

# Adenoma hepatocelular sangrante: série histórica e desfechos

## *Bleeding hepatocellular adenoma: historical series and outcomes*

FELIPE ANTÔNIO CACCIATORI<sup>1</sup> ; PABLO DUARTE RODRIGUES<sup>1</sup> ; PAULO ROBERTO OTT FONTES<sup>1</sup> .

### R E S U M O

**Introdução:** o Adenoma Hepatocelular – AHC – é uma neoplasia benigna rara do fígado associada a mulheres com idade reprodutiva. Sua principal complicação é o sangramento, mas as séries de casos direcionadas a esta intercorrência são limitadas. **Métodos:** entre os anos de 2010 e 2022 foram registrados 12 casos de AHC sangrante em um hospital universitário de alta complexidade no sul do Brasil, cujos prontuários foram retrospectivamente avaliados. **Resultados:** todos os pacientes eram do sexo feminino, com média de idade de 32 anos e de IMC de 33kg/m<sup>2</sup>. O uso de anticoncepcionais foi identificado em metade da amostra e também metade das pacientes apresentava lesão única. O diâmetro médio da maior lesão foi de 9,60cm e a maior lesão foi responsável pelo sangramento em todos os casos. Hemoperitônio foi documentado em 33% das pacientes e a idade destas foi significativamente maior do que as pacientes que não apresentaram hemoperitônio – 38 vs 30 anos, respectivamente. A ressecção cirúrgica da lesão sangrante foi realizada em 50% das pacientes e a mediana de dias entre o sangramento e a ressecção foi de 27 dias. Em apenas um caso foi lançado mão da embolização da lesão. Não se demonstrou correlação entre a taxa de redução das lesões e o passar dos meses, nos casos em que foi adotado tratamento conservador. **Conclusão:** conclui-se que aos AHC sangrantes da presente série apresentam concordância epidemiológica com a literatura e pode sugerir que as pacientes com maior idade tendem a apresentar hemoperitônio mais frequentemente, fato que deve ser investigado em maiores estudos.

**Palavras-chave:** Adenoma Hepático. Abdome Agudo Hemorrágico. Neoplasia Benigna do Fígado.

### INTRODUÇÃO

O Adenoma Hepatocelular - AHC - é uma neoplasia benigna rara do fígado com forte associação com o uso de contraceptivos orais - ACO -, sendo assim mais prevalente em mulheres em idade reprodutiva. A incidência estimada para essas pacientes é de 1-3 a cada 100.000/ano, em oposição a apenas 1 a cada 1.000.000/ano para as não-usuárias de ACO ou mulheres com menos de 2 anos de exposição a estes fármacos<sup>1-3</sup>.

O diagnóstico de AHC geralmente parte de um achado incidental que desencadeia a busca por um diagnóstico definitivo, baseada sobretudo em estudos de imagem. A certeza diagnóstica pode ser difícil, necessitando uso de exames contrastados específicos<sup>4</sup>. A importância da diferenciação entre AHC e demais neoplasias hepáticas benignas, como o hemangioma e a hiperplasia nodular focal, reside na existência de potenciais complicações exclusivamente associadas ao AHC: o sangramento e a transformação maligna.

O sangramento ocorre em até 27% dos casos, sendo mais comumente associado a lesões maiores que 5cm<sup>5</sup>. Sua ocorrência pode ser intra-lesional, intra-hepática ou intra-peritoneal, de modo que esta última leva o paciente a um quadro de abdome agudo

hemorrágico, podendo cursar com consequente choque e risco de óbito<sup>6</sup>.

Recente revisão sistemática encontrou 11 séries de casos publicadas no mundo entre 2000 e 2014, somando 167 casos de AHC sangrante<sup>7</sup>. Outra revisão entre 2000 e 2010 levou em conta apenas séries com mais de 10 pacientes e totalizou 8 estudos com 143 casos<sup>4</sup>. Nota-se assim a escassez de amplas séries de casos, o que dificulta a extração de dados concisos que suportem as decisões clínicas diante de tão ameaçadora patologia. Deste modo, justifica-se o presente estudo pela necessidade de ampliar a casuística da literatura mundial acerca dos AHC sangrantes, a fim de possibilitar, no futuro, tratamentos norteados por sólidas evidências.

### MÉTODOS

Trata-se de estudo de coorte, retrospectivo, baseado em dados secundários<sup>8</sup>, desenvolvido junto a um hospital universitário de alta complexidade localizado no sul do Brasil, com disponibilidade de recursos diagnósticos e terapêuticos necessários para o manejo da patologia em questão, incluindo métodos radiointervencionistas. O comitê de ética da instituição foi devidamente consultado e aprovou o presente trabalho, conforme

1 - Santa Casa de Misericórdia, Serviço de Cirurgia Hepatobiliopancreática e Transplante Hepático - Porto Alegre - RS - Brasil

parecer consubstanciado CAAE 58679922.9.0000.5335, registrado junto à Plataforma Brasil.

Prontuários de pacientes com diagnóstico de neoplasia benigna do fígado, CID D13.4, e que necessitaram de internação hospitalar foram revisados, totalizando cerca de 150 registros entre 2010 e 2022. Após análise individual e sequencial destes prontuários, foram identificados 12 casos de AHC sangrantes, os quais foram incluídos neste estudo.

Os dados foram coletados, tabulados e analisados no software IBM SPSS versão 18. As tabelas univariadas foram construídas para descrever o perfil da população e a frequência das categorias nas variáveis independentes. Tabelas bivariadas foram utilizadas para verificar a associação dos desfechos com as variáveis dependentes e o teste qui-quadrado foi utilizado ao nível de 5% de significância<sup>9-11</sup>. A nomenclatura adotada para referência aos segmentos hepáticos segue a terminologia de Brisbane<sup>12</sup>.

## RESULTADOS

Todas os 12 casos de AHC sangrantes são de pacientes do sexo feminino. A Tabela 1 descreve as características da amostra. Nota-se média de idade de 32 anos e média de Índice de Massa Corporal - IMC - de 33kg/m<sup>2</sup>. Metade das pacientes fez uso de ACO nos 12 meses que precederam o sangramento; também,

metade das pacientes gestou ao menos uma vez e quatro das pacientes faziam uso de anti-hipertensivos.

O diâmetro médio da maior lesão foi de 9,60cm e em todos os casos a lesão responsável pelo sangramento foi a maior. Metade das pacientes possuía apenas um adenoma hepático, mas um quarto delas possuía adenomatose clássica, com mais de 10 adenomas. O segmento hepático mais frequentemente acometido foi o 5, em 33% das pacientes e o hematoma subcapsular estava presente nos exames de imagem de 83% das pacientes; em contrapartida, apenas 33% das pacientes apresentava hemoperitônio.

A presença de esteatose hepática, analisada através da descrição do exame de ressonância magnética nuclear, da descrição cirúrgica e/ou do estudo anatomopatológico, nos casos que houve ressecção, foi verificada em metade das pacientes.

Com relação aos sintomas mais prevalentes, 6 pacientes queixaram de dor no hipocôndrio direito, 5 mencionaram dor abdominal mal caracterizada, 3 apresentaram vômitos, 3 apresentaram febre, uma apresentou constipação e também uma queixou de perda ponderal. Apenas duas pacientes sabiam previamente ao episódio de sangramento que possuíam adenoma hepático. A Tabela 2 apresenta as características laboratoriais encontradas no momento da admissão logo após o sangramento, bem como os intervalos em dias entre os eventos relacionados.

**Tabela 1** - Características da amostra.

Característica	n=12	Característica	n=12
Idade*	32,95 ± 5,97	Segmento da lesão sangrante**	
IMC*	33,86 ± 8,04	2	2 (16,70)
Uso de ACO nos últimos 12 meses? **		3	1 (8,33)
Sim	6 (50,00)	5	4 (33,33)
Não	6 (50,00)	6	3 (25,00)
Gestações prévias? **		8	2 (16,70)
Sim	6 (50,00)	Hematoma subcapsular? **	
Não	6 (50,00)	Sim	10 (83,33)
Uso de medicações? **		Não	2 (16,67)
Sim	6 (50,00)	Hemoperitônio? **	
Não	6 (50,00)	Sim	4 (33,33)
Número de lesões**		Não	8 (66,67)
1	6 (50,00)	Esteatose hepática? **	
2	1 (8,30)	Sim	6 (50,00)
3	1 (8,30)	Não	6 (50,00)

Característica	n=12	Característica	n=12
5	1 (8,30)	Ressecção cirúrgica? **	
>10	3 (25,00)	Sim	6 (50,00)
Diâmetro da maior lesão em cm*	9,60 ± 1,68	Não	6 (50,00)
		Lesões residuais após 1 ano? **	
		Sim	6 (50,00)
		Não	6 (50,00)

\*Valores expressos em média e desvio padrão; \*\*Valores expressos em número absoluto e percentil.

**Tabela 2** - Achados laboratoriais à admissão e intervalos entre eventos.

Variável	Valor
Hemoglobina*	10,44 ± 2,13
Plaquetas*	374.222 ± 150.541
TGO** <sup>10</sup>	35,00 (26,50 – 115,25)
TGP** <sup>7</sup>	71,00 (27,00 – 221,00)
FA** <sup>7</sup>	148,00 (98,00 – 384,00)
GGT** <sup>7</sup>	113,00 (63,00 – 492,00)
LDH* <sup>2</sup>	367,50 ± 16,26
PCR* <sup>6</sup>	215,09 ± 98,44
INR* <sup>9</sup>	1,09 ± 0,09
KTTP* <sup>8</sup>	29,20 ± 28,15
Creatinina* <sup>10</sup>	0,61 ± 0,15
Uréia* <sup>9</sup>	21,88 ± 6,90
Dias entre o sangramento e a cirurgia**	27 (9,5 – 180)
Dias de internação após a cirurgia**	14 (9 – 32)

Análise estatística demonstrou que houve diferença significativa quando comparadas as médias de idade em anos das pacientes com hemoperitônio, 38,75 ± 4,11, com as pacientes sem hemoperitônio, 30,00 ± 4,44 (p=0,013). Demais variáveis foram testadas e não apresentaram correlação estatística com este desfecho. Também não foram encontradas significância estatística quando comparadas a ocorrência de hemoperitônio com os segmentos da lesão sangrante, com o uso de ACO, com a ocorrência de gestações prévias, com o uso prévio de medicações e com a presença de esteatose hepática. O uso de anticoncepcional não participou significativamente na taxa de redução das lesões após o sangramento e também não parece afetar o tamanho máximo das lesões. Não houve relação estatística entre o IMC e o diâmetro máximo das lesões ou a taxa de redução, tampouco com o número de lesões.

Das 12 pacientes, 4 não sofreram nenhum tratamento invasivo. Dentre as 7 pacientes levadas à cirurgia, uma foi submetida apenas a lavagem da

cavidade peritoneal devido hemoperitônio, sem abordagem do sangramento hepático e da lesão propriamente dita. Das 6 pacientes que efetivamente realizaram cirurgia para ressecção dos adenomas, tem-se: uma enucleação de lesão única do segmento 6, uma hepatectomia dos segmentos 5 e 6, uma ressecção do segmento 8, uma setorectomia anterior direita, uma setorectomia lateral esquerda e uma ressecção dos segmentos 5, 6 e 7.

Apenas uma paciente foi tratada por embolização com gelfoam. Esta apresentava lesão única de 8,7cm no segmento 8, com hemoperitônio e hemoglobina da chegada de 9,4g/dL. A embolização foi realizada 6 dias após o sangramento e na Tomografia Computadorizada - TC - de controle depois de 3 meses, a lesão havia regredido para 4,2cm, não sendo submetida a ressecção cirúrgica no seguimento.

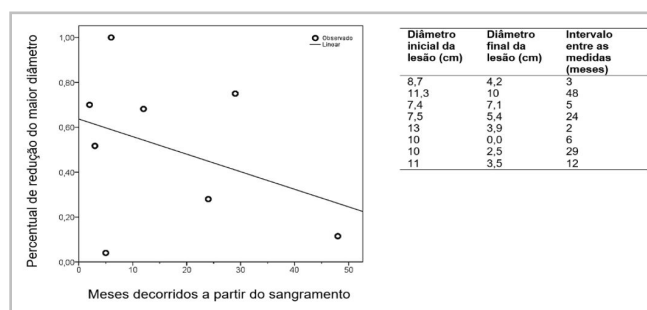
Em relação às complicações após o tratamento, não foram identificados óbitos na casuística e uma paciente necessitou internação prolongada: paciente de 36 anos, IMC 27kg/m<sup>2</sup>, que apresentava 5 lesões sendo a maior de 13cm no segmento 5, com hematoma subcapsular mas sem hemoperitônio, hemoglobina na chegada de 14,6g/dL e demais exames normais, estável clinicamente, foi liberada após observação hospitalar inicial de 7 dias para seguimento ambulatorial. Repetiu TC após 2 meses e notou-se regressão da maior lesão, então medindo 3,9cm no maior eixo. Foi realizada hepatectomia 6 meses após o episódio de sangramento, resultando na ressecção dos segmentos 5, 6 e 7, onde se concentravam a maioria das lesões. Esta paciente evoluiu bem nos primeiros dias pós-operatórios, mas foi readmitida após a alta por coleção subfrênica, necessitando drenagem percutânea e internação prolongada por cerca de 60 dias.

Todas as pacientes operadas apresentaram estudo anatomopatológico confirmando o diagnóstico

de AHC, mas nenhuma paciente possuía estudo imunohistoquímico. No follow up, uma paciente apresentou diagnóstico de carcinoma seroso de alto grau de ovário 6 anos após o episódio de sangramento do adenoma. Outra, engravidou anos após o sangramento sem apresentar intercorrências.

Das 6 pacientes sem lesões após 1 ano do sangramento, 5 delas também pertencem ao grupo que foi submetido à ressecção cirúrgica e uma apresentou regressão completa espontânea sem cirurgia ou embolização: possuía lesão com 10cm no segmento 2, que após o episódio de sangramento não mais foi identificado nos exames de seguimento.

Quando analisada a taxa de redução do tamanho das lesões, a contar da data da primeira imagem, não se encontrou correlação estatística entre o tamanho das lesões e a taxa de redução, tampouco entre a taxa de redução e o intervalo de tempo em meses. A Figura 1 apresenta estes dados, demonstrando que enquanto algumas lesões reduziram acima de 60% de seu maior diâmetro no período de 15 meses, outras apresentaram redução mínima após 48 meses. A média de diâmetro inicial foi de  $9,86 \pm 1,93$ cm, a média do diâmetro final de  $4,57 \pm 3,01$ , a média de redução do maior diâmetro de  $5,28 \pm 3,74$  e a média de intervalo entre os exames foi de  $16,12 \pm 16,29$  meses.



**Figura 1.** Percentual de redução das lesões ao longo dos meses e números absolutos.

## DISCUSSÃO

A apresentação clínica da ruptura de um adenoma hepático é variável. Os sintomas de dor abdominal súbita e progressiva, com peritonite franca, quando há sangue livre na cavidade peritoneal, é o quadro clássico, ainda que sua ocorrência não seja

universal. Casos de ruptura intra-tumoral ou intra-hepática geram sintomas mais restritos, como dor em hipocôndrio direito, contínua e progressiva, sem fatores de alívio ou relação com alimentação ou posição<sup>13-15</sup>. Há descrição inclusive de sangramento de um adenoma hepático ocorrido durante o pós-operatório precoce de uma paciente com ruptura de outro adenoma<sup>16</sup>. Na presente casuística, além dos sintomas mencionados na literatura, foram identificados casos de sintomas febris e mesmo perda ponderal.

É consenso que nos casos de sangramento hepático tumoral, o primeiro manejo diz respeito à ressuscitação hemodinâmica e tratamento dos distúrbios de coagulação<sup>7</sup>. O paciente estável e sem sangramento extra-hepático deve ser submetido a uma melhor investigação da lesão, preferencialmente com Ressonância Magnética Nuclear – RMN - para elucidar eventual dúvida diagnóstica em relação a adenoma versus carcinoma hepatocelular<sup>17</sup>. A presença de cirrose hepática deve alertar ainda mais o cirurgião para a possibilidade de se estar diante de uma malignidade.

O tratamento radiointervencionista por embolização arterial hepática seletiva é o tratamento de escolha para os pacientes com AHC sangrante mas com estabilidade hemodinâmica<sup>7,13</sup>, podendo ser seguida ou não de ressecção da lesão, em um melhor cenário cirúrgico. Nos casos de instabilidade hemodinâmica, a abordagem cirúrgica é emergencial, usualmente com empacotamento hepático e hemostasia grosseira para controle de danos seguida de ressuscitação em ambiente de terapia intensiva para posterior reabordagem cirúrgica<sup>7</sup>. A utilização de manobras de hemostasia como a de Pringle auxilia sobremaneira na contenção da hemorragia e a dissecação digital para rápida extirpação da lesão, como proposto por Lin<sup>18,19</sup> pode ser necessária nestes casos. Nos 12 casos ora relatados, nenhum paciente apresentou instabilidade hemodinâmica, de modo que todos foram investigados com RMN e em nenhum caso restou dúvida em termos de possibilidade de malignidade. A mediana de dias entre o sangramento e a cirurgia, quando realizada, foi de 27 dias, demonstrando o caráter não urgente das ressecções.

Série de 167 pacientes de uma casuística norte-americana, composta por pacientes com média

de idade de  $39,8 \pm 12,9$  anos e média de IMC de  $28,6 \pm 6,5\text{kg/m}^2$  reporta que 27 pacientes apresentaram sangramento, sendo todas mulheres. O IMC do grupo que sangrou não diferiu significativamente dos que não apresentaram sangramento. Dentre os pacientes que sangraram, 48,2% apresentavam lesão única, e 37% tinham 10 ou mais lesões. O tratamento dos pacientes que sangraram incluiu ressecção em 63% dos pacientes, enquanto 22,2% foram tratados com uma combinação de ressecção cirúrgica com embolização ou radioablação e 7,4% foram tratados conservadoramente. Interessante mencionar que 2 pacientes desta casuística foram submetidos a transplante de fígado e 1,2% apresentaram malignização das lesões<sup>15</sup>.

Outra série de casos francesa encontrou 56 pacientes com AHC sangrantes entre 1990 e 2013. A mediana de idade da amostra foi de 39 anos, a mediana do IMC de  $24\text{kg/m}^2$  e a mediana de hemoglobina à apresentação foi de  $10\text{g/dL}$ <sup>20</sup>. Na presente série, identificou-se também totalidade feminina mas com idade mais jovem, 32 anos em média, e IMC maior,  $33\text{kg/m}^2$  em média.

A literatura sugere que lesões localizadas nos segmentos 2 e 3 tem maior tendência de sangrar e que lesões exofíticas sangram mais em comparação às subcapsulares, que por sua vez sangram mais que as intra-hepáticas. Outra característica que aumenta o risco de sangramento é a visualização de artéria nutridora seja periférica ou central<sup>21</sup>. Os casos aqui relatados situaram-se em sua maioria no lobo hepático direito, especialmente no segmento 5, e a avaliação pormenorizada das características imagiológicas das lesões fugiam ao escopo proposto.

A evolução do estudo dos subtipos moleculares permitiu a identificação de fatores associados a maior risco de complicações, especificamente da hemorragia e transformação maligna. Em algumas casuísticas, a taxa de sangramento em mulheres de risco - consideraras aquelas com mutação no exon 7 ou 8 da beta catenina - chega a 26-27%<sup>5,6</sup>, mas classicamente a literatura considera em torno de 14-16% a taxa de sangramento, especialmente em tumores maiores que  $5\text{cm}$ <sup>5,15,22</sup>. Nas lesões menores que  $5\text{cm}$  e com mutação da beta catenina, entretanto, o risco de sangramento estaria aumentado ainda que com a dimensão reduzida da lesão<sup>5</sup>.

Série histórica de 83 casos de AHC sangrantes atendidos entre 1984 e 2020, em um hospital francês, no qual 78 pacientes foram operados, não encontrou mortalidade associada ao procedimento, mas complicações graves ocorreram em 11,5%. Na mesma casuística, revisão e imunohistoquímica das lesões demonstrou associação do sangramento com os subtipos de mutação da b-catenina nos exons 7 e 8, além das mutações sonic hedgehog, do tamanho da lesão e do consumo crônico de álcool<sup>23</sup>. A ausência de testes genéticos e de imunohistoquímica na série aqui apresentada não permitiu a avaliação dos fatores moleculares vistos nestes outros artigos.

Série de 23 casos de pacientes com hemorragia intra-hepática maciça ou hemoperitônio demonstrou 100% de pacientes do sexo feminino com idade mediana de 34 anos e tamanho mediano das lesões de 7,6cm. Foi identificado uso de ACO em 82,6% das pacientes. O valor mediano da hemoglobina na admissão foi de  $12,24\text{g/dL}$  e o tempo mediano de internação de 13 dias. Nenhuma das pacientes tinha diagnóstico prévio de AHC e 65,2% apresentaram-se com estabilidade hemodinâmica. O tratamento conservador foi empregado em 56,5% dos pacientes e 39,1% dos pacientes foram submetidos inicialmente a angioembolização seletiva na fase aguda, sendo os demais operados já na admissão. Em relação às complicações desta série, dois pacientes submetidos à embolização ou ressecção apresentaram abscesso intra-hepático, necessitando drenagem e internação prolongada<sup>17</sup>.

A taxa de ressangramento nesta casuística foi de 4,3% e o sangramento ocorreu 3 meses após a hemorragia inicial. Após 36 meses de seguimento, todos os tumores apresentaram regressão, com redução do tamanho mediano de 7,6cm para 2,5cm na série, sendo realizada ressecção eletiva apenas em pacientes que posteriormente restaram com lesões maiores que  $5\text{cm}$  ou manifestaram desejo de engravidar<sup>17</sup>. Estes achados corroboram os encontrados na presente série, especialmente na semelhança das idades encontradas, nas dimensões das lesões sangrantes, e no valor de hemoglobina na admissão.

Não foi encontrado na literatura trabalho que relatasse a taxa de redução das lesões ao longo dos

meses, nos casos em que foi postergada a realização da ressecção cirúrgica. Este estudo demonstrou não haver correlação entre a taxa de redução da lesão após o sangramento e o diâmetro inicial ou o tempo. Isso representa a imprevisibilidade da evolução dessas lesões após o episódio hemorrágico, de modo que maiores estudos poderiam verificar estes achados.

## CONCLUSÃO

A escassez de grandes séries de casos sobre adenoma hepatocelular com sangramento agudo e seu manejo e desfechos chama a atenção para a necessidade de maiores estudos nesta área. Parece evidente a relação dos fatores hormonais como o uso de anticoncepcionais hormonais orais, a obesidade e o sexo feminino e a presença de ACH, mas sua influência na ocorrência de sangramentos ainda precisa ser melhor caracterizada. Na presente série, a ocorrência de hemoperitônio foi

mais vista em pacientes com maior faixa etária, mas as implicações clínicas deste dado não são inequívocas.

O manejo tardio, nos casos de pacientes que apresentaram sangramento e foram tratadas sem intervenções cirúrgicas, certamente requer maiores estudos. Não há consenso sobre a indicação de ressecção nas lesões que, após episódio de sangramento, regrediram para dimensões menores que 5cm, e há autores que apenas observam este tipo de lesões<sup>20</sup>. Pode-se inferir que as mutações associadas à ocorrência de sangramento também estão associadas à transformação maligna, o que justificaria a ressecção liberal nestes casos, entretanto não foram encontradas evidências claras para esta recomendação.

Os achados deste estudo acerca do comportamento não previsível das lesões após o sangramento, em termos de redução do seu diâmetro, devem servir de base para futuros estudos com amostras maiores e poder estatístico para verificar tais ocorrências.

## ABSTRACT

**Introduction:** Hepatocellular adenoma - AHC - is a rare benign neoplasm of the liver more prevalent in women at reproductive age and its main complication is hemorrhage. In the literature, case series addressing this complication are limited. **Methods:** Between 2010 and 2022, 12 cases of bleeding AHC were attended in a high-complexity university hospital in southern Brazil, whose medical records were retrospectively evaluated. **Results:** All patients were female, with a mean age of 32 years and a BMI of 33kg/m<sup>2</sup>. The use of oral contraceptives was identified in half of the sample and also half of the patients had a single lesion. The mean diameter of the largest lesion was 9.60cm and the largest lesion was responsible for bleeding in all cases. The presence of hemoperitoneum was documented in 33% of the patients and their age was significantly higher than the patients who did not have hemoperitoneum – 38 vs 30 years, respectively. Surgical resection of the bleeding lesion was performed in 50% of the patients and the median number of days between bleeding and resection was 27 days. In only one case, embolization was used. The relation between ingrowth of the lesions and the time, in months, was not obtained in this study. **Conclusion:** It is concluded that the bleeding AHC of the present series shows epidemiological agreement with the literature and may suggest that older patients tend to have hemoperitoneum more frequently, a fact that should be investigated in further studies.

**Keywords:** Hepatocellular Adenoma. Benign Liver Neoplasm. Abdominal Hemorrhage.

## REFERÊNCIAS

1. Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, Strauss LT, Greenspan JR, Hill AP, et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. JAMA. 1979;242:644-48.
2. Addeo P, Cesaretti M, Fuchshuber P, Langella S, Simone G, Oussoultzoglou E, et al. Outcomes of liver resection for haemorrhagic hepatocellular adenoma. Int J Surg. 2016;27:34-8. doi: 10.1016/j.ijvs.2016.01.041.
3. Farges O, Ferreira N, Dokmak S, Belghiti J, Bedossa P, Paradis V. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. Gut. 2011;60(1):85-9. doi: 10.1136/gut.2010.222109.
4. Huurman VA, Schaapherder AF. Management of ruptured hepatocellular adenoma. Dig Surg. 2010;27(1):56-60. doi: 10.1159/000268427.
5. Nault JC, Couchy G, Balabaud C, et al. Molecular Classification of Hepatocellular Adenoma Associates With Risk Factors, Bleeding, and Malignant Transformation. Gastroenterology. 2017;152(4):880-

- 94.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2016.11.042.
6. Aalten SM, Man RA, Ijzermans JN, Terkivatan T. Systematic review of haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas. *Br J Surg*. 2012;99(7):911-6. doi: 10.1002/bjs.8762.
  7. Darnis B, Rode A, Mohkam K, Ducerf C, Mabrut JY. Management of bleeding liver tumors. *J Visc Surg*. 2014;151(5):365-75. doi: 10.1016/j.jvisurg.2014.05.007.
  8. Oliveira SL. Metodologia da pesquisa. In: Tratado de metodologia científica: projetos de pesquisas, TGI, TCC, monografias, dissertações e teses. São Paulo: Pioneira, 1997. p.103-232.
  9. Barros AJP, Lehfeld NAS. Fundamentos de metodologia: um guia para a iniciação científica. São Paulo: McGraw-Hill, 1986. 132 p.
  10. Barbetta PA. Estatística Aplicada às Ciências Sociais. 4. ed. Florianópolis, 2001: Editora da UFSC. 338 p.
  11. Andery MAPA et al. Para compreender a ciência: uma perspectiva histórica. 10.ed. Rio de Janeiro: Espaço e Tempo, 2001.
  12. Strasberg SM et al. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HPB*. 2000;2(3):333-9. doi: 10.1016/S1365-182X(17)30755-4.
  13. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol*. 2016;65(2):386-98. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.001.
  14. Balzan SMP, Gava VG, Luersen GF. Benign solid focal lesions and incidentalomas of the liver in: Principles of Hepatic Surgery, 2016, chapter 18, p. 295-323.
  15. McDermott C, Ertreo M, Jha R, et al. Risk factors for bleeding hepatocellular adenoma in a United States cohort. *Liver Int*. 2022;42(1):224-232. doi: 10.1111/liv.15087.
  16. Nuzzo G, Coppola R, Magistrelli P, Danza FM, Breda M, Vecchio F, et al. Rupture of multiple hepatic adenoma and oral contraceptive use: a case report. *Ital J Surg Sci*. 1983;13(4):303-6.
  17. Klompenhouwer AJ, de Man RA, Thomeer MG, Ijzermans JN. Management and outcome of hepatocellular adenoma with massive bleeding at presentation. *World J Gastroenterol*. 2017;23(25):4579-86. doi: 10.3748/wjg.v23.i25.4579.
  18. Lin TY, Tsu K, Mien C, Chen C. Study on lobectomy of the liver. *J Formosa Med Assoc*. 1958;57:742-59.
  19. Eichelbaum EJ, Alamanos R, Millán G, Padron JA. Adenoma hepático sangrante y su relación con los anovulatorios [Bleeding hepatic adenoma and its relation to oral contraceptives]. *G E N*. 1978 Apr-Jun;32(4):355-61.
  20. Dokmak S, Aussilhou B, Rasoaherinomenjanahary F, et al. Hemorrhage of hepatocellular adenoma: a complication that can be treated by conservative management without surgery. *HPB (Oxford)*. 2018;20(12):1198-205. doi: 10.1016/j.hpb.2018.06.1796.
  21. Bieze M, Phoa SS, Verheij J, van Lienden KP, van Gulik TM. Risk factors for bleeding in hepatocellular adenoma. *Br J Surg*. 2014;101(7):847-55. doi: 10.1002/bjs.9493.
  22. Laurent A, Dokmak S, Nault JC, et al. European experience of 573 liver resections for hepatocellular adenoma: a cross-sectional study by the AFC-HCA-2013 study group. *HPB (Oxford)*. 2016;18(9):748-55. doi: 10.1016/j.hpb.2016.01.11.
  23. Julien C, Le-Bail B, Ouazzani Touhami K, Frulio N, Blanc JF, Adam JP, et al. Hepatocellular adenoma risk factors of hemorrhage: size is not the only concern!: single-center retrospective experience of 261 patients. *Ann Surg*. 2021;274(5):843-50. doi: 10.1097/SLA.0000000000005108.

Recebido em: 26/02/2023

Aceito para publicação em: 01/05/2023

Conflito de interesses: não.

Fonte de financiamento: nenhuma.

#### Endereço para correspondência:

Felipe Antônio Cacciatori

E-mail: cacciatori@hotmail.com

