trisegmentectomies as alternatives to extensive liver resections. *Ann Surg* 2003;238:29-34.
- Chouker A, Schachtner T, Schauer R, Dugas M, Lohe F, Martignoni A et al. Effects of pringle manoeuvre and ischaemic preconditioning on haemodynamic stability in patients undergoing elective hepatectomy : a randomized trial. *Br J Anaesth* 2004;93:204-11.
- Chu QYD, Vezeridis MP, Avradopoulos KA et al. Repeat hepatic resection for recurrent colorectal cancer. *World J Surg* 1997;21:292-6.

- Coelho JCU, Clauss CMP, Machuca TN, Sobottka WH, Gonçalves CG. Liver resection: 10-year experience from a single institution. *Arq Gastroenterol* 2004;41:229-33.
- Cohnert TU, Rau HG, Buttler E, et al. Preoperative risk assessment of hepatic resection for malignant disease. *World J Surg* 1997;21:396–400.
- Couinaud C. Dorsal sector of the liver. *Chirurgie* 1998;123:8-15.
- Couinaud C. Le foie: Etudes anatomiques et chirurgicales. Paris : Masson ;1957.
- Couinaud C. Liver anatomy : portal (and suprahepatic) or biliary sementation. *Dig Surg* 1999;16:459-67.
- Couinaud C. Surgical anatomy of the liver. Several new aspects. *Chirurgie* 1986;112:337-42.
- Couinaud C. The fissural method in hepatic surgery. *Tijdsch Gastroenterol* 1965;8:577-90.
- Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, et al. Impact of model for end-stage liver disease (MELD) score on prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Liver Transp* 2006;12:966-71.
- Das BC, Isaji S, Kawarada Y. Analysis of 100 consecutive hepatectomies: risk factors in patients with liver cirrhosis or obstructive jaundice. *World J Surg* 2001;25:266-73.
- Delaunoy T, Alberts SR, Sargent DJ, Green E, Goldberg RM, Krook J et al. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. *Annals of Oncology* 2005;16:425-9.
- Demetriou AA, Brown RS, Busuttil RW, et al. Prospective, multicenter, randomized, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg* 2004, 239:660-70.
- Dimick JB, Cowan JA, Knol JA, Upchurch GR. Hepatic resection in the United States. Indications, outcomes, and hospital procedural volumes from a nationally representative database. *Arch Surg* 2003;138:185-91.

- Dimick JB, Pronovost PJ, Cowan JA, Lipsett PA. Postoperative complication rates after hepatic resection in Maryland hospitals. *Arch Surg* 2003;138:41-6.
- Dixon E, Vollmer CM, Bathe OF, Sutherland F. Vascular occlusion to decrease blood loss during hepatic resection. *The American Journal of Surgery* 2005;190:75-86.
- Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol* 2005;42(suppl):100-7.
- Elias D, Dube P, Bonvalot S et al. Intermittent complete vascular exclusion of the liver during hepatectomy: technique and indications. *Hepatogastroenterology* 1998;45:289-95.
- Elias D, Lasser P, Debaene B et al. Intermittent vascular exclusion of the liver (without vena cava clamping) during major hepatectomy. *Br J Surg* 1995;82:1535-9.
- Elias D, Lasser P, Ducreux M, Duvillard P, Quellet JF, Dromain C et al. Liver resection (and associated extra-hepatic resections) for metastatic well-differentiated endocrine tumors : A 15-year single center prospective study. *Surgery* 2003;133:375-82.
- Ezaki T, Koyanagi N, Toyomasu T, Ikeda Y, Sugimachi K. Natural history of hepatectomy regarding liver function: a study of both normal livers and livers with chronic hepatitis and cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1795-1801.
- Fan MH, Chang AE. Resection of liver tumors: technical aspects. *Surgical Oncology* 2002;10:139-52.
- Fan ST, Lai E, Lo CM, Ng IOL, Wong J. Hospital mortality of major hepatectomy for hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis. *Arch Surg* 1995;130:198-203.
- Fan ST, Lo CM, Lai EC, Chu KM, Liu CL, Wong J. Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 1994 Dec 8;331(23):1547-52.

- Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: toward zero hospital deaths. *Ann Surg* 1999;229:322-30.
- Farges O, Balzan S. Left Hepatectomy – Surgical Technique. *Journal de Chirurgie* 2005;142:297-301. (em Francês)
- Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Santoro R, Vilgrain V, Denys A, Sauvanet A. Portal vein embolization before right hepatectomy. Prospective clinical trial. *Ann Surg* 2003;237:208-17.
- Farges O, Malassagne B, Flejou JF, Balzan S, Sauvanet A, Belghiti J. Risk of major liver resection in patients with underlying chronic liver disease: a reappraisal. *Ann Surg* 1999;229:210-5.
- Figueras J, Llado L, Ruiz D, Ramos E, Busquets J, Rafecas A, Torras J, Fabregat J. Complete versus selective portal triad clamping for minor liver resections. A prospective randomized trial. *Ann Surg* 2005;241:582-90.
- Fortner JG, Blumgart LH. A historic perspective of liver surgery for tumors at the end of the millennium. *J Am Coll Surg* 2001;193:210-22.
- Gazzaniga GM, Cappato S, Belli FE, Bagarolo C, Filauro M. Assessment of hepatic reserve for the indication of hepatic resection: how I do it. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005;12:27-30.
- Hemming AW, Reed AI, Fugita S, Foley DP, Howard RJ. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2005;241:693-702.
- Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, Fujita S, Hochwald SN, Caridi JG, Hawkins IF, Vauthey JN. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. *Ann Surg*. 2003 May;237(5):686-9.
- Heriot AG, Karanjia ND. A review of techniques for liver resection. *Ann R Coll Surg Engl* 2002;84:371-80.
- Herman P, Machado MAC. Mesohepatectomia – uma alternativa para a ressecção hepática alargada. *Rev Col Bras Cir* 2005;32:90-3.

- Huo TI, Lin HC, Wu JC, Lee FY, Hou MC, Lee PC, Chang FY, Lee SD. Different model for end-stage liver disease score block distributions may have a variable ability for outcome prediction. *Transplantation* 2005;80:1414-8.
- Imamura H, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005;12:16-22.
- Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, Takayama T, Makuuchi M. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg* 2003;138:1198-1206.
- Ito T, Kiuchi T, Egawa H, Kaihara S, Oike F, Ogura Y et al. Surgery-related morbidity in living donors of right-lobe liver graft : lessons from the first 200 cases. *Transplantation* 2003;76:158-63.
- Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M, Weber JC, Bachellier P. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;240:1037-51.
- Jaeck D, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Lemarque P, Weber JC, Nakano H, Wolf P. Hepatic metastases of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: safe hepatic surgery. *World J Surg* 2001;25:689-92.
- Jalan R, Sen S, Williams R. Prospects for extracorporeal liver support. *GUT* 2004; 53:890-8.
- Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat LMA, Little S, Corvera C, Weber S, Blumgart LH. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: Analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg* 2002;236:397-407.
- Jones RM, Moulton CE, Hardy KJ. Central venous pressure and its effect on blood loss during liver resection. *British J Surg* 1998;85:1058-60.

- Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33:464-70.
- Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2006;243:1-7.
- Kerkhove MP, Hoekstra R, Chamuleau RAFM, Gulik TM. Clinical application of bioartificial liver support systems. *Ann Surg* 2004, 240:216-30.
- Kianmanesh R, Farges O, Abdalla EK, Sauvanet A, Ruszniewski P, Belghiti J. Right portal vein ligation: a new planned two-step all surgical approach for complete resection of primary gastrointestinal tumors with multiple bilateral liver metastases. *J Am Coll Surg* 2003;197:164-9.
- Kim YI, Hwang YJ, Lee JW, Chun BY, Kawano K, Kitano S. 101 hepatectomies under continuous inflow occlusion following simple in-situ liver cooling in patients with chronic liver diseases. *Hepatogastroenterology* 2004;51:1093-8.
- Kin T, Nakajima Y, Kanehiro H et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases. *World J surg* 1998;22:1087-91.
- Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K, Igawa S, Yamasaki O, Kubo S. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 1986;10:803-8.
- Kodama Y, Shimizu T, Endo H, Miyamoto N, Miyasaka K. Complications of percutaneous transhepatic portal vein embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:1233-7.
- Kokudo N, Vera DR, Tada K, Koizumi M, Seki M, Matsubara T, et al. Predictors of successful hepatic resection: prognostic usefulness of hepatic asialoglycoprotein receptor analysis. *World J Surg* 2002;26:1342-7.

- Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, Gonen M, Allen PJ, Klimstra DS et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 2003 ;7 :1034-44.
- Krasko A, Deshpande K, Bonvino S. Liver failure, transplantation, and critical care. *Crit Care Clin* 2003;19:155-83.
- Kremers WK, van IJperen M, Kim WR, Freeman RB, Harper AM, Kamath PS, Wiesner RH. MELD score as a predictor of pretransplant and posttransplant survival in OPTN/UNOS status 1 patients. *Hepatology*. 2004;39:764-9.
- Kubo S, Tsukamoto T, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Takemura S, Yamamoto T et al. Correlation between preoperative serum concentration of type IV collagen 7s domain and hepatic failure following resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2004;239:186-93.
- Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, et al. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology* 1997;26:1176–81.
- Lan AK, Luk HN, Goto S, et al. Stress response to hepatectomy in patients with a healthy or a diseased liver. *World J Surg* 2003;27:761–4.
- Lang BHH, Poon RTP, Fan ST, Wong J. Perioperative and long-term outcome of major hepatic resection for small solitary hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Arch Surg* 2003;138:1207-13.
- Langenbuch C. Ein fall von resection eines linksseitigen schurlappens der leber . *Berliner Klinische Wochenschrift* 1888;25:37
- Lee SG, Hwang S. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: how I do it. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005;12:38-43.
- Lee WC, Chen MF. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection. How I do it. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005;12:23-26.
- Lentschener C, Ozier Y. Anaesthesia for elective liver resection: some points should be revisited. *Eur J Anaesth* 2002;19:780-8.



- Little AS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Blumgart LH, Fong Y. Diabetes is associated with increased perioperative mortality but equivalent long-term outcome after hepatic resection for colorectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2002;6:88-94.
- Lodge JPA, Menon KV, Fenwick SW, Prasad KR, Toogood GJ. In-contiguity and non-anatomical extension of right hepatic trisectionectomy for liver metastases. *British Journal of Surgery* 2005;92:340-7.
- Lodge JPA. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: how I do it. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005;12:4-9.
- Machado MAC, Herman P, Makdissi FF, Bacchella T, Machado MCC. Anatomic left hepatic trisegmentectomy. *The American Journal of Surgery* 2005;190:114-7.
- Maddrey WC. Bioartificial liver in the treatment of hepatic failure. *Liver Transplantation* 2000;6:S27-S30.
- Madoff DC, Abdalla EK, Gupta S, Wu TT, Morris JS, Denys A et al. Transhepatic ipsilateral right portal vein embolization extended to segment IV: improving hypertrophy and resection outcomes with spherical particles and coils. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:215-25.
- Man K, Fan ST, Ng IO et al. Prospective evaluation of Pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors by a randomized study. *Ann Surg* 1997;226:704-13.
- Makuuchi M, Mori T, Gunven P et al. Safety of hemihepatic vascular occlusion during resection of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1987;164:155-8.
- Marescaux J, Clement JM, Tasseti V, Koehl C, Cotin S et al. Virtual reality applied to hepatic surgery simulation : the next revolution. *Ann Surg* 1998;228:627-34
- McClusky DA, Skandalakis LJ, Colborn GL, Skandalakis JE. Hepatic surgery and hepatic surgical anatomy: historical partners in progress. *World J Surg* 1997;21:330-42.

- McDermott WV Jr. Surgery of the liver and portal circulation. *Adv Surg* 1965;1:247-84.
- Mies S, Massarollo PC, Raia S. Segmental hepatic vascular exclusion for resection of tumors involving the liver and the inferior vena cava. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:86-8
- Mullin EJ, Metcalfe MS, Maddern GJ. How much liver resection is too much? *The American Journal of Surgery* 2005;190:87-97.
- Nagashima I, Takada T, Okinaga K, Nagawa H. A scoring system for the assessment of the risk of mortality after partial hepatectomy in patients with chronic liver dysfunction. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005;12:44-8.
- Nagino M, Kamiya J, Arai T, Nishio H, Ebata T, Nimura Y. One hundred consecutive hepatobiliary resections for biliary hilar malignancy: preoperative blood donation, blood loss, transfusion, and outcome. *Surgery* 2005;137:148-55.
- Nagorney DM, van Heerden JA, Ilstrup DM, Adson MA. Primary hepatic malignancy: surgical management and determinants of survival. *Surgery* 1989;106:740-9.
- Nakahara H, Itamoto T, Katayama K, Ohdan H, Hino H, Ochi M et al. Indication of hepatectomy for cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma classified Child-Pugh class B. *World J Surg* 2005;29:734-8.
- Nakamura S, Suzuki S, Konno H. Resection of hepatic metástases of colorectal carcinoma: 20 years' experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999;1:16-22.
- Nakamura T, Koichi T, Kiuchi T et al. Anatomical variations and surgical strategies in right lobe vivin donor liver transplantation : lessons from 120 cases. *Transplantation* 2002;73:1896.
- Navasa M. Bacterial infections in patients with cirrhosis: reasons, comments and suggestions. *Dig Liver Dis* 2001;33:9–12.

- Neeleman N, Anderson R. Repeated liver resection for recurrent liver cancer. *British J Surg* 1996;83:893-901.
- Ogata S, Kianmanesh R, Belghiti J. Doppler assessment after right hepatectomy confirms the need to fix the remnant left liver in the anatomical position. *British J Surg* 2005;92:592-5
- O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993;342:273-5.
- Otsubo T, Takasaki K, Yamamoto M, Katsuragawa H, Katagiri S, Yoshitoshi K et al. Bleeding during hepatectomy can be reduced by clamping the inferior vena cava below the liver. *Surgery* 2004;135:67-73.
- Paolucci Di Valmaggione P. L'epatectomie. In: Proceedings of the 16th Congress of the International Society of Surgery, 1955
- Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005;241:715-24.
- Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G et al. Transplantation einer spenderbeber auf zwei empfangen (splitting transplantation): Eine neue methode in der weiterentwicklung der lebersegment transplantation. *Langenbers Arch Chir* 1988; 373: 127–130
- Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK et al. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases. Analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. *Ann Surg* 2004;240:698-710.
- Poon RT, Fan ST. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: how I do it. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005;12:31-7.
- Poston GJ. Surgical strategies for colorectal liver metastases. *Surgical Oncology* 2004;13:125-36.
- Pringle JH. Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Ann Surg* 1908;48:541-9

- Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the esophagus in bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:648-52.
- Quattlebaum JK, Quattlebaum JK Jr. Technique of hepatic resection. *Surgery* 1965;58:1075-80.
- Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. *Lancet* 1989;28:1042-3.
- Redaelli CA, Wagner M, Krahenbuhl L, Gloor B, Schilling MK, Dufour JF, Buchler MW. Liver surgery in the era of tissue –preserving resections: early and late outcome in patients with primary and secondary hepatic tumors. *World J Surg* 2002;26:1126-32.
- Rex H. Beitrage zur morphologie der saugerleber. *Morphol Jahrb* 1888 ;14 :517-617.
- Rifkin MD, Rosato FE, Branch HM et al. Intraoperative ultrasound of the liver : an important adjunctive tool for decision making in the operative room. *Ann Surg* 1987;205:466-72.
- Rocha MB, Boin IF, Escanhoela CA, Leonardi LS. Can the use of marginal liver donors change recipient survival rate? *Transplant Proc* 2004;36:914-5.
- Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KC, Garden OJ, Wigmore SJ; Edinburgh Liver Surgery and Transplantation Experimental Research Group (ELISTER). The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut*. 2005;54:289-96.
- Schroeder RA, Marroquin CE, Bute BP, Khuri S, Henderson WG, Kuo PC. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Ann Surg* 2006, 243:373-9.
- Schwartz SI. Hepatic resection for noncolorectal nonneuroendocrine metastases. *World J Surg* 1995;19:72-5.
- Schwarz RE. Visceral organ resections combined with synchronous major hepatectomy: examples of safety and feasibility. *HPB* 2003;5:27-32.

- Shah SA, Grant DR, Greig PD, McGilvray D, Adcock LD, Girgrah N et al. Analysis and outcomes of right lobe hepatectomy in 101 consecutive living donors. *Am J Transplant* 2005;5:2764-9.
- Shimada R, Imamura H, Nakayama A, Miyagawa S, Kawasaki S. Changes in blood flow and function of the liver after right portal vein embolization. *Arch Surg* 2003;137:1384-8
- Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, Kosuge T. Safety and effectiveness of left hepatic trisegmentectomy for hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2005;29:723-7.
- Shirabe K, Shimada M, Gion T, et al. Postoperative liver failure after major hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the modern era with special reference to remnant liver volume. *J Am Coll Surg* 1999;188:304–9.
- Shirabe K, Shimada M, Gion T, Hasegawa H, Takenaba K, Otsunomiya T et al. Postoperative liver failure after major hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the modern era with special reference to remnant liver volume. *J Am Coll Surg* 1999;188:304-7.
- Shrewsbury RP. Plasma volumes, blood volumes, and plasma protein concentrations after moderate haemodilution with fluosol-DA or normal saline in the rat. *J Pharm Pharmacol* 1991;43:371-4.
- Soyer P, Roche A, Elias D, Levesque M. Hepatic metastases from colorectal cancer: influence of hepatic volumetric analysis on surgical decision making. *Radiology* 1992;184:695-7.
- Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963;117:659-76.
- Strasberg SM, Belghiti J, Clavien PA et al. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections: Terminology Committee of International Hepato-Pancreato-Biliary Association. *HPB* 2000;2:333-9.

- Suc B, Panis Y, Belghiti J, Fekete F. 'Natural history' of hepatectomy. *Br J Surg*. 1992 Jan;79(1):39-42.
- Sugawara Y, Kubota K, Ogura T et al. Increased nitric oxide production in the liver in the perioperative period of partial hepatectomy with Pringle's maneuver. *J Hepatol* 1998;28:212.
- Takayasu K, Muramatsu Y, Shima Y, Moriyama N, Yamada T, Makuuchi M. Hepatic lobar atrophy following obstruction of the ipsilateral portal vein from hilar cholangiocarcinoma. *Radiology* 1986;160:389-93.
- Teh SH, Christein J, Donohue J et al. Hepatic resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis : model of end-stage liver disease (MELD) score predicts perioperative mortality. *J Gastrointest Surg* 2005;9:1207-15.
- Thompson HH, Tompkins RK, Longmire WP Jr. Major hepatic resection. A 25-year experience. *Ann Surg* 1983;197:375-88.
- Torzilli G, Gambetti A, Del Fabbro D, Leioni P, Olivari N, Donadon M, Montorsi M, Makuuchi M. Techniques for hepatectomies without blood transfusion, focusing on interpretation of postoperative anemia. *Arch Surg* 2004;139:1061-5.
- Torzilli G, Montorsi M, Donadon M, Palmisano A, Del Fabbro D, Gambetti A, Olivari N, Makuuchi M. "Radical but conservative" is the main goal for ultrasonography-guided liver resection: prospective validation of this approach. *J Am Coll Surg* 2005;201:517-28.
- Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, Rilling WS, Quebbeman EJ, Wilson SD, Pitt HA. Neuroendocrine hepatic metastases. Does aggressive management improve survival? *Ann Surg* 2005;241:776-85.
- Turunen MJ, Huikuri K, Lempinen M. Results of 32 major hepatic resections for primary and secondary malignancies of the liver. *Ann Chir Gynaecol* 1986;75:209-214.

- Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery* 2000;127:512–19.
- Vauthey JN, Pawlik TM, Abdall ED, Arens JF, Nemr RA, Wei SH, Kennamer DL, Ellis LM, Curley SA. Is extended hepatectomy for hepatobiliary malignancy justified? *Ann Surg* 2004;239:722-32.
- Velasco SC. 40 years of hepato-biliary surgey. *Acad Peru Cir* 1965;17:385-90.
- Wei AC, Poon TP, Fan ST, Wong J. Risk factors for perioperative morbidity and mortality after extended hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *British Journal of Surgery* 2003;90:33-41.
- Weitz J, Blumgart LH, Fong Y, Jarnagin WR, D'Angelica M, Harrison LE, Dematteo RP. Partial hepatectomy for metastases from noncolorectal, nonneuroendocrine carcinoma. *Ann Surg* 2005;241:269-76.
- Wigmore SJ, Redhead DN, Yan XJ, Casey J, Madhavan K et al. Virtual hepatic resection using three-dimensional reconstruction of helical computed tomography angioportograms. *Ann Surg* 2001;223:221-6.
- Wiklund RA. Preoperative preparation of patients with advanced liver disease. *Crit Care Med* 2004;32:S106-S115.
- Wu CC, Cheng SB, Ho WM, Chen JT, Liu TJ, P'eng FK. Liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *British Journal of Surgery* 2005;92:348-55.
- Wu CC, Huang CR, Lin TJ, P'eng FK. Effects and limitations of prolonged intermittent ischemia for hepatic resection of the cirrhotic liver. *Br J Surg* 1996;83:121-4.
- Wu CC, Yeh DC, Ho WM, Yu CL, Cheng SB, Liu TJ et al. Occlusion of hepatic blood inflow for complex central liver resections in cirrhotic patients. A randomized comparison of hemihepatic and total hepatic occlusion techniques.

- Yigitler C, Farges O, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Abdalla EK, Belghiti J. The small remnant liver after major liver resection: how common and how relevant? *Liver Transplantation* 2003;9:S18-S25.
- Yigitler C, Farges O, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Abdalla EK, Belghiti J. The small remnant liver after major liver resection: how common and how relevant? *Liver Transpl.* 2003 Sep;9(9):S18-25.
- Yamamoto J, Kosuge T, Takayama T et al. Perioperative blood transfusion promotes recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Surgery* 1994;115:303-9.
- Yoshimura Y, Kubo S, Shirata K, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T et al. Risk factors for postoperative delirium after liver resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2004;28:982-6.
- Zacharias T, Jaeck D, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Weber JC. First and repeat resection of colorectal liver metastases in elderly patients. *Ann Surg* 2004;240:858-65.
- Zimmermann H, Reichen J. Hepatectomy: preoperative analysis of hepatic function and postoperative liver failure. *Dig Surg.* 1998;15(1):1-11.