

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
UNIOESTE**

LUIS CÉSAR BREDT

**FATORES DE RISCO PARA INJÚRIA RENAL AGUDA EM PACIENTES
SUBMETIDOS À HEPATECTOMIA PARCIAL**

**CASCADEL – PR
MARÇO 2017**

FATORES DE RISCO PARA INJÚRIA RENAL AGUDA EM PACIENTES SUMETIDOS À HEPATECTOMIA PARCIAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Biociências e Saúde – Nível Mestrado, do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Biociências e Saúde

Linha de Pesquisa: Processo Saúde-Doença

ORIENTADOR: Profº Dr Luis Alberto
Batista Peres

CASCADEL – PR
Março 2017

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

B842f

Bredt, Luis César

Fatores de risco para injúria renal aguda em pacientes submetidos à hepatectomia parcial. / Luis César Bredt.-- Cascavel, 2017.

96 f.

Orientador: Prof. Dr. Luis Alberto Batista Peres

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus de Cascavel, 2017.

Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

1. Fígado - Doenças. I. Peres, Luis Alberto Batista. II. Universidade Estadual do Oeste do Paraná. III. Título.

CDD 20.ed. 616.362

CIP-NBR 12899

Ficha catalográfica elaborada por Helena Soterio Bejio CRB-9ª/965

FOLHA DE APROVAÇÃO

LUIS CÉSAR BREDT

**FATORES DE RISCO PARA INJÚRIA RENAL AGUDA EM PACIENTES
SUBMETIDOS À HEPATECTOMIA PARCIAL**

Esta dissertação foi julgada adequada para obtenção do título de Mestre em Biociências e Saúde e aprovada em sua forma final pelo Orientador e pela Banca Examinadora.

Orientador: Prof Dr Luis Alberto Batista Peres – UNIOESTE

Prof Dr Vinicius Daher Alvarez Delfino – Universidade Estadual de Londrina – PR

Prof Dr Allan Cezar Faria Araújo – UNIOESTE

CASCADEL – PR
Março 2017

*“Transportai um punhado de terra todos os dias e fareis
uma montanha.”*

Confúcio

AGRADECIMENTOS

À Deus pelas pessoas que nomeio à seguir...

A minha esposa Fernanda e às minhas filhas Laura e Eloísa, pelo apoio emocional, amor e incentivo, cada uma à sua maneira, durante a realização deste curso de mestrado e na vida...

Aos meus pais Gerson e Felicidade, que com amor e exemplo, ensinaram a mim e meus irmãos Gerson, Murilo e Ivana a termos força, determinação e coragem...

Ao meu sogro Tuneo Ezure pela inestimável ajuda e compreensão...

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luis Alberto Batista Peres, pelo seu conhecimento e incentivo, sempre acreditando na minha capacidade profissional...

À Prof. Dr. Sandra Balbo que com seu discernimento e sabedoria possibilitou a conclusão deste trabalho...

À Professora Dr Ana Tereza Bittencourt pelas luzes em Bioestatística...

Ao Dr. Julio Cezar Zanini, com sua incansável ajuda profissional proporcionou condições para realização desta dissertação...

À secretária Vanessa Duarte, pela sua colaboração e auxílio durante este curso...

Agradecimento especial, com muito carinho, a todos os amigos e colegas da UNIOESTE e UOPECCAN, que sempre me apoiaram, especialmente ao Dr Allan Cezar Faria Araújo, que há muito já me aconselhava sobre a importância desta pós-graduação...

LISTA DE FIGURAS

Figura 01:	Anatomia Hepatis.	15
Figura 02:	Divisão funcional do fígado em dois lobos por um plano de demarcação entre a fossa da vesícula biliar e a veia cava inferior supra-hepática.	16
Figura 03:	Anatomia portal segmentar do fígado.	17
Figura 04:	Nomenclatura das hepatectomias parciais menores de acordo com o sistema de “Brisbane”.	20
Figura 05:	Nomenclatura das hepatectomias parciais maiores de acordo com o sistema de “Brisbane”.	21
Figura 06:	Principais fatores de riscos e medidas de prevenção de IRA após hepatectomia parcial.	40
Figura 07:	Manobra de Pringle com clampeamento do ligamento hepatoduodenal.	41
Figura 08:	Exclusão vascular total do fígado com clampeamento do ligamento hepatoduodenal e veias hepáticas dos grupos.	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 01:	Classificação das complicações cirúrgicas de Clavien-Dindo.	22
Tabela 02:	Atuais critérios propostos para o diagnóstico de IRA na população em geral.	30
Tabela 03:	Definição e classificação do ICA para IRA em pacientes com cirrose.	33
Tabela 04:	Critérios para o diagnóstico e definição de SHR.	38
Tabela 05:	Subtipos de SHR.	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AKIN: Acute Kidney Injury Network

AINHs: Anti-inflamatórios não-hormonais

CAPP: Comissão Análise de Projetos e Pesquisas

Cr: Creatinina sérica

DP: Desvio Padrão

FIO₂: Fração Inspiratória de Oxigênio

GMP: Monofosfato Cíclico de Guanosina

g/dL: gramas por decilitro

IHPH: Insuficiência Hepática Pós-Hepatectomia

ICA: International Club of Ascites

IRA: Injúria Renal Aguda

IRC: Insuficiência Renal Crônica

ISC: Infecção do Sítio Cirúrgico

ISGLS: International Study Group of Liver Surgery

Kg: kilograma

LPA: Lesão Pulmonar Aguda

mEq/L: milequivalentes por litro

mg/dL: miligramas por decilitro

ml: mililitro

ml/min/m²: mililitros por minuto por metro quadrado

mm³: milímetros cúbicos

mmHg: milímetros de mercúrio

μmol/L: micromoles por litro

PaO₂: Pressão Arterial de Oxigênio

PVC: Pressão Venosa Central

RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage

RNI: Razão Normalizada Internacional

RNM: Ressonância Magnética

SARA :Síndrome da Angustia Respiratória Aguda

SHR: Síndrome hepatorenal

SNC: Sistema Nervoso Central

TAC: Tomografia Axial Computadorizada

TFG: Taxa de Filtração Glomerular

TRS: Terapia Renal Substitutiva

UOPECCAN: União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer

UNIOESTE: Universidade Estadual do Oeste do Paraná

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1. RESUMO.....	10
2. ABSTRACT	11
3. INTRODUÇÃO.....	12
4. OBJETIVOS (Geral e Específicos)	14
5. REVISÃO DE LITERATURA	15
6. MANUSCRIPT (<i>World Journal of Hepatology</i>).....	46
7. MANUSCRIPT ACCEPTANCE (<i>World Journal of Hepatology</i>)	68
8. REFERÊNCIAS.....	70

1.RESUMO

Introdução: Atualmente, a hepatectomia parcial é o tratamento de escolha para uma grande variedade de patologias hepatobiliares. Dentre as possíveis complicações das hepatectomias parciais, a injúria renal aguda (IRA) deve ser considerada como uma importante causa de aumento da morbidade e mortalidade pós-operatória. Contudo, existem dados limitados na literatura médica quanto à sua real incidência e relevância clínica. Além disto, não existe uma padronização da definição de IRA no pós-operatório de hepatectomias parciais, com vários critérios diagnósticos propostos nas publicações sobre o assunto. **Objetivo:** Esta pesquisa tem o objetivo de identificar fatores de risco para a ocorrência de IRA no pós-operatório de hepatectomias parciais. **Métodos:** Por análise retrospectiva de 446 ressecções consecutivas em 405 pacientes, foram analisadas características clínicas, dados laboratoriais pré-operatórios, dados intra-operatórios e evolução clínico-laboratorial pós-operatória, e adotando os critérios do “International Club of Ascites” (ICA) para definição de IRA, foram analisados os potenciais preditores de IRA por regressão logística. **Resultados:** Do total de 446 ressecções hepáticas, a IRA pós-operatória ocorreu em 80 casos (17,9%). Foram fatores preditores de IRA: a IRC não-dialítica, obstrução biliar, o índice do “Model for End-Stage Liver Disease” (MELD), a ocorrência de instabilidade hemodinâmica intra-operatória, o porte da ressecção hepática, a hemorragia pós-hepatectomia, e a sepsis pós-operatória. **Conclusão:** O índice de MELD, a presença de IRC não-dialítica, obstrução biliar pré-operatória, o sangramento excessivo peri-operatório e a instalação de sepsis no período pós-operatório foram fatores de risco para a ocorrência de IRA em pacientes submetidos à hepatectomia parcial.

Palavras-chave: injúria renal aguda, hepatectomia, fatores de risco

2. ABSTRACT

Aim: This research aims to identify risk factors for the occurrence of acute kidney injury (AKI) in the postoperative period of partial hepatectomies. **Methods:** Retrospective analysis of 446 consecutive resections in 405 patients, analyzing clinical characteristics, preoperative laboratory data, intraoperative data, and postoperative laboratory data and clinical evolution. Adopting the International Club of Ascites (ICA) criteria for the definition of AKI, potential predictors of AKI by logistic regression were identified. **Results:** Of the total 446 partial liver resections, postoperative AKI occurred in 80 cases (17.9%). Identified predictors of AKI were: non-dialytic chronic kidney injury (CKI), biliary obstruction, the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score, the extent of hepatic resection, the occurrence of intraoperative hemodynamic instability, post-hepatectomy haemorrhage (PHH), and postoperative sepsis. **Conclusion:** The MELD score, the presence of non-dialytic CKI and biliary obstruction in the preoperative period, and perioperative hemodynamics instability, bleeding, and sepsis are risk factors for the occurrence of AKI in patients that underwent partial hepatectomy.

Key words: acute kidney injury, hepatectomy, risk factors

3. INTRODUÇÃO

Atualmente, a hepatectomia parcial é o tratamento de escolha para uma grande variedade de tumores hepáticos primários (benignos ou malignos), tumores das vias biliares e tumores malignos secundários do fígado. As ressecções hepáticas parciais também podem ser necessárias no manejo das doenças císticas complexas do fígado, estenoses biliares benignas, algumas situações de trauma hepático e, mais recentemente, no transplante hepático com doadores vivos (CLAVIEN et al., 2007). Com o refinamento da técnica cirúrgica, melhorias na seleção dos pacientes candidatos ao procedimento, avanços no suporte anestésico e cuidados per-operatórios, esta intervenção cirúrgica tradicionalmente complexa e temida tornou-se um procedimento de rotina nos últimos 20 anos, com taxas de mortalidade aceitáveis, variando de 3,1% a 4,5% (BELGHITI et al., 2000, JARNAGIN et al., 2002, POON et al., 2004).

Dentre as possíveis complicações de grandes procedimentos, incluindo-se as hepatectomias parciais, a injúria renal aguda (IRA) deve ser considerada como uma importante causa de aumento da morbidade e mortalidade pós-operatória (CHERTOW et al., 2005; KHETERPAL et al., 2007), com uma incidência que varia de 10% a 30% depois de grandes operações (BIHORAC et al., 2009; ABELHA et al., 2009), podendo ocorrer em até 50% dos casos após transplante hepático (RIMOLA et al., 1987; MCCAULEY et al., 1990; ISHITANI et al., 1993; NUNO et al., 1995; BILBAO et al., 1998; CABEZUELO et al., 2006; YALAVARTHY; EDELSTEIN; TEITELBAUM, 2007).

No cenário específico das ressecções hepáticas existem dados limitados na literatura médica quanto à ocorrência da IRA no pós-operatório de hepatectomias parciais, com incidência relatada entre 0,9% a 15,1% dos pacientes (MELENDEZ et al., 1998; ARMSTRONG et al., 2009; SLANKAMENAC et al., 2009; TOMOZAWA et al., 2015; LIM et al., 2016). Igualmente à real incidência de IRA no pós-operatório de hepatectomias, a sua relevância clínica (mortalidade, morbidade e permanência hospitalar) também não foi conclusivamente explorada e esclarecida.

As dificuldades na análise de dados referentes à IRA pós-operatória no cenário das hepatectomias devem-se principalmente à multiplicidade de fatores a serem considerados neste pacientes cirúrgicos, como: condições clínicas gerais e

comorbidades, distúrbios nutricionais, presença de doença maligna metastática com baixa reserva fisiológica dos sistemas, distúrbios imunológicos, uso de quimioterapia, capacidade funcional e volume de parênquima hepático a ser preservado, e as repercussões hemodinâmicas per-operatórias das diversas modalidades de hepatectomias. Além disto, outra situação que dificulta uma comparação e análise dos escassos dados publicados sobre o assunto seria uma falta de padronização da definição de IRA pós-operatória (KELLUM et al., 2002; SINGRI; AHYA.; LEVIN, 2003; MEHTA et al., 2007; LAMEIRE; VAN BIESEN; VANHOLDER, 2008).

Apesar dessa multiplicidade de fatores de risco para a IRA pós-operatória após hepatectomias parciais, existem fatores determinantes que contribuem claramente para a sua ocorrência. O primeiro fator diz respeito a grandes perdas de sangue com hipoperfusão renal durante a operação (SANER et al., 2008), que muitas vezes pode estar associado aos efeitos deletérios renais da hemotransfusão (TOMOZAWA et al., 2015). Em algumas ocasiões esta hipoperfusão renal ocorre em pacientes com aumento da susceptibilidade renal à isquemia, normalmente, pacientes idosos com doenças cardiovasculares ou renais subjacentes, ou, eventualmente, induzida por drogas (ABUELO, 2007; ARMSTRONG et al., 2009; SLANKAMENAC et al., 2009; TOMOZAWA et al., 2015). O segundo fator se refere à ocorrência de insuficiência hepática pós-hepatectomia (IHPH), com conseqüentes alterações circulatórias distributivas e síndrome hepato-renal (SHR) (SANER et al., 2008). Frequentemente os pacientes podem apresentar mais de um fator que contribua para a ocorrência de IRA pós-operatória, e, muitas vezes, estas combinações de injúrias podem ser agravadas por sepsis (ABUELO, 2007; SANER et al., 2008; ARMSTRONG et al., 2009; SLANKAMENAC et al., 2009; TOMOZAWA et al., 2015), nefropatia biliar (ROMANO; JUNIOR, 2015) ou exposição a fármacos nefrotóxicos, como os aminoglicosídeos, vancomicina e polimixina B (MOORE et al., 1984).

Frente ao já exposto, foi delimitado o seguinte problema: quais os principais fatores de risco para a ocorrência de IRA no pós-operatório de hepatectomias parciais? Este estudo tem por hipótese que a instabilidade hemodinâmica per-operatória com conseqüente hipoperfusão renal, e a IHPH são os principais fatores de risco para a ocorrência de IRA em pacientes submetidos à hepatectomia parcial.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

- Identificar os fatores de risco para a ocorrência de IRA no pós-operatório de hepatectomias parciais.

4.2 Objetivos específicos

- Descrever as características demográficas e laboratoriais pré-operatórias dos pacientes submetidos à hepatectomias parciais, bem como a incidência de IRA e de complicações no período pós-operatório em pacientes submetidos à hepatectomias parciais;
- Descrever os dados cirúrgicos e de evolução intra-operatória de pacientes submetidos à hepatectomias parciais e os dados laboratoriais e complicações pós-operatórias em pacientes submetidos à hepatectomias parciais.
- Determinar qual destes critérios propostos para a definição de IRA pós-operatória é o mais apropriado para estes pacientes submetidos a ressecção hepática.

5. REVISÃO DA LITERATURA

5.1 Histórico das hepatectomias parciais

A hepatectomia é considerada como uma das mais difíceis e desafiadoras operações cirúrgicas. A mitologia grega sugeria o conhecimento da capacidade de regeneração do fígado no mito de Prometeu. Em 1654, Glisson descreveu, em sua obra denominada *Anatomia Hepatis* (Figura 1), a cápsula fibrosa que envolve o fígado fornecendo informações importantes que até hoje são empregadas em cirurgia hepática.

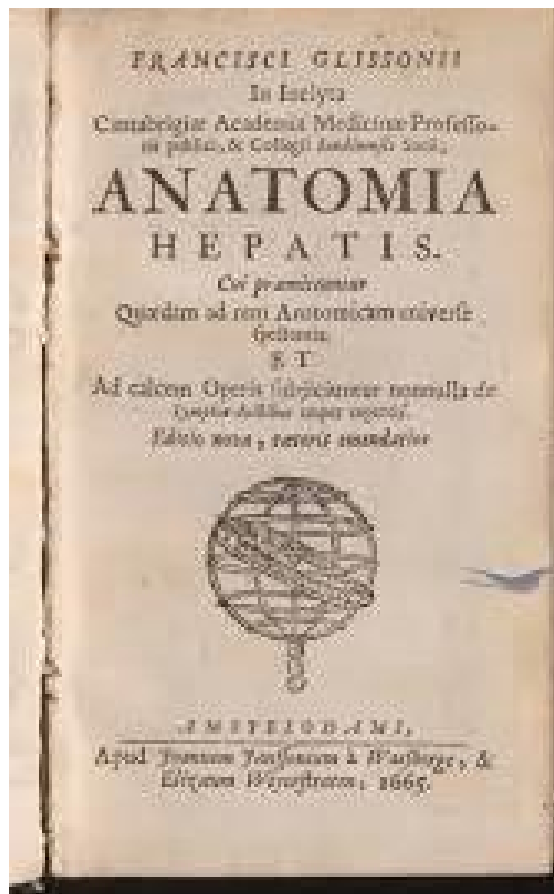


Figura 1. *Anatomia Hepatis*. Fonte: GLISSON (1654).

A primeira ressecção hepática eletiva bem sucedida foi realizada por Langenbuch em 1888 (OZAWA, 1990). Na evolução das ressecções hepáticas, como é realizada nos dias atuais, provavelmente, o primeiro marco foram os

conhecimentos anatômicos descritos em 1898 com a divisão funcional do fígado em dois lobos (figura 2), baseado na ramificação da veia porta e ductos hepáticos, por um plano de demarcação entre a fossa da vesícula biliar e a veia cava inferior supra-hepática (CANTLIE, 1898). A partir destes relatos, desenvolveram-se as ressecções anatômicas ou lobectomias, com redução importante da mortalidade transoperatória, tornando este tipo de cirurgia possível (BISMUTH; HOUSSIN; CASTAING, 1982).

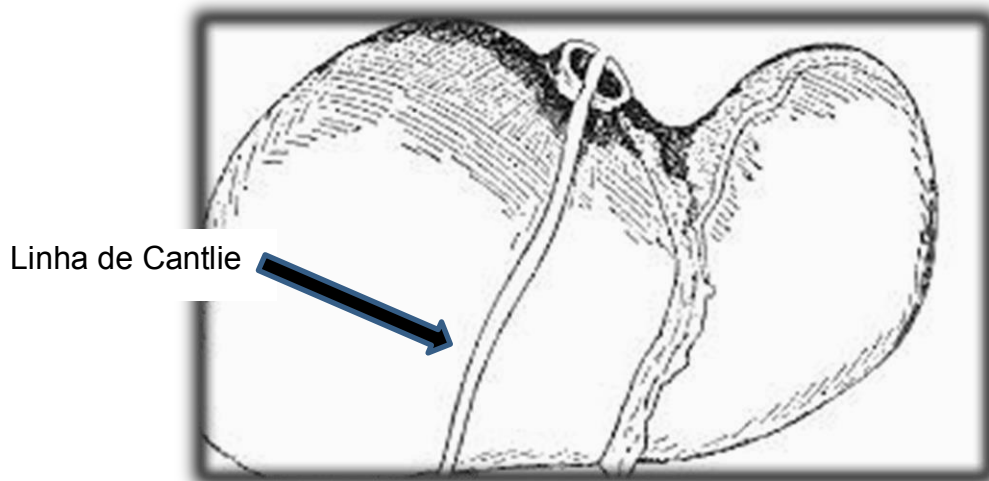
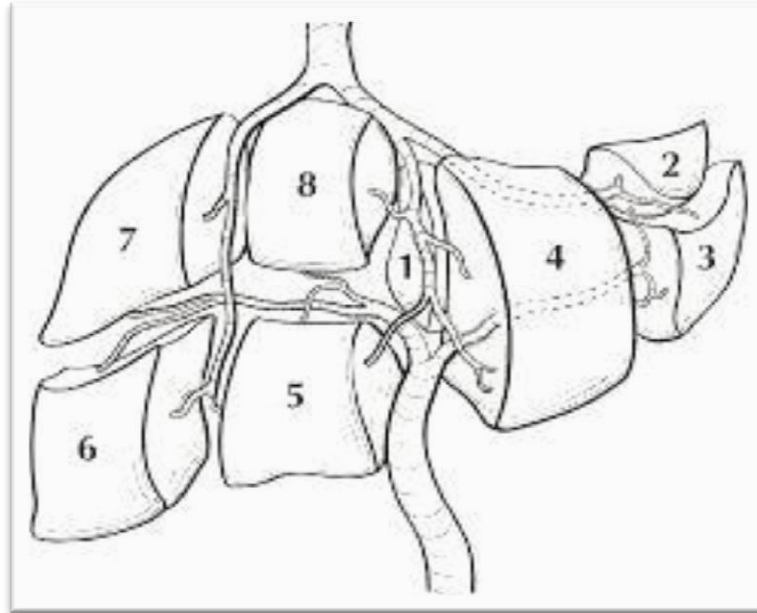


Figura 2. Divisão funcional do fígado em dois lobos por um plano de demarcação entre a fossa da vesícula biliar e a veia cava inferior supra-hepática. Fonte: CANTLIE (1898).

Em 1909, um grande avanço técnico ocorreu com o estabelecimento dos princípios de controle vascular do fígado (PRINGLE, 1909). As ressecções anatômicas do fígado datam de 1950, quando foi descrita a técnica de hepatectomia parcial com uma dissecação inicial, ligadura e divisão da artéria hepática, veia porta e veias hepáticas, seguido da transecção do parênquima com isolamento intra-hepático dos vasos (LORTAT-JACOB; ROBERT; HENRY, 1952). Esta técnica é vantajosa pois reduz o sangramento durante a transecção do parênquima, além de exibir a linha de demarcação entre o parênquima saudável e isquêmico. Contudo, o verdadeiro marco na cirurgia hepática ocorreu em 1957, quando foi descrita a anatomia portal segmentar do fígado (COUINAUD, 1954), orientando as futuras

ressecções hepáticas (figura 3). A escola chinesa contribuiu com a descrição da ligadura intra-parenquimatosa dos vasos hepáticos (TUNG; QUANG, 1965).



1: segmento I; 2: segmento II; 3: segmento III; 4: segmento IV;
5: segmento V; 6: segmento VI; 7: segmento VII; 8: segmento VIII.

Figura 3. Anatomia portal segmentar do fígado. Fonte: COUINAUD (1954).

Bismuth (1982) introduziu na língua inglesa a anatomia segmentar do fígado, que por sua vez, baseou-se na descrição anatômica de Couinaud (1957), descrevendo a divisão dos dois lobos hepáticos em quatro segmentos com fluxo de sangue definidos, bem como a drenagem biliar. A partir destes dados disponíveis na época, foram então definidos os critérios para as hepatectomias regradas, sendo então sugerido que muitas patologias poderiam ser tratadas com segmentectomias limitadas ao invés de grandes ressecções (BISMUTH; HOUSSIN; CASTAING, 1982). No final desta década foi definido então o termo “Cirurgia Hepática Segura” (LONGMIRE, 1988).

Na década de noventa ocorreram progressivos refinamentos da técnica cirúrgica em ressecções hepáticas devido aos avanços do transplante de fígado, sendo reforçada a importância da anatomia segmentar do fígado nos transplantes pediátricos e inter-vivos, onde deve permanecer intacto o fluxo portal, venoso hepático, arterial e de ductos biliares do enxerto (EMOND; RENZ, 1994). Em meados

da década de noventa foi publicado os resultados da aplicação da preservação hipotérmica para ressecções complexas do fígado (DELRIVIERE; HANNOUN, 1995), em analogia às técnicas de preservação de órgãos aplicadas em transplante hepático (BELZER; SOUTHHARD, 1988).

5.2 Classificação das hepatectomias parciais quanto à extensão da ressecção hepática

Atualmente, as ressecções hepáticas podem ser necessárias numa grande variedade de condições, como no tratamento de tumores hepáticos primários (benignos ou malignos), tumores das vias biliares, tumores malignos secundários, doenças císticas complexas, estenoses biliares benignas, algumas situações de trauma hepático e mais recentemente no transplante hepático com doadores vivos (LIAU; BLUMGART; DEMATTEO, 2004). As hepatectomias totais são reservadas às situações de captação do fígado em doadores cadáveres e substituição hepática no receptor do transplante hepático (LLOVET; FUSTER; BRUIX, 1999).

Dificuldades particulares surgem nas ressecções hepáticas parciais quando na presença de cirrose hepática, com conseqüente déficit funcional do parênquima remanescente, ressecções de tumores das vias biliares, devido à obstrução e infecção biliares concomitantes, tumores envolvendo as estruturas vasculares do hilo hepático, veias supra-hepáticas e segmento I (IMAMURA et al., 2003).

Para o entendimento da extensão ou porte de uma hepatectomia parcial é necessário a compreensão as duas modalidades de ressecção hepática: **ressecções anatômicas** e **não-anatômicas** (LIAU; BLUMGART; DEMATTEO, 2004). As ressecções anatômicas são baseadas no entendimento da anatomia segmentar do fígado, onde cada segmento tem sua própria artéria hepática, veia porta e drenagem biliar (LIAU; BLUMGART; DEMATTEO, 2004), portanto, podem ser planejadas e executadas de acordo com os segmentos de distribuição bilio-portal. Esta ressecção tem as vantagens de menor sangramento e menor risco de isquemia ao tecido hepático circunjacente à área de ressecção, visto que o fornecimento de sangue aos segmentos remanescentes é preservada (DEMATTEO et al., 2000). As ressecções não-anatômicas não respeita a anatomia segmentar e

geralmente são ressecções de pequenas áreas, portanto têm utilidade quando a preservação da substância do fígado é de extrema importância, principalmente em pacientes cirróticos, podendo também ser indicadas no tratamento de lesões benignas periféricas e superficiais (STRASBERG, 2005).

Em relação à extensão da hepatectomia parcial, uma ressecção anatômica de menos de três segmentos do fígado e as ressecções não anatômicas são consideradas como uma **hepatectomia menor**, enquanto que a ressecção de três ou mais segmentos do fígado é denominado de **hepatectomia maior**. Dentro do grupo das hepatectomias maiores, as ressecções que envolvam cinco ou mais segmentos do fígado são considerados como **hepatectomias extendidas ou alargadas** (LIAU; BLUMGART; DEMATTEO, 2004).

A extensão da ressecção hepática, principalmente se associada a outros procedimentos extra-hepáticos, geralmente se correlaciona com o grau de comprometimento fisiológico do paciente no período pós-operatório. Pacientes submetidos à ressecção de mais de três segmentos ou um procedimento extra-hepático adicional tem um risco aumentado de complicações (BREITENSTEIN et al., 2010., OUSSOULTZOGLOU et al., 2010; ANDRES et al., 2011). Embora a extensão da ressecção hepática se correlacione com a magnitude do procedimento, a hepatectomia menor não deve ser considerada como uma operação de menor magnitude.

Em relação às vias de acesso da cavidade abdominal, tanto as **hepatectomias maiores** como as **menores** podem realizadas por via aberta convencional ou por via laparoscópica (DULUCQ et al., 2005). A incorporação das modernas técnicas de laparoscopia na ressecção hepática é progressiva, mas relativamente lenta, devido principalmente às preocupações com hemorragia, embolia aérea, implante tumoral e resultados oncológicos (NGUYEN; GAMBLIN; GELLER, 2009). Por esta razão a ressecção hepática laparoscópica deve ser realizada por cirurgiões com experiência em ambos os procedimentos, tanto via laparoscópica como via aberta.

A maioria dos autores concorda que ressecção hepática laparoscópica deve ser oferecida a pacientes selecionados (DULUCQ et al., 2005) com tumores localizados nos segmentos II, III, IV, V ou VI, de tamanho de cerca de 5 centímetros, com lesões não próximas à grandes troncos vasculares; e quando não há

necessidade de reconstrução vascular ou biliar. Nas ressecções laparoscópicas a Manobra de Pringle pode ser aplicada de modo similar à cirurgia aberta, além de poderem ser realizadas ressecções assistidas pela mão do cirurgião, denominadas “*hand-assisted*”, especialmente em **hepatectomias maiores** (GAGNER; ROGULA; SELZER, 2004).

5.3 Nomenclatura das hepatectomias parciais

A nomenclatura das hepatectomias parciais mais amplamente utilizada nos tempos atuais é o sistema de “Brisbane” (PANG, 2000), que é o adotado pela “*International Hepato-Pancreato-Biliary Association (IHPBA)*” (Figuras 4 e 5). Uma nomenclatura unificada para ressecção hepática permitiu comparações dos resultados cirúrgicos entre diferentes centros de referência em cirurgia hepatobiliar nos últimos anos.

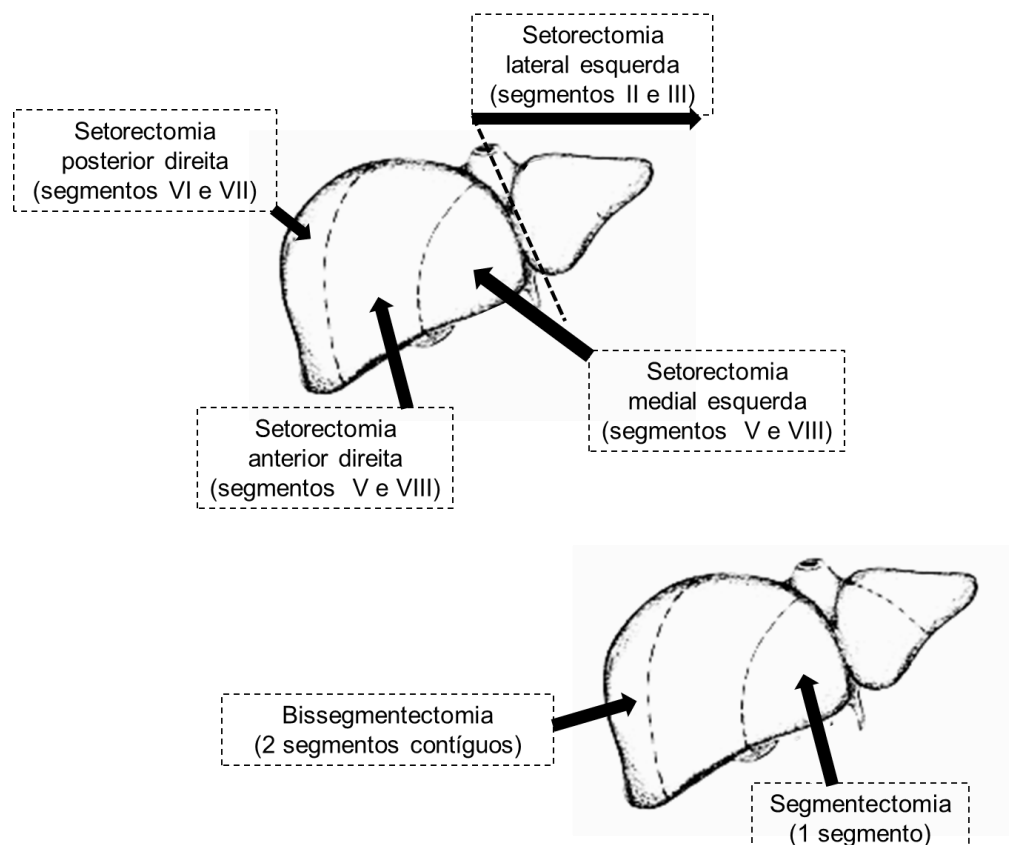
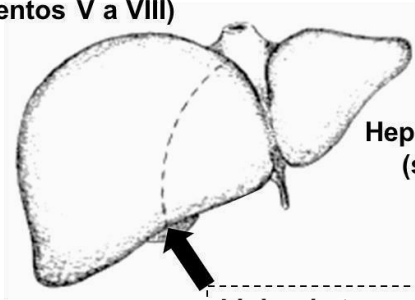


Figura 4. Nomenclatura das hepatectomias parciais menores de acordo com o sistema de “Brisbane”. Fonte: PANG (2000).

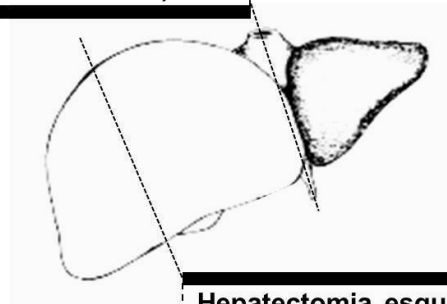
Hepatectomia direita
(segmentos V a VIII)



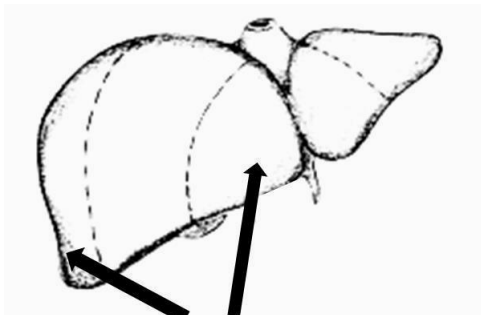
Hepatectomia esquerda
(segmentos II a IV)

Linha de transecção

Hepatectomia direita alargada
(segmentos IV a VIII)



Hepatectomia esquerda alargada
(segmentos II, III, IV, V e VIII)



Plurisegmentectomia
(segmentectomia de 3 ou mais
segmentos não contíguos)

Figura 5. Nomenclatura das hepatectomias parciais maiores de acordo com o sistema de “Brisbane”. Fonte: PANG (2000).

5.4 Complicações das hepatectomias parciais

Dentre os desfechos possíveis das hepatectomias parciais, as complicações cirúrgicas se destacam como o indicador mais comumente utilizado para avaliação da qualidade destes tratamentos operatórios, tendo grande influência sobre o bem

estar e a qualidade de vida dos pacientes, além de grande impacto no custo das internações hospitalares. Além de complicações exclusivas das ressecções hepáticas, que serão listadas posteriormente, as complicações pós-operatórias das hepatectomias parciais podem ser estratificadas e classificadas por instrumentos aplicáveis à procedimentos cirúrgicos em geral, e assim padronizadas os resultados cirúrgicos destas operações. A escala de Clavien-Dindo (DINDO; DEMARTINES; CLAVIEN, 2004) é a mais comumente utilizada para estes fins (Tabela 1).

Grau I	<ul style="list-style-type: none"> - Qualquer desvio do curso pós-operatório ideal sem necessidade de tratamento farmacológico ou de intervenções cirúrgicas, endoscópicas, e radiológicas . - Regimes terapêuticos permitidos são: drogas antieméticas, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, eletrólitos, e fisioterapia. Esta categoria também inclui feridas operatórias drenadas à beira do leito.
Grau II	<ul style="list-style-type: none"> - Requer tratamento farmacológico com drogas diferentes daquelas permitidas para complicações grau I. - Transfusão sanguínea e nutrição parenteral total também estão incluídas .
Grau III	<ul style="list-style-type: none"> - Exige intervenção cirúrgica endoscópica ou intervenção radiológica III a. Intervenção sem anestesia geral. III b. Intervenção sob anestesia geral
Grau IV	<ul style="list-style-type: none"> - Complicações com risco de vida (incluindo SNC)* - Necessidade de UTI IV a. Disfunção de um só órgão (incluindo diálise) IV b. Disfunção de múltiplos órgãos
Grau V	Morte do Paciente
Sufixo “d”	Se o paciente persiste com uma complicação no momento da alta o sufixo “d” (para “Deficiência”) é adicionado para o respectivo grau de complicação. Esta marca indica a necessidade de seguimento futuro para avaliar completamente a complicação.

Tabela 1. Classificação das Complicações Cirúrgicas de Clavien-Dindo. Fonte: DINDO (2004).

a) Sangramento per-operatório

A hemorragia com instabilidade hemodinâmica continua a ser o principal problema associado à ressecção hepática, principalmente se associado à necessidade de transfusão sanguínea (MATSUMATA et al., 1993; SHIMADA et al., 1994; KOOBY et al., 2003). A instabilidade hemodinâmica é traduzida clinicamente principalmente pela hipotensão arterial, definida como pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg, pressão arterial média (PAM) inferior a 60mmHg ou queda de 40 mmHg ou mais da pressão arterial sistólica habitual do paciente por um período mínimo de 30 minutos, associada a sinais e sintomas de inadequada perfusão tecidual (taquicardia, oligúria, pele fria e acidose metabólica) (SIQUEIRA; SCHMIDT, 2003).

Um momento crítico que exige atenção da equipe cirúrgica com o objetivo de se minimizar o sangramento intra-operatório é o momento da transecção do parênquima hepático. A digitoclasia, na qual o parênquima hepático é esmagado entre o polegar e um dedo, e a Kellyclasia, que consiste no esmagamento do tecido hepático com uma pinça hemostática tipo Kelly, são as formas típicas de transecção hepática, e em ambas situações são visualizados canais biliares e vasos sanguíneos (LIN, 1974). Contudo, os dissectores ultrassônicos vêm se tornando cada vez mais populares para a transecção do fígado (BELGHITI et al., 2000; IMAMURA et al., 2003), pois permitem uma meticulosa secção do parênquima hepático deixando apenas vasos e canais biliares que são ligados. Estudo controlado demonstrou que os dissectores ultrassônicos não ofereceram redução na perda de sangue quando comparados com o método por esmagamento (TAKAYAMA et al., 2001).

O controle vascular do fígado é um método eficaz para diminuir o sangramento durante a hepatectomia no momento da transecção hepática, embora diversas formas e técnicas tenham sido propostas, existem basicamente duas estratégias principais: oclusão do influxo vascular e exclusão vascular total (ABDALLA et al., 2004; SMYRNIOTIS et al., 2005). Além do controle vascular do fígado, outro método proposto com o objetivo de se diminuir o sangramento intra-operatório nas hepatectomias parciais é a manutenção dos níveis da pressão venosa central (PVC) durante o procedimento em torno de 5 mmHg, com uma diminuição da congestão do fígado e redução da perda sanguínea (MELENDEZ et

al., 1998). A diminuição da PVC pode ser obtida nestas situações com restrição de fluidos, nitroglicerina intravenosa e furosemida (WANG et al., 2006). Um estudo avaliou o impacto dos níveis de PVC na perda de sangue durante ressecções hepáticas, e de acordo com os resultados, o grupo de pacientes com níveis de PVC acima de 5 mmHg apresentaram cinco vezes mais volume de perda sanguínea em comparação com o grupo com PVC de 5 mmHg (1000 ml versus 200 ml) (JONES et al., 1998).

Igualmente à hemorragia intra-operatória, as hepatectomias parciais apresentam um alto risco de sangramento no pós-operatório imediato, com sua incidência variando de 1 a 8% (BELGHITI et al., 2000; JARNAGIN et al., 2002; SCHROEDER et al., 2006), necessitando eventualmente de reoperações. Uma definição padronizada de hemorragia pós-hepatectomia foi estabelecida pela “International Study Group of Liver Surgery” (ISGLS) (RAHBARI et al., 2011), classificando também a gravidade destes sangramentos. De acordo com RAHBARI, 2011, hemorragia pós-hepatectomia é a queda no nível de hemoglobina maior que 3 g/dl no pós-operatório em comparação com o nível de base pré-operatório, e/ou qualquer transfusão pós-operatória de concentrado de hemácias por uma queda de hemoglobina e/ou a necessidade de intervenção radiológica e/ou relaparotomia para abordagem do sangramento, sendo classificada de acordo com a gravidade em: **(A)** transfusão de até duas unidades de concentrado de hemácias; **(B)** transfusão de mais do que duas unidades de concentrado de hemácias; **(C)** necessidade de reintervenção invasiva, como embolização e/ou relaparotomia.

b) Insuficiência hepática pós-hepatectomia(IHPH)

A insuficiência hepática é uma séria complicação após ressecções de fígado (GARCEA; MADDERN, 2009; BERNAL; WENDON, 2013). Em 2011, a ISGLS (RAHBARI et al., 2011) definiu insuficiência hepática pós-hepatectomia como uma redução na capacidade pós-operatória do fígado em manter suas funções de síntese, excreção e desintoxicação, que é caracterizada por um aumento do RNI Razão Normalizada Internacional e hiperbilirubinemia concomitantes a partir do quinto dia pós-operatório.

Dentre as causas de IHPH incluem-se: um pequeno volume de fígado remanescente (PULITANO et al., 2014), alterações do fluxo vascular (NOBUOKA et al., 2006), obstrução do ducto biliar com nefropatia biliar (GARCEA; MADDERN, 2009), lesão induzida por drogas (LEISE et al., 2014), reativação viral (KUBO et al., 2001) e quadros sépticos graves (GARCEA; MADDERN, 2009). A gravidade da IHPH é classificada de acordo com as definições do ISGLS com base no manejo clínico do paciente (RAHBARI et al., 2011), sendo: **(A)** não requer nenhuma mudança de manejo clínico do paciente; **(B)** o manejo clínico do paciente se desvia do curso regular, mas não necessita de terapia invasiva; **(C)** necessidade de tratamento invasivo.

Frequentemente as ressecções hepáticas parciais são realizadas na presença de déficit funcional do parênquima hepático. No caso da cirrose hepática, esta se mostrou um poderoso contribuinte para resultados desfavoráveis na evolução pós-operatória em grandes procedimentos (SIMONS et al., 2009). A disfunção renal é um evento comum e potencialmente fatal em pacientes portadores de cirrose hepática (MOREAU; LEBREC, 2003; MACKELAITE et al., 2009; SALERNO et al., 2010), ocorrendo em 19% destes pacientes hospitalizados (HAMPEL et al., 2001; PERON et al., 2005; TERRA et al., 2005; DU CHEYRON et al., 2005; WU et al., 2006), e a instalação da SHR é um indicador desta estreita relação da qualidade do parênquima hepático com a função renal (WANG et al., 2014).

Na estratificação do risco de ocorrência da IHPH e com o objetivo de determinar a elegibilidade dos pacientes para ressecção hepática parcial, os escores de risco pré-operatórios clínicos de Child-Turcotte-Pugh (PUGH et al., 1973) e o “Model for End-Stage Liver Disease” (MELD) (KAMATH et al., 2001) são amplamente utilizados, e refletem estritamente a função do fígado.

O escore de Child-Turcotte-Pugh é composto por três variáveis contínuas (bilirrubina total, albumina e tempo de protrombina) e duas variáveis discretas (ascite e encefalopatia hepática (PUGH et al., 1973)). Para cada variável foi atribuída uma pontuação (1, 2 e 3) de acordo com seus respectivos pontos de corte, e o escore é a soma desses pontos, variando de 5 a 15. Os valores obtidos foram organizados de modo a categorizar os cirróticos em três grupos de pacientes com gravidade crescente, identificados pelas letras A, B e C. Os pacientes com escore entre 5 e 6

pertencam ao grupo A, entre 7 a 9, ao B e entre 10 a 15, ao grupo C (DURAND; VALLA, 2008).

O escore de MELD (KAMATH et al., 2001) que é capaz de discriminar adequadamente a sobrevida de pacientes com doenças hepáticas crônicas heterogêneas, sendo validado em prever mortalidade em pacientes com cirrose compensada, assim como nos com cirrose descompensada (D'AMICO; GARCIA-TSAO; PAGLIARO, 2006). O cálculo do MELD se dá pela seguinte equação: $3,8 [\log_e \text{bilirrubina sérica (mg/dl)}] + 11,2 [\log_e \text{RNI}] + 9,6 [\log_e \text{creatinina sérica (mg/dl)}] + 6,4$ (KAMATH et al., 2001).

Além da cirrose, a esteatose hepática (PENG et al., 2009, JOHNSON et al., 2008), obstrução biliar (GARCEA; MADDERN, 2009) e a agressão hepática induzida por quimioterapia (FERNANDEZ et al., 2005; VAUTHEY et al., 2006) são fatores de risco para disfunção hepática pós-operatória, sendo a avaliação funcional hepática pré-operatória de vital importância para a previsão de eventuais complicações.

c) Fístula biliar

A fístula biliar após das ressecções hepáticas tem uma incidência de 4,0% a 17% (JIN et al., 2013). A fístula biliar é definida como um aumento da concentração de bilirrubina no dreno ou no fluido intra-abdominal, ou seja, sendo definida como a concentração de bilirrubina no líquido de drenagem pelo menos três vezes a concentração sérica de bilirrubina a partir do terceiro dia pós-operatório ou intervenção cirúrgica ou radiológica devido à coleções biliares ou peritonite biliar, e utilizando-se de critérios de gravidade da fístula biliar pós-hepatectomia parcial, esta foi classificada de acordo com seu impacto na evolução clínica dos pacientes (KOCH et al., 2011): **(A)** a fístula não provoca nenhuma mudança no manejo clínico dos pacientes; **(B)** requer intervenção terapêutica, mas sem relaparotomia; **(C)** a relaparotomia é necessária.

Em uma meta-análise (XIONG et al., 2012) não houve diferença na incidência de fístula biliar entre hepatectomias parciais via aberta e as realizadas por via laparoscópica, e as reoperações são raramente necessárias nos casos de fístula biliar (MASAYURI et al., 2014).

d) Ascite pós-operatória

Ascite é uma complicação comum após ressecção hepática em pacientes que apresentam disfunção hepática ou cirrose (SENOUSY; DRAGANOV, 2009). Um dos possíveis mecanismos patogênicos da ascite após a hepatectomia parcial nestes casos é a resistência do fluxo portal à nível sinusoidal, devido a uma restrição no leito vascular portal (SALERNO et al., 2010). Além da resistência ao fluxo portal, na fase aguda após a ressecção hepática, existe uma tendência ao surgimento de edema intersticial hepático, o que leva também ao aumento da resistência ao fluxo sanguíneo, portanto, o manejo da ascite após ressecção hepática visa a diminuição da pressão portal do paciente (SENOUSY; DRAGANOV, 2009; SALERNO et al., 2010).

O “Internacional Club of Ascites” (ICA) desenvolveu em 2003 diretrizes no manejo da ascite em pacientes cirróticos desde a fase inicial até a fase de ascite refratária (MOORE et al., 2003). De acordo com estas recomendações, a ascite leve a moderada deve ser manejada com restrição de sal e terapia diurética com espironolactona ou um equivalente, em primeira instância, nestes casos os diuréticos deve ser adicionados de forma gradual, mantendo a restrição de sódio, já as ascites volumosas devem ser tratadas com paracentese terapêutica seguido pela administração de expansores de volume, associados à uma terapêutica diurética. A ascite refratária deve ser manejada por paracenteses repetidas ou a inserção de um shunt portossistêmico intra-hepático viatransjugular.

e) Infecção do sítio cirúrgico

De acordo com o “Centers for Disease Control and Prevention” (HORAN et al., 1992), a infecção do sítio cirúrgico (ISC) são infecções que ocorrem na ferida operatória dentro de trinta dias após a cirurgia ou no prazo de um ano, se está presente uma prótese, sendo classificadas em superficiais, profundas e de órgãos e espaços. Além disso, um dos seguintes critérios devem ser atendidos: (1) drenagem

purulenta a partir de uma incisão (infecção superficial) ou a partir de um dreno abaixo da fáscia (infecção profunda); (2) um organismo infeccioso ser isolado a partir de uma cultura de fluido ou tecido obtido a partir da ferida cirúrgica; (3) deiscência espontânea ou um cirurgião deliberadamente reabrir a ferida na presença de febre ou dor local, ou um abscesso ser detectado durante exames de imagem (HORAN et al., 1992).

A taxa de ISC após hepatectomias parciais pode variar de 8,5 a 9,9%, e a ocorrência de abscessos intra-abdominais no período pós-operatório pode variar de 1,3 a 5,5% dos casos (POON et al., 2004).

f) *Distúrbios da coagulação*

Distúrbios da coagulação são complicações frequentes após ressecção hepática parcial (STELLINGWERFF et al., YUAN et al., 2012). O fígado sintetiza fatores pró-coagulantes: fatores II, VII, IX, X (fatores dependentes de vitamina K), fatores V, VIII, XI, fibrinogênio e fatores anticoagulantes, como a antitrombina, proteína C e proteína S. A capacidade de sintetizá-los rapidamente se deteriora após ressecções hepáticas em pacientes com cirrose e aqueles com grandes volumes de parênquima ressecado (JIN et al., 2013). Além disso, muitos pacientes candidatos à ressecção hepática apresentam trombocitopenia devido à hipertensão portal, portanto, um tempo prolongado de protrombina e trombina, níveis elevados de degradação dos produtos do fibrinogênio e uma baixa contagem de plaquetas (BEN-ARI et al., 1999).

g) *Infecção pulmonar e distúrbios respiratórios*

A definição clínica de infecção pulmonar consiste da presença de síndrome de resposta inflamatória sistêmica com achado de imagem sugestivo de infecção pulmonar (KELLY et al., 2009).

A síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) é definida como uma síndrome de insuficiência respiratória de instalação aguda, caracterizada por

infiltrado pulmonar bilateral à radiografia de tórax, compatível com edema pulmonar; hipoxemia grave, definida como a relação pressão arterial de oxigênio (PaO_2) / fração inspiratória de oxigênio (FIO_2) ≤ 200 ; pressão de oclusão da artéria pulmonar ≤ 18 mmHg ou ausência de sinais clínicos ou ecocardiográficos de hipertensão atrial esquerda; presença de um fator de risco para lesão pulmonar (RAGHAVENDRAN; NAPOLITANO, 2011).

A lesão pulmonar aguda (LPA) tem definição idêntica à da SARA, exceto pelo grau menos acentuado de hipoxemia presente na LPA, com $\text{PaO}_2 / \text{FIO}_2 \leq 300$ (RAGHAVENDRAN; NAPOLITANO, 2011).

A ocorrência de infecções pulmonares e outros distúrbios respiratórios (SARA, LPA, derrame pleural e atelectasia) no período pós-operatório de hepatectomias parciais não são comuns, exceto nos casos de pacientes idosos (KOPERNA et al., 1998; HIROKAWA et al., 2013). Em um grande estudo que avaliou a evolução pós-operatória de 1222 pacientes submetidos à ressecções hepáticas parciais, a taxa global de infecção pulmonar variou de 5,4 a 10,2%, com uma ocorrência de empiema pleural no período pós-operatório em até 0,2% dos casos (POON et al., 2004).

5.5 Definição de injúria renal aguda após hepatectomia parcial

A IRA é caracterizada pela deterioração da função renal, durante um período de horas a dias, o que resulta na falha dos rins em excretar os resíduos nitrogenados e manter a homeostase de fluídos e eletrólitos (THADHANI; PASCUAL; BONVENTRE, 1996). Nos últimos anos, vários critérios foram propostos para o diagnóstico de IRA na população em geral, em particular os critérios "Risk, Injury, Failure, Lost, End-Stage" (RIFLE) (BELLOMO et al., 2004), os critérios do "Acute Kidney Injury Network" (AKIN) (MEHTA et al., 2007) e, mais recentemente, os critérios sugeridos por um painel de especialistas, os critérios "Kidney Disease Improving Global Outcomes" (KDIGO), que combinam os critérios AKIN e RIFLE, propondo assim uma nova classificação (KELLUM; LAMEIRE, 2013) (Tabela 2).

Crítérios RIFLE	Crítérios AKIN	Crítérios KDIGO
Risco (risco de disfunção renal): -aumento da Cr x 1,5 ou diminuição da TFG > 25% -diurese < 0,5 mL/Kg/h em 6h	Estágio 1: -aumento de 0,3 mg/dl ou aumento de 150-200% do valor basal (1,5 a 2 vezes) -diurese < 0,5 ml/Kg/h por 6 horas	Estágio 1: -aumento >26,5 µmol/L (0,3mg/dL) em ≤48 horas ou de 1,5 a 1,9 vezes a Cr de base -diurese <0,5 mL/Kg/h por 6 horas
Injúria (injúria/lesão renal): -aumento da Cr x 2 ou diminuição da TFG>50% -diurese < 0,5 mL/Kg/h em 12 h	Estágio 2: -aumento >200-300% do valor basal (>2 – 3 vezes) -diurese < 0,5 ml/Kg/h por 12 horas	Estágio 2: -aumento de 2 a 2,9 vezes a Cr de base -diurese <0,5 mL/Kg/h por 12 horas
Falência (falência da função renal): -aumento da Cr x 3 ou diminuição TFG > 75% ou Cr > 4mg/dL -diurese < 0,3 mL/Kg/h em 24h ou anúria por 12h	Estágio 3: -aumento >300% do valor basal (>3 vezes ou Cr sérica ≥4,0 mg/dl com aumento mg/dL) ou agudo de pelo menos 0,5 mg/dl) -diurese <0,3 ml/Kg/h por 24 horas ou anúria por 12 horas	Estágio 3: -aumento para >300% da Cr sérica ≥ 353,6 µmol/L (4,0mg/dL) ou necessidade de TRS -diurese <0,3 mL/Kg/h por 24 horas ou anúria por 12 horas

RIFLE, Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage; IRA, injúria renal aguda; TFG, taxa de filtração glomerular; Cr, creatinina sérica; TRS, terapia renal substitutiva; Akin, Acute Kidney Injury Network; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcome.

Tabela 2. Atuais critérios propostos para o diagnóstico de IRA na população em geral.
 Fonte: BELLOMO et al. (2004), MEHTA et al. (2007), KELLUM; LAMEIRE (2013).

O primeiro questionamento sobre a definição de IRA pós-operatória após hepatectomia parcial seria determinar qual destes critérios propostos é o mais apropriado para estes pacientes submetidos a ressecção hepática.

De uma maneira geral, a necrose tubular aguda (NTA) é considerada como uma das principais causas de IRA pós-operatória, devido hipóxia na medula renal (NOORS; USMANI, 2008). Mas diferente da população em geral, as ressecções hepáticas são geralmente realizadas na presença de uma deficiência funcional do parênquima hepático, como fibrose, esteatose, cirrose, lesão induzida por quimioterapia e também obstrução biliar, (COHNERT et al., 1997; BEHRNS et al., 1998; CHOTI et al., 2002).

No caso específico do carcinoma hepatocelular, o tumor geralmente ocorre

em fígados cirróticos, sendo a IRA é um evento comum e potencialmente fatal em pacientes portadores de cirrose hepática (MOREAU; LEBREC, 2003; SIMONS et al., 2009; MACKELAITE; ALSAUSKAS; RANGANNA, 2009; SALERNO et al., 2010) com uma prevalência de IRA de 14-50% dos pacientes (HAMPEL et al., 2001; PERON et al., 2005; TERRA et al., 2005; DU CHEYRON et al., 2005; WU et al., 2006; MONTOLIU et al., 2010).

Em estudos que avaliaram preditores de sobrevida na cirrose, a disfunção renal foi um poderoso preditor de morte, assim como o escore de Child-Pugh (LLACH et al., 1988; KRAG et al., 2010; LIM et al., 2010).

Os níveis de hipertensão portal e suas consequências hemodinâmicas estão diretamente relacionados com o grau de lesão hepática subjacente, (DE FRANCHIS; DELL'ERA; PRIMIGNANI, 2008; ERCOLANI et al., 2009; SANTAMBROGIO et al., 2013) como se observa em condições de cirrose, esteatose severa e lesões hepáticas induzidas por quimioterapia (TISMAN et al., 2004). Os tipos de toxicidade hepática induzida por quimioterapia incluem esteatose, alterações sinusoidais (KOOBY et al., 2003; RUBBIA-BRANDT et al., 2004), esteatohepatite (VAUTHEY et al., 2006) e necrose hemorrágica lobular central (TISMAN et al., 2004).

A esteatose significa o depósito de gotículas de gordura dentro dos hepatócitos (KEMENY, 2007), o que pode interferir na circulação sinusoidal e prejudicar a regeneração hepática, assim como o mecanismo de proteção do fígado contra o stress oxidativo pode ser comprometido (HANEY et al., 1972; MAROS et al., 1975). A morbidade após ressecções hepáticas em pacientes portadores de esteatose foi relatada em um estudo com 747 pacientes, onde a mortalidade pós-operatória foi maior em pacientes portadores de esteatose quando comparados à aqueles sem esteatose, 22% versus 8%, respectivamente ($p = 0,003$) (BELGHITI et al., 2000). Do mesmo modo, em um estudo com 135 ressecções hepáticas, morbidade foi observada em 29% e 10% dos doentes com e sem esteatose, respectivamente (BEHRNS et al., 1998).

Além do fato de que pacientes elegíveis para hepatectomia parcial podem sofrer de doença hepática subjacente ou foram expostos à tratamentos com toxicidade hepática, as alterações hemodinâmicas em pacientes após grandes ressecções hepáticas têm semelhanças com aquelas observadas em pacientes com cirrose ou insuficiência hepática aguda. Além disso, dependendo do volume do

fígado remanescente e a qualidade funcional deste parênquima (esteatose / colestase / cirrose), as repercussões clínicas da disfunção hepática no pós-operatório podem ser mais evidentes (GOLRIZ et al., 2015).

Os resultados de um estudo demonstraram que o débito cardíaco em pacientes cirróticos foi significativamente maior em comparação com voluntários saudáveis (KOWALSKI; ABELMANN, 1953). A razão para este estado hiperdinâmico é que os pacientes com cirrose desenvolvem hipertensão portal, com vasodilatação esplâncnica resultante da ação de vasodilatadores, como o óxido nítrico (MARTIN; GINÈS; SCHRIER, 1998), canabinóides endógenos (ROS et al., 2002) e citocinas inflamatórias (fator de necrose tumoral alfa e interleucina-6) (NAVASA et al., 1998). O resultado final é uma vasodilatação esplâncnica, diminuição do volume central e arterial, baixa pressão capilar, diminuição da PVC, baixa resistência vascular sistêmica, e redução da pressão arterial média (ALBILLOS et al., 1995).

Existe um aumento compensatório no débito cardíaco para manter a perfusão renal suficiente, principalmente através da ativação do sistema nervoso simpático, no entanto, com a descompensação da cirrose e aumento da severidade da hipertensão portal, o aumento compensatório no débito cardíaco é insuficiente para manter o volume do sangue circulatório e perfusão renal adequados (GINÈS; SCHRIER, 2009). Portanto, seria razoável que critérios diagnósticos de IRA que considerem este comprometimento circulatório, poderiam ser melhor aplicados em pacientes submetidos a ressecções hepáticas, particularmente grandes ressecções e aqueles com doença hepática crônica.

É importante salientar que, no caso de pacientes com doença hepática crônica, as dosagens isoladas dos níveis de Cr não podem revelar a função renal real do paciente, porque: (1) há uma redução na formação de creatina no músculos secundário de perda de massa muscular (SHERMAN; FISH; TEITELBAUM, 2003); (2) está aumentada a secreção tubular renal de creatinina (CAREGARO et al., 1994); (3) o aumento do volume circulante na cirrose pode diluir a Cr (ANGELI et al., 2015); (4) interferência na medição de Cr devido níveis elevadas de bilirrubinas (SPENCER et al., 1986). Como resultado, os níveis de Cr em pacientes com cirrose podem superestimar a taxa de filtração glomerular (TFG). Portanto, uma definição dinâmica referindo-se a elevação da Cr de $\geq 50\%$ dos níveis pré-operatórios para um valor final ≥ 1.5 mg/dL (133 mol/L) poderia ser mais adequado para estes pacientes

(ANGELI et al., 2015), e estudos clínicos demonstraram que a IRA de acordo com esses critérios foi um forte preditor de mortalidade hospitalar em pacientes com doença hepática (GINÈS et al., 1996; SORT et al., 1999; ANGELI et al., 2010).

Outra situação refere-se à medição do débito urinário em pacientes com doença hepática crônica e ascite, uma vez que estes doentes podem frequentemente apresentar oligúria com alta retenção de sódio, mas mantendo uma TFG relativamente normal (ANGELI et al., 1990). Por outro lado, esses pacientes também podem ter um aumento da diurese, devido à terapia com diuréticos.

Assim, os atuais critérios sugeridos pela “Internacional Club of Ascites” (ICA) para a definição de IRA em pacientes cirróticos não incluem mensurações irreais para estes pacientes (ANGELI et al., 2015) (Tabela 3), e, aparentemente, seriam os critérios mais adequados para o diagnóstico e tratamento da IRA após hepatectomia parcial, especialmente em casos de grandes ressecções e doença hepática crônica subjacente.

Cr basal: Um valor de Cr obtida nos três meses anteriores à admissão hospitalar, com preferência ao valor datado o mais próximo da admissão hospitalar. Em pacientes sem um valor anterior de Cr sérica, o valor na admissão deve ser utilizada.

Definição de IRA: Aumento da Cr ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 $\mu\text{mol/L}$) no prazo de 48 horas; ou o aumento percentual da Cr $\geq 50\%$ do valor basal, que ocorreu nos últimos 7 dias.

IRA Estágio 1: aumento da Cr ≥ 0.3 mg/dL ($26,5$ $\mu\text{mol/L}$) ou um aumento de 1.5 até 2 vezes o valor basal

IRA Estágio 2: aumento da Cr de 2 a 3 vezes o valor basal

IRA Estágio 3: aumento da Cr > 3 vezes o valor basal ou Cr sérica ≥ 4.0 mg/dL ($353,6$ $\mu\text{mol/L}$) com um aumento agudo da Cr ≥ 0.3 mg/dL ($26,5$ $\mu\text{mol/L}$) ou início da TRS

IRA, injúria renal aguda; Cr, creatinina sérica; TRS, terapia renal substitutiva.

Tabela 3. Definição e classificação do “Internacional Club of Ascites” para IRA em pacientes com cirrose. Fonte: ANGELI et al. (2015)

5.6 Instabilidade hemodinâmica e hipoperfusão renal

Embora a extensão da ressecção hepática esteja correlacionada com a magnitude do procedimento cirúrgico, e pacientes submetidos à ressecção de mais do três segmentos hepáticos ou associado a um procedimento extra-hepático adicional têm um risco aumentado de complicações, (BREITENSTEIN et al., 2010; OUSSOULTZOGLOU et al., 2010; ANDRES et al., 2011) esta não é uma regra rígida. Por exemplo, uma ressecção isolada do segmento I é tecnicamente mais exigente do que a hepatectomia direita, da mesma forma, a ressecção dos segmentos IV, V, VIII ou segmento posterior direito (segmentos VI, VII), pode ser tecnicamente mais difícil do que a hepatectomia esquerda ou direita, embora a área da transecção seja maior. Portanto, uma hepatectomia menor não deve ser considerada como uma operação de menor magnitude, visto que, a prevenção de hemorragia intra-operatória não deve ser negligenciada. Se a perda excessiva de sangue persiste e a redução na oferta de oxigênio não for corrigida, a medula renal pode ser suscetível à NTA isquêmica (JONES; LEE, 2008) e, como resultado, os pacientes podem sofrer de IRA. Os resultados de dois grandes estudos (JARNAGIN et al., 2002; IMAMURA et al., 2003) sugerem que a perda de sangue de 1.250 ml é o valor de corte para a ocorrência das principais complicações após ressecções hepáticas, tais como IRA. Além disso, a transfusão sanguínea que pode ser necessário no caso de hemorragia pode ser um fator de risco adicional para IRA pós-operatória (KARKOUTI et al., 2009).

Para a prevenção da perda de sangue intra-operatória com consequente instabilidade hemodinâmica durante a hepatectomia parcial, há manobras intra-operatórias que podem ser cruciais no momento da transecção do parênquima, como tal controle vascular do fígado e anestesia com PVC baixa (ARMSTRONG et al., 2009).

a) Aumento da susceptibilidade à hipoperfusão renal

Os rins são os órgãos mais vulneráveis à hipoperfusão quando sua auto-regulação é prejudicada. O aumento da susceptibilidade à hipoperfusão renal ocorre

em pacientes idosos ou em doentes com aterosclerose, hipertensão ou insuficiência renal crônica (IRC), onde a hialinose e hiperplasia miointimal pode causar estreitamento estrutural das arteríolas (BADR; ICHIKAWA, 1988; PALMER, 2002; BRADY; CLARKSON; LIEBERTHAL, 2004). O aumento da susceptibilidade à isquemia renal também pode ocorrer na hipertensão maligna em consequência ao espessamento da íntima e necrose fibrinóide das pequenas artérias e arteríolas (ABUELO, 1995). Além disso, na IRC, as arteríolas aferentes nos glomérulos dilatam-se com comprometimento da capacidade do rim para auto-regular a TFG nos estados de baixa perfusão (TAAL; LUYCKX; BRENNER, 2004).

Um comprometimento na diminuição da resistência arteriolar aferente renal pode ocorrer quando um paciente está recebendo anti-inflamatórios não-hormonais (AINHs) ou drogas inibidores da ciclo-oxigenase-2, que reduzem a síntese de prostaglandinas nos rins, e como consequência ocorre uma diminuição na pressão capilar glomerular em ocasiões de estados de baixa perfusão (SCHLONDORFF, 1993, ABUELO, 1995, BRADEN et al., 2004). Em outras situações, os inibidores da calcineurina (KLEIN et al., 2002), e contrastes radiológicos (OUDEMANS-VAN STRAATEN, 2004) podem agir através de vários mediadores vasoconstritores, aumentando a resistência arteriolar aferente renal, posteriormente, pode também exercer efeitos tóxicos diretos sobre os túbulos renais (TOTO, 1994; ABUELO, 1995; LEE; KIM, 2001; JOHANSEN; KJAER, 2001; PALMER, 2002; SCHOR, 2002; OUDEMANS-VAN STRAATEN, 2004). Pacientes em uso de bloqueadores dos receptores da angiotensina ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) podem apresentar uma exacerbada queda na taxa de filtração glomerular nos estados de baixa perfusão em consequência do não aumento da resistência arteriolar eferente pela angiotensina II (TOTO, 1994, ABUELO, 1995).

b) Transfusão sanguínea e IRA pós-operatória

Apesar do efeito deletério da instabilidade hemodinâmica na perfusão renal, a transfusão de glóbulos vermelhos, que pode ser necessária no caso de hemorragia, pode ser um fator de risco adicional para IRA pós-operatória (KARKOUTI et al., 2009). Embora a relação causal exata entre a transfusão de glóbulos vermelhos e

IRA pós-operatória não está ainda completamente elucidada, existem vários mecanismos que podem estar envolvidos: deficiência de 2,3-difosfoglicerato com consequente diminuição na liberação de oxigênio da hemoglobina, deformidade dos glóbulos vermelhos armazenados com obstrução de pequenos capilares (TINMOUTH et al., 2006) e hemólise de glóbulos vermelhos armazenados com um aumento na circulação de ferro livre (KARKOUTI K et al., 2012). Outros mecanismos podem incluir perda da capacidade de geração de óxido nítrico, a liberação de fosfolípidos pró-coagulantes, aumento da adesividade ao endotélio vascular e acúmulo de fosfolípidos pró-inflamatórios (COMPORTI et al., 2002; ALMAC; INCE, 2007; BENNETT-GUERRERO et al., 2007; TINMOUTH et al., VAN DE WATERING, 2011).

5.7 Insuficiência hepática pós-hepatectomia (IHPH) e síndrome hepatorenal

Além da perda de sangue, que pode conduzir à NTA devido à instabilidade hemodinâmica grave, outros fatores de risco para IRA após hepatectomia parcial seriam aqueles que favorecem a IHPH, caracterizada por icterícia, coagulopatia, e encefalopatia, todos os quais podem tornar-se aparentes apenas três a cinco dias após a cirurgia (CLAVIEN et al., 2007).

Os fatores de risco para IHPH estão bem descritos, tais como um pequeno volume de fígado remanescente com acentuada redução de volume de parênquima (LO et al., 1999; NISHIZAKI et al., 2001; SCHINDL et al., 2005), podendo haver também lesão do parênquima por hiperperfusão portal (WANG et al., 2011; GOLRIZ et al., 2015), fibrose hepática, esteatose, cirrose, lesão induzida hepática por quimioterapia e também obstrução biliar, (COHNERT et al., 1997; BEHRNS et al., 1998; CHOTI et al., 2002).

Em pacientes com cirrose hepática, a insuficiência hepática pós-operatória pode ocorrer devido ao comprometimento da microcirculação hepática, com menor resistência à lesão de isquemia-reperfusão (SEIFALIAN ET AL., 1999) e regeneração comprometida (YAMANAKA ET AL., 1993), além disso, a hipertensão portal, se presente, está associada ao risco de sangramento gastrointestinal superior pós-operatório (BRUIX et al., 1996).

A esteatose hepática geralmente está relacionado à obesidade, à presença de distúrbios metabólicos, ou à ingestão de álcool ou drogas, e esta hepatopatia aumenta o risco operatório das hepatectomias parciais (BELGHITI et al., 2000; KOOBY et al., 2003; MCCORMACK et al., 2007). A extensão da ressecção hepática nestes pacientes portadores de esteatose, a fim de se evitar a IHPH não é clara, mas a gravidade da infiltração de gordura deve ser considerada: a esteatose leve (até 30% dos hepatócitos contendo gordura) representa um risco adicional mínimo, na esteatose moderada (30 a 60% contendo gordura) a precaução é necessária, assim, uma ressecção conservadora deve ser indicada, e pacientes com esteatose grave (mais de 60% dos hepatócitos contendo gordura) devem ser submetidos a ressecções limitadas (MCCORMACK et al., 2007).

Em relação à agressão hepática induzida por quimioterapia, as taxas de complicações e morte após grandes ressecções hepáticas são maiores (FERNANDEZ et al., 2005; VAUTHEY et al., 2006), a oxaliplatina pode induzir uma síndrome veno-oclusiva, ocasionalmente associado a hiperplasia nodular regenerativa, essas obstruções vasculares resultam em uma aparência azulada do fígado (síndrome de fígado azul) (RUBBIA-BRANDT et al., 2004; BILCHIK et al., 2006, ALOIA et al., 2006) e o irinotecano pode causar esteatohepatite associada à quimioterapia (MORRIS-STIFF; TAN; VAUTHEY, 2007), em ambas as situações a insuficiência hepática pode ser deflagrada após a hepatectomia parcial, provocando IHPH (RAHBARI et al., 2011).

Uma das principais preocupações em relação à IHPH é a ocorrência da SHR. SHR é uma insuficiência renal funcional reversível que ocorre em pacientes com cirrose hepática avançada ou insuficiência hepática. Caracteriza-se por uma diminuição acentuada da taxa de filtração glomerular e do fluxo plasmático renal na ausência de outras causas de insuficiência renal (WADEI et al., 2006) (Tabela 4). As alterações fisiopatológicas da SHR consistem em hipovolemia intravascular com a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e sistema nervoso vasoconstritor simpático, conduzindo à vasoconstrição renal dos vasos aferentes e subsequente diminuição da TFG (SANER, 2008). A Tabela 5 detalha os dois subtipos da SHR identificadas (ANGELI et al., 2015).

Critérios para diagnóstico de SHR
1. Presença de cirrose e ascite
2. Cr >1,5 mg/dL (ou 133 µmoles/L)
3. Sem melhora da Cr (abaixo de 1,5 mg/dl) após pelo menos 48 horas da retirada de diurético e expansão do volume com albumina
4. Ausência de choque
5. Não realizou tratamento recente com fármacos nefrotóxicos
6. Ausência de doença renal parenquimatosa como indicada pela proteinúria menor que 500 mg/dia, microhematúria (menor que 50 eritrócitos/campo de grande aumento) e/ou ultrassonografia renal anormal.
<i>SHR, Síndrome Hepatorenal; Cr, creatinina sérica</i>
Tabela 4. Critérios diagnósticos de SHR. Fonte: ANGELI (2015).

Tabela 5. Subtipos de SHR. Fonte: ANGELI (2015).	
SHR tipo 1	Insuficiência renal progressiva rapidamente definida como a duplicação da creatinina sérica inicial a um nível maior do que 2,5 mg/dL ou 220 µmoles/L em menos de duas semanas, e está associado com prognóstico muito pobre.
SHR tipo 2	Insuficiência renal moderada (Cr > 1,5 mg/dl ou 133 µmoles/l), segue um curso estável ou lentamente progressivo, muitas vezes associada a ascite refratária.

5.8 Nefropatia biliar

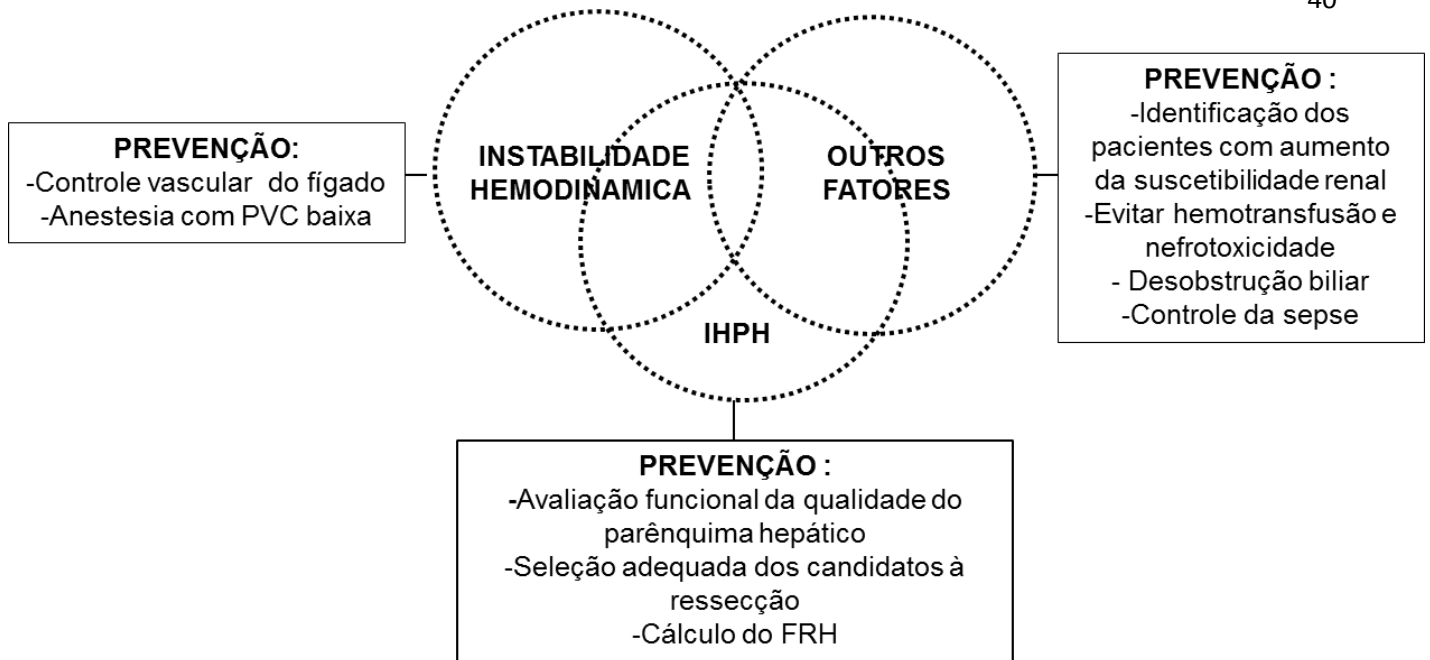
O conceito de que os sais biliares podem induzir a IRA não é recente, em 1922 um estudo analisou a urina de humanos e cães com icterícia, concluindo que sais biliares podem ser encontrados no sedimento urinário (HAESSLER; ROUS; BROUN, 1922). No entanto, na última década poucos estudos abordaram este assunto (BETJES; BAJEMA, 2006).

O mecanismo pelo qual a bilirrubina pode ser tóxica para a rins parece ser também inflamatório, além de obstrutivo (OZTURK; TERZI; KUKNER, 2010), e as alterações hemodinâmicas também podem ter um papel na nefropatia biliar, PADILLO et al., 2009). A idéia de que o principal mecanismo da IRA nos casos de obstrução biliar seria realmente funcional, mas também com um efeito nefrotóxico dos sais biliares, se tratando então de uma entidade de causas multifatoriais, sendo a obstrução tubular, inflamação tubulointersticial e alterações hemodinâmica renais os principais mecanismos potenciais descritos.

Além dos efeitos citados, pacientes candidatos à hepatectomias parciais em vigência de obstrução biliar podem ser submetidos à grandes ressecções hepáticas, com consequente diminuição do volume de um parênquima já com déficit funcional provocado pela colestase congestiva no fígado (COHNERT et al., 1997; CHOTI et al., 2002).

5.9 Prevenção da IRA após hepatectomia parcial

Alguns pacientes podem ter mais de um fator contribuindo para a instalação de IRA pós-operatória, podendo ser agravado por sepse (ABUELO, 2007; SANER et al., 2008; ARMSTRONG et al., 2009; SLANKAMENAC et al., 2009; TOMOZAWA et al., 2015) ou exposição à fármacos nefrotóxicos (MOORE et al., 1984). Existem fatores de risco em particular que devem ser controlados, bem como medidas operatórias e não-operatórias que devem ser empreendidas para a prevenção de lesão renal pós-operatória nestes pacientes (Figura 6).



PVC: pressão venosa central; IHPH: insuficiência hepática pós-hepatectomia; FRH: Futuro remanescente hepático.

Figura 6. Principais fatores de risco e medidas de prevenção de IRA após hepatectomia parcial. Fonte: Próprio autor (2016).

a) Controle vascular do fígado

O controle vascular do fígado é um método eficaz para reduzir o sangramento durante a hepatectomia. Embora várias técnicas tenham sido propostas, os dois métodos mais amplamente utilizados são a oclusão do influxo vascular e exclusão vascular total (PRINGLE et al., 1909; ABDALLA; NOUN; BELGHITI, 2004; SMYRNIOTIS et al., 2005).

A oclusão do influxo vascular é a forma mais antiga e mais simples de se reduzir a perda de sangue durante a hepatectomia (LI; MOK, 1989), sendo realizado através da aplicação de torniquete no ligamento hepatoduodenal (Figura 7). Esta manobra é conhecida como "Manobra de Pringle", e pode ser usado continuamente em fígados normais e sob condições normotérmicas por um máximo de 60 minutos, e durante 30 minutos em pacientes cirróticos ou com esteatose, apesar de períodos mais longos já terem sido descritos (HUGUET et al., 1992; HANNOUN et al., 1993;

MIDORIKAWA et al., 1999; SMYRNIOTIS et al., 2003), não havendo diferença significativa na perda de sangue durante a cirurgia quando se realiza a manobra de Pringle contínua ou intermitente (15 minutos de isquemia com 5 minutos de reperfusão) (BELGHITI et al., 1999). Estas preocupações sobre longos períodos de redução do fluxo vascular hepática é principalmente porque a obstrução do fluxo sanguíneo portal provoca congestão venosa do intestino, adicionalmente a lesão hepática isquêmica resulta em uma onda de metabólitos anaeróbios e citocinas que retornam à circulação com a liberação do clampeamento (CHOUKÈR et al., 2004).

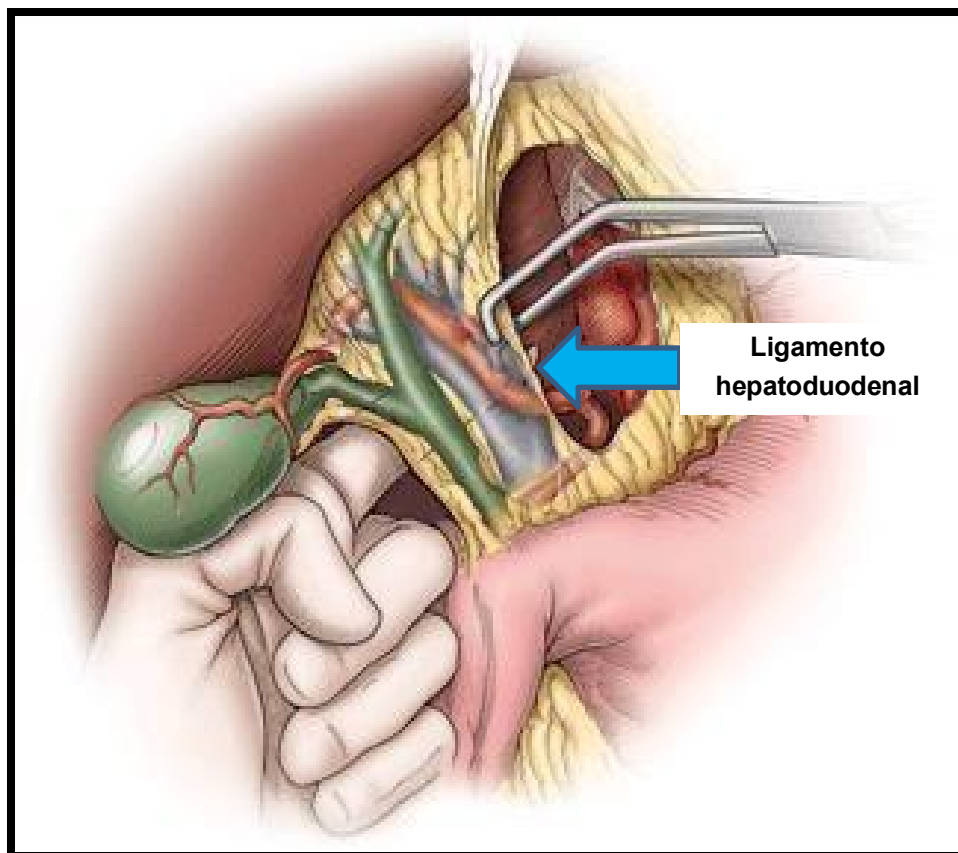


Figura 7. Manobra de Pringle com clampeamento do ligamento hepatoduodenal.
Fonte: CASTAING; AZOULAY; ADAM (2004).

Na exclusão vascular total do fígado, a oclusão do influxo vascular hepático é combinado com exclusão venosa hepática (Figura 8) (DELVA et al., 1987). Nestes casos, a isquemia hepática completa pode ser associada à perfusão hipotérmica com solução (BELZER, 1988) de preservação e circulação extracorpórea veno-

venosa, sendo que as ressecções do fígado podem ser realizadas "ex situ" (HANNOUN et al., 1991) ou "in situ" (DELRIVIERE; HANNOUN, 1995).

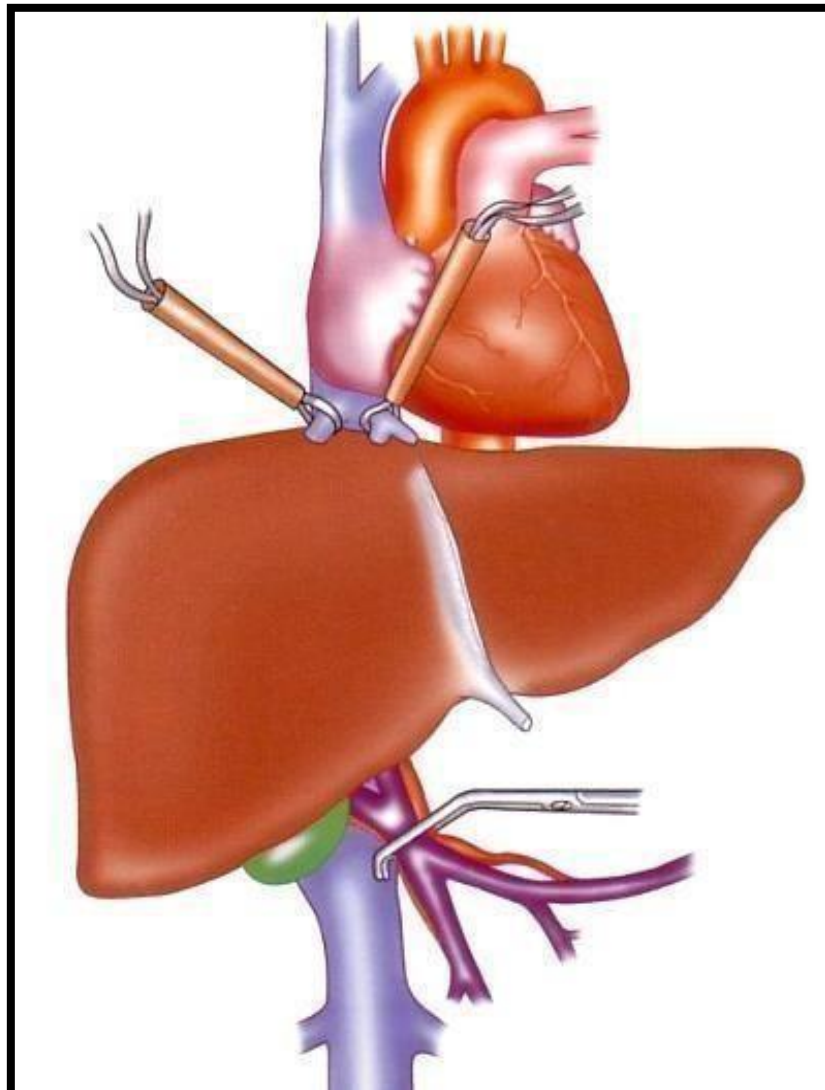


Figura 8. Exclusão vascular total do fígado com clampeamento do ligamento hepatoduodenal e veias hepáticas. Fonte : CASTAING; AZOULAY; ADAM (2004).

b) Anestesia com PVC baixa

Durante a transecção do parênquima, a baixa PVC diminui o sangramento das veias hepáticas (REES et al., 1996; MELENDEZ et al., 1998; SMYRNIOTIS et al., 2004) e ao lado do controle vascular do fígado, esta técnica anestésica testa a capacidade cardiovascular dos pacientes (ARMSTRONG et al., 2009). A anestesia com PVC baixa baseia-se em manter os pacientes em estado hipovolêmico até que a ressecção hepática seja concluída (MELENDEZ et al., 1998), isto é, em contraste com a maioria dos outros grandes procedimentos cirúrgicos, onde os pacientes recebem grandes volumes de cristalóides e colóides durante o período peri-operatório (ARMSTRONG et al., 2009), além disso, vasodilatadores são muitas vezes utilizados para reduzir ainda mais a PVC, levando à mudanças distributivas no fluxo sanguíneo (REES et al., 1996).

Embora estas técnicas sejam aplicadas para o controle de hemorragia e, conseqüentemente, promover a prevenção de IRA, uma consequência potencial de tais alterações circulatórias é a NTA, com subsequente insuficiência renal (SANER, 2008). Os rins estão em maior risco com a queda brusca da pressão sanguínea, sendo que se a pressão arterial média atinge valores abaixo de 80 mmHg, há uma diminuição significativa na TFG (ABUELO, 2007). Um estudo descreveu que a manutenção da PVC em valores menores ou igual a 4 mmHg, reduziu a perda de sangue durante a hepatectomia parcial, e encurtou o tempo de permanência hospitalar, sem efeitos negativos sobre a função hepática ou renal (WANG et al., 2006). Da mesma maneira um estudo com 496 ressecções hepáticas, utilizando um protocolo anestésico de restrição de fluidos, com a utilização de nitroglicerina, furosemida, e com a manutenção de uma pressão sanguínea sistólica de 90 mmHg, a perda de sangue de volume médio foi de 645 ml e a incidência de IRA foi de 3,1% (MELENDEZ et al., 1998). Um estudo com 2116 hepatectomias com baixa PVC descreveram uma perda sanguínea média de 300 mL (IQR: 200-600 mL), mortalidade em 90 dias de 2%, e IRA pós-operatória de 16% em toda a coorte (13% em risco, 2% em injúria e 1% em falência) (CORREA-GALLEGO et al., 2015) Um estudo relatou uma baixa incidência de IRA e necessidade de TRS após ressecções hepáticas (<1%), confirmando que o uso rotineiro de anestesia com PVC baixa em

combinação com oclusão vascular intermitente do fígado é seguro (ARMSTRONG et al., 2009).

Embora existam fortes evidências de que a PVC baixa durante a hepatectomia parcial podem minimizar a perda de sangue e a mortalidade (MELENDEZ et al., 1998), não está claro se esta estratégia desempenha um papel na prevenção da IRA, pois a pressão de perfusão renal pode ter um decréscimo durante a hipovolemia relativa, sendo assim, mais estudos são necessários para comprovar esta hipótese.

c) Prevenção da insuficiência hepática pós-hepatectomia(IHPH)

Para reduzir a incidência desta grave complicação pós-operatória, é necessário o planejamento pré-operatório da modalidade de ressecção hepática e uma cuidadosa seleção dos pacientes.

No caso de doença hepática crônica associada, como a cirrose, os melhores candidatos para a ressecção cirúrgica são os pacientes Child-Pugh classe A com valores normais de bilirrubina, ausência de sinais clínicos de hipertensão portal (contagem de plaquetas, esplenomegalia e varizes esofágicas), tumores menores que 5 cm de diâmetro (sem invasão vascular), assintomáticos e MELD menor de 8 (BRUIX et al., 1996; LLOVET et al., 1999; BELLAVANCE et al., 2008). Em uma recente grande série de hepatectomias parciais para tratamento de carcinoma hepatocelular, o índice de MELD, passível de ser calculado no período pré-operatório, foi preditor independente de IRA pós-operatória (LIM et al., 2016).

Além da identificação de doença hepática subjacente, o planejamento da extensão da ressecção hepática é de vital importância para reduzir a incidência desta grave complicação pós-operatória. No cálculo do volume de fígado remanescente, a tomografia axial computadorizada (TAC) trifásica e a ressonância nuclear magnética (RNM) têm um papel significativo, principalmente se associados às reconstruções em três dimensões, reconstruções vasculares e medições de volume do fígado, a volumetria hepática (LIAU et al., 2004). Na obtenção das imagens na avaliação tomográfica, a volumetria hepática auxilia na avaliação da ressecabilidade de lesões hepáticas, possibilitando o cálculo do futuro remanescente

hepático (FRH) pós-ressecção, que deve ser em pacientes com função hepática normal maior que 25% do volume hepático total, correspondendo à razão do peso do fígado remanescente pelo peso do paciente de 0,5, e em pacientes portadores de cirrose hepática, exposição prolongada à quimioterapia ou obstrução biliar, este valor é de 40% e a razão do peso do remanescente hepático pelo peso do paciente é de 0.7 (LIAU et al., 2004).

Em algumas situações a ressecabilidade se dá apenas quando se realiza duas ressecções hepáticas seqüenciais, denominada de hepatectomia em dois tempos, geralmente associado à oclusão portal (ADAM et al., 2000). A oclusão de um ramo da veia porta é utilizado para minimizar a ocorrência de IHPH após grandes ressecções hepáticas. Este procedimento torna possível o tratamento de tumores previamente classificados como irressecáveis, promovendo hipertrofia hepática contra-lateral, portanto aumentando o FRH (BROERING et al., 2002; MALINOWSKI et al., 2015).

6. MANUSCRIPT

Name of Journal: *World Journal of Hepatology*

Manuscript Type: Original Article

Risk factors for acute kidney injury after partial hepatectomy

Bredt LC, Peres LAB. Hepatectomy and acute kidney injury

Luis Cesar Bredt, Luis Alberto Batista Peres

Luis Cesar Bredt, Full Professor of Surgical Oncology and Hepatobiliary Surgery, University Hospital of Western Paraná, State University of Western Paraná, Cascavel, Paraná 85819-110, Brazil

Luis Alberto Batista Peres, Department of Nephrology, University Hospital of Western Paraná, State University of Western Paraná, Cascavel, Paraná 85819-110, Brazil

Author contributions: Bredt LC, and Peres LAB contributed equally to this review article. All authors equally contributed to this paper with conception and design of the study, literature review and analysis, drafting and critical revision and editing, and final approval of the final version.

Conflict-of-interest statement: No potential conflicts of interest. No financial support.

Correspondence to: Luis Cesar Brecht, Full Professor of Surgical Oncology and Hepatobiliary Surgery, Department of Surgical Oncology and General Surgery, University Hospital of Western Paraná, Cascavel, Paraná 85819-110, Brazil. Email address: **lcbrecht@gmail.com**

Telephone: +55 (45) 99936-9943 Fax: +55 (45) 3321-5151

ABSTRACT

Aim: This research aims to identify risk factors for the occurrence of acute kidney injury (AKI) in the postoperative period of partial hepatectomies. **Methods:** Retrospective analysis of 446 consecutive resections in 405 patients, analyzing clinical characteristics, preoperative laboratory data, intraoperative data, and postoperative laboratory data and clinical evolution. Adopting the International Club of Ascites (ICA) criteria for the definition of AKI, potential predictors of AKI by logistic regression were identified. **Results:** Of the total 446 partial liver resections, postoperative AKI occurred in 80 cases (17.9%). Identified predictors of AKI were: non-dialytic chronic kidney injury (CKI), biliary obstruction, the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score, the extent of hepatic resection, the occurrence of intraoperative hemodynamic instability, post-hepatectomy haemorrhage (PHH), and postoperative sepsis. **Conclusion:** The MELD score, the presence of non-dialytic CKI and biliary obstruction in the preoperative period, and perioperative hemodynamics instability, bleeding, and sepsis are risk factors for the occurrence of AKI in patients that underwent partial hepatectomy.

Keywords: kidney injury, hepatectomy, postoperative

Core tip

Acute kidney injury (AKI) is a serious complication after partial hepatectomy. This research aims to identify risk factors for the occurrence of AKI in the postoperative period of partial hepatectomies. The MELD score, the presence of non-dialytic chronic kidney injury and biliary obstruction in the preoperative period, and perioperative hemodynamics instability, bleeding, and sepsis are risk factors for the occurrence of AKI in patients that underwent partial hepatectomy.

INTRODUCTION

Despite of the limited data regarding the occurrence of AKI after partial hepatectomy, the reported incidence ranges from 0.9% to 15.1%^[1-4]. A comprehensive analysis of the scarce data^[5] is also hampered by the lack of consensus in the exact definition of AKI after liver resection.

Candidates for liver resections often present with multiple potential risk factors regarding postoperative AKI, such as excessive bleeding during the hepatectomy, and the occurrence of post-hepatectomy liver failure (PLF)^[2,3,5-7]. Eventually, patients can have a combination of insults, that can be aggravated by distributive circulatory derangements by sepsis^[2,3,5-8] or exposure to nephrotoxic drugs^[9].

The hemodynamic changes in patients after major liver resections, mainly in patients with underlying chronic liver injury, may simulate those of patients with acute liver failure or cirrhosis^[10]. Thus, the current criteria suggested by the International Club of Ascites (ICA) for definition of AKI would be the most appropriate criteria for these patients^[11], since urine output measurement and static serum creatinine (sCr) levels are not included in ICA criteria.

Assuming post-operative AKI as primary endpoint, the aim of the present report was to identify the risk factors for the occurrence of this serious complication after partial hepatectomies.

METHODS

This report is based on a historical cohort study of patients who underwent partial hepatectomy from January 2008 to July 2016 at the Hepatobiliary Surgery Department of Cancer Hospital-UOPECCAN. Patients with evidence of dialytic chronic renal dialysis at the time of surgery, the need of emergency hepatectomy or

patients who died at the intraoperative or immediate postoperative period (within the first 24 hours after the procedure) were excluded. The study was approved by the Research Ethics Board at West Parana University (number. 1.665.135; July 2016), and the need for informed written consent was waived. The study was conformed to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki.

Preoperative Data

The data collected included: patient demographic data, preoperative use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), angiotensin-converting enzyme and (ACE) inhibitors, the presence of comorbidities including: non-dialytic chronic kidney disease (CKI), defined as estimated glomerular filtration rate (eGFR) less than 60 mL/min/1.73 m²[12], liver cirrhosis with Model End- Liver Disease (MELD) score calculation[13], biliary obstruction and prior exposure to chemotherapy.

Preoperative baseline laboratory tests values were obtained from the patient electronic charts in the previous 3 months, and in patients with more than one value, the value closest to the hospitalar admission date were selected. Laboratory tests included: serum dosages of urea, creatinine, sodium, potassium, bilirubin, and albumin, International Normalized Ratio (INR) value, serum platelet count and eGFR value calculation according to the formula[14]:

$$\text{eGFR: ml/ min/1,73 m}^2 = k \times 186 \times [\text{sCr}]^{-1,15} \times [\text{age}]^{-0,203};$$

$$K = 1 \text{ (if male) or } 0,72 \text{ (if female)}$$

Intraoperative and surgical data

The surgical and anesthetic covariates recorded were: open or laparoscopic resection, extent of liver resection (major hepatectomy was defined as resection of at least three Couinaud liver segments), resection modalities according to Brisbane

nomenclature^[15], type of vascular clamping of the liver (intermittent Pringle maneuver^[16], continuous Pringle maneuver^[17] or total vascular exclusion^[18]), segment I resection, two-stage resection^[19], associated extrahepatic resection, complex vascular reconstruction (Portal vein, hepatic artery or hepatic veins, with or without prothesis), regional lymphadenectomy (hepatic pedicle lymph nodes^[20]), intraoperative transfusions of red blood cells, and intraoperative hemodynamic instability, defined as a sustained systolic blood pressure less than 90 mm Hg or more than 40 mm Hg below the patient's usual systolic blood pressure during 30 minutes.

Postoperative data and complications

Similarly to the preoperative laboratory blood tests, we retrieved its values in the postoperative period, including the most altered values in the first 30 postoperative days.

Postoperative complications the first 30 postoperative days recorded were: post-hepatectomy haemorrhage (PHH)^[21], post-hepatectomy liver failure (PHLF)^[22], biliary fistula^[23], postoperative ascites, wound infection^[24], pulmonary complications, including pulmonary infection^[25], acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury (ALI)^[26], cardiovascular complications, including coronary insufficiency, cardiac arrhythmias, peripheral thrombosis, thromboembolism, and stroke^[5].

The occurrence and staging of AKI were defined according to the ICA^[11] criteria, although the RIFLE^[27] and AKIN^[28] criteria were used for comparative purposes (Table 2). The use of aminoglycosides, renal replacement therapy (hemodialysis), the occurrence of HRS^[11] and hospitalization time in days were recorded. The overall complications were classified according do Clavien-Dindo classification for postoperative complications^[29].

Statistical Analysis

To ensure the stability of our multivariate model, the sample size of the study was determined based on the results of a historical cohort not published in our Hepatobiliary Surgery Department, with an incidence of ARF after partial hepatectomies fixed at 18%, ensuring the adequate number of events per variable^[30]. Categorical variables were expressed in absolute numbers and percentages were compared by the chi-square test or Fisher's exact test when indicated. Continuous variables were expressed as absolute and mean \pm standard deviation, and the comparison by the Student's t-test or non-parametric Mann-Whitney test after checking the normality assumptions by the Shapiro-Wilk test. The variables selected in the univariate model ($p < 0.05$) were tested in the multiple logistic regression model to identify independent binary predictors on the occurrence of postoperative AKI. The results of the model were expressed by means of the odds ratio, together with the corresponding 95% confidence intervals and the p values of the Wald test. A value of $p < 0.05$ (two-tailed) was considered significant. Statistical calculations were made with the software GPower 3.0.10 and SPSS 16.0 package for Windows.

RESULTS

During the period from January 2008 to July 2016, 436 patients underwent liver resection surgery, of which 31 patients were excluded, with 405 included patients in the study for the final analysis (Figure 1).

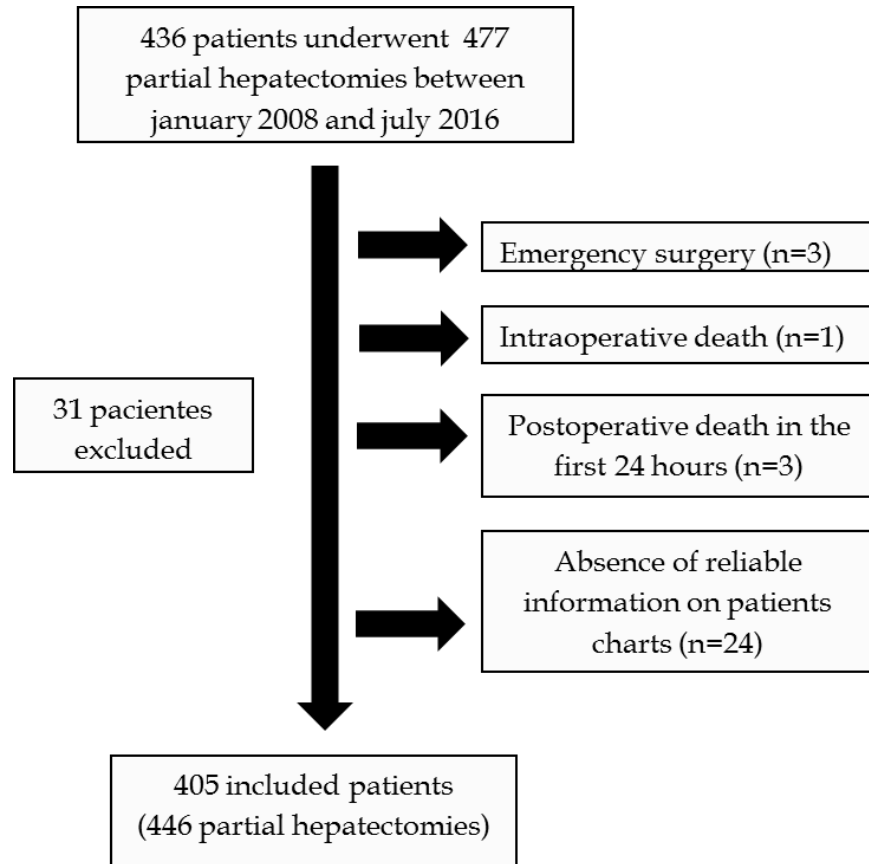


Figure 1. Flow chart outlining the included and excluded patients in the study.

Of the total of included patients, 271 underwent minor partial hepatectomies (60.7%) and 175 patients (39,3%) underwent major resections, and the most common resection modalities according to Brisbane nomenclature^[14] were bissegmentectomy in 105 patients, segmentectomy in 103 patients, right hepatectomy in 85 patients, non-anatomical resections in 63 patients and left hepatectomy in 45 patients. The segment I were resected in 31 patients.

The most common indications for partial hepatectomy in patients with malignant tumors were colorectal cancer metastases 183 patients (41%) and hepatocellular carcinoma in 75 patients (16.8%), and patients with benign tumors

were hepatic adenoma in 35 patients (7.8%) and hepatic hemangioma in 15 patients (3.4%).

Table 1 shows the clinical data of the patients prior the 466 partial hepatectomies according to the occurrence of AKI. It is observed that in the AKI group the prevalence of non-dialytic CKI and cirrhosis were higher, as well as higher MELD scores and biliary obstruction prior to partial hepatectomy. Regarding preoperative laboratory tests, the AKI group had higher bilirubin levels than non- AKI group, 2.84 ± 3.95 mg/dL vs 1.63 ± 3.05 mg/dL, respectively.

Table 1. Preoperative patient characteristics according to the occurrence of postoperative AKI in 466 partial hepatectomies.			
	No AKI (n=366)	AKI (n=80)	p
Gender, male, n (%)	180 (49.2)	43 (53.8)	0.269
Age (years), mean (SD)	54.6 (16.57)	57,4 (16.10)	0.842
ACE inhibitors, n (%)	19 (5.2)	10 (12.5)	0.210
NSAIDs, n (%)	26 (7.1)	10 (12.5)	0.082
Non-dialytic CKI, n (%)	1 (0.27)	8 (10.0)	<0.001
Diabetes mellitus, n (%)	44 (12.0)	14 (17.5)	0.121
Systemic arterial hypertension, n (%)	70 (19.1)	15 (18.8)	0.467
Preoperative chemotherapy, n (%)	85 (23.2)	24 (30.0)	0.402
Cirrhosis, n (%)	23 (6.3)	10 (12.5)	0.042
MELD score, mean (SD)	7.67 (1.15)	8,05 (1.05)	0.020
Biliary obstruction, n (%)	6 (1.6)	13 (16.2)	<0.001
Baseline laboratory tests			
Serum urea (mg/dL), mean \pm SD	31.45 \pm 10.71	35.63 \pm 23.77	0.021
Serum creatinine (mg/dL), mean \pm SD	0.90 \pm 0.71	0.98 \pm 0.62	0.229
eGFR (ml/min/m ²), mean \pm SD	98.38 \pm 51.32	89.86 \pm 35.46	0.944
Sodium (mEq/L), mean \pm SD	135.67 \pm 3.25	134.25 \pm 3.00	0.350
Potassium (mEq/L), mean \pm SD	4.44 \pm 0.63	4.34 \pm 0.75	0.697
INR, mean \pm SD	1.13 \pm 0.45	1.14 \pm 0.20	0.912
Bilirubin (mg/dL), mean \pm SD	1.63 \pm 3.05	2.84 \pm 3.95	0.002
Albumin (g/dL), mean \pm SD	3.61 \pm 0.87	3.41 \pm 0.92	0.505
Platelets (mm ³), mean \pm SD	211869.55 \pm 103744.67	215522.81 \pm 115186.57	0.129
<i>AKI, acute kidney injury; ACE, angiotensin conversion enzyme; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; CKI, chronic kidney injury; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; SD, standard deviation; INR, International Normalized Ratio.</i>			

Overall and renal postoperative complications rates are shown in Table 2. A total of 113 patients (25.3%) presented some type of complication, and according to the Dindo-Clavien scale, the complications grade I were the most common, occurring in 46 patients (10.3%). According to ICA criteria, AKI occurred in 80 patients (17.9%), as well as by the AKIN criteria. A slight difference in the incidence of AKI was observed according to RIFLE criteria (15.7%).

Table 2. Postoperative overall complications and AKI staging according to ICA ^[11] , RIFLE ^[27] and AKIN ^[28] criteria (n= 446).	
Overall complications, n (%)	113 (25.3)
Overall complications (Clavien-Dindo classification)	
I, n (%)	46 (10.3)
II, n (%)	25 (5.6)
III a/b, n (%)	18 (4.0)
IV a/b, n (%)	7 (1.6)
V (death), n (%)	17 (3.8)
AKI (ICA), n (%)	80 (17.9)
I, n (%)	26 (5.8)
II, n (%)	21 (4.7)
III, n (%)	33 (7.4)
AKI (RIFLE), n (%)	70 (15.7)
Risk, n (%)	16 (3.6)
Injury, n (%)	21 (4.7)
Failure, n (%)	33 (7.4)
AKI (AKIN), n (%)	80 (17.9)
I, n (%)	26 (5.8)
II, n (%)	21 (4.7)
III, n (%)	32 (7.2)
HRS, n (%)	11 (2.5)
RRT (hemodialyses), n (%)	9 (2.0)
<i>AKI, acute kidney injury; ICA, International Club of Ascites; RIFLE, risk, injury, failure, loss, end-stage; AKIN, Acute Kidney Injury Network; HRS, hepatorenal syndrome; RRT, renal replacement therapy.</i>	

Regarding surgical and intraoperative information, patients with AKI underwent more extensive surgical procedures (major hepatectomies), and especially, had significantly higher rates of hemodynamic instability and red blood cell transfusion during liver resections than non-AKI patients, 31.2% vs 7.1% and 28.8% vs 8.5%, respectively, with $p < 0.001$ for both variables (Table 3).

Table 3. Intraoperative characteristics of the 446 liver resections according to the occurrence of postoperative AKI.			
	No AKI (n=366)	AKI (n=80)	p
Surgical approach			0.071
Open, n (%)	343 (93.7)	79 (98.8)	
Laparoscopic, n (%)	23 (6.3)	1 (1.2)	
Extention of resection			0.002
Major resection, n (%)	128 (35.2)	45 (56.2)	
Minor resection, n (%)	238 (64.8)	35 (43.8)	
Tumoral histology			0.134
Benign, n (%)	70 (19.1)	6 (7.5)	
Malignant, n (%)	296 (80.9)	74 (92.5)	
Segment I resection, n (%)	23 (6.3)	8 (10.0)	0.098
Two-stage hepatectomy, n (%)	26 (7.1)	6 (7.5)	0.439
Intermittent Pringle maneuver (15'\5'), n (%)	124 (33.9)	31 (38.8)	0.438
Continuous Pringle maneuver, n (%)	26 (7.1)	10 (12.5)	0.254
Total vascular exclusion, n (%)	6 (1.6)	2 (2.5)	0.212
Complex vascular reconstruction	6 (1.6)	1 (1.2)	0.634
Regional lymphadenectomy, n (%)	86 (23.5)	25 (31.2)	0.155
Associated extrahepatic resection, n (%)	27 (7.4)	10 (12.5)	0.103
Intraoperative instability, n (%)	26 (7.1)	25 (31.2)	<0.001
Red blood cell transfusion, n (%)	31(8.5)	23 (28.8)	<0.001
<i>AKI, acute kidney injury.</i>			

According to the postoperative laboratory tests (Table 4), patients with AKI had significantly higher levels of urea and creatinine after surgery, with a significant lower eGFR, 53.73 ± 34.38 ml/min/m² vs 83.24 ± 60.04 ml/min/m² ($p < 0.001$).

Table 4. Postoperative laboratory tests values and complications after 466 partial hepatectomies according to the occurrence of postoperative AKI.

	No AKI (n=366)	AKI (n=80)	p
Laboratory tests			
Serum urea (mg/dL), mean ± SD	47.61 ± 49.36	82.19 ± 77.45	<0.001
Serum creatinine (mg/dL), mean ± SD	1.29 ± 1.16	2.29 ± 2.21	<0.001
eGFR (ml/min/m ²), mean ± SD	83.24 ± 60.04	53.73 ± 34.38	<0.001
Sodium (mEq/L), mean ± SD	132.88 ± 4.27	132.29 ± 5.55	0.385
Potassium (mEq/L), mean ± SD	4.86 ± 0.81	5.16 ± 0.94	0.013
INR, mean ± SD	1.82 ± 2.46	2.08 ± 1.161	0.438
Bilirubin (mg/dL), mean ± SD	3.46 ± 4.54	4.54 ± 6.84	0.001
Albumin (g/dL), mean ± SD	2.58 ± 0.62	2.36 ± 0.59	0.069
Platelets (mm ³), mean ± SD	144101.93 ± 120446.829	132906.89 ± 113193.18	0.518
Aminoglycosides	7 (1.9)	3 (3.8)	0.341
PHLF, n (%)	7 (1.9)	21 (26.3)	<0.001
A, n (%)	4 (1.1)	3 (3.8)	
B, n (%)	3 (0.8)	10 (12.5)	
C, n (%)	0 (0)	8 (10.0)	
PHH, n (%)	1 (0.3)	9 (11.3)	<0.001
A, n (%)	0 (0)	2 (2.5)	
B, n (%)	0 (0)	4 (5.0)	
C, n (%)	1 (0.3)	3 (3.8)	
Biliary fistula	25 (6.8)	10 (12.5)	0.086
A, n (%)	15 (4.1)	6 (7.5)	
B, n (%)	7 (1.9)	3 (3.8)	
C, n (%)	3 (0.8)	1 (1.2)	
Postoperative ascites, n (%)	58 (15.9)	23 (28.8)	0.059
Wound infection	13 (3.6)	7 (8.8)	0.062
Pulmonary complications, n (%)	15 (4.1)	6 (7.5)	0.177
Cardiovascular complications, n (%)	7 (1.9)	2 (2.5)	0.501
Sepsis, n (%)	2 (0.5)	13 (16.2)	<0.001
Hospital stay (days), mean ± SD	6.68 ± 3.65	12.20 ± 9.41	0.008
<i>AKI, acute kidney injury; eGFR, estimated glomerular filtration rate; PHLF, post-hepatectomy liver failure; PHH, post-hepatectomy haemorrhage; SD, standard deviation.</i>			

In the postoperative evolution, patients with AKI had higher rates of IHPH (25%), PHH (11.2%), sepsis (16.2%) and longer hospital stay (12.20 ± 9.41 days) (Table 4). According to the univariate model (Table 5), six covariates were statistically more

frequent in the AKI group and the six were confirmed in the multiple logistic regression model as predictors: MELD score, the presence of biliary obstruction and non-dialytic CKI in the preoperative period, intraoperative hemodynamic instability, and finally PHH and sepsis in the postoperative period.

	Univariate Analyses	Multiple Logistic Regression			
	p	OR	(CI 95.0%)		p
Extent of resection	0.002	2.249	1.217	4.156	0.010
Biliary obstruction	<0.001	10.240	3.094	33.891	<0.001
Hemodynamics instability	<0.001	5.244	1.337	20.568	0.017
Red blood cell transfusion	<0.001				0.244
Cirrhosis	0.042				0.241
MELD score	0.020	4.342	1.347	15.654	0.046
Sepsis	<0.001	11.609	3.185	39.911	<0.001
Posthepatectomy haemorrhage	<0.001	12.652	7.769	53.612	<0.001
CKI	<0.001	8.975	1.533	44.675	0.022

AKI, acute kidney injury; OR, Odds ratio; CI, Confidential interval; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; CKI, chronic kidney injury.

DISCUSSION

This study aimed to identify the main risk factors for AKI in the postoperative period of partial hepatectomies. There is a certain disparity of the available criteria for postoperative AKI definition in these situations, thus, we adopted the current criteria suggested by the ICA^[11] for definition of AKI in cirrhotic patients. In patients

eligible for partial hepatectomy with underlying liver diseases or who underwent major liver resections, often the both, the ICA criteria^[11] do not include unreal measurements for these patients, such as static sCr measurements and urine output.

The incidence of AKI in the present study according to ICA and AKIN criteria was 17,9%, and according to RIFLE criteria was 15.7%. These AKI incidence were higher than other publications on the subject^[1-5]. The AKIN and RIFLE criteria were applied for comparison, and this slight underestimation of AKI by RIFLE criteria can be probably explained by the fact that the ICA and AKIN criteria consider as stage I AKI a small increase of 0.3 mg/dL in sCr.

Including AKI, the overall complication rate in this study was 25.3%, and the mortality rate was 3.8%, that is comparable to the results of two large retrospective studies evaluating morbidity and mortality of partial hepatectomies^[31,32].

The present study did not neglect the analysis of the two main AKI riskfactors after partial hepatectomies, which would be perioperative bleeding and PHLF^[6]. Perioperative haemorrhage with renal hypoperfusion ^[6], with or without the deleterious effects of blood transfusion^[3], was a strong predictor of postoperative AKI in this study, reflected by intraoperative hemodynamic instability and posthepatectomy haemorrhage. An increased renal susceptibility to the perioperative renal ischemia^[22-25], such as in CKI, was a predictor in the authors' series.

Additionally, it is expected that major resections may have larger blood losses during operation and higher incidence of PHLF as well, it was corroborated by the significant influence of major resections on AKI occurrence, according to our logistic regression model. In a recent report of a large series of liver resections for hepatocellular carcinoma, major liver resection was a predictor for postoperative AKI^[4].

For prevention of intraoperative bleeding, there are intraoperative maneuvers that may be crucial, such as vascular control of the liver^[2] and LCVP anesthesia^[1,33,34], preventing the back bleeding from hepatic veins. The Pringle maneuver (intermittent^[16] or continuous^[17]) is routinely applied in liver resections at the authors' Department, thus there was no difference between the groups, and LCVP anesthesia parameters were not evaluated.

Second factor relates to the occurrence of PLF with its distributive circulatory changes, which is a major cause of death after hepatic resection, and eventually can progress to hepatorenal syndrome (HRS)^[11]. Similar to the results from a previous report^[4], the MELD score^[13], a useful and extensively validated tool for predicting liver failure progression, was a predictor of postoperative AKI, and the most important, it can be applied in the preoperative period.

The presence of biliary obstruction was an independent predictor of postoperative AKI according to the authors' results, and the mechanism by which bilirubin may be toxic to the kidneys seems to be inflammatory as well as obstructive^[35], and hemodynamic changes may also play a role in biliary cast nephropathy^[36]. In addition to the aforementioned effects, patients who are candidates for surgery in the presence of biliary obstruction with congestive cholestasis in the liver^[37,38] may undergo major hepatic resections, with consequent decrease in the volume of a functionally deficient liver parenchyma, predisposing for PHLF.

Eventually, patients can have combinations of renal insults that can be aggravated by sepsis^[2,3,5,6], which was an independent predictor in the authors' analysis. The septicemia and its hemodynamic and systemic repercussions may eventually coexist with liver failure, often being the final event of PHLF^[5].

The shortcomings of the current study, besides its retrospective nature, were the non-inclusion of anesthetic maneuvers among covariates, such as LCVP anesthesia, and the non-inclusion of hepatic steatosis, since it is a determinant of the functional quality of the parenchyma^[39,40]. As mentioned, the retrospective nature of the study did not allow the authors to include non-standardized non-reliable data.

In order to reduce the incidence of postoperative AKI after partial hepatectomy, a careful patient selection and preoperative resection planning are mandatory, specially in the case of predisposing CKI, biliary obstruction and underlying cirrhosis, in which MELD score calculation can be extremely worthfull^[41-43]. Measures for preventing sustained intraoperative hypotension and postoperative bleeding must be undertaken, as well as prevention and prompt treatment of sepsis.

In the case of high risk patients for postoperative AKI, the nephrologist must be promptly involved in multidisciplinary discussions.

Comments

Background

Acute kidney injury (AKI) is an serious complication after partial hepatectomy, however, there are limited published data regarding this subject, in addition, there is no concensus about the definition of AKI in these patients.

Research frontiers

The present study did not neglect the analysis of the two main AKI risk factors after partial hepatectomies, which would be perioperative bleeding, with or without the deleterious effects of blood transfusion, and post-hepatectomy liver failure.

Innovations and breakthroughs

The hemodynamic changes in patients after major liver resections may simulate those of patients with acute liver failure or cirrhosis. Thus, the current criteria suggested by the International Club of Ascites (ICA) for definition of AKI would be the most appropriate criteria for these patients.

Applications

In order to reduce the incidence of postoperative AKI after partial hepatectomy, a careful patient selection and preoperative resection planning are mandatory, specially in the case of predisposing CKI, biliary obstruction and underlying cirrhosis, in which MELD score calculation can be extremely worthfull.

Terminology

Candidates for liver resections often present with multiple potential risk factors regarding postoperative acute kidney injury (AKI), such as excessive bleeding during the hepatectomy, and the occurrence of post-hepatectomy liver failure (PLF). The current criteria suggested by the International Club of Ascites (ICA) for definition of AKI would be the most appropriate criteria for these patients. For prevention of intraoperative bleeding, there are intraoperative maneuvers that may be crucial, such as vascular control of the liver and low central venous pressure (LCVP) anesthesia. Second factor relates to the occurrence of PLF with its distributive circulatory changes, that eventually can progress to hepatorenal syndrome (HRS).

REFERENCES

1. Melendez JA, Arslan V, Fischer ME, Wuest D, Jarnagin WR, Fong Y, Blumgart LH. Perioperative outcomes of major hepatic resections under low central venous pressure anesthesia: blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 620-625 [PMID: 9849736 DOI: 10.1016/s1072-7515(98)00240-3]
2. Armstrong T, Welsh FK, Wells J, Chandrakumaran K, John TG, Rees M. The impact of pre-operative serum creatinine on short-term Outcomes after liver resection. *HPB (Oxford)* 2009; 11: 622-628 [PMID: 20495629 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2009.00094.x]
3. Tomozawa A, Ishikawa S, Shiota N, Cholvisudhi P, Makita K. Perioperative risk factors for acute kidney injury after liver Resection surgery: an historical cohort study. *Can J Anaesth* 2015; 62:753-761 [PMID: 25925634 DOI: 10.1007/s12630-015-0397-9]
4. Lim C, Audureau E, Salloum C, Levesque E, Lahat E, Merle JC, Compagnon P, Dhonneur G, Feray C, Azoulay D. Acute kidney injury following hepatectomy for

- hepatocellular carcinoma: incidence, risk factors and prognostic value. *HPB (Oxford)* 2016; 18:540-548 [PMID: 27317959 DOI:10.1016/j.hpb.2016.04.004]
5. Slankamenac K, Breitenstein S, Held U, Beck-Schimmer B, Puhan MA, Clavien PA. Development and validation of a prediction Score for postoperative acute renal failure following liver resection. *Ann Surg* 2009; 250: 720-728 [PMID: 19809295 DOI: 10.1097/Sla.0b013e3181bdd840]
 6. Saner F. Kidney failure following liver resection. *Transplant Proc* 2008; 40: 1221-1224 [PMID:18555153 DOI:10.1016/j.transproce.2008.03.068]
 7. Peres LA, Bredt LC, Cipriani RF. Acute renal injury after partial hepatectomy. *World J Hepatol* 2016;8:891-901 [PMID:27478539 DOI:10.4254/wjh.v8.i21.891]
 8. Abuelo JG. Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 797- 805 [PMID: 17715412 DOI: 10.1056/NEJMra064398]
 9. Moore RD, Smith CR, Lipsky JJ, Mellits ED, Lietman PS. Risk Factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med* 1984; 100: 352- 357 [PMID: 6364908 DOI: 10.732 6/0003-4819-100-3-352].
 10. Golriz M, Majlesara A, El Sakka S, Ashrafi M, Arwin J, Fard N, Raisi H, Edalatpour A, Mehrabi A. Small for Size and Flow (SFSF) Syndrome: An alternative description for posthepatectomy liver failure. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; 40: 267-275 [PMID: 26516057 DOI:10.1016/J.Clinre.2015.06.024].
 11. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, Moreau R, Jalan R, Sarin SK, Piano S, Moore K, Lee SS, Durand F, Salerno F, Caraceni P, Kim WR, Arroyo V, Garcia-Tsao G. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with Cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut* 2015;64:531-537 [PMID:25631669 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308874].
 12. Levin A, Hemmelgarn B, Culleton B, Tobe S, McFarlane P, Ruzicka M, Burns K, Manns B, White C, Madore F, Moist L, Klarenbach S, Barret B, Foley R, jindal K, Senior P, Pannu N, Shurraw S, Akbari A, Cohn A, Reslerova M, Deved V, Mendelssohn D, Nesrallah G, Kappel J, Tonelli M, Canadian Society of Nephrology. Guidelines for the management of kidney disease. *CMAJ* 2008;179:1154- 1162 [PMID:19015566 DOI:10.1503/cmaj.080351].
 13. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CI, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33: 464-470, 2001 [PMID:11172350 DOI:10.1053/jhep.2001.22172].

14. Launay-Vacher V, Oudards S, Janus N, Gligorov J, Pourrat X, Rixe O, Morere JF, Beuzeboc P, Deray G. Renal Insufficiency and Medications (IRMA) Study Group. Prevalence of renal insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer* 2007;110:1376-1384 [PMID:17634949 DOI:10.1002/cncr.22904].
15. Pang YY. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HPB* 2000; 2:333-39. *HPB (Oxford)* 2002; 4: 99-100 [PMID:18332933 DOI:10.1080/136518202760378489].
16. Belghiti J, Noun R, Malafosse R, Jagot P, Sauvanet A, Pierangeli F, Marty J, Farges O. Continuous versus intermittent portal triad clamping for liver resection: A controlled study. *Ann Surg* 1999; 229: 369-375 [PMID:10077049 DOI: 10.1159/000108325].
17. Li AK, Mok SD. Simplified hepatectomy: the tourniquet method. *Aust N Z J Surg* 1989; 59: 161-163 [PMID:2920001 DOI: 10.1111/j.1445-2197.1989.tb01489.x].
18. Delva E, Nordlinger B, Parc R, Lienhart A, Hannoun L, Huguet C. Hepatic vascular exclusion (HVE) for major liver resections. *Int Surg* 1987;72:78- 81 [PMID:3610538].
19. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000;232:777-785 [PMID:11088072 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181907fd9].
20. Jaeck D. The significance of hepatic pedicle lymph nodes metastases in surgical management of colorectal liver metastases and of other liver malignancies. *Ann Surg Oncol* 2003;10:1007-1011 [PMID:14597437 DOI: 10.1245/ASO.2003.09.903].
21. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Maddern G, Koch M, Hugh TJ, Fan ST, Nimura Y, Figueras J, Vauthey JN, Rees M, Adam R, Dematteo, RP, Greig P, Usatoff V, Banting S, Nagino M, Capussotti L, Yokoyama Y, Brooke-Smith M, Crawford M, Christophi C, Makuuchi M, Buchler MW, Weitz J. Post-hepatectomy haemorrhage: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *HPB (Oxford)* 2011;13:528-535 [PMID:21762295 DOI:10.1111/j.1477-2574.2011.00319.x].
22. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, Koch M, Makuuchi M, Dematteo RP, Christophi C, Banting S, Usatoff V, Nagino M, Maddern G, Hugh TJ, Vauthey JN, Greig P, Rees M, Yokoyama Y, Fan ST, Nimura Y, Figueras J, Capussotti L, Büchler MW, Weitz J. Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* 2011; 149: 713-724 [PMID:21236455 DOI: 10.1016/j.surg.2010.10.001].
23. Koch M, Garden OJ, Padbury R, Rahbari NN, Adam R, Capussotti L, Fan ST, Yokoyama Y, Crawford M, Makuuchi M, Christophi C, Banting S, Brooke-Smith M,

- Usatoff V, Nagino M, Maddern G, Hugh TJ, Vauthey JN, Greig P, Rees M, Nimura Y, Figueras J, Dematteo RP, Büchler MW, Weitz J. Bile leakage after after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery* 2011; 149:680-688[PMID:21316725 DOI:10.1016/j.surg.2010.12.002].
24. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:606-608[PMID:1334988 DOI: 10.1017/S0195941700015241].
25. Kelly E, MacRedmond RE, Cullen G, Greene CM, McElvaney NG, O'Neill SJ. Community-acquired pneumonia in older patients: does age influence systemic cytokine levels in community-acquired pneumonia?. *Respirology* 2009;14:210-216 [PMID:19272082 DOI:10.1111/j.1440-1843.2008.01423.x].
26. Raghavendran K¹, Napolitano LM. Definition of ALI/ARDS. *Crit Care Clin* 2011;27:429-437 [PMID:21742209 DOI:10.1016/j.ccc.2011.05.006].
27. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid Therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: R204-R212 [PMID: 15312219 DOI: 10.1186/cc2872].
28. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative To improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31 [PMID: 17331245 DOI: 10.1186/cc5713].
29. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; **240:** 205-2013 [PMID: 15273542 DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae].
30. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 1373-1379 [PMID: 8970487 DOI: 10.1016/S08954356(96)00236-3].
31. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, Dematteo RP, Ben-Porat L, Little S, Corvera C, Weber S, Blumgart LH. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: Analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg* 2002; 236: 397-406 [PMID:12368667 DOI:10.1097/01.SLA.0000029003.66466.B3].
32. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, Wong J.

Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. *Ann Surg* 2004; 240: 698-710 [PMID 15383797 DOI:10.1097/01.sla.0000141195.66155.0c].

33. Rees M, Plant G, Wells J, Bygrave S. One hundred and fifty hepatic resections: evolution of technique towards bloodless surgery. *BrJ Surg* 1996; 83: 1526-1529 [PMID: 9014666 DOI:10.1002/Bjs.1800831110].

34. Smyrniotis V, Kostopanagiotou G, Theodoraki K, Tsantoulas D, Contis JC. The role of central venous pressure and type of vascular control in blood loss during major liver resections. *Am J Surg* 2004; 187: 398-402 [PMID: 15006570 DOI: 10.1016/J.amjsurg.2003.12.001].

35. Ozturk H, Terzi A, Kukner A. Effect of sirolimus on renal injury induced by bile duct ligation in rats. *Acta Cir Bras* 2010; 25: 401-406 [PMID 20877949 DOI: 10.1590/S0102-86502010000500004].

36. Padillo FJ, Cruz A, Espejo I, Barcos M, Gómez-Alvarez M, Muntané J. Alteration of the renal regulatory hormonal pattern during experimental obstructive jaundice. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101: 408-412 [PMID 19630464 DOI: 1130-0108/2009/101/6/408-412].

37. Cohnert TU, Rau HG, Buttler E, Hernandez-Richter T, Sauter G, Reuter C, Schildberg FW. Preoperative risk assessment of hepatic resection for malignant disease. *WorldJSurg* 1997; 21:396-400 [PMID:9143571 DOI:10.1007/PL00012260].

38. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsin R, Schulick RD, Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002 ;235: 759 –766 [PMID: 12035031 DOI:10.1097/00000658-200206000-00002].

39. 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 [PMID:10898182 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1072-7515\(00\)00261-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1072-7515(00)00261-1)].

40. Koobi DA, Fong Y, Suriawinata A, Gonen M, Allen PJ, Klimstra DS, Dematteo RP, D'Angelica M, Blumgart LH, Jarnagin WR. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 2003:1034–1044 [PMID: 14675713 DOI: 10.1016/j.gassur.2003.09.012].

41. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, Visa J, Bru C, Rodés J. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in Cirrhotic patients: prognostic

value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111: 1018-1022 [PMID: 8831597 DOI: 10.1016/S0016-5085(96)70070-7]

42. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of Surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection Versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 1434-1440 [PMID: 10573522 DOI: 10.1002/hep.510300629].

43. Bellavance EC, Lumpkins KM, Mentha G, Marques HP, Capussotti L, Pulitano C, Majno P, Mira P, Rubbia-Brandt L, Ferrero A, Aldrighetti L, Cunningham S, Russolillo N, Philosophe B, Barroso E, Pawlik TM. Surgical management of early- stagehepatocellular Carcinoma: resection or transplantation? *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1699-1708 [PMID: 18709418 DOI: 10.1007/s11605-008-0652-2].

7. MANUSCRIPT ACCEPTANCE

Manuscript acceptance-Manuscript NO: 33570

Dear Dr. Bredt,

Thank you very much for submitting your high-quality manuscript to the World Journal of Hepatology. We are pleased to inform you that your paper has successfully passed our very rigorous review process and has been accepted for publication. Its current status is: *In Press*, with all publishing fees waived. Congratulations!

Please have your manuscript stored in the knowledge database of your affiliated institution. It usually takes 4-8 weeks for your manuscript to be formally published by the World Journal of Hepatology.

In order to publish your study's findings as early as possible, however, we have already released all the contents as *Articles In Press* online via the F6Publishing system. [Articles In Press](#) are composed of (at least) the manuscript itself, the peer review report, your answers to the reviewers, the CrossCheck report, the signed copyright assignment, and the scientific editor's work list.

The basic information about your accepted manuscript and its publication is provided below.

Manuscript NO: 33570

Title: Risk factors for acute kidney injury after partial hepatectomy

Authors: Luis Cesar Bredt, and Luis Alberto Batista Peres

Open-Access: This article is an open-access article which was selected by an in-house editor and fully peer-reviewed by external reviewers. It is distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Copyright: © The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Correspondence to: Luis Cesar Brecht, Full Professor, Department of Surgical Oncology and Hepatobiliary Surgery, Department of Surgical Oncology and General Surgery, University Hospital of Western Paraná, Dom Pedro II Street, 2099, apto 701, Cascavel, Paraná 85819-110, Brazil. lcbrecht@gmail.com

Received Date: 2017-02-16

Accepted Date: 2017-04-14

Manuscript Type: Retrospective Cohort Study

On behalf of the Editors of the World Journal of Hepatology, I would like to thank you for your cooperation. We look forward to your continued contributions to the journal. If you have any questions, please feel free to contact us via e-mail at: publicationfee@wjgnet.com, online at the Help Desk: <http://www.f6publishing.com/helpdesk> or by telephone at: 0086-10-8538-1892.

Best regards,

Lian-Sheng Ma, President and Company Editor-in-Chief

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: [+1-925-223-8242](tel:+1-925-223-8242)

Fax: [+1-925-223-8243](tel:+1-925-223-8243)

E-mail: l.s.ma@wjgnet.com

Help Desk: <http://www.f6publishing.com/helpdesk>

8. REFERÊNCIAS

ABDALLA, E.K.; NOUN, R.; BELGHITI, J. Hepatic vascular occlusion: which technique? *Surg Clin North Am*, v.84; n. 3, p. 563-85, 2004.

ABELHA, F.J.; BOTELHO, M.; FERNANDES, V.; BARROS, H. Outcome and quality of life of patients with acute kidney injury after major surgery. *Nefrologia*, v. 29, n. 5, p. 404-14, 2009.

ABUELO, J.G. Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med*, v. 357, n. 8, p. 797-805, 2007.

ABUELO, J.G. Diagnosing vascular causes of renal failure. *Ann Intern Med*, v. 123, n. 4, p.601-614, 1995.

ADAM, R.; LAURENT, A.; AZOULAY, D.; CASTAING, D.; BISMUTH, H. Two stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg*, v. 232, n. 6, p. 777-785, 2000.

ALBILLOS, A.; ROSSI, I.; CACHO, G.; MARTÍNEZ, M. V.; MILLÁN, I.; ABREU, L.; BARRIOS, C.; ESCARTÍN, P. Enhanced endothelium-dependent vasodilation in patients with cirrhosis. *Am J Physiol*, v. 268, n. 3, p. 459-464, 1995.

ALMAC, E.; INCE, C. The impact of storage on red blood cell function in blood transfusion. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, v. 21, n. 2, p. 195-208, 2007.

ALOIA, T.; SEBAGH, M.; PLASSE, M.; KARAM, V.; LÉVI, F.; GIACCCHETTI, S.; AZOULAY, D.; BISMUTH, H.; CASTAING, D.; ADAM, R. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol*, v. 24, n. 31, p. 4983-4990, 2006.

ANDRES, A.; TOSO, C.; MOLDOVAN, B.; SCHIFFER, E.; RUBBIA-BRANDT, L.; TERRAZ, S.; KLOPFENSTEIN, C.E.; MOREL, P.; MENTHA, G. Complications of elective liver resections in a center with low mortality: a simple score to predict morbidity. *Arch Surg*, v. 146, n. 11, p. 1246–1252, 2011.

ANGELI, P.; FASOLATO, S.; MAZZA, E.; OKOLICSANYI, L.; MARESIO, G.; VELO, E.; GALIOTO, A.; SALINAS, F.; D'AQUINO, M.; STICCA, A.; GATTA, A. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in Non-Azotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomized clinical trial. *Gut*, v. 59, n. 1, p. 98–104, 2010.

ANGELI, P.; GATTA, A.; CAREGARO, L.; MENON, F.; SACERDOTI, D.; RONDANA, M.; DETONI, R.; RUOL, A. Tubular site of renal sodium retention in ascitic liver cirrhosis evaluated by lithium clearance. *Europe Journal of Clinical Investigation*, v. 20, n. 3, p. 111–17, 1990.

ANGELI, P.; GINES, P.; WONG, F.; BERNARDI, M.; BOYER, T.D.; GERBES, A.; MOREAU, R.; JALAN, R.; SARIN, S.K.; PIANO, S.; MOORE, K.; LEE, S.S.; DURAND, F.; SALERNO, F.; CARACENI, P.; KIM, W.R.; ARROYO, V.; GARCIA-TSAO, G.; INTERNACIONAL CLUB OF ASCITES. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club Of Ascites. *Gut*, v. 62, n. 4, p. 531-537, 2015.

ARMSTRONG, T.; WELSH, F.K.; WELLS, J.; CHANDRAKUMARAN, K.; REES, M.; JOHN, T.G. The impact of pre-operative serum creatinine on short-term outcomes after liver resection. *HPB(Oxford)*, v. 11, n. 8, p. 622–628, 2009.

BADR, K.F.; ICHIKAWA, I. Prerenal Failure: A deleterious shift from renal compensation to decompensation. *N Engl J Med*, v. 319, n. 10, 623-629, 1988.

BALZAN, S.; BELGHITI, J.; FARGES, O.; OGATA, S.; SAUVANET, A.; DELEFOSSE, D.; DURAND, F. The “50–50 Criteria” on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg*, v. 242, n. 6, p. 824-829, 2005.

BEHRNS KE.; TSIOTOS GG.; DESOUZA NF.,KRISHNA MK.; LUDWIG, J.;NAGORNEY, DM. Hepatic steatosis as potential risk factor for major hepatic resection. *J Gastrointest Surg*, v.2, n. 3, p. 292–298, 1998.

BELLAVANCE, E.C.; LUMPKINS, K.M.; MENTHA, G.; MARQUES, H.P.; CAPUSSOTTI, L.; PULITANO, C.; MAJNO, P.; MIRA, P.; RUBBIA-BRANDT, L.; FERRERO, A.; ALDRIGHETTI, L.; CUNNUNGHAM, S.; RUSSOLILLO, N.; PHILOSOPHE, B.; BARROSO, E.; PAVLIK, T.M. Surgical management of early- stage hepatocellular carcinoma: resection or transplantation? *J Gastrointest Surg* v.12, n. 10, p.1699-708, 2008.

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*, v. 191, n. 1, p. 38-46, 2000.

BELGHITI, J.; NOUN, R.; MALAFOSSE, R.; JAGOT, P.; SAUVANET, A.; PIERANGELI, F.;MARTY, J.; FARGES, O. Continuous versus intermittent portal triad clamping for liver resection: A controlled study. *Ann Surg*, v. 229, n. 3, p. 369-375, 1999.

BELLOMO, R.; RONCO, C.; KELLUM, J.A.; MEHTA, R.L.; PALEVSKY, P.; ADQI, W. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second International Consensus Conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI) Group. *Critical Care*, v. 8, n. 4, p. 204-12, 2004.

BELZER, F.O.; SOUTHHARD, J.H. Principles of solid organs preservation by cold storage. *Transplantation*, v. 45, n. 4, p. 673-676, 1988.

BEN-ARI, Z.; OSMAN, E.; HUTTON, R.A.; BURROUGHS, A.K. Disseminated intravascular coagulation in liver cirrhosis: fact or fiction? *Am J Gastroenterol*, v.94; n.10, p. 2977-2982, 1999.

BENNETT-GUERRERO, E.; VELDMAN, T.H.; DOCTOR, A.;TELEN, M.J.;ORTEL,T.L.;REID, T.S.;MULHERIN,M.A.;ZHU, H.;BUCK, R.D.; CALIFF, R.M.;MCMAHON,T.J. Evolution of adverse changes in stored rbc's. Proc Natl Acad Sci Usa, v. 104, n. 43, p. 17063-17068, 2007.

BERNAL, W.; WENDON, J. Acute liver failure.; N Engl J Med, v. 369, n. 26, p. 2525-2534, 2013.

BIHORAC, A.; YAVAS, S.; SUBBIAH, S.; HOBSON, C.E.; SCHOLD, J.D.; GABRIELLI, A.; LAYON, A.J.; SEGAL, M.S. Long-term risk of mortality and acute kidney injury during hospitalization after major surgery. Ann Surg, v. 249, n.5 p. 851–858, 2009.

BILBAO, I.; CHARCO, R.; BALSELLS, J.;LAZARO,J.L.; HIDALGO, E.; LIOPART, L.;MURIO, E.; MARGARIT, C. Risk factors for acute renal failure requiring dialysis after liver transplantation. Clin Transplant, v. 12, n. 2, p.123–129, 1998.

BILCHIK, A.J.; POSTON, G.; CURLEY, S.A.;STRASBERG, S.; SALTZ. L.;ADAM , R.; NORDLINGER, B.; ROUGIER, P.; ROSEN, L.S. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: A cautionary note. J Clin Oncol, v.24, n.10,p.1648, 2006.

BISMUTH, H.; HOUSSIN, D.; CASTAING, D. Major and minor segmentectomies réglées in liver surgery. World J Surg, v. 6; n .1, p.10-24, 1982.

BISMUTH, H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. World J Surg, v. 6, n. 1, p. 3-9, 1982.

BRADEN, G.L.; O'SHEA, M.H.; MULHERN, J.G.; GERMAIN, M.J. Acute renal failure and hyperkalaemia associated with cyclooxygenase-2 inhibitors. Nephrol Dial Transplant, v. 19, n. 5, p. 1149-1153, 2004.

BRADY, H.R.; CLARKSON, M.R.; LIEBERTHAL, W. Acute Renal Failure. In: Brenner Bm, Ed. Brenner And Rector's The Kidney. 7th Ed. Philadelphia: Saunders: 1215-92, 2004.

BREITENSTEIN, S.; DEOLIVEIRA, M.L.; RAPTIS, D.A.; SLANKAMENAC.K.; KAMBAKAMBA, P.; NERL, J.; CLAVIEN, P.A. Novel and simple preoperative score predicting complications after liver resection in noncirrhotic patients. *Ann Surg*, v. 252, n. 5, p. 726–734, 2010.

BROERING, D. C.; HILLERT, C.; KRUPSKI, G.; FISCHER, L.; MUELLER, L.; ACHILLES, E. G.; SCHULTE AM ESCH, J. S.; ROGIERS, X. Portal vein embolization vs portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant. *J Gastrointest Surg*; v. 6, n. 6, p. 905-913, 2002.

BRUIX, J.; CASTELLS, A.; BOSCH, J.; FEU, F.; FUSTER, J.; GARCIA-PAGAN, J.C.; VISA, J.; BRU, C.; RODÉS, J. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology*, v. 111(4); p. 1018-1022, 1996.

CABEZUELO, J.B.; RAMIREZ, P.; RIOS, A.; ACOSTA, F.; TORRES, D.; SANSANO, T.; PONS, J.A.; BRU, M.; MONTOYA, M.; BUENO, F.S.; ROBLES, R.; PARRILHA, P. Risk factors of acute renal failure after liver transplantation. *Kidney Int*, v. 69, n. 6, p. 1073–1080, 2006.

CANTLIE, J. On a new arrangement of the right and left lobes of the liver *J Anat Physiol*, v. 32; p. 4-9, 1898.

CAREGARO, L.; MENON, F.; ANGELI, P.; AMODIO, P.; MERKEL, C.; BORTOLUZZI, A.; ALBERTINO, F.; GATTA, A. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med*, v. 154, n. 2, p. 201–205, 1994.

CASTAING, D.; AZOULAY, D.; ADAM, R. *Chirurgie du foie et de l'hypertension portale* CHB Hôpital Paul Brousse. Ed. Masson, Paris, 2004.

CHERTOW, G.M.; BURDICK, E.; HONOUR, M.; BONVENTRE, J.V.; BATES, D.W. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*, v. 16, n. 11, p. 3365–3370, 2005.

CHOTI M.A.; SITZMANN J.V.; TIBURI, M.F.; SUMETCHOTIMETHA, W.; RANGSIN, R.; SCHULICK,R.D.; LILLEMOE, K.D.; YEO, C.J.; CAMERON, J.L. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*, v. 235, n. 6, p. 759 –766, 2002.

CHOUKÈR, A.; SCHACHTNER, T.; SCHAUER, R.; DUGAS, M.; LÖHE, F.; MARTIGNONI, A.; POLLWEIN, B.; NIKLAS, M.; RAU, H.G.; JAUCH,K.W.; PETER, K.; THIEL,M. Effects of pringle manoeuvre and ischaemic preconditioning on haemodynamic stability in patients undergoing elective hepatectomy: a randomized trial. *Br J Anaesth*, v. 93, n. 2, p. 204–211, 2004.

CLAVIEN, P.A.; PETROWSKY, H.; DEOLIVEIRA, M.L.; GRAF, R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med*, v. 356,n.15, p.1545–1559, 2007.

COHNERT, T.U.; RAU, H.G.; BUTTLER, E.; HERNANDEZ-RICHTER, T.; SAUTER, G.; REUTER, C.; SCHILDBERG,F.W. Preoperative risk assessment of hepatic resection for malignant disease. *World J Surg*, v. 21, n. 4, p. 396–400,1997.

COMPORTI, M.; SIGNORINI, C.; BUONOCORE, G.; CICCOLI, L. Iron release, oxidative stress and erythrocyte ageing. *Free Radic Biol Med*, v. 32, n. 7, p. 568-576, 2002.

CORREA-GALLEGO, C.; BERMAN, A.; DENIS, S.C.; LANGDON-EMBRY, L.; O'CONNOR, D.; ARSLAN-CARLON, V.; KINGHAM, T.P.; D'ANGELICA, M.I.; ALLEN, P.J.; FONG, Y.; DEMATTEO, R.P.; JARNAGIN, W.R.; MELENDEZ, J.; FISCHER, M. Renal function after low central venous pressure-assisted liver resection: assessment of 2116 cases. *HPB (OXFORD)*, v. 17, n. 3, p. 258–264, 2015.

COUINAUD, C. Les enveloppes vasculo-biliares du foie ou capsule de Glisson. Lyon Chirurgie, v. 49, n. 5, p. 590-606, 1954.

D'AMICO, G.; GARCIA-TSAO, G.; PAGLIARO, L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol, v. 44, n. 1, p. 217-31, 2006.

DELRIVIERE, L.; HANNOUN, L. In situ and ex situ in vivo procedures for complex major liver resections requiring prolonged vascular in normal and diseased livers. J Am Coll Surg, v. 181, n. 3, p. 272-276, 1995.

DE FRANCHIS, R.; DELL'ERA, A.; PRIMIGNANI, M. Diagnosis and monitoring of portal hypertension. Dig Liver Dis, v. 40, n. 5, p. 312-317, 2008.

DELRIVIERE, L.; HANNOUN, L. In situ and ex situ in vivo procedures for complex major liver resections requiring prolonged vascular in normal and diseased livers. J Am Coll Surg, v. 181, n. 3, p. 272-276, 1995.

DELVA, E.; NORDLINGER, B.; PARC, R.; LIENHART, A.; HANNOUN, L.; HUGUET, C. Hepatic Vascular Exclusion (Hve) for Major Liver Resections. Int Surg, v. 72, n. 2, p. 78-81, 1987.

DEMATTEO, R.P.; PALESE, C.; JARNAGIN, W.R.; SUN, R.L.; BLUMGART, L.H.; FONG, Y. Anatomic segmental hepatic resection is superior to wedge resection as an oncologic operation for colorectal liver metastasis. J Gastrointest Surg, v. 4, n.2, p. 178-184, 2000.

DINDO, D.; DEMARTINES N.; CLAVIEN, P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg, v. 240, n. 2, 2004.

DU CHEYRON, D.; BOUCHET, B.; PARIENTI, J.J.; RAMAKERS, M.; CHARBONNEAU, P. The attributable mortality of acute renal failure in critically ill patients with liver cirrhosis. *Intensive Care Med* v. 31, n. 12, p. 1693-1699, 2005.

DULUCQ, J.L.; WINTRINGER, P.; STABILINI, C.; BERTICELLI, J.; MAHAJNA, A. Laparoscopic liver resections: A single center experience. *Surg Endosc*, v. 19, n. 7, p. 886-91, 2005.

DURAND, F.; VALLA, D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis*, v. 28, n. 1, p. 110-22, 2008.

EMOND, J.C.; RENZ, J.F. Surgical anatomy of the liver and its application to hepatobiliary surgery and transplantation. *Semin Liver Dis*, v. 14, n. 2; p.158-168, 1994.

CUCCHETTI, A.; ERCOLANI, G.; VIVARELLI, M.; CESCO, M.; RAVAIOLI, M.; RAMACCIATO, G.; GRAZI, G.L.; PINNA, A.D. Is Portal Hypertension A Contraindication To Hepatic Resection? *Ann Surg*, v. 250, n.6, p. 922-928, 2009.

FERNANDEZ, F.G.; RITTER, J.; GOODWIN, J.W.; LINEHAN, D.C.; HAWKINS, W.G.; STRASBERG, S.M. Effect Of Steatohepatitis Associated With Irinotecan Or Oxaliplatin Pretreatment On Resectability Of Hepatic Colorectal Metastases. *J Am Coll Surg*, v. 200, n. 6, p. 845-853, 2005.

FONG, Y.; BENTREM, D.J. CASH (Chemotherapy-Associated Steatohepatitis) Costs. *Ann Surg*, v. 243, n.1, p. 8-9, 2006.

GAGNER, M.; ROGULA, T.; SELZER, D. Laparoscopic liver resection: Benefits and controversies. *Surg Clin North Am*, v. 84, n. 2; p. 451-462, 2004.

GARCEA, G.; MADDERN, G.J. Liver failure after major hepatic resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, v.16, n. 2, p. 145-155, 2009.

GINÈS, A.; FERNÁNDEZ-ESPARRACH, G.; MONESCILLO, A.; VILA, C.; DOMÈNECH, E.; ABECASIS, R.; ANGELI, P.; RUIZ-DEL-ARBOL, L.;

PLANAS, R.; SOLÀ, R.; GINÈS, P.; TERG, R., INQLADA, L.; VAQUÉ, P.;
SALERNO, F.; VARGAS, V.; CLEMENTE, G.; QUER, J.C.; JIMÉNEZ, W.; ARROYO,
V.; RODÉS, J. Randomized Trial Comparing Albumin, Dextran 70, And Polygeline In
Cirrhotic Patients With Ascites Treated By Paracentesis. *Gastroenterology*, v.111, n.4,
p.1002-1010, 1996.

GINÈS P, SCHRIER RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med*, v. 361, n.13, p.1279–
1290, 2009.

GLISSON, F. *Anatomia hepatis*. Londres: Octavius Pulleyn, 1654.

GOLRIZ, M.; MAJLESARA, A.; EL SAKKA, S.; ASHRAFI, M.; ARWIN, J.; FARD, N.;
RAISI, H.; EDALATPOUR, A.; MEHRABI, A. Small For Size And Flow
(SFSF) Syndrome: An Alternative Description For Posthepatectomy Liver Failure. *Clin
Res Hepatol Gastroenterol*, v. 40, n. 3, p. 267-275, 2015.

GRAZI, G.L.; ERCOLANI, G.; PIERANGELI, F. DEL, GAUDIO. M.; CESCO, M.;
CAVALLARI, A.; MAZZIOTTI, A. Improved results of liver resection for hepatocellular
carcinoma on cirrhosis give the procedure added value. *Ann Surg*, v. 234, n. 1, p. 71-
78, 2001.

HAESSLER, H.; ROUS, P.; BROUN, G.O. The Renal Elimination of Bilirubin. *J Exp
Med*, v. 35, n. 4, p. 533-552, 1922.

BETJES, M.G.; BAJEMA, I. The pathology of jaundice-related renal insufficiency:
cholemic nephrosis revisited. *J Nephrol*, v. 19, n. 2, p. 229-233, 2006.

HANEY, A.; PEACOCK EE, J.R.; MADDEN, J.W. Liver Regeneration And Hepatic
Collagen Deposition In Rats With Dimethylnitrosamine-Induced Cirrhosis. *Ann Surg* v.
175, n. 6, p. 863– 869, 1972.

HAMPEL, H.; BYNUM, G.D.; ZAMORA, E.; EL-SERAG, H.B. Risk Factors For The Development Of Renal Dysfunction In Hospitalized Patients With Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, v. 96, n. 7, p. 2206-2210, 2001.

HANNOUN, L.; BALLADUR, P.; DELVA, E.; PANIS, Y.; CAMUS, Y.; HONIGER, J.; LEVY, E.; PARC, R. Ex situ - In vivo" surgery of the liver: A new technique in liver surgery. Principles and preliminary results. *Gastroenterol Clin Biol*, v.15, n. 10, p. 758-761, 1991.

HANNOUN, L.; BORIE, D.; DELVA, E.; JONES, D.; VAILLANT, J.C.; NORDLINGER, B.; PARC, R. Liver resection with normothermic ischaemia exceeding 1 h. *Br J Surg*, v. 80, n. 9, p. 1161-1165, 1993.

HIROKAWA, F.; HAYASHI, M.; MIYAMOTO, Y.; ASAKUMA, M.; SHIMIZU, T.; KOMEDA, K.; INOUE, Y.; TAKESHITA, A.; SHIBAYAMA, Y.; UCHIYAMA, K. Surgical outcomes and clinical characteristics of elderly patients undergoing curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg*, v. 17, n. 11, p.1929-1937, 2013.

HORAN, T.C.; GAYNES, R.P.; MARTONE, W.J.; JARVIS, W.R.; EMORI, T.G. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*, v. 13, n.10, p. 606-8, 1992.

HUGUET, C.; GAVELLI, A.; CHIECO, P.A.; BONA, S.; HARB, J.; JOSEPH, J.M.; JOBARD, J.; GRAMAGLIA, M.; LASSERRE, M. Liver ischemia for hepatic resection: Where is the limit? *Surgery*, v. 111, n. 3, p. 251-259, 1992.

IMAMURA, H.; SEYAMA, Y.; KOKUDO, N.; MAEMA, A.; SUGAWARA, Y.; SANO, K.; TAKAYAMA, T.; MAKUUCHI, M. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg*, v. 138, n. 11, p. 1198-1206, 2003.

ISHITANI, M.; WILKOWSKI, M.; STEVENSON, W.; PRUETT, T. Outcome of patients requiring hemodialysis after liver transplantation. *Transplant Proc*, v. 25, n. 2, p.1762–1763, 1993.

JARNAGIN, W.R.; GONEN, M.; FONG, Y.; DEMATTEO, R.P.; BEN-PORAT, L.; LITTLE, S.; CORVERA, C.; WEBER, S.; BLUMGART, L.H. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: Analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg*, v. 236, n. 4, p. 397-406, 2002.

JIN, S.; FU, Q.; WUYUN, G.; WUYUN, T. Management of post hepatectomy complications. *World J Gastroenterol*, v. 19, n. 44, p. 7983-7991, 2013.

JOHANSEN, T.L.; KJAER, A. Reversible renal impairment induced by treatment with the angiotensin II receptor antagonist candesartan in a patient with bilateral renal artery stenosis. *BMC Nephrol*, v. 2, n. 1, 2001.

JOHNSON, N.A.; WALTON, D.W.; SACHINWALLA, T.; THOMPSON, C.H.; SMITH, K.; RUELL, P.A.; STANNARD, S.R.; GEORGE, J. Noninvasive assessment of hepatic lipid composition: Advancing understanding and management of fatty liver disorders. *Hepatology*, v. 47, n. 5, p. 1513–1523, 2008.

JONES, D.R.; LEE, H.T. Perioperative renal protection. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, v. 22, n. 1, p. 193-208, 2008.

JONES, R.M.; MOULTON, C.E.; HARDY, K.J. Central venous pressure and its effect on blood loss during liver resection. *Br J Surg*, v. 85, n. 8, p. 1058-1060, 1998.

KAMATH, P.S.; WIESNER, R.H.; MALINCHOC, M.; KREMERS, W.; THERNEAU, T.M.; KOSBERG, C.L.; D'AMICO, G.; DICKSON, E.R.; KIM, W.R. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*, v. 33, n. 2, p. 464-470, 2001.

KARKOUTI, K.; WIJEYSUNDERA, D.N.; YAU, T.M.; CALLUM, J.L.; CHENG, D.C.;

CROWTHER, M.; DUPIS, J.Y.; FREMES, S.E.; KENT, B.; LAFLAMME, C.; LAMY, A.; LEGARE, J.F.; MAZER, C.D.; MCCLUSKEY, S.A.; RUBENS, F.D.; SAWCHUK, C.; BEATTIE, W.S. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation*, v. 119, n. 4, p. 495-502, 2009.

KARKOUTI, K.; WIJEYSUNDERA, D.N.; YAU, T.M.; MCCLUSKEY, S.A.; CHAN, C.T.; WONG, P.Y.; CROWTHER, M.A.; HOZHABRI, S. Advance targeted transfusion in anemic cardiac surgical patients for kidney protection: an unblinded randomized pilot clinical trial. *Anesthesiology*, v. 116, n. 3, p. 613-621, 2012.

KELLY, E.; MACREDMOND, R.E.; CULLEN, G.; GREENE, C.M.; MCELVANEY, N.G.; O'NEILL, S.J. Community-acquired pneumonia in older patients: does age influence systemic cytokine levels in community-acquired pneumonia?. *Respirology*, v. 14, n. 2, p. 210-216, 2009.

KELLUM, J.A.; LEVIN, N.; BOUMAN, C. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*, v. 8, n. 6, p. 509–514, 2002.

KELLUM, J.A.; LAMEIRE, N.; KDIGO, AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*, v. 17, n. 1, p. 204, 2013.

KEMENY, N. Presurgical chemotherapy in patients being considered for liver resection. *Oncologist*, v. 12, n. 7, p. 825–839, 2007.

KHETERPAL, S.; TREMPER, K.K.; ENGLESBE, M.J.; O'REILLY, M.; SHANKS, A.M.; FETTERMAN, D.M.; ROSENBERG, A.L.; SWARTZ, R.D. Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology*, v. 107, n. 6, p. 892–902, 2007.

KLEIN, I.H.; ABRAHAMS, A.; VAN EDE, T.; HENE, R.J.; KOOMANS, H.A.; LIGTENBERG, G. Different effects of tacrolimus and cyclosporine on renal

hemodynamics and blood pressure in healthy subjects. *Transplantation*, v. 73, n. 5, p. 732-736, 2002.

KOCH, M.; GARDEN, O.J.; PADBURY, R.; RAHBARI, N.N.; ADAM, R.; CAPUSSOTTI, L.; FAN, S.T.; YOKOYAMA, Y.; CRAWFORD, M.; MAKUUCHI, M.; CHRISTOPHI, C.; BANTING, S.; BROOKE-SMITH, M.; USATOFF, V.; NAGINO, M.; MADDERN, G.; HUGH, T.J.; VAUTHEY, J.N.; GREIG, P.; REES, M.; NIMURA, Y.; FIGUERAS, J.; DEMATTEO, R.P.; BÜCHLER, M.W.; WEITZ, J. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery*, v. 149, n. 5, p. 680-688, 2011.

KOBY, D.A.; STOCKMAN, J.; BEN-PORAT, L.; GONEN, M.; JARNAGIN, W.R.; DEMATTEO, R.P.; TUORTO, S.; WUEST, D.; BLUMGART, L.H.; FONG, Y. Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg*, v. 237, n. 6, p. 860-870, 2003.

KOBY, D.A.; FONG, Y.; SURIWINATA, A.; GONEN, M.; ALLEN, P.J.; KLIMSTRA, D.S.; DEMATTEO, R.P.; D'ANGELICA, M.; BLUMGART, L.H.; JARNAGIN, W.R. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg*, v. 7, n. 8, p. 1034-1044, 2003.

KOPERNA, T.; KISSER, M.; SCHULZ, F.; Hepatic resection in the elderly. *World J Surg*, v. 22, n. 4, p. 406-412, 1998.

KOWALSKI, H.J.; ABELMANN, W.H. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest*, v. 32, n. 10, p. 1025-1033, 1953.

KRAG, A.; BENDTSEN, F.; HENRIKSEN, J.H.; MOLLER, S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut*, v. 59, n.1, p. 105-110, 2010.

KUBO, S.; NISHIGUCHI, S.; HAMBACH, H.; HIROHASHI, K.; TANAKA, H.; SHUTO, T.; KINOSHITA, H.; KUROKI, T. Reactivation of viral replication after liver resection in patients infected with hepatitis B virus. *Ann Surg*, v. 233, n. 1, p.139-145, 2001.

LAMEIRE, N.; VAN BIESEN, W.; VANHOLDER, R. Acute kidney injury. *Lancet*, v. 372, n. 9653, p. 1863–1865, 2008.

LEE, H.Y.; KIM, C.H. Acute oliguric renal failure associated with angiotensin II receptor antagonists. *Am J Med*, v.111, n. 2, p.162-163, 2001.

LEISE, M.D.; POTERUCHA, J.J.; TALWALKAR, J.A. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc*, v. 89, n. 1, p. 95-106, 2014.

LEVIN, A.; HEMMELGARN, B.; CULLETON, B. Guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ*, v. 179, p.1154 –1162, 2008.

LI, A.K.; MOK, S.D. Simplified hepatectomy: The tourniquet method. *Aust N Z J Surg*, v. 59, n. 2, p. 161-3, 1989.

LIAU, K.H.; BLUMGART, L.H.; DEMATTEO, R.P. Segment-oriented approach to liver resection. *Surg Clin North Am*, v. 84, n. 2, p. 543-561, 2004.

LIM, C.; AUDUREAU, E.; SALLOUM, C.; LEVESQUE, E.; LAHAT, E.; MERLE, J.C.; COMPAGNON, P, DHONNEUR, G, FERAY, C, AZOULAY, D. Acute kidney injury following hepatectomy for hepatocellular carcinoma: incidence, risk factors and prognostic value. *HPB (Oxford)*; v. 18, p. 540-548, 2016.

LIM, Y.S.; LARSON, T.S.; BENSON, J.T.; KAMATH, P.S.; KREMERS, W.K.; THERNEAU, T.M.; KIM, W.R. Serum sodium, renal function, and survival of patients with end-stage liver disease. *J Hepatol*, v. 52, n. 4, p. 523-528, 2010.

LIN, T.Y. A simplified technique for hepatic resection: The crush method. *Ann Surg*, v. 180, n. 3, p. 285-290, 1974.

LLACH, J.; GINES, P.; ARROYO, V.; RIMOLA, A.; TITO, L.; BADALAMENTI, S.; JIMÉNEZ, W.; GAYA, J.; RIVERA, F.; RODÉS, J. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology*, v. 94, n. 2, p. 482-487, 1988.

LLOVET, J.M.; FUSTER, J.; BRUIX, J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma. Resection versus transplantation. *Hepatology*, v. 30, n. 6, p. 1434-1440, 1999.

LO, C.M.; FAN, S.T.; LIU, C.L.; CHAN, J.K.; LAM, B.K.; LAU, G.K.; WEI, W.I.; WONG, J. Minimum graft size for successful living donor liver transplantation. *Transplantation*, v. 68, n. 8, p. 1112-1116, 1999.

LONGMIRE, J.R. Comment. *Ann Surg*, v. 208, n. 4; p. 432, 1988.

LORTAT-JACOB, J.L. ROBERT, H.G., HENRY, C. Un cas d'hépatectomie droite réglée. *Mem Acad Chir*, v. 78, n. 8-9, p. 244-251, 1952.

MCCORMACK, L.; PETROWSKY, H.; JOCHUM, C.; FURRER, K.; CLAVIEN, P.A. Hepatic steatosis is a risk factor for postoperative complications after major hepatectomy: A case-matched control study. *Ann Surg*, v. 245, n. 6, p. 923-930.

MACKELAITE, L.; ALSAUSKAS, Z.; RANGANNA, K. Renal failure in patients with cirrhosis. *Med Clin North Am*, v. 93, n. 4, p. 855-869, 2009.

MALINOWSKI, M.; GEISEL, D.; STARY, V.; DENECKE, T.; SEEHOFER, D.; JARA, M.; BARON, A.; PRATSCHKE, J.; GEBAUER, B.; STOCKMANN, M. Portal vein embolization with plug/coils improves hepatectomy outcome. *J Surg Res*, v. 194, n. 1, p. 202-211. 2015.

MAROS, T.; SERES-STURM, L.; LAKATOS, O.; SERES-STURM, M.; MODY, E.; BLAZSEK, V. Data regarding the restorative effects of the partial removal of the liver

in advanced stages of toxic cirrhosis. *Morphol Embryol*, v. 21, n. 3 , p. 213–217, 1975.

MARTIN, P.Y.; GINÈS, P.; SCHRIER, R.W. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med*, v. 339, n. 8 , p. 533–541, 1998.

ISHII, M.; MIZUGUCHI, T.; HARADA,K.; OTA, S.; MEGURO, M.; UEKI, T.; NISHIDATE,T.; OKITA, K.; HIRATA,K. Comprehensive review of post-liver resection surgical complications and a new universal classification and grading system. *World J Hepatol*, v. 6, n. 10, p. 745-751,2014.

MATSUMATA, T.; IKEDA, Y.; HAYASHI, H.; KAMAKURA, T.; TAKETOMI, A.; SUGIMACHI, K. The association between transfusion and cancer-free survival after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Cancer*, v. 72, n. 6, p. 1866-71, 1993.

MCCAULEY, J.; VAN THIEL, D.H.; STARZL, T.E.;PUSCHETT, J.B. Acute and chronic renal failure in liver transplantation. *Nephron*, v. 55, n. 2; p.121–128, 1990.

MEHTA, R.L.; KELLUM, J.A.; SHAH, S.V.; MOLITORIS, B.A.; RONCO, C.; WARNOCK, D.G.; LEVIN, A.; ACUTE KIDNEY INJURY NETWORK. Acute Kidney Injury Network: Report Of An Initiative To Improve Outcomes In Acute Kidney Injury. *Critical Care*, v. 11, n. 2, p. 31, 2007.

MELLENDEZ, J.A.; ARSLAN, V.; FISCHER, M.E.; WUEST, D.; JARNAQIN, W.R.; FONG, Y.; BLUMGART, L.H. Perioperative outcomes of major hepatic resections under low central venous pressure anesthesia: blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction. *J Am Coll Surg*, v. 187, n. 6, p. 620, 1998.

MIDORIKAWA, Y.; KUBOTA, K.; TAKAYAMA, T.; TOYODA, H.; IJICHI, M.; TORZILLI, G.; MORI, M.; MAKUUCHI, M. A comparative study of postoperative complications after hepatectomy in patients with and without chronic liver disease. *Surgery*, v. 126, n. 3, p. 484-491, 1999.

MOREAU, R.; LEBREC, D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology*, v. 37, n. 2, p. 233-243, 2003.

MOORE, R.D.; SMITH, C.R.; LIPSKY, J.J.; MELLITS, E.D.; LIETMAN, P.S. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med*, v. 100, n. 3, p. 352-357, 1984.

MOORE, K.P.; WONG, F.; GINES, P.; BERNARDI, M.; OCHS, A.; SALERNO, F.; ANGELI, P.; PORAYKO, M.; MOREAU, R.; GARCIA-TSAO, G.; JIMENEZ, W.; PLANAS, R.; ARROYO, V. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*, v. 38, n. 1, p. 258-266, 2003.

MONTOLIU, S.; BALLESTÉ, B.; PLANAS, R.; ALVAREZ, M.A.; RIVERA, M.; MIQUEL, M.; MASNOU, H.; CIRERA, I.; MORILLAS, R, M.; COLL, S.; SALA, M.; GARCÍA-RETORTILLO, M.; CANETE, N.; SOLÀ, R. Incidence and prognosis of different types of functional renal failure in cirrhotic patients with ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol*, v. 8, n. 7, p. 616–622, 2010.

MORRIS-STIFF, G.; TAN, Y.M.; VAUTHEY, J.N. Hepatic complications following preoperative chemotherapy with oxaliplatin or irinotecan for hepatic colorectal metastases. *Eur J Surg Oncol*, v. 34, n. 6, p. 609-614, 2008.

NAVASA, M.; FOLLO, A.; FILELLA, X.; JIMÉNEZ, W.; FRANCITORRA, A.; PLANAS, R.; RIMOLA, A.; ARROYO, V.; RODÉS, J. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology*, v. 27, n. 5, p. 1227– 1232, 1998.

NGUYEN, K.T.; GAMBLIN, T.C.; GELLER, D.A. World Review of Laparoscopic Liver Resection - 2,804 Patients. *Annals of Surgery*, v. 250, n. 5, p. 831-841, 2009.

- NISHIZAKI, T.; IKEGAMI, T.; HIROSHIGE, S.; HASHIMOTO, K.; UCHIYAMA, H.; YOSHIZUMI, T.; KISHIKAWA, K.; SHIMADA, M.; SUGIMACHI, K. Small graft for living donor liver transplantation. *Ann Surg*, v. 233, n. 4, p. 575-580, 2001.
- NOBUOKA, T.; MIZUGUCHI, T.; OSHIMA, H.; SHIBATA, T.; KIMURA, Y.; MITAKA, T.; KATSURAMAKI, T.; HIRATA, K. Portal blood flow regulates volume recovery of the rat liver after partial hepatectomy: molecular evaluation. *Eur Surg Res*, v. 38, n. 6, p. 522-532, 2006.
- NOOR, S.; USMANI, A.; Postoperative renal failure. *Clin Geriatr Med*, v. 24, n. 4, p. 721-729, 2008.
- NUNO, J.; CUERVAS-MONS, V.; VICENTE, E.; ET AL. Renal failure after liver transplantation: analysis of risk factors in 139 liver transplant recipients. *Transplant Proc*, v. 27, p. 2319–2320, 1995.
- OUDEMANS-VAN STRAATEN, H.M. Contrast nephropathy, pathophysiology and prevention. *Int J Artif Organs*, v. 27, n. 12, p.1054-1065, 2004.
- OUSSOULTZOGLOU, E.; JAECK, D.; ADDEO, P.; FUCHSHUBER, P.; MARZANO, E.; ROSSO, E.; PESSAUX, P.; BACHELIER, P. Prediction of mortality rate after major hepatectomy in patients without cirrhosis. *Arch Surg*, v. 145, n. 11, p.1075–1081, 2010.
- OZAWA, K. Hepatic function and liver resection. *J Gastroenterol Hepatol*, v. 5, n. 3, p. 296-309, 1990.
- OZTURK H, TERZI A, KUKNER A. Effect of sirolimus on renal injury induced by bile duct ligation in rats. *Acta Cir Bras*, v. 25, n. 5, p. 401-406, 2010.
- PADILLO FJ, CRUZ A, ESPEJO I, BARCOS M, GOMEZ-ALVAREZ M, MUNTANE J. Alteration of the renal regulatory hormonal pattern during experimental obstructive jaundice. *Rev Esp Enferm Dig*, v. 101, n. 6, p. 408-412.

PALMER, B.F. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N Engl J Med*, v. 347, n.16 , p. 1256-1261, 2002.

PANG, Y.Y. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HPB* 2000; 2:333-39. *HPB (Oxford)*, v. 4, n. 2, p. 99-100,2002.

PENG, C.J.; YUAN, D.; LI, B.; WEI, Y.G.; YAN, L.N.; WEN,T.F.; ZHAO,J.C.;YANG, J.Y.;WANG, W.T.; XU,M.Q. Body mass index evaluating donor hepatic steatosis in living donor liver transplantation. *Transplantation Proceedings*, v. 41, n. 9, p. 3556–3559, 2009.

PERAZELLA, M.A.; ERAS, J. Are selective cox-2 inhibitors nephrotoxic? *Am J Kidney Dis*, v. 35, n. 5, p. 937-940,2000.

PÉRON, J.M.; BUREAU, C.; GONZALEZ, L.; GARCIA-RICARD, F.; DE, SOYRES, O.; DUPUIS, E.; ALRIC,L.; POURRAT, J.; VINEL,J.P. Treatment of hepatorenal syndrome as defined by the international ascites club by albumin and furosemide infusion according to the central venous pressure: A prospective pilot study. *Am J Gastroenterol*, v. 100, n. 12, p. 2702-2707, 2005.

POON, R.T.; FAN, S.T.; LO, C.M.; LUI, C.L.; LAM,C.M.;YUEN, W.K.;YEUNG, C.; WONG, J. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. *Ann Surg*, v. 240, n.4, p. 698-710, 2004.

PRINGLE, J.H. V.Notes on the arrest of hepatic haemorrhage due to trauma. *Ann Surg*, v. 48, n. 4, p. 541-549, 1909.

PULITANO, C.; CRAWFORD, M.; JOSEPH, D.; ALDRIGHETTI, L.; SANDROUSSI, C. Preoperative assessment of postoperative liver function: the importance of residual liver volume. *J Surg Oncol*, v. 110, n. 4, p. 445-450,2014.

PUGH, R.N.; MURRAY-LYON, I.M.; DAWSON, J.L.; PIETRONI, M.C.; WILLIAMS, R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*, v. 60, n. 8, p. 646-649, 1973.

RAGHAVENDRAN, K.; NAPOLITANO, L.M. Definition of ALI/ARDS. *Crit Care Clin*, v. 27, n. 3, p. 429-437, 2011.

RAHBARI, N. N.; GARDEN, O. J.; PADBURY, R.; BROOKE-SMITH, M.; CRAWFORD, M.; ADAM, R.; KOCH, M.; MAKUUCHI, M.; DEMATTEO, R.P.; CHRISTOPHI, C.; BANTING, S.; USATOFF, V.; NAGINO, M.; MADDERN, G.; HUGH, T.J.; VAUTHEY, J.N.; GREIG, P.; REES, M.; YOKOYAMA, Y.; FAN, S.T.; NIMURA, Y.; FIGUERAS, J.; CAPUSSOTTI, L.; BÜCHLER, M.W.; WEITZ, J.

Posthepatectomy Liver Failure: A definition and grading by the international study group of liver surgery (ISGLS). *Surgery*, v. 149, n. 5, p. 713–24, 2011.

RAHBARI, N.N.; GARDEN, O.J.; PADBURY, R.; MADDERN, G.; KOCH, M.; HUGH, T.J.; FAN, S.T.; NIMURA, Y.; FIGUERAS, J.; VAUTHEY, J.N.; REES, M.; ADAM, R.; DEMATTEO, R.P.; GREIG, P.; USATOFF, V.; BANTING, S.; NAGINO, M.; CAPUSSOTTI, L.; YOKOYAMA, Y.; BROOKE-SMITH, M.; CRAWFORD, M.; CHRISTOPHI, C.; MAKUUCHI, M.; BÜCHLER, M.W.; WEITZ, J. Post-hepatectomy haemorrhage: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *HPB (Oxford)*, v. 13, n. 8, p. 528–535, 2011.

RAGHAVENDRAN, K.; NAPOLITANO, L.M. Definition of ALI/ARDS. *Crit Care Clin*, v. 27, n. 3, p. 429-37, 2011.

REES, M.; PLANT, G.; WELLS, J. BYGRAVE, S. One hundred and fifty hepatic resections: evolution of technique towards bloodless surgery. *Br J Surg*, v. 83, n.11, p. 1526–1529, 1996.

RIMOLA, A.; GAVALER, J.S.; SCHADE, R.R.; el-LANKANY, S.; STARZL, T.E.; VAN THIEL, D.H. Effects of renal impairment on liver transplantation. *Gastroenterology*, v. 93, n. 1, p.148–156, 1987.

ROMANO, T.G.; VIEIRA JUNIOR, J.M. Do Biliary Salts Have Role on Acute Kidney Injury Development? *J Clin Med Res*, v. 7, n. 9, p. 667-71, 2015.

ROS, J.; CLÀRIA, J.; TO-FIGUERAS, J.; PLANAGUMÀ, A.; CEJUDO-MARTÍN, P.; FERNÁNDEZ-VARO, G.; MARÍN-RUIZ, R.; ARROYO, V.; RIVERA, F.; RODÉS, J.; JIMÉNEZ, W. Endogenous cannabinoids: A new system involved in the homeostasis of arterial pressure in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology*, v. 122, n. 1, p. 85–93, 2002.

RUBBIA-BRANDT, L.; AUDARD, V.; SARTORETTI, P.; ROTH, A.D.; BREZAUULT, C.; LE CHARPENTIER, M.; DOUSSET, B.; MOREL, P.; SOUBRANE, O.; CHAUSSADE, S.; MENTHA, G.; TERRIS, B. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*, v. 15, n. 3, p. 460–466, 2004.

SALERNO, F.; GUEVARA, M.; BERNARDI, M.; MOREAU, R.; WONG, F.; ANGELI, P.; GARCIA-TSAO, G.; LEE, S.S. Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis. *Liver Int*, v. 30, n. 7, p. 937-947, 2010.

SANER, F. Kidney failure following liver resection. *Transplant Proc*, v. 40, n. 4, p. 1221–1224, 2008.

SANTAMBROGIO, R.; KLUGER, M.D.; COSTA, M.; BELLI, A.; BARABINO, M.; LAURENT, A.; OPOCHER, E.; AZOULAY, D.; CHERQUI, D. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh's a cirrhosis: is clinical evidence of portal hypertension a contraindication? *HPB (Oxford)*, v. 15, n. 1, p. 78–84, 2013.

SCHINDL, M.J.; REDHEAD, D.N.; FEARON, K.C.; GARDEN, O.J.; WIGMORE, S.J. Edinburgh Liver Surgery And Transplantation Experimental Research Group (eLISTER).; The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut*, v. 54, n. 2 , p. 289 –296, 2005.

SCHLONDORFF, D. Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Kidney International*, v. 44, n. 3, p. 643-653, 1993.

SCHOR, N. Acute renal failure and the sepsis syndrome. *Kidney International*, v. 61, n. 2, p.764-776, 2002.

SCHROEDER, R.A.; MARROQUIN, C.E.; BUTE, B.P.; KHURI, S.; HENDERSON, W.G.; KUO, P.C. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Ann Surg*, v. 243, n. 3, p. 373-379.2006.

SEIFALIAN, A.M.; PIASECKI, C.; AGARWAL, A.; DAVIDSON, B.R. The effect of graded steatosis on flow in the hepatic parenchymal microcirculation. *Transplantation* v. 68, n. 6, p. 780-784, 1999.

SENOUSY, B.E.; DRAGANOV, P.V. Evaluation and management of patients with refractory ascites. *World J Gastroenterol* v. 15, n. 1, p. 67-80, 2009.

SHERMAN, D.S.; FISH, D.N.; TEITELBAUM, I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* v.41, n. 2, p. 269–278, 2003.

SHIMADA, M.; MATSUMATA, T.; AKAZAWA, K.; KAMAKURA, T.; ITASAKA, H.; SUGIMACHI, K.; NOSE, Y. Estimation of risk of major complications after hepatic resections. *Am J Surg*, v. 167, n. 4, p. 399-403, 1994.

SHIRABE, K.; SHIMADA, M.; GION, T.; HASEGAWA, H.; TAKENAKA, K.; UTSUNOMIYA, T.; SUGIMACHI, K. Postoperative liver failure after major hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the modern era with special reference to remnant liver volume. *J Am Coll Surg*, v. 188, n. 3, p. 304-309, 1999.

SIMONS, J.P.; HILL, J.S.; NQ, S.C.; SHAH, S.A.; ZHOU, Z.; WHALEN, G.F.; TSENG, J.F. Perioperative mortality for management of hepatic neoplasm: a simple risk score. *Ann Surg*, v. 250, n. 6, p. 929-934, 2009.

SINGRI, N.; AHYA, S.N.; LEVIN, M.L. Acute renal failure. *JAMA*, v. 289, n. 6, p. 747–751, 2003.

SIQUEIRA, B.G.; SCHMIDT, A. Choque circulatório: definição, classificação, diagnóstico e tratamento. *Medicina, Ribeirão Preto*, v. 36, p. 145-150, 2003.

SLANKAMENAC, K.; BREITENSTEIN, S.; HELD, U.; BECK-SCHIMMER, B.; PUHAN, M.A.; CLAVIEN, P.A. Development and validation of a prediction score for postoperative acute renal failure following liver resection. *Ann Surg*, v. 250, n. 5, p. 720–728, 2009.

SMYRNIOTIS, V.; FARANTOS, C.; KOSTOPANAGIOTOU, G.; ARKADOPOULOS, N. Vascular control during hepatectomy: review of methods and results. *World J Surg*, v. 29, n. 11, p. 1384-1396, 2005.

SMYRNIOTIS, V.E.; KOSTOPANAGIOTOU, G.G.; CONTIS, J.C.; FARANTOS, C.I.; VOROS, D.C.; KANNAS, D.C.; KOSKINAS, J.S. Selective hepatic vascular exclusion (Shve) versus pringle manoeuvre in major liver resections: a prospective study. *World J Surg*, v. 27, n. 7, p. 765-769, 2003.

SMYRNIOTIS, V.; KOSTOPANAGIOTOU, G.; THEODORAKI, K.; TSANTOULAS, D.; CONTIS, J.C. The role of central venous pressure and type of vascular control in blood loss during major liver resections. *Am J Surg*, v. 187, n. 3, p. 398-402, 2004.

SORT, P.; NAVASA, M.; ARROYO, V.; ALDEQUER, X.; PLANAS, R.; RUIZ-DEL-ARBOL, L.; CASTELLS, L.; VARGAS, V.; SORIANO, G.; GUEVARA, M.; GENÈS, P.; RÓDES, J. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in

patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*, v. 341, n. 6, p. 403–409, 1999.

SPENCER, K. Analytical reviews in clinical biochemistry the estimation of creatinine. *Ann Clin Biochem*, v. 23, n. 1, p.1–25, 1986.

STELLINGWERFF, M.; BRANDSMA, A.; LISMAN, T.; PORTE, R.J. Prohemostatic interventions in liver surgery. *Semin Thromb Hemost*, v. 38, n. 3, p. 244-249, 2012.

STRASBERG, S.M. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 System. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, v. 12, n. 5, p. 351-355, 2005.

TAAL, M.W.; LUYCKX, V.A.; BRENNER, B.M. Adaptation To Nephron Loss. In: *Brenner and Rector's The Kidney*. 7th Ed. Philadelphia: Saunders, 1955-97, 2004.

TAKAYAMA, T.; MAKUUCHI, M.; KUBOTA, K.; HARIHARA, Y.; HUI, A.M.; SANO, K.; LJICHI, M.; HASEGAWA, K. Randomized comparison of ultrasonic vs clamp transection of the liver. *Arch Surg*, v. 136, n. 8, p. 922-928, 2001.

TERRA, C.; GUEVARA, M.; TORRE, A.; GILABERT, R.; FERNANDEZ, J.; MARTIN-LLAHI, M.; BACCARO, M.E.; NAVASA, M.; BRU, C.; ARROYO, V.; RODÉS, J.; GINÈS, P. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology*, v. 129, n. 6, p. 1944-1953, 2005.

THADHANI, R.; PASCUAL, M.; BONVENTRE, J.V. Acute renal failure. *N Engl J Med*, v. 334, n. 22, p. 1448-1460, 1996.

TINMOUTH, A.; FERGUSSON, D.; YEE, I.C.; HEBERT, P.C.; ABLE INVESTIGATORS; CANADIAN CRITICAL CARE TRIALS GROUP. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion*, v. 46, n. 11, p. 2014-2027, 2006.

TISMAN, G.; MACDONALD, D.; SHINDELL, N.; REECE, E.; PATEL, P.; HONDA, N.; NISHIMORA, E.K.; GARRIS, J.; SHANNAHAN, W.; CHISTI, N.; MCCARTHY, J.; NASSERMOSDDELI, S.; SARGENT, D.; PANT, A. Oxaliplatin toxicity masquerading as recurrent colon cancer. *J Clin Oncol*, v. 22, n. 15, p. 3202–3204, 2004.

TOMOZAWA, A.; ISHIKAWA, S.; SHIOTA, N.; CHOLVISUDHI, P.; MAKITA, K. Perioperative risk factors for acute kidney injury after liver resection surgery: an historical cohort study. *Can J Anesth*, v. 62, n. 7, p. 753–761, 2015.

TUNG, T.T., QUANG, N.D. L'hépatectomie réglée par ligature vasculaire intra-parenchymateuse. *Presse med*, v. 73, n. 52, p. 3015-3017, 1965.

TOTO, RD. Renal insufficiency due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Miner Electrolyte Metab*, v. 20, n. 4, p. 193-200, 1994.

VAN DE WATERING, L. Red cell storage and prognosis. *Vox Sang*, v. 100, n. 1, p. 36-45, 2011.

VAUTHEY, J.N.; PAWLIK, T.M.; RIBERO, D.; WU, T.T.; ZORZI, D.; HOFF, P.M.; XIONG, H.Q.; ENG, C.; LAUWERS, G.Y.; MINO-KENUDSON, M.; RISIO, M.; MURATORE, A.; CAPUSSOTTI, L.; CURLEY, S.A.; ABDALLA, E.K. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*, v. 24, n. 13, p. 2065-2072, 2006.

WADEI, H.M.; MAI, M.L.; AHSAN, N.; GONWA, T.A. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. *Clin J Am Soc Nephrol*, v. 1, n. 5, p. 1066–1079, 2006.

WANG, W.D.; LIANG, L.J.; HUANG, X.Q.; YIN, X.Y. Low central venous pressure reduces blood loss in hepatectomy. *World J Gastroenterol*, v. 12, n. 6, p. 935-939, 2006.

- WANG, F.; PAN, K.T.; CHU, S.Y.; CHAN, K.M.; CHOU, H.S.; WU, T.J.; LEE, W.C. Preoperative estimation of the liver graft weight in adult right lobe living donor liver transplantation using maximal portal vein diameters. *Liver Transplantation*, v. 17, n. 4, p. 373-380, 2011.
- WANG, H.; YANG, J.; YANG, J.; JIANG, L.; WEN, T.; WANG, W.; XU, M.; LI, B.; YAN, L. Development and validation of a prediction score for complications after hepatectomy in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma patients. *Plos One*, v. 9, n. 8, p.1-8, 2014.
- WILSON, A.P. Postoperative surveillance, registration and classification of wound infection in cardiac surgery—experiences from Great Britain. *APMIS*, v. 115, p. 996-1000, 2007.
- WU, C.C.; YEUNG, L.K.; TSAI, W.S.; TSENG, C.F.; CHU, P.; HUANG, T.Y.; LIN, Y.F.; LU, K.C. Incidence and factors predictive of acute renal failure in patients with advanced liver cirrhosis. *Clin Nephrol*, v. 65, n.1, p. 28-33, 2006.
- XIONG, J.J.; ALTAF, K.; JAVED, M.A.; HUANG, W.; MUKHERJEE, R.; MAI, G.; SUTTON, R.; LIU, X.B.; HU, W.M. Meta-analysis of laparoscopic vs open liver resection for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, v. 18, n. 45, p. 6657- 6668, 2012.
- YALAVARTHY, R.; EDELSTEIN, C.L.; TEITELBAUM, I. Acute renal failure and chronic kidney disease following liver transplantation. *Hemodial Int*, v. 11, n. 3, p. 7-12, 2007.
- YAMANAKA, N.; OKAMOTO, E.; KAWAMURA, E.; KATO, T.; ORIYAMA, T.; FUJIMOTO, J.; FURUKAWA, K.; TANAKA, T.; TOMODA, F.; TANAKA, W. Dynamics of normal and injured human liver regeneration after hepatectomy as assessed on the basis of computed tomography and liver function. *Hepatology*, v. 18, n. 1, p. 79- 85, 1993.

YUAN, F.S.; NG, S.Y.; HO, K.Y.; LEE, S.Y.; CHUNG, A.Y.; POOPALALINGAM, R.
Abnormal coagulation profile after hepatic resection: the effect of chronic hepatic disease and implications for epidural analgesia. *J Clin Anesth*, v. 24, n. 5, p. 398-403, 2012.

