

MORTALIDADE APÓS RESSECÇÃO HEPÁTICA: DETERMINAÇÃO DE UM FATOR DE RISCO PÓS-OPERATÓRIO PRECOCE E EFICAZ

Mortality rates after hepatic resection: early and effective postoperative risk factor determination

Silvio M. P. BALZAN, Joaquim GAMA-RODRIGUES, Jacques BELGHITI

ABCDDV/516

Balzan SMP, Gama-Rodrigues J, Belghiti J. Mortalidade após ressecção hepática: determinação de um fator de risco pós-operatório precoce e eficaz. ABCD Arq Bras Cir Dig 2007;20(1):1-7.

RESUMO - Racional - A definição de insuficiência hepática pós-operatória não é ainda padronizada, dificultando a comparação de inovações em procedimentos hepáticos e tornando complexo o uso de intervenções terapêuticas pós-operatórias. **Objetivo** - Avaliar a utilidade e acurácia do critério diagnóstico de insuficiência hepática pós hepatectomia utilizando o tempo de protrombina e bilirrubina sérica como preditores da mortalidade. **Métodos** - Foram estudadas 775 hepatectomias eletivas. O fígado não-tumoral foi anormal em 43% dos casos: esteatose >30% em 107 (14%), fibrose em 237 (43%) e cirrose em 94 (12%). Foi analisado o impacto sobre a mortalidade da ocorrência de tempo de protrombina menor que 50% e bilirrubina total sérica maior que 50 µmol/L (critério 50-50) nos dias pós-operatórios 1, 3, 5 e 7. **Resultados** - A cinética pós-operatória do tempo de protrombina e da bilirrubina sérica foram distintas. O menor nível de tempo de protrombina foi no 1º dia do pós-operatório e o pico de bilirrubina sérica foi no 3º. A tendência ao retorno para valores pré-operatórios destes dois fatores bioquímicos se firmou claramente no 5º dia. A mortalidade operatória global foi de 3,4% (26 pacientes), incluindo 21 (81%) casos com parênquima não tumoral anormal e 20 (77%) após uma hepatectomia maior. O índice de mortalidade foi maior em pacientes com tempo de protrombina <50% ou bilirrubina sérica >50 µmol/L no pós-operatório. A conjunção de tempo de protrombina < 50% e bilirrubina sérica > 50 µmol/L no 5º dia foi fator preditivo de mortalidade, a qual atingiu 59% quando esta associação ocorreu. **Conclusão** - A partir do 5º dia de pós-operatório, a associação de tempo de protrombina < 50% e bilirrubina sérica > 50 µmol/L (3 mg/dL) (critério 50-50) foi preditor prático e acurado de mortalidade após hepatectomia. Propõe-se assim este critério como definição de insuficiência hepática pós-operatória.

DESCRITORES - Hepatectomia, mortalidade. Insuficiência hepática. Fatores de risco. Complicações pós-operatórias. Testes de função hepática, mortalidade

INTRODUÇÃO

Diversos estudos têm sido publicados com o intuito de identificar, ainda no período pré-operatório, fatores de óbito após ressecções hepáticas^{2,4,7,8,12,13}. Porém, publicações objetivando a identificação precoce no período pós-operatório de pacientes que apresentarão evolução desfavorável são escassos^{3,11}.

Desde as primeiras séries de ressecções hepáticas até a década de 60, não eram raros índices de mortalidade ultrapassando 30%⁹. A seguir, houve redução da mortalidade para cerca de 10% até os anos 80²⁷. Entretanto, foi nas últimas duas décadas que houve os mais importantes avanços na cirurgia hepática, decorrentes de inúmeras inovações em diversas áreas da medicina, e que permitiram alcançar redução importante do risco das ressecções hepáticas. Atualmente, a taxa de mortalidade operatória após hepatectomia é menor do que 5% em centros especializados em cirurgia hepatobiliar.

Diversos fatores têm sido considerados contributivos para obtenção destes resultados, especialmente o melhor entendimento da anatomia hepática e o aprimoramento

da técnica operatória, com controle do sangramento intra-operatório. De forma geral, para ressecção hepática segura objetiva-se a preservação de volume de parênquima hepático funcional (reserva funcional hepática) capaz de suprir as necessidades do indivíduo, e grande parte dos avanços modernos tem contribuído, em última análise, para alcançar este objetivo.

Apesar de já existirem na literatura algumas grandes séries de hepatectomias com mortalidade nula, a maioria dos serviços especializados apresenta índice pequeno, porém não nulo. A ocorrência de óbitos após hepatectomias reflete a dificuldade de estabelecer limites precisos pelos quais poder-se-ia, com risco cirúrgico insignificante, tratar o máximo de pacientes com ressecção hepática (em especial aqueles acometidos por doenças malignas para os quais a ressecção cirúrgica representaria aumento do tempo de vida ou até mesmo cura). Assim, apesar da identificação pré-operatória de diversos fatores de risco e conseqüentemente de seleção rigorosa dos pacientes candidatos à ressecções hepáticas, a ocorrência de óbitos não é desprezível. Na literatura existe pouco ou nenhum detalhamento dos óbitos ocorridos após hepatectomia, mas parece haver correlação direta entre a incidência relatada de insuficiência hepática pós-operatória e a mortalidade operatória. Porém, as definições de insuficiência hepática

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia Hepatobiliopancreática e Transplante Hepático do Hospital Beaujon, Universidade Paris 7, França
Endereço para correspondência: Silvio Balzan Rua General Vitorino, e-mail: sbalzan@hotmail.com

são as mais variadas, utilizando tanto critérios clínicos quanto bioquímicos. Percebe-se desta forma, que apesar de aparentemente a disfunção hepática após hepatectomia ser a causa direta ou indireta da maioria dos óbitos, não existe ainda definição padronizada de insuficiência hepática pós-operatória.

Assim, o presente estudo visa avaliar a utilidade e acurácia de um critério diagnóstico de insuficiência hepática pós-operatória, definido arbitrariamente, e que utiliza um teste de síntese hepática (tempo de protrombina) e outro de excreção hepática (bilirrubina sérica), como preditor de mortalidade operatória em população de pacientes submetidos à hepatectomia.

MÉTODOS

Dados demográficos

Entre 1998 e 2002 foram realizadas 803 hepatectomias eletivas no hospital Beaujon (França). Após a exclusão de 28 pacientes que apresentavam bilirrubina total sérica pré-operatória maior que 3 mg/dL, 775 hepatectomias realizadas em 704 pacientes, foram analisadas neste estudo. A distribuição quanto ao sexo e idade, além de outras características clínicas e do parênquima hepático são mostradas na Tabela 1. As indicações de ressecção hepática (Tabela 1) incluíram tumores malignos em 531 casos (68,5%), tumores benignos em 176 casos (22,7%) e doação de segmento hepático para transplante inter-vivos em 68 casos (8,8%).

TABELA 1 - Dados demográficos e do parênquima hepático não-tumoral

Dados clínicos	
Idade (anos)	54 ± 15
Sexo masculino	425 (55)
Índice de massa corporal (kg/m ²)	24,8 ± 4,4
Co-morbidades	265 (34)
Hipertensão arterial sistêmica	195 (25)
Diabetes mellitus tipo II	81 (10)
Doença cardíaca †	38 (5)
Outras co-morbidades ‡	58 (7)
classe I	346 (45)
ASA classe II	380 (49)
classe III	49 (6)
Parênquima hepático não-tumoral	
< 30%	668 (86)
Esteatose 30% a 59%	75 (10)
≥ 60%	32 (4)
sem	445 (57)
Fibrose * grau 1-2	160 (21)
grau 3-4	170 (22)

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

A Tabela 2 mostra os dados intra-operatórios. Dentre as 464 (60%) hepatectomias maiores houve 281 hepatecto-

mias direitas (43 delas ampliadas ao segmento I ou IV), 94 esquerdas (33 delas ampliadas ao segmento I e/ou V e/ou VIII), 54 trisetorectomias direitas (15 delas ampliadas ao segmento I), 15 trisetorectomias esquerdas (hepatectomias anteriores; quatro delas ampliadas ao segmento I), três hepatectomias centrais e 17 outras ressecções de três a cinco segmentos. Dentre as 311 (40%) hepatectomias menores houveram 145 ressecções anatômicas de dois segmentos (incluindo 85 lobectomias esquerdas), 94 unisegmentectomias e 72 ressecções em cunha (incluindo de uma à oito ressecções por paciente).

TABELA 2 - Dados intra-operatórios dos 775 casos analisados

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

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

Procedimentos cirúrgicos

Critérios de seleção para ressecção hepática incluíram condições médicas do paciente adequadas e preservação de parênquima hepático funcional em volume suficiente. Adicionalmente aos testes biológicos de função hepática pré-operatórios, foi realizada investigação por imagem, incluindo ultra-sonografia e tomografia computadorizada dinâmica de abdome em todos os pacientes. Investigação adicional foi realizada quando necessário, de acordo com situações individuais. Procedimento de privação portal (embolização ou ligadura) foi realizado três a oito semanas antes da hepatectomia em 62 (8%) pacientes, de acordo com protocolo de privação portal pré-operatória: previsão de hepatectomia direita ou hepatectomia direita ampliada em pacientes com hepatopatia crônica ou quando o volume estimado de parênquima hepático remanescente foi de menos que 30% do volume do funcional total. Ressecção hepática foi realizada por via videolaparoscópica em 23 (3%) casos. Ressecção hepática por via convencional foi realizada através de incisão abdominal exclusiva em 729 (94%) casos; acesso torácico exclusivo em 10 (1%) casos; e uma abordagem tóraco-abdominal combinada em 13

(2%). Este último tipo de acesso foi utilizado para tumores volumosos que se projetavam para o interior da cavidade pleural direita. A exclusão vascular total do fígado, ou seja, pinçamento do pedículo portal e da veia cava inferior infra e supra-hepática, foi utilizada em 34 (4,4%) casos, com duração média de 38 ± 12 min. As demais ressecções foram realizadas sem nenhum tipo de pinçamento vascular em 234 (30%) casos ou utilizando-se pinçamento da tríade portal - o qual foi intermitente (15 minutos de pinçamento seguidos de 10 minutos sem pinçamento) - em 436 (56%) casos e contínuo em 71 (9%) casos, com duração de 46 ± 27 min e 33 ± 14 min, respectivamente (Tabela 3).

TABELA 3 - Morbidade pós-operatória

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

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

Em todos os casos foi utilizado ultra-som intra-operatório para confirmação dos achados radiológicos pré-operatórios e como método de identificação dos planos de transecção parenquimatosa. Nos casos de ressecções hepáticas à direita foi realizada a mobilização completa antes da transecção parenquimatosa, exceto em 94 (12%) casos em que foi utilizada abordagem anterior com secção parenquimatosa antes do descolamento do diafragma⁶. Nas hepatectomias maiores, o controle vascular aferente e eferente foi tentado antes da ressecção sempre que possível. A transecção do parênquima foi realizada com o uso de kellyclasia ou de aspirador ultrassônico (Dissectron[®]) e os vasos de menos de 3 mm de diâmetro foram coagulados com pinça bipolar com irrigação de solução salina e os vasos com 3 mm ou mais e vias biliares identificáveis foram controlados através de cliques metálicos ou ligaduras cirúrgicas. Após ressecções hepáticas direitas, o fígado residual era fixado à parede abdominal anterior utilizando-se o ligamento falciforme para evitar dificuldades de drenagem venosa^{14,21}.

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

Período pós-operatório

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

As condições clínicas dos pacientes foram avaliadas diariamente e discutidas em equipe multidisciplinar incluindo cirurgiões, intensivistas, radiologistas, hepatologistas, patologistas e enfermeiros. A necessidade de explorações adicionais (como métodos radiológicos) ou terapêuticas específicas foi decidida coletivamente e as mesmas foram implementadas imediatamente. Provas de coagulação alteradas não foram consideradas indicação isolada para o uso de plasma fresco. Nenhum dos pacientes aqui analisados recebeu plasma fresco congelado ou qualquer outro substituto para fatores de coagulação durante a primeira semana de pós-operatório. O uso de plasma fresco congelado foi restrito a casos de hemorragia pós-operatória.

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

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

Análise estatística

Análise estatística foi realizada utilizando-se Epi-Info versão 2002 para Windows (cópia gratuita obtida do Center for Disease Control and Prevention - CDC, EUA). Dados foram expressos em média e variações, ou em valores absolutos e porcentagens. Foram considerados significativos valores de $P < 0,05$. Foi realizada análise bivariada para o estudo do grau de associação entre os potenciais fatores de risco estudados (variáveis independentes) e a ocorrência de óbito (desfecho). A magnitude destas associações foi estimada pela medida do Odds Ratio (razão de chances), e calculado o intervalo de confiança de 95% para cada valor obtido. A significância estatística das associações em dados qualitativos foi alcançada utilizando-se o teste exato de Fisher bicaudado ou o Qui-quadrado com correção de Yates quando indicado. Para comparação de variáveis quantitativas usou-se o teste *t* de Student para amostras independentes. Adicionalmente foi estimada a probabilidade de ocorrência de óbito para diversas variáveis utilizando-se modelo de regressão logística (risco proporcional de Cox, usando o método enter (sem seleção de variáveis de acordo com sua significância estatística)).

RESULTADOS

Cinética pós-operatória dos testes de função hepática

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

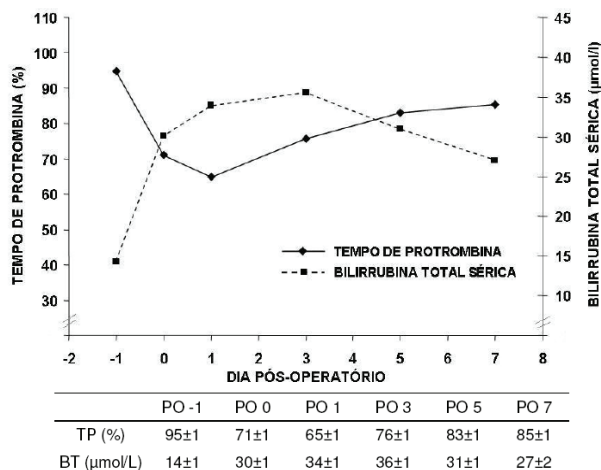


FIGURA 1 - Cinética dos testes biológicos de função hepática tempo de protrombina e bilirrubina total sérica no pós-operatório do grupo total de 775 hepatectomias. Valores expressos em média ± erro-padrão. PO - 1: pré-operatório, PO 0: pós-operatório imediato.

no terceiro dia pós-operatório enquanto os níveis de bilirrubina total sérica diminuíram mais lentamente.

Quatrocentos e noventa e cinco (64%) pacientes evoluíram sem complicação pós-operatória. Dos 280 (36%) que a apresentaram, 184 (24%) tiveram apenas uma complicação e 96 (12%) mais de uma. A complicações ocorridas são apresentadas na Tabela 3.

Mortalidade operatória e impacto dos níveis pós-operatórios de tempo de protrombina ou de bilirrubina total sérica sobre a mortalidade

Ocorreu óbito em 26 (3,3%) pacientes, incluindo 21 (80%) com parênquima hepático não-tumoral anormal (12 deles com cirrose); 20 (77%) haviam sido submetidos à hepatectomia maior. Três morreram precocemente após ressecção hepática maior, sendo um deles por infarto agudo do miocárdio no 2º dia pós-operatório e dois por peritonite após necrose intestinal (de alça jejunal utilizada para anastomose bilio-digestiva em Y-de-Roux), no 3º e 5º dias do pós-operatório, respectivamente. Exceto estes três pacientes que morreram por causas óbvias e sem ligação com disfunção hepática - portanto excluídos da presente análise -, os outros 23 pacientes faleceram entre o 5º e 60º dias do pós-operatório (mediana no 15º dia) em decorrência de uma ou múltiplas complicações. Estas complicações apresentaram clara ligação com disfunção hepática: trombose da veia porta em sete casos, superinfecção de ascite em seis casos, septicemia grave em 16 casos, insuficiência renal em cinco casos e hemorragia gastrointestinal em dois casos. O momento inicial em que estas complicações se manifestaram foi entre o 3º e 18º dias do pós-operatório (mediana no 10º dia).

As Tabelas 4 e 5 mostram respectivamente a incidência de casos que apresentaram tempo de protrombina menor que 50% e aqueles que apresentaram bilirrubina sérica maior que 50 µmol/L em diferentes períodos do pós-operatório, assim como a mortalidade associada à ocorrência de cada um destes critérios.

TABELA 4 - Incidência do critério TP (TP<50%) em diferentes períodos do pós-operatório e mortalidade associada

Pós-operatório	TP < 50%		TP 50%	P*
	Incidência	Mortalidade	Mortalidade	
DPO 1	177 (23%)	8,5%	1,3%	<0,001
DPO 3	101 (13%)	14%	1,3%	<0,001
DPO 5	48 (6%)	35%	0,8%	<0,001
DPO 7	36 (5%)	39%	0,8%	<0,001

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

TABELA 5 - Incidência do critério BT (BT>50µmol/L) em diferentes períodos do pós-operatório e mortalidade associada

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

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

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

Impacto dos níveis pós-operatórios de tempo de protrombina e bilirrubina sérica analisados simultaneamente sobre a mortalidade operatória: o critério 50-50

Na Tabela 6 mostra-se a mortalidade associada à presença ou não dos critérios tempo de protrombina e bilirrubina sérica de forma concomitante nos diferentes períodos pós-operatórios. Houve melhora na predição de óbito quando os dois critérios foram usados simultanea-

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

TABELA 6 - Incidência do critério 50-50 (TP<50% e BT>50µmol/L) em diferentes períodos do pós-operatório e índices de mortalidade associada

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

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

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

Notou-se que os 11 pacientes que sobreviveram apesar de preencherem o critério 50-50 no 5º dia do pós-operatório, apresentaram complicações graves com permanência média em UTI de 22±11 dias (variando de 7 a 57 dias) e tempo de internação pós-operatória de 43±8 dias (variando de 17 a 69 dias). Cento e setenta e dois (22%) pacientes permaneceram mais que 48 horas na UTI, com duração média de 8,4±7,2 dias, variando de três a 60 dias. O tempo médio de internação no grupo total foi de 10,1±6, de pacientes que não apresentaram o critério 50-50 no 5º dia pós-operatório ocorreram entre o 10º e 60º dia pós-operatório e foram devidos à hemorragia gastrointestinal em três pacientes que desenvolveram trombose portal e septicemia grave nos demais quatro casos.

O critério 50-50 antes do 5º dia pós-operatório foi menos potente para prever mortalidade operatória e sua presença após o 5º dia não aumentou de forma expressiva sua capacidade como preditor de óbito. Dos pacientes submetidos à hepatectomia maior, 50% tiveram mortalidade, quando o critério 50-50 esteve presente no 5º dia do pós-operatório, enquanto que 1,6% foi ao óbito quando o critério não esteve

presente ($P<0,001$). De forma semelhante, a ocorrência do critério 50-50 no 5º dia pós-operatório foi associada com maior mortalidade tanto nos pacientes que apresentavam parênquima hepático não tumoral sem fibrose, com fibrose sem cirrose, ou com cirrose (50%, 38% e 88%, respectivamente; $P<0,001$ para todos os grupos).

Este critério foi incluído em análise multivariada através de regressão logística onde foram acrescentadas diversas variáveis potencialmente responsáveis por alto risco operatório. Como se mostra na Tabela 7, a presença do critério 50-50 no 5º dia do pós-operatório, idade maior que 65 anos, e a presença de fibrose grave (F3 ou F4 do escore METAVIR) foram os fatores independentes preditores de óbito em análise multivariada, a qual incluiu outras variáveis potencialmente determinantes de maior risco de mortalidade (ou seja, extensão da ressecção hepática, presença de esteatose em mais que 30% dos hepatócitos, escore de MELD pré-operatório, escore de MELD no 5º dia do pós-operatório e necessidade de transfusão sanguínea per-operatória).

TABELA 7 - Fatores preditivos de mortalidade operatória após ressecção hepática. Análise bivariada e multivariada

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

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

DISCUSSÃO

Os avanços técnicos no domínio da cirurgia hepática têm permitido o aumento do volume de parênquima ressecado, com conseqüente pequena massa hepática residual. Esses avanços também tornaram possível realizar ressecções em pacientes com lesões subjacentes do parênquima hepático, tais como fibrose, cirrose, esteatose grave e lesões relacionadas com a quimioterapia^{2,5,6,7,16,18,22}. Todos esses fatores podem prejudicar a regeneração pós-operatória e favoreceriam a ocorrência de insuficiência hepática^{16,17,23}. A ocorrência de insuficiência hepática pós-operatória, por sua vez, aumenta a susceptibilidade do paciente para outras complicações, especialmente infecção grave, que freqüentemente resulta em óbito pós-operatório^{19,20}. Embora essa condição especial apresente freqüência em ascensão, ainda não existe definição padronizada dela. Nenhuma das definições utilizadas fora do contexto pós-operatório pode ser facilmente extrapolada para o período

precoce após ressecção hepática. Algumas das variáveis usadas para avaliar função hepática, como transaminases, gama-glutamyltransferase e fosfatase alcalina, são mais influenciadas pela agressão cirúrgica e/ou regeneração do fígado remanescente do que propriamente um reflexo da função hepática^{25,30}.

Duas variáveis, tempo de protrombina e bilirrubina total sérica, que avaliam função de síntese e excreção hepática, respectivamente, têm sido usadas na avaliação da função hepática em situações clínicas similares^{1,7,15,16,17}. Contudo os valores limites e o momento em que estes dois fatores biológicos seriam indicadores eficazes de insuficiência hepática pós-operatória não foram ainda determinados. Diversos grandes estudos recentes, avaliando os resultados de ressecção hepática, usaram de maneira arbitrária diferentes limites de tempo de protrombina (variando de 30% a 70%) e de bilirrubina total sérica (variando de 50 a 85 $\mu\text{mol/L}$) em diferentes momentos no pós-operatório^{1,5,7,15,16,17,18,23}. Adicionalmente, o fato de que os testes de função hepática seguem cinética específica natural após ressecção hepática, caracterizada por déficit com subsequente normalização, não tem sido levado em conta⁷.

A aplicação do escore de MELD, que também utiliza o tempo de protrombina e a bilirrubina sérica no período pré-operatório de hepatectomias, mostrou-se eficaz como fator preditor de mortalidade operatória em dois estudos recentes envolvendo unicamente pacientes cirróticos^{10,26}. Entretanto, em estudo analisando uma série não-selecionada de ressecções hepáticas²⁴, o escore de MELD aplicado no período pré-operatório não se mostrou eficaz como preditor de mortalidade, de forma similar aos resultados obtidos no presente estudo.

Os resultados aqui mostrados claramente confirmam as alterações fisiológicas precoces (1º ao 3º dia do pós-operatório) que ocorrem nestes dois testes biológicos (tempo de protrombina e bilirrubina sérica) após ressecção hepática. Existe marcada tendência para o retorno aos níveis normais no 5º dia do pós-operatório. A abordagem presentemente escolhida foi analisar a acurácia do critério tempo de protrombina (ou seja, tempo de protrombina menor ou igual a 50%) e do critério bilirrubina total sérica (ou seja, bilirrubina total sérica maior ou igual a 50 $\mu\text{mol/L}$) em diferentes momentos do período pós-operatório precoce como preditivos da evolução após ressecção hepática. Os valores limites de tempo de protrombina e bilirrubina total sérica como indicadores de déficit importante na função hepática foram escolhidos de acordo com o critério de Child-Pugh, amplamente utilizado na avaliação da função hepatocelular.

Como se poderia prever, devido à cinética natural das avaliações medidas por estes testes biológicos no pós-operatório precoce, alterações observadas até o 3º dia do pós-operatório não refletiram de maneira constante eventos clínicos relevantes. Os resultados deste estudo mostram que, durante os primeiros três dias do pós-operatório, nenhum dos critérios (tempo de protrombina <50% ou bilirrubina sérica >50 $\mu\text{mol/L}$) foi fator preditivo eficaz da evolução pós-operatória. Ao contrário, a persistência de um

deles, ou seja, tempo de protrombina <50% ou bilirrubina sérica >50 $\mu\text{mol/L}$, no 5º dia do pós-operatório demonstrou ser importante fator preditivo de mortalidade e poderia ser considerada como indicador de insuficiência hepática pós-operatória. O principal resultado na presente pesquisa foi demonstrar que a conjunção destes dois fatores no 5º dia do pós-operatório, o chamado critério 50-50, poderia prever índice de mortalidade de mais de 50%.

Os principais potenciais fatores pré-operatórios preditivos de disfunção hepática incluem a presença de função hepática prejudicada, a presença de doença hepática crônica, ressecção hepática extensa e massa hepática remanescente pequena^{7,16,28}. Embora o objetivo do presente estudo não tenha sido identificar fatores pré-operatórios preditivos de insuficiência hepática, a presença de uma grande porção de pacientes que se encontravam nesta população de risco resultou em um número substancial de eventos adversos associados à insuficiência hepática ou diretamente relacionados à mesma. Em consequência, a taxa de mortalidade global de 3,4% nesta população de pacientes, que incluiu um grande número de ressecções maiores e em pacientes com parênquima hepático subjacente anormal, foi além da mortalidade nula obtida em outros grupos de pacientes altamente selecionados^{13,16}.

Como se mostrou no presente estudo, mais que 50% dos óbitos pós-operatórios ocorreram após 2 semanas da ressecção hepática. De fato, de maneira diferente da rápida evolução que ocorre nos pacientes com insuficiência hepática aguda, a insuficiência hepática ocorrendo após ressecção hepática é associada com complicações mais insidiosas e que são mais difíceis de prever. O reconhecimento precoce da insuficiência hepática pós-operatória, precedendo as evidências clínicas de complicações, foi uma das constatações importantes no presente estudo. Até o 3º dia do pós-operatório as alterações nos testes de função hepática estudados apresentaram fraco valor preditivo de mortalidade. A presença do critério 50-50 (tempo de protrombina <50% e bilirrubina sérica >50 $\mu\text{mol/L}$) no 5º dia do pós-operatório, em contraste, deveria ser considerada como dado alarmante e requer investigação agressiva à procura de complicações específicas e seu tratamento. Pode-se inferir que seria útil incluir exames bacteriológicos múltiplos, para identificar peritonite bacteriana ou pneumonia, assim como ultra-sonografia com Doppler e tomografia computadorizada abdominais para descartar a trombose portal. Estes dois tipos de complicações levam quase que invariavelmente ao óbito se não forem identificados e tratados prontamente. O critério 50-50 quando presente no 5º dia do pós-operatório poderia mesmo ser um auxiliar na decisão do uso de fígado bioartificial ou mesmo na indicação de transplante hepático de resgate em casos selecionados.

Um certo número de estudos tem estabelecido critérios para selecionar pacientes para ressecção hepática, enquanto outros definiram providências pré-operatórias ou intra-operatórias para aumentar a segurança da intervenção^{7,16,17}. O presente estudo teve o objetivo de propor um instrumento que pode ser usado no pós-operatório imediato como preditivo da evolução clínica, conduzindo a uma definição de

insuficiência hepática pós-operatória precoce. Não se questiona a existência da necessidade de padronização da definição de insuficiência hepática pós-operatória para avaliar os resultados de inovações em diferentes áreas da cirurgia hepática, como por exemplo o efeito da privação portal pré-operatória e o impacto de diferentes técnicas de pinçamento vascular.

CONCLUSÃO

A presente investigação demonstrou que, se utilizando o critério 50-50 no quinto dia do pós-operatório como um indicador de insuficiência hepática pós-operatória, foi possível identificar de forma acurada e precoce a tendência à evolução fatal.

Balzan SMP, Gama-Rodrigues J, Belghiti J. Mortality rates after hepatic resection: early and effective postoperative risk factor determination. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2007;20(1):1-7.

ABSTRACT - Background – The definition of postoperative hepatic insufficiency has not yet been standardized, making it difficult to compare innovations concerning hepatic procedures as well as turning the use of postoperative therapeutic interventions a complex task. **Aim** – To evaluate the usefulness and accuracy of diagnosing hepatic insufficiency post-hepatectomy, using prothrombin and seric bilirubin time as predictors of mortality. **Methods** – 775 elective hepatectomies were studied. Non-tumoral spleens were abnormal in 43% of cases studied: stenosis > 30% in 107 (14%), fibrosis in 237 (43%) and cirrhosis in 94 (12%). The impact over mortality with remark to prothrombin time being less than 50% and total seric bilirubin being greater than 50 µmol/L (criteria 50-50) in the postoperative days number 1, 3, 5 and 7, was analyzed. **Results** – Postoperative kinetics regarding prothrombin and seric bilirubin time were distinct. The smallest prothrombin time level occurred in the first postoperative day, whereas seric bilirubin reached its peak in the third day. The tendency of these two biochemical factors to return to preoperative values was sustained in the fifth day. Overall surgical mortality rates were of 3,4% (26 patients), including 21 (81%) cases of abnormal tumor parenchyma and 20 (77%) after major hepatectomy. Mortality rates were higher in patients who presented prothrombin time < 50% or seric bilirubin > 50 µmol/L post surgery. The junction of prothrombin time < 50% and seric bilirubin > 50 µmol/L in the fifth day was a predictive factor for mortality, reaching 59% when this association occurred. **Conclusion** – Beginning from the fifth post surgery day, the association of prothrombin time < 50% and seric bilirubin > 50 µmol/L (3 mg/dL) (criteria 50-50) became a practical and accurate predictor of post-hepatectomy mortality. Consequently, this criterion is proposed as a definition of postoperative hepatic insufficiency.

HEADINGS - Hepatectomy, mortality. Hepatic insufficiency. Risk factors. Postoperative complications. Liver function tests, mortality.

REFERÊNCIAS

- Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, Lemoine A, Bismuth H. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg* 2000;231:480-6.
- Balzan S. Hepatectomias em fígados coleostáticos: análise de fatores determinantes de morbi-mortalidade cirúrgica. 2001, 121f. Dissertação (Mestrado) – Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, Porto Alegre, 2001.
- Balzan S, Belghiti J, Farges O, et al. The “50-50 criteria” on postoperative day 5. an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg* 2005;242:824-9.
- Balzan S, Farges O, Yigitler C, Belghiti J. Liver surgery in obese and overweight patients. *J Gastrointest Surg* 2005;9:542.
- Behrns KE, Tsiotos GG, DeSouza NF, Krishna MK, Ludwig F, Nagorney DM. Hepatic steatosis as a potential risk factor for major resection. *J Gastrointest Surg* 1998;2:292-8.
- Belghiti J, Guevara AO, Noun R, Saldinger PF, Kianmanesh R. Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomy without liver mobilization. *J Am Coll Surg* 2001;193:109-11.
- Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault PP, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000;191:38-46.
- Coelho JCU, Clauss CMP, Machuca TN, Sobottka WH, Gonçalves CG. Liver resection: 10-year experience from a single institution. *Arq Gastroenterol* 2004;41:229-33.
- Couinaud C. The fissural method in hepatic surgery. *Tijdsch Gastroenterol* 1965;8:577-90.
- Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, et al. Impact of model for end-stage liver disease (MELD) score on prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Liver Transp* 2006;12:966-71.
- Das BC, Isaji S, Kawarada Y. Analysis of 100 consecutive hepatectomies: risk factors in patients with liver cirrhosis or obstructive jaundice. *World J Surg* 2001;25:266-73.
- Dimick JB, Cowan JA, Knol JA, Upchurch GR. Hepatic resection in the United States. Indications, outcomes, and hospital procedural volumes from a nationally representative database. *Arch Surg* 2003;138:185-91.
- Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: toward zero hospital deaths. *Ann Surg* 1999;229:322-30.
- Farges O, Balzan S. Left Hepatectomy – Surgical Technique. *Journal de Chirurgie* 2005;142:297-301.
- Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, Fujita S, Hochwald SN, Caridi JG, Hawkins IF, Vauthey JN. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. *Ann Surg*. 2003;237:686-9.
- Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, Takayama T, Makuuchi M. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg* 2003;138:1198-1206.
- Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat LMA, Little S, Corvera C, Weber S, Blumgart LH. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: Analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg* 2002;236:397-407.
- Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2006;243:1-7.
- Lan AK, Luk HN, Goto S, et al. Stress response to hepatectomy in patients with a healthy or a diseased liver. *World J Surg* 2003;27:761-4.
- Navasa M. Bacterial infections in patients with cirrhosis: reasons, comments and suggestions. *Dig Liver Dis* 2001;23:9-12.
- Ogata S, Kianmanesh R, Belghiti J. Doppler assessment after right hepatectomy confirms the need to fix the remnant left liver in the anatomical position. *British J Surg* 2005;92:592-5.
- Poon RT, Fan ST. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: how I do it. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005;12:31-7.
- Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KC, Garden OJ, Wigmore SJ, Edinburgh Liver Surgery and Transplantation Experimental Research Group (ELISTER). The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut*. 2005;54:289-96.
- Schroeder RA, Marroquin CE, Bute BP, Khuri S, Henderson WG, Kuo PC. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resectin. *Ann Surg* 2006, 243:373-9.
- Suc B, Panis Y, Belghiti J, Fekete F. ‘Natural history’ of hepatectomy. *Br J Surg*. 1992;79:39-42.
- Teh SH, Christein J, Donohue J et al. Hepatic resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis : model of end-stage liver disease (MELD) score predicts perioperative mortality. *J Gastrointest Surg* 2005;9:1207-15.
- Thompson HH, Tompkins RK, Longmire WP Jr. Major hepatic resection. A 25-year experience. *Ann Surg* 1983;197:375-88.
- Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery* 2000;127:512-19.
- Yigitler C, Farges O, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Abdalla EK, Belghiti J. The small remnant liver after major liver resection: how common and how relevant? *Liver Transplantation* 2003;9:S18-S25.
- Zimmermann H, Reichen J. Hepatectomy: preoperative analysis of hepatic function and postoperative liver failure. *Dig Surg*. 1998;15(1):1-11.

Conflito de interesse: não há

Fonte financiadora: não há

Recebido para publicação em: 21/07/2006

Aceito para publicação em: 15/11/2006