



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

# **Estudo da Regeneração Hepática, por Métodos Cintigráficos, no Doente Idoso submetido a Hepatectomia**

---

Mestrado em Geriatria

---

**Alexandra Isabel Simões da Silva Ribeiro Fernandes**

**Setembro de 2012**



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

# ESTUDO DA REGENERAÇÃO HEPÁTICA, POR MÉTODOS CINTIGRÁFICOS, NO DOENTE IDOSO SUBMETIDO A HEPATECTOMIA

**Alexandra Isabel Simões da Silva Ribeiro Fernandes**

Setembro 2012

Dissertação apresentada à Universidade de Coimbra  
para cumprimento dos requisitos necessários  
à obtenção do grau de Mestre em Geriatria

**Orientador de Dissertação:** Prof. Doutor José Guilherme Tralhão

**Co-Orientadora de Dissertação:** Prof.<sup>a</sup> Doutora Maria Filomena Botelho

**Coordenadores do Mestrado em Geriatria:** Prof.<sup>a</sup> Doutora Helena Saldanha e Prof. Doutor Manuel Teixeira Veríssimo



*“Envelhecer é como velejar... Você não pode parar o vento mas pode direcionar a vela para que o vento lhe seja favorável.”*

*Aldemita Vaz de Oliveira*

*Um sincero agradecimento a todos os que me apoiaram nesta jornada, em particular aos meus orientadores, Professor Doutor Guilherme Tralhão e Professora Doutora Filomena Botelho, por todo o apoio e dedicação.*

*Um abraço muito forte à minha família, particularmente à minha avó Otilia, pelo carinho, apoio incondicional e pelo exemplo de vida que sempre me marcará...*

## Índice

<b>Resumo</b>	5
<b>Abstract</b>	7
<b>Introdução</b>	8
1. Considerações Gerais	8
2. Envelhecimento Populacional	9
3. Alterações Fisiopatológicas e Biológicas do Envelhecimento	11
3.1. Efeitos do envelhecimento na Estrutura e Função Hepáticas	14
4. Cirurgia no Idoso	15
4.1. Cirurgia Hepática no Idoso	19
4.2. Ressecção de Tumores Primários e Secundários do Fígado no Idoso	21
4.2.1. Ressecção de Metástases Hepáticas de Cancro Colo-Retal do Idoso	21
4.2.2. Ressecção de Carcinoma Hepatocelular do Idoso	26
4.2.3. Ressecção do Colangiocarcinoma Intra e Extra-Hepático do Idoso	27
5. Capacidade de Regeneração Hepática	28
6. Reserva Hepática e Risco de Falência Hepática Pós Hepatectomia	32
7. Avaliação da Função Hepática	36
7.1. Avaliação Clínica e Bioquímica da Função Hepática	36
7.2. Avaliação Dinâmica da Função Hepática	42
7.3. Avaliação Dinâmica da Função Hepática através de Métodos Cintigráficos	45
7.3.1. Avaliação Dinâmica da Função Hepática através da Cintigrafia Hepatobiliar com Mebrofenina-Tc99m	47
7.3.2. Avaliação da Regeneração Hepática após Hepatectomia através da Cintigrafia Hepatobiliar com Mebrofenina-Tc99m	52
<b>Objetivos</b>	55
<b>Material e Métodos</b>	56
1. Doentes	56
2. Procedimentos Cirúrgicos	58
3. Cálculo da Fração de Extração Hepatocitária (FEH)	60
4. Aquisição de Dados	60

5. Processamento de Dados	61
6. Análise Estatística	61
<b>Resultados</b>	62
1. Mortalidade e Morbilidade	62
2. Evolução dos Parâmetros Analíticos	63
3. Avaliação Cintigráfica da Fração de Extração Hepatocitária (FEH), Semi-Vida (T½) e Tempo de concentração máxima (Tmáx) da Mebrofenina-Tc99m	64
4. Efeito da Presença de Cirrose na FEH, T½ e Tmáx	66
5. Efeito da Clampagem do Pedículo Hepático na FEH, T½ e Tmáx	69
6. Efeito da Magnitude da Hepatectomia na FEH, T½ e Tmáx	71
7. Redefinição dos grupos (A' e B') considerando o Limiar Etário de 70 anos	73
7.1. Avaliação Cintigráfica da FEH, T½ e Tmáx da Mebrofenina Tc99m nos Grupos A' e B'	75
<b>Discussão</b>	76
<b>Conclusão</b>	86
<b>Referências Bibliográficas</b>	88

## Resumo

**Introdução:** Mais de 50% dos tumores hepáticos ocorrem em doentes com idade igual ou superior a 65 anos. A resseção hepática continua a ser a melhor opção terapêutica potencialmente curativa. Em doentes idosos, a avaliação da capacidade de regeneração funcional hepática é fundamental para minimizar a insuficiência hepática pós-operatória.

**Objetivos:** Estudo da regeneração funcional hepatocelular, através da quantificação cintigráfica da Fração de Extração Hepática (FEH) da Mebrofenina, em doentes idosos submetidos a hepatectomia parcial, comparativamente aos doentes não idosos.

**Material e Métodos:** Incluídos, retrospectivamente, 102 doentes submetidos a hepatectomia parcial por lesões hepáticas primárias ou secundárias. Estudados 2 grupos: Grupo A – 58 doentes com idade <65 anos (33 homens; 53,9±8,7 anos); Grupo B – 44 doentes com idade ≥65 anos (32 homens; 71±5 anos). Estes grupos eram equiparáveis em diversos parâmetros clínicos/analíticos com exceção da presença de cirrose (mais comum no Grupo B; todos os doentes classe A Child-Pugh) e do diagnóstico inicial (Lesões primárias – Grupo B; Metástases – Grupo A). A avaliação cintigráfica da FEH foi realizada antes da cirurgia, ao 5º e ao 30º dia pós-hepatectomia, sendo avaliada a semi-vida do radiofármaco ( $T_{1/2}$ ) e o tempo de concentração hepática máxima ( $T_{máx}$ ). Uma FEH de 99±0,4% (Média±Desvio Padrão) corresponde a uma função hepática normal. Efetuado estudo estatístico com análise uni e multivariada com recurso ao *software Statistica*®, versão 7, e *SPSS*® versão 19.

**Resultados:** A mortalidade e morbidade foram, respetivamente, de 3,4% e 12,1% no grupo A, e 2,3% e 11,4% no B (n.s.). Os valores de FEH,  $T_{1/2}$ (min) e  $T_{máx}$ (min) não apresentaram diferenças significativas entre os dois grupos: Grupo A (pré-operatório: FEH=99,2%±1,5%;  $T_{1/2}$ =36,7±21,3;  $T_{máx}$ =15±6. 5º dia: FEH=96,3%±10,8%;  $T_{1/2}$ =76,4±75,9;  $T_{máx}$ =13,3±4,9. 30º dia: FEH=98,4%±5,5%;  $T_{1/2}$ =38,6±7,7;  $T_{máx}$ =12,8±3,6); Grupo B (pré-operatório: FEH=95,3%±13%;  $T_{1/2}$ =38,1±24,1;  $T_{máx}$ =15,9±9,4. 5º dia: FEH=98,4%±2,6%;  $T_{1/2}$ =106,6±131,7;  $T_{máx}$ =15,1±6,2. 30º dia: FEH=99%±2,1%;  $T_{1/2}$ =40,5±27;  $T_{máx}$ =15,5±6,7).

**Conclusões:** O nosso estudo sugere que a regeneração funcional hepatocelular após hepatectomia parcial é precoce, rápida e sobreponível entre doentes idosos e doentes mais jovens. Assim, a idade por si só, não parece representar uma contra-indicação absoluta para hepatectomia.

## Abstract

**Background:** More than 50% of liver tumors occur in patients aged 65 years or more. Hepatic resection remains the best treatment option. In elderly patients, assessment of functional liver regeneration capacity is crucial to minimize postoperative liver failure.

**Objectives:** We aimed to study functional hepatocellular regeneration, through scintigraphic quantification of Mebrofenin Hepatic Extraction Fraction (HEF), after partial hepatectomy, comparing elderly patients with younger ones.

**Patients and Methods:** 102 patients undergoing partial hepatectomy for primary or secondary hepatic lesions were retrospectively included and divided in two groups: Group A – 58 patients aged <65 years (33 men,  $53.9 \pm 8.7$  years), Group B – 44 patients aged  $\geq 65$  years (32 men,  $71 \pm 5$  years). Groups were comparable in several aspects except for the presence of cirrhosis (more common in Group B, all patients Child-Pugh score A) and the initial diagnosis (Group B – Primary lesions, Group A – Metastases). The scintigraphic evaluation of Mebrofenin-HEF was performed before surgery, on the 5th and 30th day post-hepatectomy, evaluating the clearance time ( $T_{1/2}$  and  $T_{max}$ ). Values of  $99 \pm 0.4\%$  (MED  $\pm$  SD) were considered as a normal HEF. We performed a univariate and multivariate statistical analysis using the *software Statistica*<sup>®</sup>, version 7, and *SPSS*<sup>®</sup> version 19.

**Results:** Mortality and morbidity were respectively 3.4% and 12.1% in Group A and 2.3% and 11.4% in Group B (ns). HEF values,  $T_{1/2}$  (min) and  $T_{max}$  (min) showed no significant differences between the two groups: Group A (Preoperative: HEF =  $99.2\% \pm 1.5\%$ ,  $T_{1/2} = 36.7 \pm 21.3$ ,  $T_{max} = 15 \pm 6$ . Day 5: HEF =  $96.3\% \pm 10.8\%$ ,  $T_{1/2} = 76.4 \pm 75.9$ ;  $T_{max} = 13.3 \pm 4.9$ . Day 30: HEF =  $98.4\% \pm 5.5\%$ ,  $T_{1/2} = 38.6 \pm 7.7$ ,  $T_{max} = 12.8 \pm 3.6$ ) and Group B (Preoperative: HEF =  $95.3\% \pm 13\%$ ,  $T_{1/2} = 38.1 \pm 24.1$ ;  $T_{max} = 15.9 \pm 9.4$ . Day 5: HEF =  $98.4\% \pm 2.6\%$ ,  $T_{1/2} = 106.6 \pm 131.7$ ;  $T_{max} = 15.1 \pm 6.2$ . Day 30: HEF =  $99\% \pm 2.1\%$ ,  $T_{1/2} = 40.5 \pm 27$ ;  $T_{max} = 15.5 \pm 6.7$ ).

**Conclusions:** Our results suggest that functional hepatocellular regeneration is early, fast and similar between elderly and younger patients. Thus, age alone, does not appear to represent an absolute contraindication to hepatectomy.

## Introdução

### 1. Considerações Gerais

O fenómeno do envelhecimento tem uma presença cada vez mais constante nas sociedades modernas, alterando consideravelmente as prioridades e preocupações.

A revolução tecnológica tem merecido a atenção pública, e o seu impacto na vida das populações tem sido discutido ao longo dos anos. Pelo contrário, os efeitos da revolução demográfica têm sido relativamente ignorados. Daí que tenha sido chamada de “Revolução Silenciosa”, apesar dos efeitos da mesma estarem a ser sentidos por cada indivíduo, pelas famílias e nos vários países do mundo.

O ser humano nunca teve uma vida tão longa como atualmente. A esperança média de vida (EMV) aumentou aproximadamente 20 anos só no último meio século, como consequência da melhoria das condições de higiene, de nutrição e dos cuidados de saúde. Assim, o envelhecimento da população é um dos maiores trunfos da humanidade, mas é também um dos seus maiores desafios. No século XXI, o envelhecimento global, devido ao efeito combinado da diminuição da natalidade e do aumento da EMV, irá acarretar enormes desafios económicos e sociais. Prevê-se que em 2030, muitos países industrializados terão um terço da população com mais de 60 anos. Simultaneamente, os idosos constituem um grupo populacional precioso, muitas vezes ignorado, e que pode ter uma importante contribuição para as sociedades modernas. É, por isso, necessário mudar a forma de pensar e de agir, equacionando o envelhecimento como um fenómeno que abrange toda a sociedade, e que deve ser alvo de atenção durante todas as etapas da vida.

Face a esta realidade, é notória a necessidade urgente de aumentar o esforço educativo na área da Geriatria e da Gerontologia, quer para os profissionais de saúde, quer para todos aqueles que estejam envolvidos no cuidado dos idosos.

Todos nós somos parte de uma sociedade envelhecida, por isso, ignorar esta realidade e não contribuir para a humanização e para o sucesso das intervenções a

fazer na área do envelhecimento, significa estarmos a negligenciar o nosso próprio futuro.

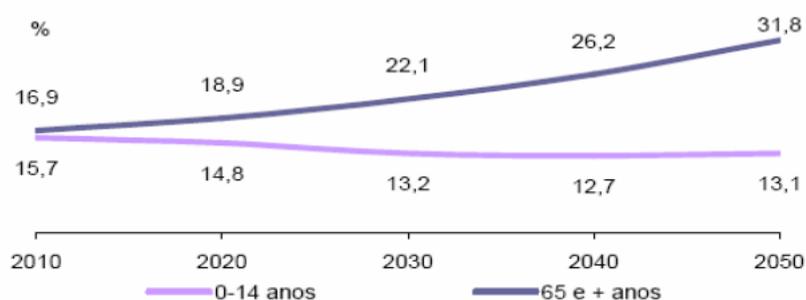
O Mestrado em Geriatria da FMUC é uma das iniciativas que tenta dar resposta às necessidades impostas pela realidade do envelhecimento da sociedade atual, e que é tantas vezes ignorada e descurada.

## 2. Envelhecimento Populacional

O envelhecimento populacional, definido como o processo em que a proporção de indivíduos idosos numa população aumenta progressivamente, é uma marca indiscutível do século XX, e continuará certamente a sê-lo no século XXI.

Em Portugal, segundo dados do INE (Instituto Nacional de Estatística), referentes ao período compreendido entre 2000 e 2007, o número de idosos aumentou significativamente, traduzindo o aumento da esperança média de vida (EMV). Em concreto, verificou-se que o grupo com 80 anos ou mais aumentou 35% entre 1990 e 2006, verificando-se uma diminuição da população jovem, o que resulta num claro envelhecimento demográfico. As previsões para as próximas décadas mantêm esta tendência, havendo uma proporção de indivíduos idosos claramente superior à de jovens até aos 14 anos, resultado não só do aumento da EMV mas também da diminuição da taxa de natalidade (**Figura 1**).

**Figura 1** – *Projeção da proporção de jovens e idosos no total da população portuguesa entre 2010 e 2050 (Fonte: INE, Projeções de população residente 2010-2050)*



Fonte: INE, Projeções de População Residente (cenário base), 2010-2050

Se, inicialmente, este era um fenómeno que parecia estar restrito aos países mais desenvolvidos, acabou por se generalizar rapidamente aos países menos desenvolvidos, à medida que as suas condições socioeconómicas foram melhorando. Em 1950, em todo o mundo, havia registo de 205 milhões de pessoas com idade igual ou superior a 60 anos. Nessa década, apenas 3 países tinham mais de 10 milhões de pessoas com 60 anos ou mais: China, Índia e EUA. Apenas 50 anos mais tarde, o número de pessoas com 60 anos ou mais aumentou para o triplo – 606 milhões, prevendo-se que em 2050 este número aumente para cerca de 2 biliões (Population Division, DESA, United Nations). Um dos aspetos mais notáveis do envelhecimento demográfico é o envelhecimento da própria população dos idosos, sendo o grupo de idosos com idade mais avançada, igual ou superior a 85 anos, aquele que apresenta um crescimento mais rápido.

Esta realidade terá consequências importantes a nível económico, político e social, particularmente no que concerne aos cuidados de saúde, sabendo que a população de idosos é tipicamente mais vulnerável e mais propensa a doenças crónicas, necessitando de cuidados cada vez mais continuados. Por outro lado, este envelhecimento das sociedades coloca em questão a própria definição de idoso, que não é consensual, e é influenciada por pressupostos culturais, políticos e económicos. A maioria dos países mais desenvolvidos continua a considerar a idade de 65 anos para definir indivíduo idoso. No entanto, este limite etário não é consensual e, face à evolução demográfica, é cada vez mais questionado. Na maioria das definições de idoso a idade cronológica é considerada equivalente à idade biológica, muito embora seja aceite que as duas vertentes não são necessariamente sinónimas. Assim, o limite etário utilizado na definição de idoso continua a ser arbitrário, estando dependente de múltiplos fatores, nomeadamente socioculturais e económicos. A idade da reforma laboral – 65 anos na maioria dos países, continua a ser amplamente associada à definição de idoso. Em 2010, a Organização Mundial de Saúde continuava a considerar os 65 anos na sua definição de idoso. No entanto, face ao crescente aumento da EMV, assiste-se a um envelhecimento da própria população de idosos, o que conduz a uma grande heterogeneidade social e clínica neste extremo etário. Assim, Muravchick divide os idosos em três subgrupos: os idosos jovens (com idade entre os 65 e os 74 anos), os idosos (com idades entre os 75 e os 84 anos), e os muito idosos (com idade

superior a 85 anos), sendo este último subgrupo aquele que apresenta um maior crescimento (Muravchick S., 2000).

### 3. Alterações Fisiopatológicas e Biológicas do Envelhecimento

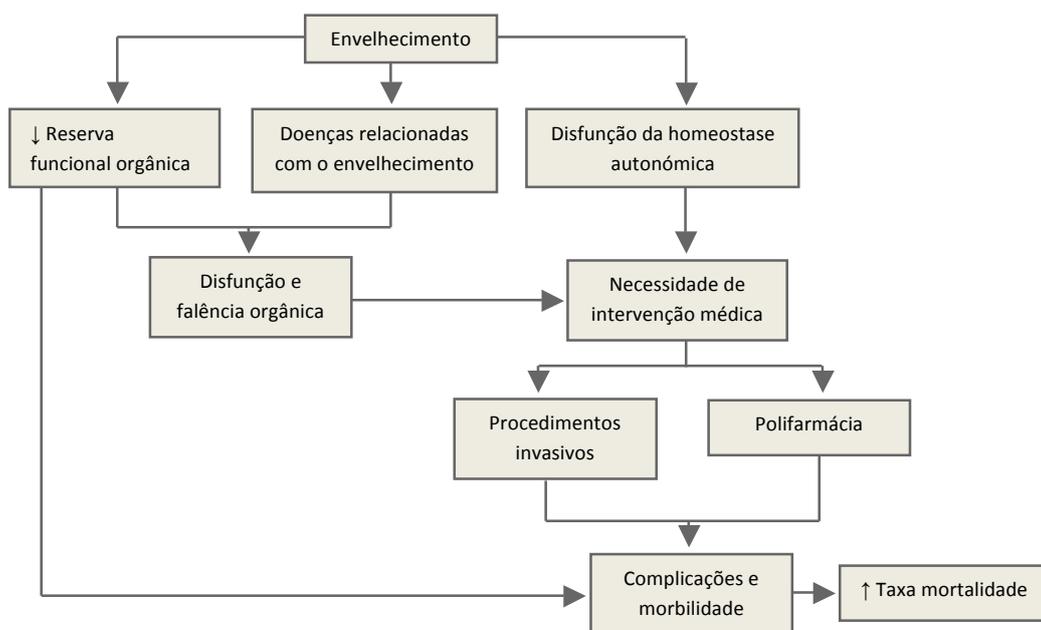
O envelhecimento é considerado, por alguns autores, como um processo progressivo de diminuição da reserva funcional orgânica, que não pode ser revertido, e que transforma adultos saudáveis em idosos frágeis, mais vulneráveis à doença e à morte (Marik P, 2006). Do ponto de vista celular, o envelhecimento pode ser definido como um processo de deterioração progressiva da estrutura e função celulares que ocorre ao longo do tempo (Hollooszy JO, 2000). Os fatores que levam a este envelhecimento são ainda mal conhecidos, mas parece que a interação entre fatores genéticos e dano oxidativo desempenha um papel crucial (Hollooszy JO, 2000). A teoria dos radicais livres defende que a produção intracelular de espécies reativas de oxigénio constitui um determinante *major* na regulação da esperança de vida (Balaban RS *et al*, 2005). Os fatores genéticos parecem ocupar uma posição central na determinação da esperança de vida, facto que é apoiado pelas marcadas diferenças verificadas entre as espécies. A taxa de envelhecimento das células, tecidos e sistemas orgânicos depende da manutenção da sua integridade estrutural e funcional, que está relacionada com a correta reparação do ADN, com a proteção contra radicais livres de oxigénio, e vigilância do desenvolvimento de tumores.

Quando falamos em envelhecimento é importante diferenciar o processo fisiológico da Senescência/Eugeria/Envelhecimento primário – que se refere aos efeitos naturais do envelhecimento, da Senilidade/Patogeria/Envelhecimento secundário – que diz respeito às alterações produzidas pelas doenças que podem acometer o idoso.

Do ponto de vista cirúrgico, o envelhecimento e as alterações fisiológicas a ele associadas, nomeadamente a diminuição da reserva funcional orgânica, bem como eventuais co-morbilidades, condicionam alterações à capacidade de resposta do idoso perante uma cirurgia (Richardson *et al*, 2004). A menor reserva funcional orgânica é suficiente para manter as atividades quotidianas do idoso mas, em alguns casos, torna-

se insuficiente para assegurar a homeostasia em situações de *stress* que exijam uma reserva adicional, como é o caso do *stress* cirúrgico. (Figura 2).

**Figura 2** – Efeitos do envelhecimento nos sistemas orgânicos do idoso e suas consequências (Adaptado de: Muravchick S., 2000)



Algumas das alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento são de grande importância para uma adequada avaliação do risco cirúrgico do doente idoso e devem ser corretamente interpretadas para que possam ser otimizadas. Destacam-se as alterações cardíacas, pulmonares, renais, hepáticas, alterações do estado nutricional e cognitivo, que devidamente avaliadas podem evitar não só o afastamento indevido dos idosos ao tratamento cirúrgico, mas também prevenir o desenvolvimento de complicações no pós-operatório (Tabela 1).

**Tabela 1** – Alterações orgânicas associadas ao envelhecimento e potenciais complicações per-operatórias (Adaptado de: Keating HJ, 1987)

Sistema orgânico	Alterações Fisiológicas	Complicação per-operatória
<b>Cardiovascular</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↓ Débito cardíaco em situações de stress</li> <li>- Disfunção autonómica</li> <li>- ↑ Taxa de doença coronária</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ Risco de edema agudo do pulmão</li> <li>- Hipotensão ortostática</li> <li>- Enfarte agudo do miocárdio; Arritmias</li> </ul>
<b>Pulmonar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↓ Capacidade vital</li> <li>- ↑ Gradiente alvéolo-capilar</li> <li>- ↓ Clearance das secreções da orofaringe</li> <li>- ↑ Colonização da orofaringe com bactérias Gram negativas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↓ Reserva funcional pulmonar</li> <li>- ↑ Infeções pulmonares por Gram negativos</li> </ul>
<b>Genitourinário</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↓ Taxa de filtração glomerular</li> <li>- ↓ Função tubular (reabsorção, concentração e diluição)</li> <li>- ↑ Aterosclerose da artéria aorta e artéria renal</li> <li>- ↑ Retenção urinária</li> <li>- ↑ Bacteriúria</li> <li>- Incontinência urinária</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ Risco de falência renal aguda</li> <li>- ↓ Clearance de fármacos com risco de toxicidade</li> <li>- Depleção do volume intravascular</li> <li>- Hiponatremia</li> <li>- ↑ Risco de urosepsis</li> <li>- ↑ Risco maceração cutânea perineal</li> </ul>
<b>Gastrointestinal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↓ Motilidade cólica</li> <li>- ↑ Acloridria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ Risco de impacção fecal pós-operatória</li> <li>- ↑ Risco infeccioso</li> </ul>
<b>Endócrino</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↓ Função das células beta pancreáticas</li> <li>- ↑ Insulinorresistência</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiperglicémia pós-operatória</li> <li>- Glicosúria com depleção de volume</li> </ul>
<b>Musculoesquelético</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↓ Massa muscular e óssea</li> <li>- ↑ Doenças degenerativas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↓ Mobilidade pós-operatória com maior risco de tromboembolismo e atelectasias</li> <li>- ↑ Risco de fraturas pós-operatórias</li> </ul>
<b>Neurológico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disfunção autonómica</li> <li>- Maior disfunção cognitiva</li> <li>- ↑ Sintomatologia depressiva</li> <li>- ↓ Sensação de sede</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maior risco de hipotermia</li> <li>- ↓ Cooperação na reabilitação pós-operatória</li> <li>- ↑ Depressão</li> <li>- Maior risco de desidratação</li> </ul>
<b>Pele</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↓ Capilares dérmicos</li> <li>- ↓ Taxa de reepitelização</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ Risco de ulceração e infeção cutânea</li> <li>- Menor capacidade de cicatrização</li> </ul>
<b>Imunológico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↓ Imunidade humoral e celular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ Risco infeções pós-operatórias</li> </ul>

### 3.1. Efeitos do Envelhecimento na Estrutura e Função Hepáticas

O envelhecimento é caracterizado por um declínio normal e progressivo das funções celulares que, cumulativamente, conduzem a uma diminuição da capacidade de resposta orgânica aos estímulos intrínsecos ou extrínsecos (Schmucker DL, 2005). Os idosos parecem estar predispostos ao desenvolvimento de uma grande variedade de doenças, pelo que o envelhecimento poderá facilitar o início e/ou a progressão de muitas patologias, incluído as doenças do fígado. O número de óbitos atribuídos à doença hepática aumenta exponencialmente a partir dos 45 anos. Dados da Califórnia demonstraram uma mortalidade relacionada com as doenças hepáticas 4 vezes superior, entre os 45 e os 85 anos, no sexo masculino e feminino (Siegel JH and Kasmin FE, 1997). A questão que se coloca é saber qual o efeito do envelhecimento no fígado, na tentativa de perceber a maior suscetibilidade dos idosos às doenças hepáticas. O envelhecimento está associado a algumas alterações estruturais da morfologia hepática, entre as quais se destaca a diminuição do volume hepático total e do fluxo sanguíneo hepático, o aumento dos depósitos de lipofuscina e provavelmente uma perda de retículo endoplasmático liso (Schmucker DL, 2005). Nos idosos, os tecidos estão mais expostos ao *stress* oxidativo promovido pelos radicais livres que não são eficientemente eliminados, com consequente lesão do ADN. Com o envelhecimento, os mecanismos de reparação do ADN atuam mais lentamente, conduzindo a maior probabilidade de disfunção celular (Intano *et al*, 2003). Relativamente à capacidade de síntese hepática, avaliada pelos métodos clássicos de função, parece manter-se inalterada com o envelhecimento. Por outro lado, a metabolização e a sensibilidade a certos fármacos pode estar alterada. Os fármacos que impliquem oxidação microsomal (reações de fase I) antes da conjugação (reações de fase II) são metabolizados mais lentamente, enquanto os que apenas necessitam de conjugação são metabolizados de forma inalterada (Rosenthal RA *et al*, 2004).

Uma das características mais marcantes do envelhecimento é a diminuição da capacidade de resposta celular aos estímulos, ou seja, uma menor capacidade de adaptação à mudança. Sawada e seus colaboradores demonstraram uma associação entre o envelhecimento e o declínio da resposta proliferativa dos hepatócitos do rato submetido a hepatectomia. No entanto, apesar da taxa de regeneração ser mais lenta

nos ratos mais velhos, o fígado acaba por atingir o volume original (Sawada N, 1989). O encurtamento dos telómeros (extremidades dos cromossomas), que ocorre normalmente durante o processo de replicação celular, parece ser um fator crítico no envelhecimento celular. Quando os telómeros atingem um comprimento mínimo, deixam de ocorrer divisões celulares (Cherif *et al*, 2003). No entanto, grande parte do encurtamento dos telómeros ocorre nos primeiros 40 anos de vida, não se verificando diferença significativa posteriormente (Schmucker DL, 2005). Em fígados sãos, aos 80 anos de idade, o comprimento médio dos telómeros dos hepatócitos é aproximadamente 10 kilobases, mantendo a sua capacidade proliferativa. No entanto, nos idosos com fígados doentes, o comprimento médio dos telómeros ronda os 5 Kb, que é considerado o limite de Hayflick (5-6 Kb), a partir do qual não ocorre divisão celular. Assim, o encurtamento dos telómeros pode comprometer a regeneração hepática e contribuir para o pior prognóstico nos doentes idosos com hepatopatias (Schmucker DL, 2005).

#### 4. Cirurgia no Idoso

*“In 1927, as a young Professor of Surgery at Tulane Medical School, I taught and practiced that an elective operation for inguinal hernia in a patient older than 50 years was not justified” (Alton Ochsner, MD)*

Com o crescente envelhecimento populacional e o aumento da esperança média de vida, particularmente nos países mais desenvolvidos, o número de idosos candidatos a procedimentos cirúrgicos, nomeadamente cirurgias complexas, irá aumentar exponencialmente. Por outro lado, os avanços nas técnicas anestésicas, a possibilidade de cirurgias cada vez menos invasivas, e um melhor controlo médico das várias co-morbilidades, fazem com que os idosos sejam candidatos a procedimentos cirúrgicos, mesmo com idades muito avançadas. Estes doentes têm frequentemente várias co-morbilidades, com disfunção cardíaca, pulmonar, hepática e renal, que condicionam um aumento do risco cirúrgico e uma maior probabilidade da ocorrência de complicações pós-operatórias. No entanto, existem poucos dados que comprovem claramente o papel isolado da idade avançada no aumento do risco cirúrgico. Os

estudos mais antigos apresentavam uma maior mortalidade per-operatória e um maior risco de complicações nos idosos submetidos a procedimentos cirúrgicos, mesmo os eletivos. No entanto, Liu e Leung descreveram uma taxa de mortalidade per-operatória de 4,6% e uma taxa de complicações pos-operatórias de 25% numa coorte de octogenários submetidos a cirurgia não cardíaca (Liu LL, Leung JM, 2000). Já Alexander e seus colaboradores, num estudo com octogenários submetidos a cirurgia cardíaca, defenderam que indivíduos bem seleccionados e sem co-morbilidades significativas apresentam uma taxa de mortalidade sobreponível à apresentada por doentes mais jovens (Alexander KP *et al*, 2000).

A epidemiologia das doenças é diferente nos idosos, e estes apresentam diferentes repostas fisiológicas ao *stress*. Não menos importantes, os idosos têm diferentes expectativas e valores no que diz respeito à sua qualidade de vida e às implicações que pode ter o prolongamento da sua vida. Para a maioria dos doentes, a manutenção da autonomia nas suas atividades de vida diária assume uma maior importância do que ganhar alguns meses de vida numa situação de debilidade e dependência (Loran DB *et al*, 2005). Assim, quando o cirurgião equaciona uma intervenção deve ponderar a esperança de vida de cada doente e a qualidade de vida expectável após a cirurgia.

A diferença entre a idade fisiológica e a idade cronológica, bem como a complexidade e a heterogeneidade de respostas ao *stress* cirúrgico entre os idosos é tão grande que a idade, *per se*, não deve ser encarada como uma contra-indicação para a cirurgia. Assim, a decisão de operar não deve basear-se apenas na idade cronológica, mas sim numa correta avaliação do estado funcional, da gravidade das co-morbilidades, na esperança de vida de cada doente em particular, e nas expectativas de cada doente idoso e da sua família. Ao contrário dos doentes mais jovens, em que o objetivo principal de uma intervenção cirúrgica deve ser a cura, procurando aumentar a esperança de vida desse doente, nos doentes idosos os objetivos principais devem centrar-se no alívio do sofrimento e na manutenção da sua independência funcional. A decisão de submeter um doente idoso a uma cirurgia, bem como o tipo de cirurgia a efetuar, depende do bom senso do cirurgião, não havendo orientações específicas no que diz respeito à idade dos doentes. Deste modo, o critério clínico acaba por ser determinante, devendo o médico focar os seus esforços no doente concreto e não

numa doença específica. Por outro lado, importa ter sempre presente que o doente idoso pode tolerar bem uma cirurgia mas não as suas eventuais complicações.

Assim, com o envelhecimento dos candidatos cirúrgicos assiste-se a uma mudança clara nas indicações para cirurgia, nos procedimentos cirúrgicos efetuados e nos objetivos das intervenções. Assiste-se a uma maior prevalência de cirurgias oculares, cirurgias ortopédicas, cirurgias cardíacas (coronárias), e cirurgias oncológicas (pulmonares, colo-retais, e genitourinárias), que correspondem às patologias com maior prevalência entre a população idosa.

Atualmente verifica-se que aproximadamente 40% dos procedimentos cirúrgicos, 50% das cirurgias de emergência e 75% da mortalidade cirúrgica ocorrem no grupo de doentes com idade superior a 65 anos, embora a mortalidade per-operatória neste grupo de doentes tenha baixado para 5% (Richardson JD *et al*, 2004).

A relutância em efetuar procedimentos cirúrgicos neste grupo de doentes é muitas vezes injustificada, e pode levar a adiamentos de cirurgias eletivas e, subsequentemente, a um aumento das cirurgias urgentes, que estão associadas a maior taxa de mortalidade e complicações, uma vez que impossibilitam uma adequada otimização das co-morbilidades. Assim, as cirurgias eletivas devem ser encaradas como a melhor opção para favorecer os resultados per-operatórios nos doentes idosos. Uma cuidadosa avaliação pré-operatória e uma otimização dos problemas médicos associados podem conduzir à realização de procedimentos menos invasivos, com diminuição significativa do risco. Linn e seus colaboradores (Linn BS *et al*, 1982) descrevem que o risco de um procedimento cirúrgico urgente é 3 vezes superior ao de um procedimento eletivo. Há ainda que ter em conta algumas particularidades clínicas do doente idoso que representam dificuldades acrescidas na abordagem destes doentes – salienta-se a apresentação atípica ou silenciosa de doenças comuns que leva a um diagnóstico tardio e à maior necessidade de intervenções urgentes, as alterações cardio-circulatórias e respiratórias, as alterações no equilíbrio hidro-electrolítico secundárias às modificações da composição corporal e às diferentes necessidades metabólicas.

A decisão de submeter um idoso a um procedimento cirúrgico deve ter em conta vários aspetos, que vão muito além da idade cronológica, nomeadamente a seu estado funcional, a presença de co-morbilidades e a sua gravidade, a complexidade da

intervenção cirúrgica e a discussão prévia com o doente relativamente aos objetivos da cirurgia.

Em doentes com idade superior a 70 anos, o mau prognóstico atribuído às intervenções cirúrgicas está associado em 50% dos casos a problemas cardiovasculares, a problemas respiratórios em 20% e a problemas renais em 10% dos casos (Richardson JD *et al*, 2004). Palmberg e Hirsjarvi referem um aumento de 17% na taxa de mortalidade após procedimentos cirúrgicos em doentes com doença cardiovascular, e um aumento de 20% e 45% em caso de diabetes e demência, respetivamente (Palmberg S and Hirsjärvi E, 1979). A mortalidade cirúrgica no doente idoso varia significativamente, dependendo do procedimento efectuado (Finlayson EV and Birkmeyer JD, 2001). De acordo com o risco cirúrgico, um grupo de peritos (American College of Cardiology/American Heart Association task force) estratificou os procedimentos cirúrgicos em três graus: alto risco; risco intermédio e baixo risco. Os procedimentos de alto risco têm uma taxa de mortalidade peroperatória maior que 5%, e incluem as grandes cirurgias de urgência, as cirurgias aórticas e vasculares, bem como os procedimentos cirúrgicos prolongados que impliquem grandes perdas hemáticas ou desequilíbrios hidro-electrolíticos significativos. Os procedimentos de risco intermédio apresentam uma taxa de mortalidade peroperatória inferior a 5%, e incluem as endarterectomias carotídeas, cirurgias da cabeça e pescoço, cirurgia abdominal, torácica e ortopédica. Os procedimentos de baixo risco têm uma taxa de mortalidade peroperatória inferior a 1%, e são exemplos deste grupo as intervenções endoscópicas, as cirurgias das cataratas e a cirurgia da mama.

Os efeitos do envelhecimento no organismo são inúmeros e variam de indivíduo para indivíduo. Perante um idoso candidato a tratamento cirúrgico é crucial diferenciar as consequências fisiológicas do envelhecimento dos sinais ou sintomas associados a vários processos patológicos mais frequentes nos idosos. O cirurgião deve analisar o doente geriátrico tendo em conta a natureza da cirurgia proposta – urgente ou eletiva, o risco associado ao procedimento cirúrgico – alto risco, intermédio ou baixo risco, nunca esquecendo o estado geral e funcional do seu doente. Nos doentes idosos, o melhor factor preditivo de complicações peroperatórias é o seu estado funcional pré-operatório (A.D.John and F.E. Sieber, 2004). Idosos fisicamente activos apresentam menor risco de complicações per-operatórias.

#### 4.1. Cirurgia Hepática no Idoso

Os tumores malignos hepato-bilio-pancreáticos (HBP) têm o seu pico de incidência entre a sexta e a oitava décadas de vida. Nos Estados Unidos da América, à exceção dos doentes do sexo masculino com carcinoma hepatocelular (CHC), a idade média de diagnóstico dos tumores malignos HBP é de 70 anos ou mais, o que significa que mais de 50% dos doentes com CHC (do sexo feminino), cancro da vesícula biliar, colangiocarcinoma ou cancro pancreático têm mais de 70 anos (**Tabela 2**) (SEER Cancer Statistics Review 1975-2001).

**Tabela 2** – Idade média de diagnóstico dos tumores malignos primários hepato-bilio-pancreáticos. (Fonte: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) - Cancer Statistics Review 1975-2001. <http://seer.cancer.gov> : accessed 2005)

Localização do Tumor	Idade média do diagnóstico (Anos)		
	Sexo Masculino	Sexo Feminino	Total
Fígado	64	70	66
Vesícula Biliar	73	73	73
Colangiocarcinoma Intra-hepático	71	76	73
Colangiocarcinoma Extra-hepático	71	74	73
Pâncreas	70	74	72

No caso das metástases hepáticas do cancro colo-retal (CCR) observa-se um perfil de distribuição etária sobreponível, uma vez que mais de 50% dos CCR são diagnosticados em doentes com mais de 70 anos (Brand MI *et al*, 2000). A idade média de diagnóstico do CCR é de 72 anos (70 anos no sexo masculino e 74 anos no sexo feminino). Sabendo que a maioria das metástases hepáticas (70%) se apresenta como lesões metacrónicas torna-se evidente que a idade média de diagnóstico será superior a 72 anos (Choti MA *et al*, 2002), tornando as metástases hepáticas do CCR a indicação mais frequente para cirurgia hepática no idoso.

Apesar dos constantes avanços na área das terapêuticas menos invasivas, a resseção hepática continua a ser a única opção terapêutica potencialmente curativa para a maioria dos tumores HBP ressecáveis, sendo a terapêutica de primeira escolha para muitos doentes (Petrowsky H, Clavien PA, 2005; Tralhão JG, Dagher I *et al*, 2007). Com o envelhecimento da população e conhecendo o pico de incidência dos tumores

HBP, o número de doentes idosos candidatos a hepatectomia tem crescido exponencialmente. Paradoxalmente, nas séries publicadas, apenas 8 a 15% dos doentes submetidos a hepatectomia têm mais de 70 anos (Brand MI *et al*, 2000; Zacharias T *et al*, 2004; Aldrighetti L *et al*, 2003; Menon KV *et al*, 2006). Apesar da crescente evidência de segurança da hepatectomia em doentes idosos, uma importante percentagem de indivíduos deste grupo etário continua a não ser referenciada para tratamento cirúrgico curativo. Recentemente têm sido publicados múltiplos estudos que demonstram a segurança das hepatectomias em doentes com mais de 70 anos, por patologia tumoral hepática primária ou secundária, apresentando taxas de morbi-mortalidade sobreponíveis aos doentes mais jovens e obtendo benefícios clínicos sobreponíveis (Petrowsky H, Clavien PA, 2005; Mazzone G *et al*, 2007; Figueras J *et al*, 2007; Zacharias T *et al*, 2004; Aldrighetti L *et al*, 2003; Menon KV *et al*, 2006; Ferrero A *et al*, 2005; Hanazaki K *et al*, 2001; Ettore GM *et al*, 2001; Cescon M *et al*, 2003; Aldrighetti L *et al*, 2004). Infelizmente, muitos oncologistas e cirurgiões continuam a apontar a idade avançada como uma contra-indicação cirúrgica, considerando o risco das ressecções hepáticas demasiado elevado para um benefício de sobrevivência questionável nos doentes mais idosos. No entanto, nos EUA, em 2001, a esperança média de vida de um indivíduo com 65 e 75 anos, era respetivamente de 18,1 e 11,5 anos, realidade que justifica um tratamento adequado dos tumores HBP, nomeadamente com recurso a cirurgia, nos casos em que a doença ainda esteja limitada, o doente apresente um bom estado funcional e as suas co-morbilidades estejam otimizadas. Assim, uma cuidadosa história clínica com um exame físico exaustivo na procura, por exemplo, de sinais de hipertensão portal deve ser o primeiro passo na avaliação de um doente com um tumor hepático. Independentemente da idade, os doentes com hepatopatia prévia têm um maior risco de complicações pós-operatórias (Friedman, 1999) relacionadas, em maior ou menor grau, com alterações na farmacocinética, com maior risco de hemorragia, maior suscetibilidade a infeções e a alterações hemodinâmicas durante a cirurgia. Antes de uma cirurgia hepática deve ser avaliado o estado geral do doente, a presença e severidade de eventuais co-morbilidades e de doença hepática. Os doentes cirróticos com idade superior a 60 anos, submetidos a ressecções hepáticas *major*, parecem ter aumento do risco de morte no pós-operatório quando apresentam níveis de aspartato aminotransferase

(AST) duas vezes superiores ao normal após a cirurgia. No entanto, em doentes cirróticos com AST pré-operatória inferior a duas vezes o normal, a idade, *per se*, não parece ter impacto na incidência de complicações pos-operatórias, nem na duração da insuficiência hepática pós-operatória (Farges *et al*, 1999). O sistema mais utilizado na previsão de mortalidade em doentes cirróticos submetidos a cirurgia abdominal continua a ser o Sistema de Child-Pugh (Child classe A: 10%; classe B: 30% e classe C: 82%) (Mansour *et al*, 1997). No entanto, face ao fraco poder discriminativo deste sistema de classificação, os métodos de avaliação da função hepática, de programação da magnitude da resseção e de seleção dos candidatos têm vindo a ser otimizados, nomeadamente com recurso à medição da taxa de retenção do verde-indocianina aos 15 minutos (ICG15) (Makuuchi M *et al*, 1993) ou através da avaliação do gradiente de pressão venosa hepática (Bruix J *et al*, 1996).

Em suma, uma seleção criteriosa dos doentes idosos candidatos a hepatectomia é de crucial importância, não apenas para se alcançarem resultados favoráveis em termos de taxas de mortalidade, complicações e sobrevivência a longo prazo, mas também no que diz respeito ao custo-efetividade destes procedimentos cirúrgicos.

#### **4.2. Resseção de Tumores Primários e Secundários do Fígado no Idoso**

Verifica-se um pico de incidência dos tumores primários e secundários do fígado entre os doentes mais idosos. O mesmo poderá dizer-se dos colangiocarcinomas extra-hepáticos. Deste modo, o número de doentes idosos candidatos a hepatectomia será cada vez maior.

##### **4.2.1. Resseção de Metástases Hepáticas de Cancro Colo-Retal do Idoso**

O CCR é o tumor gastrointestinal maligno mais frequente, constituindo a 2ª causa mais comum de morte por cancro em todo o mundo (Garden OJ *et al*, 2006). Na maioria dos casos de CCR o fígado é a primeira localização de doença metastática, e em 30 a 40% dos casos constitui o único local de disseminação (Garden OJ *et al*, 2006), sendo potencialmente ressecável (Stangl R *et al*, 1994). Em 20-25% dos doentes são

detetadas metástases hepáticas no momento do diagnóstico do CCR, estimando-se que 40-50% dos restantes acabarão por desenvolver metástases hepáticas após a ressecção intestinal, maioritariamente nos primeiros 3 anos de seguimento (Scheele J *et al*, 1995; Stangl R *et al*, 1994).

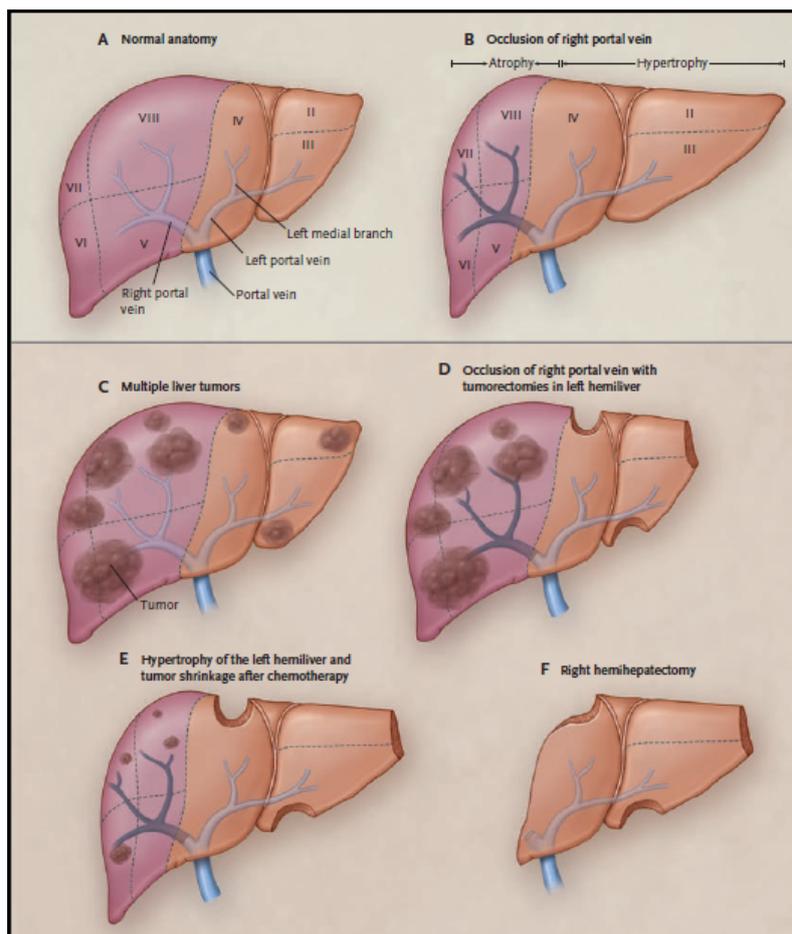
No caso de metástases hepáticas do CCR, as opções terapêuticas disponíveis incluem a ressecção hepática, a ablação local do tumor (alcoólização percutânea da lesão; ablação por radiofrequência), a quimioembolização e a radioterapia. A principal via de disseminação do CCR é através do sistema porta, pelo que a ressecção de metástases hepáticas isoladas constitui a única opção terapêutica curativa num número significativo de casos, associada a uma melhoria na sobrevivência (Weiss L *et al*, 1986).

Tal como no CHC, o pico de incidência das metástases hepáticas do CCR ronda os 70 anos e, tendo em conta o envelhecimento populacional, o número de doentes idosos candidatos a hepatectomia será cada vez maior. No entanto, apenas 10 a 20% dos doentes com metástases hepáticas são candidatos a hepatectomia (Petrowsky H, Clavien PA, 2005). Ao contrário dos casos de CHC, que se desenvolvem maioritariamente em doentes cirróticos, nos doentes idosos com metástases hepáticas de CCR pressupõe-se uma boa função hepática prévia. Os estudos têm demonstrado que as ressecções hepáticas por metástases de CCR, em doentes com idade  $\geq 70$  anos, são seguras, facto que é realçado pelas baixas taxas de complicações e de mortalidade, que variam entre 3,9 e 7,3%, sendo sobreponíveis às taxas encontradas nos doentes com idade  $<70$  anos (Fong Y *et al*, 1995). Por outro lado, também os resultados a longo prazo são sobreponíveis entre doentes mais jovens e mais idosos, nomeadamente a sobrevivência aos 5 anos após hepatectomia, que varia entre 16 e 46 meses. Duas séries de grandes dimensões demonstraram que, na ressecção hepática de metástases de CCR, a idade *per se* não constituiu um factor de risco para os resultados a longo prazo (Nordlinger B *et al*, 1996; Fong Y *et al*, 1999). Tal como nos casos de CHC, estes resultados indicam que os doentes idosos com metástases hepáticas de CCR beneficiam da hepatectomia, da mesma forma que os doentes mais jovens, sendo o procedimento terapêutico de escolha nos idosos bem selecionados, com comorbilidades otimizadas (Petrowsky H, Clavien PA, 2005).

O objetivo da ressecção hepática consiste na excisão de todo o tumor macroscópico, obtendo margens de ressecção livres de tumor, mantendo um volume de tecido hepático funcionante remanescente suficiente para assegurar as funções hepáticas. Doentes com tumores hepáticos solitários, múltiplos ou bilobares ressecáveis, e cujo tumor do colon/reto foi totalmente ressecado, são candidatos para hepatectomia, antes de serem considerados para quimioterapia (Garden OJ *et al*, 2006). Os doentes que não têm condições para serem submetidos a ressecção hepática devem ser considerados para terapêutica de ablação. A história natural do CCR disseminado é variável. A sobrevivência média, sem qualquer terapêutica, desde o diagnóstico, é inferior a 8 meses. No entanto, o prognóstico é significativamente melhor nos doentes com metástases hepáticas isoladas (Lahr CJ *et al*, 1983), ou que estejam confinadas a um lobo hepático (Scheele J *et al*, 1995; Stangl R *et al*, 1994). Mesmo os doentes com metástases extra-hepáticas podem ser considerados para hepatectomia, desde que as lesões secundárias sejam ressecáveis (por exemplo: lesões pulmonares, baço, glândula supra-renal). Pelo contrário, constitui contra-indicação para hepatectomia a presença de localizações secundárias irressecáveis, nomeadamente doença pulmonar disseminada, carcinomatose peritoneal, adenopatias disseminadas ou metastização óssea e do sistema nervoso central. Em alguns casos em que as metástases hepáticas sejam inicialmente irressecáveis, a embolização seletiva da veia porta ipsilateral pode permitir a ressecção posterior, ao diminuir o tamanho do tumor e ao condicionar uma hipertrofia compensatória do lobo contralateral (Garden OJ *et al*, 2006) (**Figura 3**).

**Figura 3** – Anatomia hepática normal e princípio da embolização seletiva da veia porta, com ou sem quimioterapia (Clavien PA *et al*, 2007). **A** – anatomia hepática normal, com representação dos vários segmentos e da veia porta com os respetivos ramos. O segmento I tem uma localização posterior, junto à veia cava, pelo que não está representado. **B** – Oclusão do ramo direito da veia porta, que resulta na atrofia ipsilateral do lobo direito (do segmento V ao segmento VIII) e na hipertrofia compensatória contralateral do lobo esquerdo (do segmento I ao segmento IV). **C** – Metástases hepáticas. **D, E, F** – Representação da hepatectomia em duas etapas. Na primeira fase (D) procede-se à embolização ou laqueação do ramo direito da veia porta

(com consequente hipertrofia contralateral) e à tumorectomia das lesões localizadas no lobo esquerdo; concomitantemente administra-se quimioterapia local intraarterial ou sistémica, que resulta na diminuição das dimensões dos tumores localizados no lobo direito (E). Na segunda fase (F) procede-se à ressecção hepática curativa, que consiste na hepatectomia direita (ressecção dos segmentos V ao VIII) ou hepatectomia direita alargada (que inclui também o segmento IV).



As maiores séries de ressecção de metástases hepáticas de CCR apresentaram taxas de sobrevivência aos 5 anos entre 25 e 44%, com taxas de mortalidade per-operatória a variar entre 0 e 6,6% (Scheele J *et al*, 1995; Fong Y *et al*, 1999; Choti MA, Bulkley GB, 1999). A morbidade e mortalidade pós-hepatectomia estão relacionadas com o desenvolvimento de falência hepática pós-operatória, que está intimamente relacionada com a extensão da ressecção (Shoup M *et al*, 2003; Schindl MJ *et al*, 2005; Stewart GD *et al*, 2004) e com a presença de hepatopatia prévia concomitante (Kooby DA *et al*, 2003). Adicionalmente, a ocorrência de fugas biliares, a hemorragia per-

operatória, o desenvolvimento de sépsis intra-abdominal, e a disfunção cardiopulmonar, podem contribuir para os casos de falência hepática pós-operatória (Fong Y *et al*, 1997; Kooby DA *et al*, 2003; Rees M *et al*, 1996).

As ressecções hepáticas por via laparoscópica podem ser mais vantajosas a curto-prazo, mas não existem dados que demonstrem o impacto desta abordagem nos resultados a longo prazo (Vibert E *et al*, 2006).

A sobrevivência após hepatectomia é influenciada, em grande parte, pela presença de margens cirúrgicas livres de tumor (Pawlik TM *et al*, 2005), registando-se um decréscimo significativo na sobrevivência aos 5 anos quando a margem livre de tumor é inferior a 1cm (45% *versus* 23%) (Hughes KS *et al*, 1986). A ressecabilidade das metástases hepáticas deve ser avaliada por equipas multidisciplinares constituídas, entre outros, por radiologistas e cirurgiões experientes em ressecção de metástases hepáticas, definindo-se um volume de fígado funcional remanescente aceitável. No entanto, a quantificação deste volume hepático remanescente e a previsão de desenvolvimento de falência hepática pós-operatória são muito difíceis de avaliar e apresentam grande variabilidade interindividual. Tendo em conta a experiência prévia de centros dedicados à ressecção hepática e à transplantação, a manutenção de cerca de 1/3 do volume hepático inicial parece ser aceitável, mas este valor é amplamente variável de acordo com a presença de hepatopatia prévia e com as co-morbilidades de cada indivíduo.

Após a ressecção das metástases hepáticas do CCR, a recorrência do tumor pode ocorrer em aproximadamente 60% dos doentes, sendo detetada nos primeiros 2 anos de seguimento após hepatectomia em 90% dos casos (Topal B *et al*, 2003). Em cerca de 20% deles, a recorrência é limitada ao fígado, podendo ser equacionada uma nova ressecção (Wanebo HJ *et al*, 1996). Apesar da maior dificuldade no procedimento, as taxas de morbilidade e mortalidade assim como as taxas de sobrevivência a longo prazo após a nova ressecção são sobreponíveis ao procedimento inicial (Shaw IM *et al*, 2006), pelo que as lesões recorrentes devem ser encaradas como as lesões iniciais, tendo em conta o benefício de sobrevivência e a esperança de vida de cada doente em particular.

#### 4.2.2. Ressecção de Carcinoma Hepatocelular do Idoso

O CHC constitui a 4ª causa de morte por cancro em todo o mundo (Pisani P *et al*, 1999). A cirurgia é a terapêutica de escolha, nos casos em que o CHC é ressecável e está limitado ao fígado, e a função hepática está preservada. O pico de incidência do CHC por volta da 6ª década de vida, combinado com o envelhecimento populacional resulta num aumento dramático do número de idosos candidatos a hepatectomia. Na Ásia, o CHC é uma patologia muito prevalente, sendo responsável por mais de 326.000 mortes anualmente, o que corresponde a 76% de todas as mortes relacionadas com CHC no mundo (Pisani P *et al*, 1999). Estes dados indicam a grande experiência asiática no que diz respeito à ressecção hepática de CHC em doentes idosos, justificando a maioria dos estudos publicados que comparam os riscos-benefícios da hepatectomia em doentes mais jovens e mais idosos. A maioria destes estudos compara os resultados da hepatectomia realizada em doentes com idade superior e inferior a 70 anos (Yamamoto K *et al*, 1997; Takenata K *et al*, 1994; Poon RT *et al*, 1999; Yeh CN *et al*, 2004; Lui WY *et al*, 1999; Hanazaki K *et al*, 2001; Ferrero A *et al*, 2005). Estes estudos demonstraram tempos de intervenção cirúrgica e hemorragia per-operatória semelhantes em doentes mais jovens e doentes mais idosos (Yamamoto K *et al*, 1997; Takenata K *et al*, 1994; Lui WY *et al*, 1999; Hanazaki K *et al*, 2001). Apesar de se verificar uma maior prevalência de co-morbilidades entre os doentes mais idosos, esse facto não se refletiu na taxa de complicações pós-operatórias, que foi sobreponível nos dois subgrupos etários. Paradoxalmente, o estudo italiano demonstrou uma menor taxa de complicações nos doentes mais idosos (Ferrero A *et al*, 2005). As taxas de mortalidade em doentes idosos submetidos a hepatectomia por CHC variaram entre 3% e 43%. No entanto, as taxas de mortalidade referidas nos estudos mais recentes são inferiores a 10%, e não diferem significativamente entre doentes mais jovens e mais idosos (Petrowsky H, Clavien PA, 2005). Estes resultados realçam a segurança das hepatectomias em doentes idosos com CHC, mesmo considerando os doentes octogenários, que apresentam riscos comparáveis aos doentes mais jovens (Wu CC *et al*, 1999). Registe-se que, em ambos os grupos etários, a presença de cirrose e uma classificação de Child-Pugh B/C constituem fatores de mau prognóstico (Lui WY *et al*, 1999; Hanazaki K *et al*, 2001). No entanto, os estudos mais recentes relativos à

resseção de CHC em doentes cirróticos referem taxas de sobrevivência aos 5 anos de 60%, taxas de mortalidade per-operatória de 2 a 3% e necessidades de transfusão de sangue inferiores a 10% (Llovet JM, Bruix J, 2008; Roayaie S *et al*, 2009; Poon RT *et al*, 2002; Mazzaferro V *et al*, 2006; Ishizawa T *et al*, 2008). De facto, as taxas de mortalidade per-operatória diminuíram de 15%, referidas nos anos 80, para 3 a 5% na maioria dos atuais centros de referência (Llovet JM *et al*, 2012). A hemorragia per-operatória é um importante fator de prognóstico nos doentes submetidos a hepatectomia, podendo ser controlada através de uma cuidadosa seleção dos doentes com boa função hepática e aplicando técnicas de clampagem intermitente do pedículo hepático durante a resseção (Llovet JM *et al*, 2012).

Apesar da menor esperança média de vida dos doentes com idade mais avançada, os resultados a longo prazo, quando são submetidos a hepatectomia para excisão de CHC, são comparáveis aos dos doentes mais jovens. De acordo com os dados publicados sobre a história natural do CHC, os principais fatores prognósticos estão relacionados com o estadio do tumor (nomeadamente o número e o tamanho dos nódulos, a presença de invasão vascular e a disseminação extra-hepática do tumor), com a função hepática (definida pela classificação de Child-Pugh, pelos níveis de bilirrubina, albumina, presença de hipertensão portal e ascite), e com o estado geral do doente. A etiologia não foi identificada como fator prognóstico independente (Cabibbo G *et al*, 2010).

Assim, os bons resultados per-operatórios e a longo prazo demonstram que idosos com CHC, bem selecionados, beneficiam da hepatectomia da mesma forma que os doentes mais jovens (Petrowsky H, Clavien PA, 2005).

#### **4.2.3. Resseção do Colangiocarcinoma Intra e Extra-Hepático do Idoso**

O colangiocarcinoma hilar (Tumor de Klatskin) constitui a forma mais comum dos tumores das vias biliares (Nakeeb A *et al*, 1996), apresentando um pico de incidência por volta dos 70 anos. O prognóstico destes tumores é muito sombrio e a resseção radical, em centros especializados, é a única opção potencialmente curativa, nos casos de doença limitada. Tendo em conta que a maioria dos casos são diagnosticados em doentes de idade avançada, a segurança de hepatectomias tão

extensas tem sido questionada. Apesar da escassez de dados comparativos entre doentes mais jovens e doentes mais idosos submetidos a cirurgia hepática por tumores de Klatskin, alguns autores demonstraram que os doentes mais idosos beneficiam da resseção hepática da mesma forma que os doentes mais jovens (Launois B *et al*, 1999; Kawasaki S *et al*, 2003), com taxas de sobrevivência aos 5 anos após cirurgia a rondar os 22% nos doentes com mais de 70 anos, e os 17% em doentes com menos de 60 anos (Launois B *et al*, 1999).

## 5. Capacidade de Regeneração Hepática

O fígado é um órgão admirável, com uma capacidade regenerativa única, capaz de se restabelecer após perda significativa de tecido hepático, em contexto de hepatectomia ou lesão hepática aguda. Esta capacidade de regeneração do tecido hepático é reconhecida desde a antiguidade, estando implícita na conhecida lenda de Prometheus. Na mitologia grega, após roubar o segredo do fogo, Prometheus foi condenado à tortura de ter uma águia a alimentar-se diariamente do seu fígado. Enquanto o seu fígado regenerava, a sua tortura perpetuava-se, alimentando a águia continuamente (**Figura 4**).

**Figura 4** – Representação do Mito de Prometheus (Minuk GY 2003)

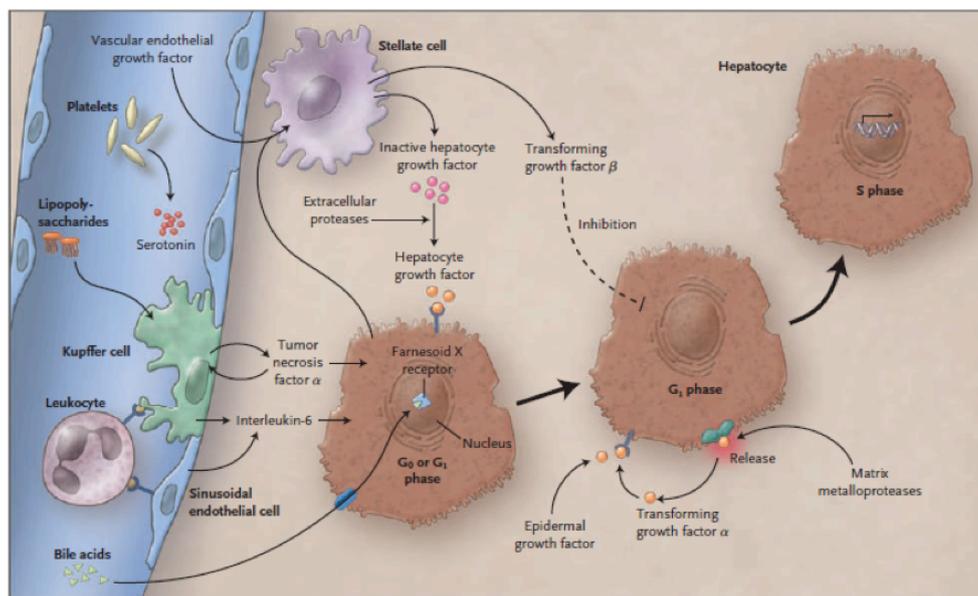


No modelo clássico de regeneração hepática, após resseção de 70% do fígado, inicia-se uma sequência de eventos que leva a que o tecido remanescente reconstitua a massa e a função hepáticas iniciais. No rato, a regeneração hepática após hepatectomia parcial ocorre em 5 a 7 dias. Esta capacidade regenerativa foi também demonstrada em outros modelos animais e em humanos (Sey VA, 1999). A regeneração hepática é um fenómeno extremamente bem organizado e constitui uma resposta orquestrada e regulada por um conjunto de citocinas e sinais, que se mantém até que a massa hepatocitária esteja restabelecida.

A regeneração hepática após hepatectomia é mediada pela proliferação de todas as células hepáticas maduras remanescentes, até que se reponha o tecido hepático perdido. Estas células incluem hepatócitos, células endoteliais, colangiócitos, células estreladas e células de Kupffer. Ao contrário de outros tecidos que apresentam capacidade regenerativa, como a pele ou a medula óssea, onde as células progenitoras pluripotenciais (“stem cells”) assumem um papel central, no fígado esse contributo é residual, praticamente limitado às situações de necrose hepática maciça, sendo as células maduras remanescentes que assumem a função regenerativa *major* após hepatectomia. O fígado adulto apresenta-se habitualmente num estado de quiescência, com uma capacidade replicativa mínima. No entanto, após lesão aguda ou resseção de tecido, os hepatócitos iniciam o ciclo celular, passando de um estado quiescente (G0) para um estado pré-replicativo (G1), que é seguido pela síntese de ADN (S) e conseqüente período mitótico (M). O processo de restauração do volume hepático é iniciado com a replicação dos vários tipos de células hepáticas (hiperplasia), seguindo-se um aumento do tamanho dessas células (hipertrofia) (Clavien PA *et al*, 2007). O início e o pico da replicação hepatocitária variam entre espécies. Nos humanos, os hepatócitos são as primeiras células a proliferar, habitualmente no primeiro dia após a resseção hepática, constituindo a principal fonte de regeneração parenquimatosa. As células não parenquimatosas, como os colangiócitos, as células endoteliais, as células estreladas e as células de Kupffer apresentam uma replicação mais tardia, com um atraso de cerca de 24 horas em relação aos hepatócitos, mantendo o mesmo padrão de sincronismo na síntese de ADN e mitoses (Michalopoulos GK *et al*, 1997). Quando o volume hepático inicial é restabelecido, os hepatócitos retornam ao seu estado quiescente, não replicativo, mas funcional.

A regeneração hepática e os estímulos promotores do seu início têm sido alvo de intensa investigação. Os mitogénios – indutores da mitose, são definidos como substâncias que estimulam a síntese de ADN e a mitose das células hepáticas. Os comitogénios não têm efeito proliferativo direto nos hepatócitos, mas potenciam o efeito dos mitogénios e diminuem o efeito inibitório dos outros fatores. Há um grande número de fatores envolvidos na promoção e na inibição da proliferação hepatocitária, semelhantes aqueles que são encontrados na inflamação aguda, destacando-se o papel do fator de crescimento hepatocitário (HGF), que constitui o mais potente mitogéneo. As citocinas que dão o sinal de iniciação aos hepatócitos remanescentes derivam predominantemente das células de Kupffer. O fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina 6 (IL-6) contribuem para a iniciação do ciclo celular. Vários fatores mitogénicos são necessários para que o processo regenerativo entre na fase S, nomeadamente o fator de crescimento epidérmico (EGF), o fator de crescimento hepatocitário (HGF) e o fator de crescimento transformador  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) (Pediaditakis P *et al*, 2001). A integração de todos os sinais induz a uma regeneração completa e sincronizada (**Figura 5**). Qualquer falha que interfira na ativação da cascata de sinais pode resultar num atraso da regeneração, numa recuperação insuficiente do volume hepático e conseqüentemente no aparecimento de sinais de insuficiência hepática. Tal como referido previamente, alguns autores demonstraram que, apesar da taxa de regeneração ser mais lenta nos ratos mais velhos, o fígado acaba por atingir o volume original (Sawada N, 1989) O fim do processo de regeneração parece ser controlado pela ativação do fator de crescimento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), e por outros membros da família das activinas (Clavien PA *et al*, 2007). Estudos mais recentes demonstram o envolvimento das plaquetas, da serotonina e dos ácidos biliares no processo de regeneração (Lesurtel M *et al*, 2006; Huang W *et al*, 2006).

**Figura 5 – Vias de regeneração hepática iniciadas após hepatectomia major (Clavien PA et al, 2007).**

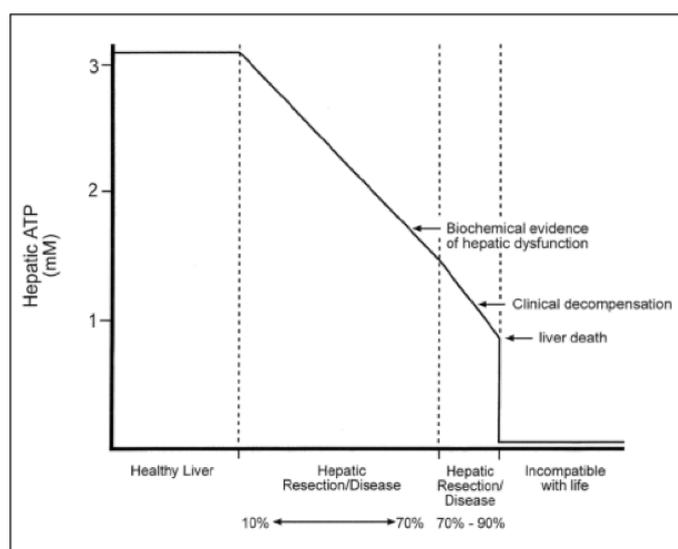


A iniciação e a sincronização da replicação dos diferentes tipos celulares hepáticos dependem da extensão da resseção, da lesão tecidular ou de ambos. Uma lesão tecidular de baixo grau (por exemplo, uma lesão tóxica ou isquémica) ou uma resseção relativamente limitada (<30% do volume hepático total) parecem estar associadas a uma menor taxa de replicação. Após uma resseção alargada (70% do volume hepático total), cerca de 90% dos hepatócitos remanescentes parecem iniciar o processo replicativo (Taub R, 2004), mas a partir desse valor, regista-se um declínio da capacidade regenerativa apesar do aumento do estímulo (Minuk GY, 2003).

O processo de proliferação hepatocitária após hepatectomia ou lesão hepática aguda não é necessariamente benéfico, uma vez que pode consumir recursos energéticos (ATP) essenciais para a manutenção da função das células remanescentes. O risco será maior nos doentes com hepatopatia prévia submetidos a resseções hepáticas *major*. Quando a resseção hepática é inferior a 70% do volume total, as reservas de ATP hepático decrescem cerca de 20% mas continuam a ser suficientes para suprir as necessidades funcionais e regenerativas. Quando as resseções ultrapassam os 70%, os níveis de ATP decrescem cerca de 60%, e há uma utilização preferencial dos recursos energéticos no processo de regeneração à custa da

deterioração da função hepática (**Figura 6**) (Minuk GY, 2003). Do ponto de vista prático, parece lógico proporcionar uma maior disponibilidade energética às células hepáticas, otimizando a oferta de oxigénio, os níveis de hemoglobina e o fluxo sanguíneo hepático (Minuk GY, 2003). No período de convalescência pós hepatectomia, os níveis de fosfatase alcalina tendem a subir, atingindo valores máximos entre a 2ª e a 4ª semana pós operatória. Esta elevação reflete a proliferação dos ductos biliares e a diminuição do fluxo biliar. Do ponto de vista funcional, os níveis de albumina sérica, bilirrubina e protrombinémia mantêm-se inalterados nos casos de resseções mais limitadas, mas podem mostrar-se transitoriamente alterados quando as resseções ultrapassam os 70% (Michalopoulos GK, 1997).

**Figura 6** – Declínio dos níveis de ATP hepático em função do volume de tecido hepático funcional (Minuk GY, 2003)



## 6. Reserva Hepática e Risco de Falência Hepática Pós Hepatectomia

A definição financeira de reserva, que consiste num depósito para acorrer a possíveis necessidades adicionais, não está muito longe do conceito cirúrgico de reserva hepática, que diz respeito à resposta compensatória do tecido hepático remanescente no período pós-hepatectomia, de forma a manter as complexas funções

hepáticas de síntese, de desintoxicação e metabolização. Assim, seria útil conhecer a reserva hepática de cada candidato a hepatectomia – ou seja, a capacidade de compensação hepática no período após a resseção hepática, de modo a selecionar convenientemente os doentes e a programar a extensão da hepatectomia, com o objetivo de diminuir a probabilidade de falência hepática pós-operatória. Com os avanços na seleção dos doentes, nas técnicas cirúrgicas, e nos cuidados per-operatórios, a resseção hepática, mesmo em doentes cirróticos com CHC, tornou-se cada vez mais segura (Llovet JM *et al*, 2012).

A extensão da resseção hepática necessária para obter margens livres de tumor é limitada pela necessidade de manter um volume hepático remanescente mínimo capaz de cumprir todas as funções hepáticas. Para valores inferiores a um determinado volume, que é muito variável de doente para doente, o risco de falência hepática após a hepatectomia aumenta exponencialmente, com desenvolvimento de icterícia, coagulopatia, encefalopatia, ascite, falência renal e pulmonar.

Segundo alguns autores, a resseção de 75% do volume hepático total é exequível no doente jovem sem hepatopatia prévia, mas em doentes mais idosos (com idade superior a 70 anos) ou com hepatopatia prévia, a resseção deverá ser mais conservadora (Clavien PA *et al*, 2007) (**Tabela 3**). No entanto, o limite etário é cada vez mais questionável, bem como a influência da idade na capacidade de regeneração hepática.

A **hemorragia per-operatória** é outro dos fatores associados a um maior risco de falência hepática após hepatectomia, ao interferir negativamente no metabolismo celular e conseqüentemente na capacidade de regeneração hepatocitária (Clavien PA *et al*, 2007). A aplicação de técnicas de clampagem do pedículo hepático durante a resseção pode minimizar esta hemorragia, melhorando o prognóstico dos doentes submetidos a hepatectomia (Llovet JM *et al*, 2012).

**Tabela 3** – Fatores de risco para o desenvolvimento de falência hepática após hepatectomia (Adaptado de: Clavien PA et al, 2007)

Idade avançada ( $\geq 70$ anos)
Cirrose
Fibrose hepática
Hepatite
Hemorragia per-operatória
Isquémia
Colestase obstrutiva
Quimioterapia pré-operatória (Irinotecano, Oxaliplatina, Bevacizumab)
Esteatose/Esteatohepatite

A **cirrose** é a hepatopatia mais bem estudada em doentes candidatos a hepatectomia, estando associada à maioria dos casos de CHC. O fígado cirrótico, devido ao compromisso funcional que lhe é inerente e atendendo à menor capacidade de regeneração do tecido remanescente, apresenta menor tolerância à resseção de parênquima (Nagasue N *et al*, 1987). Por outro lado, a presença de hipertensão portal associada à cirrose está associada a pior prognóstico com maior risco de hemorragia digestiva alta no período pós-operatório (Bruix J *et al*, 1996). Assim, uma hepatectomia direita está associada a baixo risco de falência hepática em cirróticos sem sinais de hipertensão portal e com níveis de bilirrubina e protrombinémia normais. Pelo contrário, uma resseção limitada pode conduzir a falência hepática e morte em doentes cirróticos com compromisso funcional prévio e sinais de hipertensão portal (Clavien PA *et al*, 2007).

A **esteatose** hepática é uma alteração muito comum, que pode estar relacionada com a obesidade e a síndrome metabólica, mas também com o consumo de álcool ou certos fármacos. De acordo com a maioria das séries, a esteatose aumenta o risco das resseções hepáticas (Belghiti J *et al*, 2000; Kooby DA *et al*, 2003; McCormack L *et al*, 2007), particularmente a macroesteatose (Selzner N *et al*, 2006) e quando mais de 60% dos hepatócitos estão afetados – esteatose severa, devendo neste caso optar-se por resseções mais conservadoras (McCormack L *et al*, 2007).

Quando a esteatose está associada a inflamação lobular e a balonização dos hepatócitos – esteatohepatite não alcoólica, o risco cirúrgico é ainda maior (Ekstedt M *et al*, 2006; Fernandez FG *et al*, 2005; Vauthey JN *et al*, 2006). Assim, quando há suspeita de esteatose severa deverá realizar-se uma biopsia hepática, de modo a documentar a gravidade da alteração e instituir uma dieta hipocalórica e hipolipídica (Nakamuta M *et al*, 2005).

Um número crescente de doentes realiza **quimioterapia** antes de ser proposto para ressecção hepática. Alguns fármacos utilizados nos esquemas de quimioterapia, como o Irinotecano e, em menor grau, o oxaliplatino, têm sido associados ao desenvolvimento de esteatohepatite, condicionando um aumento da taxa de complicações após a hepatectomia, pelo que devem ser evitadas resseções *major* nestes doentes (Fernandez FG *et al*, 2005; Vauthey JN *et al*, 2006). Os esquemas com oxaliplatino estão também associados a obstrução sinusoidal severa e, em alguns casos, a hiperplasia nodular regenerativa, condicionando maior risco de hemorragia intra-operatória e complicações pós-operatórias (Rubbia-Brandt L *et al*, 2004; Bilchik AJ *et al*, 2006; Aloia T *et al*, 2006). O anticorpo monoclonal anti-VEGF (Fator de crescimento do endotélio vascular) – Bevacizumab, utilizado no CCR metastizado, ao interferir na angiogénese, influencia negativamente a regeneração hepática (Ellis LM *et al*, 2005). No entanto, se a hepatectomia ocorrer 6 a 8 semanas após a administração deste fármaco, o risco não parece estar aumentado (D'Angelica M *et al*, 2007).

O reconhecimento da capacidade regenerativa hepática e do conceito de reserva hepática levou ao desenvolvimento de técnicas que, além de permitirem resseções mais alargadas, tornaram-nas mais seguras. É o exemplo da oclusão seletiva dos ramos da veia porta, cujos efeitos já eram sugeridos por estudos do século passado, em que os autores constataram que a oclusão de um dos ramos da veia porta condicionava atrofia do lobo ipsilateral e hipertrofia do lobo contralateral (Rous P, Larimore LD 1920). A embolização percutânea (com cianoacrilato ou cola de fibrina) ou laqueação cirúrgica dos ramos da veia porta está indicada quando é previsível que o volume hepático remanescente após a ressecção seja inferior ao necessário para manter todas as funções hepáticas, condicionando um elevado risco de falência hepática (Farges O *et al*, 2003; Ogata S *et al*, 2006). A maioria dos cirurgiões realiza a ressecção *major* cerca de 2 a 4 semanas após a oclusão seletiva da veia porta,

considerando que após este intervalo se atinge o volume hepático máximo (Abdalla EK *et al*, 2001). A embolização pré-operatória da veia porta começa também a ser utilizada como teste dinâmico para identificar os doentes com perturbações na capacidade de regeneração hepática que, por isso, não devem ser submetidos a resseções alargadas. Esta abordagem é especialmente útil em doentes com hepatopatia crónica ou que foram submetidos a quimioterapia prévia (Farges O *et al*, 2003).

## **7. Avaliação da Função Hepática**

A avaliação da função hepática é decisiva na seleção dos candidatos para cirurgia hepática. Além de avaliar a capacidade de resposta hepática ao *stress* da resseção de parênquima, ajuda o cirurgião a programar a magnitude da hepatectomia, que deve ter em conta a necessidade de obter margens livres de tumor e simultaneamente preservar uma quantidade mínima de tecido hepático funcionante. Por outro lado, à medida que surgem opções terapêuticas com o objetivo de melhorar a reserva funcional antes da resseção, como a embolização seletiva dos ramos da veia porta, é necessário dispor de meios que permitam avaliar o sucesso dessas medidas. Um dos fatores que dificulta a previsão do desenvolvimento de falência hepática pós-hepatectomia é a grande variabilidade interindividual na tolerância à resseção e na capacidade de regenerar o parênquima ressecado. Esta realidade reflete a incapacidade dos métodos de avaliação funcional mais utilizados na identificação dos doentes de risco.

### **7.1. Avaliação Clínica e Bioquímica da Função Hepática**

De forma simplista, as funções hepáticas incluem a síntese e degradação da glicose e glicogénio, o metabolismo de ácidos gordos, a síntese de uma grande variedade de proteínas, entre as quais a albumina, a inativação/eliminação de toxinas, a degradação da bilirrubina e de várias proteínas séricas (Schneider PD, 2004). Ao longo dos anos os cirurgiões hepatobiliares têm tentado desenvolver vários critérios de seleção, de modo a limitar as resseções em doentes cuja capacidade de resposta e

recuperação após a agressão cirúrgica pareça comprometida. No entanto, a avaliação da função hepática e da capacidade de regeneração funcional do fígado não são fáceis, e os métodos disponíveis apresentam uma variabilidade interindividual significativa, não identificando adequadamente os doentes de maior e menor risco. Estes métodos incluem os parâmetros bioquímicos de função hepática, nomeadamente a bilirrubina, a albumina e a protrombinémia e, por outro lado, as enzimas hepáticas (de citólise e de colestase), que não refletem a função hepática e carecem de sensibilidade e especificidade, podendo apresentar valores normais em situações de doença hepática avançada, ou valores bastante alterados em casos de doença hepática ligeira ou doença extra-hepática. 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 fator 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.

Deste modo, alguns autores sugerem que os testes bioquímicos de rotina são suficientes para a predição pós-operatória de insuficiência hepática (Lau *et al*, 1997). 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 (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. Os sistemas de estratificação de risco mais usados na previsão do risco cirúrgico em doentes cirróticos são os *scores* de Child-Pugh e MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*).

O *score* de Child foi originalmente desenvolvido para estimar a mortalidade de doentes cirróticos submetidos a cirurgia de *shunt* porto-cava. No entanto, desde cedo passou também a ser utilizado para avaliar a morbidade e a mortalidade pós-operatórias de doentes cirróticos submetidos a cirurgias intra-abdominais não hepáticas (Schneider PD, 2004). O sistema original de Child avaliava o grau de ascite, a presença e severidade da encefalopatia, e os níveis de bilirrubina e albumina (Child CG, Turcotte JG, 1964). Posteriormente foi introduzida a modificação de Pugh, passando a incluir o tempo de protrombina ou INR – *International Normalized Ratio* (Pugh RNH *et al*, 1973). Mais tarde foi proposta a modificação de Campbell, que além das variáveis consideradas no sistema de Child-Pugh, considerou o estado nutricional e não o INR (Reisman Y *et al*, 1997) (**Tabela 4**).

**Tabela 4** – Avaliação da função hepática através do sistema de Child e suas modificações (Adaptado de: Schneider PD, 2004)

Variável	Child	Pugh	Campbell
Ascite	X	X	X
Estado Nutricional			X
Encefalopatia	X	X	X
Bilirrubina	X	X	X
Albumina	X	X	X
Tempo de Protrombina / INR		X	

Em alternativa ao sistema de Child-Pugh surgiram outros *scores*, nomeadamente o sistema APACHE III e o *score* Ascite/Nutrição (ANS), que nunca foram consensualmente aceites ou aplicados. Pela facilidade de utilização, o *score* de Child-Pugh (**Tabela 5**) foi o mais difundido e continua a ser o mais amplamente utilizado pela comunidade médica (Schneider PD, 2004).

**Tabela 5 – Sistema de score Child-Pugh (Adaptado de: Schneider PD, 2004)**

Variáveis / Pontos	1	2	3
Ascite	Ausente	Pequeno volume /Controlada com diuréticos	Tensa
Encefalopatia	Ausente	Estadio I-II	Estadio III-IV
Albumina (g/L)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Bilirrubina (mg/dL)	<2	2-3	>3
Tempo de Protrombina* / INR	<4 / <1,7	4-6 / 1,7-2,3	>6 / >2,3
5 – 6 pontos: Child-Pugh Classe A			
7 – 9 pontos: Child-Pugh Classe B			
10 – 15 pontos: Child-Pugh Classe C			

\* segundos acima do valor de referência

De acordo com a classificação de Child-Pugh, estima-se uma taxa de mortalidade de cerca de 10% em doentes cirróticos classe A (5-6 pontos) submetidos a cirurgia abdominal. Esta taxa de mortalidade sobe para 30-31% nos cirróticos classe B (7-9 pontos), e para 76-82% nos doentes com classe C (10-15 pontos) (Garrison RN *et al*, 1984; Mansour A *et al*, 1997). 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 fatores, como a presença de hipertensão portal (Bruix *et al*, 1996). No entanto, o valor preditivo do score de Child-Pugh nas ressecções hepáticas tem-se mostrado bastante variável. Franco e colaboradores descrevem uma taxa de mortalidade de 3,7% para os cirróticos classe A submetidos a ressecção hepática, e 16,7% para os cirróticos classe B e C, apesar de ressecções limitadas (Franco D *et al*, 1990). Por outro lado, Nagao *et al* e Nagasue *et al* demonstraram taxas de mortalidade similares, independentemente da classe de Child-Pugh (Nagao T *et al*, 1987; Nagasue N *et al*, 1986).

Assim, apesar da sua ampla aceitação e utilização, o sistema de classificação de Child-Pugh tem apresentado algumas limitações, nomeadamente a sua variabilidade inter-observador, relacionada em grande parte com a subjetividade da avaliação do grau de encefalopatia e da ascite, e a heterogeneidade entre doentes classificados no

mesmo grupo, particularmente na classe A. De facto, o *score* de Child-Pugh evidencia um fraco poder discriminativo, especialmente nas fases iniciais da doença hepática (*Score* de Child-Pugh 5-6), não sendo adequado a doentes não-cirróticos (Schneider PD, 2004).

O *score* de MELD foi originalmente desenvolvido em 2000 para estimar a mortalidade em doentes cirróticos submetidos à colocação de TIPS (*Shunt* portossistémico intrahepático transjugular). Este sistema de classificação baseia-se exclusivamente em dados clínicos, sendo, por esse motivo, mais objetivo que o sistema de Child-Pugh, tendo sido adotado como sistema de alocação de doentes cirróticos para o transplante hepático, em função da sua prioridade. Quando foi desenvolvido, o *score* de MELD incluía a etiologia da falência hepática, mas este parâmetro acabou por ser retirado da equação uma vez que mostrou não ter influência prognóstica. Assim, o *score* de MELD baseia-se no nível de bilirrubina, de creatinina e de INR (Índice Internacional Normalizado), de acordo com a equação abaixo transcrita:

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

Tendo em conta o seu propósito original, um *score* de MELD inferior a 8 pontos está associado a um bom prognóstico após colocação de TIPS, pelo contrário, um *score* superior a 18 pontos é preditivo de mau prognóstico. Em doentes com um *score* de MELD superior a 24 pontos a colocação de TIPS não está recomendada, pelo seu elevado risco, exceto nos casos em que o TIPS seja o último recurso para controlar uma hemorragia varicosa. Desde a sua criação, o *score* de MELD tem sido utilizado para estimar o risco de mortalidade e morbilidade após outros procedimentos que não a colocação de TIPS. Segundo alguns autores, um *score* de MELD igual ou superior a 8 pontos está associado a um maior risco de complicações pós-operatórias, nomeadamente um maior risco de morte após colecistectomia (Perkins L *et al*, 2004) ou cirurgia cardíaca com recurso a *bypass* cardíaco (Suman A *et al*, 2004). Outros autores defendem a utilidade do *score* de MELD na previsão da mortalidade e morbilidade após ressecção hepática em casos de carcinoma hepatocelular. Cucchetti e

colaboradores demonstraram que um *score* de MELD inferior a 9 pontos está associado a um risco desprezível de falência hepática após hepatectomia, risco que sobe para 3,6% quando o *score* de MELD é de 9 a 10 pontos, e para 37,5% quando o *score* é superior a 10 pontos (Cucchetti A *et al*, 2006). Por outro lado, Teh e colaboradores demonstraram que um *score* de MELD igual ou inferior a 8 pontos está associado a uma taxa de mortalidade após hepatectomia próxima de 0%, comparativamente a uma taxa de 29% nos casos em que o *score* de MELD é superior a 8 pontos (Teh SH *et al*, 2005).

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 discriminativo do MELD, em doentes com cirrose hepática descompensada, submetidos a hepatectomia por hepatocarcinoma (Huo *et al*, 2009; Costa BP *et al*, 2009).

Tal como a classificação de Child-Pugh, também o *score* de MELD não é adequado para doentes não-cirróticos e evidencia um fraco poder discriminativo nas fases iniciais da doença hepática (*Score* de Child-Pugh 5-6, MELD <11 pontos) (Schneider PD, 2004).

No processo de seleção dos doentes cirróticos candidatos a hepatectomia, a avaliação da função hepática, além da aplicação dos *scores* de Child-Pugh e MELD, deve sempre contemplar os parâmetros de hipertensão portal, quer através da medição direta do gradiente de pressão venosa hepática ou com recurso a indicadores indiretos, estando demonstrada a importância prognóstica da presença de hipertensão portal em cirróticos submetidos a hepatectomia (Ishizawa T *et al*, 2008). Como indicadores indiretos de hipertensão portal destacam-se a contagem plaquetar inferior a 100.000/mm<sup>3</sup>, que parece ser um fator prognóstico independente na sobrevivência de doentes submetidos a ressecção de CHC, a presença de esplenomegalia e de varizes esofágicas (Cucchetti A *et al*, 2009), estando recomendada a sua avaliação antes da cirurgia. Na prática, a seleção de doentes com gradiente de pressão venosa hepática inferior a 10mmHg ou sem qualquer estigma de hipertensão portal (varizes esofágicas, esplenomegalia e contagem plaquetar inferior a 100.000/mm<sup>3</sup>) reduz a taxa de ressecabilidade do CHC para menos de 10% (Llovet JM *et al*, 2003). O alargamento destes critérios tão restritivos, com a aplicação de um *score* de MELD igual ou inferior a

10 pontos carece ainda de validação prospetiva, no que diz respeito à sobrevivência (Cucchetti A *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 µmol/L que, quando simultaneamente presentes, correspondem a uma probabilidade superior a 50% de mortalidade, numa série de 775 ressecções hepáticas.

## 7.2. Avaliação Dinâmica da Função Hepática

Para tentar melhorar o poder discriminativo dos métodos anteriormente referidos e ultrapassar as suas limitações, têm sido propostos vários testes de avaliação funcional hepática, nomeadamente testes volumétricos com recurso à TAC e à RMN, e múltiplos testes de avaliação dinâmica (**Tabela 6**), entre os quais se destaca o teste de clearance do verde-indocianina e as técnicas de Medicina Nuclear, nomeadamente a cintigrafia hepatobiliar com Mebrofenina marcada com Tc99m. Apesar da grande variedade de testes propostos, o teste ideal de avaliação dinâmica da função hepática ainda não existe. De facto, é difícil desenvolver um teste que, além de conseguir avaliar toda a complexidade e o número de funções hepáticas, seja simples, barato, seguro, sensível, específico, reprodutível e com elevada acuidade prognóstica.

**Tabela 6 – Exemplos de testes de avaliação dinâmica da função hepática (Adaptado de: Clavien PA et al, 2007)**

Função hepática avaliada	Tipo de Teste	Mecanismo do Teste
Função microsomal	<b>Testes respiratórios</b> - Aminopirina-C - Metacetina - Cafeína	Através da medição do CO <sub>2</sub> expirado, avaliam a atividade da enzima microsomal P450 e a capacidade oxidativa hepatocelular.
	<b>Testes de clearance</b> - Antipirina - Cafeína - Lidocaína	Avaliam a atividade da enzima microsomal P450, através do doseamento do composto eliminado ou dos seus metabolitos, cujos níveis séricos dependem da capacidade de metabolização hepática.
Função citosólica	<b>Teste da capacidade de eliminação da galactose</b>	A capacidade de eliminação da galactose é avaliada através da medição seriada dos níveis séricos deste monossacarídeo após administração de um bólus endovenoso do mesmo. A galactose é metabolizada pela enzima citosólica – galactocinase.
Perfusão hepática e excreção biliar	<b>Teste de clearance do verde indocianina</b>	Após injeção endovenosa, o verde indocianina distribui-se no plasma e é removido pelos hepatócitos, sendo posteriormente excretado na bÍlis na sua forma original, não entrando na circulação enterohepática.
Perfusão hepática	<b>Testes de clearance</b> - Baixa dose de Galactose - Sorbitol	A alta taxa de extração hepática de baixas doses de galactose e do sorbitol, a nível da membrana sinusoidal dos hepatócitos, implica um mecanismo dependente do fluxo sanguíneo hepático.
Massa hepatocitária	<b>Cintigrafia com Galactosil albumina sérica humana-Tc99m</b>	O radiofármaco acumula-se exclusivamente no fígado, através da sua ligação aos recetores das asialoglicoproteínas, presentes apenas nas membranas dos hepatócitos.

O teste de *clearance* do verde-indocianina tem sido o mais divulgado e o mais utilizado na prática clínica. Para além de apresentar uma boa correlação com o *score* de Child-Pugh, demonstrou um poder discriminativo superior, sendo utilizado para

distinguir, entre os doentes classificados com o mesmo *score*, aqueles que têm pior e melhor prognóstico, determinando a magnitude da hepatectomia a realizar (Clavien PA *et al*, 2007).

O verde-indocianina (ICG) é uma tinta tricarbocianina que, após injeção endovenosa, se liga à albumina, sendo exclusivamente removida da circulação pelos hepatócitos. É excretada na bÍlis sem sofrer qualquer biotransformação e não entra na circulação enterohepática. Considera-se que a clearance do ICG está comprometida quando 15% ou mais da tinta permanece no plasma 15 minutos após a sua injeção (Schneider PD, 2004). Assim, doentes classe A de Child-Pugh com taxas de retenção de ICG superiores a 14% correspondem a indivíduos cuja reserva funcional é limitada, apresentando maior risco de falência hepática após hepatectomia, pelo que devem ser submetidos a resseções mais conservadoras (Clavien PA *et al*, 2007; Schneider PD, 2004).

Apesar de amplamente utilizado, este teste também apresenta algumas limitações, nomeadamente o facto de apenas refletir a função hepática de uma forma global, não evidenciando as diferenças regionais, tão comuns no fígado cirrótico. Este facto pode conduzir a resseções alargadas, com base na função global, mas o fígado remanescente pode apresentar um maior compromisso funcional com conseqüente risco de falência hepática pós-operatória. Por outro lado, os resultados do teste de *clearance* do verde-indocianina sofrem grande influência do fluxo sanguíneo hepático, observando-se variações circadianas significativas (Schneider PD, 2004).

Relativamente aos testes volumétricos, que pretendem fazer uma previsão do volume hepático remanescente após a hepatectomia, descrevem-se algumas limitações no que diz respeito à prevenção da falência hepática pós-operatória, nomeadamente pelo facto de não conseguirem distinguir volume hepático funcional do não funcional. Utilizam o volume como uma medida indireta de função hepática, baseando-se numa distribuição homogénea da função, realidade que não se verifica nos doentes com cirrose (Bennink RJ, Dinant S *et al*, 2004; de Graaf W, Bennink RJ *et al*, 2011; de Graaf W, Bennink RJ *et al*, 2010). Por outro lado, verifica-se uma fraca correlação entre a regeneração volumétrica e a regeneração funcional, particularmente nos primeiros dias após hepatectomia, sendo essencial a utilização de

testes de avaliação funcional para aferir o processo de recuperação hepática (Bennink RJ, Dinant S *et al*, 2004; de Graaf W, Bennink RJ *et al*, 2011).

### 7.3. Avaliação Dinâmica da Função Hepática através de Métodos Cintigráficos

Nos últimos 20 anos, a Medicina Nuclear tem desempenhado um papel importante na avaliação hepática e esplénica. No entanto, esse papel modificou-se consideravelmente nos últimos anos com a introdução de novos radiofármacos e técnicas de imagem de alta resolução. Assim, várias técnicas de Medicina Nuclear têm sido propostas como métodos não invasivos de avaliação dinâmica da função hepática.

Os métodos cintigráficos vieram colmatar algumas das limitações dos outros métodos de avaliação dinâmica da função hepática, ao fornecerem informação anatómica, funcional e fisiopatológica, não disponibilizada pelos outros métodos de imagem, nomeadamente a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética. Entre as diferentes técnicas cintigráficas, e de acordo com o radiofármaco usado, cada uma delas é utilizada com um objetivo específico (avaliação anatómica, fisiológica, funcional). A título de exemplo, destaca-se a cintigrafia com recurso a eritrócitos marcados com Tc99m que foi utilizada para diagnosticar hemangiomas cavernosos hepáticos e a cintigrafia com macroagregados de albumina marcados com Tc99m, utilizada para avaliar a perfusão arterial hepática, nomeadamente nos casos de neoplasias hepáticas submetidas a quimioterapia intra-arterial. A cintigrafia hepatobiliar, com recurso a derivados do ácido iminodiacético (IDA), foi inicialmente usada para o diagnóstico da colecistite aguda. No entanto, as suas aplicações têm vindo a alargar-se a outras patologias hepatobiliares e, atualmente surge como um bom método de avaliação da função hepatocitária e da patência biliar.

No que diz respeito à avaliação funcional hepática com técnicas de Medicina Nuclear, têm surgido várias propostas. O rosa-bengala marcado com Iodo<sup>131</sup> (Rosa Bengala-I<sup>131</sup>), introduzido em 1955, foi o primeiro radiofármaco usado na cintigrafia hepatobiliar. O Rosa Bengala-I<sup>131</sup> é captado da circulação pelos hepatócitos e excretado no sistema biliar. No entanto, este radiofármaco caiu em desuso devido às suas limitações, particularmente por apresentar uma clearance hepática lenta e exigir uma elevada dose de radiação beta, o que limitava a execução da técnica e condicionava

imagens de má qualidade. Na década de 70, surgiram os radiofármacos marcados com o tecnécio metaestável (Tc99m), que demonstraram ser isótopos com um comportamento muito mais favorável e seguro. Foram desenvolvidos vários fármacos marcados com Tc99m, nomeadamente os colóides sulfúricos, a galactosil-albumina sérica humana e os derivados do ácido iminodiacético (IDA). Os dois últimos são usados na avaliação da função hepática, ao contrário da cintigrafia com colóides sulfúricos que se baseia no princípio da fagocitose pelas células do retículo endotelial hepático, permitindo a avaliação da atividade do retículo endotelial (de Graaf W *et al*, 2010).

A galactosil-albumina sérica humana marcada com Tc99m (GSA-Tc99m) é uma asialoglicoproteína sintética que se liga aos recetores das asialoglicoproteínas. Estes recetores só estão presentes nos hepatócitos dos mamíferos e são específicos para as asialoglicoproteínas. Assim, o tecido hepático é o único local de captação deste radiofármaco, o que o torna um agente adequado para a cintigrafia funcional hepática. Deste modo, uma diminuição da captação hepática de GSA-Tc99m, com consequente acumulação plasmática do radiofármaco, pode corresponder a uma diminuição de afinidade deste fármaco pelo seu recetor, como acontece nas situações de colestase (Mimura T *et al*, 2001), pode refletir uma diminuição do número de recetores de asialoglicoproteínas por hepatócito, ou uma diminuição do número de hepatócitos viáveis, como sucede nos fígados cirróticos (Kawasaki S *et al*, 1992). Por outro lado, os parâmetros obtidos através desta cintigrafia parecem ser adequados para a avaliação da função hepática em doentes cirróticos, demonstrando uma boa correlação com os testes convencionais de função hepática (bilirrubina, protrombinémia, clearance do verde-indocianina, classificação de Child-Pugh e score histológico) (Sasaki N *et al*, 1999; Kwon AH *et al*, 1995). No entanto, como a GSA-Tc99m não é excretada na bília, este tipo de cintigrafia não pode ser utilizada para avaliar as funções de transporte e excreção hepatocitária, nem permite a visualização da árvore biliar, pelo que não é adequada para o diagnóstico de complicações biliares após hepatectomia ou transplante hepático. Face a estas limitações surgiu um crescente interesse na cintigrafia hepatobiliar com recurso aos derivados do ácido iminodiacético (IDA). Estão disponíveis vários análogos do ácido iminodiacético, designados por diferentes acrónimos. A FDA (*Food and Drug Administration*) aprovou apenas três: a Lidofenina

(HIDA), a Disofenina (DISIDA) e a Mebrofenina (BrIDA), sendo que só os dois últimos são utilizados na prática clínica.

### 7.3.1. Avaliação Dinâmica da Função Hepática através da Cintigrafia Hepatobiliar com Mebrofenina-Tc99m

Os derivados do ácido iminodiacético marcados com Tc99m (IDA-Tc99m) foram introduzidos em 1976 por Loberg e colaboradores (Loberg MD *et al*, 1976), sendo inicialmente utilizados no estudo cardíaco em virtude das suas semelhanças estruturais com a molécula de lidocaína. A avaliação da função hepática com recurso à medição da *clearance* de um derivado do ácido iminodiacético (IODIDA) foi descrita pela primeira vez por Ekman e colaboradores (Ekman M *et al*, 1992). Por outro lado, a utilização da cintigrafia hepatobiliar com Mebrofenina-Tc99m na avaliação pré-operatória da função hepática em doentes candidatos a hepatectomia foi descrita pela primeira vez por Erdogan e colaboradores (Erdogan D *et al*, 2004).

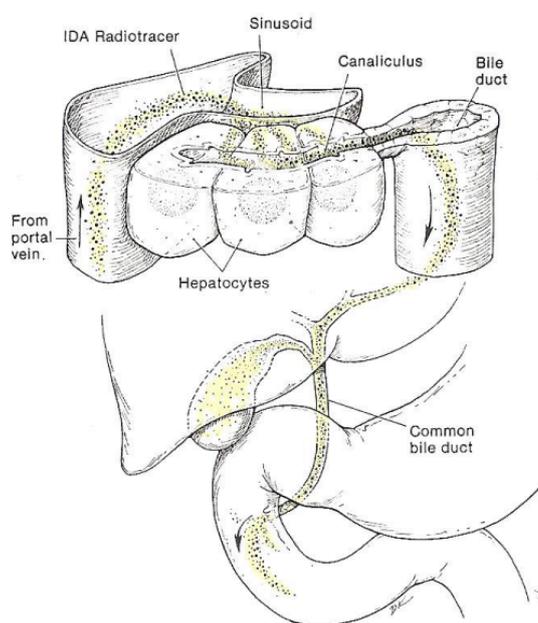
Os IDA-Tc99m partilham os mesmos mecanismos de captação hepatocitária, transporte e excreção da bilirrubina, embora sem sofrer qualquer biotransformação (Krishnamurthy S *et al*, 1989; Krishnamurthy GT *et al*, 2006). Deste modo, estes compostos sofrem uma inibição competitiva por níveis séricos elevados de bilirrubina. Por outro lado, sendo a albumina o principal transportador plasmático da Mebrofenina, a captação hepática deste radiofármaco encontra-se diminuída nas situações de hipoalbuminémia, com conseqüente aumento da excreção renal (Krishnamurthy GT, Krishnamurthy S., 2000). No entanto, em doentes com hepatopatia, a hipoalbuminémia é um indicador de disfunção hepática, pelo que a menor captação hepática da Mebrofenina em doentes com hipoalbuminémia continua a ser um bom indicador da função hepática (de Graaf W *et al*, 2010).

De entre os vários derivados do ácido iminodiacético a Mebrofenina parece ser o agente mais adequado para o estudo hepático e biliar, uma vez que é aquele que apresenta a maior taxa de captação hepática, com uma excreção urinária mínima e uma maior resistência à inibição competitiva pelos elevados níveis de bilirrubina (Krishnamurthy GT *et al*, 2000; Lan JA *et al*, 1988).

### **Farmacocinética da Mebrofenina-Tc99m**

Após a injeção endovenosa da Mebrofenina (ácido 3-bromo-2,4,6-trimetilacetanilidoiminodiacético) marcada com Tc99m, esta liga-se à albumina, minimizando a sua excreção renal, e é posteriormente transportada para o interior dos hepatócitos através de transportadores polipeptídicos de aniões orgânicos. Após a captação hepatocelular, este radiofármaco é transportado para os canalículos biliares na sua forma original, através de transportadores ativos (**Figura 7**).

**Figura 7** – *Farmacocinética dos derivados do ácido iminodiacético (IDA-Tc99m). A captação hepatocelular e a clearance dos IDA-Tc99m são semelhantes às da bilirrubina, exceto no facto destes compostos não serem conjugados ou metabolizados. Os IDA-Tc99m são transportados na corrente sanguínea ligados à albumina, sendo captados pelos hepatócitos e excretados posteriormente nos canalículos biliares, para serem eliminados através da árvore biliar para o duodeno (Ziessman HA et al, 2006)*



A captação hepatocitária da Mebrofenina sofre uma inibição competitiva pelos elevados níveis séricos de bilirrubina, pelo que a qualidade das imagens cintigráficas com recurso à Lidofenina (HIDA) era significativamente afetada por níveis séricos de bilirrubina superiores a 5mg/dL. No entanto, a utilização da Disofenina (DISIDA) ou da

Mebrofenina (BrIDA) permite a realização de cintigrafias mesmo com níveis de bilirrubina entre os 20 e os 30mg/dL. A Mebrofenina parece mais vantajosa que a Disofenina, pela sua maior resistência à inibição competitiva da bilirrubina. Em condições normais, a excreção renal da Mebrofenina é mínima, estando aumentada nos casos de insuficiência hepática, em que a captação hepatocitária se encontra diminuída (Ziessman HA et al, 2006).

### ***Aquisição e interpretação das imagens***

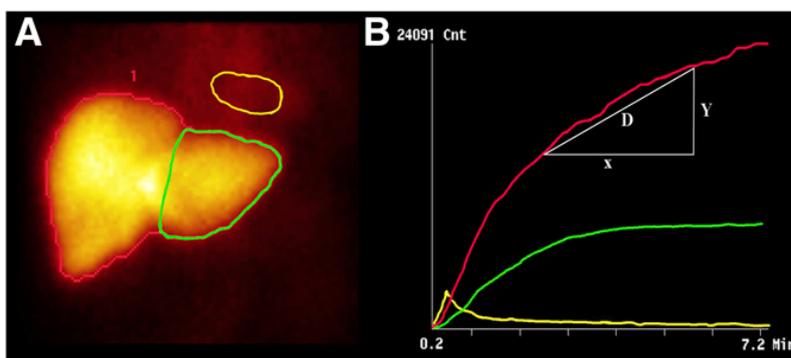
Após a injeção endovenosa da Mebrofenina-Tc99m, são obtidas imagens cintigráficas dinâmicas através de uma câmara Gama. Adquire-se uma imagem por segundo durante o primeiro minuto, seguindo-se 59 imagens de 60 segundos cada. As imagens iniciais, altura em que se inicia a captação hepática, representam a atividade plasmática. Após 5 minutos, a maioria da atividade plasmática, inicialmente visível a nível do coração, já desapareceu graças à rápida extração hepatocitária do radiofármaco. Um atraso na *clearance* da atividade plasmática constitui um sinal de insuficiência hepática. Deste modo, a comparação das imagens obtidas imediatamente após a injeção do radiofármaco com aquelas obtidas aos 5 minutos permite uma melhor avaliação da taxa de captação hepatocitária da Mebrofenina-Tc99m. Esta taxa é determinada através da análise das curvas de atividade-tempo geradas a nível das regiões de interesse consideradas – o fígado, e o coração (Ziessman HA et al, 2006). As regiões de interesse podem ser desenhadas em localizações hepáticas específicas de modo a calcular as diferenças regionais na taxa de captação hepatocitária (de Graaf W et al, 2010). Durante a fase hepática inicial, antes de ocorrer a excreção biliar, é possível avaliar o tamanho e a morfologia hepáticas, bem como a presença de lesões intra-hepáticas. Nesta fase, em condições normais, é visível uma excreção renal residual do radiofármaco, que aumenta com a severidade da insuficiência hepática. Perante uma boa função hepática, a excreção biliar da Mebrofenina inicia-se por volta dos 10 minutos após a injeção. Ao contrário dos canalículos biliares periféricos de menores dimensões, que não são visíveis a menos que estejam ectasiados, os canais hepáticos direito e esquerdo, o canal hepático comum e o canal biliar comum são

habitualmente visíveis nas imagens adquiridas, possibilitando a avaliação da sua patência (Ziessman HA et al, 2006).

### **Avaliação da função hepática**

A avaliação da função hepática através da cintigrafia hepatobiliar pode ser feita utilizando a taxa de captação da Mebrofenina (expressa em  $\%/min/m^2$ ), que diz respeito à variação da radioatividade em função do tempo nas diferentes regiões de interesse, por exemplo a nível do fígado remanescente previsível após a hepatectomia (**Figura 8**). Em alternativa à taxa de captação da Mebrofenina, pode ser calculada a Fração de Extração Hepática (FEH), o tempo de atividade hepática máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ ) e a semi-vida do radiofármaco ( $T_{1/2}$ ) – tempo necessário para diminuir a atividade hepática para metade (de Graaf W et al, 2010). A FEH é calculada a partir da análise de desconvolução das curvas de atividade-tempo a nível do fígado e do coração, utilizando o método de Fourier modificado (Brown PH et al, 1988).

**Figura 8** – *Imagens de Cintigrafia Hepatobiliar (de Graaf W et al, 2010). (A) Exemplo da sobreposição de imagens cintigráficas obtidas entre os 150 e os 350 segundos após injeção endovenosa da Mebrofenina-Tc99m. As regiões de interesse foram desenhadas no fígado (linha vermelha), no mediastino (linha amarela – pool plasmático) e no fígado remanescente previsto após a resseção programada (linha verde). (B) Curvas de atividade-tempo do radiofármaco nas diferentes regiões de interesse.*



Recentemente, de Graaf e colaboradores descreveram a utilização da Tomografia Computorizada com Emissão de Positrões - SPECT (*Single Positron Emission*

*Computerized Tomography*) na avaliação do volume funcional e da função das diferentes regiões hepáticas, nomeadamente da função a nível do fígado remanescente previsto após a hepatectomia (de Graaf W, van Lienden KP *et al*, 2010). No entanto, o momento exato da realização da SPECT é problemático tendo em conta o comportamento dinâmico do radiofármaco. A aquisição das imagens com a SPECT é centrada no pico da curva de atividade-tempo hepática, altura em que a radioatividade hepática é relativamente estável. Em doentes com rápida captação hepática, a excreção biliar já pode ser visível nas imagens da SPECT, interferindo no cálculo do volume funcional e da função hepática total e regional (de Graaf W, van Lienden KP *et al*, 2010).

Em 2004, Erdogan e colaboradores descreveram pela primeira vez a utilidade da cintigrafia hepatobiliar na avaliação pré-operatória da função hepática em doentes candidatos a cirurgia hepática (Erdogan D *et al*, 2004). Nesse estudo, em 54 doentes candidatos a hepatectomia, os valores da taxa de captação da Mebrofenina apresentaram uma boa correlação com o teste de *clearance* do verde-indocianina. Também Tralhão JG e colaboradores demonstraram a superioridade da cintigrafia hepatobiliar em relação ao *Score* de Child-Pugh, ao evidenciar um maior poder discriminativo na avaliação pré-operatória da função hepática, o que torna este método cintigráfico mais adequado para a seleção dos candidatos a hepatectomia. Estes autores encontraram uma grande variabilidade de valores de FEH em doentes classificados com o mesmo *Score* de Child-Pugh, indicando que este último apenas proporciona uma ideia aproximada da função hepática, não tendo precisão suficiente para prever o risco de mortalidade pós-operatória relacionada com o desenvolvimento de falência hepática (Tralhão JG *et al*, 2006). Por outro lado, no mesmo trabalho, os autores demonstraram que mesmo doentes cirróticos podem manter uma função hepática relativamente preservada, não devendo ser excluídos da opção cirúrgica apenas com base na informação histológica de cirrose. Mais ainda, o mesmo estudo demonstrou uma boa correlação entre os valores pré-operatórios de FEH, das enzimas hepáticas e da albumina (Tralhão JG *et al*, 2006).

Uma das vantagens da cintigrafia é que além de fornecer informação quantitativa, associa informação visual sobre a localização das regiões hepáticas que apresentam compromisso funcional, a nível dos processos de captação ou de excreção

hepatocelular. A possibilidade de avaliar a função nas diferentes regiões hepáticas, tornou a cintigrafia hepatobiliar um método válido para o estudo pré-operatório da função do fígado remanescente previsto após a hepatectomia (Bennink RJ *et al*, 2004), informação que demonstrou ser importante na previsão de falência hepática pós-operatória (Dinant S *et al*, 2007). De facto, a avaliação cintigráfica pré-operatória do volume hepático funcional remanescente demonstrou ser um método mais preciso na previsão de falência hepática pós hepatectomia, comparativamente à determinação pré-operatória do volume hepático remanescente por métodos volumétricos (TC ou RMN) (Dinant S *et al*, 2007).

Por outro lado, a excreção biliar da Mebrofenina-Tc99m permite ainda o diagnóstico pré-operatório de situações de colestase segmentar, bem como o diagnóstico pós-operatório de complicações biliares, como as obstruções biliares ou as fugas biliares (de Graaf W *et al*, 2010).

### **7.3.2. Avaliação da Regeneração Hepática após Hepatectomia através da Cintigrafia Hepatobiliar com Mebrofenina-Tc99m**

A capacidade de regeneração hepática é crucial para a recuperação e sobrevivência após hepatectomia ou transplante hepático. Múltiplos fatores podem interferir nesta capacidade regenerativa, nomeadamente a extensão da resseção, a presença de hepatopatia prévia ou a duração do período de isquémia, no caso da transplantação. Deste modo, a avaliação funcional durante o período de regeneração é essencial.

A regeneração hepática pós-operatória é habitualmente avaliada através da medição do aumento do volume hepático remanescente, com recurso a métodos volumétricos, nomeadamente a tomografia computadorizada. Apesar do volume hepático ser tradicionalmente equiparado à função hepática, está demonstrado que não representa necessariamente a função hepática durante o processo de regeneração (Nadalin S *et al*, 2004; Bennink RJ *et al*, 2004), não sendo um indicador fiável na previsão de falência hepática pós-operatória. Bennink e colaboradores compararam a regeneração volumétrica, 3 meses após uma hepatectomia parcial, com a regeneração funcional avaliada através da cintigrafia hepatobiliar e da *clearance* do verde-

indocianina. Os autores encontraram uma correlação significativa entre a *clearance* do verde-indocianina e os resultados cintigráficos. No entanto, demonstraram uma fraca associação entre a recuperação funcional (representada pelos resultados cintigráficos e da *clearance* do verde-indocianina) e a regeneração volumétrica (avaliada pela TC) (Bennink RJ *et al*, 2004). Esta discrepância vem corroborar a hipótese de que os mecanismos responsáveis pela recuperação funcional poderão ser independentes daqueles que controlam a regeneração volumétrica.

Num estudo recente, Graaf e colaboradores compararam os resultados de vários métodos de avaliação funcional, nomeadamente a cintigrafia com Galactosil albumina sérica humana-Tc99m (GSA-Tc99m), a cintigrafia hepatobiliar com Mebrofenina-Tc99m, o teste de *clearance* do verde-indocianina (ICG) e o teste de capacidade de eliminação da galactose (GEC), durante o processo de regeneração hepática, em ratos submetidos a hepatectomia parcial (de Graaf W, Bennink RJ *et al*, 2011). Os resultados dos vários testes funcionais foram comparados com parâmetros convencionais de proliferação hepatocitária, nomeadamente o peso real do fígado dos ratos após o sacrifício (volume hepático convencional) e a imunofixação do Ki-67 (um marcador de proliferação celular que reflete o índice mitótico celular). Os autores demonstraram, em modelo animal, que a cintigrafia hepatobiliar com Mebrofenina-Tc99m constitui o método mais fiável para a avaliação da regeneração funcional hepática, comparativamente aos outros métodos funcionais testados. Por outro lado, ficou demonstrada a discrepância entre a regeneração volumétrica e a regeneração funcional. Neste estudo, a regeneração funcional, avaliada por todos os testes funcionais à exceção da GEC, encontra-se comprometida no primeiro dia após a resseção de 70% do parênquima hepático, comparativamente à regeneração volumétrica. Ao 5º e 7º dia após hepatectomia, os resultados da cintigrafia hepatobiliar com Mebrofenina-Tc99m e do teste de *clearance* do ICG apresentam boa correlação com o volume hepático convencional, ao contrário da cintigrafia com GSA-Tc99m que subestima a função hepática comparativamente ao volume hepático convencional e aos resultados da cintigrafia hepatobiliar. Os resultados do teste da GEC foram os mais discrepantes, sobrestimando a função hepática durante o processo de regeneração, possivelmente por ser um teste influenciado por múltiplos fatores. Relativamente ao teste de *clearance* do ICG, a cintigrafia hepatobiliar com

Mebrofenina-Tc99m tem a vantagem de fornecer informação visual e quantitativa acerca dos mecanismos de captação e excreção hepatobiliar.

Também Tralhão JG e colaboradores, em resultados submetidos a publicação, demonstraram, em modelo animal, uma boa correlação entre a regeneração funcional após hepatectomia, avaliada cintigraficamente pela Fração de Extração Hepatocitária (FEH) da Mebrofenina-Tc99m, e os parâmetros convencionais de proliferação hepatocitária – relação peso do fígado/peso corporal e incorporação de um análogo dos nucleósidos, o BrdU (ácido deoxirribonucleico bromodeoxiuridina), na síntese do ADN. Paralelamente ao estudo em modelo animal, os autores demonstram a utilidade da cintigrafia hepatobiliar na avaliação da regeneração funcional hepática em doentes submetidos a hepatectomia. Os dados do estudo animal e clínico demonstram uma regeneração funcional rápida e precoce, estando completa ao 5º dia pós-hepatectomia.

Assim, a cintigrafia hepatobiliar, além de constituir um bom método de avaliação dinâmica da função hepática, parece ser um método muito fiável no estudo da regeneração funcional após hepatectomia.

## **Objetivos**

Este estudo pretende avaliar a regeneração funcional hepatocelular através da quantificação cintigráfica da fração de extração hepática (FEH) da Mebrofenina marcada com Tc99m, em pacientes idosos (idade  $\geq 65$  anos) submetidos a hepatectomia parcial, comparativamente aos doentes não idosos (idade  $< 65$  anos). Além da idade, pretende-se avaliar o impacto de outras variáveis na capacidade de regeneração hepática avaliada pela FEH da Mebrofenina, nomeadamente a presença de cirrose, a magnitude da intervenção cirúrgica, e as manobras de clampagem do pedículo hepático.

Deste modo, esperamos contribuir para um melhor conhecimento da capacidade de regeneração hepática nos idosos o que, por sua vez, poderá ter implicações clínicas não negligenciáveis, nomeadamente na inclusão de um maior número de doentes idosos candidatos a terapêutica cirúrgica, bem como no início mais precoce de tratamentos adjuvantes.

Espera-se que este estudo tenha impacto clínico, permitindo alterar e melhorar as abordagens terapêuticas nos doentes de diferentes escalões etários, nomeadamente naqueles com patologia hepática com indicação para ressecção.

## Material e Métodos

O estudo foi realizado após aprovação das Comissões de Ética dos Hospitais da Universidade de Coimbra e da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Todos os doentes foram informados sobre a natureza e objectivos do estudo e assinaram um termo de consentimento informado.

### 1. Doentes

Foram incluídos, retrospectivamente, 102 doentes submetidos a hepatectomia parcial, por lesões hepáticas primárias ou secundárias, entre Junho de 2005 e Março de 2009.

De acordo com a idade na altura da hepatectomia, os doentes foram divididos em 2 grupos, tendo em conta a definição da Organização Mundial da Saúde, que classifica cronologicamente como idosos, nos países desenvolvidos, as pessoas com mais de 65 anos de idade (*Definition of an older or elderly person, World Health Organization, 2010*). O Grupo A incluiu 58 doentes com idade inferior a 65 anos – 33 do sexo masculino; uma média etária de  $53,9 \pm 8,7$  anos, e uma idade mínima de 33 anos. O Grupo B incluiu 44 doentes com idade igual ou superior a 65 anos – 32 do sexo masculino; uma média etária de  $71 \pm 5$  anos, e uma idade máxima de 84 anos – **Tabela 7**.

**Tabela 7** – Caracterização demográfica dos doentes incluídos nos grupos A e B (Idade: média  $\pm$  desvio padrão; M/F: Masculino/Feminino).

	Grupo A (n=58)	Grupo B (n=44)	p
Idade (Anos)	$53,9 \pm 8,7$ (Min. 33)	$71 \pm 5$ (Máx. 84)	<b>&lt; 0,0001</b>
Sexo (M/F)	33/25	32/12	0,145

Os dois grupos de doentes são homogéneos quanto à classificação de MELD pré-operatória (MELD:  $7 \pm 1$ ;  $p=0,733$ ) e ao número de doentes que realizaram quimioterapia neoadjuvante (Grupo A: 25 doentes; Grupo B: 13 doentes;  $p=0,348$ ) –

### **Tabela 8.**

**Tabela 8** – Caracterização das condições pré-operatórias dos doentes incluídos nos Grupos A e B (Score de MELD: média  $\pm$  desvio padrão)

	Grupo A (n=58)	Grupo B (n=44)	p
Score de MELD	7 $\pm$ 1	7 $\pm$ 1	0,733
Presença de Cirrose, n (%)	4 (6,9)	12 (27,3)	<b>0,006</b>
Quimioterapia Neoadjuvante, n (%)	25 (43,1)	13 (29,5)	0,348

Quanto ao diagnóstico inicial, as duas principais indicações para hepatectomia, nos dois grupos, foram as metástases hepáticas do cancro colo-rectal (CCR) – 62 doentes, e o carcinoma hepatocelular (CHC) – 24 doentes, sendo a primeira mais prevalente no Grupo A (44 doentes vs 18 doentes no Grupo B) e a segunda no Grupo B (19 doentes vs 5 doentes no Grupo A), o que constitui uma diferença significativa entre os 2 grupos – **Tabela 9**. As outras indicações para hepatectomia foram o colangiocarcinoma (5 doentes), as metástases hepáticas de carcinoma gástrico (3 doentes), o quisto hidático (3 doentes), o hemangioma (2 doentes), o nódulo siderótico (1 doente), o carcinoma de vesícula biliar (VB) (1 doente) e as metástases de tumor do estroma gastrointestinal (GIST) (1 doente). Tal como o CHC, também a presença de cirrose foi mais prevalente no Grupo B (12 doentes vs 4 doentes no grupo A;  $p=0,006$ ), sendo todos os doentes classe A de Child-Pugh – **Tabela 8**. O diagnóstico de cirrose foi estabelecido com base nos resultados histológicos da biópsia hepática e/ou de acordo com a conjugação de dados clínicos, laboratoriais e imagiológicos.

**Tabela 9** – Indicações para hepatectomia nos Grupos A e B

Indicação hepatectomia, n (%)	Grupo A (n=58)	Grupo B (n=44)	p
Metástases CCR	44 (75,9%)	18 (40,9%)	<b>&lt; 0,001</b>
CHC	5 (8,6%)	19 (43,2%)	
Colangiocarcinoma	2 (3,4%)	3 (6,8%)	
Metástases Carcinoma Gástrico	0 (0%)	3 (6,8%)	
Quisto Hidático	3 (5,3%)	0 (0%)	
Hemangioma	2 (3,4%)	0 (0%)	
Nódulo Siderótico	0 (0%)	1 (2,3%)	
Carcinoma Vesícula Biliar	1 (1,7%)	0 (0%)	
Metástases de GIST	1 (1,7%)	0 (0%)	

## 2. Procedimentos Cirúrgicos

A seleção dos doentes para hepatectomia baseou-se no seu estado geral pré-operatório, presença de co-morbilidades, estudo de parâmetros analíticos habitualmente utilizados na avaliação da função hepática, evidência imagiológica ou clínica de ressecabilidade tumoral e ausência de contra-indicações *major* para cirurgia. Quando a indicação cirúrgica era o CHC apenas foram incluídos doentes com *score* de Child-Pugh A e que não preenchiam os critérios de Milão para transplantação hepática.

De acordo com a classificação de Couinaud para a segmentação hepática, uma hepatectomia *major* é definida como a resseção de 3 ou mais segmentos hepáticos, e inclui as hepatectomias direita (segmentos V, VI, VII e VIII), direita alargada (segmentos IV, V, VI, VII e VIII), esquerda (II, III, IV) e esquerda alargada (II, III, IV, V, VIII e I). Uma hepatectomia *minor* corresponde à resseção de menos de três segmentos do fígado, como por exemplo uma lobectomia esquerda, uma segmentectomia ou uma bisegmentectomia. Relativamente à magnitude da intervenção cirúrgica, 49 doentes foram submetidos a uma hepatectomia *major*: hepatectomia direita alargada (n=15); hepatectomia direita (n=17); hepatectomia esquerda alargada (n=3); hepatectomia esquerda (n=3); outros tipos de resseção, nomeadamente trisegmentectomias (n=14). Cinquenta e três doentes foram submetidos a uma hepatectomia *minor*: bisegmentectomia (n=9); lobectomia esquerda (n=7); segmentectomia (n=30). Os grupos foram homogéneos quanto à magnitude da intervenção cirúrgica realizada: 30 hepatectomias *major* no grupo A e 19 no grupo B; 28 hepatectomias *minor* no grupo A e 25 no grupo B (p = 0,429) – **Tabela 10**.

**Tabela 10** – Magnitude da hepatectomia realizada nos doentes do grupo A e B

Hepatectomia n (%)	Grupo A (n=58)	Grupo B (n=44)	p
<b>Major</b>	30 (51,7)	19 (43,2)	0,429
- Hepatectomia direita	9 (15,5)	8 (18,2)	
- Hepatectomia direita alargada	9 (15,5)	6 (13,6)	
- Hepatectomia esquerda	1 (1,7)	2 (4,5)	
- Hepatectomia esquerda alargada	3 (5,2)	0	
- Outras	8 (13,7)	6 (13,7)	
<b>Minor</b>	28 (48,3)	25 (56,8)	
- Segmentectomia	17 (29,3)	13 (29,5)	
- Lobectomia esquerda	2 (3,4)	5 (11,4)	
- Bisegmentectomia	5 (8,6)	4 (9,1)	

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. Nos doentes com cirrose optou-se por clampagem de 10 minutos e desclampagem de 5 minutos. Nos 42 doentes em que foi possível obter estes dados, constatou-se que em 13 doentes a resseção hepática foi realizada sem necessidade de clampagem do pedículo hepático. Em 11 doentes foi realizada uma clampagem seletiva contínua do hemifígado direito ou esquerdo e os restantes 18 doentes foram submetidos à manobra de Pringle. O tempo médio de clampagem foi de  $29 \pm 13,3$  minutos no Grupo A e de  $24,8 \pm 13,5$  minutos no Grupo B. Não se registaram diferenças estatisticamente significativas nos tempos de clampagem entre os dois grupos ( $p = 0,474$ ) – **Tabela 11**.

O número de unidades de glóbulos vermelhos transfundido per-operatoriamente foi de  $2,4 \pm 1,4$  no grupo A e de  $2,1 \pm 0,8$  no grupo B. Também neste parâmetro não foram registadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ( $p = 0,470$ ). Cinquenta e sete doentes (55,9%) foram submetidos a hepatectomia sem necessidade de transfusão de qualquer unidade de glóbulos vermelhos – **Tabela 11**.

Concomitantemente à hepatectomia, 50 doentes (49%) – 30 do grupo A e 20 do grupo B – foram submetidos a outros procedimentos cirúrgicos adicionais, maioritariamente colecistectomias e também hemicolecotomias. Também neste aspeto não se registaram diferenças significativas entre os dois grupos ( $p=0,555$ ) – **Tabela 11**.

**Tabela 11** – *Condições associadas à hepatectomia*

	Grupo A (n=58)	Grupo B (n=44)	p
Tempo de clampagem do pedículo (min)	$29 \pm 13,3$	$24,8 \pm 13,5$	0,474
Transfusão per-operatória GVs (Unidades)	$2,36 \pm 1,4$	$2,12 \pm 0,8$	0,470
Intervenção associada, n (%)	30 (51,7)	20 (45,5)	0,555

Em todos os doentes foram avaliados diversos parâmetros laboratoriais, tais como o hemograma, a protrombinémia e múltiplos parâmetros bioquímicos hepáticos, nomeadamente os níveis plasmáticos de albumina, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gama-glutamil transferase (GGT) e bilirrubina total

(BT). Todos estes parâmetros foram avaliados pré-operatoriamente (T0), ao 5º dia pós-operatório (T5) e 30 dias após a cirurgia (T30).

### 3. Cálculo da Fração de Extração Hepatocitária (FEH)

Para o cálculo da FEH foi utilizada a Mebrofenina (ácido 3-bromo-2,4,6-trimetilacetanilidoiminodiacético), um derivado do ácido iminodiacético (IDA), marcada com  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{99m}\text{Tc}$ -Mebrofenina). A Mebrofenina foi marcada adicionando a preparação de  $^{99m}\text{Tc}$  ao *kit* de Mebrofenina (GE-Amersham Health, Eindhoven, the Netherlands), constituído por 40mg de Mebrofenina. O complexo de  $^{99m}\text{Tc}$ -Mebrofenina permanece estável durante 6h após a sua reconstituição. Tratando-se de um radiofármaco, o órgão alvo com níveis mais elevados de absorção estimada é o colon ( $9.2 \text{ E-}02 \text{ mGy/MBq}$ ), de acordo com as directrizes do *Medical Internal Radiation Dose Committee – MIRD* (Nº.53 – International Commission of Radiological Protection, 1988).

### 4. Aquisição de Dados

A avaliação cintigráfica da FEH da  $^{99m}\text{Tc}$ -Mebrofenina foi realizada, em todos os doentes, após 6 horas de jejum, em tempo pré-operatório, ao 5º e ao 30º dias pós-hepatectomia, sendo também avaliada a semi-vida do radiofármaco ( $T_{1/2}$ ) – tempo necessário para diminuir a actividade hepática para metade, e o tempo máximo ( $T_{\text{máx}}$ ) – tempo de actividade hepática máxima.

Após injeção endovenosa de um bólus de 185 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -Mebrofenina, na veia antecubital, a aquisição dos dados foi feita através de uma câmara gama, obtendo-se uma imagem por segundo durante o primeiro minuto, seguindo-se 59 imagens de 60 segundos cada. Após a aquisição dinâmica, são obtidas 2 imagens estáticas, anterior e posterior, com uma duração individual de 67 segundos, para fazer a correção de decaimento. Este processo é efetuado com o doente em posição supina, incluindo a região abdominal superior e a área cardíaca no campo de visão da câmara gama. A energia aplicada rondou os 140 keV, com uma janela de 20% de variação.

Após a aquisição, os dados são transferidos para uma estação de processamento denominada eNTEGRA.

## 5. Processamento de Dados

Utilizando a sequência dinâmica de imagens, são identificadas 2 regiões de interesse – coração e lobo direito do fígado. As curvas de atividade-tempo são geradas sobre estas regiões de interesse e a FEH é calculada através da desconvolução da curva de primeira passagem, admitindo-se uma função hepática normal quando a FEH é de  $99\pm 0,4\%$  (Média $\pm$ DP) (Lima JMP *et al*, 2003).

## 6. Análise Estatística

Os dados relativos a variáveis contínuas são apresentados através da média e desvio padrão (DP). Uma vez que os valores em cada um dos grupos a comparar apresentaram uma distribuição não gaussiana, e/ou o número de casos a comparar era muito pequeno, a análise foi feita através de testes não paramétricos – teste de Mann-Whitney, quando se pretendia comparar 2 grupos, e teste de Kruskal-Wallis quando se pretendia comparar 3 ou mais grupos. O teste do Chi-quadrado foi aplicado para comparação de proporções. Foi aplicada a ANOVA – análise de variância com um fator – para comparar medições seriadas. A análise de regressão logística foi aplicada para tentar identificar fatores preditivos dos parâmetros de interesse (FEH, T $\frac{1}{2}$  e T $\text{máx}$  ao 5 $^{\circ}$  e 30 $^{\circ}$  dia após hepatectomia).

A análise estatística foi realizada com o *software Statistica*<sup>®</sup>, versão 7, e SPSS, versão 19. Valores de 5% foram considerados estatisticamente significativos.

## Resultados

### 1. Mortalidade e Morbilidade

A mortalidade e morbilidade foram de 3,4% e 12,1% no grupo A, e 2,3% e 11,4% no B, respetivamente, não se registando diferença entre os dois grupos ( $p=1,0$ ). Considerou-se como mortalidade operatória todos os óbitos ocorridos nos primeiros 30 dias após a hepatectomia ou antes da alta hospitalar.

A morbilidade foi maioritariamente relacionada com complicações respiratórias, episódios de sub-oclusão intestinal, desenvolvimento de abscesso intra-abdominal, fístula biliar ou febre.

Um dos óbitos registados deveu-se ao desenvolvimento de falência hepática pós-operatória. Tratou-se de um doente do sexo masculino, de 60 anos de idade, submetido a uma hepatectomia direita alargada por um quisto hidático de grandes dimensões. Ao 5º dia após hepatectomia desenvolveu um quadro de insuficiência hepática caracterizada por ascite, encefalopatia e coagulopatia, corroborado pelos resultados cintigráficos, que evidenciavam uma FEH de apenas 41% ao 5º dia. O doente acabou por falecer 25 dias após a hepatectomia. Os outros 2 óbitos ocorreram em doentes com 64 e 84 anos, submetidos a hepatectomia direita alargada por metástases de CCR e segmentectomia por CHC, respetivamente. Os doentes faleceram por complicações respiratórias e falência multiorgânica, não se registando falência hepática pós-operatória.

Os resultados relativos à morbilidade e mortalidade de ambos os grupos estão resumidos na **Tabela 12**.

**Tabela 12 – Mortalidade e morbidade pós-operatórias nos grupos A e B**

	<b>Grupo A (n=58)</b>	<b>Grupo B (n=44)</b>	<b>p</b>
<b>Mortalidade</b>	2 (3,4%)	1 (2,3%)	
- Falência hepática	1	-	1,0
- Complicações respiratórias	1	-	
- Falência multiorgânica	-	1	
<b>Morbidade</b>	7 (12,1%)	5 (11,4%)	
- Síndrome febril	1	-	1,0
- Atelectasia pulmonar	1	-	
- Pneumonia	2	1	
- Suboclusão	1	2	
- Abscesso intra-abdominal	2	-	
- Fístula biliar	-	2	

## 2. Evolução dos Parâmetros Analíticos

Relativamente aos parâmetros analisados em tempo pré-operatório, ao 5º e ao 30º dia após a resseção hepática, apenas se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos nos níveis de hemoglobina, albumina e gama-glutamil transpeptidase (GGT) avaliados ao 30º dia pós-hepatectomia. Por outro lado, não se registaram diferenças significativas entre os dois grupos nos restantes valores da hemoglobina, contagem plaquetar, protrombinémia, albuminémia, bilirrubina total, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e GGT. Os resultados relativos à variação dos parâmetros analíticos nos dois grupos encontram-se resumidos na **Tabela 13**.

**Tabela 13** – Avaliação analítica do grupo A e B, em tempo pré-operatório (T0), 5º e 30º dia pós-operatório (T5 e T30)

Parâmetro / Grupo		T0	T5	T30	p
Hb (g/dL)	A	12,9±1,8	10,9±1,5	12,2±1,7	T0: 0,762 T5: 0,879 <b>T30: 0,018</b>
	B	13,1±1,7	10,9±1,7	11,4±1,6	
Plaq. (G/L)	A	220±92	201±79	227±84	T0: 0,311 T5: 0,736 T30: 0,717
	B	202±85	196±80	234±101	
Protromb. (%)	A	88,6±13,5	76,4±16,7	77,7±15,0	T0: 0,334 T5: 0,854 T30: 0,157
	B	86,0±12,7	77,0±12,0	73,8±12,1	
Albumina (g/dL)	A	4,3±0,4	3,3±0,4	3,7±0,5	T0: 0,070 T5: 0,064 <b>T30: 0,001</b>
	B	4,1±0,4	3,2±0,5	3,4±0,6	
BT (mg/dL)	A	0,98 ± 1,1	1,66 ± 2,4	1,71 ± 5,9	T0: 0,768 T5: 0,629 T30: 0,617
	B	1,03 ± 0,6	1,49 ± 1,1	1,3 ± 1,5	
AST (U/L)	A	37 ± 23	87 ± 74	46 ± 37	T0: 0,119 T5: 0,143 T30: 0,847
	B	47 ± 38	68 ± 56	47 ± 29	
ALT (U/L)	A	40 ± 31	201 ± 151	61 ± 68	T0: 0,417 T5: 0,397 T30: 0,974
	B	47 ± 51	174 ± 154	61 ± 54	
GGT (U/L)	A	118 ± 233	154 ± 136	169 ± 174	T0: 0,164 T5: 0,373 <b>T30: 0,036</b>
	B	204 ± 353	184 ± 199	265 ± 257	

(Hb – Hemoglobina; Plaq. – Plaquetas; Protromb. – Protrombinémia; BT – Bilirrubina total; AST – Aspartato aminotransferase; ALT – Alanina aminotransferase; GGT - Gama-glutamil transpeptidase)

### 3. Avaliação Cintigráfica da Fração de Extração Hepatocitária (FEH), Semi-Vida ( $T_{1/2}$ ) e Tempo de Concentração Máxima ( $T_{máx}$ ) da Mebrofenina-Tc99m

Os valores de FEH,  $T_{1/2}$  (min) e  $T_{máx}$  (min) não apresentaram diferenças significativas entre os dois grupos etários (Grupo A: idade <65 anos; Grupo B: idade ≥

65 anos), pré-operatoriamente (T0), ao 5º (T5) e ao 30º dia (T30) após ressecção hepática, tal como se pode constatar pelos resultados apresentados na **Tabela 14**.

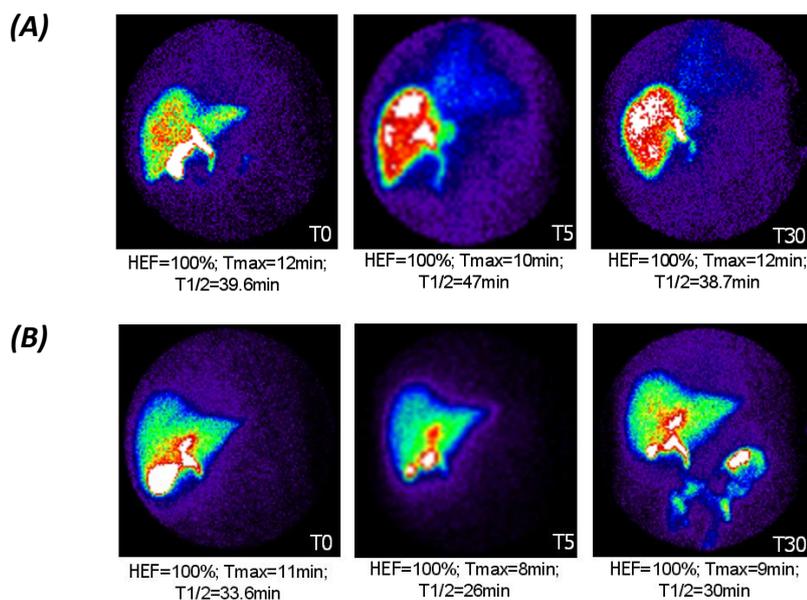
No Grupo A, os valores médios da FEH foram de  $99,2\% \pm 1,5\%$  (T0),  $96,3\% \pm 10,8\%$  (T5) e  $98,4\% \pm 5,5\%$  (T30), comparativamente a valores de  $95,3\% \pm 13\%$  (T0),  $98,4\% \pm 2,6\%$  (T5) e  $99\% \pm 2,1\%$  (T30) no Grupo B, não se verificando diferenças significativas. Relativamente aos valores de semi-vida do radiofármaco ( $T_{1/2}$ ) e tempo de concentração hepática máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ ), no Grupo A os valores foram respetivamente de  $36,7 \pm 21,3$  min /  $15 \pm 6$  min (T0),  $76,4 \pm 75,9$  min /  $13,3 \pm 4,9$  min (T5), e  $38,6 \pm 7,7$  min /  $12,8 \pm 3,6$  min (T30), comparativamente aos valores de  $38,1 \pm 24,1$  min /  $15,9 \pm 9,4$  min (T0),  $106,6 \pm 131,7$  min /  $15,1 \pm 6,2$  min (T5), e  $40,5 \pm 27$  min /  $15,5 \pm 6,7$  min (T30) no Grupo B, não se registando diferenças significativas.

**Tabela 14** – Resultados da avaliação cintigráfica da FEH (%),  $T_{1/2}$  e  $T_{m\acute{a}x}$  (min) da Mebrofenina- $Tc^{99m}$  no período pré-operatório (T0), ao 5º (T5) e 30º (T30) dia pós-operatório

	Grupo	T0	T5	T30	p
FEH (%)	A	$99,2 \pm 1,5$	$96,3 \pm 10,8$	$98,4 \pm 5,5$	T0: 0,096 T5: 0,229 T30: 0,691
	B	$95,3 \pm 13,0$	$98,4 \pm 2,6$	$99,0 \pm 2,1$	
$T_{1/2}$ (min.)	A	$36,7 \pm 21,3$	$76,4 \pm 75,9$	$38,6 \pm 7,7$	T0: 0,802 T5: 0,229 T30: 0,778
	B	$38,1 \pm 24,1$	$106,6 \pm 131,7$	$40,5 \pm 27$	
$T_{m\acute{a}x}$ (min.)	A	$15,0 \pm 6,0$	$13,3 \pm 4,9$	$12,8 \pm 3,6$	T0: 0,657 T5: 0,156 T30: 0,121
	B	$15,9 \pm 9,4$	$15,1 \pm 6,2$	$15,5 \pm 6,7$	

Na **Figura 9** são apresentadas imagens de cintigrafia hepatobiliar com recurso à Mebrofenina- $Tc^{99m}$ , captadas pré-operatoriamente (T0), ao 5º (T5) e 30º (T30) dia pós-operatório, referentes a dois doentes dos diferentes grupos etários.

**Figura 9** – Estudo da regeneração hepática através da avaliação cintigráfica da FEH (%),  $T_{1/2}$  e  $T_{máx}$  (min) da Mebrofenina- $Tc^{99m}$  no período pré-operatório (T0), ao 5º (T5) e 30º (T30) dia pós-operatório. **(A)** Estudo cintigráfico de doente do sexo masculino de **79 anos**, submetido a hepatectomia esquerda alargada aos segmentos V e VIII, por metástases hepáticas de cancro colo-retal. **(B)** Estudo cintigráfico de doente do sexo feminino de **56 anos**, submetida a segmentectomia do segmento IV, por metástase hepática única de cancro colo-retal.



#### 4. Efeito da Presença de Cirrose na FEH, $T_{1/2}$ e $T_{máx}$

Foi analisado o efeito da presença de cirrose hepática nos vários parâmetros cintigráficos: FEH,  $T_{1/2}$  e  $T_{máx}$  da Mebrofenina- $Tc^{99m}$ , em ambos os grupos etários (grupo A: idade <65 anos; grupo B: idade  $\geq$  65 anos), pré-operatoriamente, ao 5º e ao 30º dias após a hepatectomia.

Não se registaram diferenças relevantes entre os doentes cirróticos e os doentes sem evidência de cirrose, ao nível da FEH, do  $T_{1/2}$  e do  $T_{máx}$  calculados pré-operatoriamente (T0), quer no grupo A, quer no grupo B. Ao 5º dia pós-hepatectomia (T5), no Grupo A (<65 anos), os doentes cirróticos apresentam valores de  $T_{1/2}$  e  $T_{máx}$  significativamente superiores aos dos doentes sem cirrose ( $T_{1/2}$ :  $p=0,044$ ;  $T_{máx}$ :  $p=0,004$ ). Verifica-se um aumento do tempo de semi-vida e do tempo de concentração

hepática máxima do radiofármaco nos doentes cirróticos com menos de 65 anos ( $T_{1/2}$ :  $152,5 \pm 125,3$  min;  $T_{m\acute{a}x}$ :  $22,7 \pm 7,6$  min), comparativamente aos doentes sem cirrose do mesmo escalão etário ( $T_{1/2}$ :  $70,7 \pm 70,2$  min;  $T_{m\acute{a}x}$ :  $12,6 \pm 3,9$  min). Estas diferenças a nível do  $T_{1/2}$  e  $T_{m\acute{a}x}$ , calculados ao 5º dia pós-operatório, não se verificaram no Grupo B ( $\geq 65$  anos), embora pareça que a presença de cirrose também poderá condicionar um aumento do  $T_{m\acute{a}x}$  em T5 neste grupo etário ( $p=0,059$ ). Não se registaram diferenças significativas entre doentes com e sem cirrose, relativamente à FEH calculada em T5, quer no Grupo A, quer no Grupo B. Ao 30º dia pós-hepatectomia, apenas se registaram diferenças significativas entre doentes com e sem cirrose do Grupo B, a nível do  $T_{m\acute{a}x}$  ( $p=0,036$ ). Neste grupo de doentes mais idosos, os cirróticos apresentaram um aumento do  $T_{m\acute{a}x}$  comparativamente aos doentes sem cirrose ( $20,1 \pm 9,4$  min vs  $12,8 \pm 1,9$  min). No Grupo A, face ao reduzido número de doentes cirróticos em que foram avaliados os parâmetros cintigráficos ao 30º dia pós-hepatectomia, não foi possível obter dados com significado estatístico relativamente à comparação dos doentes cirróticos do Grupo A e B em T30, nem dos doentes com e sem cirrose do Grupo A.

Na análise comparativa da FEH,  $T_{1/2}$  e  $T_{m\acute{a}x}$ , calculados pré-operatoriamente e ao 5º dia após hepatectomia, não foram evidentes discrepâncias com significado estatístico entre os doentes cirróticos dos dois grupos, nem entre os doentes sem evidência de cirrose do Grupo A e B. Também não se registaram diferenças significativas nos parâmetros cintigráficos dos doentes sem cirrose, comparando os dois grupos ao 30º dia pós-hepatectomia.

Na análise de regressão logística constatou-se que, no Grupo B, as variáveis em estudo poderiam influenciar os valores de  $T_{m\acute{a}x}$  calculado ao 5º dia pós-operatório ( $p=0,052$ ), sendo a cirrose a única delas com capacidade de alterar este parâmetro cintigráfico ( $p=0,032$ ). A presença de cirrose pode condicionar um aumento de aproximadamente de 44,3 minutos no tempo de concentração hepática máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ ) ao 5º dia pós-operatório.

Os resultados relativos ao efeito da presença de cirrose hepática nos parâmetros cintigráficos encontram-se resumidos na **Tabela 15**.

**Tabela 15** – Efeito da presença de cirrose nos parâmetros cintigráficos: FEH (%),  $T_{1/2}$  e  $T_{máx}$  (min) da Mebrofenina- $Tc^{99m}$  no período pré-operatório (T0), ao 5º (T5) e 30º (T30) dia pós-operatório

T0		Grupo A (<65A) (n=58)	Grupo B (≥65A) (n=44)	p
Cirróticos*	FEH (%)	100 ± 0,0	98,9 ± 2,5	0,606
	$T_{1/2}$ (min)	38,2 ± 8,3	35,3 ± 22,9	1,0
	$T_{máx}$ (min)	12,5 ± 2,1	15,3 ± 5,6	0,758
Não cirróticos	FEH (%)	99,2 ± 1,5	93,6 ± 15,4	0,311
	$T_{1/2}$ (min)	36,6 ± 22,0	39,3 ± 25,0	0,814
	$T_{máx}$ (min)	15,2 ± 6,2	16,2 ± 10,8	0,899
Cirróticos vs Não cirróticos	FEH (%)	p=0,546	p=0,562	
	$T_{1/2}$ (min)	p=1,0	p=0,881	
	$T_{máx}$ (min)	p=0,689	p=0,857	

T5		Grupo A (<65A) (n=58)	Grupo B (≥65A) (n=44)	p
Cirróticos*	FEH (%)	86,0 ± 20,1	98,9 ± 1,6	0,194
	$T_{1/2}$ (min)	152,5 ± 125,3	177,0 ± 239,8	0,776
	$T_{máx}$ (min)	22,7 ± 7,6	19,5 ± 8,4	0,630
Não cirróticos	FEH (%)	97,1 ± 9,9	98,2 ± 2,8	0,319
	$T_{1/2}$ (min)	70,7 ± 70,2	86,4 ± 75,3	0,262
	$T_{máx}$ (min)	12,6 ± 3,9	13,8 ± 4,9	0,227
Cirróticos vs Não cirróticos	FEH (%)	p=0,201	p=0,808	
	$T_{1/2}$ (min)	<b>p=0,044</b>	p=0,251	
	$T_{máx}$ (min)	<b>p=0,004</b>	<u>p=0,059</u>	

T30		Grupo A (<65A) (n=58)	Grupo B (≥65A) (n=44)	p
Cirróticos*	FEH (%)	100 ± 0,0	98,3 ± 2,9	-**
	T½ (min)	42,8 ± 0,0	39,6 ± 45,8	-**
	Tmáx (min)	16,0 ± 0,0	20,1 ± 9,4	-**
Não cirróticos	FEH (%)	98,4 ± 5,6	99,3 ± 1,5	0,863
	T½ (min)	38,4 ± 7,9	40,9 ± 6,7	0,326
	Tmáx (min)	12,6 ± 3,6	12,8 ± 1,9	0,477
Cirróticos vs Não cirróticos	FEH (%)	-**	p=0,711	
	T½ (min)	-**	p=0,384	
	Tmáx (min)	-**	<b>p=0,036</b>	

\* Cirróticos – Grupo A: 4 doentes (6,9%); Grupo B: 12 doentes (27,3%)

\*\* Testes estatísticos não aplicáveis face ao reduzido número de doentes cirróticos no Grupo A

### 5. Efeito da Clampagem do Pedículo Hepático na FEH, T½ e Tmáx

Nos 42 doentes em que foi possível obter dados relativos à clampagem do pedículo hepático (22 do Grupo A e 20 do Grupo B), foi analisado o efeito desta manobra cirúrgica nos vários parâmetros cintigráficos: FEH, T½ e Tmáx da Mebrofenina-Tc99m, em ambos os grupos etários (grupo A: idade <65 anos; grupo B: idade ≥ 65 anos), ao 5º e ao 30º dias após a hepatectomia. Entre os 22 doentes do Grupo A, 15 foram submetidos a manobras de clampagem e em 7 a resseção hepática foi realizada sem necessidade de clampagem do pedículo hepático. Entre os 20 doentes do Grupo B, 14 foram submetidos a clampagem e em 6 não se efetuou esse procedimento. Tal como apresentado previamente, não se observaram diferenças significativas entre os Grupos A e B, relativamente ao tempo médio de clampagem do pedículo hepático.

Não foram evidentes diferenças relevantes ao nível da FEH, do T½ e do Tmáx, calculados ao 5º e ao 30º dia após hepatectomia, entre os doentes em que foi realizada a manobra de Pringle ou a clampagem seletiva contínua do hemifígado

direito ou esquerdo e os doentes cujo procedimento cirúrgico foi executado sem o recurso a clampagem, quer no grupo de doentes mais novos, quer no grupo de doentes cuja idade é igual ou superior a 65 anos.

Na análise comparativa da FEH, T½ e Tmáx, calculados ao 5º e 30º dias após hepatectomia, também não se registaram diferenças relevantes entre os doentes dos dois grupos que não foram submetidos a manobras de clampagem do pedículo hepático. Nos doentes submetidos a manobras de clampagem, também não foram evidentes diferenças significativas nos valores de FEH, T½ e Tmáx, ao 5º e 30º dia pós-operatório, quando comparados os grupos A e B.

Na análise multivariada este fator também não pareceu influenciar nenhum dos parâmetros cintigráficos em estudo.

Os resultados relativos ao efeito da clampagem do pedículo hepático nos parâmetros cintigráficos encontram-se resumidos na **Tabela 16**.

**Tabela 16** – Efeito da clampagem do pedículo hepático nos parâmetros cintigráficos: FEH (%), T½ e Tmáx (min) da Mebrofenina-Tc<sup>99m</sup> ao 5º (T5) e 30º (T30) dia pós-operatório

T5		Grupo A (<65A) (n=58)	Grupo B (≥65A) (n=44)	p
Não clampados	FEH (%)	99,2 ± 2,0	97,3 ± 2,7	0,240
	T½ (min)	70,8 ± 47,6	56,0 ± 33,0	0,589
	Tmáx (min)	11,7 ± 5,0	12,3 ± 4,0	0,262
Clampados*	FEH (%)	99,1 ± 2,1	99,2 ± 1,6	1,0
	T½ (min)	89,9 ± 102,1	78,7 ± 59,0	0,571
	Tmáx (min)	13,1 ± 6,1	14,3 ± 5,4	0,678
Não Clampados vs Clampados**	FEH (%)	p=0,852	p=0,151	
	T½ (min)	p=1,0	p=0,616	
	Tmáx (min)	p=0,852	p=0,667	

T30		Grupo A (<65A) (n=58)	Grupo B (≥65A) (n=44)	p
Não clampados	FEH (%)	100,0 ± 0,0	98,3 ± 2,9	0,548
	T½ (min)	33,6 ± 5,0	42,8 ± 12,8	0,167
	Tmáx (min)	10,8 ± 1,6	13,3 ± 2,1	0,167
Clampados*	FEH (%)	99,8 ± 0,4	98,9 ± 2,3	0,628
	T½ (min)	41,2 ± 9,1	28,8 ± 20,1	0,366
	Tmáx (min)	14,5 ± 5,3	18,1 ± 9,8	0,534
Não Clampados vs Clampados**	FEH (%)	p=0,699	p=1,0	
	T½ (min)	p=0,093	p=0,667	
	Tmáx (min)	p=0,240	p=0,667	

\* Tempo médio de clampagem (min): Grupo A – 29 ± 13,3; Grupo B – 24,8 ± 13,5

\*\* Doentes não clampados/clampados – Grupo A: 7/15 doentes; Grupo B: 6/14 doentes

## 6. Efeito da Magnitude da Hepatectomia na FEH, T½ e Tmáx

Foi analisado o efeito da magnitude da hepatectomia nos vários parâmetros cintigráficos: FEH, T½ e Tmáx da Mebrofenina-Tc99m, em ambos os grupos etários (grupo A: idade <65 anos; grupo B: idade ≥ 65 anos), ao 5º e ao 30º dias após a hepatectomia.

Não foram evidentes diferenças significativas ao nível da FEH, do T½ e do Tmáx, calculados ao 5º e ao 30º dia pós-operatório, entre os doentes submetidos a hepatectomia *major* e os doentes submetidos a hepatectomia *minor*, quer no grupo A, quer no grupo B.

Na análise comparativa da FEH, T½ e Tmáx, calculados ao 5º e 30º dia pós-operatório, não se observaram diferenças com relevância estatística entre os doentes dos dois grupos submetidos a hepatectomia *major*. Nos doentes submetidos a hepatectomias *minor*, ao 5º dia pós-operatório, verifica-se um aumento significativo (p=0,043) do T½ nos doentes mais velhos (Grupo B - 134,9 ± 171,4 min), comparativamente aos doentes mais jovens (Grupo A - 79,4 ± 92,0). No entanto, esta

diferença deixa de existir ao 30º dia pós-operatório, onde os valores de T½ registados no Grupo A e B são sobreponíveis (p=0,955).

Também não se registaram diferenças significativas nos valores de FEH e Tmáx, avaliados ao 5º e 30º dia pós-operatório, quando comparados os doentes dos Grupos A e B submetidos a hepatectomia *minor*. No entanto, parece que os doentes do Grupo B submetidos a hepatectomia *minor* podem ter um aumento do Tmáx em T5, comparativamente aos doentes do Grupo A (p=0,070).

Tal como sucedeu com a clampagem do pedículo hepático, na análise multivariada a magnitude da hepatectomia também não pareceu influenciar nenhum dos parâmetros cintigráficos em estudo.

Os resultados relativos ao efeito da magnitude da hepatectomia nos parâmetros cintigráficos encontram-se resumidos na **Tabela 17**.

**Tabela 17** – Efeito da magnitude da hepatectomia nos parâmetros cintigráficos: FEH (%), T½ e Tmáx (min) da Mebrofenina-Tc<sup>99m</sup> ao 5º (T5) e 30º (T30) dia pós-operatório

T5		Grupo A (<65A) (n=58)	Grupo B (≥65A) (n=44)	p
<b>Hepatectomia <i>minor</i></b>	FEH (%)	96,6 ± 9,4	98,2 ± 2,9	0,452
	T½ (min)	79,4 ± 92,0	134,9 ± 171,4	<b>0,043</b>
	Tmáx (min)	13,0 ± 6,2	16,1 ± 7,2	<u>0,070</u>
<b>Hepatectomia <i>major</i></b>	FEH (%)	96,0 ± 12,1	98,6 ± 2,3	0,987
	T½ (min)	74,0 ± 62,4	74,9 ± 53,2	0,781
	Tmáx (min)	13,5 ± 3,6	14,0 ± 4,9	0,780
<b><i>Minor vs major</i>*</b>	FEH (%)	p=0,745	p=0,707	
	T½ (min)	p=0,167	p=0,186	
	Tmáx (min)	p=0,188	p=0,552	

T30		Grupo A (<65A) (n=58)	Grupo B (≥65A) (n=44)	p
Hepatectomia <i>minor</i>	FEH (%)	99,7 ± 0,9	99,0 ± 2,2	0,569
	T½ (min)	38,2 ± 6,8	39,7 ± 32,6	0,955
	Tmáx (min)	12,5 ± 2,1	15,9 ± 7,8	0,361
Hepatectomia <i>major</i>	FEH (%)	97,0 ± 7,8	98,8 ± 2,0	0,958
	T½ (min)	39,1 ± 9,0	42,1 ± 8,4	0,562
	Tmáx (min)	13,1 ± 4,8	14,7 ± 3,8	0,368
<i>Minor vs major*</i>	FEH (%)	p=0,426	p=0,831	
	T½ (min)	p=0,918	p=0,639	
	Tmáx (min)	p=0,918	p=0,831	

\* Hepatectomia *minor/major* – Grupo A: 28/30 doentes (48,3%/51,7%); Grupo B: 25/19 doentes (56,8%/43,2%)

## 7. Redefinição dos Grupos (A' e B') considerando o Limiar Etário de 70 anos

Perante a ausência de diferenças significativas entre os dois grupos inicialmente definidos - Grupo A (idade <65 anos) e Grupo B (idade ≥65 anos), no que diz respeito à avaliação cintigráfica da FEH, T½ e Tmáx, realizada em tempo pré-operatório, ao 5º e ao 30º dia após hepatectomia, procedeu-se à redefinição dos grupos, considerando um limiar etário mais elevado – 70 anos, tendo em conta as características de distribuição etária e esperança média de vida das populações dos países ocidentais. Assim, o Grupo A' inclui os doentes com idade inferior a 70 anos, sendo a média etária de 57 ± 9,4 anos, e o Grupo B' inclui os doentes com idade igual ou superior a 70 anos, com uma média etária de 74 ± 4,3 anos – **Tabela 18**. Considerando este limiar etário, o Grupo A' é composto por 76 doentes e o Grupo B' por 26 doentes.

**Tabela 18** – Caracterização demográfica dos doentes incluídos nos grupos A' e B' (Idade: média ± desvio padrão)

	Grupo A' (n=76)	Grupo B' (n=26)	p
Idade (Anos)	57 ± 9,4 (Min. 33)	74 ± 4,3 (Máx. 84)	< 0,0001

Tal como se tinha verificado no estudo comparativo do Grupo A e B, com a redefinição dos Grupos A' e B', os grupos mantêm-se homogêneos no que diz respeito à distribuição por sexos, ao score de MELD pré-operatório, aos antecedentes de quimioterapia neoadjuvante, à magnitude da hepatectomia, ao tempo de clampagem do pedículo hepático, ao número de unidades de glóbulos vermelhos transfundidos per-operatoriamente, às intervenções cirúrgicas associadas à hepatectomia, e à maioria dos parâmetros analíticos analisados. Mesmo considerando o limiar etário de 70 anos, os Grupos A' e B' não apresentam diferenças significativas no que diz respeito à morbidade e mortalidade – **Tabela 19**.

As diferenças encontradas entre o Grupo A e o B relativamente à indicação para hepatectomia e à presença de cirrose mantêm-se quando se analisam os Grupos A' e B'. Da mesma forma, as metástases hepáticas de CCR e o CHC mantêm-se como as principais indicações para hepatectomia, sendo a primeira mais frequente no Grupo A' (68,4% vs 38,5% no Grupo B'), e a segunda mais frequente no Grupo B' (46,2% vs 15,8% no Grupo A'). Igualmente, a cirrose é mais frequente no Grupo B' (38,5% vs 7,9% no Grupo A') – **Tabela 19**.

**Tabela 19** – Comparação dos grupos A' e B' – sexo, indicação para hepatectomia, condições pré-operatórias, magnitude da hepatectomia, condições associadas à cirurgia, parâmetros analíticos, morbidade e mortalidade

Grupo A'/B'	p			
Sexo	0,156			
<b>Indicação p/ hepatectomia</b>	<b>0,028</b>			
<b>Cirrose</b>	<b>0,001</b>			
Score MELD	0,689			
Quimioterapia Neoadjuvante	0,182			
Magnitude da hepatectomia	0,363			
Tempo de clampagem (min.)	0,316			
Transfusão per-op. GVs (Unidades)	0,437			
Intervenção associada	0,113			
Parâmetros analíticos (Pré-op. T5, T30)	*			
Morbidade / Mortalidade	0,496/1,0			

Indic. Hepatect.	Grupo A'	Grupo B'
Metást. CCR	<b>68,4%</b>	38,5%
CHC	15,8%	<b>46,2%</b>

	Grupo A'	Grupo B'
<b>Cirrose</b>	7,9%	<b>38,5%</b>

\* Tal como no Grupo A e B, apenas se registaram diferenças significativas nos valores de hemoglobina, albuminémia e GGT ao 30º dia.

### 7.1. Avaliação Cintigráfica da FEH, T<sub>1/2</sub> e T<sub>máx</sub> da Mebrofenina-Tc<sup>99m</sup> nos Grupos A' e B'

Mesmo considerando a redefinição de grupos, de acordo com o limiar etário de 70 anos, os valores de FEH, T<sub>1/2</sub>(min) e T<sub>máx</sub>(min) não apresentaram diferenças significativas entre os dois grupos (grupo A': idade <70 anos; grupo B': idade ≥ 70 anos), pré-operatoriamente (T0), ao 5º (T5) e ao 30º dia (T30) após ressecção hepática, tal como se pode constatar pelos resultados apresentados na **Tabela 20**.

No Grupo A', os valores médios da FEH foram de 98,3% ± 4,0% (T0), 96,7% ± 9,4% (T5) e 98,5% ± 4,9% (T30), comparativamente a valores de 95,1% ± 15,4% (T0), 98,8% ± 2,0% (T5) e 99,0% ± 2,2% (T30) no Grupo B', não se verificando diferenças significativas. Relativamente aos valores de semi-vida do radiofármaco (T<sub>1/2</sub>) e tempo de concentração hepática máxima (T<sub>máx</sub>), no Grupo A' os valores foram respetivamente de 38,4 ± 23,6 min / 14,9 ± 5,4 min (T0), 88,6 ± 112,6 min / 13,8 ± 5,5 min (T5), e 38,8 ± 7,0 min / 12,8 ± 3,3 min (T30), comparativamente aos valores de 35,2 ± 20,5 min / 16,7 ± 11,4 min (T0), 94,7 ± 83,1 min / 15,1 ± 5,8 min (T5), e 41,1 ± 32,9 min / 16,8 ± 7,8 min (T30) no Grupo B', não se registando diferenças assinaláveis.

**Tabela 20** – Resultados da avaliação cintigráfica da FEH (%), T<sub>1/2</sub> e T<sub>máx</sub> (min) da Mebrofenina-Tc<sup>99m</sup> no período pré-operatório (T0), ao 5º (T5) e 30º (T30) dia pós-operatório, considerando os grupos A' e B'

	Grupo	T0	T5	T30	p
FEH (%)	A'	98,3 ± 4,0	96,7 ± 9,4	98,5 ± 4,9	T0: 0,347
	B'	95,1 ± 15,4	98,8 ± 2,0	99,0 ± 2,2	T5: 0,325 T30: 0,738
T 1/2 (min.)	A'	38,4 ± 23,6	88,6 ± 112,6	38,8 ± 7,0	T0: 0,603
	B'	35,2 ± 20,5	94,7 ± 83,1	41,1 ± 32,9	T5: 0,824 T30: 0,808
T máx (min.)	A'	14,9 ± 5,4	13,8 ± 5,5	12,8 ± 3,3	T0: 0,485
	B'	16,7 ± 11,4	15,1 ± 5,8	16,8 ± 7,8	T5: 0,374 T30: 0,097

## Discussão

Com o crescente envelhecimento populacional, e atendendo ao pico de incidência dos tumores hepatobiliares (primários e secundários), o número de idosos candidatos a cirurgia hepática será cada vez maior, uma vez que a ressecção cirúrgica continua a ser a melhor opção curativa para estes tumores (Mazzoni G *et al*, 2007).

No entanto, a idade continua a ser encarada como uma contra-indicação para cirurgia, havendo uma percentagem importante de idosos que fica privada da melhor opção terapêutica, apenas com base na sua idade cronológica, e apesar da evidência recente comprovando a segurança de intervenções cirúrgicas de maior magnitude, como duodenopancreatectomias ou hepatectomias, em doentes idosos (Franco D, 2002).

Por outro lado, a definição de idoso, e o limiar etário considerado para esta definição é cada vez mais questionado, tendo em conta o crescente aumento da esperança média de vida, a melhoria das condições de vida e dos cuidados de saúde. Assim, o limiar de 65 anos, considerado na definição de idoso da Organização Mundial de Saúde para os países desenvolvidos, parece muito reduzido, tendo em conta a atual esperança média de vida nestes países, o nível de interação e participação social dos indivíduos com esta idade, bem como o seu estado geral e de saúde.

Deste modo, no que diz respeito à seleção dos idosos candidatos a hepatectomia e à programação da magnitude da ressecção, mais importante do que a idade cronológica, a diminuição do risco cirúrgico, incluindo a otimização de eventuais co-morbilidades, e a correta avaliação da reserva funcional e da capacidade de regeneração funcional hepatocelular tornam-se cruciais, para minimizar o desenvolvimento de falência hepática pós-operatória, que constitui uma importante causa de morte após hepatectomia – 1-2% no doente não cirrótico (Weber *et al*, 2000; Buell *et al*, 2000) e 8% no doente cirrótico (Chiappa *et al*, 2000). No nosso estudo, que incluiu doentes cirróticos e não cirróticos submetidos a hepatectomia, verificou-se uma taxa de mortalidade pós-operatória de 2,9% (definida como mortalidade num período de trinta dias após a cirurgia ou antes da alta hospitalar), não se registando

diferenças significativas de mortalidade quando comparados os 2 grupos etários (Grupo A – 3,4% e Grupo B – 2,3%).

Como já foi referido, face à baixa sensibilidade e especificidade dos tradicionais testes analíticos de função hepática, têm sido propostos vários testes de avaliação funcional hepática, nomeadamente testes volumétricos com recurso à TAC e à RMN, e múltiplos testes de avaliação dinâmica, entre os quais se destaca o teste de clearance do verde-indocianina e as técnicas de Medicina Nuclear, nomeadamente a cintigrafia hepatobiliar com Mebrofenina marcada com Tc99m.

Relativamente aos testes volumétricos, que pretendem fazer uma previsão do volume hepático remanescente após a hepatectomia, descrevem-se algumas limitações no que diz respeito à prevenção da falência hepática pós-operatória, nomeadamente pelo facto de não conseguirem distinguir volume hepático funcional de não funcional. Por outro lado, utilizam o volume como uma medida indireta de função hepática, baseando-se numa distribuição homogénea da função, realidade que não se verifica, particularmente nos doentes com cirrose (Bennink RJ *et al*, 2004; de Graaf W *et al*, 2011; de Graaf W *et al*, 2010). Adicionalmente, verifica-se uma fraca correlação entre a regeneração volumétrica e a regeneração funcional, particularmente nos primeiros dias após hepatectomia, sendo essencial a utilização de testes de avaliação funcional para aferir o processo de recuperação hepática (Bennink RJ *et al*, 2004; de Graaf W *et al*, 2011).

Os testes de avaliação dinâmica da função hepática constituem uma opção promissora para a avaliação da função durante a regeneração hepática. Entre a grande variedade de testes dinâmicos disponíveis, destaca-se o teste de clearance do verde-indocianina, que apesar de ser o mais usado entre os cirurgiões, e ter mostrado uma capacidade discriminativa superior à classificação de Child-Pugh (Clavien PA *et al*, 2007), nomeadamente na avaliação pré-operatória da reserva funcional e na previsão da mortalidade pós-operatória, também evidencia algumas limitações (Bennink RJ *et al*, 2004; Lau H *et al*, 1997; Hemming AW *et al*, 1992). Este teste apenas reflete a função hepática global, não fornecendo informação relativamente à distribuição da função pelos diferentes segmentos hepáticos, facto importante na planificação da hepatectomia (Bennink RJ *et al*, 2004).

A cintigrafia hepatobiliar com recurso a derivados do ácido iminodiacético marcados com Tc99m representa uma boa alternativa no estudo da reserva funcional hepática e da capacidade de regeneração funcional. Os derivados do ácido iminodiacético são excretados na biliar, sem sofrerem qualquer biotransformação durante o seu transporte pelos hepatócitos, fazendo um percurso idêntico ao da bilirrubina, com a diferença de não serem conjugados ou metabolizados. Deste modo, são bons agentes para avaliar, de forma dinâmica, os processos de captação, transporte e excreção do sistema hepatobiliar, registando-se alterações da cinética destes marcadores em caso de compromisso da função hepática. Entre os vários derivados do ácido iminodiacético disponíveis, a Mebrofenina parece ser o mais favorável para o estudo do sistema hepatobiliar, uma vez que demonstrou ser aquele que apresenta maior taxa de captação hepática, menor excreção renal e maior resistência à inibição competitiva dos níveis elevados de bilirrubina (de Graaf W *et al*, 2010). Relativamente aos outros métodos de avaliação dinâmica da função hepática, a cintigrafia hepatobiliar já demonstrou uma boa correlação com a classificação de Child-Pugh (Tralhão JG *et al*, 2006) e com o teste de *clearance* do verde-indocianina, ultrapassando algumas das limitações descritas para os outros métodos funcionais (Bennink RJ *et al*, 2004). A cintigrafia apresenta várias vantagens, nomeadamente por fornecer informação dinâmica, visual e quantitativa, sobre os mecanismos de captação, transporte e excreção do sistema hepatobiliar, refletindo diferenças regionais da distribuição da função hepática.

O cálculo da fração de extração hepatocitária (FEH) da Mebrofenina-Tc99m, além de ter demonstrado boa correlação com outros métodos dinâmicos de avaliação da função hepática (Bennink RJ *et al*, 2004), também parece ser um bom método de avaliação da regeneração funcional após hepatectomia (de Graaf W *et al*, 2011). No nosso estudo, o que se avalia com a metodologia proposta é a função hepatocelular durante o processo de regeneração hepática. No entanto, considerando a definição clássica de regeneração hepática, que diz respeito à proliferação de todas as células hepáticas maduras, a cintigrafia hepatobiliar também parece ser um método promissor. Graaf e colaboradores demonstraram, em modelo animal, uma boa correlação entre os resultados cintigráficos e os métodos convencionais de avaliação da proliferação hepatocelular, nomeadamente a medição do volume hepático após

hepatectomia e a imunofixação do anticorpo monoclonal anti-Ki67 (que constitui um marcador de proliferação celular). Os mesmos autores apontam a cintigrafia hepatobiliar como o método mais fidedigno para a avaliação da regeneração funcional hepatocelular, comparativamente à cintigrafia com recurso à galactosil albumina sérica humana-Tc99m, ao teste de *clearance* do verde-indocianina e ao teste da capacidade de eliminação da galactose (de Graaf W *et al*, 2011). De modo semelhante, em resultados submetidos a publicação, Tralhão JG e colaboradores demonstram, em modelo animal, uma boa correlação entre os parâmetros cintigráficos (FEH) e os marcadores convencionais de proliferação hepatocelular, nomeadamente a relação peso do fígado/peso corporal e incorporação de um análogo dos nucleósidos (BrdU) na síntese de ADN.

Os mecanismos de regeneração hepática, apesar de todos os esforços realizados nas duas últimas décadas, ainda não são totalmente conhecidos, constatando-se uma enorme variabilidade interindividual, que torna imprevisível o desenvolvimento de falência hepática pós-hepatectomia.

De acordo com alguns autores, a presença de fibrose, cirrose, hepatite, esteatohepatite não alcoólica, esteatose, colestase obstrutiva, história de quimioterapia neoadjuvante, hemorragia intraoperatória significativa e idade igual ou superior a 70 anos, constituem fatores de risco para o desenvolvimento de falência hepática pós-operatória, uma vez que comprometem a capacidade de regeneração hepática (Clavien PA *et al*, 2007). A idade tem sido apontada como um fator de risco importante para o desenvolvimento de falência hepática pós-operatória (Clavien PA *et al*, 2007), tendo em conta os dados experimentais com ratos idosos submetidos a hepatectomia, que evidenciam um compromisso da regeneração hepática associada à idade (Fausto N *et al*, 2006).

No entanto, têm sido publicados recentemente múltiplos estudos que demonstram a segurança das hepatectomias em doentes com mais de 70 anos, por patologia tumoral hepática primária ou secundária, apresentando taxas de morbimortalidade sobreponíveis aos doentes mais jovens e obtendo benefícios clínicos sobreponíveis (Petrowsky H, Clavien PA, 2005; Mazzoni G *et al*, 2007; Figueras J *et al*, 2007; Zacharias T *et al*, 2004; Aldrighetti L *et al*, 2003; Menon KV *et al*, 2006; Ferrero A

*et al*, 2005; Hanazaki K *et al*, 2001; Ettore GM *et al*, 2001; Cescon M *et al*, 2003; Aldrighetti L *et al*, 2004).

No nosso estudo, as taxas de morbidade e mortalidade registadas encontram-se em concordância com os valores descritos na maioria das séries publicadas, não se verificando diferenças entre os 2 grupos etários, o que pode traduzir uma seleção adequada dos doentes mais idosos. Os doentes foram selecionados para tratamento cirúrgico tendo em conta a ressecabilidade do tumor, a ausência de contra-indicações *major* para cirurgia e o estado funcional hepático. Este último foi avaliado pré-operatoriamente, através da classificação de Child-Pugh nos doentes cirróticos (todos os doentes classe A), estudo analítico complementar e avaliação cintigráfica da FEH da Mebrofenina-Tc<sup>99m</sup>. Considerando este último parâmetro, não se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos de doentes.

Relativamente aos parâmetros analíticos avaliados em tempo pré-operatório, ao 5º e ao 30º dia após a ressecção hepática, apenas se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos nos níveis de hemoglobina, albumina e GGT ao 30º dia pós-hepatectomia. Por outro lado, não se registaram diferenças relevantes entre os dois grupos nos restantes valores da hemoglobina, contagem plaquetar, protrombinémia, albuminémia, bilirrubina total, AST, ALT e GGT.

De facto, os níveis mais baixos de hemoglobina e de albuminémia verificados no grupo de doentes com idade igual ou superior a 65 anos poderão ser explicados, por um lado, pela maior tendência para a desnutrição entre doentes idosos, o que contribuiria para níveis mais baixos de albuminémia e, por outro lado, porque a diminuição da reserva funcional orgânica, nomeadamente a nível medular, poderia contribuir para uma menor capacidade de recuperação dos níveis de hemoglobina. Adicionalmente, a maior prevalência de co-morbilidades e doenças crónicas entre os doentes mais idosos, poderá estar associada à maior prevalência de anemia normocrómica normocítica, bem como a diferentes graus de desnutrição. Destaca-se ainda a maior prevalência de cirrose e de CHC no Grupo B, realidade que pode contribuir para os níveis mais baixos de albuminémia, apesar deste facto não se refletir nos parâmetros cintigráficos, indicativos da recuperação funcional hepática entre os doentes idosos, de modo sobreponível aos doentes mais jovens.

Os níveis mais elevados de GGT ao 30º dia pós-hepatectomia nos doentes mais idosos poderão ser explicados por múltiplos fatores, nomeadamente a polimedicação ou a eventual necessidade de nutrição parentérica mais prolongada, fatores que não foram analisados neste estudo. No entanto, esta elevação relativa dos níveis de GGT ao 30º dia após hepatectomia no Grupo B, também não se traduziu em diferenças significativas entre os dois grupos no que diz respeito aos vários parâmetros cintigráficos analisados, nomeadamente a semi-vida do radiofármaco ( $T_{1/2}$ ).

Os dois grupos de doentes eram equiparáveis em diversos parâmetros clínicos, à exceção da presença de cirrose e do diagnóstico inicial que constituiu a indicação para hepatectomia. Verificou-se uma maior prevalência de casos de CHC no grupo de doentes mais idosos, o que era previsível, uma vez que a cirrose, fator de risco maior para o CHC, também era mais comum neste grupo. Pelo contrário, no grupo de doentes mais jovens, a principal indicação para hepatectomia foram as metástases de CCR, sendo expectável, nestas circunstâncias, uma função hepática preservada. Deste modo, poderia prever-se um maior compromisso da regeneração funcional hepática no grupo de doentes idosos, associado à presença de cirrose. No entanto, quando analisada a FEH, calculada ao 5º e ao 30º dia pós-operatório, o nosso estudo não demonstrou diferenças significativas entre os dois grupos, verificando-se uma normalização praticamente completa dos valores de FEH ao 5º dia pós-hepatectomia ( $T_5$ ), independentemente da magnitude da resseção hepática, o que traduz uma regeneração funcional muito precoce. Não se tendo registado diferenças significativas entre os dois grupos no que concerne à FEH, poderia especular-se que tal estivesse correlacionado com uma baixa sensibilidade deste método cintigráfico. No entanto, como já referido previamente, existem vários trabalhos que comprovam a boa correlação dos parâmetros cintigráficos com a classificação de Child-Pugh (Tralhão JG *et al*, 2006) e com a *clearance* do verde-indocianina (Bennink RJ *et al*, 2004). Desse modo, parece-nos que a sensibilidade deste método será pouco questionável, havendo mesmo um estudo que aponta esta metodologia como a mais fiável para avaliar a regeneração funcional hepática (de Graaf W *et al*, 2011).

Em modelos animais submetidos a hepatectomia parcial verificou-se uma regeneração mais tardia dos colangiócitos comparativamente aos hepatócitos (Michalopoulos GK *et al*, 1997), o que poderá explicar o atraso verificado no  $T_{1/2}$  ao 5º

dia pós-hepatectomia observado no nosso estudo acabando, contudo, por normalizar ao 30º dia, não havendo diferenças significativas entre os dois grupos.

Além da idade, o presente estudo tinha como objetivo analisar o impacto de outras variáveis na capacidade de regeneração hepática, avaliada pela FEH,  $T_{1/2}$  e  $T_{máx}$  da Mebrofenina, nomeadamente a presença de cirrose, a magnitude da intervenção cirúrgica, e as manobras de clampagem intra-operatórias do pedículo hepático.

De facto, embora a cirrose fosse mais prevalente no Grupo B, na análise comparativa da FEH,  $T_{1/2}$  e  $T_{máx}$ , calculados pré-operatoriamente, ao 5º e 30º dia após hepatectomia, não se registaram diferenças com relevância estatística entre os doentes cirróticos dos dois grupos, nem entre os doentes sem evidência de cirrose do Grupo A e B. Do mesmo modo, não se registaram diferenças significativas entre os doentes cirróticos e os doentes sem evidência de cirrose, ao nível da FEH, do  $T_{1/2}$  e do  $T_{máx}$  calculados pré-operatoriamente ( $T_0$ ), quer no grupo A, quer no grupo B – **Tabela 15**. Ao 5º dia pós-hepatectomia, no Grupo B, não se identificaram discrepâncias nos parâmetros cintigráficos, entre doentes com e sem cirrose. No entanto, no Grupo A, a presença de cirrose conduziu ao aumento do  $T_{1/2}$  e do  $T_{máx}$ , não se registando diferenças a nível da FEH quando comparados doentes cirróticos e não cirróticos. Ou seja, os doentes cirróticos com menos de 65 anos levam mais tempo para atingir a concentração hepática máxima do radiofármaco ( $T_{máx}$ ), bem como para reduzir a atividade hepática para metade ( $T_{1/2}$ ), comparativamente aos doentes sem cirrose do mesmo escalão etário. No entanto, esta diferença deixa de existir ao 30º dia pós-hepatectomia. Ao 30º dia pós-operatório, no Grupo B, a presença de cirrose condiciona apenas um aumento do  $T_{máx}$ , sem que haja diferenças nos restantes parâmetros cintigráficos.

Desta forma, podemos concluir que a presença de cirrose poderá condicionar algum atraso na captação e na excreção do radiofármaco após a hepatectomia mas, no nosso estudo, não interferiu negativamente na capacidade de regeneração funcional do fígado remanescente, avaliada pela FEH. Esta realidade deve-se provavelmente ao facto dos doentes cirróticos selecionados para hepatectomia não apresentarem insuficiência hepática pré-operatória significativa, tal como é demonstrado pelos resultados cintigráficos pré-operatórios, que eram sobreponíveis aos doentes não cirróticos. Por outro lado, a adequação da magnitude da hepatectomia face à presença

de cirrose, com preservação de um volume hepático remanescente suficiente, também pode ter contribuído para uma regeneração hepática sobreponível aos doentes não cirróticos.

Relativamente ao efeito da clampagem do pedículo hepático na capacidade de regeneração hepatocitária após ressecção, a análise do estudo cintigráfico não evidenciou diferenças significativas ao nível da FEH, do T½ e do Tmáx, calculados ao 5º e ao 30º dia após hepatectomia, entre os doentes em que foi realizada a manobra de Pringle ou a clampagem seletiva contínua do hemifígado direito ou esquerdo e aqueles cujo procedimento cirúrgico foi executado sem o recurso a clampagem, em ambos os grupos estudados. Também não foram evidentes discrepâncias nos parâmetros cintigráficos entre os doentes dos dois grupos que não foram submetidos a manobras de clampagem do pedículo hepático, nem entre aqueles em que se procedeu à clampagem.

De facto, vários autores defendem a segurança e a utilidade quer da manobra de Pringle, quer da clampagem selectiva contínua, no controlo hemorrágico durante a hepatectomia, sem que isso condicione efeitos adversos na função hepatocelular (Tralhão JG *et al*, 2009; Tanaka *et al*, 2006). Por outro lado, está demonstrado que a manobra de Pringle realizada durante a ressecção hepática reduz as perdas sanguíneas, o que contribui para a preservação da função hepática e da capacidade regenerativa hepatocitária no pós-operatório (Man K *et al*, 1997) e diminui a necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos intra ou pós-operatórias. Sabendo que as transfusões de sangue per-operatórias aumentam o risco de complicações infecciosas, de coagulopatia e falência orgânica múltipla, as manobras de clampagem do pedículo hepático podem contribuir para a diminuição da morbidade pós-operatória ao controlarem as perdas hemáticas per-operatórias.

Por último, foi analisado o efeito da magnitude da hepatectomia na capacidade de regeneração funcional hepática, avaliada através da cintigrafia hepatobiliar. Não se registaram diferenças significativas ao nível da FEH, do T½ e do Tmáx, calculados ao 5º e ao 30º dia pós-operatório, entre os doentes submetidos a hepatectomia *major* e aqueles submetidos a hepatectomia *minor*, quer no grupo A, quer no grupo B. Na análise comparativa da FEH, T½ e Tmáx, calculados ao 5º e 30º dia pós-operatório, não foram evidentes diferenças de relevo entre os doentes dos dois grupos, sujeitos a

hepatectomia *major*. Nos doentes submetidos a hepatectomias *minor*, ao 5º dia pós-operatório, verifica-se um aumento significativo do T½ nos doentes mais velhos. No entanto, esta diferença deixa de existir ao 30º dia pós-operatório, onde os valores de T½ registados no Grupo A e B são sobreponíveis. Também não se registaram diferenças significativas nos valores de FEH e T<sub>máx</sub>, avaliados ao 5º e 30º dia pós-operatório, quando comparados os doentes dos grupos A e B submetidos a hepatectomia *minor*.

Assim, podemos concluir que uma adequada seleção dos candidatos para hepatectomia e uma cuidada programação da extensão da ressecção a efetuar em cada caso pode permitir uma regeneração funcional hepática satisfatória, mesmo aquando de ressecções *major*. Por outro lado, a adequada avaliação pré-operatória permite a realização de ressecções hepáticas *major* em indivíduos idosos, sem que a função hepática no pós-operatório seja significativamente afetada. Deste modo, a idade, *per se*, não constitui uma contraindicação para a cirurgia.

Relativamente à análise de regressão logística que se efetuou para avaliar a influência da presença de cirrose, do tempo de clampagem do pedículo hepático e da magnitude da hepatectomia nos vários parâmetros cintigráficos calculados ao 5º e ao 30º dia pós-hepatectomia em ambos os grupos, constatou-se que apenas a cirrose poderá condicionar um aumento no tempo de concentração hepática máxima (T<sub>máx</sub>) ao 5º dia pós-operatório, nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos, influência que já não se verifica ao 30º dia pós-operatório. Assim, também através desta análise podemos concluir que, mesmo em doentes mais idosos, a presença de cirrose não compromete a capacidade de regeneração hepatocitária.

Face à arbitrariedade do limite etário utilizado na definição de idoso e tendo em conta o crescimento exponencial do número de idosos candidatos a cirurgia hepática, particularmente aqueles com médias etárias mais elevadas, o limite de 65 anos começa a parecer pouco adequado. Assim, após a análise comparativa inicial dos resultados cintigráficos registados no Grupo A e B (em que se considerou o *cut-off* etário de 65 anos), e uma vez que não se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos relativamente à capacidade de regeneração funcional hepática avaliada por este método, procedeu-se à redefinição dos grupos utilizando um *cut-off* etário mais elevado. Considerando o Grupo A' (que incluiu doentes com idade inferior a 70

anos) e o Grupo B' (que incluiu doentes com idade igual ou superior a 70 anos), não se observaram diferenças de relevo na maioria dos parâmetros. Tal como se tinha verificado nos Grupo A e B, as únicas discrepâncias registadas foram a presença de cirrose, mais comum no Grupo B', a maior prevalência de CHC neste mesmo grupo e de metástases de CCR no Grupo A'. Mesmo considerando os 70 anos como limiar para definir o grupo dos doentes mais idosos, os resultados cintigráficos (FEH, T½ e Tmáx) calculados pré-operatoriamente, ao 5º e 30º dia após a hepatectomia, não apresentaram diferenças relevantes entre os grupos A' e B', refletindo uma regeneração funcional hepática sobreponível entre doentes mais jovens e mais idosos. Por outro lado, mesmo considerando o *cut-off* de 70 anos, verifica-se uma normalização praticamente completa dos valores de FEH ao 5º dia pós-hepatectomia em ambos os grupos.

Assim, de acordo com os nossos resultados, podemos concluir que mesmo os doentes mais idosos, desde que sejam corretamente selecionados e avaliados pré-operatoriamente, devem ser considerados para intervenções cirúrgicas curativas, nomeadamente resseções hepáticas *major*, uma vez que, comparativamente aos doentes mais jovens, apresentam uma capacidade de regeneração funcional sobreponível, bem como taxas de morbilidade e mortalidade idênticas.

Em resumo, com recurso à cintigrafia hepatobiliar, o presente estudo demonstra que a regeneração funcional hepática é rápida e precoce, independentemente do grupo etário. Por outro lado, a realização da cintigrafia hepatobiliar é uma metodologia relativamente simples, inócua e que pode ser implementada em todos os hospitais com serviço de Medicina Nuclear.

Estes resultados poderão ter implicações clínicas importantes dado que, ao demonstrarem que a regeneração funcional hepática ocorre de forma satisfatória nos doentes com idades mais avançadas, podem contribuir para um aumento do número de idosos submetidos a hepatectomia, proporcionando-lhes a melhor opção terapêutica com intuítos curativos. Desta forma, estes resultados contribuem para o abandono da prática de exclusão dos idosos, apenas com base na idade cronológica. Por outro lado, ao demonstrarem uma regeneração funcional hepática precoce, com normalização dos parâmetros cintigráficos ao 5º dia pós-hepatectomia, estes resultados podem conduzir, na ausência de outras complicações pós-operatórias, à

implementação mais precoce de terapêuticas oncológicas adjuvantes, comparativamente às habituais 3 semanas de intervalo após a hepatectomia. Adicionalmente, reconhecendo uma regeneração funcional satisfatória ao 5º dia pós-hepatectomia, as ressecções hepáticas após embolização portal também poderão ser efetuadas mais precocemente.

Também na área da transplantação hepática, mais precisamente na seleção de dadores de órgão, o reconhecimento de uma adequada regeneração funcional hepática, mesmo em doentes mais idosos, pode conduzir ao alargamento da faixa etária dos potenciais dadores, contribuindo para a diminuição da mortalidade nos doentes em lista de espera. Apesar da utilização de fígados de dadores idosos ser atualmente uma prática comum, o limite etário aceite é muito variável. Vários autores avaliaram a relação entre a idade do dador e o sucesso da transplantação hepática (Condron SL *et al*, 2005; Sánchez-Perez B *et al*, 2005; Zapletal Ch *et al*, 2005; Pirenne J *et al*, 2005; Hoofnagle JH *et al*, 1996; Grande L *et al*, 1997; Busquets J *et al*, 2001). Alguns defendem que a utilização de fígados de dadores mais velhos pode implicar um maior risco de disfunção precoce do enxerto, e nos casos de recetores com hepatite C, pode associar-se a recorrências severas (Kauffman HM *et al*, 1997; Condron SL *et al*, 2005; Sánchez-Perez B *et al*, 2005; Busquets J *et al*, 2001). No entanto, os resultados não são consensuais. Outros autores concluem que a utilização de fígados de dadores idosos, nomeadamente com 70 e 80 anos, pode ter bons resultados, especialmente se o tempo de isquémia do órgão for minimizado ao máximo (Zapletal Ch *et al*, 2005; Pirenne J *et al*, 2005; Hoofnagle JH *et al*, 1996).

## **Conclusão**

O nosso estudo sugere que a regeneração funcional hepatocelular, após hepatectomia parcial, é precoce, rápida, e sobreponível em doentes idosos e doentes mais jovens. Assim, a idade por si só, não parece representar uma contra-indicação absoluta para hepatectomia. Adicionalmente podemos concluir que a cintigrafia hepatobiliar, além de constituir um bom método de avaliação dinâmica da função hepática, fornecendo informação visual e quantitativa sobre os mecanismos de captação e excreção hepatobiliar, parece ser muito fiável no estudo da regeneração

funcional após hepatectomia. Além disso, permite o diagnóstico de eventuais complicações biliares após a cirurgia.

Estes resultados poderão ter um impacto clínico relevante, aumentando o número de doentes idosos candidatos a hepatectomia e conduzindo a uma instituição mais precoce das terapêuticas oncológicas adjuvantes.

## Referências Bibliográficas

- Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg* 2001; 88:165-75
- Aldrighetti L, Arru M, Calori G *et al.* Impact of age on the outcome of liver resections. *Am Surg* 2004; 70: 453-460
- Aldrighetti L, Arru M, Caterini R *et al.* Impact of advanced age on the outcome of liver resection. *World J Surg* 2003; 27:1149-1154
- Aloia T, Sebagh M, Plasse M, *et al.* Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:4983-90
- 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
- Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000;191:38-46
- Bennink RJ, Dinant S, Erdogan D, *et al.* Preoperative assessment of postoperative remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy. *J Nucl Med* 2004;45:965–971
- Bilchik AJ, Poston G, Curley SA, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *J Clin Oncol* 2005;23:9073-8 [Erratum, *J Clin Oncol* 2006;24:1648
- Brand MI, Saclarides TJ, Dobson HD, Millikan KW. Liver resection for colorectal cancer liver metastases in the aged. *Am Surg* 2000; 66:412-415
- Brown PH, Juni JE, Lieberman DA, Krishnamurthy GT. Hepatocyte versus biliary disease: a distinction by deconvolutional analysis of technetium-99m IDA time-activity curves. *J Nucl Med* 1988;29:623–630
- 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

- 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;128:686-6
- Busquets J, Xiol X, Figueras J, Jaurrieta E, Torras J, Ramos E, Rafecas A, Fabregat J, Lama C, *et al*. The impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival. *Transplantation* 2001;71(12):1765
- Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxì A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51:1274–1283
- Cescon M, Grazi GL, Del Gaudio M *et al*. Outcome of right hepatectomies in patients older than 70 years. *Arch Surg* 2003; 138:547-552
- Cherif H, Tarry JL, Ozanne SE, Hales CN. Ageing and telomeres: a study into organ and gender specific telomere shortening. *Nucleic Acids Res* 2003; 31:1576-1583
- 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
- Choti MA, Bulkley GB. Management of hepatic metastases. *Liver Transpl Surg* 1999;5:65–80
- Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, *et al*. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002; 235:759
- Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med* 2007; 356(15): 1545-1559
- Condrón SL, Heneghan MA, Patel K, Dev A, McHutchinson JG, Muir AJ. Effect of donor age on survival of liver transplant recipients with hepatitis C virus infection. *Transplantation* 2005; 80(1):145

- 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, Vivarelli M, *et al.* Impact of model for end-stage liver disease (MELD) score on prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Liver Transpl* Jun 2006;12(6):966-71
- Cucchetti A, Piscaglia F, Caturelli E, Benvegnù L, Vivarelli M, Ercolani G, *et al.* Comparison of recurrence of hepatocellular carcinoma after resection in patients with cirrhosis to its occurrence in a surveilled cirrhotic population. *Ann Surg Oncol* 2009;16:413–422
- D’Angelica M, Kornprat P, Gonen M, *et al.* Lack of evidence for increased operative morbidity after hepatectomy with perioperative use of bevacizumab: a matched case-control study. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:759-65
- de Graaf W, Bennink RJ *et al.* Nuclear Imaging Techniques for the Assessment of Hepatic Function in the Liver Surgery and Transplantation. *J Nucl Med* 2010; 51:742-752
- de Graaf W, Bennink RJ *et al.* Nuclear Imaging Techniques for the Assessment of Hepatic Function in the Liver Surgery and Transplantation. *J Nucl Med* 2010; 51:742-752
- de Graaf W, Bennink RJ *et al.* Quantitative Assessment of Hepatic Function During Liver Regeneration in a Standardized Rat Model. *J Nucl Med* 2011; 52:294-302
- de Graaf W, van Lienden KP, van Gulik TM, Bennink RJ. 99mTc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy with SPECT for the assessment of hepatic function and liver functional volume before partial hepatectomy. *J Nucl Med* 2010;51: 229–236
- Dinant S, de Graaf W, Verwer BJ, *et al.* Risk assessment of posthepatectomy liver failure using hepatobiliary scintigraphy and CT volumetry. *J Nucl Med* 2007;48:685–692
- Ekman M, Fjalling M, Holmberg S, Person H. IODIDA clearance rate: a method for measuring hepatocyte uptake function. *Transplant Proc* 1992; 24:387–388

- Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, *et al.* Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865-73
- Ellis LM, Curley SA, Grothey A. Surgical resection after downsizing of colorectal liver metastasis in the era of bevacizumab. *J Clin Oncol* 2005;23:4853-5
- Erdogan D, Heijnen BH, Bennink RJ, *et al.* Preoperative assessment of liver function: a comparison of 99mTc-mebrofenin scintigraphy with indocyanine green clearance test. *Liver Int* 2004;24:117-123
- Ettorre GM, Sommacale D, Farges O *et al.* Postoperative liver function after elective right hepatectomy in elderly patients. *Br J Surg* 2001; 88:73-76
- 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
- Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Santoro R, Vilgrain V, *et al.* Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg* 2003;237:208-217
- Fausto N, Campbell JS, Rihele KJ. Liver Regeneration. *Hepatology* 2006; 43:s45-s53
- Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, Linehan DC, Hawkins WG, Strasberg SM. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2005;200:845-53
- Ferrero A, Viganò L, Polastri R *et al.* Hepatectomy as Treatment of Choice for Hepatocellular Carcinoma in Elderly Cirrhotic Patients. *World J Surg* 2005; 29:1101-1105
- Figueras J, Ramos E *et al.* Surgical treatment of liver metastases from colorectal carcinoma in elderly patients. When is it worthwhile? *Clin Transl Oncol* 2007; 9:392-400
- Finlayson EV, Birkmeyer JD. Operative mortality with elective surgery in older adults. *Eff Clin Pract* 2001; 4 (4):172-7
- Fong Y, Blumgart LH, Fortner JG, *et al.* Pancreatic or liver resection for malignancy is safe and effective for the elderly. *Ann Surg* 1995; 222:426

- Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, *et al.* Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938–46
- Fong Y, Fortner J, Sun RL, *et al.* Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230:309 – 18
- 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
- Franco D. Liver surgery has become simpler. *Eur J Anaesthesiol* 2002 Nov;19(11):777-9
- Garden OJ, Rees M, Poston GJ, Mirza D, Saunders M, Ledermann J, Primrose JN, Parks RW. Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. *Gut* 2006; 55(Suppl III):iii1–iii8
- Garrison RN, Cryer HM, Howard DA, Polk HC Jr. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg* Jun 1984;199(6):648-55
- Grande L, Rull A, Rimola A, Garcia-Valdecasas JC, Manyalic M, Cabrer C, Fuster J, *et al.* Outcome of patients undergoing orthotopic liver transplantation with elderly donors (over 60 years). *Transplant Proc* 1997; 29(8):3289
- Hanazaki K, Kajikawa S *et al.* Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma in the Elderly. *J Am Coll Surg* 2001; Vol. 192, No. 1: 38-46
- Hemming AW, Scudamore CH, Shackleton CR, Pudek M, Erb SR. Indocyanine green clearance as a predictor of successful hepatic resection in cirrhotic patients. *Am J Surg* 1992; 163:515-518
- Hoofnagle JH, Lombardero M, Zetterman RK, Lake J, Porayko M, Everhart J, Belle SH, Detre KM. Donor age and outcome of liver transplantation. *Hepatology* 1996; 24(1):89
- Huang W, Ma K, Zhang J, *et al.* Nuclear receptor-dependent bile acid signalling is required for normal liver regeneration. *Science* 2006; 312:233-6
- Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, *et al.* Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1986;100:278–84

- 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
- Intano GW, Cho EJ, McMahan CA, Walter CA. Age-related base excision repair activity in mouse brain and liver nuclear extracts. *J Gerontol Biol Med Sci* 2003; 58:205-211
- Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, *et al.* Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1908–1916
- Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, *et al.* Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1908–1916
- Kauffman HM, McBride MA, Rosendale JD, Ellison MD, Daily OP, Wolf JS. Trends in organ donation, recovery and disposition: UNOS data for 1998-1996. *Transplant Proc* 1997; 29(8):3303
- Kawasaki S, Imamura H, Bandai Y, Sanjo K, Idezuki Y. Direct evidence for the intact hepatocyte theory in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1992; 102:1351–1355
- Kawasaki S, Imamura H, Kobayashi A, *et al.* Results of surgical resection for patients with hilar bile duct cancer: application of extended hepatectomy after biliary drainage and hemihepatic portal vein embolization. *Ann Surg* 2003; 238:84
- Keating HJ. Preoperative Considerations in the Geriatric Patient. *Medical Clinics of North America* – Vol. 71, Nº 3, 1987
- Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, *et al.* Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 2003;7:1034–44
- Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, *et al.* Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 2003;7:1034-44
- Krishnamurthy GT, Krishnamurthy S. Cholescintigraphic measurement of liver function: how is it different from other methods? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:1103–1106

- Krishnamurthy GT, Krishnamurthy S. Nuclear Hepatology: A Textbook of Hepatobiliary Diseases. New York, NY: Springer; 2000:38–51
- Krishnamurthy GT, Krishnamurthy S. Nuclear Hepatology: A Textbook of Hepatobiliary Diseases. New York, NY: Springer; 2000:38–51
- Krishnamurthy S, Krishnamurthy GT. Technetium-99m-iminodiacetic acid organic anions: review of biokinetics and clinical application in hepatology. *Hepatology* 1989;9:139–153
- Kwon AH, Ha-Kawa SK, Uetsuji S, Kamiyama Y, Tanaka Y. Use of technetium 99m diethylenetriamine-pentaacetic acid-galactosyl-human serum albumin liver scintigraphy in the evaluation of preoperative and postoperative hepatic functional reserve for hepatectomy. *Surgery* 1995;117:429–434
- Lahr CJ, Soong SJ, Cloud G, *et al.* A multifactorial analysis of prognostic factors in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1983;1:720–6
- Lan JA, Chervu LR, Johansen KL, Wolkoff AW. Uptake of technetium 99m hepatobiliary imaging agents by cultured rat hepatocytes. *Gastroenterology* 1988;95:1625–1631
- 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
- Launois B, Terblanche J, Lakehal M, *et al.* Proximal bile duct cancer: high respectability rate and 5-year survival. *Ann Surg* 1999; 230:266
- Lesurtel M, Graf R, Aleil B, *et al.* Platelet-derived serotonin mediates liver regeneration. *Science* 2006; 312:104-7
- Lima JMP, Lima JJP, Isidoro J, *et al.* A new method for quantification of hepatobiliary scintigraphy using <sup>99m</sup>Tc-Mebrofenin – A comparative study. *Rev Esp Med Nucl* 2003; 22:244-249
- Linn BS, Linn MW, Wallen N. Evaluation of results of surgical procedures in the elderly. *Ann Surg* 1982; 195:90-96
- Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008;48:S20–S37

- Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907–1917
- Llovet JM, Ducreaux M, Lencioni R, Di Bisceglie AM, Galle PR, Dufour JF, Greten TF, Raymond E, Roskams T, De Baere T, Ducreux M, Mazzaferro V, Bernardi M, Bruix J, Colombo M, Zhu A. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012 Apr; 56(4):908-43
- Loberg MD, Cooper M, Harvey E, Callery P, Faith W. Development of new radiopharmaceuticals based on N-substitution of iminodiacetic acid. *J Nucl Med* 1976;17:633–638
- Loran DB, Hyde BR, Zwischenberger JB. Perioperative Management of Special Populations: The Geriatric Patient. *Surg Clin N Am* 85 2005; 1259-1266
- Lui WY, Chau GY, Wu CW, *et al.* Surgical resection of hepatocellular carcinoma in elderly cirrhotic patients. *Hepatogastroenterology* 1999; 46:640
- Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, *et al.* Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol* 1993;9:298–304
- 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 Oct* 1997;122(4):730-5; discussion 735-6
- Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Bhoori S, *et al.* Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* 2006;44: 1543–1554
- Mazzoni G, Tocchi A, Miccini M *et al.* Surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer in elderly patients. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 77-83
- McCormack L, Petrowsky H, Jochum C, Furrer K, Clavien PA. Hepatic steatosis is a risk factor for postoperative complications after major hepatectomy: a casematched control study. *Ann Surg* 2007; 245:923-30

- Menon KV, Al-Mukhtar A *et al.* Outcomes after major hepatectomy in elderly patients. *J Am Coll Surg* 2006; 203, No. 5: 677-683
- Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver regeneration. *Science* 1997; 276:60-66
- Mimura T, Hamazaki K, Sakai H, Tanaka N, Mimura H. Evaluation of hepatic functional reserve in rats with obstructive jaundice by asialoglycoprotein receptor. *Hepatogastroenterology* 2001;48:777-782
- Minuk GY. Hepatic regeneration: If it ain't broke, don't fix it. *Can J Gastroenterol* 2003; 17 (7):418-424
- Muravchick S. Anesthesia for the elderly. In: Miller RM, editor. *Anesthesia*. 5<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000; p.2140-56
- Nadalin S, Testa G, Malago M, *et al.* Volumetric and functional recovery of the liver after right hepatectomy for living donation. *Liver Transpl* 2004;10:1024-1029
- 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
- Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, Kohno H, Nakamura T. Human liver regeneration after major hepatic resection: a study of normal liver and livers with chronic hepatitis and cirrhosis. *Ann Surg* 1987;206:30-9
- Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, Sasaki Y, Chang YC, Niimi K. Clinical experience with 118 hepatic resections for hepatocellular carcinoma. *Surgery* 1986;99(6):694-701
- Nakamuta M, Morizono S, Soejima Y, *et al.* Short-term intensive treatment for donors with hepatic steatosis in livingdonor liver transplantation. *Transplantation* 2005;80:608-12
- Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, *et al.* Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996; 224:463
- Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, *et al.* Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Française de Chirurgie. *Cancer* 1996;77:1254

- Ogata S, Belghiti J, Farges O, Varma D, Sibert A, Vilgrain V. Sequential arterial and portal vein embolizations before right hepatectomy in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2006; 93:1091-8
- Palmberg S, Hirsjärvi E. Mortality in geriatric surgery. *Gerontology* 1979; 25:103-112
- Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, *et al.* Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005;241:715–22
- Pediaditakis P, Lopez-Talavera JC, Petersen B, Monga SP, Michalopoulos GK. The processing and utilization of hepatocyte growth factor/scatter factor following partial hepatectomy in the rat. *Hepatology* 2001; 34:688-93
- Perkins L, Jeffries M, Patel T. Utility of preoperative scores for predicting morbidity after cholecystectomy in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* Dec 2004;2(12):1123-8
- Petrowsky H, Clavien PA. Should we deny surgery for malignant hepatopancreatico-biliary tumors to elderly patients? *World J Surg* 2005; 29:1093-1100
- Pirenne J, Monbaliu D, Van Gelder F, Van Hees D, Aerts R, *et al.* Liver transplantation using livers from septuagenarian and octogenarian donors: an underused strategy to reduce mortality on the waiting list. *Transplant Proc* 2005; 37 (2):1180
- Pisani P, Parkin DM, Bray F, *et al.* Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 83:18
- Poon RT, Fan ST, Lo CM, *et al.* Hepatocellular carcinoma in the elderly: results of surgical and nonsurgical management. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2460
- Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, *et al.* Extended hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: is it justified? *Ann Surg* 2002;236:602–611
- Population Division, DESA, United Nations - World Population Ageing 1950-2050. <http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/> (Accessed in 2012)

- Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-9
- Rees M, Plant G, Wells J, *et al.* One hundred and fifty hepatic resections: evolution of technique towards bloodless surgery. *Br J Surg* 1996;83:1526-9
- Reisman Y, Gip CH, Lavelle SM. Assessment of liver cirrhosis severity in 1015 patients of the Euricterus database with Campbell-Child, Pugh-Child and with ascites and ascites-nutritional state (ANS) related classifications. Euricterus Project Management Group. *Hepatogastroenterology* 1997;44 (17):1376-84
- Richardson JD, Cocanour CS, Kern JA, *et al.* Perioperative risk assessment in elderly and high-risk patients. *J Am Coll Surg* 2004; 199(1):133-146
- Roayaie S, Blume IN, Thung SN, Guido M, Fiel MI, Hiotis S, *et al.* A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;137:850-855
- Rosenthal RA, Kavic SM. Assessment and management of the geriatric patient. *Crit Care Med* 2004; 32:S92-S105
- Rous P, Larimore LD. Relation of the portal blood to liver maintenance. *J Exp Med* 1920;31:609-32
- Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, *et al.* Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15: 460-6
- Sánchez-Perez B, Santoyo J, Fernández-Aguilar JL, Suárez MA, Pérez JA, Jiménez M, *et al.* Preoperative factors and models predicting mortality in liver transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37(3):1499
- Sasaki N, Shiomi S, Iwata Y, *et al.* Clinical usefulness of scintigraphy with 99mTc-galactosyl-human serum albumin for prognosis of cirrhosis of the liver. *J Nucl Med* 1999;40:1652-1656
- Sawada N. Hepatocytes from old rats retain responsiveness of c-myc expression to EGF in primary culture, but do not enter S phase. *Exp Cell Res* 1989; 181:584-588
- Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, *et al.* Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995;19:59-71

- Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KC, *et al.* The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut* 2005;54:289–96
- Schmucker DL. Age-related changes in liver structure and function: implications for disease? *Experimental Gerontology* 2005; 40:650-659
- Schneider PD. Preoperative assessment of liver function. *Surg Clin N Am* 2004; 84:355-73
- SEER Cancer Statistics Review 1975-2001. <http://seer.cancer.gov> (Accessed in 2005)
- Selzner N, Selzner M, Jochum W, Amann-Vesti B, Graf R, Clavien PA. Mouse livers with macrosteatosis are more susceptible to normothermic ischemic injury than those with microsteatosis. *J Hepatol* 2006;44:694-701
- Sey VA. Hepatic Regeneration – Revisiting the Myth of Prometheus. *News Physiol Sci* 1999; 14:149-155
- Shaw IM, Rees M, Welsh FKS, *et al.* Repeat hepatic resection for recurrent colorectal liver metastases is associated with favourable long term survival. *Br J Surg* 2006;93:457–64
- Shoup M, Gonen M, D’Angelica M, *et al.* Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg* 2003;7:325–30
- Siegel JH, Kasmin FE. Biliary tract diseases in the elderly: management and outcomes. *Gut* 1997; 41:433-435
- Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, *et al.* Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994;343:1405–10.
- Stewart GD, O’Suilleabhain CB, Madhavan KK, *et al.* The extent of resection influences outcome following hepatectomy for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:370–6
- Suman A, Barnes DS, Zein NN, *et al.* Predicting outcome after cardiac surgery in patients with cirrhosis: a comparison of Child-Pugh and MELD scores. *Clin Gastroenterol Hepatol* Aug 2004;2(8):719-23
- 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
- Tanaka K, Shimada M, Higashi H, *et al.* Liver resection for hepatocellular carcinoma in the elderly. *Arch Surg* 1994; 129:846
  - Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5: 836-47
  - Teh SH, Christein J, Donohue J, *et al.* Hepatic resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: Model of End-Stage Liver Disease (MELD) score predicts perioperative mortality. *J Gastrointest Surg* Dec 2005;9(9):1207-15
  - Topal B, Kaufman L, Aerts R, *et al.* Patterns of failure following curative resection of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:248–53
  - Tralhão JG, Botelho MF, Abrantes AM, Cardoso D, Figueirinha RM, Ponciano E, *et al.* Interest of the study of the hepatic extraction fraction by radioisotopic methods in patients with hepatic tumors undergoing hepatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33:S201
  - Tralhão JG, Dagher I, Lino T, Roudié J, Franco D. Treatment of tumour recurrence after resection of hepatocelular carcinoma. Analysis of 97 consecutive patients. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33:746-51
  - Tralhao JG, Hoti E, Oliveiros B, Abrantes AM, Botelho F, Castro Sousa F. Intermittent Pringle manoeuver and hepatic function: perioperative monitoring by non-invasive ICG-clearance. *World J Surg*. 2009; 12:2627-2634
  - Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, *et al.* Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:2065-72
  - Vibert E, Perniceni T, Levard H, *et al.* Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Br J Surg* 2006;93:67–72
  - Wanebo HJ, Chu QD, Avradopoulos KA, *et al.* Current perspectives on repeat hepatic resection for colorectal carcinoma: a review. *Surgery* 1996;119:361–71

- 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
- Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, *et al*. Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol* 1986;150:195–203
- Wu CC, Chen JT, Ho WL, *et al*. Liver resection for hepatocellular carcinoma in octogenarians. *Surgery* 1999;125:332
- Yamamoto K, Takenaka K, Matsumata T, *et al*. Right hepatic lobectomy in elderly patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1997; 44:514
- Yeh CN, Lee WC, Jeng LB, *et al*. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in elderly patients. *Hepatogastroenterology* 2004; 51:219
- Zacharias T, Jaeck D, Oussoultzoglou E *et al*. First and repeat resection of colorectal liver metastases in elderly patients. *Ann Surg* 2004; 240:858-865
- Zapletal Ch, Faust D, Wullstein C, Woeste G, Caspary WF, Golling M, Bechstein WO. Does the liver ever age? Results of liver transplantation with donors above 80 years of age. *Transplant Proc* 2005; 37 (2):1182
- Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH. Nuclear Medicine: The Requisites. 3<sup>rd</sup> Edition. Mosby; 2006. p.191



2012