

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIRURGIA

**CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DAS HEPATECTOMIAS PARCIAIS
COM OCLUSÃO DO FLUXO SANGUÍNEO AFERENTE**

ENILDE ELOENA GUERRA

Porto Alegre

1997

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIRURGIA

**CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DAS HEPATECTOMIAS PARCIAIS
COM OCLUSÃO DO FLUXO SANGUÍNEO AFERENTE**

ENILDE ELOENA GUERRA

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Cirurgia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Medicina: Cirurgia.

Área de concentração: Fígado, Vias Biliares e Pâncreas.

Orientador: Prof. Dr. Luiz M. Pereira-Lima

Porto Alegre
1997

G934c Guerra, Enilde Eloena

Contribuição ao estudo das hepatectomias parciais com oclusão do fluxo sanguíneo aferente / Enilde Eloena Guerra; orient. Luiz M. Pereira-Lima. – Porto Alegre: UFRGS, 1997.

84 f. : il. color.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia.

1 Hepatectomia parcial. 2 Hepatectomia: morbimortalidade. I. Pereira-Lima, Luiz M. II. Título.

C.D.D: 617.55

C.D.U: 616:36

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, que com amor e exemplo, me ensinou a ter força, determinação e coragem para lutar pela vida.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luiz Pereira-Lima, que sempre me incentivou e acreditou na minha capacidade profissional

Ao Prof. Dr. Luiz Fernando Moreira que me “resgatou no meio do caminho” e a sua ajuda incansável possibilitou a conclusão deste trabalho, sempre pronto a discutir as dúvidas e orientar o seguimento.

Ao Dr. Paulo Fernando B. Soares com sua inestimável ajuda profissional proporcionou condições para realização desta dissertação.

Ao Dr. Salvador Gullo Neto, pela sua colaboração e estímulo.

Agradecimento especial, com muito carinho, a todos os amigos e colegas que sempre me estimularam e estiveram prontos a ajudar em qualquer situação.

A minha família, pelo apoio emocional e incentivo durante a realização deste curso de mestrado e na vida.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	vi
LISTA DE FIGURAS	vii
RESUMO	viii
SUMMARY	xi
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	4
3 CONTEXTUALIZAÇÃO TEÓRICA	5
3.1 Evolução das Hepatectomias	5
3.2 <i>Clampeamento</i> Vascular	13
3.2.1 Cirrose hepática	24
4 PACIENTES E MÉTODOS	29
4.1 Delineamento da pesquisa	29
4.2 População e amostra	29
4.2.1 Elegibilidade	30
4.2.2 Critérios de exclusão	30
4.3 Coleta de dados	31
4.3.1 Dados da avaliação pré-operatória	32
4.3.2 Dados operatórios	33
4.3.3 Pós-operatório	36
4.4 Avaliação dos pacientes	37
4.5 Análise estatística	37

5 RESULTADOS	39
5.1 Mortalidade.....	44
5.2 Morbidade	45
5.2.1 Fatores de risco.....	47
5.3 Curvas de variação de provas de função hepática.....	52
5.3.1 Complicações Pós-operatórias.....	52
5.3.2 Tempo de <i>clampeamento</i>	55
6 DISCUSSÃO	58
7 CONCLUSÕES	69
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71
ANEXO	84

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Indicações para cirurgia	40
Tabela 2 - Frequência dos tipos de <i>clampeamento</i>	41
Tabela 3 - Frequência absoluta e relativa da extensão das hepatectomias	42
Tabela 4 - Procedimentos cirúrgicos associados a hepatectomia	43
Tabela 5 - Complicações pós-operatórias	46
Tabela 6 - Análise dos fatores de risco para morbidade	48
Tabela 7 - Razão de chances para fatores de risco de complicações pós-operatórias	51

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Médias de AST (TGO) nos exames no pré e pós operatório, em relação à morbidade	52
Figura 2 - Médias de ALT (TGP) nos exames no pré e pós operatório, em relação à morbidade	53
Figura 3 - Médias de BT nos exames no pré e pós operatório, em relação à morbidade	53
Figura 4 - Médias de BD nos exames no pré e pós operatório, em relação à morbidade	54
Figura 5 - Médias de AST (TGO) nos exames no pré e pós operatório, em relação ao tempo de <i>clampeamento</i>	56
Figura 6 - Médias de ALT (TGP) nos exames no pré e pós operatório, em relação ao tempo de <i>clampeamento</i>	56
Figura 7 - Médias de BT nos exames no pré e pós operatório, em relação ao tempo de <i>clampeamento</i>	57
Figura 8 - Médias de TP nos exames no pré e pós operatório, em relação ao tempo de <i>clampeamento</i>	57

RESUMO

O tratamento cirúrgico dos tumores hepáticos tem sido um grande desafio na história evolutiva da cirurgia. No passado, as altas taxas de morbidade e mortalidade limitavam sua aplicação como opção terapêutica.

O refinamento da técnica de ressecção hepática está associado a menores índices de mortalidade e morbidade peri-operatória e, embora, a mortalidade tenha sido reduzida a menos de 10% nos serviços especializados, a morbidade ainda é bastante significativa, sendo que a hemorragia grave e a embolia aérea permanecem como complicações graves das hepatectomias. O controle da perda sanguínea é o objetivo primordial durante este tipo de cirurgia. As técnicas descritas, com a finalidade de conter a hemorragia transoperatória, são aquelas associadas à redução do fluxo sanguíneo ao fígado, seja através da oclusão vascular aferente ou manobra de Pringle por *clampeamento* do pedículo hepático, seja por exclusão vascular total do órgão.

Hepatectomias parciais podem ser realizadas com pequeno sangramento e, mesmo quando associadas a períodos prolongados de isquemia tecidual, não foram identificadas lesões parenquimatosas ou falência hepática

persistente. A redução na necessidade de reposição de sangue, no período peri-operatório, está associada a menor morbidade e à diminuição significativa na incidência de sepse abdominal.

O objetivo deste estudo foi o de avaliar uma série de hepatectomias parciais com oclusão do fluxo sanguíneo aferente, em pacientes portadores de patologias benignas e neoplasias malignas.

Foram analisadas 60 hepatectomias em 59 pacientes com oclusão do fluxo sanguíneo aferente quanto a possíveis fatores de risco para morbidade e mortalidade, bem como a relação entre o tempo de isquemia hepática e a variação das transaminases, tempo de protrombina e bilirrubinas, e destes, com a evolução pós-operatória.

A prevalência de complicações pós-operatórias foi de 43,3% e a mortalidade de 6,7%. O fator de risco significativo para mortalidade foi tempo cirúrgico mais prolongado, quando comparado com os pacientes que não foram a óbito. Para a morbidade pós-operatória, foram identificados como fatores de risco a idade acima de 60 anos, cirurgia por neoplasia maligna, parênquima hepático anormal, ou seja, presença de cirrose, esteatose ou colestase, perda sanguínea necessitando reposição de mais de uma unidade de sangue e outros procedimentos cirúrgicos concomitantes. Na análise multivariada por regressão logística, estes fatores de risco foram reduzidos, apenas, para presença de cirrose, esteatose ou colestase.

O tempo de isquemia não apresentou relação com a morbi-mortalidade pós-operatória. A variação das transaminases foram mais acentuadas nos casos com maior tempo de isquemia, porém, retornaram aos níveis pré-operatórios em, aproximadamente, uma semana. Não houve variação de tempo de protrombina e bilirrubinas quanto ao tempo de isquemia. A variação de AST e ALT não foram diferentes entre os pacientes com e sem morbidade pós-operatória.

SUMMARY

The surgical treatment for hepatic tumors has been a big challenge in the surgery evolutionary history. In the past, the high morbidity and mortality rates limited the practice of surgery as a therapeutic option.

The improvement of the technical refinements in liver resection is connected to lower rates of perioperative mortality and morbidity. In spite of the fact that the mortality rate has been reduced to less than 10% in specialized services, the morbidity has been still significant. Profuse hemorrhage and air embolism remain major risk during hepatectomies.

Minimize blood loss is the main purpose during this kind of surgery. The techniques described, which main goal is to control the intraoperative hemorrhage, are associated with the interruption of the blood flow towards the liver, either through the afferent vascular occlusion or Pringle maneuver by clamping the hepatic pedicle, or by total vascular isolation of the organ.

Partial hepatectomies might be performed with limited blood loss and even when they are associated with long periods of tissue ischemia, no parenchymatous lesions or persistent hepatic failure has been found. Reducing the need of blood transfusion in the perioperative period has led to minor morbidity and to marked decrease of the abdominal sepsis incidence.

The aim of this study was to evaluate a series of partial hepatectomies with afferent blood flow occlusion, in patients who have benign pathologies and malignant neoplasms.

Sixty hepatic resections with inflow occlusion, in 59 patients, were analyzed in order to search possible risk factors for morbidity and mortality, the connection between the hepatic ischemic time and the transaminases variation, the prothrombin time and bilirrubins and the postoperative evolution.

The prevalence of postoperative complications was 43% and the mortality rate was 6.7%. The significant risk factor for mortality was the long lasting operative time when compared to patients who did not die. For the postoperative morbidity, the identified risk factors were age over sixty years old, surgery for malign neoplasm, abnormal liver parenchyma or in other words, the presence of cirrhosis, steatosis or cholestasis, blood loss demanding replacement of more than one unity of blood transfusion and another concomitant abdominal surgery. In a multiple regression analysis, those risk factors were reduced only to abnormal hepatic parenchyma.

The ischemia time did not have any connection with the postoperative morbidity or mortality. The transaminases levels were higher in cases of longer ischemic time, however they returned to the preoperative levels in about a week. There was no variation of prothrombin time and bilirubin related to ischemia. The AST and ALT variations were not different amongst patients who had postoperative morbidity or not.

1 INTRODUÇÃO

A cirurgia hepática tem sido um grande desafio na história evolutiva da cirurgia e um sólido conhecimento da anatomia funcional do fígado é uma condição imprescindível para o desenvolvimento das hepatectomias. Este tipo de cirurgia tem sido realizado com progressiva freqüência no tratamento de tumores metastáticos ou primários e, especialmente nas últimas duas décadas, o refinamento da técnica de ressecção hepática, o desenvolvimento de rotinas específicas de anestesia, suporte ventilatório e hemodinâmico estão diretamente associados com a diminuição dos índices de morbidade e mortalidade (1), quando a cirurgia é realizada em centros especializados (2, 3, 4) e em pacientes rigorosamente selecionados (5).

As taxas de mortalidade operatória, para casos de neoplasias malignas, foram reduzidas de, aproximadamente, 20%, há 20 anos, para índices de 2 a 10% nos dias de hoje (5, 6) e para patologias hepáticas benignas este número é ainda menor (7), sendo que em duas séries, uma com 70 pacientes com tumores benignos variados e, em outra, 20 casos de hemangioma hepático, a mortalidade foi nula (8, 9). A incidência de complicações pós-operatórias ainda permanece relativamente elevada com uma taxa que varia entre 10 a 50%

(5, 10) e, mesmo para tratamento de doenças benignas, encontramos índices de morbidade, definidos como qualquer complicação pós-operatória, entre 10% e 21% (7, 9). A grande maioria de complicações pós-operatórias maiores está relacionada com excessiva perda sanguínea no período peri-operatório, insuficiência hepática ou processos infecciosos (5).

A maior dificuldade deste tipo de cirurgia, quando comparada a outros procedimentos abdominais, deve-se, principalmente, à localização do fígado, que acarreta uma espécie de inacessibilidade cirúrgica, em casos de tumores volumosos, às funções vitais do órgão que impediriam ressecções muito extensas, com riscos de conseqüências letais e pela sua estrutura, definida como uma volumosa esponja vascular, friável e com grande capacidade de sangramento de difícil controle (11).

A hemorragia profusa e a embolia aérea persistem como complicações graves durante ressecções de lesões hepáticas volumosas, especialmente aquelas localizadas em posição central no parênquima. O controle da perda sanguínea, no transoperatório de ressecções hepáticas extensas, deve ser o objetivo primordial do profissional envolvido com este tipo de cirurgia (12).

A obstrução ao fluxo sanguíneo hepático, tanto parcial quanto total, está relacionada com diminuição da perda sanguínea transoperatória, sem referência a dano ou falência hepática persistente, mesmo quando ocorrem períodos prolongados de isquemia tecidual, ou seja, acima de 60 minutos. Ocorre um importante aumento temporário dos níveis das enzimas hepáticas

que retornam ao normal em, aproximadamente, uma semana (4). A redução na necessidade de reposição de sangue está associada à menor morbidade e à menor incidência de complicações pós-operatórias (3, 13).

No caso de neoplasias malignas, as transfusões sanguíneas podem ser deletérias ao sistema imune, piorando o prognóstico quanto à sobrevida dos pacientes ou à recorrência da doença básica (14), principalmente, em metástases hepáticas de neoplasias colo-retais (15). De acordo com revisão publicada por Stephenson et al. sobre pacientes submetidos a ressecções destas metástases hepáticas, para cada unidade de sangue transfundida havia um aumento no risco de recorrência da doença de 5% e de diminuição da sobrevida de 7% (16).

O sangramento transoperatório também tem uma estreita relação com o aumento da incidência de sepse abdominal pós-hepatectomia. Na série apresentada por Yanaga et al. entre os pacientes que desenvolveram sepse de origem abdominal e/ou abscesso intra-abdominal, 68.4% deles sofreram perda sanguínea maior ou igual a 3000 ml durante o ato cirúrgico ($p < 0.001$) quando comparado àqueles sem complicações infecciosas (13).

2 OBJETIVOS

Com a evolução da cirurgia hepática, também em nosso meio, resolveu-se empreender um estudo de hepatectomias com impedimento do fluxo sanguíneo aferente. O objetivo geral deste estudo visa analisar uma série de ressecções hepáticas, realizadas pela mesma equipe cirúrgica, com oclusão vascular aferente.

Como objetivos específicos pode-se relacionar:

- A. Avaliar os fatores de risco para a morbidade e mortalidade perioperatória de hepatectomias;
- B. Determinar a variação das transaminases e tempo de protrombina em relação ao tempo de isquemia;
- C. Comparar o tempo de *clampeamento* pedicular aferente com a morbidade no período pós-operatório imediato.

3 CONTEXTUALIZAÇÃO TEÓRICA

3.1 Evolução das Hepatectomias

O fascínio dos cirurgiões pelas intervenções no fígado tem acompanhado a história da medicina. Civilizações antigas consideravam o fígado como a localização da alma. A mitologia grega sugeria o conhecimento da capacidade de regeneração do fígado no mito de Prometeu. Galeno - médico anatomista da Grécia Antiga - postulou que o órgão contribuía para a produção de calor, sangue e vasos sanguíneos. Em 1642, Glisson descreveu a cápsula fibrosa que envolve o fígado e que leva seu nome (17). No final do século passado, estudos realizados em cães, pela Escola Alemã, demonstraram o alto grau de regeneração do tecido hepático, pois a ablação de 70% do volume do fígado não causava conseqüências mais graves e o mesmo retornava ao volume inicial em 8 a 10 semanas (18). Na evolução da cirurgia hepática, como é realizada nos dias atuais, provavelmente, o primeiro marco foram os conhecimentos anatômicos descritos por Cantlie, em 1897, com a divisão funcional do fígado em dois lobos, baseado na ramificação da veia porta e ductos hepáticos, por um plano de demarcação entre a fossa da vesícula biliar e a veia

cava inferior supra-hepática (19). A partir destes relatos, desenvolveram-se as ressecções anatômicas ou lobectomias, com redução importante das perdas sanguíneas transoperatórias, tornando este tipo de cirurgia factível. Em 1899, Keen descreve uma situação em que foi realizada hepatectomia esquerda como tratamento de carcinoma de fígado cuja peça cirúrgica pesou 525 g, embora este mesmo autor tenha realizado tumorectomia hepática por adenoma em 1892, ambos com boa evolução pós-operatória (20). Apenas nas décadas de 30 e 40, com o melhor detalhamento da anatomia (21), encontramos relatos mais consistentes de lobectomias hepáticas esquerdas (22, 23), sendo enfatizado que a extirpação de todo o lobo esquerdo pode ser mais fácil e segura que a ressecção ao redor de grandes tumores (24).

Em 1952, Lotart-Jacob e Robert publicaram um trabalho original de ressecção hepática de lobo direito com ligadura dos vasos sanguíneos do pedículo hepático antes da secção do parênquima. Tratava-se de uma paciente, de 42 anos, com metástases de tumor epitelial e a peça cirúrgica pesou 1800g. Os autores enfatizaram a factibilidade do procedimento com o controle da perda sanguínea transoperatória causado pela ligadura prévia dos vasos e a excelente exposição obtida pelo prolongamento torácico posterior da incisão cirúrgica original (25).

No ano seguinte, Quattlebaum também publica relato de três casos de hepatectomia direita bem sucedida, sendo que em um paciente foi ressecado todo o lobo direito, em bloco com a vesícula biliar e *lobo caudatum*, por neoplasia primária de fígado. A técnica cirúrgica empregada foi a ligadura

prévia dos estruturas da tríade portal à direita, antes da secção do parênquima, da mesma forma que descrito por Lotart-Jacob e Robert (26).

O grande passo na sistematização da técnica de ressecções hepáticas regradas foi através dos estudos de segmentação hepática publicados por Couinaud, em 1957, que definem o segmento como a menor unidade anatômica do fígado, sendo que cada um é suprido por um ramo individual da veia porta e drenado por um ducto biliar da mesma forma. Este estudo preconiza a divisão do órgão em oito segmentos, numerados em seqüência anti-horária, iniciando no *lobo caudatum*, sendo que a hepatectomia parcial esquerda compreende a remoção dos segmentos de II a IV e, a direita, os segmentos de V a VIII (27). A definição dos segmentos favoreceram as ressecções ampliadas com um mínimo de sangramento e menor risco para os pacientes. Teoricamente, cada um dos oito segmentos poderia ser removido, individualmente, embora a ressecção eletiva do segmento II ou segmento III não apresentasse valor prático e não é realizada, rotineiramente (28).

Alguns outros estudos sobre a divisão anatômico-funcional do fígado foram publicados nesta década (29, 30), porém, a descrição de Couinaud (27) parece ser a mais completa e sua exatidão e utilidade para o cirurgião tem sido comprovada em grandes séries (6, 31) e é utilizada até os dias atuais.

Na década de 60, surgem vários relatos de séries de hepatectomias para tumores benignos e malignos, porém, ainda com elevadas taxas de morbidade e mortalidade, como os trabalhos publicados por Ganz et al., em 1966, com índice de mortalidade de 36% (32) e o relato de 53 ressecções hepáticas com

óbito transoperatório de 6 pacientes relacionados com sangramento excessivo e taxa de mortalidade pós-operatória de 28.6%, principalmente, por insuficiência hepática e renal associadas (33). Nesta mesma época, a escola chinesa da Universidade de Taiwan propõe uma nova técnica para tumores muito volumosos ou peri-hilares, em que a ligadura dos vasos extra-hepáticos pode ser inacessível, conhecida como digitoclasia ou dissecação por fratura digital do parênquima e ligadura individual dos vasos e ductos, afirmando que a perda sanguínea seria mínima, pois os dedos seriam os instrumentos mais sensíveis e competentes para identificar as estruturas intra-hepáticas (34).

Neste período, os estudos sobre o metabolismo hepático, após extensas ressecções, de até 80% de seu volume, tornam-se mais intensivos. Em 1960, Pack e Molander apresentaram uma descrição detalhada do manejo nos cuidados pré-operatórios e correção de alterações pós-operatórias, incluindo o uso de antibióticos de largo espectro para prevenir infecções e corticóides pelo possível efeito hepatotrófico (35), o que, posteriormente, caiu em desuso. O conhecimento das alterações metabólicas surgiu e foi, progressivamente, aprimorado a partir das exaustivas pesquisas que culminaram com o primeiro relato de transplante hepático por Starzl em 1963 (36).

Em 1973, Lin apresenta relato de 107 cirurgias hepáticas, desde 1954, com baixa taxa de mortalidade (11.2%), novamente enfatizando o uso de dissecação digital e a ligadura seletiva dos vasos e ductos dentro do parênquima hepático com importante redução das perdas sanguíneas peri-operatórias (11).

Progressivamente, os cirurgiões de fígado foram se tornando mais ousados, fazendo ressecções de 80 a 85% do volume do órgão. Em 1975, são publicados 14 casos de trissegmentectomias, e a técnica cirúrgica detalhada por Starzl et al., que usam esta terminologia, pois consideram que cada lobo verdadeiro do fígado é dividido em dois segmentos (setores), sendo que esta cirurgia compreende a retirada de um lobo e a metade do outro lobo. O procedimento era realizado com ligadura dos vasos junto ao hilo hepático, seguido da dissecação do parênquima, e a mortalidade foi nula nesta série (37). Alguns anos mais tarde, o mesmo grupo publica sua casuística com 30 casos, incluindo tumores com invasão do diafragma e um caso de invasão de veia cava, que foi ressecada e substituída por enxerto venoso, com apenas um óbito, 20 dias após a cirurgia por trombose arterial e insuficiência hepática. Nesta série, não foi utilizado *clampeamento* e o sangramento transoperatório médio foi de 2500 ml (38). Em 1982, é relatada a técnica cirúrgica de trissegmentectomia hepática esquerda, conjuntamente com casuística inicial de 4 casos; foi utilizado *clampeamento* pedicular aferente, quando necessário, em dois casos e a mortalidade no período peri-operatório foi nula (39).

Com o intuito de definir a terminologia e revisar os conhecimentos anatômicos funcionais da cirurgia hepática, é realizado um seminário sobre cirurgia dos tumores do fígado, publicado em 1982, em que Bismuth (31) define o órgão como sendo dividido em dois fígados ou hemi-fígados, pela cissura portal principal ou linha de Cantlie. O fígado direito seria dividido em dois setores pela cissura portal direita em que onde passa a veia hepática

direita, sendo que cada um dividido em dois segmentos de acordo com a divisão de Couinaud; o esquerdo, também, está dividido em dois setores por onde corre a veia hepática esquerda. O setor anterior está dividido em dois segmentos pela fissura umbilical e o setor posterior compreende apenas o segmento II. O lobo de Spiegel ou segmento I é considerado, do ponto de vista funcional, como autônomo, pois sua vascularização independe da divisão portal. Desta forma, a terminologia para ressecções é uniformizada em hepatectomias direita e esquerda, setorectomias e segmentectomias, os casos descritos como trissegmentectomias pela escola americana deveriam ser chamados de hepatectomias direita ou esquerda alargadas ou ampliadas (“extended”). O termo lobectomia deveria ser abandonado pela confusão gerada a partir dos estudos de Goldsmith e Woodburne (30) que definem a divisão do órgão em lobos a partir da fissura umbilical (31).

A partir desses dados, são definidos os critérios para hepatectomias regradas, que são realizadas pelo autor combinando duas principais técnicas, ou seja, a ligadura dos vasos como descrita por Lotart-Jacob e a ligadura intra-hepática como descrito pela escola chinesa. É enfatizada a importância das segmentectomias, mesmo aquelas do segmento IV ou ressecção do lobo quadrado, também chamada de hepatectomia intermediária (17), o que diminui, consideravelmente, o risco de insuficiência hepática no pós-operatório, comparativamente com a realização de trissegmentectomia, como sugerido por outros grupos para tumores centrais (28).

A década de 1980 foi marcada pelo grande número de publicações sobre análise de resultados de hepatectomias, sendo que, em 1983, o grupo da Universidade de Los Angeles publicou sua casuística de 25 anos de ressecções hepáticas, num total de 138 pacientes, com casuística variada, incluindo tumores benignos, malignos, trauma e litíase intra-hepática associado a colangite, com índices de mortalidade de 10.9% e de 30% em pacientes com cirrose hepática associada (40).

Iwatsuki e Starzl, em 1988, apresentam a maior série individual de ressecções hepáticas, com 411 casos reunidos durante 24 anos, com taxa de mortalidade geral de 3,2%. O índice de mortalidade cirúrgica, após trisegmentectomias (hepatectomias alargadas) foi de 6,3% (142 pacientes/9 óbitos), e em pacientes cirróticos (17 casos) de 29,4% (41). Nesta série, há uma alta incidência de cirurgia por doenças benignas, 182 pacientes; destes, 100 por hemangioma hepático e 17 por hiperplasia nodular focal, com mortalidade operatória de 2,2% (4 pacientes), dois em pós-operatório de cirurgia por trauma. Estes dados foram contestados por Adson, que questiona a indicação de grandes ressecções em doença benigna, principalmente, hemangiomas e hiperplasia nodular focal (42).

Longmire, em 1988, define este período como a era da cirurgia hepática segura (“safe hepatic surgery”) e sugere que o entusiasmo por ressecções alargadas não seja excessivo, a ponto de forçar indicações para patologias que poderiam ser tratadas com segmentectomias (43), corroborando impressões de Bismuth et al. (28).

O impressionante desenvolvimento da cirurgia hepática, neste período, está intimamente relacionado com a transformação do sonho de transplante hepático em uma opção terapêutica prática (44). As pesquisas no campo do transplante levaram aos novos conhecimentos na área de fisiologia hepatotrófica com o melhor entendimento do processo de regeneração hepática, após ressecções extensas e a definição da tenue linha que separa uma hepatectomia parcial da excisão total do fígado e sua substituição (45).

Os modernos métodos de imagem propiciaram novos estudos sobre regeneração hepática, após grandes ressecções, com a confirmação de teorias mais antigas, sendo que os únicos fatores que diminuem a velocidade de regeneração seriam a cirrose ou obstrução biliar. A quimioterapia antineoplásica poderia ser um fator de redução no crescimento do fígado, porém, desde que seja interrompida no período peri-operatório, não foi um fator significativo na redução da regeneração hepática (46).

A associação entre cirurgia hepática e transplante hepático induziu a uma nova publicação sobre anatomia funcional do fígado, por Emond e Renzl, em 1994, em uma revisão sobre avanços na cirurgia hepática. Os autores enfatizam que a maior aplicação da divisão anatômica segmentar do fígado são os transplantes hepáticos em crianças, seja através da redução de um fígado adulto, seja da divisão de um fígado para dois receptores “Split-liver transplantation” ou, até mesmo, no transplante com doador vivo, pois em todos os casos a segmentação hepática deve ser, cuidadosamente, observada de forma que o

enxerto venha a funcionar como um órgão intacto com fluxo venoso portal, venoso hepático, arterial e de ductos biliares.(47).

3.2 Clampeamento Vascular

O grande objetivo, ao longo da evolução da cirurgia hepática, tem sido a redução do sangramento transoperatório , pois que este tem sido o fator de risco mais freqüentemente associado com a morbi-mortalidade deste procedimento cirúrgico (2, 48, 49, 50). Paralelamente ao desenvolvimento das hepatectomias e melhor conhecimento anatômico, a isquemia hepática tem sido o trunfo maior na contenção da hemorragia transoperatória, por exclusão vascular total ou aferente e suas variações, embora este tenha sido um tema controverso, ao longo da evolução da cirurgia hepática (51). O *clampeamento* vascular total é definido como a obstrução do fluxo da veia cava inferior, acima e abaixo do fígado, associado ao *clampeamento* completo da tríade portal ou da veia porta e artéria hepática, individualmente. A oclusão vascular aferente consiste na obstrução do fluxo sanguíneo no pedículo hepático, que também pode ser total ou individualizado para cada estrutura vascular (48).

A história da isquemia hepática para controle de hemorragia foi iniciada por Pringle em uma conferência realizada no Queen Margaret College, em 1908, com o relato de seus trabalhos experimentais em coelhos e aplicação clínica em três pacientes operados por trauma hepático fechado com extensas

lacerações no fígado. No modelo experimental, inicialmente, observou as alterações na coloração do intestino destes animais, após uma hora de *clampeamento* do pedículo hepático, período em que foram realizados diversas secções no parênquima, simulando trauma fechado e, posteriormente, mais três animais foram submetidos ao procedimento, por um período mais curto, suficiente para ressecção de um dos lobos hepáticos, sendo que estes se recuperaram, satisfatoriamente, da cirurgia. Durante o procedimento cirúrgico a hemorragia foi totalmente controlada e não se identificaram alterações importantes na aparência do intestino. Os pacientes submetidos a *clampeamento* do pedículo hepático foram a óbito, provavelmente, devido a gravidade das lesões, pois conforme o relato, a hemorragia foi controlada com a obstrução do fluxo sanguíneo aferente entre os dedos do auxiliar, imediatamente após abertura da cavidade e as ligaduras e suturas no parênquima foram realizados em campo claro, exangue (52). Esta manobra de oclusão do fluxo sanguíneo por *clampeamento* do pedículo hepático tornou-se conhecida por "manobra de Pringle" (48).

A oclusão temporária ao fluxo sanguíneo aferente é a maneira mais simples de diminuir o risco de sangramento portal ou arterial durante cirurgia hepática, entretanto, pelo temor do efeito deletério da isquemia no parênquima hepático e das alterações hemodinâmicas, esta manobra recebeu escassa aplicação terapêutica por mais de 70 anos (48). Por muitos anos, foi estudada apenas em animais de laboratório e a oclusão aguda do fluxo da veia porta é

pouco tolerada em cães, os quais evoluem para óbito precocemente, devido ao seqüestro de sangue no leito esplâncnico (53).

Com o objetivo de investigar os limites de tolerância do fígado à isquemia e possíveis fatores de proteção foi realizado um extenso trabalho em 23 séries de cães, por Raffucci, em 1953, os quais eram submetidos a períodos, progressivamente mais longos de isquemia hepática por oclusão da veia porta e artéria hepática, de 15 minutos a 60 minutos, de forma contínua ou intermitente. Como hepato-protetores foram utilizados antibióticos, ACTH e glicose. Após avaliação de várias combinações de dados, ficou estabelecido que o período máximo de oclusão contínua sem necrose hepática seria de 20 minutos e que o uso de antibióticos oferecia algum benefício quanto à sobrevivência na oclusão por 30 minutos, sendo que a associação com ACTH melhorava, discretamente, estes dados. Por outro lado, quando foi realizado *clampeamento* de forma intermitente, por duas vezes 15 minutos, com intervalo de 30 minutos entre eles, houve marcada redução da mortalidade operatória (54).

Na série apresentada por Quattlebaum, neste mesmo ano, foi esclarecido que não havia necessidade de torniquetes, pontos totais no parênquima ou *clamps* para controlar hemorragia, bastando iniciar a cirurgia pela ligadura dos vasos (26).

Em 1966, Heaney et al. apresentam seus estudos experimentais preliminares e 3 casos clínicos iniciais de isquemia normotérmica do fígado através de exclusão vascular total associada com *clampeamento* da aorta abdominal, para prevenir o represamento do sangue nos membros e território

mesentérico. Foi designado como tempo máximo, o período de 30 minutos e, embora um paciente tenha evoluído para óbito 2 meses após a cirurgia, nenhuma complicação pós-operatória foi relacionada com a isquemia hepática (55).

Como alternativa à exclusão vascular, também foram descritos *clampes* usados diretamente sobre o parênquima, próximo à linha de secção do órgão, englobando toda espessura do fígado em uma visão transversal, podendo ser articulado como descrito por Storm e Longmire (56), com uma forma elíptica como descrito por Lin (11) ou como substituto destes instrumentos, encontramos uma fita de material resistente que é atada, firmemente, ao redor do órgão próximo ao plano de corte do tecido hepático (57). Como o princípio desta técnica para prevenir sangramento se baseia em isquemia aplicada diretamente sobre o parênquima, seu uso estaria limitado a ressecções à direita ou à esquerda da veia cava.

O grupo do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, em 1974, publicou uma série de 29 pacientes submetidos a ressecções hepáticas extensas em que foi utilizada a técnica de exclusão vascular total do fígado, sem clampeamento da aorta e sem o uso de “bypass” extracorpóreo, associado à perfusão hipotérmica do órgão com Ringer lactato a 4° C, por períodos de tempo que variaram de 60 minutos a 134 minutos. A taxa de mortalidade cirúrgica foi de 10.3%, porém, muitos desses tumores tinham sido previamente considerados irressecáveis, sendo que esta técnica permitiu, inclusive, o tratamento adequado de eventuais trombos tumorais na veia porta. O volume

sanguíneo, o estado hemodinâmico e as alterações do equilíbrio ácido-básico foram cuidadosamente monitorizadas no período transoperatório, a pressão venosa central foi elevada para valores de 10 a 15 cm de água pela administração de sangue ou derivados, antes do *clampeamento* hepático. O volume urinário foi mantido apesar da oclusão da veia cava, e a alteração identificada foi queda da temperatura corporal. No pós-operatório ocorreu um aumento transitório da fosfatase alcalina, bilirrubinas e transaminases, semelhante às alterações bioquímicas encontradas após outras hepatectomias (58). Longmire, ao comentar esta série, argumenta que algumas dessas ressecções poderiam ser realizadas sem a perfusão e que esta técnica deve ser criteriosamente empregada (59).

Huguet et al., em 1978, publicaram sua experiência com hepatectomias associadas à isquemia hepática, afirmando que a perfusão hipotérmica seria um procedimento desnecessário, pois 60 minutos representariam período suficiente para ressecções complexas e o parênquima hepático poderia ser submetido a este tempo de isquemia normotérmica. A partir desta hipótese, foram analisados 20 pacientes não-cirróticos divididos em dois grupos: o primeiro, com 11 casos, apresentava patologias benignas e malignas de localização periférica e o risco de lesão de veia cava ou veias supra-hepáticas, durante a ressecção, foi considerado remoto; a cirurgia ocorreu sem isquemia ou com curto período de *clampeamento* vascular aferente (média de 7 minutos e máximo de 20 minutos). O grupo 2, com 9 casos, foi submetido a hepatectomias com *clampeamento* vascular total, sendo em 6 casos associado

clampeamento de aorta abdominal; o período de isquemia variou de 24 a 65 minutos. De acordo com o relato, não ocorreram óbitos ou complicações maiores no período pós-operatório. A reposição sanguínea peri-operatória e medidas das provas de função hepática no período pós operatório foram semelhantes nos dois grupos, confirmando a hipótese de tolerância do parênquima hepático à isquemia (60).

Com o intuito de demonstrar a tolerância do tecido hepático à isquemia, foi realizado um estudo experimental em suínos em que os animais foram submetidos à oclusão da veia porta e artéria hepática, conjuntamente à derivação porto-sistêmica temporária, por períodos de 3, 6 e 12 horas; os índices de sobrevivência foram de 71%, 46% e 0%, respectivamente. No segundo grupo, 7 animais morreram nas 12 horas após isquemia e os sobreviventes foram sacrificados entre 2 e 18 dias após o procedimento. Os que permaneceram vivos, por tempo maior, apresentavam, no exame histológico, aumento da fibrose peri-lobular, sugerindo efeito tardio do processo isquêmico. Os autores também relatam um caso de isquemia hepática, por secção inadvertida da tríade portal em um paciente de 54 anos, por um período de 90 minutos, com boa evolução pós-operatória (61).

O efeito dos distúrbios circulatórios e bioquímicos da interrupção da circulação hepática levou alguns autores a utilizar o controle seletivo dos vasos sanguíneos hepáticos (62, 63). Makuuchi et al. relataram uma série de 153 pacientes submetidos a hepatectomias, sendo 45 com controle vascular seletivo direito ou esquerdo e, como grupo controle, pacientes sem qualquer

clampeamento vascular; ambos os grupos incluíam pacientes cirróticos e não cirróticos, os quais foram analisados separadamente. O tempo médio de isquemia para pacientes cirróticos foi de 45 minutos e para os não cirróticos de 30 minutos e a técnica permitiu a redução da perda sanguínea trans-operatória, de forma significativa, em ambos os grupos, no entanto, as alterações pós-operatórias das transaminases e desidrogenase láctica não foram afetadas quando comparadas ao grupo controle, sugerindo ausência de lesão isquêmica (64).

Delva et al. estudaram as consequências hemodinâmicas e metabólicas em 24 pacientes submetidos a hepatectomias com exclusão vascular total, incluindo 12 em que foi associado *clampeamento* de aorta abdominal. Neste grupo, a circulação da parte inferior da superfície corporal fica excluída e a circulação sistêmica está restrita a um pequeno compartimento superior: a pressão arterial média aumentou 33% e o índice cardíaco diminuiu 40%; a pressão arterial pulmonar permaneceu inalterada. No grupo sem *clampeamento* da aorta, o índice cardíaco diminuiu 40 a 50% e a pressão arterial média caiu 14%. Os autores enfatizam a necessidade de uma acurada sobrecarga de volume líquido, antes da exclusão vascular sem *clampeamento* da aorta e que a adequada tolerância hemodinâmica, nestes casos, confirma a eficiência dos canais venosos colaterais no organismo humano. As alterações do equilíbrio ácido-básico, como hipocalcemia e acidose metabólica, foram corrigidas espontaneamente, e apenas pequenas desordens de coagulação foram observadas sem repercussão clínica. As transaminases apresentaram

aumento marcado porém, voltaram aos valores normais nos pacientes com parênquima hepático normal. A mortalidade operatória foi nula e 6 pacientes evoluíram para óbito no pós-operatório (25%), dos quais 4 eram cirróticos. Os autores concluíram que este é um procedimento útil para ressecções hepáticas com risco de lesão da veia cava ou veias supra-hepáticas e que houve boa tolerância do organismo humano quanto aos fatores hemodinâmicos. Os óbitos foram atribuídos principalmente a gravidade das lesões ou da reserva hepática remanescente (65).

O controle do sangramento através da isquemia hepática , além do seu uso em grandes ressecções, também propiciou a realização de segmentectomias para tumores antes considerados de difícil acesso ou irressecáveis, como os do lobo de Spiegel (lobo *caudatum*) pela sua configuração anatômica junto à veia cava, ou segmento VIII, entre as veias supra-hepáticas direita e média. Elias et al. apresentaram resultados de 20 ressecções do segmento I, em 3 casos como segunda hepatectomia por recidiva tumoral, com mortalidade operatória nula (66). Ye-Qin Yu et al. publicaram sua experiência com ressecção do segmento VIII em 25 pacientes, sendo que 24 destes eram cirróticos e a mortalidade pós-operatória foi de 4% (67).

Na última década, várias publicações têm mostrado a difusão da exclusão vascular nos serviços de referência para cirurgia hepática (12, 68). Huguet et al. contribuíram para a popularização da exclusão vascular total do fígado (69) através da descrição detalhada da técnica, considerando que este refinamento

seria a chave para secção do tecido hepático com mínimo sangramento, associado à boa tolerabilidade hemodinâmica, permitindo a cirurgia sobre tumores antes considerados inoperáveis (70). A fim de definir o limite do tempo isquêmico, estes mesmos autores apresentaram uma série de 53 ressecções hepáticas em 50 pacientes, destes 25 sob exclusão vascular total e nos outros 25 pacientes, oclusão vascular aferente. Os pacientes foram divididos em 3 grupos, de acordo com o tempo de isquemia: grupo 1, com menos de 30 minutos, grupo 2, de 30 a 60 minutos e grupo 3, 60 minutos ou mais (15 pacientes). Não houve diferenças na taxa de mortalidade ou de morbidade entre os três grupos, sendo que no grupo com maior tempo de isquemia não houve óbitos. Alguns pacientes foram submetidos a biópsias hepáticas tardias, sem evidência de fibrose e com sinais típicos de regeneração tecidual. Como conclusão, foi reforçado o conceito de isquemia hepática segura pelo período de 60 minutos (4). A propósito deste grupo com isquemia acima de uma hora, as alterações bioquímicas encontradas foram rapidamente reversíveis e não diferiram, significativamente, daquelas encontradas em tempos de isquemia mais breves. A hipotermia relativa espontânea que ocorre no transoperatório desses pacientes representaria um importante fator de proteção metabólica do tecido hepático (71).

Em 1993, Gavelli et al. publicaram uma análise cuidadosa multivariada de 113 hepatectomias consecutivas que foram divididas em dois grupos; o primeiro, com 72 casos sem nenhuma complicação pós-operatória e, o segundo, com 41 casos que apresentaram complicações ou óbitos (cinco)

após a cirurgia. Foram estudados diversos fatores de risco, individualmente, e através de análise multivariada por coeficiente de correlação e os resultados mostraram que os fatores de risco significativo foram colestase pré-operatória, a extensão de fígado ressecado e o volume de sangue transfundido no transoperatório. Os parâmetros como idade maior que 70 anos, cirrose, tempo de isquemia e tipo de *clampeamento*, duração da cirurgia e malignidade não foram significativos na análise estatística (1).

Em 1995, foi publicado um estudo comparando a utilização do *clampeamento* pedicular como técnica cirúrgica básica, com divisão do parênquima e controle das estruturas portais de forma intra-hepática, em 34 pacientes com outros 18 pacientes em que a cirurgia foi realizada apenas com o controle dos vasos através da dissecação do hilo hepático. Os dois grupos eram comparáveis quanto à idade, tipo de tumor hepático e extensão da cirurgia. O tempo cirúrgico, o volume de transfusão, a permanência em unidade de tratamento intensivo e a permanência hospitalar foram significativamente reduzidas no primeiro grupo. As alterações de provas de função hepática como bilirrubinas, tempo de protrombina e proteínas totais foram mais acentuadas no grupo sem isquemia, provavelmente devido ao maior volume de sangue administrado a estes pacientes. Os autores concluem que deva ser empregado de rotina a oclusão vascular aferente no tratamento de tumores hepáticos (72).

A oclusão do fluxo sanguíneo hepático aferente pode ser realizada de forma contínua ou intermitente, sendo que esta última permite um aumento

significativo do tempo de isquemia, acima de 90 minutos e até 150 minutos, sem dano tecidual hepático e sem aumento da necessidade de reposição de sangue peri-operatório. É realizada por períodos repetidos de 20 minutos com 5 minutos de intervalo e compressão manual da superfície de corte, neste tempo (73).

A hipotermia tem um importante efeito protetor sobre órgãos sólidos e a partir do conhecimento de soluções de preservação utilizadas com sucesso em transplante hepático as quais podem manter o órgão por longos períodos (74), surgiu a teoria de que o mesmo processo pudesse ser utilizado nas ressecções hepáticas. Alguns pacientes foram submetidos a hepatectomias com isquemia completa, associada à perfusão com solução da Universidade de Wisconsin, por períodos de exclusão vascular de até 4 horas. Inicialmente, o procedimento realizado era muito semelhante a um transplante hepático, com retirada total do fígado após colocação de *by pass* veno-venoso extracorpóreo, conforme padrão e utilização de bomba cônica, tipo "Biopump", resfriamento do órgão em recipiente a 4°C e ressecções de forma *ex situ* (75). Posteriormente, a técnica foi aprimorada com o emprego da mesma solução de preservação de forma *in situ*, resfriando o fígado a, aproximadamente, 4°C após exclusão vascular total e venotomia na veia cava infra-hepática para drenagem da solução. Desta forma, foram realizadas cirurgias em campo operatório exangue, por períodos de 3 a 4 horas, com mortalidade operatória de 6%, considerada baixa devido à gravidade da patologia inicial (76).

3.2.1 Cirrose hepática

Os pacientes cirróticos são considerados como um grupo diferenciado nas hepatectomias associadas à exclusão vascular e vários autores têm discutido o dano da hipóxia no tecido hepático. Desta forma, algumas técnicas alternativas à oclusão vascular aferente ou total têm sido relatadas (49). Benoist et al. concluíram, ao analisar 100 hepatectomias maiores e menores, que sempre que possível deve ser preferido *clampeamento* seletivo do setor a ser ressecado ao *clampeamento* pedicular, principalmente, em pacientes cirróticos, pois ele permite o controle parcial do sangramento sem as desvantagens da isquemia, e a oclusão vascular só deveria ser realizada quando absolutamente necessária (10). Gotoh et al., ao analisar 40 pacientes cirróticos submetidos a ressecções de hepatocarcinoma, também recomendam o emprego do controle vascular do lobo direito ou esquerdo, chamado método de clampeamento lobar hilar, como uma maneira simples, segura e efetiva de reduzir a perda sanguínea e manter a estabilidade cardiovascular (50). Esta técnica pode ser empregada, também, em pacientes com parênquima anormal associado a alterações funcionais como aqueles das categorias Child B ou C (49).

O impedimento do fluxo sanguíneo aferente total, quando utilizado nesta categoria de pacientes, deve ser realizado de forma a limitar o tempo de isquemia hepática, sendo indicado seu uso de forma intermitente (77).

A isquemia hepática por *clampeamento* da tríade portal associada à oclusão da veia cava infra e supra-hepática tem sido realizada de forma contínua, por períodos de 60 a 85 minutos, porém, estaria contra-indicada em pacientes com tecido hepático anormal, como cirrose ou esteatose grave (78). A exclusão vascular total clássica não deve ser realizada de forma intermitente pelas alterações hemodinâmicas que provoca no organismo humano e, também, porque alguns pacientes não toleram o *clampeamento* da veia cava. Elias et al. desenvolveram uma nova maneira de isquemia total do fígado através da associação da manobra de Pringle com *clampeamento* seletivo das veias supra-hepáticas, mantendo o fluxo da veia cava intacto, com a vantagem de melhor tolerabilidade hemodinâmica e de poder ser utilizada de forma intermitente. Embora, classicamente, esta manobra seja considerada de extrema dificuldade, os autores relatam que a abordagem da veia hepática direita e do tronco das hepáticas média e esquerda, somente não foi possível em 2 casos, de um total de 18 cirurgias, pela presença de grande massa tumoral e por causa de um fígado cirrótico, particularmente rígido (51).

A doença hepática crônica associada a tumores tem sido um desafio à parte na evolução da cirurgia hepática. Kim et al. publicaram, em 1993, uma análise de hepatectomias em pacientes cirróticos, constando de dois grupos submetidos à oclusão do fluxo sanguíneo aferente, por períodos de 50 a 75 minutos e 30 a 42 minutos, e um grupo sem isquemia; entre aqueles submetidos a maior tempo de *clampeamento*, não havia nenhum paciente com doença avançada ou Child C. A necessidade de reposição sanguínea foi

significativamente menor nos grupos submetidos à isquemia, tal como a prevalência de complicações pós-operatórias. A ocorrência de óbitos cirúrgicos foi exclusiva do grupo sem *clampeamento*. Os dados sugerem que mesmo um fígado cirrótico pode suportar a injúria do binômio isquemia-reperfusão, desde que não estejam associados a outros fatores de risco. A utilização da oclusão da tríade portal permite uma redução importante do sangramento operatório advindo do parênquima e o fluxo sanguíneo retrógrado pelas veias hepáticas poderia ser um fator de proteção do tecido hepático (79).

A teoria de que a manobra de Pringle proporcionasse, apenas, uma isquemia parcial do fígado, levou o grupo da Universidade de Oita, Japão, a pesquisar o fluxo sanguíneo hepático após esta manobra através de fluxometria por "laser Doppler", clinicamente, e em animais de laboratório. Apesar de que a acurácia do aparelho devesse ser melhor estudada, considerando que nos animais submetidos à oclusão vascular total ainda era identificado um fluxo de, aproximadamente, 10%, a oclusão do pedículo hepático mostrou uma importante redução do fluxo sanguíneo, permanecendo uma circulação residual de 20 a 25% dos níveis pré-isquêmicos. Esta observação sugere um aspecto ambíguo, pois apesar de haver um risco de sangramento de 20 a 25%, também ocorre o efeito protetor contra isquemia total, contribuindo para manutenção das funções metabólicas (80).

A exclusão vascular total era evitada em pacientes cirróticos pela expectativa da incidência de falência hepática no pós-operatório e aumento das taxas de morbidade, incluindo colestase, derrame pleural e hemorragia

digestiva (81, 82), porém, há uma alta prevalência de neoplasia maligna em fígados cirróticos secundários à hepatite viral crônica (83). A cirurgia para remoção destes tumores pode ser extremamente difícil, apresentando sangramento excessivo no transoperatório e aumentando, significativamente, as taxas de mortalidade e morbidade. De acordo com a hipótese que a hemorragia transoperatória poderia causar mais danos que uma isquemia bem controlada, Emond et al. apresentaram sua experiência inicial com hepatectomias sob exclusão vascular total em 12 pacientes (grupo 1) com doença hepática crônica, comparando com a mesma cirurgia em 48 pacientes com parênquima hepático normal. O tempo de isquemia foi semelhante nos dois grupos, com médias de 38 e 34 minutos, e a mortalidade foi nula em ambos. A presença de complicações pós-operatórias foi maior no grupo 1, porém, foram de fácil manejo, não tendo sido identificada insuficiência hepática ou outras alterações relacionadas diretamente com o processo isquêmico. Estes dados abrem uma nova etapa no tratamento de tumores hepáticos, com a utilização de isquemia normotérmica, em pacientes com boa função hepática, apesar da cirrose (69).

Tumores muito volumosos e ressecções hepáticas complexas podem exigir um período de tempo mais prolongado de isquemia, mesmo em presença de cirrose hepática. Hannoum et al. relataram a mesma técnica de exclusão vascular com proteção hipotérmica (76), em 12 pacientes cirróticos com tempo médio de isquemia de 121 minutos. No pós-operatório ocorreu um óbito devido à trombose porta, possivelmente, por uma complicação técnica e

um paciente apresentou insuficiência hepática transitória. Apesar da gravidade das patologias primárias, os 11 pacientes apresentaram sobrevida com acompanhamento durante aproximadamente 1 ano, o que justifica o risco relativo do emprego desta técnica no grupo de pacientes em estudo (84).

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Delineamento da pesquisa

Esta pesquisa se caracteriza por um estudo de coorte histórico, de caráter observacional, descritivo e analítico.

4.2 População e amostra

A população deste estudo foi constituída por pacientes do sexo masculino e feminino submetidos à cirurgia para ressecções hepáticas por doença benigna ou neoplasia maligna, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e no Complexo Hospitalar Santa Casa, no período de janeiro de 1991 a dezembro de 1996.

4.2.1 Elegibilidade

A amostra foi constituída por uma série de pacientes submetidos a hepatectomias, com impedimento do fluxo sanguíneo aferente, por tumores e outras patologias benignas e neoplasias malignas realizadas pela mesma equipe cirúrgica.

4.2.2 Critérios de exclusão

- Pacientes submetidos à cirurgia, em caráter de urgência, os quais poderiam não ter um preparo pré-operatório adequado.
- Crianças, ou seja, pacientes com idade inferior a 12 anos.
- Pacientes submetidos a ressecções hepáticas sem oclusão do fluxo sanguíneo aferente.
- Pacientes submetidos a hepatectomias com oclusão vascular total.

4.3 Coleta de dados

A avaliação pré-operatória de todos os pacientes era semelhante à rotina de outras cirurgias de grande porte e foi realizada de forma a traçar um perfil dos pacientes quanto ao seu estado físico antes da cirurgia.

Os exames laboratoriais considerados na avaliação desses pacientes foram hemograma completo, provas de função renal e provas de função hepática, como bilirrubinas, fosfatase alcalina, transaminase glutâmico-oxalacética ou aspartato aminotransferase (AST), transaminase glutâmico-pirúvica ou alanina aminotransferase (ALT) e tempo de protrombina. Os exames de imagem específicos para patologia hepática foram a ultrasonografia e a tomografia computadorizada abdominais. De acordo com a orientação do serviço, nenhum paciente foi submetido à biópsia hepática percutânea pré-operatória.

Para análise das hepatectomias foram avaliadas as seguintes variáveis (Anexo I): idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), hematócrito, hemoglobina e bilirrubina total pré-operatórios, patologia de base, tipo de incisão, forma e tempo de *clampeamento*, extensão da ressecção hepática, associação com outro tipo de cirurgia, perda sangüínea, reposição hídrica e de sangue, tempo cirúrgico, doença hepática associada e tempo de hospitalização pós-operatória. Paralelamente, foi determinada a variação das transaminases,

bilirrubinas e tempo de protrombina, a partir do período pré-operatório até a normalização dos valores.

4.3.1 Dados da avaliação pré-operatória

- Idade: A idade foi dividida em três faixas etárias, até 40 anos, de 40 a 60 anos e acima de 60 anos.

- Sexo.

- IMC: O índice de massa corporal a partir do cálculo do peso em quilogramas dividido pela altura em metros elevado ao quadrado [IMC= peso(Kg) / (altura(m)²]. O intervalo considerado normal para este índice foi de 20 a 25 Kg/m² (85).

- Exames laboratoriais: A avaliação hematimétrica permitiu o agrupamento dos pacientes em normais ou anêmicos, definidos como aqueles com hematócrito abaixo de 30% e/ou hemoglobina abaixo de 10g/dl. Também foram analisados os valores de bilirrubina sérica total neste período e considerados normais os valores de 0.2 a 1.2mg/dl.

- Patologia básica: As patologias de base ou indicações para cirurgia foram listadas individualmente, e após agrupadas em duas categorias, respectivamente, doença benigna e neoplasia maligna.

4.3.2 Dados operatórios

Os registros do período transoperatório foram obtidos a partir do relatório da cirurgia e da ficha de controle anestésico.

Os pacientes receberam antibioticoterapia profilática, com início na indução anestésica, por 48 horas com cefoxitina, exceto naqueles submetidos à cirurgia intestinal concomitante, os quais receberam metronidazol associado a um aminoglicosídeo.

Habitualmente, a celiotomia foi realizada através de incisão subcostal bilateral, com ou sem prolongamento mediano, em direção ao apêndice xifóide. A critério do cirurgião, em algumas ressecções, foi necessária associação de incisão abdominal com prolongamento para toracotomia direita.

Após a revisão da cavidade abdominal e avaliação da ressecabilidade da lesão, o fígado era completamente liberado, incluindo ramos da veia cava retro-hepática e só então iniciado o período de isquemia. O impedimento vascular utilizado em todos os pacientes foi a oclusão total do pedículo hepático com a utilização de uma pinça autostática de *clampeamento* vascular do tipo Satinsky sem dissecação prévia dos elementos vasculares ou da via biliar extra-hepática. Esta manobra era realizada de forma contínua ou de forma intermitente, sendo esta última realizada com intervalos sem isquemia de 5 minutos entre os diversos *clampeamentos* e período máximo de oclusão de 30 minutos. Foram necessários de dois até cinco períodos de impedimento

do fluxo sanguíneo aferente. Nos pacientes com fígado cirrótico sempre foi utilizado o *clampeamento* intermitente com períodos máximos de 15 minutos de isquemia.

Para o estudo foram analisados:

- Tipo de incisão. Para avaliação quanto a possíveis fatores de risco, os pacientes foram divididos em dois grupos, respectivamente, com ou sem prolongamento torácico.

- Tempo de *clampeamento*. O tempo absoluto de oclusão vascular aferente e se esta foi de forma contínua ou intermitente, sendo, no último caso, observado o período dos intervalos sem isquemia. Os intervalos foram divididos em quatro séries, respectivamente, até 30 minutos, de 30 a 60, de 60 a 90 e acima de 90 minutos de tempo total.

- Extensão da ressecção. A extensão da ressecção de acordo com a classificação de Couinaud (27): divididos em hepatectomia direita (segmentos V, VI, VII e VIII), esquerda (segmentos II, III e IV), direita ou esquerda ampliadas, também chamadas de trissegmentectomias na literatura anglo-saxônica, quando a ressecção incluía o segmento IV na hepatectomia direita ou os segmentos V e VIII na hepatectomia esquerda e as segmentectomias, incluindo o número dos mesmos que foram ressecados. Em raros casos, foram realizadas ressecções não-anatômicas, definidas como nodulectomias.

Posteriormente, esta variável foi classificada como maior e menor, utilizando como ponto de corte a ressecção de três segmentos hepáticos.

- Associação com outras cirurgias, definido como qualquer cirurgia abdominal concomitante com as hepatectomias. Colecistectomia foi considerada nesta categoria quando os pacientes foram submetidos a ressecções hepáticas de segmentos laterais esquerdos.

- Perda sanguínea. A reposição de sangue e derivados no período transoperatório foi considerado como um parâmetro indireto para perdas sanguíneas transoperatórias e foi medido em unidades internacionais, sendo uma unidade de sangue total equivalente a 500 ml e uma unidade de concentrado de hemáceas a 300 ml.

- O volume de líquidos infundidos no transoperatório, divididos em cristalóides e colóides.

- O tempo de duração da cirurgia em minutos.

- O parênquima hepático foi estratificado em quatro categorias: normal, com esteatose, colestático ou cirrótico e, posteriormente, para análise, novamente classificado em normal e anormal. Este dado foi obtido do exame anátomo patológico a partir do espécime de tecido hepático que acompanhava a peça cirúrgica, contendo a patologia básica.

4.3.3 Pós-operatório

A evolução pós-operatória foi obtida, também, a partir do prontuário de internação através do registro nas evoluções médicas diárias. Conforme a rotina do serviço, os pacientes permaneciam por 48 horas em unidade de terapia intensiva e, se apresentassem evolução favorável, eram transferidos para a enfermaria. Os exames laboratoriais, como hemograma, eletrólitos, provas séricas de função renal e as provas de função hepática, anteriormente descritas, eram realizados diariamente. Outros exames complementares foram realizados de acordo com a evolução dos pacientes.

- **Morbidade:** A morbidade ou presença de complicações foram definidas como aquelas surgidas no período de hospitalização pós-operatória relacionadas, diretamente ou não, com o procedimento cirúrgico inicial, exceto pequenos derrames pleurais sem repercussão clínica ou infecções urinárias que não interferiram na programação de alta hospitalar. As reintervenções cirúrgicas relacionadas são aquelas diretamente associadas à cirurgia inicial, realizadas para tratamento de complicações pós-operatórias e, também, foram incluídas neste desfecho.

- **Mortalidade:** definida como óbito no período de hospitalização ou até 30 dias após a cirurgia

4.4 Avaliação dos pacientes

Os pacientes, neste estudo, foram divididos em dois grupos, conforme o desfecho morbidade, sendo o grupo I composto por pacientes que apresentaram evolução pós-operatória sem intercorrências e o grupo II, por pacientes que apresentaram complicações pós-operatórias. Os dois grupos de pacientes foram comparados para a avaliação de fatores de risco para este desfecho.

As variáveis significativas para a presença de morbidade, também foram analisadas para a mortalidade

O dano ao parênquima hepático causado pela isquemia normotérmica foi avaliado pelas curvas de variação das transaminases, tempo de protrombina e bilirrubinas a partir do período pré-operatório imediato até a normalização dos valores ou alta hospitalar.

4.5 Análise estatística

Inicialmente, foram verificadas as frequências absolutas e relativas de cada variável e desfechos listados, anteriormente.

A análise da relação entre os dois grandes grupos divididos, conforme a presença ou ausência de complicações pós-operatórias, ou seja, de acordo com a morbidade, foi realizada de forma univariada para determinar a significância estatística isolada de cada variável através do teste não paramétrico de Mann-Whitney U, para comparação de dois grupos quanto às variáveis quantitativas e o Teste de Qui-quadrado para as variáveis categóricas. Quando a amostra tornou-se reduzida por critérios de estratificação, foi utilizado o Teste exato de Fisher.

Paralelamente, foi realizada análise de regressão logística multivariada, para determinar a significância independente de cada variável e controle de possíveis fatores de confusão. A medida de efeito utilizada foi a razão de chances e os respectivos intervalos de confiança.

Para análise da variação das transaminases, nos quatro períodos de isquemia, foi utilizado o Teste de Kruskal-Wallis.

O intervalo de confiança utilizado para todos os testes foi de 95%.

Os programas estatísticos utilizados foram o DBASE III Plus, para confecção do banco de dados, e o SPSS for WINDOWS para análise das variáveis.

5 RESULTADOS

Um total de 59 pacientes foram submetidos a 60 ressecções hepáticas, sendo que um paciente apresentou recidiva de hepatocarcinoma, dois anos após a primeira cirurgia. Vinte pacientes eram masculinos (33,9%) e 39 femininos (66,1%). A média de idade (desvio padrão - DP) foi de 48,4 (14,9) anos e variabilidade de 16 a 84 anos.

O IMC observado no período pré-operatório apresentou variação de 17,65 a 34,05, com uma média (DP) de 25,1 (4,07) e no padrão de normalidade estavam enquadrados 22 pacientes (37,28%).

Na avaliação laboratorial pré-operatória, quanto ao hemograma, foi identificada uma paciente feminina no limite inferior da normalidade referente ao fator anemia, com hematócrito de 30% e hemoglobina de 9,8g/dl. Na amostra, o hematócrito variou de 30% a 48% e a hemoglobina de 9,8g/dl a 15,2g/dl, com medianas de 39% e 12,8 g/dl, respectivamente. A dosagem de bilirrubina sérica total variou de 0,3mg/dl a 5,7mg/dl e com mediana de 0,5 mg/dl, sendo normal em 93,6% dos casos.

Como patologia básica ocorreu doença benigna, em 28 casos (46,7%) e neoplasia maligna, em 32 (53,3%), conforme demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1
Indicações para cirurgia

Tipo de patologia n (%)	Doença básica	n
Benignas 28 (46,7)	Hemangioma	15
	Hidatidose	6
	HNF*	4
	Adenoma	2
	Litíase intra-hepática	1
Maligna 32 (53,3)	Metástases colo-retais	18
	Metástases de sarcomas	2
	Metástase de melanoma	1
	Hepatocarcinoma	9
	Neoplasia de vias biliares	2

*HNF - hiperplasia nodular focal

A presença de doença do parênquima hepático associada à patologia de base foi identificada em 10 casos: cirrose em 3 (5,0%), esteatose em 5 (8,3%) e colestase em 3 casos (5,0%). Em 44 pacientes, o parênquima hepático era normal. Em 5 prontuários este dado não estava registrado (8,3%).

Quanto à “manobra de Pringle”, ela foi realizada de forma contínua em 37 cirurgias (61,7%) e de forma intermitente em 23 (38,3%). O tempo médio de

clampeamento de forma contínua foi de 42,97 minutos, variando de 15 a 80 minutos. Nos casos de *clampeamento* intermitente, o intervalo máximo de isquemia foi de 30 minutos e o tempo total de oclusão vascular foi, em média, de 62,09 minutos com variabilidade de 25 a 120 minutos. A Tabela 2 mostra a freqüência dos diversos *clampeamentos* por períodos de tempo.

Tabela 2
Freqüência dos tipos de *clampeamento*

Tempo (minutos)	Tipos de <i>Clampeamento</i>	
	Contínuo n (%)	Intermitente n (%)
Até 30	13 (35,1)	4 (17,4)
De 31 a 60	18 (48,7)	10 (43,5)
De 61 a 90	6 (16,2)	5 (21,7)
Acima de 90	0 (0)	4 (17,4)
Total	37 (61,7)	23 (38,3)

A extensão da ressecção hepática está resumida na Tabela 3. Foram realizadas 35 hepatectomias maiores (58,3%) e 25 menores (41,7%).

Tabela 3

Frequência absoluta e relativa da extensão das hepatectomias

Ressecção hepática	n	%
Hepatectomia		
dir	13	21,7
esq	4	6,7
ampliada	7	11,7
Segmentos		
um	4	6,7
dois	17	28,3
três	11	18,3
Nodulectomias	4	6,7
Total	60	100,0

Outro procedimento cirúrgico associado àquela proposta ocorreu em oito situações com uma prevalência de 13,3% (Tabela 4).

Tabela 4

Procedimentos cirúrgicos associados a hepatectomia

Tipo de cirurgia	n
Anastomose bÍleo-digestiva	3
Sigmoidectomia	2
Colecistectomia + exérese de cisto de ovário	1
Ressecção de diafragma	1
Fechamento de enterostomia	1
Total	8

A reposição de sangue foi necessária em 34 pacientes (56,7%), com uma média, nestes pacientes, de 2,7 unidades e variação de uma a dez unidades. Em 8 cirurgias, foi utilizado plasma fresco congelado, variando de uma até 10 unidades; concentrado de plaquetas foi necessário, apenas, em dois pacientes, respectivamente, 4 e 10 unidades.

A hidratação parenteral, no período transoperatório, foi administrada como forma de prevenir a diminuição do débito cardíaco. A média (DP) de volume recebido, em forma de soluções cristalóides, foi de 4461 (2387) ml e de solução coloidal 875 (425) ml.

O tempo cirúrgico variou de 130 a 600 minutos, com uma média (DP) de 306 (95,5) minutos.

O tempo médio (DP) de hospitalização pós-operatória foi de 14,9 (15,1) dias, variando de 5 a 86 dias.

5.1 Mortalidade

Quatro pacientes evoluíram para êxito letal (6,7%), todos submetidos a hepatectomias por doença maligna. A média de idade (DP) destes pacientes era de 48,0 (15,2) anos.

Em três casos, a causa foi sepse associada a abscesso intra-abdominal e, na outra situação, o paciente apresentou insuficiência ventilatória grave associada à infecção. Os óbitos ocorreram entre o sétimo e o vigésimo-sexto dia de evolução pós-operatória.

Entre esses casos, dois foram submetidos a *clampeamento* de forma contínua e dois de forma intermitente, com períodos médios de isquemia de 63 minutos e 81,5 minutos, respectivamente. Na análise estatística, o tempo de *clampeamento* não foi um fator significativo quando comparado com os pacientes que não evoluíram para óbito ($p=0,0748$; Teste não paramétrico de Mann-Whitney U).

A extensão da ressecção realizada nesses pacientes foi: um caso de hepatectomia direita, dois casos de ressecção de três segmentos hepáticos e um caso de bi-segmentectomia. Em três destes pacientes houve concomitância de outra cirurgia (cirurgia associada).

A necessidade de reposição de sangue neste grupo variou de 2 a 10 unidades de sangue total ou concentrado de hemáceas, sendo que um paciente não foi transfundido. Comparando as transfusões sanguíneas neste grupo com os pacientes que receberam transfusão e não foram a óbito, não houve diferença significativa ($p=0,4335$ - Teste de Mann-Whitney U para grupos independentes).

O tempo cirúrgico médio (DP) de 451,67 (101.04) minutos foi o único fator estatisticamente significativo nesta amostra quando comparado com os pacientes que não foram a óbito (297,6 minutos $\pm 89,15$) ($p=0.0244$ - Teste de Mann-Whitney U).

5.2 Morbidade

Em 34 casos, a evolução pós-operatória foi sem intercorrências e em 26 foram identificadas complicações pós-operatórias gerais, conforme relacionadas na Tabela 5. As complicações cirúrgicas, diretamente relacionadas à ressecção hepática e que necessitaram de reintervenção, estiveram presentes em 5 casos (8,3%), dos quais, quatro, para drenagem de abscesso abdominal e uma ressutura de parede para correção de evisceração.

Tabela 5
Complicações pós-operatórias

Complicações	n
Infecção respiratória	10
Derrame pleural moderado	4
Ascite + insuf. hepática	5
Abcesso Intra-abdominal	5
Fístula estercoral	2
Fístula biliar	1
Insuficiência renal (transitória)	2
Sepse	1
Dor torácica -neuroma (?)	1
Evisceração	1
Total *	32

* Seis pacientes apresentaram outra complicação associada a patologias respiratórias.

5.2.1 Fatores de risco

O grupo I composto de 34 cirurgias sem complicações pós-operatórias e o grupo II com 26 cirurgias (Tabela 6).

A idade foi agrupada por faixas etárias em 3 níveis, sendo 27,6% dos casos em pacientes com menos de 40 anos de idade, 46,6% na faixa de 40 a 59 anos e 25,9% acima de 59 anos. A ocorrência de complicações foi de 18,7% na primeira faixa, 44,5% na segunda e 66,7% no terceiro nível, com significância estatística ($p=0,02618$ Qui-quadrado de Pearson). A comparação entre as médias de idade nos dois grupos não mostrou diferença estatística significativa ($p=0,0563$ - Teste de Mann-Whitney U).

Na avaliação quanto ao sexo, encontramos que entre os pacientes do grupo II, 46,2% eram masculinos e 53,8% femininos. Na comparação entre os dois grupos através de Qui-quadrado, não houve significância estatística ($p=0,11319$).

O índice de massa corporal, quando analisado comparativamente entre os dois grupos, não mostrou significância estatística ($p=0,7540$ - Teste de Mann-Whitney U para comparação de grupos independentes).

Tabela 6
Análise dos fatores de risco para morbidade

Fatores de risco	Grupo I n = 34 (56,7%)	Grupo II n=26 (43,3%)	p
Idade			
• média (DP)	45,15 (13,88)	52,72 (15,51)	0,0563(NS)
• ≤ 60 anos	65,1 %	34,9 %	
• > 60 anos	33,3 %	66,7 %	0,0323
Sexo			
• masc (%)	9 (26,5)	12 (46,2)	0,11317
• fem (%)	25 (73,5)	14 (53,8)	NS
IMC			
• média (DP)	24,96 (4,08)	25,32 (4,18)	0,7540 (NS)
Patologia básica			
• benigna (%)	20 (58,8)	8 (30,8)	0,03089
• maligna (%)	14 (41,2)	18 (69,2)	*
Bilirrubina total pré-op			
• ≤ 1,2 g/dl	100,0%	84,2 %	0,05976
• > 1,2 g/dl	0,0	15,8%	**
Parênquima hepático			
• normal (%)	29 (90,6)	15 (65,2)	0,03751
• anormal (%)	3 (9,4)	8 (34,8)	*
Incisão cirúrgica			
• com toracotomia (%)	1 (3,0)	2 (8,0)	0,57221
• sem toracotomia (%)	32 (97,0)	23 (92,0)	NS
Tipo de <i>clampeamento</i>			
• contínuo (%)	23 (67,6)	14 (53,8)	0,27591
• intermitente (%)	11 (32,4)	12 (46,2)	NS
Tempo de <i>clampeamento</i> (min)			
• média (DP)	48,21 (24,08)	53,44 (26,74)	0,4333 NS
Extensão da ressecção			
• maiores (%)	18 (52,9)	17 (65,4)	0,33264
• menores (%)	16 (47,1)	9 (34,6)	NS
Cirurgia concomitante			
• sim (%)	0 (0)	8 (30,8)	0,00061
• não (%)	34 (100,0)	18 (69,2)	*
Reposição hídrica: crist/colóides			
• média (DP) ml	4300 (2702,5)/ 847 (508,3)	4676 (1933,1)/ 910,7 (303,9)	0,2551 NS
Reposição de sangue			
• até 1 unidade (%)	24 (72,7)	12 (46,1)	0,03773
• acima de 1 unidade (%)	9 (27,3)	14 (53,9)	*
Tempo cirúrgico (minutos)			
• média (DP)	290,17 (95,01)	325 (94,59)	0,1469 NS

Grupo I - sem complicações; Grupo II - complicações pós-operatórias

* - Estatisticamente significativo; NS - não significativo

** - Vide texto

A divisão da patologia básica entre os grupos I e II mostrou que ela era benigna em 58,8% dos casos do grupo I e, em 30,7% dos do grupo II. Na comparação entre os dois grupos, este dado foi significativo ($p=0,03089$ - Qui-quadrado de Pearson).

A dosagem de bilirrubina total na avaliação pré-operatória foi obtida em 47 casos e na comparação entre os dois grupos através do ponto de corte em normal (até 1,2 mg/dl) mostrou um resíduo ajustado do qui-quadrado maior que $\pm 1,96$, o que indica uma diferença significativa entre a frequência esperada e a observada (**). Pelo Teste exato de Fisher, não houve significância estatística com $p=0,05976$.

A presença de doença hepática no parênquima residual, agrupadas em tecido hepático normal e anormal, foi significativo para a associação com complicações pós-operatórias com $p=0,02403$ pelo Teste exato de Fisher.

O tipo de incisão realizada, divididos conforme o prolongamento para toracotomia, não foi significativo ($p=0,57221$) pelo Teste exato de Fisher.

A extensão da ressecção hepática, dividida em maiores e menores, não mostrou significância estatística quando avaliada de forma isolada com $p=0,33264$ (Qui-quadrado de Pearson).

Quanto ao tipo de *clampeamento*, se contínuo ou intermitente, em comparação com a incidência de complicações, não mostrou diferença ($p=0,27591$ -Qui-quadrado de Pearson). O tempo de *clampeamento* foi

calculado, separadamente, para contínuo e intermitente nos dois grupos e, também, não mostrou diferença ($p=0,3815$ e $p=0,7342$, respectivamente, para contínuo e intermitente).

A realização de outra cirurgia sincrônica com ressecção hepática, apesar do número reduzido de ocasiões em que este episódio ocorreu, mostrou ser um dado importante já que houve complicações pós-operatórias em todos os casos. Na análise estatística através do Teste exato de Fisher, comparando grupo I e II, foi altamente significativa com $p=0,00061$.

A reposição sanguínea foi considerada como o dado mais fidedigno na avaliação de perdas transoperatórias. A média (DP) de transfusões sanguíneas foi de 1,18 (1,61) unidades no grupo I e de 2,04 ($\pm 2,29$) no grupo II ($p=0,1173$). A comparação, quanto à morbidade entre os pacientes que receberam no máximo uma unidade de sangue e os que necessitaram mais de uma unidade, foi estatisticamente significativa ($p=0,03773$ - Qui-quadrado de Pearson).

O volume de líquidos infundidos, também não foi diferente nos dois grupos, quando comparado através de teste não-paramétrico ($p=0,2551$).

O tempo cirúrgico (DP) no grupo I foi de 290,17 (95,01) minutos e no grupo II de 325 (94,59) minutos. A comparação por teste não-paramétrico não mostrou significância estatística ($p=0,1469$).

O período de hospitalização foi significativamente maior no grupo II, em comparação com grupo I, com média (DP) de 24,71 (19,46) dias e de 7,94 (1,81) dias ($p=0,0000$).

A partir desses dados, foi realizada análise multivariada daqueles significativos ($p<0,05$) através de regressão logística. O fator de risco significativo foi parênquima hepático anormal; a indicação de cirurgia por patologia maligna, apesar de não significativa, apresentou níveis próximos a uma significância limítrofe (Tabela 7). A idade acima de 60 anos, reposição de mais de uma unidade de sangue e bilirrubina total pré-operatória anormal não foram significativas. Estes resultados podem ter sido alterados por causa do número da amostra, pois esta análise multivariada, em amostras pequenas, pode estimar um risco acima do normal. A associação com outra cirurgia não fez parte da equação final pelo pequeno número de ocasiões em que ela ocorreu.

Tabela 7
Razão de chances para fatores de risco de complicações
pós-operatórias

Fatores de risco	P	O.R.	I.C. 95%
Parênquima hepático anormal	0,0219	8,33	[1,36 ; 51,06]
Neoplasia maligna	0,0551 (NS)	3,95	[0,97 ; 16,15] (NS)

O.R. - razão de chances (Odds Ratio)

I.C.95% - intervalo de confiança de 95%

NS - não significativo

5.3 Curvas de variação de provas de função hepática

5.3.1 Complicações Pós-operatórias

Foram analisados a evolução das transaminases (Figuras 1 e 2) bilirrubinas total (BT) e direta (BD) (Figuras 3 e 4) quanto à presença de complicações.

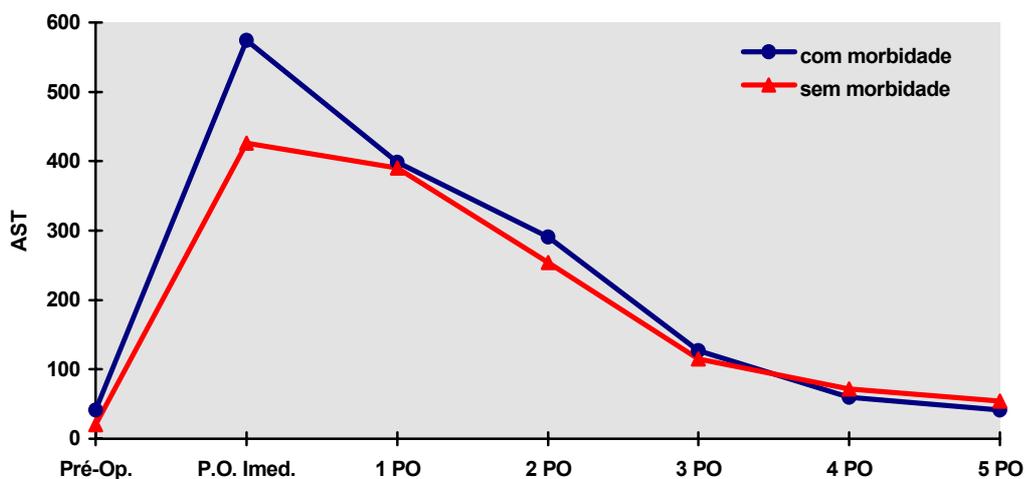


Figura 1 - Médias de AST (TGO) nos exames no pré e pós operatório, em relação à morbidade

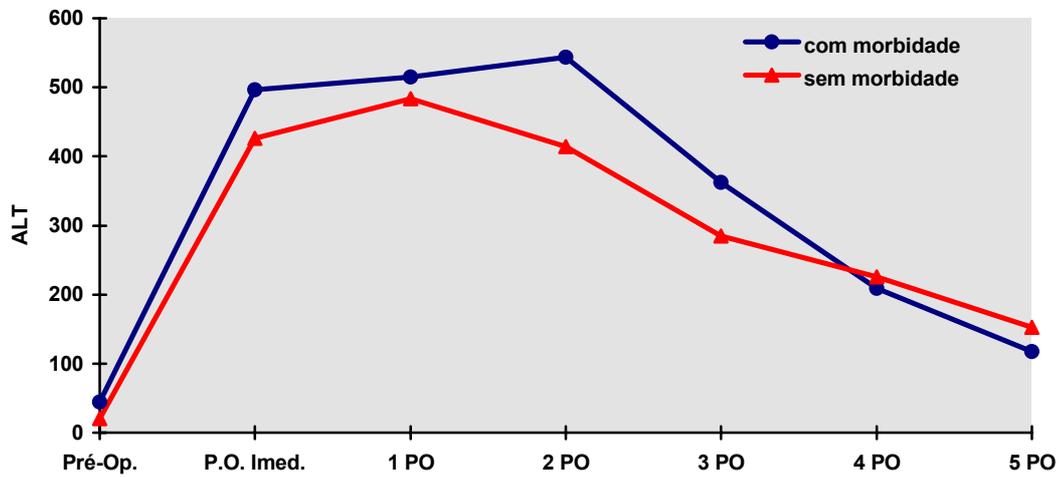


Figura 2 - Médias de ALT (TGP) nos exames no pré e pós operatório, em relação à morbidade

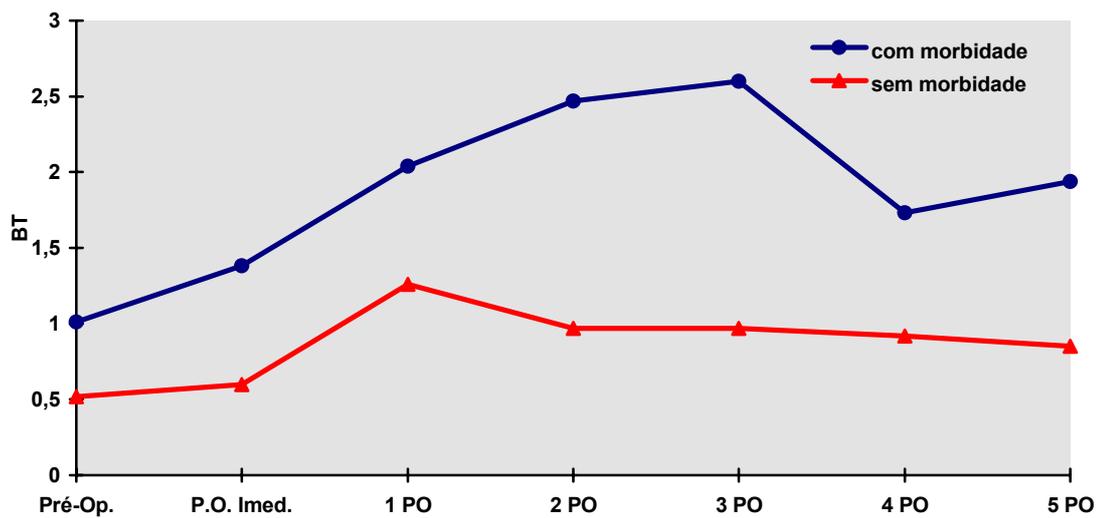


Figura 3 - Médias de BT nos exames no pré e pós operatório, em relação à morbidade

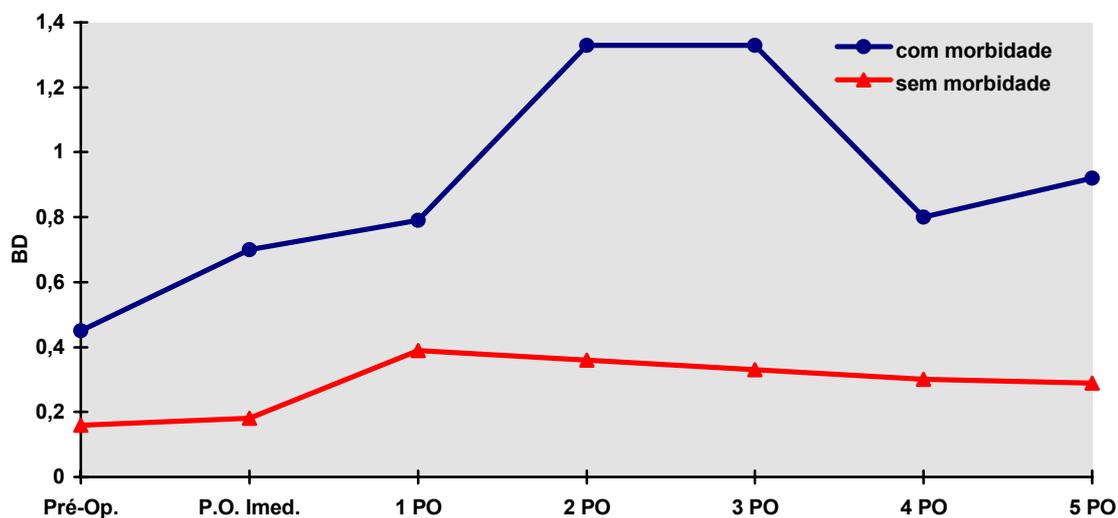


Figura 4 - Médias de BD nos exames no pré e pós operatório, em relação à morbidade

Na análise estatística, a evolução da AST e ALT não foi diferente entre os dois grupos, mesmo quando comparadas diariamente ($p > 0,05$). A evolução das bilirrubinas, conforme pode ser visualizado nos gráficos, torna-se significativamente diferente entre o grupo que apresentou complicações pós-operatórias e o grupo sem complicações, a partir do 2º dia de pós-operatório (P.O.), com $p = 0,0125$ e $p = 0,0272$ para total e direta. Embora esta variação seja bem acentuada, sugerindo que este dado pudesse ser utilizado como fator prognóstico, a dosagem de bilirrubinas no período pré-operatório mostra uma tendência a ser mais elevada para o grupo com complicações ($p = 0,0647$).

5.3.2 Tempo de *clampeamento*

Para avaliação das transaminases (Figuras 5,6), bilirrubina total (Figura 7) e tempo de protrombina (TP) (Figura 8), os períodos de impedimento do fluxo sanguíneo aferente foram estratificados em quatro faixas, da mesma forma que para análise anterior. Pode-se observar uma tendência à normalização dos valores com a evolução do tempo no pós-operatório. Na análise estatística realizada a partir dos dados diários, a diferença de AST do primeiro ao quarto dia de P.O., quando comparada com os diversos tempos de isquemia foi significativa, exceto na comparação entre os grupos com até 30 minutos (grupo 1) e de 30 a 60 minutos (grupo 2). A diferença nas dosagens de ALT foram significativas a partir do 3º P.O. até o 5º dia P.O., quando comparados os grupos 1 e 3, grupos 1 e 4 e grupos 2 e 4 ($p < 0.05$). As curvas de evolução de bilirrubina total e tempo de protrombina não apresentaram diferenças estatisticamente significativas em relação ao tempo de *clampeamento*, nesta amostra ($p > 0.05$).

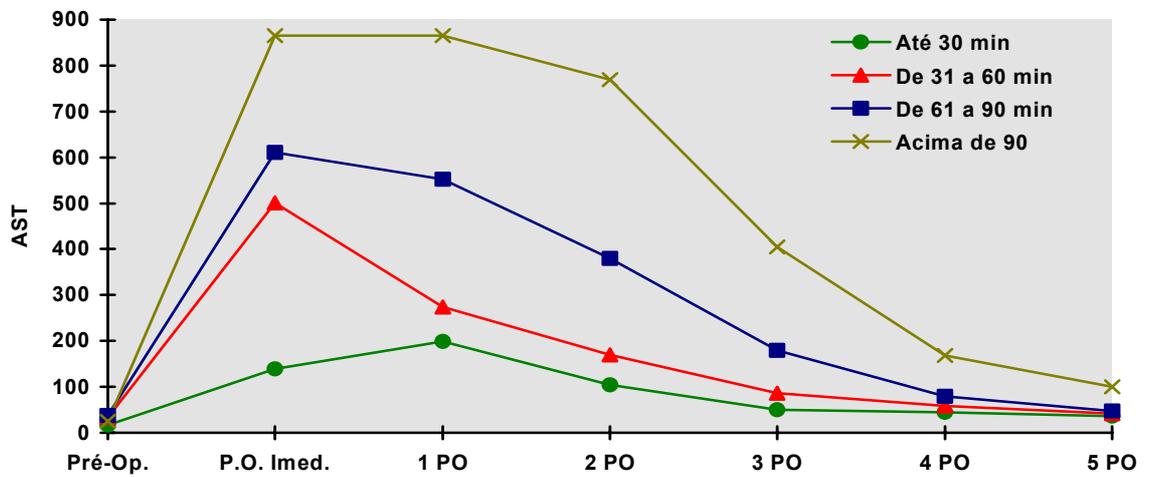


Figura 5 - Médias de AST (TGO) nos exames no pré e pós operatório, em relação ao tempo de *clampeamento*

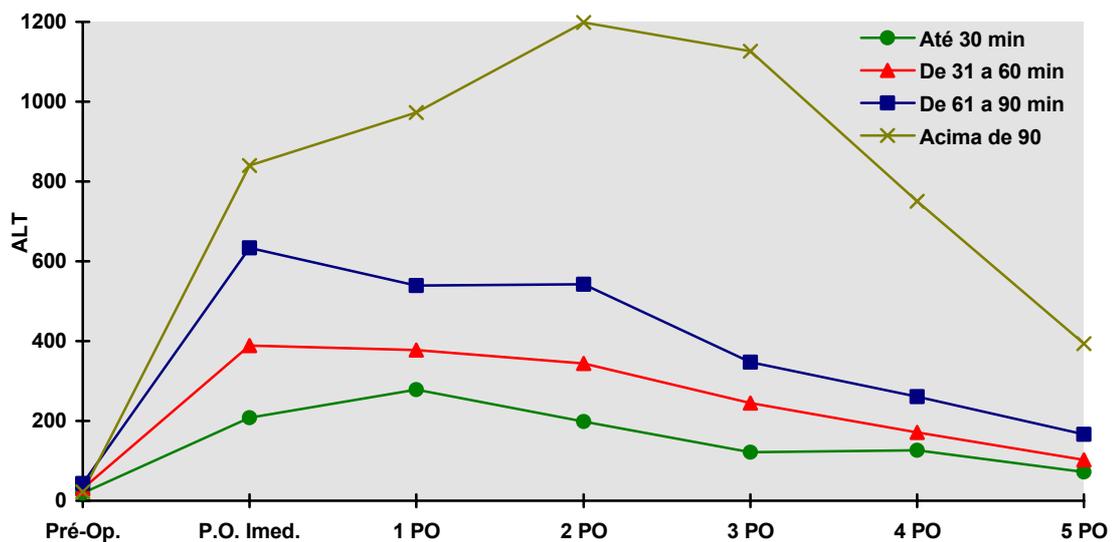


Figura 6 - Médias de ALT (TGP) nos exames no pré e pós operatório, em relação ao tempo de *clampeamento*

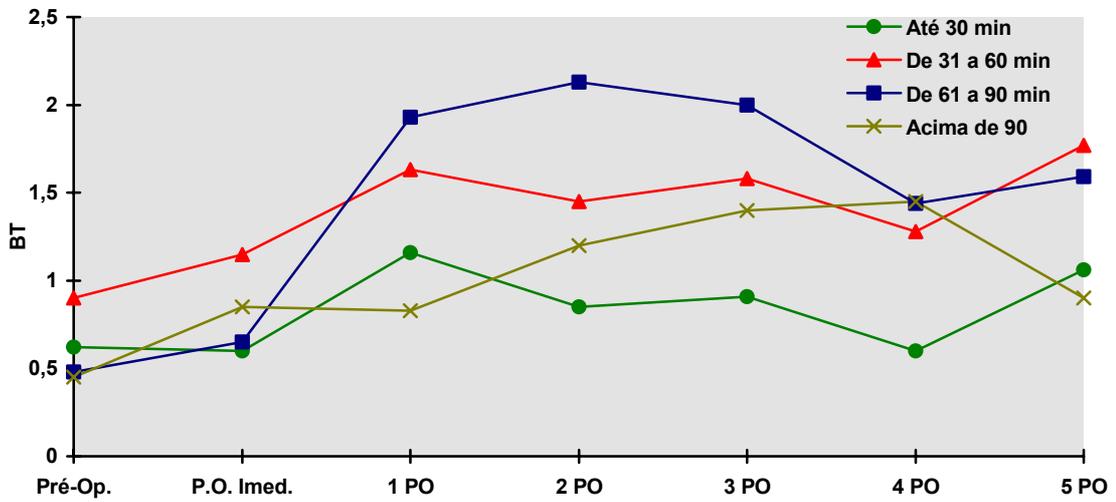


Figura 7 - Médias de BT nos exames no pré e pós operatório, em relação ao tempo de *clampeamento*

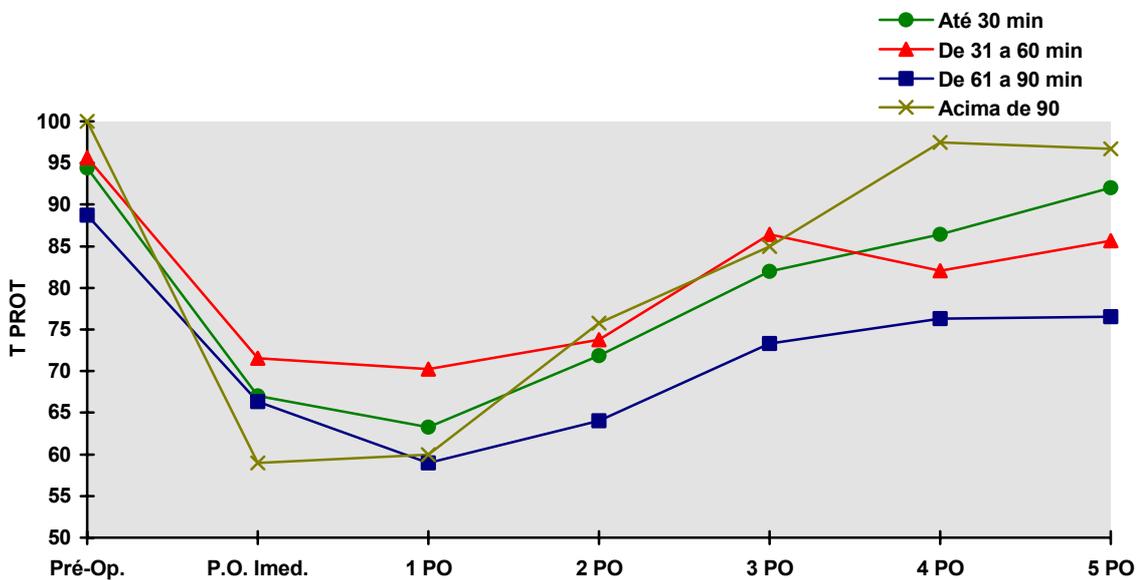


Figura 8 - Médias de TP nos exames no pré e pós operatório, em relação ao tempo de *clampeamento*

6 DISCUSSÃO

A cirurgia hepática vem se desenvolvendo em um grande número de centros especializados. Em nosso meio, sua evolução ainda é recente, porém, vários grupos têm se dedicado ao seu aprimoramento (2, 86, 87). Uma melhor apreciação das indicações das cirurgias, desenvolvimento dos meios de suporte peri-operatório e o maior conhecimento da técnica cirúrgica tendem a melhorar os índices de morbidade e mortalidade.

Uma maneira de aprimorar os resultados das ressecções hepáticas tem sido o uso de processos de impedimento do fluxo sanguíneo ao órgão, embora ainda não haja uniformidade entre os diversos serviços, pois a isquemia, também, poderia ser um fator de risco para complicações nestes pacientes (51, 64). A seleção dos pacientes também tem sido apontada como fator prognóstico positivo (5) e esta seleção, necessariamente, deve estar apoiada em estudos de fatores de risco específicos deste procedimento (1), inclusive, identificando aqueles potencialmente reversíveis ou tratáveis que deveriam ser corrigidos no período de preparo pré-operatório (88).

Vários relatos de ressecções hepáticas realizadas em serviços brasileiros de cirurgia hepática demonstram que, predominantemente, não são realizados

processos de isquemia hepática para prevenção da hemorragia intra-operatória (86, 89, 90), embora alguns serviços já utilizem, rotineiramente, exclusão vascular total (92) ou isquemia localizada do parênquima com torniquetes (57). Em nosso estudo, avaliamos diversos fatores que poderiam influenciar a evolução dos pacientes submetidos à cirurgia hepática, bem como o efeito do *clampeamento* vascular aferente.

A mortalidade identificada, neste estudo (6,7%), é bastante semelhante a outros relatos da literatura (40, 41, 87), que apresentaram índices variando de 3,2% na avaliação geral e 8,5% para pacientes com neoplasia hepática maligna (41) a 9,7% (6), principalmente quando se observa que não houve óbitos entre os pacientes submetidos à cirurgia por doença benigna. Na análise desses quatro casos, observamos que o tempo cirúrgico foi maior no grupo que evoluiu para óbito, o que poderia ser sugestivo de maior dificuldade técnica nestes casos. A perda sanguínea peri-operatória, apontada como principal fator de risco prognóstico neste tipo de cirurgia (48), não foi identificada como causa de mortalidade, provavelmente, devido ao pequeno número de casos do subgrupo. Cabe ressaltar, no entanto, que o único caso que apresentou hemorragia intra-operatória maciça, definida como a necessidade de reposição de 10 ou mais unidades de sangue (48), evoluiu para óbito.

A taxa de morbidade geral de 43,3%, embora elevada, apresenta níveis plenamente aceitáveis, quando se considera a extensão e complexidade desse procedimento cirúrgico. Sitzmann e Greene, em um estudo semelhante, identificaram uma prevalência de complicações maiores de 33%, sendo

excluídas aquelas que não prolongaram a permanência hospitalar (5). Mesmo quando analisados, apenas, pacientes submetidos à cirurgia por doenças benignas, Kelly et al. observaram um índice de complicações pós-operatórias de 21% (7).

A idade tem sido um fator controverso em alguns estudos. Yanaga et al. encontraram maior incidência de complicações infecciosas em pacientes com mais de 65 anos e mesmo quando comparadas as médias de idade, este foi um fator de risco significativo para processos infecciosos no período pós-operatório (13). Delva et al. e Benoist et al. identificaram esta variável como fator significativo para mortalidade, porém, não alterou o curso pós-operatório quanto às complicações (65, 10). Gavelli et al. não encontraram diferença quanto à morbidade entre pacientes com idade igual ou superior a 70 anos (1). Na nossa análise, a idade foi identificada como fator de risco para morbidade, na análise univariada, quando comparada por faixas etárias e para pacientes com mais de 60 anos.

O sexo dos pacientes e IMC, como um parâmetro do estado nutricional, não foram diferentes entre os dois grupos, divididos de acordo com a morbidade, corroborando dados da literatura (1, 5).

As indicações de hepatectomias incluem tumores primários benignos e malignos, tumores metastáticos, cistos, cálculos intra-hepáticos e traumatismo (41). Neste relato, as indicações para cirurgia incluem uma alta prevalência de doenças benignas (46,7%), provavelmente, por se tratar de uma série recente e sabe-se que estas lesões estão sendo diagnosticadas, com maior frequência,

nos últimos anos, com a difusão do uso da ultra-sonografia abdominal (7). Iwatsuki e Starzl, ao relatarem sua experiência com hepatectomias, também apresentaram alta taxa de doenças benignas (44,3%), com mortalidade, significativamente menor, quando comparada às ressecções hepáticas por neoplasias malignas primárias de fígado (41). Na análise isolada dos nossos dados, a cirurgia por doença maligna foi um fator de risco para morbidade, embora este achado não tenha sido confirmado por outros estudos (1, 10).

A taxa de complicações pós-operatórias tem sido relatada, com maior frequência, em pacientes com hepatopatia crônica, mesmo naqueles sem descompensação clínica (Child A) (78, 93), provavelmente, relacionadas com o processo isquêmico da oclusão vascular (69), embora o sangramento ainda seja um fator de risco mais grave do que a isquemia em pacientes cirróticos (79). Na série analisada por Gavelli et al., a presença de parênquima hepático patológico não foi significativo como fator de risco para as hepatectomias, no entanto, a presença de colestase esteve diretamente relacionada com aumento de complicações pós-operatórias (1). Torterolo et al. descreveram que os riscos das hepatectomias estão relacionados com o estado funcional prévio do parênquima e consideram contra-indicação a cirurgia em pacientes com icterícia, a menos que seja devida à compressão das vias biliares (88). A colestase tem sido considerada um fator agravante mais importante que a cirrose, pois poderia traduzir algum grau de insuficiência hepática aguda com descompensação iminente (69). Na análise multivariada, apresentada por Sitzmann e Greene, é sugerido que a dosagem de bilirrubina pré-operatória

seja o fator prognóstico mais importante quanto à ocorrência de complicações no pós-operatório (5). Bismuth et al., ao apresentarem sua experiência com hepatectomias associadas à exclusão vascular total, relatam que o único óbito ocorreu em um paciente com esteatose grave de parênquima hepático (68). A esteatose hepática, também, esteve associada à insuficiência hepática grave, necessitando transplante hepático de urgência, em um paciente submetido à hepatectomia esquerda ampliada, levando os autores a sugerir que a morbidade pós-operatória estava relacionada com a magnitude da ressecção e com a qualidade do fígado residual (71). Benoist et al., ao analisarem uma série de 100 hepatectomias, identificaram dois fatores de risco para morbidade, as transfusões sanguíneas peri-operatórias e cirrose hepática (10).

Na série analisada neste estudo, a presença de parênquima hepático patológico foi um fator significativo na evolução dos dois grupos, embora os casos de colestase (5,08%) tenham sido associados a outras patologias difusas do tecido hepático. A fim de caracterizar este dado, incluímos na análise a dosagem de bilirrubina total pré-operatória, que mostrou um nível de significância limítrofe quanto à morbidade.

O prolongamento torácico associado à laparotomia, rotineiramente utilizado no passado para melhor abordagem dos tumores nas hepatectomias direita e direita ampliada, tem caído em desuso. Savage e Malt relataram que a extensão torácica estava associada à mortalidade de 20%, enquanto para incisão, exclusivamente abdominal, este índice diminuía para 8,6% (6). A abordagem por toracofrenolaparotomia está relacionada aos casos cirúrgicos

mais complexos ou a tumores muito volumosos e, quando analisada em conjunto com outros fatores, não parece contribuir com piora nas taxas de morbidade (1).

A extensão da ressecção hepática, também, já foi considerada como fator de risco (6), porém, atualmente, com o maior conhecimento da função de regeneração hepática e utilização dos processos de controle do fluxo sanguíneo ao órgão, estas ressecções estão se tornando progressivamente maiores sem aumento significativo dos índices de mortalidade. Houssin et al. apresentaram um relato de 7 pacientes submetidos a ressecções de 6 ou 7 segmentos hepáticos, com um óbito no 10º dia de pós-operatório, por insuficiência hepática (94). Na série de 411 ressecções hepáticas apresentadas por Iwatsuki e Starzl, a prevalência de complicações foi maior nas “trissegmentectomias” quando comparada com as hepatectomias direita ou esquerda (41). Em um estudo de fatores de risco, a extensão da ressecção, quando dividida em maiores e menores, conforme classificação de Couinaud (95), foi significativo para morbidade, sendo que no estudo multivariado foi o principal determinante de complicações pós-operatórias (1). Sitzmann e Greene ao avaliarem potenciais fatores de risco para hepatectomias, em uma equação multivariada, encontraram que ressecções maiores estavam associadas com significância estatística marginal para morbidade pós-operatória (5).

Huguet et al., ao apresentarem uma série de 50 pacientes submetidos a hepatectomias com oclusão vascular, identificaram que 83,3% das

complicações pós-operatórias ocorreram quando foram ressecados mais de 3 segmentos, ou seja, hepatectomias maiores. Nesta amostra, cinco pacientes foram submetidos a outra cirurgia concomitante e deles, 4 apresentaram complicações. Por outro lado, não houve diferença quanto à mortalidade ou morbidade quando os grupos foram avaliados por tempo de isquemia, divididos em menos de 30 minutos, entre 30 e 60 minutos ou mais de 60 minutos, sugerindo que durante a cirurgia hepática deve-se tomar mais cuidado com a hemostasia do que com o tempo de *clampeamento* (4).

Vários autores têm enfatizado a importância dos processos de oclusão vascular para redução do sangramento durante a cirurgia hepática (2, 12, 48), no entanto, alguns serviços ainda utilizam apenas quando necessário, após o surgimento de hemorragia transoperatória (3), principalmente, pelo risco de lesões isquêmicas e pela diminuição do débito cardíaco durante o *clampeamento* (65). Treut et al., ao comparar um grupo de pacientes em que o *clampeamento* havia sido planejado e outro que apenas sofreu processo de oclusão quando necessário, identificaram uma prevalência maior de insuficiência hepática e de reintervenções no grupo sem oclusão vascular inicial, provavelmente, associado à maior necessidade de transfusão sanguínea. A permanência hospitalar pós-operatória, também foi significativamente mais prolongada no grupo sem *clampeamento* inicial (72).

Assim como a exclusão vascular completa, a oclusão vascular aferente total também permite a redução da hemorragia durante a secção do parênquima hepático, conforme já foi amplamente divulgado (3, 49). A

isquemia hepática contínua e normotérmica apresenta conseqüências moderadas e transitórias sobre a função e nula sobre a regeneração hepática, mesmo quando se prolonga por períodos acima de 60 minutos, desde que o parênquima restante seja normal (4, 48). No caso de doença hepática crônica, o *clampeamento* pedicular intermitente ou a associação dele com a oclusão de veias hepáticas, por períodos de 90 minutos ou mais, parece ser uma solução mais segura (51, 79). Por outro lado, os efeitos benéficos da isquemia intermitente, ou seja, a melhor tolerância do tecido hepático à isquemia prolongada e à descompressão do território esplâncnico, são contrabalançados pelos efeitos negativos do aumento de perdas sanguíneas e do processo de reperfusão do tecido pós-isquemia (1). Emond et al relataram bons resultados ao avaliarem o efeito da exclusão vascular total contínua em pacientes com hepatopatia crônica por períodos de, aproximadamente, 30 minutos, o que aumenta a discussão em torno da necessidade de interrupções seriadas no processo isquêmico (69).

Na avaliação dos nossos dados, não foram identificadas diferenças na prevalência de morbidade com *clampeamento* contínuo ou intermitente. O tempo de *clampeamento*, também, não esteve relacionado com a morbidade ou mortalidade pós-operatória. Por outro lado, as perdas sanguíneas parecem ter uma relação direta com as complicações pós-operatórias, apresentando significância estatística para pacientes que necessitaram reposição de mais de uma unidade de sangue. O risco associado à hemorragia peri-operatória tem sido amplamente apontado como principal fator prognóstico quanto à

morbidade (51, 69, 95). Gavelli et al. sugerem que as ressecções hepáticas podem ser realizadas com grande segurança, porém, a prevenção da hemorragia peri-operatória deveria ser a preocupação essencial dos cirurgiões, considerando que se dispõe de várias alternativas entre os *clampeamentos* vasculares que permitem a cirurgia em um órgão exangue (1).

A variação da dosagem de bilirrubinas no pós-operatório parece apresentar alguma relação com a morbidade. Thompson et al. relataram que aproximadamente 75% dos pacientes que apresentaram dosagem de bilirrubinas no pós-operatório, acima de dez vezes o valor normal, evoluíram para óbito, a maioria por insuficiência hepática, sugerindo que uma elevação importante das bilirrubinas seja um sinal de prognóstico reservado (40). Pacientes que apresentaram sepse abdominal no pós-operatório de hepatectomias e evoluíram para óbito, também apresentavam significativo aumento das bilirrubinas séricas sem alterações nos níveis de fosfatase alcalina (13).

A variação do tempo de protrombina tem sido mais relacionado com a transfusão sanguínea volumosa do que com as ressecções extensas e, provavelmente, a presença de coagulopatia se deve, principalmente, à fibrinólise e seria menos influenciada pela deficiência de fatores de coagulação (40). A função de síntese do parênquima hepático, avaliado pelo tempo de protrombina, após hepatectomias com oclusão vascular, apresenta uma piora acentuada no primeiro dia de pós-operatório e progressiva melhora ao longo da

primeira semana, sendo que esta recuperação é mais lenta nos pacientes com hepatopatia crônica (48, 69).

Todos os pacientes submetidos a processos isquêmicos para coibir sangramento transoperatório apresentam elevação temporária das enzimas hepáticas, que tendem a normalizar em poucos dias de pós-operatório (3). O dano isquêmico, traduzido pela dosagem destas enzimas, tem sido mais acentuado em pacientes com doença hepática crônica, porém, também voltam ao normal em poucos dias, indicando lesão temporária e reversível (69). Delva et al. relataram um aumento acentuado de AST e ALT, de até cinco vezes o valor pré-operatório, com pico no primeiro dia de pós-operatório, os quais voltavam ao normal em poucos dias, não sendo identificada correlação entre os níveis de enzimas hepáticas e o tempo de *clampeamento* ou a extensão da ressecção hepática (48). Por outro lado, Bismuth et al. demonstraram significativa correlação entre as enzimas hepáticas a partir do segundo dia de pós-operatório, e o tempo de exclusão vascular total, retornando ao normal em torno de uma a duas semanas. Neste mesmo estudo, não houve correlação entre os níveis pós-operatórios de ALT e a extensão da ressecção hepática (68). As dosagens de provas de função hepática, como tempo de protrombina, fosfatase alcalina, albumina e transaminases, não apresentaram relação com a morbidade, exceto para dosagens de bilirrubinas (5).

As dosagens de bilirrubinas no pós-operatório dos pacientes deste estudo foram significativas quanto à morbidade, sugerindo um provável fator prognóstico, embora necessite uma análise mais detalhada ou uma amostra

com maior número de pacientes. As dosagens de ALT e AST não apresentaram diferenças entre o grupo de pacientes com complicações pós-operatórias e aquele sem complicações. Quando os pacientes foram divididos, conforme o tempo de *clampeamento* pedicular, a dosagem de bilirrubinas no pós-operatório não foi diferente entre os diversos grupos, corroborando a hipótese de que não há relação entre o tempo de isquemia e a presença de complicações pós-operatórias. O tempo de protrombina, também, não foi diferente entre os quatro grupos. A variabilidade das enzimas hepáticas foi mais acentuada nos pacientes submetidos a um tempo de isquemia maior, porém, estes valores elevados retornaram aos níveis normais por volta da primeira semana. Embora as dosagens de AST e ALT sejam consideradas como uma medida sensível de lesão isquêmica do tecido hepático, não detectamos diferenças significativas nestes valores entre o grupo submetido a até 30 minutos de isquemia e no grupo entre 30 e 60 minutos.

O tempo de hospitalização, em nossa série, foi significativamente maior no grupo que apresentou complicações pós-operatórias, o que é plenamente justificado pela necessidade de tratamento destas complicações.

7 CONCLUSÕES

- Na avaliação de 60 hepatectomias com oclusão do fluxo sanguíneo aferente, foram identificadas a taxa de mortalidade de 6,7% e prevalência de complicações pós-operatórias de 43,3%.
- O fator de risco significativo para mortalidade, nesta amostra, foi o tempo cirúrgico prolongado.
- Os fatores de risco para complicações pós-operatórias foram a idade acima de 60 anos, neoplasia maligna, parênquima hepático anormal, ou seja, cirrose, esteatose ou colestase, perda sanguínea, necessitando reposição de mais de uma unidade de sangue e outra cirurgia abdominal concomitante.
- Na avaliação multivariada, por regressão logística, esses fatores de risco foram reduzidos para presença de parênquima hepático anormal. A indicação para cirurgia por neoplasia maligna, apesar de não significativa para intervalo de confiança de 95%, apresentou uma tendência a ser um possível fator de risco para morbidade.

- A variação das enzimas hepáticas e tempo de protrombina não apresentou diferenças significativas entre os pacientes que apresentaram complicações pós-operatórias e os que evoluíram sem complicações.
- A variação das transaminases foi mais acentuada nos casos com tempo de isquemia mais prolongado, acima de 60 minutos. Não houve variação do tempo de protrombina e bilirrubinas quanto ao tempo de *clampeamento* vascular aferente.
- O tempo de isquemia não esteve relacionado com a mortalidade e nem com a morbidade pós-operatória, sendo que a oclusão vascular aferente foi uma técnica segura, nesta amostra.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gavelli A, Ghiglione B, Huguet C. Facteurs de risque des hépatectomies: Résultats d'une étude multivariée - A propos de 113 cas. Ann Chir 1993; 47(7):586-591.
2. Pereira-Lima L. Hepatectomia parcial com impedimento total do fluxo sanguíneo aferente hepático. Rev AMRIGS 1993; 37(3):149-152.
3. Terblanche J, Krige JE, Bornman PC. Simplified hepatic resection with the use of prolonged vascular inflow occlusion. Arch Surg 1991; 126:298-301.
4. Huguet C, Gavelli A, Addario-Chieco P, Bona S, Harb J, Joseph JM, Gramaglia M, Lasserre M. Liver ischemia for hepatic resection: Where is the limit? Surgery 1992; 11(3):251-59.
5. Sitzmann JV, Greene PS. Perioperative predictors of morbidity following hepatic resection for neoplasm - A multivariate analysis of a single surgeon experience with 105 patients. Ann Surg 1994; 219(1):13-17.

-
6. Savage AP, Malt RA. Elective and emergency hepatic resection: determinants of operative mortality and morbidity. *Ann Surg* 1991; 214(6):689-95.
 7. Kelly D, Emre S, Guy SR, Sheiner PA, Miller CM, Schwartz ME. Resection of benign hepatic lesions with selective use of total vascular isolation. *J Am Coll Surg* 1996; 183:113-116.
 8. Belghiti J, Pateron D, Panis Y, Vilgrain V, Fléjou JF, Benhamou JP, Fékété F. Resection of presumed benign liver tumours. *Br J Surg* 1993; 80(3):380-383.
 9. Belli L, De Carlis L, Beati C, Rondinara G, Sansalone V, Brambilla G. Surgical treatment of symptomatic giant hemangiomas of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 174(6):474-478.
 10. Benoist S, Gailletton A, Gayral F. Intérêt du clampage sélectif dans les hépatectomies majeures. *Ann Chir* 1995; 49(7):589-95.
 11. Lin T-Y. Results in 107 hepatic lobectomies with a preliminary report on the use of a clamp to reduce blood loss. *Ann Surg* 1973; 177(4):413-421.
 12. Emre S, Schwartz ME, Katz E, Miller CM. Liver resection under total vascular isolation - variations on a theme. *Ann Surg* 1993; 217(1):15-19.
 13. Yanaga K, Kanematsu T, Sugimachi K, Takenaka K. Intraperitoneal septic complications after hepatectomy. *Ann Surg* 1986; 203(2):148-152.

-
14. Rosenberg SA, Seipp CA, White DE, Wesley R. Perioperative blood transfusions are associated with increased rates of recurrence and decreased survival in patients with high grade soft-tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1985; 3:693-709.
 15. Blumberg N, Heal JM, Murphy P, Agarwal MM, Chuang C. Association between transfusion of whole blood and recurrence of cancer. *Br Med J* 1986; 293:530-533.
 16. Stephenson KR, Steinberg SM, Hughes KS, VettoJT, Sugarbaker PH, Chang AE. Perioperative blood transfusions are associated with decreased time to recurrence and decreased survival after resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1988; 208(6): 679-687.
 17. Couinaud C. Les enveloppes vasculo-biliares du foie ou capsule de Glisson. *Lyon Chir* 1954; 49(5):590-606.
 18. Ponfick. Citado por Lortat-Jacob JL, RobertHG. Hépatectomie droite réglée. *Presse Med* 1952; 60:548-51.
 19. Cantlie J. On a new arrangement of the right and left lobes of the liver. *J Anat Physiol* 1898; 32:4-9.
 20. Keen W W. Report of a case of resection of the liver for the removal of a neoplasm, with a table of seventy-six cases of resection of the liver for hepatic tumors. *Ann Surg* 1899; 30:267-283.

-
21. Mc Indoe AH, Counsellor VS. A report on the bilaterality of the liver. Arch Surg 1927; 15:589-94.
 22. Caprio G. Un caso de extirpación del lóbulo izquierdo del hígado. Bull Soc Cir Montevideo 1931; 2(9):159-163.
 23. Raven RW. Partial hepatectomy. Br J Surg 1949; 36:397-400.
 24. Donovan EJ, Santulli TV. Resection of the left lobe of the liver for mesenchymoma. Ann Surg 1946; 124:90-93.
 25. Lotart-Jacob JL, Robert HG. Hépatectomie droite réglée. Presse Med 1952; 60(26):549-51.
 26. Quattlebaum JK. Massive resection of the liver. Ann Surg 1953; 137(4):787-795.
 27. Couinaud C. Le foie. Etudes anatomiques et chirurgicales. Paris; Masson, 1957; 283-289.
 28. Bismuth H, Houssin D, Castaing D. Major and minor segmentectomies "régliées" in liver surgery. World J Surg 1982; 6:10-24.
 29. Hjörstjö CH. The topography of the intrahepatic duct systems. Acta Anat 1951; 2(suppl 14-15):599-615.
 30. Goldsmith NA, Woodburne RT. The surgical anatomy pertaining to liver resection. Surg Gynecol Obstet 1957; 105:310-18.

-
31. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J Surg* 1982; 6:3-9.
 32. Gans H, Koh SK, Aust JB. Hepatic resection: results in 39 patients operated upon during the 11-year period from 1952 to 1963. *Arch Surg* 1966; 93:523-30.
 33. Schweizer O, Howland WS. Anesthetic management during total hepatic lobectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1960; 110:61-65.
 34. Lin T-Y, Chen K-M, Liu TK. Total right hepatic lobectomy for primary hepatoma. *Surgery* 1960; 48(6):1048-1060.
 35. Pack GT and Molander DW. Metabolism before and after hepatic lobectomy for cancer. *Arch Surg* 1960; 80:175-182.
 36. Starzl TE. The Failed Liver Transplant Trials. IN: Starzl TE, editor. *The Puzzle People*. Pittsburgh: Univ. of Pittsburgh Press; 1992:96-105.
 37. Starzl TE, Bell RH, Beart RW, Putnam CW. Hepatic trisegmentectomy and other liver resections. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 141(3):429-437.
 38. Starzl TE, Koep LJ, Weil III R, Lilly JR, Putnam CW, Aldrete JA. Right trisegmentectomy for hepatic neoplasms. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 150(2):208-214.

-
39. Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BW, Waterman PM, Van Thiel D, Diliz HS, Dekker A, Bron KM. Left hepatic trisegmentectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1982; 155(1):21-27.
 40. Thompson HH, Tompkins RK, Longmire Jr WP. Major hepatic resection - A 25-year experience. *Ann Surg* 1983; 197(4):375-88.
 41. Iwatsuki S, Starzl TE. Personal experience with 411 hepatic resections. *Ann Surg* 1988; 208(4):421-34.
 42. Adson MA. ["Comment"]- Ibidem. *Ann Surg* 1988; 208(4):433.
 43. Longmire Jr WP. ["Comment"]- Ibidem. *Ann Surg* 1988; 208(4):432.
 44. Iwatsuki S, Starzl TE, Todo S, Gordon RD, Esquivel CD, Tzakis AG, Makowka L, Marsh JW, Koneru B, Stieber A. Experience in 1000 liver transplants under cyclosporine-steroid therapy: a survival report. *Transplant Proc* 1988; 20(supl 1):498-504.
 45. Starzl TE, Terblanche J. Hepatotrophic substances. *Prog Liver Dis* 1979; 6:135-52.
 46. Shamberger RC, Leichtner AM, Jonas MM, LaQuaglia MP. Long-term hepatic regeneration and function in infants and children following liver resection. *J Am Coll Surg* 1996; 182(6):515-19.

-
47. Emond JC, Renz JF. Surgical anatomy of the liver and its application to hepatobiliary surgery and transplantation. *Semin Liver Dis* 1994; 14(2):158-168.
 48. Delva E, Camus Y, Nordlinger B, Hannoun L, Parc R, Deriaz H, Lienhart A, Huguet C. Vascular occlusions for liver resections: operative management and tolerance to hepatic ischemia: 142 cases. *Ann Surg* 1989; 209(2):211-18.
 49. Kim Y-I, Ishii T, Kitano S, Morimoto A, Nakashima K, Kamada N, Sugimachi K. Tolerance of chronically-diseased liver to prolonged hemihepatic ischemia during hepatectomy. *Int Surg* 1995; 80:108-10.
 50. Gotoh M, Monden M, Sakon M, Kanai T, Umeshita K, Nagano H, Mori T. Hilar lobar vascular occlusion for hepatic resection. *J Am Coll Surg* 1994; 178(1):6-10.
 51. Elias D, Lasser P, Debaene B, Doidy L, Billard V, Spencer A, Leclercq B. Intermittent vascular exclusion of the liver (without vena cava clamping) during major hepatectomy. *Br J Surg* 1995; 82:1535-39.
 52. Pringle JH. Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Ann Surg* 1908; 48:541-49.
 53. Johnstone FRC. Acute ligation of the portal vein. *Surgery* 1957; 41:958-71.
 54. Raffuci FL. The effects of temporary occlusion of the afferent hepatic circulation in dogs. *Surgery* 1953; 33:342-51.

-
55. Heaney JP, Stanton WK, Halbert DS, Seidel J, Vice T. An improved technic for vascular isolation of the liver: Experimental study and case reports. *Ann Surg* 1966; 163(2):237-41.
 56. Storm FK, Longmire Jr WP. A simplified clamp for hepatic resection. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 133(1):103-04.
 57. Massarollo PCB, Mies S, Fernandes AONG, Melo PSV, Raia S. Ressecções hepáticas anatômicas com emprego de fita hemostática. *Rev CBC* 1995; [tema livre 320] 22(supl 2):86.
 58. Fortner JG, Shiu MH, Kinne DW, Kim DK, Castro EB, Watson RC, Howland WS, Beattie Jr EJ. Major hepatic resection using vascular isolation and hypothermic perfusion. *Ann Surg* 1974, 180(4):644-52.
 59. Longmire Jr WP. ["Comment"]. *Ibidem. Ann Surg* 1974; 180(4):651.
 60. Huguet C, Nordlinger B, Bloch P, Conard J. Tolerance of the human liver to prolonged normothermic ischemia (A biological study of 20 patients submitted to extensive hepatectomy). *Arch Surg* 1978; 113:1448-51.
 61. Kahn D, Hickman R, Dent DM, Terblanche J. For how long can the liver tolerate ischaemia? *Eur Surg Res* 1986; 18:277-82.
 62. Carabasi III RA, Messerschmidt WH, Jarrel BE, Vernick JJ, Rosato FE. A method for protection of the left hepatic duct during right hepatic trisegmentectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162(2):189-90.

-
63. Yamaoka Y, Ozawa K, Shimahara Y, Nakatami T, Mori K, Kobayashi N, Kumada K. A simple and direct approach to the portal triad structures for a left lobectomy or a left lateral segmentectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 166(1):78-80.
 64. Makuuchi M, Mori T, Guvén P, Yamazaki S, Hasegawa H. Safety of hemihepatic vascular occlusion during resection of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 164:155-58.
 65. Delva E, Barberousse JP, Nordlinger B, Ollivier JM, Vacher B, Guilmet C, Huguet C. Hemodynamic and biochemical monitoring during major liver resection with use of hepatic vascular exclusion. *Surgery* 1984; 95:309-18.
 66. Elias D, Lasser PH, Desruennes E, Mankarios H, Detroz B. Approches chirurgicales de segment I pour tumeurs malignes. *J Chir* 1993; 130:335-42.
 67. Yu Y-Q, Tang Z-Y, Ma Z-C, Zhou X, Mack P. Resection of segment VIII of liver for treatment of primary liver cancer. *Arch Surg* 1993; 128:224-27.
 68. Bismuth H, Castaing D, Garden OJ. Major hepatic resection under total vascular exclusion. *Ann Surg* 1989; 210:13-19.
 69. Emond J, Wachs M, Renz JF, Kelley S, Harris H, Roberts JP, Ascher NL, Lim RC. Total vascular exclusion for major hepatectomy in patients with abnormal liver parenchyma. *Arch Surg* 1995; 130:824-831.

-
70. Huguet C, Chieco PA, Gavelli A, Arrigo E, Harb J, Clement RR. Technique of hepatic vascular exclusion for extensive liver resection. *Am J Surg* 1992; 163:602-05.
71. Huguet C, Gavelli A, Harb J, Clement RR, De Millo D, Lasserre M, McNamara MT. L'ischémie du foie de plus d'une heure est-elle un facteur de gravité des hépatectomies? *Chirurgie* 1991; 117:351-56.
72. Le Treut YP, Christophe M, Banti JC, Berthet B, Bricot R. Le clampage pédiculaire au cours des hépatectomies majeures: clampage "de principe" ou "de nécessité"? Une étude comparative. *J Chir* 1995; 132:55-61.
73. Elias D, Desruennes E, Lasser P. Prolonged intermittent clamping of the portal triad during hepatectomy. *Br J Surg* 1991; 78:42-44.
74. Belzer FO, Southard JH. Principles of solid organ preservation by cold storage. *Transplantation* 1988; 45:673-76.
75. Hannoun L, Panis Y, Balladur P, Delva E, Honiger J, Levy E, Parc R. Ex-situ in-vivo liver surgery. *Lancet* 1991; 337:1616-1617.
76. Delrivière L, Hannoun L. *In situ* and *ex situ in vivo* procedures for complex major liver resections requiring prolonged hepatic vascular exclusion in normal and diseased livers. *J Am Coll Surg* 1995; 181:272-76.

-
77. Mentha G, Morel PH, Giostra E, Grossholz M, RubbiaL, Bühler L, Rohner A. Le risque des hépatectomies majeures. *Schweiz Med Wochenschr* 1995; 125:1820-24.
 78. Huguet C, Gavelli A, Bona S. Hepatic resection with ischemia of the liver exceeding one hour. *J Am Coll Surg* 1994; 178:454-58.
 79. Kim YI, Nakashima K, Tada I, Kawano K, Kobayashi M. Prolonged normothermic ischaemia of human cirrhotic liver during hepatectomy: a preliminary report. *Br J Surg* 1993; 80:1566-70.
 80. Kim YI, Ishii T, Aramaki M, Nakashima K, Yoshida T, Kobayashi M. The Pringle maneuver induces only partial ischemia of the liver. *Hepato-Gastroenterol* 1995; 42:169-71.
 81. Lee NW, Wong J, Ong GB. The surgical management of primary carcinoma of the liver. *World J Surg* 1982; 6:66-75.
 82. Franco D, Capussotti L, Smadja C, Bouzari H, Meakins J, Kemeny F, Grange D, Dellepiane M. Resection of hepatocellular carcinomas. Results in 72 european patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1990; 98:733-38.
 83. The Liver Cancer Study Group of Japan. Predictive factors for long term prognosis after partial hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer* 1994; 74:2772-80.
 84. Hannoun L, Delrivière L, Gibbs P, Borie D, Vaillant JC, Delva E. Major extended hepatic resections in diseased livers using hypothermic

-
- protection: preliminary results from the first 12 patients treated with this new technique. *J Am Coll Surg* 1996; 183:597-605.
85. Baron RB. Nutrition (obesity). IN: *Current Medical Diagnosis & Treatment*. Schroeder SA, Krupp MA, Tierney LM (eds). Appleton & Lange, 1988, p 799-800.
86. Coelho JCU, Campos ACL, Wiederkehr JC, Parreira JG, Andrade RF. Ressecções hepáticas extensas. *R Méd Paraná* 1993; 50:19-21.
87. Ribeiro J, Silveira VG, Pereira LS, Barbosa DP, Martinho JMSG. Hepatectomias regradas: Análise de 135 casos. *Rev CBC* 1995 [tema livre 327]; 22 (supl 2):88.
88. Torterolo E, Silva C, Cidade L, Czarnevicz D, Leites A, Vergara M, Aizen B, Ferreira C, Bergalli L, Fernandez M, Kaitazzof P, Perdomo S, Perdomo A, Volonté W, Alonso C, Grum S. Consideraciones técnico tácticas de la cirugía hepática. *Cir Uruguay* 1994; 64:116-24.
89. Fava J, Rasslam S, Pacheco Jr AM, Gonçalves AJ, Athié E. Ressecções hepáticas nos tumores malignos primários do fígado. *Rev AMB* 1985; 31:124-28.
90. Gentil FC, Cavalcanti S, Lopes A, Souza AO, Rossi BM. Lobectomias hepáticas. *Rev CBC* 1989; 16:104-12.
91. Ribeiro J, Vieira OM, Hannoun L, Delva E. Hepatectomias. *Rev CBC* 1992; 19:230-36.

-
92. Sheen PC, Lee KT, Chen HY, Chen JS, Ker CG. Conservative hepatic resection for hepatocellular carcinoma of cirrhotic patients. *Int Surg* 1996; 81:280-83.
93. Houssin D, Massault PP, Pitre J, Ozier Y, Legmann P, Chapuis Y. Résection d'au moins six segments anatomiques en un temps pour tumeur du foie. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17:750-57.
94. Elias D, Lasser PH, Hoang JM, Leclere J, Debaene B, Bognel C, Spencer A, Rougier PH. Repeat hepatectomy for cancer. *Br J Surg* 1993; 80:1557-62.
95. Chevallier JM, Delva E, Frileux P, Nordlinger B, Parc R, Huguet C, Hannoun L. L'hépatectomie sous exclusion vasculaire totale. Principes anatomiques d'après 64 dissections. *Ann Chir* 1990; 44:444-51.

