



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

# **Impacto da avaliação peri-operatória da clearance do verde de indocianina no idoso submetido a hepatectomia**

---

Mestrado em Geriatria

**Paulo Alexandre da Costa Neves**

**Setembro de 2010**

Orientador de Dissertação: Professor Doutor José Guilherme Tralhão;  
Co-orientador de Dissertação: Professor Doutor Manuel Teixeira Veríssimo;  
Coordenadores do Mestrado em Geriatria: Professora Doutora Helena Saldanha e Professor Doutor Manuel Teixeira Veríssimo

# Impacto da avaliação peri-operatória da clearance do verde de indocianina no idoso submetido a hepatectomia

**Paulo Alexandre da Costa Neves**

Setembro de 2010



## Índice

ÍNDICE	3
RESUMO / <i>ABSTRACT</i>	5
INTRODUÇÃO	9
▫ Considerações gerais	9
▫ Alterações biológicas e fisiopatológicas do indivíduo idoso	10
▫ Cirurgia hepática no indivíduo idoso	11
▫ Avaliação da função hepática	16
▫ A reserva hepática	17
▫ Avaliação dinâmica da função hepática	22
▫ Avaliação dinâmica da função hepática através da <i>clearance</i> do verde de indocianina	24
▪ Farmacocinética do verde de indocianina	25
▪ Métodos de avaliação da <i>clearance</i> do verde de indocianina	27
▪ Limites de interpretação da farmacocinética do verde de indocianina	29
▪ Aplicações clínicas actuais do verde de indocianina	30
• Marcador prognóstico nas Unidades de Cuidados Intensivos	30
• Cirrose hepática	31
• Cirurgia de ressecção hepática	32
• Transplantação hepática	35
OBJECTIVOS	37

MATERIAIS E MÉTODOS	38
▫ Doentes	38
▫ Procedimentos cirúrgicos	39
▫ Avaliação da <i>clearance</i> do verde de indocianina	41
▫ Análise estatística	42
RESULTADOS	45
▫ Mortalidade e morbidade	45
▫ Estudo da evolução dos parâmetros hemodinâmicos	46
▫ Estudo da evolução dos parâmetros bioquímicos	47
▫ Modificações sequenciais nos parâmetros relativos ao verde de indocianina: PDR-ICG e R15-ICG	50
▫ Efeito da clampagem do pedículo hepática na <i>clearance</i> do verde de indocianina	52
▫ Efeito da magnitude da intervenção cirúrgica na <i>clearance</i> do verde de indocianina	53
DISCUSSÃO	56
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65

## Resumo

### Introdução

Os procedimentos cirúrgicos hepáticos são, actualmente, cada vez mais complexos, e mais frequentemente realizados em indivíduos mais idosos, com mais comorbilidades. Além dos dados clínicos e laboratoriais (incorporados em classificações como a de Child-Pugh), a avaliação quantitativa da função hepática assume uma relevância crescente. A clearance do verde de indocianina (C-ICG) é um dos métodos de avaliação dinâmica da função hepatocelular actualmente mais utilizados.

### Objectivos

Avaliação peri-operatória da C-ICG no doente idoso (idade  $\geq 65$  anos) submetido a hepatectomia.

### Materiais e métodos

Foram incluídos neste estudo 59 doentes hepatectomizados. O grupo A incluiu doentes com idade  $< 65$  anos – 32 doentes (17 do sexo feminino, 15 do sexo masculino), com uma média de idades de  $51,6 \pm 9,3$  anos. O grupo B incluiu doentes com idade  $\geq 65$  anos – 27 doentes (4 do sexo feminino, 23 do sexo masculino), com uma média de idades de  $71,3 \pm 4,8$  anos. Os grupos foram homogéneos quanto à magnitude da intervenção cirúrgica realizada: 14 hepatectomias *major* no grupo A e 10 no grupo B ( $p = 0,945$ ); 18 hepatectomias *minor* no grupo A e 17 no grupo B ( $p = 0,808$ ).

A avaliação da eliminação do ICG foi realizada antes da cirurgia (T0), imediatamente após a intervenção (T1) e 24 horas após a mesma (T2), sendo avaliados o *plasma disappearance rate* do ICG (PDR-ICG) e a taxa de retenção do ICG aos 15

minutos (R15-ICG), através de espectrofotometria, com o sistema LiMON® (Pulsion® Medical Systems, Munich, Germany).

## **Resultados**

Os valores de PDR-ICG e R15-ICG não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos.

## **Conclusões**

O nosso estudo sugere que a função do fígado restante após hepatectomia parcial nos indivíduos idosos (idade  $\geq 65$  anos) é sobreponível à dos indivíduos com idade inferior a 65 anos. Como tal, a idade, *per se*, não constitui uma contra-indicação absoluta para uma hepatectomia.

## **Abstract**

### **Introduction**

Hepatic surgical procedures are now more complex, being more frequently performed in older individuals and in those with more co-morbidities. Besides the clinical and laboratory data (embedded into classifications such as Child-Pugh), the quantitative assessment of liver function is of increasing relevance. The indocyanine green (C-ICG) clearance is one of the most commonly used methods of dynamic assessment of hepatocellular function.

### **Objectives**

Perioperative assessment of ICG-C in elderly patients (age  $\geq 65$  years) undergoing hepatectomy.

### **Materials and methods**

The study included 59 patients submitted to hepatectomy. Group A included patients aged  $< 65$  years - 32 patients (17 female, 15 male) with a mean age of  $51.6 \pm 9.3$  years. Group B included patients aged  $\geq 65$  years - 27 patients (4 female, 23 male) with a mean age of  $71.3 \pm 4.8$  years. The groups were homogeneous regarding the magnitude of the performed surgery: 14 major hepatectomies in group A and 10 in group B ( $p = 0.945$ ); 18 minor hepatectomies in group A and 17 in group B ( $p = 0.808$ ).

The evaluation of the elimination of ICG was performed before surgery (T0), immediately after the intervention (T1) and 24 hours thereafter (T2). Two parameters were evaluated: the plasma disappearance rate of ICG (PDR-ICG) and the retention rate of ICG at 15 minutes (R15-ICG). The method used was spectrophotometry, using LiMON<sup>®</sup> (Pulsion<sup>®</sup> Medical Systems, Munich, Germany).



## Results

The PDR-ICG and R15-ICG values showed there are no statistically significant differences between the two groups.

## Conclusions

Our study suggests that the function of the remaining liver after partial hepatectomy in elderly subjects (age  $\geq 65$  years) and in patients under 65 years of age is similar. Therefore, age *per se* is not an absolute contraindication for hepatectomy.

## Introdução

### Considerações gerais

Os princípios da Cirurgia Geral constituem os pilares fundadores, nos quais os objectivos da Geriatria foram incorporados, no sentido de criar os princípios da Cirurgia Geriátrica.

Nos anos correntes e vindouros, qualquer cirurgião que não seja já um cirurgião geriátrico, tornar-se-á rapidamente num. É indubitável que a população, a nível mundial, se encontra a envelhecer como um todo. Assim, a patologia com tratamento cirúrgico vê a sua incidência aumentar com esse envelhecimento progressivo. Porém, já em 1950, Louis Carp (Carp *et al*, 1950) estudava as diferenças de mortalidade entre os indivíduos com mais de 60 anos submetidos a cirurgia.

Actualmente, não é raro submeter doentes octogenários e nonagenários a procedimentos cirúrgicos complexos (Rosenthal *et al*, 2001). A hernioplastia electiva está, por vezes, indicada em indivíduos centenários (Rosenthal *et al*, 2001).

De facto, muitos dos aspectos fundamentais do tratamento da patologia cirúrgica são sobreponíveis no jovem e no idoso. Contudo, existem diferenças fundamentais. No indivíduo idoso, a apresentação clínica de uma patologia pode ser muito mais subtil e eventualmente diferente em vários aspectos do indivíduo jovem, podendo conduzir a um atraso no diagnóstico (Paajanen *et al*, 1994).

Por outro lado, a população idosa, por apresentar uma reserva funcional menor do que a dos indivíduos jovens, apresenta uma capacidade diminuída para lidar com o *stress* de uma intervenção cirúrgica de urgência (Muravchick, 1997). Assim se compreende que, no doente idoso, a preparação pré-operatória apresenta uma importância fulcral. Quando esta preparação não é optimizada, o risco cirúrgico encontra-se aumentado.

É fundamental ter atenção redobrada em cada detalhe, quer a nível intra-operatório, quer a nível peri-operatório, uma vez que a capacidade de lidar com

complicações cirúrgicas do indivíduo idoso se encontra bastante diminuída, devido à redução da sua reserva funcional, tal como atrás mencionado.

O objectivo central do tratamento deverá ser o da melhoria da funcionalidade do indivíduo idoso, ao invés de se tentar a cura da patologia a todo custo, submetendo, por vezes, o indivíduo idoso a intervenções agressivas, cujos benefícios nem sempre são claros.

### **Alterações biológicas e fisiopatológicas do indivíduo idoso**

O risco cirúrgico aumenta com a evolução da doença, as co-morbilidades, a urgência do procedimento, a desnutrição, a imunodepressão, as associações medicamentosas e o estado psíquico do doente.

O doente idoso apresenta modificações fisiopatológicas que o tornam mais vulnerável ao procedimento cirúrgico, tais como a diminuição da *compliance* cardiorespiratória, a diminuição da tolerância à anemia, a imunodepressão, a tendência para a sobrecarga hidrossalina, a mobilidade diminuída e a depressão psíquica frequente.

Relativamente à biologia molecular do idoso, importa referir que existe uma diminuição global da reserva funcional orgânica – a divisão celular processa-se a um ritmo muito menor e acumulam-se radicais livres de oxigénio, o que resulta em oxidação celular (Finkel *et al*, 2007). Também os processos de natureza auto-imune concorrem para uma destruição celular imuno-mediada (Grubeck-Loebenstein *et al*, 2000).

Existe ainda uma relação entre a carcinogénese e a idade. Em primeiro lugar, o cancro é mais frequente em indivíduos idosos, uma vez que a carcinogénese é um processo que exige tempo para se desenvolver. Por outro lado, a carcinogénese e o envelhecimento partilham mecanismos moleculares que tornam o idoso particularmente susceptível aos carcinogéneos. Por fim, as modificações fisiológicas

relacionadas com a senescência providenciam um ambiente favorável ao desenrolar da carcinogénese.

### **Cirurgia hepática no indivíduo idoso**

O fígado é o segundo órgão mais comumente envolvido por doença metastática, a seguir aos gânglios linfáticos. Na Europa e nos Estados Unidos da América, uma neoplasia hepática maligna tem maior probabilidade de corresponder a uma disseminação metastática de um tumor primário extra-hepático do que a um tumor hepático primário. O fígado pode ser, virtualmente, o local de metastização de qualquer neoplasia maligna, sendo que as que mais frequentemente metastizam para o fígado são os tumores primários do olho (77.8%), pâncreas (75.1%), mama (60.6%), vesícula biliar e vias biliares extra-hepáticas (60.5%), cólon e recto (56.8%) e estômago (48.9%) (Pickren *et al*, 1982). A metastização hepática é, frequentemente, a causa de morte dos doentes oncológicos (Leonard *et al*, 2005).

A metastização hepática é multifocal na maioria dos casos. Em 77% dos casos, ambos os lobos hepáticos estão envolvidos; em apenas 10% dos casos de metastização é encontrada uma metástase única (Gilbert *et al*, 1982).

A cirurgia de ressecção hepática tem vindo a ser utilizada como tratamento curativo de doentes seleccionados com metastização hepática. Esta opção terapêutica tem vindo a ser bem sucedida, em particular, no carcinoma colorrectal, no qual o fígado é, habitualmente, o local exclusivo de metastização. A literatura demonstra uma taxa de sobrevivência aos 5 anos, de 20 a 40% após ressecção hepática de metástases hepáticas de carcinoma colorrectal, em doentes seleccionados (Karpoff *et al*, 1998). Em casos mais avançados de doença metastática, a quimioterapia sistémica é uma opção terapêutica, com carácter paliativo, podendo obter-se resposta terapêutica em até 20% de doentes. Porém, em carcinomas primários da mama, pulmão ou pâncreas, o resultado em termos de sobrevivência destas opções terapêuticas é muito inferior

devido à presença de metastização extra-hepática aquando do diagnóstico (Labianca *et al*, 1998; Machie *et al*, 1991; Paye *et al*, 1998).

A idade média de diagnóstico do carcinoma do cólon e recto é de 71 e 69 anos, respectivamente, pelo que uma percentagem importante de doentes com esta patologia encontra-se em idade geriátrica. Muitos doentes são intervencionados numa primeira fase, sem evidência de metastização hepática, sendo por isso submetidos a cirurgia de ressecção cólica ou rectal, desenvolvendo, *a posteriori*, doença metastática. Consequentemente, são eventualmente submetidos a cirurgia de ressecção hepática numa idade ainda mais avançada.

A cirurgia de ressecção hepática, historicamente associada a uma elevada taxa de mortalidade no pós-operatório, é actualmente realizada com uma taxa de mortalidade inferior a 5% (Mutsaerts *et al*, 2005). A selecção dos doentes candidatos a este tipo de cirurgia é fundamental, sendo importante excluir doença metastática extra-hepática, definir rigorosamente a extensão da doença hepática e calcular a reserva hepática no pós-operatório, no sentido de evitar a principal causa de morte no pós-operatório imediato destes doentes – a insuficiência hepática. A avaliação inicial requer a localização exacta das metástases e a quantificação das lesões, através de estudos imagiológicos (**tabela 1**). Eram consideradas contra-indicações para a ressecção a presença de mais do que 4 lesões, doença extra-hepática, tumores de grandes dimensões e lesões multilobulares (Bismuth *et al*, 1996; Ekberg *et al*, 1986).

**Tabela 1 – Avaliação imagiológica da patologia hepática**

<b>Método</b>	<b>Deteção de</b>	<b>Sensibilidade (%)</b>
Ecografia	Lesões benignas e malignas; HCC	60-70
		64-94
		20-72
TAC	Lesões malignas; HCC	77-95
		52-98
RMN	Lesões benignas e malignas; HCC	70
		69-86
		97
Angio-TAC	Lesões malignas; HCC	93-97
		91-98
Angio-RMN	Lesões malignas; HCC; colangiocarcinoma	97
		93
		99
PET-FDG	Lesões malignas; metástases CCR	82
		97
PET-CT	Metástases CCR	89-93

Adaptado de Furrer *et al*, 2007

Actualmente, por exemplo, a dimensão do tumor já não constitui contra-indicação cirúrgica, mesmo que a dimensão exceda os 5 cm. A margem cirúrgica deve ser de, pelo menos, 1 cm, tentando-se, sempre que possível, uma ressecção R0. Uma margem cirúrgica inferior encontra-se associada a uma taxa de recorrência elevada (Yamaguchi *et al*, 2000). Mesmo nas lesões de maiores dimensões, se for realizada uma ressecção R0, o tamanho da lesão não afecta a sobrevivência (Abdalla *et al*, 2004). A embolização portal pré-operatória pode ser utilizada com o objectivo de hipertrofiar o parênquima hepático livre de doença (Elias *et al*, 1998), minimizando a possibilidade de, em ressecções *major*, ocorrer falência hepática no pós-operatório.

Cerca de 25% dos doentes apresentam metastização hepática na altura do diagnóstico. Trinta por cento desses doentes têm metastização confinada ao fígado (Parkin *et al*, 2005). Em doentes seleccionados, podem ser realizados os dois procedimentos de ressecção - cólica e hepática (Martin *et al*, 2003) - em apenas um tempo cirúrgico.

As opções terapêuticas para estes doentes incluem ainda procedimentos combinados: ressecção hepática combinada com terapêutica ablativa, com radiofrequência ou crioablação. Podem ser utilizados esquemas quimioterápicos sistémicos neo-adjuvantes (FOLFOX ou FOLFIRI com bevacizumab), com o objectivo de fazer o *downstaging* das lesões hepáticas, permitindo, posteriormente, uma cirurgia de ressecção hepática.

Cerca de 60 a 70% dos doentes submetidos a cirurgia de ressecção hepática apresentarão uma recidiva da sua doença metastática. Destes, em 30% dos casos a recidiva da doença é limitada ao fígado (Scheele *et al*, 1991). Vários estudos demonstraram uma mobilidade e mortalidade semelhantes, comparativamente com a primeira cirurgia de ressecção hepática (Petrowsky *et al*, 2002; Adam *et al*, 1997; Yamamoto *et al*, 1999). A sobrevivência aos 5 anos é semelhante para estes doentes, a partir da data da segunda cirurgia (Fujita *et al*, 2000; Leonard *et al*, 2005).

A morbi-mortalidade é baixa nos centros com elevado volume de cirurgias (Kemeny *et al*, 1999; Primrose *et al*, 2002). A morbidade pós-operatória acontece, de acordo com a literatura, em 22 a 39% das ressecções, devido fundamentalmente a hemorragia, sépsis, *leak* ou fístula biliar, insuficiência hepática, abscesso intra-abdominal ou pneumonia (Lorenz *et al*, 2000).

A patologia neoplásica maligna primária do fígado é muito menos frequente. O hepatocarcinoma, o tumor maligno primário mais frequente do fígado, é a quinta neoplasia maligna mais frequente no homem (oitava na mulher), no mundo inteiro. A sua etiopatogenia está associada a cirrose hepática e a sua prevalência varia em função da prevalência das infecções com os vírus da hepatite B e C (Bosch *et al*, 2004). A Organização Mundial de Saúde estima que estejam infectadas 170 milhões de pessoas com o vírus da hepatite C, no mundo inteiro (Hepatits C Facts Sheet, *World Health Organization*, 2002). Nos Estados Unidos da América, estima-se que 2,7 milhões de pessoas estejam infectadas por este vírus (Hepatitis C Facts Sheet, *Centers for Disease and Prevention*, 2010). De facto, nos indivíduos infectados pelo vírus da hepatite C, o hepatocarcinoma surge numa taxa que varia entre 1 a 4% ao ano,

acontecendo, em média, 30 anos após o início da infecção (Strader *et al*, 2004). Relativamente ao vírus da hepatite B, a incidência anual de hepatocarcinoma em indivíduos infectados com o vírus da hepatite B é de 818/100 000 (Keeffe *et al*, 2006). O mecanismo associado à carcinogénese ainda não está totalmente esclarecido, mas é unânime que a cirrose é um factor fundamental no seu desenvolvimento. Na Europa Ocidental, cerca de 9% dos doentes com cirrose documentada desenvolvem hepatocarcinoma devido ao vírus da hepatite B, após um *follow-up* médio de 73 meses (Keeffe *et al*, 2006).

Assim, nos Estados Unidos da América e na Europa, a idade média de diagnóstico do hepatocarcinoma é de 65 anos, o que se traduz numa elevada incidência da doença em indivíduos em idade geriátrica (Di Bisceglie *et al*, 1998). O tratamento destas neoplasias depende do tamanho, número e localização dos tumores, presença ou ausência de cirrose, risco cirúrgico baseado no estadió da cirrose e co-morbilidades, bem como no *performance-status* do doente e presença de doença metastática (Thomas *et al*, 2005; Bruix *et al*, 2005). A ressecção cirúrgica e o transplante hepático são as duas únicas opções terapêuticas com intuito curativo, sendo, porém, aplicáveis a uma pequena percentagem dos doentes. As outras opções terapêuticas incluem a quimioembolização, ablação com etanol, radiofrequência, crioablação e radioterapia. Estas opções terapêuticas podem ser utilizadas isoladamente ou em conjunto, podendo, por exemplo, a quimioembolização ser utilizada para o *downstaging* da lesão, permitindo reunir critérios de transplantação *a posteriori* (Rougier *et al*, 2007).



## **Avaliação da função hepática**

Existem diversos testes bioquímicos utilizados na avaliação de doentes com disfunção hepática. Esses testes são utilizados, não só para detectar a presença de doença hepática, mas também para distinguir padrões de lesão hepática, estadiar o grau e extensão da lesão e, por fim, para acompanhar e avaliar a resposta à terapêutica instituída.

Porém, os testes bioquímicos de avaliação da função hepática apresentam diversas limitações. Eles podem ser normais em doentes com doença hepática severa. Por outro lado, esses testes apresentam baixa especificidade, podendo, com efeito, ser anormais em doentes com patologia extra-hepática.

O fígado executa inúmeras funções bioquímicas, sendo que, a grande maioria delas não pode ser avaliada pelos testes bioquímicos. O doseamento das aminotransferases ou fosfatase alcalina não avalia, de todo, a função hepática, detectando apenas lesão hepatocelular ou interferência no fluxo biliar, respectivamente. Assim, os estudos analíticos permitem a avaliação de duas das funções do hepatócito: a síntese proteica e a capacidade de conjugação da bilirrubina.

A albumina é sintetizada quase em exclusivo pelo hepatócito. A sua semi-vida é longa (18-20 dias), o que faz da albuminémia um mau indicador de insuficiência hepática aguda.

A bilirrubina é conjugada pelo hepatócito, sendo excretada na bÍlis, sob a forma de bilirrubina conjugada, que é hidrossolúvel, sendo, dessa forma, eliminável pelo rim (ao contrário da bilirrubina não conjugada, que é transportada na corrente sanguínea pela albumina, sendo insolúvel em água). Uma hiperbilirrubinémia não conjugada é, apenas raramente, causada por patologia hepática. A sua presença deve alertar o clínico para um excesso de produção, como a hemólise. Por outro lado, uma hiperbilirrubinémia conjugada traduz, em geral, lesão hepatocitária. O factor limitante no metabolismo da bilirrubina não é a sua conjugação, mas o transporte da bilirrubina conjugada para os ductos biliares. Desta forma, uma hiperbilirrubinémia conjugada pode ser encontrada em praticamente qualquer patologia hepática.

As aminotransferases são indicadores sensíveis, contudo pouco específicos, de lesão hepatocelular. A aspartato aminotransferase (AST) é uma enzima que pode ser encontrada no fígado, miocárdio, músculo esquelético, rim, cérebro, pâncreas, pulmão, leucócitos e eritrócitos. Assim, uma elevação da AST poderá traduzir lesão e morte celular de múltiplos órgãos. A alanina aminotransferase (ALT) é encontrada quase exclusivamente no fígado. Com efeito, o seu aumento a nível plasmático traduz, regra geral, lesão hepatocitária.

A fosfatase alcalina e  $\gamma$ -glutamil transpeptidase estão habitualmente elevadas na presença de colestase, embora não sendo igualmente específicas deste processo fisiopatológico.

### **A reserva hepática**

O conceito de reserva hepática permite ao cirurgião seleccionar o tipo de ressecção a realizar com segurança, procurando, desse modo, evitar a insuficiência hepática pós-operatória. A literatura não é unânime no que diz respeito à avaliação da reserva hepática. Alguns autores sugerem que os testes bioquímicos de rotina, atrás mencionados, são suficientes para a predição pós-operatória de insuficiência hepática (Lau *et al*, 1997). Didolkar e colaboradores descreveram, em 1989, que uma fosfatase alcalina sérica elevada, na presença de uma bilirrubinemia normal, tem impacto prognóstico no pós-operatório (Didolkar *et al*, 1989). No entanto, estas opiniões são pouco consensuais, levando vários outros investigadores a acreditar que os testes bioquímicos de função hepática não apresentam qualquer valor prognóstico (Takenaka *et al*, 1990; Fan *et al*, 1995).

Assim, no sentido de avaliar de um modo mais rigoroso a função hepática e, acima de tudo, estadiar o grau de disfunção, foram desenvolvidos diversos *scores*, que englobam, no seu cálculo, dados clínicos e dados analíticos.

O primeiro a ser desenvolvido foi o sistema de classificação de Child e Turcotte, descrito pela primeira vez em 1964 por esses autores, com o objectivo de avaliar o

risco cirúrgico de doentes cirróticos, candidatos a cirurgia de *shunting* porto-sistémico para tratamento de varizes esofágicas (Child *et al*, 1964). Este *score* incluía cinco variáveis: três variáveis clínicas – ascite, encefalopatia e *status* nutricional – e duas variáveis analíticas – concentrações sérias de bilirrubina e albumina. Os doentes eram classificados em 3 estadios (A-C), com bom prognóstico (A), prognóstico moderado (B) e mau prognóstico (C).

Em 1973, Pugh e colaboradores (Pugh *et al*, 1973) usaram uma versão modificada deste sistema de classificação, para avaliar doentes candidatos a transsecção esofágica e também para o tratamento de varizes esofágicas. Nesta modificação, a avaliação do *status* nutricional foi substituída pelo tempo de protrombina. Cada variável recebia uma classificação de 1 a 3 (**tabela 2**). Mais tarde, este sistema de classificação foi utilizado na avaliação do prognóstico dos doentes cirróticos submetidos a cirurgia, em geral. Mais recentemente, tem sido empregue na estratificação de doentes a aguardar transplante hepático. A mortalidade esperada no pós-operatório é de 10% em doentes no estadio A de Child (Mansour *et al*, 1997), 30% em doentes no estadio B (Propst *et al*, 1995) e até 80% em doentes no estadio C de Child (Riley *et al*, 2001). Deste modo, o estadio C deste sistema de classificação constitui uma contra-indicação absoluta para a cirurgia de ressecção hepática, enquanto os doentes no estadio B de Child podem, segundo os autores, ser submetidos a hepatectomia *minor* ( $\leq 2$  segmentos hepáticos de Couinaud). No estadio A de Child, a decisão de submeter os doentes a uma hepatectomia *major* deve ser ponderada em função de outros factores, como a presença de hipertensão portal (Bruix *et al*, 1996).

Todavia, o valor preditivo do *score* de Child-Pugh nas ressecções hepáticas tem-se mostrado bastante variável. Franco e colaboradores, por exemplo, demonstraram que a mortalidade de doentes no estadio A de Child é de 3,7% *versus* 16,7% para doentes nos estádios B e C, apesar de terem sido realizadas apenas ressecções *minor* (Franco *et al*, 1990). Paradoxalmente, Nagao e colaboradores e Nagasue e colaboradores apresentaram séries de doentes hepatectomizados em que não se registaram diferenças na mortalidade dos doentes, em função da sua classificação de Child-Pugh (Nagao *et al*, 1987; Nagasue *et al*, 1986). Bismuth e colaboradores

tentaram desenvolver um sistema de estratificação alternativo, registrando, porém, cinco mortes na sua série, incluindo três doentes com cirrose ligeira submetidos a hepatectomia *minor* (Bismuth *et al*, 1986). Esse sistema, desenvolvido no Hospital Paul Brousse e conhecido por essa denominação, inclui, tal como o sistema de Child-Pugh, albuminémia, bilirrubinémia, estudo dos factores da coagulação, encefalopatia e ascite (tabela 3).

**Tabela 2 – Score de Child Pugh**

Componente	Score		
	1 ponto	2 pontos	3 pontos
<b>Bilirrubina total</b> (mg/dL)	1,0-2,0	2,0-3,0	>3,0
<b>Albumina</b> (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
<b>Tempo de protrombina,</b> s (prolongamento)	1-4	4-6	>6
<b>Ascite</b>	Nula	Ligeira	Moderada
<b>Encefalopatia</b>	Nula	Mínima	Avançada

Adaptado de Furrer *et al*, 2007

**Tabela 3 – Sistema de classificação do Hospital Paul Brousse**

	<b>Número de critérios</b>
Albuminémia <3 g/100 mL	1
Bilirrubinémia > 30 mmol/L	1
Encefalopatia (desorientação espacial e/ou temporal e/ou <i>asterixis</i> )	1
Ascite clínica	1
Factores de coagulação II e V entre 40 e 60%	1
Factores de coagulação II e V <40%	2

**Grupo A:** 0 critérios; **grupo B:** 1 ou 2 critérios; **grupo C:** 3 critérios ou mais

Adaptado de Bismuth *et al*, 1986

O score MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) foi desenvolvido a partir de análises univariável e multivariável de dados clínicos e laboratoriais. Foi criado originalmente em 2000, com o objectivo de avaliar a sobrevivência após a colocação de um TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) para controlo de varizes esofágicas (Malinchoc *et al*, 2000). Actualmente, encontra-se demonstrado que o score MELD avalia de um modo mais eficaz a sobrevivência a curto prazo de doentes com cirrose hepática do que o score de Child-Pugh (Huo *et al*, 2009). Consequentemente, ele foi adoptado para estratificar os doentes a aguardar transplante hepático, em função da sua prioridade. Este sistema de classificação baseia-se exclusivamente em dados clínicos, sendo, por esse motivo, mais objectivo que o sistema de Child-Pugh, uma vez que os dados clínicos, como a ascite e a encefalopatia, revestem-se de algum grau de subjectividade na sua avaliação. Assim, para o seu cálculo são apenas necessárias as concentrações séricas de bilirrubina de creatinina e o INR (*International*

*Normalized Ratio*). A fórmula para o cálculo do *score* MELD encontra-se abaixo enunciada:

$$\text{MELD} = 9,6 * \log_e (\text{creatinina mg/dL}) + 3,8 * \log_e (\text{bilirrubina mg/dL}) + 11,2 * \log_e (\text{INR}) + 6,4$$

Existe evidência recente de que este sistema de classificação consegue prever o desenvolvimento de insuficiência hepática pós-operatória em doentes cirróticos candidatos a cirurgia de ressecção hepática por hepatocarcinoma, sendo que um *score* pré-operatório  $\geq 11$  está associado a um prognóstico reservado (Freeman *et al*, 2002; Cucchetti *et al*, 2006; Teh *et al*, 2005; Costa BP *et al*, 2009). Além disso, Cucchetti e colaboradores demonstraram que um aumento na pontuação deste *score*, entre o terceiro e o quinto dias pós-operatório, está associado a um elevado risco de vir a desenvolver insuficiência hepática (Cucchetti *et al*, 2006).

Recentemente, o *score* MELD sofreu algumas variações, tendo surgido os *scores* MELD-XI (MELD com exclusão do INR) e iMELD-XI (MELD com inclusão dos parâmetros sódio e idade). A aplicação destes *scores* poderá aumentar o poder discriminatório do MELD, em doentes com cirrose hepática descompensada, submetidos a hepatectomia por hepatocarcinoma (Huo *et al*, 2009; Costa BP *et al*, 2009).

Em 2005, um grupo de investigadores (Balzan *et al*, 2005) desenvolveu os critérios “50-50”, que são avaliados ao quinto dia pós-operatório, tentando também prever os doentes com elevado risco de mortalidade e insuficiência hepática. Os critérios incluem um tempo de protrombina  $<50\%$  do normal e uma bilirrubinémia  $>50 \mu\text{mol/L}$  que, quando simultaneamente presentes, correspondem a uma probabilidade superior a 50% de mortalidade, numa série de 775 ressecções hepáticas.

## **Avaliação dinâmica da função hepática**

A maioria dos cirurgiões hepáticos considera os *scores*, como o de Child-Pugh ou o MELD, ferramentas importantes na predição pré-operatória do risco cirúrgico e na probabilidade de ocorrência de morbi-mortalidade no pós-operatório. Porém, existe uma falta de acuidade prognóstica nestes *scores*, particularmente nos estadios mais ligeiros da doença (*score* de Child-Pugh 5 - 6, MELD <11). Por esta razão, os cirurgiões procuraram métodos laboratoriais e imagiológicos que aumentem a acuidade prognóstica destes *scores*, no sentido de distinguir, de entre os doentes com baixo risco, quando avaliados pelos sistemas atrás referidos, aqueles que podem ser submetidos a ressecções *major* com segurança, e aqueles que têm elevada probabilidade de desenvolver insuficiência hepática no pós-operatório. Com este objectivo, têm surgido vários testes laboratoriais e imagiológicos, que procuram avaliar uma ou mais funções hepáticas e aumentar o poder prognóstico já obtido com os sistemas de *scoring*.

Surgiram, portanto, uma grande variedade de testes de avaliação dinâmica da função hepática: testes únicos laboratoriais, testes de *clearance* e de tolerância, testes de imagiologia funcional e testes volumétricos baseados em imagem radiológica. Alguns desses testes encontram-se enunciados na **tabela 4**.

**Tabela 4 – Testes de avaliação dinâmica da função hepática**

Teste	Avaliação	Cut-off para disfunção hepática	Metodologia
<b>Verde de indocianina</b>	Teste de <i>clearance</i> aos 5-15 minutos	N: $\leq 10\%$ (R15-ICG), 18-25 %/min (PDR-ICG) Child A: $< 14-20\%$ (R15-ICG) Child B, C: $> 20\%$ (R15-ICG)	Análise espectrofotométrica
<b>Cafeína</b>	Teste de <i>clearance</i> às 4, 8 e 12 horas	N: 0,094 L/h/Kg, CE = 0,153 h <sup>-1</sup> , T <sub>1/2</sub> = 4,3 h Cirrose: 0,035 L/h/Kg, CE = 0,061 h <sup>-1</sup> , T <sub>1/2</sub> = 11,4 h	Cromatografia líquida de elevada <i>performance</i>
<b>Capacidade de eliminação da galactose (CEG)</b>	Capacidade de eliminação aos 20-70 minutos	N: 8,5 mg/min/Kg Cirrose: 4-6 mg/min/Kg CEG $< 6$ (4 no CHC) mg/min/Kg: risco elevado de complicações CEG $> 6$ (4 no CHC) mg/min/Kg: risco baixo de complicações	Análise espectrofotométrica
<b><sup>99m</sup>Tc-galactosil albumina sérica humana</b>	Ligação aos receptores de asialoglicoproteínas	N: Q = 1653 mL/min, Rmax = 0,742 mg/mL M: Q = 978 mL/min, Rmax = 0,311 mg/mL S: Q = 634 mL/min, Rmax = 0,095 mg/mL	Cintigrafia
<b>Monoetilglicín exilidide (MEGX)</b>	Teste dinâmico em tempo real aos 15-30 minutos	N: Homens $< 45$ anos: 15 min: 67 µg/L; Mulheres $< 45$ anos: 15 min: 49 µg/L; Mulheres $< 45$ anos a tomar ACO: 15 min: 25 µg/L Child A: 15 min: 30-25 µg/L Child C: 15 min: $< 20$ µg/L $< 10$ µg/L: baixa sobrevivência em 1 ano	Cromatografia líquida de elevada <i>performance</i>
<b>Lidocaína</b>	Teste de <i>clearance</i>	N: T <sub>1/2</sub> = 1,8h, <i>clearance</i> = 703 mL/min; Cirrose: T <sub>1/2</sub> = 4,9h, <i>clearance</i> = 419 mL/min	Formação de metabolito
<b><sup>14</sup>[C] aminopirina</b>	Expiração de CO <sub>2</sub>	N: 55% M: 28% S: 14%	Formação de metabolito

**N:** função hepática normal; **M:** função hepática moderadamente comprometida; **S:** função hepática severamente comprometida; **PDR-ICG:** taxa de desaparecimento plasmático do ICG; **R15-ICG:** taxa de retenção do ICG aos 15 minutos; **CE:** coeficiente de eliminação; **CHC:** carcinoma hepatocelular; **Q:** fluxo sanguíneo hepático; **Rmax:** taxa máxima de ligação aos receptores; **ACO:** anti-conceptivos orais

Adaptado de Furrer *et al*, 2007



No que concerne a esta panóplia de testes, a literatura existente é relativamente unânime apenas num aspecto: o teste ideal de avaliação dinâmica da função hepática ainda não existe.

De facto, a complexidade e o número de funções do fígado impedem a obtenção e o desenvolvimento do teste com as características ideais: simples, barato, seguro, sensível, específico, reprodutível e com elevada acuidade prognóstica.

Porém, os testes referidos na **tabela 4** – testes de *clearance* e tolerância hepática – oferecem uma capacidade discriminatória acrescida, no que diz respeito à avaliação da função hepática, comparativamente com os sistemas de *scoring* e testes *standard* de avaliação da função hepática, atrás referidos durante esta exposição. Destes, o mais utilizado é a avaliação da *clearance* do verde de indocianina.

#### **Avaliação dinâmica da função hepática através da *clearance* do verde de indocianina**

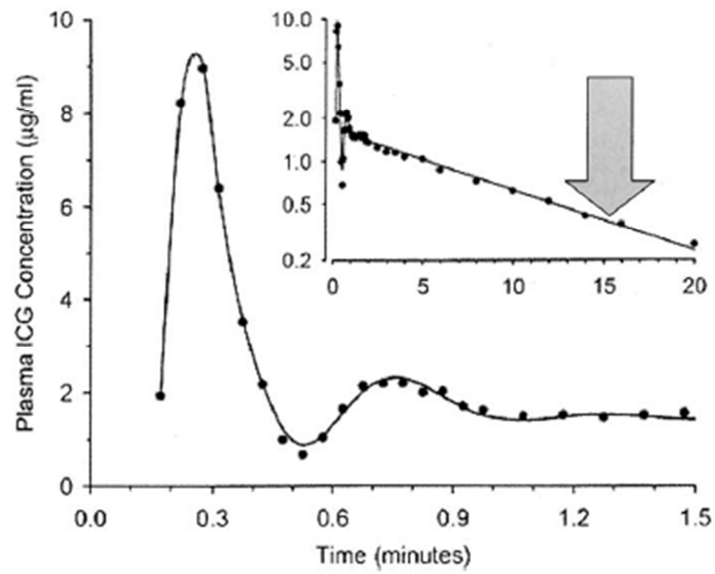
A avaliação da *clearance* do verde de indocianina tem sido usada desde a quinta década do século XX, como um indicador de função hepática. Porém, o aparecimento, durante os anos subsequentes, de testes de função hepática “estáticos”, aliados a métodos radiológicos e histológicos de avaliação do fígado, diminuíram o uso do verde de indocianina com o objectivo de avaliar, de um modo dinâmico, a função do mesmo. Nas últimas duas décadas, porém, ressurgiu o interesse nas capacidades deste método de avaliação, com o objectivo de avaliar, não só a função hepática por métodos dinâmicos, mas também o fluxo sanguíneo hepato-esplâncnico. A monitorização do fluxo sanguíneo nessa região revelou-se um factor prognóstico fundamental em doentes críticos (Poeze *et al*, 2005).

O avanço tecnológico permitiu, por um lado, realizar avaliações da concentração do corante por métodos não invasivos, eliminando, deste modo, os riscos associados a avaliações invasivas e, por outro lado, descobrir uma avaliação única que permita indicar o prognóstico global do doente.

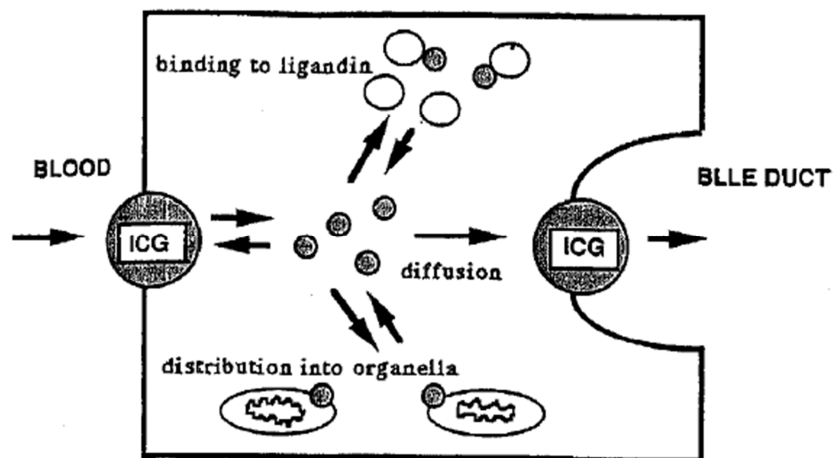
O verde de indocianina (ICG) é um corante tricarbocianínico hidrossolúvel e não tóxico. A substância activa do ICG é o sal monossódico de 1-[sulfobutil] 3.3 dimetil 2 { 7 [(4 sulfo butil) 3.3 dimetil 4.5 benzoindol liden (2)] heptatrieno (1.3.5) yl} 4.5 iodato de benzoindol. A sua fórmula molecular é  $C_{43}H_{47}N_2NaO_6S_2$ . O seu peso molecular é de 774,97 daltons.

#### *Farmacocinética do ICG*

O ICG é captado, quase exclusivamente, pelo hepatócito e excretado, praticamente na totalidade na bÍlis, na sua forma original, sem entrar na circulação entero-hepática (Wheeler *et al*, 1958). Após a injeção endovenosa do ICG, o corante liga-se, quase completa e imediatamente (1 a 2 segundos), às proteínas plasmáticas (globulinas e  $\alpha_1$ -lipoproteínas), sem ocorrer distribuição extra-vascular. O ICG é detectável na bÍlis 15 minutos após a sua administração endovenosa, com uma concentração máxima entre meia e duas horas após a injeção, dependendo da quantidade de corante administrado (Ott *et al*, 1998). Assim, devido à ausência de metabolização, à sua taxa de eliminação e à sua farmacocinética, a *clearance* do ICG tem sido utilizada para avaliar a função do fígado de um modo dinâmico, o fluxo sanguíneo hepático e a hemodinâmica hepato-esplâncnica. (Sakka *et al*, 2007).



**Figura 1** – Curva de clearance do verde de indocianina, que pode ser obtida através de amostras sanguíneas seriadas ou de espectrofotometria de pulso (Schneider *et al*, 2004)



**Figura 2** – Mecanismo de transporte do ICG no hepatócito (Hashimoto *et al*, 2000)

O corante é, em geral, bem tolerado e seguro. Em toda a literatura disponível não foram, até ao momento, reportados efeitos secundários. Porém, em indivíduos com alergia ao iodo ou tirotoxicose, o uso do ICG é desaconselhado, uma vez que contém iodo. A administração endovenosa do corante pode, em casos raros, causar náusea e reacções anafilácticas (incidência de aproximadamente 1:40000), cujas manifestações são: prurido, urticária, taquicardia, hipotensão e dispneia.

#### *Métodos de avaliação da clearance do ICG*

Estão disponíveis várias técnicas – invasivas e não invasivas – para avaliar a eliminação do ICG após a sua administração endovenosa. Esses métodos permitem quantificar diferentes valores relacionados com a eliminação do ICG: a *clearance* do ICG (CI-ICG), a taxa de desaparecimento plasmático (PDR-ICG), que corresponde à percentagem de corante eliminada num minuto após um bólus endovenoso, e a taxa de retenção aos 15 minutos (R15-ICG), que corresponde à razão entre as concentrações plasmáticas do ICG aos 15 minutos e logo após a sua administração. Os valores normais para os diferentes parâmetros mencionados encontram-se na **tabela 5**.

**Tabela 5** – Parâmetros que quantificam a eliminação do verde de indocianina (ICG)

<b>Parâmetro</b>	<b>Cálculo</b>	<b>Intervalo de valores normais</b>	<b>Unidade</b>
Taxa de desaparecimento plasmático do ICG (PDR-ICG)	$\ln 2 / t_{1/2} * 100$	18 - 25	%/min
Clearance do ICG (CI-ICG)	$Vd_{circ} * PDR-ICG$	500-750	mL/min
Taxa de retenção após 15 minutos (R15-ICG)	$[ICG_{t=15}] / [ICG_{t=0}] * 100$	0-10	%

$Vd_{circ}$ : volume de distribuição do corante

Adaptado de Levesque *et al*, 2009

A análise espectrofotométrica realizada em intervalos regulares em amostras sanguíneas seriadas, foi o primeiro método descrito para avaliação da eliminação do ICG e mantém-se, até hoje, a técnica *gold standard*. No sentido de diminuir o número de amostras sanguíneas a colher, foi desenvolvido um método de leitura dos valores de *clearance* do ICG através da inserção de um cateter aórtico de fibra óptica na artéria femoral (COLD-System Z<sub>021</sub>, Pulsion Medical Systems AG®, Munich, Germany). Actualmente, a sua utilização reserva-se apenas a propósitos experimentais.

Desde há cerca de 10 anos, a avaliação da eliminação do ICG pode ser efectuada por métodos não invasivos também baseados em espectrofotometria. O doente é monitorizado com um *clip* no dedo indicador (em tudo semelhante ao vulgar oxímetro de pulso), que é ligado a um monitor de função hepática (LiMON®, Pulsion Medical Systems AG®, Munich, Germany) através de um cabo óptico. Após a injeção endovenosa, o ICG é detectado através de modificações pulsáteis fraccionais na absorção da luz. O pico de absorção óptico, entre os 805 e os 890 nanómetros, permite medições contínuas do PDR-ICG. A medição é feita após a injeção endovenosa periférica ou central, em bólus, de 0,25 a 0,5 mg/Kg de ICG, após a sua diluição em 10 mL de soro com dextrose a 5%. Sakka e colaboradores demonstraram que uma administração de 0,25 mg/Kg, quando comparada com 0,5 mg/Kg, é aconselhável quando a medição do PDR-ICG é efectuada por via transcutânea, em doentes críticos ( $p < 0,0001$ ) (Sakka *et al*, 2004). O monitor determina automaticamente a PDR-ICG, descrevendo o decaimento como percentagem de modificação por unidade de tempo (minuto).

Deste modo, a avaliação da eliminação do ICG é realizada em tempo real, à cabeceira do doente, e sem necessidade de recorrer a amostras sanguíneas. Vários estudos demonstraram uma boa correlação entre os métodos invasivos e não invasivos (Purcell *et al*, 2006; Hsieh *et al*, 2004; Faybik *et al*, 2004; von Spiegel *et al*, 2002; Sakka *et al*, 2000; Tsubono *et al*, 1996). Esta correlação foi demonstrada em várias aplicações clínicas da avaliação da eliminação do ICG: doentes críticos (Sakka *et al*, 2000), doentes a aguardar transplante hepático e doentes já transplantados (Hsieh *et al*, 2004; von Spiegel *et al*, 2002; Tsubono *et al*, 1996), bem como na avaliação de doentes candidatos a cirurgia de ressecção hepática (Purcell *et al*, 2006). No entanto, von

Spiegel e colaboradores observaram que, em nove doentes candidatos a transplantação hepática, os valores de PDR-ICG avaliados por métodos não invasivos têm tendência a ser relativamente mais baixos, quando comparados com a CI-ICG avaliada por métodos invasivos (von Spiegel *et al*, 2002). Esta diferença está ligada, nestes doentes, a um aumento do volume de distribuição do ICG, logo após a cirurgia. Porém, a análise do ICG por espectrofotometria não invasiva, com o objectivo de avaliar a função hepática e as modificações no fluxo sanguíneo hepático, pode ser usada em doentes hemodinamicamente estáveis ou instáveis. (Faybik *et al*, 2004; Tralhao JG *et al*, 2009), ainda que o valor de PDR-ICG tenha que ser interpretado com algumas reservas, em certas situações.

#### *Limites da interpretação da farmacocinética do ICG*

Foram observadas variações circadianas na farmacocinética do verde de indocianina em homens saudáveis voluntários, pelo que a hora em que a avaliação da eliminação do ICG é obtida se torna importante, devendo ser sempre a mesma, dentro da mesma série de doentes (Lemmer *et al*, 1991). De facto, a *clearance* plasmática do ICG revelou o seu valor mais baixo às 14:00 e o seu valor mais elevado durante a noite. Outros estudos demonstraram que o fluxo sanguíneo hepático e a *clearance* do ICG são afectados por diversos factores como modificações posturais e exercício físico (Daneshmend *et al*, 1981), comida (Svensson *et al*, 1983) e fármacos, como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (Geneve *et al*, 1990) ou N-acetilcisteína (Devlin *et al*, 1997).

## *Aplicações clínicas actuais do ICG*

### *Marcador prognóstico nas Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)*

Nos últimos anos, têm sido desenvolvidos e validados diversos *scores* para avaliação do prognóstico de doentes críticos, tratados em UCI. Em muitos deles (*Simplified Acute Physiology Score – SAPS II; Sequential Organ Failure Assessment – SOFA*), a bilirrubina era a única variável utilizada na avaliação da função do fígado e do fluxo sanguíneo hepato-esplâncnico. Sakka e colaboradores demonstraram que o valor de PDR-ICG à admissão dos doentes na UCI é tão sensível como os *scores* de APACHE II ou SAPS II na estratificação do prognóstico do doente crítico (Sakka *et al*, 2002). Gottlieb e colaboradores observaram, em sete doentes com cateteres venosos hepáticos, uma queda mais precoce da CI-ICG em caso de disfunção hepática, quando comparada com a queda da bilirrubina. Os mesmos investigadores concluíram que este parâmetro é mais sensível na detecção de disfunção hepática (Gottliet *et al*, 1984). Nos doentes cirúrgicos, o PDR-ICG foi mais elevado entre aqueles que sobreviveram, quando comparados com os não-sobreviventes ( $11,1 \pm 7,1$  %/min *versus*  $4,8 \pm 4,3$  %/min) (Kholoussy *et al*, 1984).

Em doentes com choque séptico, a taxa de eliminação do ICG é um indicador de disfunção hepatocelular. Kimura e colaboradores demonstraram que modificações sequenciais na eliminação do ICG podem prever a sobrevivência destes doentes (Kimura *et al*, 2001). Quando a CI-ICG aumentava, 24 a 120 horas após o início do quadro clínico, o prognóstico era favorável. Todavia, no mesmo período de tempo, a estabilidade ou redução do valor da CI-ICG encontrava-se associada a um aumento da mortalidade. O conhecimento de que as variações hemodinâmicas regionais são os factores mais importantes na definição do prognóstico dos doentes críticos faz, portanto, do PDR-ICG uma ferramenta muito útil nas UCI.

O síndrome de falência multiorgânica é uma causa *major* de mortalidade em UCI. Este síndrome está associado a hipoperfusão hepato-esplâncnica, que se traduz numa perfusão inadequada do intestino e à conseqüente lesão da sua mucosa, da qual pode resultar a perda da barreira intestinal e translocação bacteriana para a corrente sanguínea. Após uma intervenção cirúrgica, a incidência de hipoperfusão hepato-

esplâncnica varia entre 1 e 2% (Lehmann *et al*, 2000), dependendo das alterações hemodinâmicas resultantes do acto cirúrgico e anestésico, culminando nas mesmas consequências do que no choque séptico. O PDR-ICG (determinado por espectrofotometria não invasiva) foi validado como marcador de perfusão hepato-esplâncnica (Sakka *et al*, 2002). Assim, o PDR-ICG tem sido utilizado no pós-operatório de cirurgias *major*, com o objectivo de identificar doentes com risco mais elevado de desenvolver hipoperfusão hepato-esplâncnica, no sentido de orientar a terapêutica e monitorizar mais intensamente esses doentes. Em doentes com choque séptico, Lehmann e colaboradores demonstraram existir um aumento do PDR-ICG após a administração de um análogo da prostaglandina I<sub>2</sub> – iloprost, com efeito protector na circulação hepato-esplâncnica (Lehmann *et al*, 2000). O mesmo efeito foi observado com dopexamina, em doentes submetidos a *bypass* aorto-coronário (Sander *et al*, 2007)

O PDR-ICG tem sido também utilizado nas UCI para avaliar o efeito do ventilador e da pressão tele-expiratória positiva (PEEP) no retorno venoso. Está demonstrado que a PEEP diminui o retorno venoso e modifica o fluxo sanguíneo esplâncnico em ambiente experimental. Porém, após transplante hepático ortotópico, apesar do aumento da PEEP (de 0 a 10 cmH<sub>2</sub>O) e da deterioração da fracção de ejeção em metade dos doentes, o PDR-ICG manteve-se em valores normais e estáveis (Krenn *et al*, 2000). Após cirurgia cardíaca, com o mesmo valor de PEEP, o PDR-ICG também não se modificou (Holland *et al*, 2007).

### *Cirrose hepática*

Em doentes cirróticos, a CI-ICG é significativamente inferior, quando comparada com doentes saudáveis, devido, fundamentalmente, à diminuição da captação hepática do corante (Kawasaki *et al*, 1985). Efectivamente, o volume de parênquima hepático é significativamente menor no doente cirrótico (874 ± 161 mL), quando comparado com o indivíduo saudável (1284 ± 352 mL) (Hashimoto *et al*, 2000).



Numa série de 102 doentes cirróticos (cirrose de várias etiologias), o PDR-ICG correlacionou-se com o *score* de Child-Pugh (Mukherjee *et al*, 2006). Herold e colaboradores demonstraram, em doentes com cirrose causada pelo vírus da hepatite C, existir uma correlação inversa entre vários testes quantitativos de função hepática e o *score* de Child-Pugh (Herold *et al*, 2001). No estudo conduzido pelos autores atrás referidos, os doentes no estadio A de Child apresentavam uma CI-ICG ( $0,15 \pm 0,05$  L/min) no limite inferior da normalidade. Nos estádios B e C de Child, os valores da CI-ICG foram, respectivamente, de  $0,07 \pm 0,04$  L/min e de  $0,03 \pm 0,02$  L/min. A avaliação da eliminação do ICG tem sido também utilizada no *follow-up* de doentes cirróticos, como factor preditivo de mortalidade. Oellerich e colaboradores corroboraram a ideia de que os testes de avaliação dinâmica da função hepática são superiores aos testes bioquímicos convencionais, na avaliação do prognóstico a curto prazo dos doentes cirróticos (Oellerich *et al*, 1991).

#### *Cirurgia de ressecção hepática*

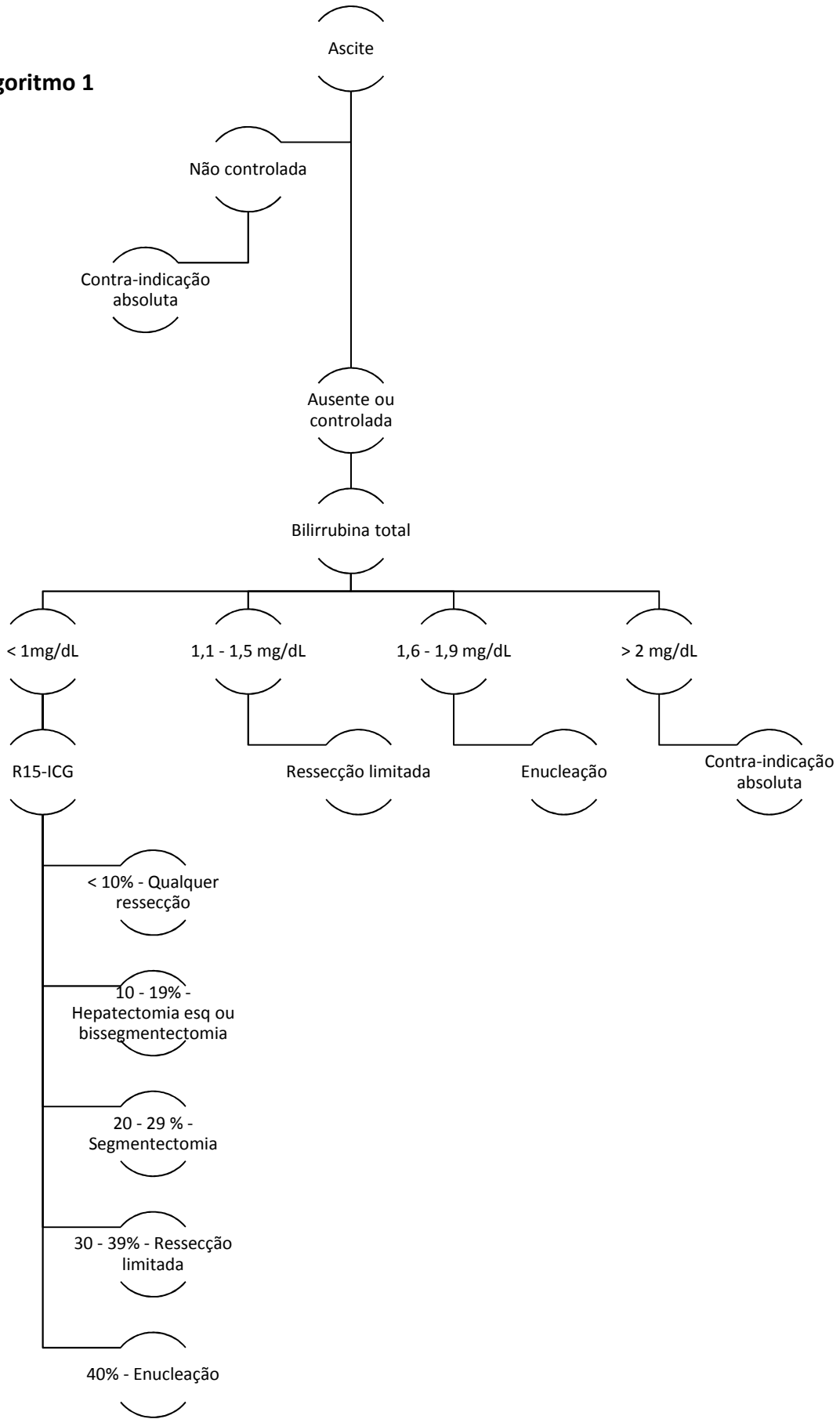
A insuficiência hepática pós-operatória é uma complicação, muitas vezes fatal, das cirurgias de ressecção hepática, ocorrendo em 1 a 5% dos procedimentos. A avaliação da reserva hepática é, por isso, fundamental, antes da cirurgia de ressecção, tal como foi atrás referido nesta exposição. Assim, no sentido de prever a mortalidade e morbidade pós-operatórias, diversos autores têm utilizado a avaliação da eliminação do ICG, muitas vezes associada a métodos imagiológicos de avaliação volumétrica do fígado (Hsia *et al*, 2000).

Nomani e colaboradores estudaram diversos factores, com eventual significado prognóstico, em 315 doentes submetidos a cirurgia de ressecção hepática, durante 11 anos (Nomani *et al*, 1999). Registaram-se, nesse estudo, 24 mortes devido a insuficiência hepática pós-operatória. De entre os factores analisados, a *clearance* do ICG e as perdas hemáticas durante o acto cirúrgico foram os únicos factores independentes preditivos de mortalidade. Lau e colaboradores, numa série de 127

doentes, descreveram um *cut-off* para o R15-ICG, em função do tipo de cirurgia a realizar: 14% para hepatectomia *major* e 23% para a hepatectomia *minor*. Acima destes valores de R15-ICG, a cirurgia não deveria ser realizada – risco relativo de mortalidade = 3 (Lau et al, 1997). Hemming e colaboradores notaram que, nem a idade, nem os testes *standard* de função hepática são úteis na avaliação prognóstica dos indivíduos candidatos a hepatectomia (Hemming *et al*, 1992). Segundo os mesmos autores, a CI-ICG constitui um importante factor preditivo de sobrevivência à ressecção, pelo que afirmam que, quando a CI-ICG pré-operatória é inferior a 5 mL/min/Kg, a cirurgia está contra-indicada.

Assim, foram desenvolvidos *scores* e algoritmos de decisão clínica, usando a avaliação da eliminação do ICG para estimar e avaliar, no pré-operatório, a reserva hepática, evitando deste modo, a insuficiência hepática pós-operatória. Nagashima e colaboradores propuseram um *score* de disfunção hepática que inclui cinco parâmetros, entre os quais, o PDR-ICG (com mais peso relativo) (Nagashima *et al*, 2005). Um dos algoritmos mais citados na literatura incorpora apenas três variáveis: a bilirrubina total sérica, a presença de ascite e o R15-ICG – **algoritmo 1** (Torzilli *et al*, 1999). Este algoritmo foi aplicado por Torzilli e colaboradores, com 0% de mortalidade em 107 ressecções hepáticas. Imamura e colaboradores confirmaram a utilidade deste algoritmo. Esses autores nipónicos registaram uma mortalidade inferior a 1% (num período de *follow-up* de 8 anos) em 1056 doentes submetidos a cirurgia de ressecção hepática por carcinoma hepatocelular (Imamura *et al*, 2003).

**Algoritmo 1**



Adaptado de Torzilli *et al*, 1999

## *Transplantação hepática*

O sucesso da transplantação hepática depende de diversos factores, quer relacionados com o dador, quer com o receptor. A avaliação da função hepática dos dadores mantém-se, actualmente, uma tarefa de difícil realização. Wesslau e colaboradores observaram que um valor de PDR-ICG inferior a 15%/min se associa à disfunção primária do enxerto (Wesslau *et al*, 1994). No mesmo estudo, 19 possíveis enxertos foram rejeitados pelo cirurgião (baseado em critérios subjectivos). Desses 19, 3 apresentavam um valor de PDR-ICG superior a 15%/min. Assim, a eliminação do ICG pode ser utilizada como um indicador prognóstico antes da explantação do órgão.

Por outro lado, a avaliação da eliminação do ICG pode ser aplicada durante o procedimento cirúrgico. Segundo von Spiegel e colaboradores, durante a fase anhepática, a CI-ICG e o PDR-ICG mantiveram-se baixos. Imediatamente após a perfusão do enxerto, o PDR-ICG e a CI-ICG subiram para valores acima do normal, descendo depois para valores normais nas primeiras 24 horas após a cirurgia (von Spiegel *et al*, 2002). A ausência da subida da eliminação do ICG pode indicar, segundo os mesmos autores, ainda durante o acto cirúrgico, a disfunção do enxerto.

A eliminação do ICG, avaliada por métodos invasivos ou não invasivos, tem sido largamente utilizada para avaliar a função do fígado enxertado, no período pós-operatório (Hori *et al*, 2006; Tsubono *et al*, 1996). Estes estudos revelaram que a eliminação do ICG, quando avaliada no dia do transplante, reflecte a função do enxerto, podendo ser utilizada como marcador de viabilidade do mesmo, bem como de prognóstico do receptor. Numa investigação mais recente, que incluiu 72 doentes transplantados, os autores observaram que um PDR-ICG <12,85%/min estava associado a complicações pós-operatórias, tais como disfunção primária do enxerto, choque hemorrágico ou séptico, rejeição aguda do enxerto e trombose da artéria hepática (Levesque *et al*, 2009). Em todos os estudos, porém, uma taxa de eliminação do ICG baixa revelou-se altamente sensível na predição de disfunção do enxerto, mas pouco sensível no que concerne à etiologia da disfunção. Assim, um valor baixo de PDR-ICG no pós-operatório implica a necessidade de uma avaliação detalhada do doente, com o objectivo de identificar o motivo da disfunção hepática. Nessas

circunstâncias, deverá ser realizada uma ecografia com *doppler* ou uma angiografia para excluir a presença de trombose da artéria hepática, uma complicação que ocorre em 2 a 12% dos transplantes (Stange *et al*, 2003; Sanchez-Bueno *et al*, 2000).

Em resumo, podemos concluir que existem vários testes com o objectivo de avaliar a função do fígado. Além dos marcadores “estáticos”, como a bilirrubina (o único parâmetro incluído em *scores* de avaliação do prognóstico *major*), enzimas hepáticas como as aminotransferases, a  $\gamma$ -glutamil transferase ou a fosfatase alcalina e proteínas resultantes da síntese hepática (protrombinémia, albumina, fibrinogénio), a avaliação da eliminação do verde de indocianina é o único teste que pode ser utilizado na prática clínica, uma vez que é aquele com o qual existe maior experiência, o mais simples e fácil de utilizar, e ao mesmo tempo sensível e reprodutível. Estes foram os motivos para a sua eleição na realização deste trabalho.

## Objectivos

O presente estudo pretende comparar um grupo de indivíduos idosos (idade  $\geq 65$ ) com um grupo de indivíduos mais jovens (idade  $< 65$ ), ambos submetidos a hepatectomia, correlacionando diversas variáveis com a avaliação da eliminação do verde de indocianina – sexo, avaliação clínica e laboratorial, quimioterapia neoadjuvante, magnitude da intervenção cirúrgica, transfusões de glóbulos per-operatórias e manobras de clampagem intra-operatórias do pedículo hepático.

Procurar-se-á compreender se existem diferenças estatisticamente significativas, nos parâmetros analisados (PDR-ICG e R15-ICG) entre os dois grupos e, em cada grupo, se essas diferenças se correlacionam com as variáveis acima descritas. Em última análise, o objectivo será concluir acerca do eventual impacto prognóstico da avaliação da eliminação do verde de indocianina no indivíduo idoso submetido a hepatectomia.

## **Materiais e métodos**

O estudo foi realizado, após aprovação pelas Comissões de Ética dos Hospitais da Universidade de Coimbra e da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, em doentes operados entre 1 de Janeiro de 2006 e 31 de Dezembro de 2009. Todos os doentes foram informados acerca do estudo e assinaram um termo de consentimento informado.

### **Doentes**

Foram incluídos neste estudo 73 doentes, dos quais 27 eram do sexo feminino e 46 do sexo masculino. A idade média dos doentes foi de  $60,2 \pm 12,7$  anos (limites: 33 e 84 anos).

A Organização Mundial da Saúde classifica cronologicamente como idosos as pessoas com mais de 65 anos de idade em países desenvolvidos e com mais de 60 anos de idade em países em desenvolvimento (*Definition of an older or elderly person, World Health Organization, 2010*).

O grupo A incluiu doentes com idade inferior a 65 anos – 32 doentes (17 do sexo feminino, 15 do sexo masculino), com uma média de idade de  $51,6 \pm 9,3$  anos (limites: 33 – 64 anos) submetidos a hepatectomia.

O grupo B incluiu doentes com idade igual ou superior a 65 anos – 27 doentes (4 do sexo feminino, 23 do sexo masculino), com uma média de idade de  $71,3 \pm 4,8$  anos (limites: 65 – 84 anos) submetidos a hepatectomia.

O grupo C incluiu 14 doentes (6 do sexo feminino, 8 do sexo masculino) submetidos a uma intervenção cirúrgica a outros órgãos e não hepatectomizados, com idade média de  $60,6 \pm 14,7$  (limites: 42 – 78 anos).

Onze dos pacientes apresentavam cirrose hepatocelular histologicamente confirmada (estadio A do *score* de Child-Pugh). Catorze doentes foram submetidos a quimioterapia neoadjuvante.

Dos doentes incluídos e submetidos a ressecção hepática, em 35 o diagnóstico pré-operatório era de metástases hepáticas por carcinoma colo-rectal. Em 14 dos doentes, o diagnóstico foi de carcinoma hepatocelular, 4 de colangiocarcinoma, 3 de metástases hepática de carcinoma gástrico, um de hemangioma hepático e os últimos dois doentes tinham, respectivamente, o diagnóstico de carcinoma da vesícula biliar e de metástase hepática de tumor do estroma gastrointestinal.

### **Procedimentos cirúrgicos**

A selecção dos doentes incluídos foi feita com base no estado geral pré-operatório, co-morbilidades dos doentes, estudo de parâmetros analíticos usualmente utilizados na avaliação da função hepática, evidência imagiológica ou clínica de ressecabilidade tumoral e ausência de contra-indicações *major* para cirurgia. Nos doentes com carcinoma hepatocelular, apenas foram incluídos doentes com *score* de Child-Pugh A e que não preenchiam os critérios de Milão (Mazzaferro *et al*, 1996) para transplantação hepática.

As hepatectomias foram realizadas sob anestesia geral e, sempre que possível, com uma pressão venosa central baixa (3-5 cmH<sub>2</sub>O). As ressecções foram realizadas de acordo com a classificação dos segmentos hepáticos de Couinaud. Quando necessário, procedeu-se à clampagem do pedículo hepático durante 15 minutos, seguida de um período de desclampagem de 5 minutos, nos doentes com parênquima hepático considerado normal (clampagem de 10 minutos e desclampagem de 5 minutos nos doentes com cirrose). Assim, em 17 doentes a ressecção hepática foi realizada sem necessidade de clampagem do pedículo hepático. Em onze doentes foi realizada uma clampagem portal contínua selectiva e os restantes 33 doentes foram submetidos à manobra de Pringle intermitente. O tempo médio de clampagem foi de 16,22 ± 18,74



minutos no grupo A e de  $8,67 \pm 12,45$  minutos no grupo B. Não se registaram diferenças estatisticamente significativas nos tempos de clampagem entre os dois grupos ( $p = 0,175$ ). O número de transfusões de glóbulos vermelhos foi de  $0,40 \pm 1,67$  no grupo A e de  $0,38 \pm 1,10$  no grupo B. No grupo C nenhum dos 14 doentes foi submetido a transfusão de glóbulos vermelhos. Também neste parâmetro não foram registadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ( $p = 0,606$ ). Cinquenta e quatro doentes (91,5%) foram submetidos a hepatectomia sem necessidade de transfusão de qualquer unidade de glóbulos vermelhos.

Relativamente à magnitude da intervenção cirúrgica, 24 doentes foram submetidos a uma hepatectomia *major* (três ou mais segmentos hepáticos): hepatectomia direita alargada ( $n=9$ ); hepatectomia direita ( $n=10$ ); hepatectomia central ( $n=2$ ); hepatectomia esquerda alargada ( $n=1$ ); hepatectomia esquerda ( $n=1$ ); trisegmentectomia ( $n=1$ ). Trinta e cinco doentes foram submetidos a uma hepatectomia *minor*: bisegmentectomia ( $n=3$ ); lobectomia esquerda ( $n=5$ ); segmentectomia ( $n=14$ ); subsegmentectomia ( $n=11$ ) e pericistectomia ( $n=2$ ). Os grupos foram homogêneos quanto à magnitude da intervenção cirúrgica realizada: 14 hepatectomias *major* no grupo A e 10 no grupo B ( $p = 0,945$ ); 18 hepatectomias *minor* no grupo A e 17 no grupo B ( $p = 0,808$ ).

Catorze doentes, que constituem o grupo C, foram submetidos a uma intervenção cirúrgica não hepática – grupo controlo. Assim, dois doentes foram submetidos a hemicolecomia, dois foram submetidos a uma sigmoidectomia, cinco foram submetidos a uma ressecção anterior do recto, dois foram submetidos a uma gastrectomia subtotal, um doente foi submetido a uma gastrectomia total com esofagectomia distal associada, um doente foi submetido a uma duodenopancreatectomia cefálica e, por fim, o último doente foi submetido a uma laparotomia exploradora.

Em todos os doentes foi avaliado o estado hemodinâmico (pressões arteriais sistólica e diastólica, pressão venosa central e frequência cardíaca), bem como diversos parâmetros laboratoriais, tais como o hemograma e parâmetros bioquímicos hepáticos – níveis plasmáticos de albumina e proteínas totais, transaminase glutâmico-

pirúvica (TGP), transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), fosfatase alcalina (FA), gama-glutamil transferase (GGT) e bilirrubina total (BT). Todos estes parâmetros foram avaliados antes da indução da anestesia geral (T0), imediatamente após o *terminus* da cirurgia (T1) e 24 horas após a cirurgia (T2).

As complicações do fluxo portal ou arterial foram definidas como qualquer alteração do fluxo sanguíneo arterial ou portal na ecografia com Doppler, confirmada por arteriografia, e que motivou intervenção cirúrgica ou radiológica. O choque hemorrágico foi definido como uma hemorragia intra-abdominal até ao 3º dia pós-operatório que levou a uma re-operação dos doentes. Por choque séptico, entendeu-se a existência de hipotensão prolongada (pressão arterial sistólica <90 mmHg ou uma diminuição de 40 mmHg da linha de base do doente, durante pelo menos uma hora), com necessidade de suporte aminérgico, associada a dois ou mais sinais de sépsis, uma suspeita de fonte infecciosa ou bacteriémia documentada (Levy MM *et al*, 2001). Os sinais de sépsis incluem temperatura >38,5°C ou <36°C, taquicardia (frequência cardíaca >100 batimentos por minuto) e taquipneia (frequência respiratória superior a 20 ciclos por minuto) ou necessidade de ventilação mecânica invasiva ou não-invasiva (Levy MM *et al*, 2009).

### **Avaliação da *clearance* do verde de indocianina**

A avaliação da *clearance* do ICG foi feita em doentes do Serviço de Cirurgia III dos Hospitais da Universidade de Coimbra, antes da cirurgia (T0), imediatamente após a intervenção (T1) e 24 horas depois da mesma (T2), tendo sido avaliados dois parâmetros – o *plasma disappearance rate* do ICG (PDR-ICG) e a retenção do ICG aos 15 minutos (R-15), após a injeção EV de 0,5 mg/kg de fármaco (Infracyanine, Laboratoires Serb®, France), dissolvido em 5mL de solução isotónica, através de cateter venoso central. O método de leitura utilizado foi a espectrofotometria, através do sistema LiMON® (Pulsion Medical Systems AG®, Munique, Alemanha). Considerou-

se a existência de disfunção hepática, quando os valores de PDR-ICG foram inferiores a 18%/min e/ou os valores de R15-ICG foram superiores a 10%.

### **Análise estatística**

Os dados de variável contínua são apresentados com média e desvio padrão (DP). Os dados de variável contínua, com distribuição não-gaussiana, foram analisados através de testes não paramétricos – teste de Mann-Whitney ou teste de Kruskal-Wallis (comparação de duas, três ou mais amostras). O teste do Chi-quadrado foi aplicado para comparação de proporções. O teste ANOVA – análise de variância com um factor – foi utilizado para comparar medições seriadas. O teste *post hoc* foi usado quando se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. A análise estatística foi realizada com o *software Statistica*<sup>®</sup>, versão 7. Valores de 5% foram considerados significativos.

As características da amostra estão resumidas na **tabela 6**. As intervenções cirúrgicas realizadas, por grupo, são descritas na **tabela 7**.

**Tabela 6** – Características dos doentes do grupo A (idade <65 anos), grupo B (idade ≥ 65 anos) – submetidos a hepatectomia – e grupo C (doentes submetidos a cirurgia não hepática).

	Grupo A (N=32)	Grupo B (N=27)	Grupo C (N=14)	p
Idade (anos)	51,7 ± 9,3	71,3 ± 4,8	60,6 ± 14,7	0,000
Sexo (M / F)	15 / 17	23 / 4	8 / 6	0,009
<i>Indicação para hepatectomia:</i>				
Metástases de CCR	25	10	0	
Carcinoma hepatocelular	3	11	0	
Colangiocarcinoma	1	3	0	
Met. hepática de adenoca. gástrico	0	3	0	
Hemangioma	1	0	0	
Met. hepática de GIST	1	0	0	
Carcinoma da vesícula biliar	1	0	0	
<i>Outras indicações cirúrgicas:</i>				
Carcinoma colo-rectal	0	0	9	
Carcinoma gástrico	0	0	3	
Colangiocarcinoma	0	0	1	
Carcinomatose peritoneal	0	0	1	
Tempo médio de clampagem do pedículo hepático (min/n)	16,22 ± 18,74	8,67 ± 12,45	---	0,175
Transfusões de glóbulos vermelhos (unidades/n)	0,40 ± 1,67	0,38 ± 1,10	0,00 ± 0,00	0,606
Quimioterapia neoadjuvante	9	3	2	0,060
<i>Magnitude da intervenção cirúrgica</i>				
Hepatectomia <i>major</i>	14	10	---	0,945
Hepatectomia <i>minor</i>	18	17	---	0,808

*Dados apresentados como média ± desvio padrão*

**Tabela 7** – Intervenções cirúrgicas realizadas nos doentes submetidos a hepatectomia.

	<b>Grupo A</b> (N=32)	<b>Grupo B</b> (N=27)
<b>Hepatectomia <i>major</i>:</b>	<b>14</b>	<b>10</b>
Hepatectomia direita alargada	5	4
Hepatectomia direita	6	4
Hepatectomia central	1	1
Hepatectomia esquerda alargada	0	1
Hepatectomia esquerda	1	0
Trissegmentectomia	1	0
<b>Hepatectomia <i>minor</i>:</b>	<b>18</b>	<b>17</b>
Bissegmentectomia	3	0
Lobectomia esquerda	2	3
Segmentectomia	3	11
Subssegmentectomia	8	3
Pericistectomia	2	0

## Resultados

### Mortalidade e morbidade

Não foi verificada mortalidade peri-operatória em qualquer dos grupos. A morbidade no grupo A (idade <65 anos) foi de 18,8% (seis casos): atelectasia pulmonar (n=1), pneumonia (n=1), oclusão intestinal (n=1), suboclusão intestinal (n=1) e abscesso intra-abdominal (n=2). No grupo B (idade ≥65 anos), verificaram-se complicações pós-operatórias em 4 doentes, a que corresponde uma morbidade de 14,8%: suboclusão intestinal (n=2) e fístula biliar (n=2). Por fim, no grupo C (doentes não hepatectomizados), registou-se uma morbidade de 21,4% (n=3): suboclusão intestinal (n=1), fístula biliar (n=1) e síndrome febril (n=1). Não se registaram diferenças estatisticamente significativas em termos de morbidade entre os três grupos ( $p = 0,065$ ).

Os resultados, relativos à mortalidade e morbidade nos três grupos, encontram-se resumidos na **tabela 8**.

**Tabela 8** – Mortalidade e morbidade

	Grupo A (N=32)	Grupo B (N=27)	Grupo C (N=14)	<i>p</i>
Mortalidade	0	0	0	---
Morbidade	6 (18,8%)	4 (14,8%)	3 (21,4%)	0,065
Atelectasia pulmonar	1	0	0	
Pneumonia	1	0	0	
Oclusão intestinal	1	0	0	
Suboclusão intestinal	1	2	1	
Abscesso intra-abdominal	2	0	0	
Fístula biliar	0	2	1	
Síndrome febril	0	0	1	

## Estudo da evolução dos parâmetros hemodinâmicos

Não se verificaram diferenças significativas na evolução dos parâmetros clínicos avaliados – pressão arterial sistólica e diastólica, frequência cardíaca e pressão venosa central – entre os três grupos. Os resultados, relativos às modificações hemodinâmicas nos três grupos, encontram-se resumidos na **tabela 9**.

**Tabela 9** – Evolução dos parâmetros hemodinâmicos antes da indução anestésica (T0), imediatamente após a cirurgia (T1) e 24 horas após a cirurgia (T2).

	Grupo	T0	T1	T2	p (tempo*grupos)	p (grupos)
FC (bpm)	A	82,61 ± 12,71	90,45 ± 11,78	86,56 ± 10,62	0,806	T0: 0,476
	B	79,64 ± 11,58	87,20 ± 10,60	83,80 ± 10,07		T1: 0,544
	C	84,07 ± 9,92	88,93 ± 9,34	87,93 ± 7,34		T2: 0,446
PAS (mmHg)	A	133,77 ± 16,99	114,16 ± 25,29	134,96 ± 14,73	0,761	T0: 0,286
	B	131,68 ± 17,63	115,40 ± 16,64	128,65 ± 16,49		T1: 0,902
	C	124,93 ± 17,30	112,21 ± 17,26	124,79 ± 15,23		T2: 0,117
PAD (mmHg)	A	68,84 ± 10,91	61,68 ± 10,93	70,81 ± 9,88	0,659	T0: 0,746
	B	67,00 ± 10,59	59,80 ± 10,31	65,95 ± 8,32		T1: 0,494
	C	66,71 ± 9,69	57,79 ± 9,06	66,21 ± 7,57		T2: 0,126
PVC (mmHg)	A	8,55 ± 1,96	6,19 ± 1,97	8,26 ± 1,06	0,211	T0: 0,108
	B	7,60 ± 1,66	5,64 ± 1,52	7,70 ± 0,80		T1: 0,098
	C	8,79 ± 2,33	6,93 ± 1,69	8,00 ± 1,18		T2: 0,182

## **Estudo da evolução dos parâmetros bioquímicos**

O nosso estudo revelou diferenças significativas nos valores das plaquetas, protrombina, creatinina, albumina, aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase. Por outro lado, não se registaram diferenças significativas nos valores da hemoglobina, proteínas totais, bilirrubina total,  $\gamma$ -glutamil transferase e lactato desidrogenase. Os resultados, relativos à variação dos parâmetros bioquímicos nos três grupos, encontram-se resumidos na **tabela 10**.



**Tabela 10** – Evolução dos parâmetros bioquímicos antes da indução anestésica (T0), imediatamente após a cirurgia (T1) e 24 horas após a cirurgia (T2).

	Grupo	T0	T1	T2	P (grupos)	Comparação <i>post hoc</i> (p)
HB (g/dL)	A	12,87 ± 1,82	11,76 ± 1,57	11,24 ± 1,59	T0: 0,445 T1: 0,540 T2: 0,575	
	B	13,21 ± 1,82	12,03 ± 1,98	11,67 ± 1,69		
	C	12,44 ± 1,79	11,27 ± 1,26	11,23 ± 1,82		
Plaquetas (.10 <sup>4</sup> )	A	154415 ± 114806	99192 ± 101895	109984 ± 86767	T0: 0,058 T1: 0,023 T2: 0,116	A<C (p = 0,044)
	B	180779 ± 107904	171849 ± 97935	125483 ± 112911		
	C	241443 ± 108949	202479 ± 139491	184491 ± 126067		
Protrombina (%)	A	85,38 ± 20,77	53,69 ± 30,76	49,34 ± 19,24	T0: 0,173 T1: 0,841 T2: 0,023	A<C (p = 0,018)
	B	74,93 ± 29,14	48,59 ± 36,41	53,78 ± 23,21		
	C	87,23 ± 18,76	50,00 ± 36,35	69,31 ± 23,71		
Creatinina (mg/dL)	A	0,78 ± 0,18	0,77 ± 0,20	0,76 ± 0,16	T0: 0,009 T1: 0,092 T2: 0,010	A<B (p = 0,010)
	B	0,99 ± 0,20	0,94 ± 0,24	0,96 ± 0,22		A<B (p = 0,014)
	C	0,94 ± 0,42	0,90 ± 0,41	0,94 ± 0,49		
Bilirrubina total (mg/dL)	A	0,80 ± 0,30	1,10 ± 0,41	0,9 ± 0,40	T0: 0,142 T1: 0,160 T2: 0,353	
	B	0,99 ± 0,40	1,20 ± 0,55	1,00 ± 0,51		
	C	0,89 ± 0,43	1,12 ± 0,39	1,10 ± 0,52		
Proteínas totais (g/dL)	A	7,19 ± 0,71	5,67 ± 0,73	5,36 ± 0,67	T0: 0,303 T1: 0,181 T2: 0,676	
	B	7,33 ± 0,57	5,34 ± 0,85	5,35 ± 0,65		
	C	6,96 ± 0,69	5,13 ± 0,73	5,18 ± 0,37		

	Grupo	T0	T1	T2	P (grupos)	Comparação <i>post hoc</i> (p)
Albumina (g/dL)	A	4,24 ± 0,46	3,52 ± 0,39	3,27 ± 0,34	T0: 0,911 T1: 0,017 T2: 0,386	A>C (p = 0,021)
	B	4,18 ± 0,39	3,26 ± 0,41	3,25 ± 0,70		
	C	4,20 ± 0,58	3,04 ± 0,56	3,03 ± 0,43		
AST (U/L)	A	29,48 ± 14,52	392,60 ± 276,25	484,65 ± 329,08	T0: 0,365 T1: 0,088 T2: 0,002	A>B (p = 0,049) A>C (p = 0,003)
	B	34,50 ± 22,03	272,42 ± 217,71	301,46 ± 238,50		
	C	78,29 ± 115,31	174,06 ± 295,63	158,92 ± 262,92		
ALT (U/L)	A	29,10 ± 10,68	405,00 ± 286,09	362,60 ± 246,80	T0: 0,077 T1: 0,071 T2: 0,006	A>C (p = 0,005) B>C (p = 0,020)
	B	41,67 ± 22,66	338,47 ± 197,69	328,54 ± 214,94		
	C	47,07 ± 40,08	166,75 ± 217,69	115,00 ± 158,59		
GGT (U/L)	A	95,22 ± 96,61	83,68 ± 81,76	85,00 ± 84,14	T0: 0,187 T1: 0,152 T2: 0,107	
	B	164,58 ± 169,13	132,37 ± 100,32	106,23 ± 80,46		
	C	259,23 ± 357,51	205,50 ± 301,18	155,92 ± 156,31		
FA (U/L)	A	123,19 ± 65,54	91,96 ± 52,06	92,87 ± 60,56	T0: 0,600 T1: 0,770 T2: 0,665	
	B	145,71 ± 116,53	108,83 ± 70,49	95,96 ± 60,22		
	C	258,71 ± 223,78	174,13 ± 200,31	179,85 ± 155,76		

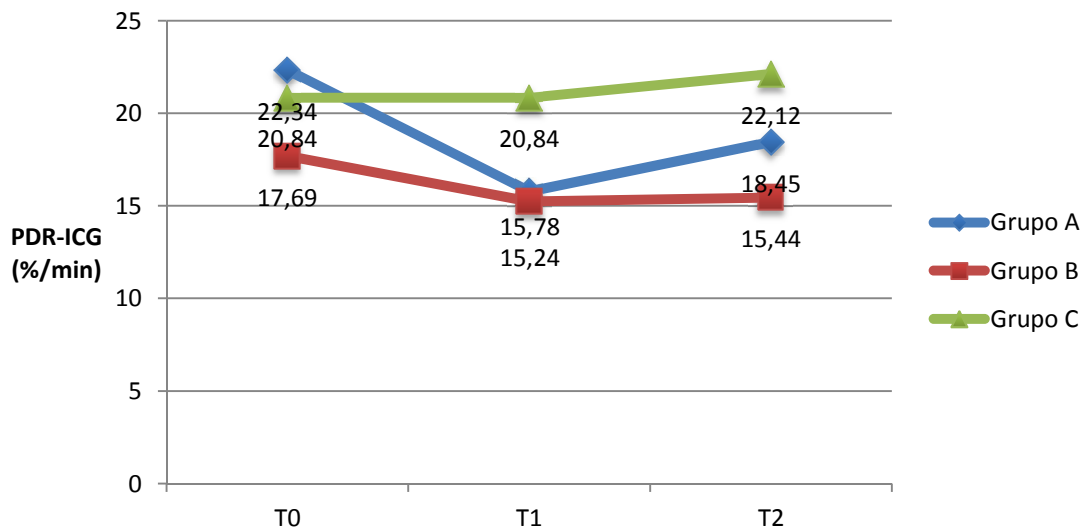
## Modificações sequenciais nos parâmetros relativos ao verde de indocianina: PDR-ICG e R15-ICG

No que concerne aos parâmetros relativos ao verde de indocianina - PDR-ICG (*plasma disappearance rate*) e R15-ICG (taxa de retenção de contraste após 15 minutos da sua administração EV) - não se registaram diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos estudados. Os resultados, relativos à variação do PDR-ICG e do R15-ICG nos três grupos, encontram-se resumidos na **tabela 11**.

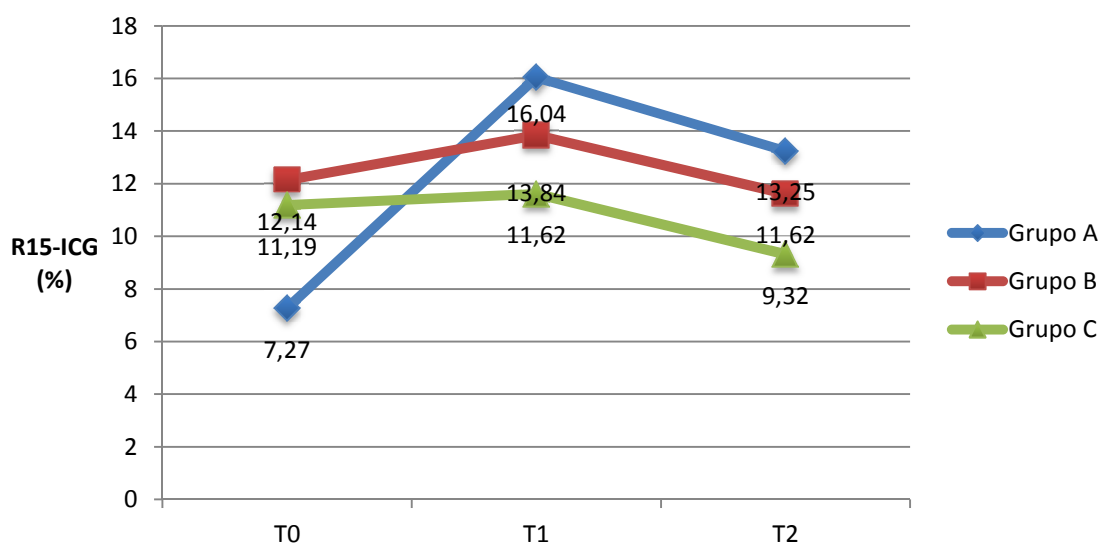
**Tabela 11** – Evolução do PDR-ICG e do R15-ICG antes da indução anestésica (T0), imediatamente após a cirurgia (T1) e 24 horas após a cirurgia (T2).

	Grupo	T0	T1	T2	p
PDR-ICG (%/min)	A	22,34 ± 8,52	15,78 ± 8,04	18,45 ± 10,04	T0: 0,231
	B	17,69 ± 7,59	15,24 ± 5,32	15,44 ± 7,54	T1: 0,129
	C	20,84 ± 14,83	20,84 ± 11,26	22,12 ± 11,50	T2: 0,143
R15-ICG (%)	A	7,27 ± 9,23	16,04 ± 14,07	13,25 ± 12,80	T0 :0,085
	B	12,14 ± 14,26	13,84 ± 14,19	15,94 ± 15,01	T1: 0,631
	C	11,19 ± 12,55	11,62 ± 13,54	9,32 ± 9,66	T2: 0,357

**Gráfico 1 - Modificações sequenciais do PDR-ICG nos 3 tempos de avaliação**



**Gráfico 2 - Modificações sequenciais do R15-ICG nos 3 tempos de avaliação**



## **Efeito da clampagem do pedículo hepático na *clearance* do verde de indocianina**

Foi analisado o efeito da clampagem do pedículo hepático, nos parâmetros relativos ao verde de indocianina, entre os dois grupos de doentes hepatectomizados (grupo A: idade <65 anos; grupo B: idade ≥ 65 anos). Registaram-se diferenças significativas ao nível da taxa de retenção de corante aos 15 minutos (PDR-R15), em T2 (24 horas após a intervenção cirúrgica), entre os doentes em que foi realizada a manobra de Pringle ou a clampagem portal contínua selectiva e nos doentes cujo procedimento cirúrgico foi executado sem o recurso a essa manobra, quer no grupo de doentes mais novos ( $p = 0,021$ ), quer no grupo de doentes cuja idade é igual ou superior a 65 anos ( $p = 0,033$ ). O R15-ICG foi significativamente superior nos doentes nos quais foram realizadas as referidas manobras de clampagem.

Não se registaram diferenças significativas entre os doentes de ambos os grupos que não foram submetidos a manobras de clampagem do pedículo hepático. No que diz respeito aos doentes em que foram realizadas, durante o acto cirúrgico, essas manobras, também não se registaram diferenças significativas nos valores de PDR-ICG e R15-ICG, quando comparados os grupos A e B, em qualquer uma das avaliações (T0, T1 e T2).

Os resultados, relativos ao efeito da clampagem do pedículo hepático nos parâmetros relativos ao verde de indocianina (PDR-ICG e R15-ICG), encontram-se resumidos na **tabela 12**.

**Tabela 12** – Efeito da clampagem do pedículo hepático na *clearance* do verde de indocianina (PDR-ICG e R15-ICG) antes da indução anestésica (T0), imediatamente após a cirurgia (T1) e 24 horas após a cirurgia (T2).

T0		Grupo A (<65A)	Grupo B (≥65A)	p
Não clampados	PDR-ICG	21,82 ± 2,25	18,15 ± 1,69	0,212
	R15-ICG	6,98 ± 2,44	8,75 ± 2,20	0,598
Clampados	PDR-ICG	22,73 ± 2,31	17,34 ± 2,42	0,119
	R15-ICG	7,49 ± 2,51	14,79 ± 4,76	0,171
Não clampados vs clampados	PDR-ICG	p = 0,784	p = 0,797	
	R15-ICG	p = 0,886	p = 0,302	

T1		Grupo A (<65A)	Grupo B (≥65A)	p
Não clampados	PDR-ICG	14,93 ± 1,97	15,18 ± 1,14	0,919
	R15-ICG	15,54 ± 3,50	10,99 ± 1,81	0,290
Clampados	PDR-ICG	16,42 ± 2,25	15,33 ± 2,55	0,769
	R15-ICG	16,42 ± 3,94	17,41 ± 7,25	0,896
Não Clampados vs Clampados	PDR-ICG	p = 0,638	p = 0,956	
	R15-ICG	p = 0,874	p = 0,416	

T2		Grupo A (<65A)	Grupo B (≥65A)	p
Não clampados	PDR-ICG	22,36 ± 2,73	17,56 ± 1,41	0,157
	R15-ICG	7,30 ± 2,34	8,87 ± 2,16	0,633
Clampados	PDR-ICG	15,69 ± 2,37	13,67 ± 2,66	0,578
	R15-ICG	17,45 ± 3,40	21,86 ± 5,07	0,462
Não Clampados vs Clampados	PDR-ICG	p = 0,078	p = 0,237	
	R15-ICG	p = 0,021	p = 0,033	

**Efeito da magnitude da intervenção cirúrgica na *clearance* do verde de indocianina**

Foi ainda analisado o efeito da magnitude da intervenção cirúrgica nos parâmetros relativos ao verde de indocianina, entre os dois grupos de doentes hepatectomizados (grupo A: idade <65; grupo B: idade  $\geq$  65 anos). Na terceira avaliação efectuada – 24 horas após a cirurgia – verificou-se que o PDR-ICG é significativamente menor ( $p = 0,033$ ) nos indivíduos do grupo B que foram submetidos a hepatectomia *minor*, do que os indivíduos do grupo A submetidos ao mesmo tipo de cirurgia. Não se registaram diferenças estatisticamente significativas a nível do R15-ICG, quando comparados os mesmos indivíduos.

Dentro do mesmo grupo, a análise dos resultados evidencia diferenças estatisticamente significativas apenas no grupo A, na terceira avaliação realizada (T2 - 24 horas após a cirurgia), em ambos os parâmetros analisados (PDR-ICG e R15-ICG), isto é, o PDR-ICG é significativamente mais baixo ( $p = 0,001$ ) e o R15-ICG é significativamente mais alto ( $p = 0,013$ ) nos doentes com menos de 65 anos submetidos a uma hepatectomia *major*, do que nos indivíduos em que foram ressecados dois ou menos segmentos hepáticos. Dentro do grupo B, não se registaram diferenças estatisticamente significativas nos valores de PDR-ICG e R15-ICG, quando comparados os indivíduos submetidos a hepatectomia *minor* e *major*.

Não se registaram diferenças significativas entre os doentes de ambos os grupos submetidos a hepatectomia *minor*. No que diz respeito aos doentes sujeitos a hepatectomia *major*, também não se registaram diferenças significativas nos valores de PDR-ICG e R15-ICG quando comparados os grupos A e B, em qualquer uma das avaliações (T0, T1 e T2).

Os resultados, relativos ao efeito da magnitude da intervenção cirúrgica nos parâmetros relativos ao verde de indocianina (PDR-ICG e R15-ICG), encontram-se resumidos na **tabela 13**.

**Tabela 13** – Efeito da magnitude da intervenção cirúrgica nos parâmetros relativos ao verde de indocianina (PDR-ICG e R15-ICG) antes da indução anestésica (T0), imediatamente após a cirurgia (T1) e 24 horas após a cirurgia (T2).

T0		Grupo A (<65A)	Grupo B (≥65A)	p
Hepatectomia <i>minor</i>	PDR-ICG	21,77 ± 2,42	16,56 ± 1,42	0,077
	R15-ICG	8,23 ± 2,46	11,53 ± 2,95	0,395
Hepatectomia <i>major</i>	PDR-ICG	22,99 ± 2,14	19,13 ± 2,98	0,294
	R15-ICG	6,17 ± 2,53	12,90 ± 5,46	0,252
<i>Minor vs major</i>	PDR-ICG	p = 0,713	p = 0,450	
	R15-ICG	p = 0,566	p = 0,817	

T1		Grupo A (<65A)	Grupo B (≥65A)	p
Hepatectomia <i>minor</i>	PDR-ICG	18,36 ± 2,29	15,61 ± 1,59	0,333
	R15-ICG	12,39 ± 3,20	13,12 ± 4,28	0,890
Hepatectomia <i>major</i>	PDR-ICG	12,81 ± 1,67	14,52 ± 2,18	0,560
	R15-ICG	20,26 ± 4,21	15,30 ± 5,74	0,508
<i>Minor vs major</i>	PDR-ICG	p = 0,067	p = 0,976	
	R15-ICG	p = 0,143	p = 0,769	

T2		Grupo A (<65A)	Grupo B (≥65A)	p
Hepatectomia <i>minor</i>	PDR-ICG	24,01 ± 2,72	16,45 ± 1,58	0,034
	R15-ICG	7,72 ± 2,80	12,61 ± 4,46	0,344
Hepatectomia <i>major</i>	PDR-ICG	12,50 ± 1,31	14,22 ± 3,05	0,572
	R15-ICG	19,18 ± 3,31	19,93 ± 4,48	0,891
<i>Minor vs major</i>	PDR-ICG	p = 0,001	p = 0,503	
	R15-ICG	p = 0,013	p = 0,264	



## Discussão

Actualmente, tem-se verificado que a idade média dos indivíduos submetidos a uma intervenção cirúrgica tem aumentado. A idade é, na grande maioria das vezes, apontada como um factor de risco num determinado procedimento cirúrgico.

No indivíduo idoso, a avaliação e optimização pré-operatórias assumem um papel fundamental, já que, nestes indivíduos, é maior o número e a gravidade de comorbilidades. À medida que aumenta o número de doenças associadas nestes indivíduos, aumenta também o risco de complicações pós-operatórias (Tiret *et al*, 1986). No entanto, também este autor, já em 1986, registou um ligeiro aumento de mortalidade e morbidade no indivíduo idoso sem patologia associada, quando comparado com o indivíduo mais jovem, também sem patologia associada.

No que diz respeito à ressecção hepática, a avaliação pré-operatória da reserva hepática assume um papel essencial, sobretudo no indivíduo idoso, cuja capacidade funcional global se encontra diminuída.

Assim, como a insuficiência hepática é a maior causa de morte no pós-operatório imediato de um doente hepatectomizado (1-5% das ressecções hepáticas), têm sido utilizados vários métodos na avaliação pré-operatória da reserva hepática. Por outro lado, e no que concerne à mortalidade pós-operatória no doente submetido a cirurgia de ressecção hepática, esta é de 1-2% no doente não cirrótico (Weber *et al*, 2000; Buell *et al*, 2000) e de 8% no doente cirrótico (Chiappa *et al*, 2000). No presente estudo não se registou mortalidade pós-operatória (definida como mortalidade num período de trinta dias após a cirurgia).

Os testes bioquímicos *standard* de avaliação da função hepática – aminotransferases,  $\gamma$ -glutamil transferase, fosfatase alcalina, albumina, protrombinémia e bilirrubina – têm um valor reduzido na predição de insuficiência hepática no pós-operatório (Hemming *et al*, 1992). Por outro lado, o mesmo autor concluiu também que idade não apresenta, igualmente, qualquer valor na predição de insuficiência hepática no pós-operatório.

Têm sido empregues vários métodos nesta avaliação (Prasad *et al*, 2009), entre os quais o teste de *clearance* da cafeína, o teste da capacidade de eliminação da galactose, o teste com albumina humana marcada com tecnésio 99, o teste com monoetilglicinexilidido, o teste de *clearance* com lidocaína e o teste respiratório com aminopirina. Estes testes avaliam diferentes aspectos da função hepática e podem não se correlacionar entre si. Por outro lado, a capacidade regenerativa do fígado remanescente dificulta a correlação dos valores pré-operatórios dos testes de avaliação da função hepática com o prognóstico após a cirurgia (Noguchi *et al*, 1990).

Vários estudos demonstram que a avaliação da *clearance* do verde de indocianina é o teste com melhores valores preditivos positivo e negativo, sensibilidade e especificidade na predição da morbilidade e mortalidade pós-operatórias (Lau *et al*, 1997; Hsia *et al*, 2000; Fan *et al*, 1995).

O verde de indocianina é um corante hidrossolúvel, não tóxico para o organismo humano. A sua principal característica é ser excretado, quase na totalidade, na bília, sem entrar na circulação entero-hepática (Wheeler *et al*, 1958). Após a sua injeção endovenosa, o verde de indocianina é captado pelos hepatócitos, sendo, depois, excretado na bília na sua forma original. O corante é detectado na bília 15 minutos após a sua injeção, com uma concentração máxima entre 30 a 120 minutos. Além de ser utilizado na avaliação da função hepática, o verde de indocianina é também utilizado para a monitorização do fluxo sanguíneo hepato-esplâncnico (Caesar *et al*, 1961; Hunton *et al*, 1960; Sakka *et al*, 2007). A utilização do verde de indocianina é segura e bem tolerada, não tendo sido reportados, até à data, quaisquer efeitos secundários após a sua injeção endovenosa. A sua utilização deve ser, porém, contraindicada nos doentes com tirotoxicose, uma vez que o corante contém iodo. A sua injeção endovenosa pode, raramente, causar reacções anafilácticas, que se manifestam por prurido, urticária, taquicardia, hipotensão e dispneia (incidência de 1:40.000) (Kholoussy *et al*, 1984). Não se registou qualquer caso de anafilaxia no estudo realizado.

Existem técnicas invasivas e não invasivas para a avaliação da eliminação biliar do verde de indocianina. Inicialmente eram efectuadas determinações seriadas da

concentração plasmática do corante, obtendo-se dessa forma a curva correspondente à sua *clearance*. Mais recentemente foram desenvolvidas técnicas não invasivas para a sua avaliação, nomeadamente através de espectrofotometria. Através desta técnica, o doente é ligado a um espectrofotómetro de pulso (LiMON<sup>®</sup>, Pulsion Medical Systems AG<sup>®</sup>, Munich, Germany), sendo a concentração de verde de indocianina avaliada através de modificações pulsáteis fraccionadas na absorção óptica. Assim, a monitorização da *clearance* do verde de indocianina é feita de um modo rápido e não invasivo, à cabeceira do doente. Os parâmetros habitualmente avaliados são a taxa de desaparecimento plasmático (*plasma disappearance rate* – PDR-ICG) e a retenção de corante aos 15 minutos (R15-ICG). Vários estudos demonstraram uma boa correlação entre os valores obtidos pelas técnicas invasivas clássicas e pelas técnicas não invasivas (Purcell *et al*, 2006; Hsieh *et al*, 2004; Faybik *et al*, 2004; von Spiegel *et al*, 2002; Sakka *et al*, 2000; Tsubono *et al*, 1996).

Apesar da inexistência de um método ideal de avaliação dinâmica da função hepática, a avaliação da *clearance* do verde de indocianina é o teste mais utilizado para essa avaliação, sendo também aquele com o qual existe mais experiência (Morris-Stiff *et al*, 2009). É considerado, actualmente, o melhor método para a referida avaliação (Lau *et al*; 1997). De facto, foi demonstrado que existe uma gama muito variada de valores de *clearance* do ICG dentro do mesmo *score* de Child-Pugh, provando que este *score* representa uma estimativa grosseira dos doentes com patologia hepática, candidatos a hepatectomia. Porém, este método não deve ser encarado como uma *guideline* absoluta, uma vez que o prognóstico no pós-operatório depende, em grande parte, de uma técnica cirúrgica exímia e de um acompanhamento adequado no pós-operatório (Nagasue *et al*, 1986; Fan *et al*, 1994; Kawasaki *et al*, 1994).

Por outro lado, são reconhecidas algumas limitações deste método de avaliação da função hepática, nomeadamente no que diz respeito aos doentes hemodinamicamente instáveis (Faybik *et al*, 2004). De facto, além de reflectir a função hepatocelular, a determinação da eliminação do verde de indocianina avalia ainda o fluxo sanguíneo hepato-esplâncnico. Ainda assim, é defendido por Faybik e colaboradores que a avaliação da função hepatocelular pode ser avaliada por este

método, nos doentes hemodinamicamente estáveis e instáveis, sendo que as comparações entre os dois grupos devem ser feitas com algumas reservas.

Todavia, no presente estudo não se registaram diferenças significativas entre os três grupos, no que diz respeito aos parâmetros hemodinâmicos avaliados (pressão arterial sistólica e diastólica, frequência cardíaca e pressão venosa central) – **tabela 9**. Assim, as diferenças registadas entre os grupos não representam, em princípio, alterações hemodinâmicas, traduzindo apenas a função da massa hepatocelular do indivíduo.

Relativamente à análise dos resultados sobre as modificações sequenciais nos parâmetros bioquímicos, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos valores das plaquetas, protrombina, creatinina, albumina, aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase.

No que diz respeito à variação do número de plaquetas, registaram-se diferenças significativas na avaliação realizada logo após a intervenção cirúrgica (T1), sendo que no grupo A se registou um valor significativamente mais baixo de plaquetas do que no grupo C ( $p = 0,044$ ). Estas diferenças poderão dever-se a uma maior hemorragia intra-operatória nos indivíduos do grupo A do que nos indivíduos do grupo C, uma vez que a cirurgia de órgãos sólidos como o fígado e o rim está, em regra, associada a perdas sanguíneas elevadas (Xie H *et al*, 2002). Em T2 não se registaram diferenças significativas no valor das plaquetas entre os três grupos, o que indica uma boa recuperação pós-operatória nos indivíduos hepatectomizados mais idosos.

No que concerne à variação da protrombinémia, registaram-se diferenças significativas na última avaliação efectuada (T2, 24 horas após a cirurgia) – no grupo A o valor da protrombinémia foi, em média, significativamente inferior ao valor do grupo C ( $p = 0,018$ ). Estas diferenças podem ser explicadas pelo maior número de hepatectomia *major* realizadas no grupo A e, eventualmente, maior hemorragia intra-operatória (tal como atrás mencionado), que poderá determinar um maior consumo de factores de coagulação neste grupo de doentes. Verificar-se-á, porém, mais adiante, que estas diferenças analíticas não têm tradução na avaliação da *clearance* do verde de indocianina.

No que diz respeito ao valor sérico de creatinina, ele foi significativamente mais baixo no grupo A (idade <65 anos) do que no grupo B (idade ≥65 anos) antes da indução anestésica ( $p = 0,010$ ) e 24 horas após a cirurgia ( $p = 0,014$  - **tabela 10**), o que poderá traduzir uma diminuição da *clearance* da creatinina no indivíduo idoso, tal como seria de esperar, tendo em conta a sua idade.

No que concerne ao valor sérico de albumina, não existiram diferenças entre os grupos de doentes hepatectomizados, mas sim entre o grupo A e o grupo C, em T1, sendo que no grupo C a albuminémia é, em média, significativamente inferior à do grupo A ( $p = 0,021$ ). Este dado poderá ser explicado pela malnutrição associada aos doentes oncológicos, em especial em doentes com neoplasias primárias do pâncreas, cólon e recto (Argiles JM, 2005). De facto, dos 14 casos do grupo C, nove (64,3%) apresentavam carcinoma colorrectal.

Assim, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de doentes hepatectomizados (A e B), nos três tempos de avaliação, nos valores de bilirrubina, albumina e protrombina – os testes bioquímicos que avaliam duas das funções hepáticas (conjugação da bilirrubina e síntese proteica de albumina e factores da coagulação).

Relativamente à evolução e comparação do valor sérico das transaminases (AST e ALT) entre os três grupos, foram registadas diferenças significativas em ambas as enzimas na terceira avaliação efectuada (T2). Assim, para a AST, o valor registado no grupo A foi superior ao valor registado nos grupos B ( $p = 0,049$ ) e C ( $p = 0,003$ ). Relativamente à ALT (mais específica do fígado, estando menos presente em outros órgãos), em T2, os valores registados no grupo A foram significativamente superiores aos registados no grupo C ( $p = 0,005$ ) e os valores registados no grupo B foram também significativamente superiores àqueles registados no grupo C ( $p = 0,020$ ). Estas diferenças são claramente explicadas pelo tipo de cirurgia efectuada – a secção do parênquima hepático nos doentes hepatectomizados provoca a necrose de uma grande quantidade de hepatócitos, libertando-se, desta forma, grande quantidade destas enzimas no sangue e na cavidade peritoneal, o que se traduz numa elevação das suas concentrações plasmáticas.

É ainda de referir que, na primeira avaliação (antes da cirurgia), não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nos valores médios de transaminases entre os três grupos.

Também no que diz respeito aos parâmetros avaliados relativos à *clearance* do verde de indocianina – taxa de desaparecimento plasmático (PDR-ICG) e percentagem de corante no organismo, 15 minutos depois da sua injeção endovenosa – não se registaram diferenças significativas entre os três grupos, nos três tempos de avaliação.

O presente estudo avaliou ainda o efeito da clampagem do pedículo hepático no PDR-ICG e no R15-ICG. De facto, algumas cirurgias foram realizadas com o recurso à manobra de Pringle intermitente ou à clampagem selectiva do fígado direito ou esquerdo. Nas duas primeiras avaliações (na indução anestésica e imediatamente após a cirurgia), não foram registadas alterações estatisticamente significativas nem entre os grupos, nem dentro do mesmo grupo, entre os indivíduos sujeitos à manobra de Pringle ou à clampagem portal contínua selectiva e aqueles cuja ressecção hepática foi realizada sem o recurso a estas manobras.

Porém, na terceira avaliação efectuada (24 horas após a cirurgia), registou-se uma diferença estatisticamente significativa no valor de R15-ICG (mas não no valor de PDR-ICG), entre os indivíduos sujeitos e aqueles que não foram sujeitos a manobras de clampagem. Esta diferença foi registada, quer nos indivíduos mais jovens (grupo A –  $p = 0,021$ ), quer nos indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos (grupo B –  $p = 0,033$ ) – **tabela 6**. Apesar destes resultados, os dados da literatura disponíveis referem que, quer a manobra de Pringle, quer a clampagem portal contínua selectiva são métodos seguros de controlo hemorrágico durante a hepatectomia, sem efeitos adversos na função hepatocelular (Tralhão *et al*, 2009; Tanakka *et al*, 2006). Por outro lado, está demonstrado que a manobra de Pringle realizada durante a ressecção hepática reduz as perdas sanguíneas, resultando, dessa forma, numa melhor preservação da função hepática no pós-operatório, uma vez que existe menor compromisso hemodinâmico durante a cirurgia (Man *et al*, 1997). As perdas hemáticas durante a hepatectomia aumentam, efectivamente, a morbilidade pós-operatória. Isto porque obrigam a transfusões de glóbulos vermelhos intra ou pós-operatórias, que

umentam o risco de complicações infecciosas, coagulopatia, *distress* respiratório e falência orgânica múltipla. Além disso, as transfusões de glóbulos rubros promovem a recidiva tumoral devido à depressão imunológica que causam (Yamamoto J *et al*, 1994; Li CH *et al*, 2003).

Assim, apesar de um aumento significativo da retenção de corante aos 15 minutos nos indivíduos sujeitos a manobras de clampagem do pedículo hepático, não parecem existir efeitos adversos na função hepática a longo prazo, uma vez que a morbi-mortalidade verificada neste estudo foi reduzida e não directamente relacionada com insuficiência hepática. Por outro lado, o aumento do R15-ICG verificou-se em ambos os grupos de doentes hepatectomizados. O valor de R15-ICG nos indivíduos sujeitos a manobras de clampagem do pedículo hepático 24 horas após a cirurgia, não foi significativamente diferente entre os dois grupos ( $p = 0,462$ ).

A última análise realizada está relacionada com a magnitude da intervenção cirúrgica e o seu efeito no PDR-ICG e R15-ICG. Nas duas primeiras avaliações (na indução anestésica e imediatamente após a cirurgia), tal como no parâmetro anterior (clampagem do pedículo hepático), não foram registadas alterações estatisticamente significativas nem entre os grupos, nem dentro do mesmo grupo, entre os indivíduos sujeitos a hepatectomia *minor* (menos do que três segmentos hepáticos de Couinaud) e os indivíduos nos quais foram ressecados três ou mais segmentos hepáticos – hepatectomia *major*.

Na terceira avaliação efectuada – 24 horas após a cirurgia – verificou-se que o PDR-ICG foi significativamente menor ( $p = 0,034$ ) nos indivíduos do grupo B que foram submetidos a hepatectomia *minor* do que nos indivíduos do grupo A submetidos ao mesmo tipo de cirurgia. Esta diferença poderá significar que, de facto, os indivíduos com maior número de co-morbilidades no pré-operatório foram seleccionados para realização de uma ressecção hepática *minor*, contra-indicando uma cirurgia *major*. No entanto, ao longo do tempo, as variações do PDR-ICG neste grupo de indivíduos são praticamente nulas (**tabela 13**). Pelo contrário, no grupo A, verificou-se um aumento do PDR-ICG do T0 para o T2. Esta variação poderá ser explicada pelo aumento do fluxo sanguíneo hepato-esplâncnico após a cirurgia, causada pelos mediadores inflamatórios

vasoactivos libertados durante o *stress* cirúrgico. No indivíduo idoso, a capacidade de produção destes mediadores inflamatórios vasoactivos encontra-se diminuída, bem como a sua capacidade global de lidar com a agressão cirúrgica, o que poderá explicar a ausência de variação do valor de PDR-ICG nesse grupo de indivíduos submetidos a hepatectomia *minor* (Meakins *et al*, 1988; Browder *et al*, 1988; Shigemitsu *et al*, 1992; Foster *et al*, 1992).

Não se registaram diferenças estatisticamente significativas a nível do R15-ICG, quando comparados os mesmos indivíduos.

No que diz respeito aos indivíduos submetidos a hepatectomia *major*, não se registaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. Assim se demonstra que, uma selecção pré-operatória de doentes cuidada permite a realização de ressecções hepáticas *major* em indivíduos idosos, sem que a função hepática no pós-operatório seja significativamente afectada. A idade, *per se*, não constitui uma contra-indicação para a cirurgia.

Relativamente às comparações de valores dentro do mesmo grupo, quando comparados os indivíduos do grupo B (idade  $\geq 65$  anos), não foram registadas diferenças estatisticamente significativas nos valores de PDR-ICG e R15-ICG, entre os indivíduos submetidos a hepatectomia *major* e hepatectomia *minor*. Porém, o mesmo não se verificou no grupo A (idade  $<65$  anos), onde o PDR-ICG foi significativamente menor ( $p = 0,001$ ) e o R15-ICG foi significativamente maior ( $p = 0,013$ ) nos indivíduos submetidos a hepatectomia *major*, quando comparados com os indivíduos apenas submetidos a hepatectomia *minor*, na terceira avaliação efectuada, 24 horas após a cirurgia. Ao longo do tempo, dentro do grupo A, verificou-se que, nos indivíduos submetidos a hepatectomia *minor*, o PDR-ICG baixou de T0 para T1, subindo para um valor superior ao de T0 na última avaliação - T2. Esta subida não se registou nos indivíduos submetidos a ressecção *major*. Mais uma vez, esta subida do valor de PDR-ICG poderá ser explicada pelas modificações hemodinâmicas que se verificam após a cirurgia, aumentando o fluxo sanguíneo hepato-esplâncnico, traduzindo-se esse aumento por um valor mais alto de PDR-ICG, num doente com grande percentagem de massa hepatocitária remanescente. Quando a cirurgia de ressecção envolve três ou



mais segmentos, o aumento de fluxo sanguíneo hepato-esplâncnico não se traduz numa subida do PDR-ICG, presumivelmente porque o parênquima hepático restante não é suficiente para que se verifique esse aumento do valor de PDR-ICG.

Assim, à luz dos nossos resultados, a função do fígado restante após hepatectomia parcial nos indivíduos idosos (idade  $\geq$  65 anos) é sobreponível à dos indivíduos com idade inferior a 65 anos. Por outro lado, não se verificaram diferenças significativas entre os doentes submetidos a hepatectomia e os doentes não hepatectomizados, em qualquer um dos três tempos de avaliação.

Conclui-se, portanto, que a idade, *per se*, não constitui uma contra-indicação absoluta para uma hepatectomia. O nosso estudo sugere que o estado geral do doente e as suas co-morbilidades são preponderantes na decisão de submeter um doente idoso a hepatectomia.

## Referências bibliográficas

- Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM *et al.* Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2004;239:818-827
- Adam R, Bismuth H, Castaing D *et al.* Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 1997;225:51-62
- Argiles JM. Cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs.* 2005;9 Suppl 2:39-50
- 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;242:824–828
- Bismuth H, Adam R, Levi F *et al.* Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1996;224:509-522
- Bismuth H, Houssin D, Ornowski J, Meriggi F. Liver resections in cirrhotic patients: a Western experience. *World J Surg.* 1986;10(2):311–7
- Bosch FX, Ribes J, Diaz M, *et al.* Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology.* 2004;127(5 Suppl 1):S5-S16
- Bruix J, Castells A, Bosch J, *et al.* Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111: 1018–22
- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42(5):1208-36

- Buell JF, Rosen S, Yosida A, Labow D, Limdrichamrern S, Cronin DC, Bruce DS, Wen M, Michelassi F, Millis JM, Posner MC. Hepatic resection: effective treatment for primary and secondary tumors. *Surgery*. 2000;128:686-693
- Caesar J, Shaldon S, Chiandussi L *et al*. The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function. *Clin Sci*. 1961;21:43-57
- Carp L., Mortality in Geriatric Surgery. *Br Med Journal* 1950;2:1198-1201
- Chiappa A, Zbar AP, Audisio RA, Leone BE, Biella F, Staudacher C. Factors affecting survival and long-term outcome in the cirrhotic patient undergoing hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2000;26:387-392
- Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964;1:1–85
- Costa BP, Sousa FC, Serôdio M, Carvalho C. Value of MELD and MELD-based indices in surgical risk evaluation of cirrhotic patients: retrospective analysis of 190 cases. *World J Surg*. 2009;33(8):1711-9
- Cucchetti A, Ercolani G, Cescon M *et al*. Recovery from liver failure after hepatectomy for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meaning of the model for end-stage liver disease. *J Am Coll Surg*. 2006;203:670–676
- Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M *et al*. Impact of model for endstage liver disease (MELD) score on prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Liver Transpl*. 2006;12:966–971
- Daneshmend TK, Jackson L, Roberts CJ. Physiological and pharmacological variability in estimated hepatic blood flow in man. *Br J Clin Pharmacol*. 1981;11:491-496

- Devlin J, Ellis AE, McPeake J *et al.* N-acetylcysteine improves indocyanine green extraction and oxygen transport during hepatic dysfunction. *Crit Care Med.* 1997;25:236-242
- Di Bisceglie AM, Carithers RL Jr, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1998;28(4):1161-5
- Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R *et al.* Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg.* 1986;73:727-731
- Elias D, Debaere T, Muttillo I *et al.* Intraoperative use of radiofrequency treatment allows an increase in the rate of curative liver resection. *J Surg Oncol.* 1998;67:190-191
- Fan ST, Lai EC, Lo CM, Ng IO, Wong J. Hospital mortality of major hepatectomy for hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis. *Arch Surg.* 1995;130:198-203
- Faybik P, Krenn CG, Baker A, Lahner D, Berlakovich G, Steltzer H *et al.* Comparison of invasive and noninvasive measurement of plasma disappearance rate of indocyanine green in patients undergoing liver transplantation: a prospective investigator-blinded study. *Liver Transpl.* 2004;10:1060-1064
- Finkel T, Serrano M, Blasco M A. The common biology of cancer and ageing. *Nature.* 2007;448:767-774
- Foster KD, Conn CA, Kluger MJ. Fever, tumor necrosis factor and interleukin-6 in young, mature and aged Fischer 344 rats. *Am J Physiol.* 1992. 262:R211-R215
- Franco D, Capussotti L, Smadja C, Bouzari H, Meakins J, Kemeny F *et al.* Resection of hepatocellular carcinomas. Results in 72 European patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 1990;98(3):733-8.

- Freeman RB, Wiesner RH, Harper A et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl.* 2002;8:851–858
- Fujita S, Akasu T, Moriya Y. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2000;30:7-11
- Furrer, K, DeOliveira ML, Graf R, Clavien PA. Improving outcome in patients undergoing liver surgery. *Liver Int.* 2007;27(1):26-39
- Geneve J, Le Dinh T, Brouard A, Bails M, Segrestaa JM, Caulin C. Changes in indocyanine green kinetics after the administration of enalapril to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 1990;30:297-300
- Gilbert HA, Kagan AR, Hintz BL, Nussbaum H. Patterns of metastases. In: Weiss L, Gilbert HA. *Liver Metastases.* Boston, Mass: GK Hall Medical Publishers; 1982:19-39.
- Gottlieb ME, Stratton HH, Newell JC, Shah DM. Indocyanine green. Its use as an early indicator of hepatic dysfunction following injury in man. *Arch Surg.* 1984;119:264-268
- Grubeck-Loebenstien B, Wick G. The aging of the immune system. *Adv Immunol.* 2000;80:243– 83.
- Hashimoto M, Watanabe G. Hepatic parenchymal cell volume and the indocyanine green tolerance test. *J Surg Res.* 2000;92:222-227
- Hemming AW, Scudamore CH, Shackleton CR et al. Indocyanine green clearance as a predictor of successful hepatic resection in cirrhotic patients. *Am J Surg.* 1992;163:515-518
- Herold C, Heinz R, Radespiel-Tröger M, Schneider HT, Schuppan D, Hahn EG. Quantitative testing of liver function in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C to assess disease severity. *Liver.* 2001;21:26-30

- Holland A, Thuemer O, Schelenz C, van Hout N, Sakka SG. Positive end-expiratory pressure does not affect indocyanine green plasma disappearance rate or gastric mucosal perfusion after cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2007;24:141-147
- Hori T, Iida T, Yagi S et al. K(ICG) value, a reliable real-time estimator of graft function, accurately predicts outcomes in adult living-donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12:605-613
- Hsia CY, Lui WY, Chau GY, King KL, Loong CC, Wu CW. Perioperative safety and prognosis in hepatocellular carcinoma patients with impaired liver function. *J Am Coll Surg.* 2000;190:574-579
- Hsieh CB, Chen CJ, Chen TW, Yu JC, Shen KL, Chang TM et al. Accuracy of indocyanine green pulse spectrophotometry clearance test for liver function prediction in transplanted patients. *World J Gastroenterol.* 2004;10:2394-2396
- Hunton DB, Bollman JL, Hoffman HN. Studies of hepatic function with indocyanine green. *Gastroenterology.* 1960;39:713-724
- Huo TI, Hsia CY, Huang YH, et al. Selecting a short-term prognostic model for hepatocellular carcinoma: comparison between the model for end-stage liver disease (MELD), MELD-sodium and five cancer staging systems. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(8):773-781
- Imamura H, Seyama Y, Kokudo N et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg.* 2003;138:1198–1206
- Karpoff HM, Fong Y, Blumgart LH. Cryotherapy and other ablative procedures. In: Garden OJ, Geraghty JG, Nagorney DM. *Liver Metastases: Biology, Diagnosis and Treatment.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 1998:109-21.

- Kawasaki S, Sugiyama Y, Iga T, Hanano M, Sanjo K, Beppu T, Idezuki Y. Pharmacokinetic study on the hepatic uptake of indocyanine green in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol*. 1985;80:801-806
- Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(8):936-62
- Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1999;341:2039-2048.
- Kholoussy AM, Pollack D, Matsumoto T. Prognostic significance of indocyanine green clearance in critically ill surgical patients. *Crit Care Med*. 1984;12:115-116
- Kimura S, Yoshioka T, Shibuya M et al. Indocyanine green elimination rate detects hepatocellular dysfunction early in septic shock and correlates with survival. *Crit Care Med*. 2001;29:1159-1163
- Krenn CG, Krafft P, Schaefer B, Pokorny H, Schneider B, Pinsky MR, Steltzer H. Effects of positive end-expiratory pressure on hemodynamics and indocyanine green kinetics in patients after orthotopic liver transplantation. *Crit Care Med*. 2000;28:1760-1765
- Labianca R, Dallavalle G, Pessi A, Zamparelli G. Systemic therapy. In: Garden OJ, Geraghty JG, Nagorney DM. Liver Metastases: Biology, Diagnosis and Treatment. *Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag*; 1998:123-140
- Lau H, Man K, Fan ST et al. Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Br J Surg* 1997;84:1255–1259
- Lehmann C, Taymoorian K, Wauer H et al. Effects of the stable prostacyclin analogue iloprost on the plasma disappearance rate of indocyanine green in human septic shock. *Intensive Care Med*. 2000;26:1557-1560

- Lemmer B, Nold G. Circadian changes in estimated hepatic blood flow in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1991;32:627-629
- Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE et al. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:2038-2048
- Levesque E, Saliba F, Benhamida S, Ichai P, Azoulay D, Adam R, Castaing D, Samuel D. Plasma disappearance rate of indocyanine green: a tool to evaluate early graft outcome after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2009;15(10):1358-64
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250-6
- Li CH, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, King KL, Hsia CY, Wu CW. Risk factors associated with intra-operative major blood loss in patients with hepatocellular carcinoma who underwent hepatic resection. *J Chin Med Assoc*. 2003;66:669-675
- Lorenz M, Staib-Sebler E, Hochmuth K et al. Surgical resection of liver metastases of colorectal carcinoma: short and long-term results. *Semin Oncol*. 2000;27(5 Suppl 10):112-119
- Machi J, Isomoto H, Kurohiji T, Yamashita Y, Shirouzu K, Kakegawa T. Accuracy of intraoperative ultrasonography in diagnosing liver metastasis from colorectal cancer: evaluation with postoperative follow-up results. *World J Surg*. Jul-Aug 1991;15(4):551-6; discussion 557
- Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000; 31:864–871



- Man K, Fan ST, Ng IO et al. Prospective evaluation of Pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors by a randomized study. *Ann Surg.* 1997;226:704-711
- Mansour A, Watson W, Shayani V, Pickleman J. Abdominal operations in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge. *Surgery.* 1997; 122: 730–5; discussion 735–6
- Martin R, Paty P, Fong Y et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg.* 2003;197:233-242
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334:693-99
- Meakins JL. Host defense mechanisms in surgical patients: effect of surgery and trauma. *Acta Chir Scand Suppl.* 1988;550:43-53
- Morris-Stiff G, Gomez D, Prasad R. Quantitative assessment of hepatic function and its relevance to the liver surgeon. *J Gastrointest Surg.* 2009;13:374-385
- Mukherjee S, Rogers MA, Buniak B. Comparison of indocyanine green clearance with Child's-Pugh score and hepatic histology: a multivariate analysis. *Hepatogastroenterology.* 2006;53:120-123
- Muravchick S. Choosing an anesthetic for the elderly patient. *Am Rev PAN.* 1997;19:117-124
- Mutsaerts EL, van Ruth S, Zoetmulder FA et al. Prognostic factors and evaluation of surgical management of hepatic metastases from colorectal origin: a 10-year single-institute experience. *J Gastrointest Surg.* 2005;9:178-186

- Nagao T, Inoue S, Goto S, Mizuta T, Omori Y, Kawano N, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Clinical features and long-term prognosis. *Ann Surg.* 1987; 205(1):33–40
- Nagashima I, Takada T, Okinaga K, Nagawa H. A scoring system for the assessment of the risk of mortality after partial hepatectomy in patients with chronic liver dysfunction. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2005;12:44-80
- Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, Sasaki Y, Chang YC, Niimi K. Clinical experience with 118 hepatic resections for hepatocellular carcinoma. *Surgery.* 1986;99:694-701
- National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Hepatobiliary Cancers Clinical Practice Guidelines in Oncology (Version 2.2008)*. Available at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/hepatobiliary.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/hepatobiliary.pdf)
- Noguchi T, Imai T, Mizumoto R. Preoperative estimation of surgical risk of hepatectomy in cirrhotic patients. *Hepatogastroenterology.* 1990;37:165-171
- Nomani T, Nakao A, Kurokawa T et al. Blood loss and ICG clearance as best prognostic markers of posthepatectomy liver failure. *Hepatogastroenterology.* 1999;46:1669-1672
- Ott P. Hepatic elimination of indocyanine green with special reference to distribution kinetics and the influence of plasma protein binding. *Pharmacol Toxicol* 83 Suppl. 1998;2:1-48
- Paajanen H, Kettunen J, Kostianem S. Emergency appendectomies in patients over 80 years. *Am Surg.* 1994;60:950-953
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74-108

- Paye F, Nordlinger B. Surgical resection. In: Garden OJ, Geraghty JG, Nagorney DM. *Liver Metastases: Biology, Diagnosis and Treatment*. Heidelberg, New York: Springer-Verlag Berlin; 1998:65-79
- Petrowsky H, Gonen M, Jarnagin W et al. Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer: a bi-institutional analysis. *Ann Surg*. 2002;235:863-871
- Pickren JW, Tsukada Y, Lane WW. Liver metastases. In: Weiss L, Gilbert HA. *Liver Metastasis*. Boston, Mass: GK Hall Medical Publishers; 1982:2-18.
- Poeze M, Soldberg BC, Greve JW, Ramsay G. Monitoring global volume-related hemodynamic or regional variables after initial resuscitation: What is a better predictor of outcome in critically ill septic patients? *Crit Care Med*. 2005;33:2494-2500
- Prasad et al. Quantitative assessment of hepatic function and its relevance to the liver surgeon. *J Gastrointest Surg* (2009) 13:374-385
- Primrose JN. Treatment of colorectal metastases: surgery, cryotherapy, or radiofrequency ablation. *Gut*. 2002;50:1-5
- Propst A, Propst T, Zangerl G, Ofner D, Judmaier G, Vogel W. Prognosis and life expectancy in chronic liver disease. *Dig Dis Sci*. 1995; 40: 1805–15
- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973; 60: 646–9
- Purcell R, Kruger P, Jones M. Indocyanine green elimination: a comparison of the LiMON and serial blood samples methods. *ANZ J Surg*. 2006;76:75-77
- Riley TR III, Bhatti AM. Preventive strategies in chronic liver disease: part II. Cirrhosis. *Am Fam Physician*. 2001; 64: 1735–40
- Rougier P, Mitry E, Barbare JC et al. Hepatocellular carcinoma (HCC): an update. *Semin Oncol*. Apr 2007;34(2 Suppl 1):S12-20

- Rosenthal RA, Zenilman ME, Katlic MR. Principles and Practice of Geriatric Surgery. 2001.
- Sakka SG, Koeck H, Meier-Hellmann A. Measurement of indocyanine green plasma disappearance rate by two different dosages. *Intensive Care Med.* 2004;30:506-509
- Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison of invasive and noninvasive measurements of indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients with mechanical ventilation and stable hemodynamics. *Intensive Care Med.* 200;26:1553-1556
- Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Prognostic value of indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients. *Chest.* 2002;122:1715-1720
- Sakka SG. Assessing liver function. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13:207-214
- Sánchez-Bueno F, Robles R, Acosta F, Ramirez P, Lujan J, Munitiz V, Rios A, Parrilla P. Hepatic artery complications in a series of 300 orthotopic liver transplants. *Transplant Proc.* 2000;32:2669-2670
- Sander M, Spies CD, Foer A, Syn DY, Grubitzsch H, von Heymann C. Perioperative plasma disappearance rate of indocyanine green after coronary artery bypass surgery. *Cardiovasc J Afr.* 2007;18:375-379
- Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A et al. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery.* 1991;110:13-29
- Schneider PD. Preoperative assessment of liver function. *Surg Clin N Am.* 2004;84:355-373
- Shigemitsu Y., Salto T., Kinoshita T., Kobayashi M. Influence of surgical stress on bactericidal activity of neutrophils and complications of infection in patients with esophageal cancer. *J Surg Oncol.* 1992;50:90-97

- Stange BJ, Glanemann M, Nuessler NC, Settmacher U, Steinmüller T, Neuhaus P. Hepatic artery thrombosis after adult liver transplant. *Liver Transpl.* 2003;9:612-620
- Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology.* 2004;39(4):1147-71
- Svensson CK, Edwards DJ, Mauriello PM, Barde SH, Foster AC, Lanc RA, Middleton E Jr, Ialka D. Effect of food on hepatic blood flow: implications in the “food effect” phenomenon. *Clin Pharmacol Ther.* 1983;34:316-323
- Tanaka K., Shimada H., Togo S., Nagano Y., Endo I., Sekido H. Outcome Using Hemihepatic Vascular Occlusion Versus the Pringle Maneuver in Resections Limited to One Hepatic Section or Less. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2006;10(7):980-986
- Teh SH, Christein J, Donohue J et al. Hepatic resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: model of endstage liver disease (MELD) score predicts perioperative mortality. *J Gastrointestinal Surg.* 2005;9:1207–1215
- Thomas MB, Zhu AX. Hepatocellular carcinoma: the need for progress. *J Clin Oncol.* 2005;23(13):2892-9
- Tiret L, Desmonts JM, Hatton F, Vourch G. Complications associated with anaesthesia: a retrospective survey in France. *Can Anaesth Soc J.* 1986;33:336-344
- Torzilli G, Makuuchi M, Inoue K et al. No-mortality liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic patients. *Arch Surg.* 1999;134:984–992
- Tralhao JG, Hoti E, Oliveiros B, Abrantes AM, Botelho F, Castro Sousa F. Intermittent Pringle manoeuvre and hepatic function: perioperative monitoring by non-invasive ICG-clearance. *World J Surg.* 2009; 12:2627-2634

- Tsubono T, Todo S, Jabbour N, Mizoe A, Warty V, Demetris AJ et al. Indocyanine green elimination test in orthotopic liver recipients. *Hepatology*. 1996;24:1165-1171
- von Spiegel T, Scholz M, Wietasch G, Hreing R, Allen SJ, Wood P et al. Perioperative monitoring of indocyanine green clearance and plasma disappearance rate in patients undergoing liver transplantation. *Anaesthesist*. 2002;51:359-366
- Weber SM, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Blumgart LH, Fong Y. Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases. *Ann Surg Oncol*. 2000;7:643-650
- Wesslau C, Kruger R, May G. Clinical investigations using indocyanine green clearance for evaluation of liver function in organ donors. *Transplantology*. 1994;5:7-9
- Wheeler HO, Cranston WI, Meltzer JJ. Hepatic uptake and biliary excretion of indocyanine green in the dog. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1958;99:11-14
- Xie H, Wolf R, Petty J, Burke A, Teach JS, Gregory KW, Pahl SA. Hemostasis after partial hepatectomy using argon beam coagulation and a concentrated albumin. *SPIE Proceedings of Lasers in Surgery: Advanced Characterization, Therapeutics and Systems XII*. 2002;4609:186-194
- Yamaguchi J, Yamamoto M, Komuta K, et al. Hepatic resections for bilobar liver metastases from colorectal cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2000;7:404-409
- Yamamoto J, Kosuge T, Takayama T, Shimada K, Yamasaki S, Ozaki H, Yamaguchi N, Mizuno S, Makuuchi M. Perioperative blood transfusion promotes recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Surgery*. 1994;115:303-309

- Yamamoto J, Kosuge T, Shimada K et al. Repeat liver resection for recurrent colorectal liver metastases. *Am J Surg.* 1999;178:275-281

O autor,

---

(Paulo Alexandre da Costa Neves)