

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS CIRÚRGICAS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

PREDIÇÃO DE MORBIDADE APÓS HEPATECTOMIA: VALIDAÇÃO EXTERNA
DO ESCORE DE RISCO DE BREITENSTEIN

FLÁVIA HEINZ FEIER

ORIENTADORA: MARIA LÚCIA ZANOTELLI

PORTO ALEGRE

2012

FLÁVIA HEINZ FEIER

PREDIÇÃO DE MORBIDADE APÓS HEPATECTOMIA: VALIDAÇÃO EXTERNA
DO ESCORE DE RISCO DE BREITENSTEIN

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

ORIENTADORA: MARIA LÚCIA ZANOTELLI

PORTO ALEGRE

2012

CIP - Catalogação na Publicação

Feier, Flávia Heinz

Predição de morbidade após hepatectomia: validação externa do escore de risco de Breitenstein / Flávia Heinz Feier. -- 2012.

69 f.

Orientadora: Maria Lúcia Zanotelli.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. Escores de risco. 2. Hepatectomia. 3. Complicações. 4. Validação. I. Zanotelli, Maria Lúcia, orient. II. Título.

Dedico este trabalho a toda a minha família, especialmente ao meu esposo, Henrique, e à minha filha Eduarda, minha constante fonte de inspiração.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Dr. Mario Wagner pelo auxílio na análise estatística e pela constante disponibilidade para a resolução de problemas.

Agradeço à minha orientadora, Dra. Maria Lúcia, pelas diversas oportunidades profissionais e apoio para manter a produção científica.

Agradeço à minha família e aos meus amigos pela compreensão dos diversos cancelamentos de eventos e pelo suporte cotidiano.

Agradeço principalmente ao meu esposo, Henrique, pela paciência e capacidade de me alegrar nos momentos mais difíceis.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. REVISÃO DA LITERATURA	11
2.1 HISTÓRIA DA CIRURGIA HEPÁTICA.....	11
2.2 CLASSIFICAÇÃO DAS COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS.....	13
2.3 ESCORES DE RISCO DA CIRURGIA HEPÁTICA.....	15
2.4 VALIDAÇÃO DE ESCORES DE RISCO	17
3. REFERÊNCIAS DA REVISÃO	19
4. OBJETIVOS	23
4.1 PRIMÁRIO.....	23
4.2 SECUNDÁRIO	23
5. ARTIGO ORIGINAL.....	24
ANEXOS	63
ANEXO A – Sistema de Brisbane para Ressecção Hepática	63
ANEXO B – Classificação da <i>American Society of Anesthesiologists</i> (ASA).....	67
ANEXO C – Escore Pré-Operatório de Breitenstein.....	68
ANEXO D – Comprovante de submissão do artigo em inglês à revista <i>Annals of Surgery</i>	69

LISTA DE TABELAS

Tese

Tabela 1. Classificação das complicações pós-operatórias – Clavien-Dindo ³	10
Tabela 2. Escore de risco pré-operatório ¹⁴	17

Artigo em português

Tabela 1. Características pré-operatórias.....	29
Tabela 2. Parâmetros intraoperatórios	29
Tabela 3. Descrição da complicação – classificação Clavien-Dindo ⁷	31
Tabela 4. Tipos de complicações* – classificação Clavien-Dindo ⁷	32
Tabela 5. Desfechos pós-operatórios.....	33

Artigo em inglês

Table 1. Preoperative characteristics	59
Table 2. Intraoperative parameters	60
Table 3. Postoperative outcomes	61
Table 4. Complications (Clavien-Dindo system)	62

LISTA DE FIGURAS

Artigo

Figura 1. Diagnósticos por anatomopatológico.....	30
Figura 2. Ressecções hepáticas.....	30
Figura 3. Complicações pós-operatórias estratificadas conforme a classificação de Clavien-Dindo.	34
Figura 4. Frequência observada <i>versus</i> esperada do desenvolvimento de complicações na população de validação por decis.	35
Figura 5. Frequência de complicações observadas e previstas segundo o escore pré-operatório de acordo com os grupos de baixo, médio e alto risco.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT – Alanina Aminotransferase
ASA – American Society of Anesthesiologists
AST – Aspartato Aminotransferase
AVC – Acidente Vascular Cerebral
BCLC – *Barcelona Clinic Liver Cancer*
BT – Bilirrubina Total
CH – Concentrado de Hemácias
CHC – Carcinoma Hepatocelular
CLIP – *Cancer of the Liver Italian Program*
DM – Diabetes Mellitus
DP – Desvio Padrão
DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EAP – Edema Agudo Pulmonar
FO – Ferida Operatória
HNF – Hiperplasia Nodular Focal
HP – Hipertensão Porta
ICG – *Indocyanine Green Clearance*
IH – Insuficiência Hepática
IMC – Índice de Massa Corporal
INR – *International Normalized Ratio*
IQR – Intervalo Interquartil
IRA – Insuficiência Renal Aguda
ITU – Infecção do Trato Urinário
MELD – *Model for End-Stage Liver Disease*
OR – *Odds Ratio*
PCR – Parada Cardiorrespiratória
Qtx – Quimioterapia
ROC – *Receiver Operating Characteristic*
TEP – Tromboembolismo Pulmonar
TIPS – *Shunt* Portossistêmico Intra-Hepático Transjugular
TP – Tempo de Protrombina
UTI – Unidade de Tratamento Intensivo

1. INTRODUÇÃO

Diversas doenças hepáticas são tratadas cirurgicamente com segurança devido à evolução técnica, ao diagnóstico pré-operatório mais preciso e ao manejo trans e pós-operatórios¹. Assim, a indicação de cirurgia atualmente não leva em consideração apenas a mortalidade do procedimento, já que a mesma reduziu de 20% para 5% em centros especializados nos últimos 20 anos². No entanto, a morbidade permanece alta, com complicações como sangramento, fístula biliar e insuficiência hepática (IH), que podem determinar internação prolongada e necessidade de reoperações¹.

A classificação dessas complicações conforme a gravidade é bastante heterogênea. Os dados disponíveis na literatura médica contemporânea não são suficientes para definir a gravidade das complicações das hepatectomias. A publicação dos resultados pelos diversos centros especializados não permite uma mensuração acurada da morbidade. Uma mesma complicação pode ser classificada como maior ou menor dependendo do centro, e a ausência de relato dessas complicações são problemas comuns^{1,3}.

Com o intuito de padronizar a avaliação dos resultados cirúrgicos, Clavien et al. desenvolveram, em 1992, uma classificação de complicações pós-operatórias, estratificando-as conforme a gravidade e a necessidade de intervenção clínica ou cirúrgica⁴. Em 2004, uma nova versão da classificação foi desenvolvida pelo mesmo grupo, com cinco graus de gravidade³ (Tabela 1). Essa versão tem sido amplamente utilizada para avaliação de morbidade e mortalidade de cirurgias como, por exemplo, colecistectomia laparoscópica⁵, transplante hepático⁶, cirurgias urológicas⁷, bíleo-pancreáticas⁸, torácicas⁹ e otorrinolaringológicas¹⁰ e hepatectomia^{11,12}.

Tabela 1. Classificação das complicações pós-operatórias – Clavien-Dindo³

Grau	Descrição
I	Qualquer desvio do curso pós-operatório normal, sem necessidade de intervenção.
II	Complicação que necessite tratamento farmacológico.
III	Intervenção cirúrgica, radiológica ou endoscópica.
a	Sem anestesia geral.
b	Com anestesia geral.
IV	Risco de vida, necessitando de UTI.
a	Disfunção de único órgão, incluindo diálise.
b	Disfunção de múltiplos órgãos.
V	Morte.
Sufixo “d”	Indica seqüela e necessidade de acompanhamento pós-alta.

UTI = unidade de tratamento intensivo.

Escores de risco são utilizados amplamente na tentativa de prever a ocorrência de desfechos, inclusive a morbimortalidade de procedimentos. Os escores auxiliam na avaliação do risco *versus* benefício do procedimento, fornecendo ao médico e ao paciente uma ferramenta adicional no momento da decisão terapêutica. No entanto, para que possa ser utilizado na prática, um escore de risco deve ter uma validade estatística e clínica, ou seja, torna-se necessário avaliar seu sucesso em prever o desfecho e sua capacidade de generalização¹³.

Visando prever o risco de desenvolvimento dessas complicações na cirurgia hepática, Breitenstein et al. desenvolveram um escore pré-operatório validado internamente em 246 pacientes¹⁴. Esse escore estratifica os pacientes em baixo, médio e alto risco de desenvolvimento de complicações pós-operatórias graus III-V da classificação de Clavien-Dindo. Até o atual momento não houve validação externa do escore.

Considerando-se os aspectos citados, julgou-se adequada a realização de um estudo para a validação do escore de Breitenstein.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HISTÓRIA DA CIRURGIA HEPÁTICA

O início da evolução da cirurgia hepática data de 1716, com a realização de uma ressecção parcial do fígado em paciente vítima de trauma¹⁵. Devido ao problemático controle de hemorragia das lesões hepáticas, técnicas cirúrgicas foram sendo desenvolvidas ao longo da história com esse objetivo em vista. O controle de ferimentos hepáticos por suturas foi descrito por Posternski em 1885, seguido de Keen em 1899, que utilizou a sutura de vasos individuais. Schroeder e Beck descreveram a sutura em bloco para evitar ruptura da cápsula hepática¹⁶. Pringle introduziu as técnicas de controle vascular e oclusão portal intermitente em 1908¹⁷, e Heaney criou o isolamento vascular, com o clampeamento da veia cava e da artéria aorta supracelíaca, em 1966¹⁶. Bismuth descreveu posteriormente uma variação da mesma técnica¹⁶.

A primeira cirurgia hepática eletiva, uma hepatectomia esquerda para a ressecção de um adenoma, é atribuída a A. Lius e foi realizada em 1886; a paciente foi a óbito por hemorragia¹⁶. A primeira ressecção hepática bem-sucedida foi realizada por Langenbuch em 1888¹⁵.

A evolução da cirurgia hepática está muito ligada à progressão do entendimento e da descrição da anatomia do fígado. A primeira descrição de uma segmentação anatômica foi realizada por Francis Glisson em 1654¹⁶. Em 1898, Cantlie descreveu a divisão hepática baseada nas áreas de distribuição vascular; no entanto, a terminologia adotada para essa descrição anatômica tornou-se confusa, com muitos termos selecionados inapropriadamente¹⁸. Couinaud e Healey definiram a subdivisão hepática pelo estudo das ramificações intra-hepáticas vasculares e biliares¹⁸. Couinaud utilizou a ramificação portal como base para sua divisão, enquanto Healey utilizou as ramificações arteriais e biliares. A terminologia adotada por esses autores gerou confusão novamente: Couinaud definiu hemifígados, setores e segmentos, e Healey definiu lobos, segmentos e subsegmentos¹⁸. Para resolver o problema da dificuldade de comunicação entre os cirurgiões hepatobiliares, realizou-se um encontro em 2000, em Brisbane, na Austrália¹⁹. A terminologia adotada para descrever a anatomia hepática foi então denominada terminologia de Brisbane, ou sistema de Brisbane (Anexo A). Essa terminologia é baseada na anatomia interna, tendo como referência as divisões arteriais e biliares, e utiliza os termos “fígado” ou “hemifígado” para as divisões de primeira ordem, “seção” para as divisões de segunda ordem e “segmento” (segmentos de Couinaud) para as de terceira ordem¹⁸. A denominação dos segmentos segue a numeração arábica, e o sistema é utilizado universalmente.

A evolução técnica e radiológica iniciada na década de 80 também contribuiu para a realização de hepatectomias com mais segurança, com uma avaliação pré-operatória mais precisa após o advento da tomografia computadorizada e um controle de sangramento mais adequado no intraoperatório com o desenvolvimento de aparelhos para transecção do parênquima hepático, tanto através de ultrassom como de jatos pressurizados – e, mais recentemente, radiofrequência (apud Tanabe¹⁶). Em 1996, foi descrita a primeira hepatectomia laparoscópica anatômica²⁰, inicialmente para doenças benignas e em lobo esquerdo e posteriormente para doenças malignas, inclusive hemihepatectomias direitas. Atualmente muitos centros adotam a hepatectomia videolaparoscópica como procedimento de escolha, com melhor analgesia pós-operatória e menor tempo de internação hospitalar¹⁶. No entanto, é necessário um curva de aprendizagem por parte do centro na implantação da técnica, a fim de realizar um procedimento seguro e que traga real benefício ao paciente²¹.

Ainda na década de 1980, a mortalidade operatória era alta, particularmente em ressecções estendidas envolvendo perda sanguínea importante. Atualmente, a mortalidade geral fica em torno de 3-5%^{1, 22}; nos grandes centros, é menor que 10% em pacientes cirróticos²³. A redução da mortalidade está intimamente relacionada à melhor seleção dos pacientes para a cirurgia. Alguns centros norte-americanos e asiáticos²⁴ baseiam-se no resultado do teste *indocyanine green clearance* (ICG) para avaliar a reserva hepática. Para hepatectomias maiores, um valor abaixo de 14% é considerado seguro para prosseguir com a cirurgia^{25, 26}.

A avaliação da sobrevida nos pacientes com cirrose já foi muito estudada²⁷. Diversos métodos estão disponíveis para avaliar o risco cirúrgico de uma hepatectomia, mas a maioria é voltada para pacientes que já apresentam alteração do parênquima hepático residual, como cirrose. O escore de Child foi primeiramente proposto em 1964²⁸ para avaliar o prognóstico dos pacientes com cirrose, sendo posteriormente atualizado para o escore de Child-Turcotte-Pugh²⁹. Para a alocação de órgãos para transplante hepático nos EUA, foi introduzido em 2002 o *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD)³⁰. Originalmente desenvolvido para prever mortalidade em cirróticos submetidos a *shunt* portossistêmico intra-hepático transjugular (TIPS)³¹, o MELD também foi considerado adequado para prever morbidade e mortalidade em pacientes cirróticos submetidos a cirurgias abdominais²⁷. Em 2007, foi introduzido o *MESO index*, que inclui a medida do sódio sérico (MELD *score*/SNa meq/L x 10). Esse instrumento demonstrou ser um modelo prognóstico adequado para avaliar sobrevida em cirróticos³², inclusive superior ao MELD e ao escore de Child-Pugh²⁷.

Os sistemas de estadiamento de neoplasias são melhor estudados e validados nos pacientes com cirrose do que nos pacientes não cirróticos, e há várias formas de avaliação da reserva funcional hepática para pacientes cirróticos. A sobrevida nos pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) pode ser prevista utilizando alguns sistemas de estadiamento clássicos: o Okuda³³, que considera fatores tumorais e função hepática; o *Cancer of the Liver Italian Program* (CLIP)³⁴; e o *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC)³⁵.

2.2 CLASSIFICAÇÃO DAS COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

Apesar da redução importante da mortalidade pós-operatória, as complicações decorrentes da cirurgia permanecem altas. A morbidade pode variar, de acordo com os relatos, de 9%³⁶ a 60%²³, dependendo muito do centro, do detalhamento da descrição e da seleção dos pacientes nos diversos estudos publicados. A variabilidade da morbidade não se deve somente à condição clínica do paciente, mas também à falta de uniformidade quanto à descrição e à classificação dessas complicações^{3,37}.

A descrição das complicações após hepatectomia em pacientes não cirróticos é menos frequente do que no grupo dos cirróticos. Charny et al. estudaram 155 pacientes com diagnóstico de doença hepática benigna, dos quais 68 foram submetidos a ressecção hepática. A morbidade foi de 21%, sem mortalidade³⁸. Buell et al. relatam uma frequência de complicações entre 9% e 16% após cirurgias hepáticas minimamente invasivas, sem uma descrição detalhada dessas complicações³⁶.

As complicações mais frequentes decorrentes de cirurgia de ressecção hepática são infecciosas [sepse, infecção de ferida operatória (FO) e do trato urinário (ITU)]², biliares (fístulas, estrituras) e pulmonares (pneumonia e derrame pleural)^{15,39}. A ocorrência de IH após hepatectomia, embora não muito frequente (7%)¹⁵, é associada a grande mortalidade. Não existe uma definição uniformemente aceita para a ocorrência de IH no pós-operatório de hepatectomia, embora uma definição tenha sido proposta por Balzan et al.⁴⁰. Denominada “50-50”, consiste na presença de tempo de protrombina (TP) < 50% e bilirrubina total (BT) > 50 micromol/L no 5º dia de pós-operatório. No entanto, nem todos os serviços adotam o 50-50 como padrão para a definição de IH pós-operatória: alguns a definem pela presença de dois destes três fatores: BT > 100 µmol/L (5,8 mg/dL); *International Normalized Ratio* (INR) > 2; e/ou encefalopatia grau 3 ou 4 por 3 dias consecutivos^{14,41}.

Com o intuito de padronizar a descrição das complicações pós-operatórias, Clavien et al.⁴ criaram, em 1992, uma classificação baseada na gravidade das complicações. A classificação era

composta por quatro níveis de gravidade, dependendo da necessidade e do tipo de tratamento. A primeira classificação foi utilizada para colecistectomia⁴, seguida de uma comparação entre colecistectomia laparoscópica e aberta⁵; 2 anos depois, a mesma classificação foi utilizada para transplante hepático⁴². Como a classificação de Clavien não ganhou a aceitação universal esperada, Dindo et al.³ atualizaram a classificação em 2004, denominada então de classificação Clavien-Dindo de complicações pós-operatórias, e avaliaram-na em uma coorte de 6.336 pacientes. As principais modificações realizadas foram aumento no número de graus de complicações, o acréscimo de um item (sufixo “d”) para pacientes que permaneceram com alguma seqüela da complicação, e a exclusão do tempo de hospitalização como critério de gravidade (Tabela 1). Para validar essa classificação, foi realizada uma pesquisa (*survey*) em 10 centros ao redor do mundo (Argentina, Austrália, Coreia, Suíça e EUA), com casos hipotéticos, para que a nova classificação de complicações fosse aplicada. Foram incluídos 144 cirurgiões em diferentes níveis de graduação, e obteve-se um total de 90% de respostas corretas, não tendo sido observada diferença significativa por país ou grau de especialização, mostrando que a classificação poderia ser utilizada em diferentes centros³.

Cinco anos após a publicação da classificação de Clavien-Dindo, o mesmo grupo realizou uma avaliação da utilização universal da classificação e encontrou um aumento expressivo no número de publicações que a utilizaram⁴³, em diversas especialidades cirúrgicas^{8,9}.

Bachellier et al. estudaram os fatores de risco para hepatectomia com ressecção de veia porta em 55 pacientes utilizando a classificação de Clavien-Dindo. A mortalidade observada foi de 7,2%, e a morbidade geral foi de 58,1%. Os fatores de risco encontrados para mortalidade foram esteatose hepática, hepatectomia direita estendida e desenvolvimento de IH, avaliada de acordo com os critérios 50-50⁴⁴.

Fernandes et al. classificaram as complicações pós-operatórias segundo Clavien em 100 doadores vivos de fígado. Não houve mortalidade, e a morbidade foi de 28%, sendo a maioria de complicações biliares (6%)⁴⁵. Fan et al. avaliaram mais de 1.000 pacientes submetidos a hepatectomia por CHC em um período de 20 anos. A taxa de complicações nos primeiros 10 anos foi de 39% (34% Clavien-Dindo graus III-V), reduzindo para 25% (22,5% Clavien-Dindo graus III-V) na segunda década¹².

Uma publicação de 2002, de Hawkins et al., referente a segmentectomia do caudado, mostra uma classificação de complicações pós-operatórias semelhante à reportada previamente por

Clavien, com morbidade de 55%. Todos os pacientes foram submetidos a hepatectomia por doença maligna¹¹.

Observa-se, na literatura internacional, que a maioria dos artigos que visa quantificar objetivamente ou reportar complicações pós-operatórias o faz através da classificação de Clavien-Dindo. Já na literatura nacional, poucos centros adotam essa classificação⁴⁵.

2.3 ESCORES DE RISCO DA CIRURGIA HEPÁTICA

Diversos fatores de risco para uma pior evolução pós-operatória têm sido identificados, como alterações laboratoriais pré-operatórias (aumento de fosfatase alcalina, bilirrubina, creatinina e aminotransferases), maior tempo cirúrgico e necessidade de transfusão intraoperatória². Nas últimas décadas, após o aprimoramento da técnica e do diagnóstico de doenças hepáticas, tornou-se muito importante avaliar o risco-benefício do procedimento. Embora existam estudos sobre métodos destinados a prever a evolução do paciente submetido à hepatectomia maior, como cálculo do volume do parênquima hepático residual, avaliação funcional e histologia, esses métodos são mais utilizados para pacientes com cirrose^{26, 46}. Para pacientes não cirróticos, faltam ferramentas adequadas para definir com clareza os limites da ressecção hepática.

Kusano et al. estudaram fatores prognósticos em pacientes com CHC submetidos à hepatectomia. Os autores encontraram os seguintes fatores preditores de complicações pós-operatórias: Child-Pugh B e sangramento intraoperatório ≥ 1.200 mL³⁹. Outros preditores, como grau de diferenciação tumoral, número de nódulos, clampeamento de veia porta (manobra de Pringle) e transfusão sanguínea intraoperatória, também já foram identificados^{47, 48}.

Muitos escores de risco foram criados para prever a mortalidade pós-operatória^{22, 40, 44, 49}. A maioria dos escores desenvolvidos visa à predição de mortalidade, e não avalia a morbidade do procedimento, como os estudos descritos nos próximos parágrafos.

Oussoultzoglou et al. desenvolveram um escore de risco para a predição de mortalidade após ressecção hepática em pacientes não cirróticos. Pelo menos uma complicação pós-operatória ocorreu em 73% dos pacientes, e 7% foram a óbito por IH. Os fatores de risco encontrados na análise univariada foram alanina aminotransferase (ALT) > 40 U/L, TP $< 70\%$, ICGR-15 $> 15\%$, drenagem biliar pré-operatória e ressecção de via biliar extra-hepática. Avaliados os três primeiros fatores de risco, as mortalidades foram 0%, 3% e 67% nos pacientes sem fatores de risco, com apenas um fator de risco, e com dois ou mais fatores de risco, respectivamente. ALT > 40 U/L e TP $< 70\%$ foram associados com o desenvolvimento de IH⁴⁹.

Simons et al. desenvolveram um escore para a predição de mortalidade em cirurgia para neoplasia hepática (primária ou metastática), com base em um banco de dados nacional com mais de 12 mil pacientes, incluindo também pacientes submetidos a enucleação e radiofrequência (35% da amostra). As variáveis incluídas foram idade, sexo, tipo de procedimento, escore de Charlson para comorbidades, tratar-se ou não de hospital universitário e se neoplasia primária ou secundária. Foram encontrados cinco estratos de risco (0,9% a 35%)²².

Balzan et al. desenvolveram o já citado escore 50-50, utilizado para definir IH pós-operatória e prever mortalidade pós-hepatectomia⁴⁰. Os preditores analisados, arbitrariamente definidos de acordo com o escore de Child-Pugh, foram TP < 50% e BT > 50 mmol/L. A mortalidade operatória, considerada como tal até o 60º dia de pós-operatório, foi de 3,4%. Os pacientes que apresentaram tanto TP < 50% quanto BT > 50 mmol/L no 5º dia pós-operatório apresentaram um risco de mortalidade pós-operatória de 59%.

Andres et al.⁵⁰ desenvolveram recentemente um escore para a predição de complicações pós-operatórias em pacientes submetidos a hepatectomia. As variáveis incluídas no escore foram classificação de acordo com a *American Society of Anesthesiologists* (ASA)⁵¹ (Anexo B), extensão da ressecção hepática e natureza da lesão (benigna/maligna). Esse escore não foi validado externamente.

Baseado na proposta de classificação de complicações pós-operatórias de Clavien-Dindo³, Breitenstein et al. propuseram um escore para a predição de complicações após hepatectomia em pacientes não cirróticos. O escore incluiu apenas parâmetros pré-operatórios: classificação de acordo com a ASA, níveis de aspartato aminotransferase (AST), ressecção hepática maior ou menor (≥ 3 ou < 3 segmentos) e presença de procedimentos extra-hepáticos associados. Procedimentos extra-hepáticos associados (hepaticojejunostomia ou ressecção intestinal) mostraram maior associação com o desenvolvimento de complicações graus III-V [*odds ratio* (OR) = 3,68; p = 0,001], seguidos de AST \geq (OR = 2,00; p = 0,002), ressecção hepática maior (OR = 1,57; p < 0,001) e ASA III-IV (OR = 1,54; p = 0,043) (Tabela 2). Os pacientes foram classificados por risco de desenvolvimento de complicações graus III-V: escore entre 0 e 2 = risco baixo (16%); entre 3 e 5 = risco intermediário (37%); e maior que 6 = risco alto (60%)¹⁴.

Tabela 2. Escore de risco pré-operatório¹⁴

Preditor	Categoria	Coefficiente de regressão	OR	p	Escore de risco
ASA	I e II				0
	III e IV	0,428	1,535	0,043	1
AST	< 40 UI/L				0
	≥ 40 UI/L	0,693	1,997	0,002	3
Ressecção hepática	Menor				0
	Maior	0,449	1,566	< 0,001	2
Procedimentos extra-hepáticos	Não				0
	Sim	1,302	3,676	0,001	4

ASA = *American Society of Anesthesiologists*; AST = aspartato aminotransferase; OD = *odds ratio*.

O escore foi validado em 246 pacientes. O risco médio previsto para o desenvolvimento de complicações graus III-V foi de 24%, e o risco observado, de 27%¹⁴.

Na literatura contemporânea, esse é o primeiro escore desenvolvido para a predição de morbidade no pós-operatório de hepatectomia em pacientes não cirróticos. No entanto, faltam estudos que validem externamente esses resultados.

2.4 VALIDAÇÃO DE ESCORES DE RISCO

Modelos prognósticos são muito utilizados em medicina para investigar os desfechos, dependendo das características intrínsecas do paciente e da doença em si. Essas predições podem ser utilizadas para tomar decisões sobre o melhor tipo de tratamento para cada paciente, para informar o paciente e seus familiares, definir grupos de risco e estratificar os pacientes pela gravidade da doença. No entanto, tais modelos apenas terão representação clínica se conseguirem prever adequadamente os desfechos, e sua utilidade é determinada pelo seu funcionamento prático. Um conceito importante para um modelo de predição é a capacidade de generalização ou validade (interna e externa)¹³.

A importância de validar externamente um modelo prognóstico ou diagnóstico está em descobrir como ele funciona em um banco de dados externo ao que foi originalmente usado para desenvolvê-lo, ou seja, em outro centro, com outro investigador e com pacientes com outras características⁵².

A *performance* ou acurácia de um modelo prognóstico pode ser avaliada através da calibração (concordância entre probabilidades previstas e frequências observadas) e da discriminação (habilidade de distinguir desfechos favoráveis de desfavoráveis)⁵². A calibração envolve a comparação das taxas observadas com as previstas para um grupo de pacientes ou para os indivíduos (acurácia). A discriminação envolve diferenciar os pacientes que apresentaram dos que

não apresentaram o desfecho¹³. Para avaliar a discriminação, um método utilizado é a concordância da estatística *c*, que equivale à área sob a curva *receiver operating characteristic* (ROC). Para modelos sensíveis, a estatística *c* varia entre 0,5 e 1,0; quanto mais alto, melhor⁵².

Quando um modelo não apresenta um bom desempenho com dados externos, existe a possibilidade de atualizá-lo. Métodos de atualização incluem recalibração e revisões estruturais do modelo (reestimativa dos coeficientes de regressão ou extensão do modelo com mais preditores). O método de *shrinkage* é muito útil quando o modelo foi originalmente desenvolvido em uma amostra pequena com muitos parâmetros, diminuindo o erro para observações futuras. O *shrinkage* pode ser aplicado na atualização dos modelos para melhorar sua calibração e discriminação. No entanto, recomenda-se que a amostra de validação seja grande. Quando a amostra de validação é pequena, a simples recalibração é uma estratégia válida para atualizar um modelo externamente⁵².

Um modelo prognóstico deve ser validado porque podem existir vieses no desenvolvimento do modelo original, tais como a escolha das variáveis, que podem não ser adequadas para sua validação em outros pacientes. Como o modelo é dependente dos dados utilizados para o seu desenvolvimento, ele pode levar a conclusões muito otimistas da sua capacidade de predição^{13, 53}.

Independentemente da metodologia utilizada, pode haver outros motivos para o não funcionamento do modelo externamente: os pacientes podem diferir entre os centros (*case-mix*), e nem todas as variáveis importantes podem ter sido incluídas. Possíveis fragilidades no *design* e na análise do modelo, somadas ao risco de omitir variáveis importantes, podem significar que o modelo não apresentará um bom desempenho em um banco de dados externo¹³.

Essas razões demonstram a importância da validação externa, que pode ainda ser realizada em dados retrospectivos¹³.

3. REFERÊNCIAS DA REVISÃO

1. Finch MD, Crosbie JL, Currie E, et al. An 8-year experience of hepatic resection: indications and outcome. *Br J Surg* 1998; 85: 315-9.
2. Virani S, Michaelson JS, Hutter MM, et al. Morbidity and mortality after liver resection: results of the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 1284-92.
3. 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: 205-13.
4. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery* 1992; 111: 518-26.
5. Sanabria JR, Clavien PA, Cywes R, et al. Laparoscopic versus open cholecystectomy: a matched study. *Can J Surg* 1993; 36: 330-6.
6. Azoulay D, Bhangui P, Andreani P, et al. Short- and long-term donor morbidity in right lobe living donor liver transplantation: 91 consecutive cases in a European Center. *Am J Transplant* 2011; 11: 101-10.
7. Elshal AM, Barakat TS, Mosbah A, et al. Complications of radical cysto-urethrectomy using modified Clavien grading system: prepubic versus perineal urethrectomy. *BJU Int* 2011; 108: 1297-300.
8. Casadei R, Ricci C, Pezzilli R, et al. Assessment of complications according to the Clavien-Dindo classification after distal pancreatectomy. *JOP* 2011; 12: 126-30.
9. Seely AJ, Ivanovic J, Threader J, et al. Systematic classification of morbidity and mortality after thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 936-42.
10. Perisanidis C, Herberger B, Papadogeorgakis N, et al. Complications after free flap surgery: do we need a standardized classification of surgical complications? *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012; 50: 113-8.
11. Hawkins WG, DeMatteo RP, Cohen MS, et al. Caudate hepatectomy for cancer: a single institution experience with 150 patients. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 345-52.
12. Fan ST, Mau Lo C, Poon RT, et al. Continuous improvement of survival outcomes of resection of hepatocellular carcinoma: a 20-year experience. *Ann Surg* 2011; 253: 745-58.
13. Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med* 2000; 19: 453-73.

14. Breitenstein S, DeOliveira ML, Raptis DA, et al. Novel and simple preoperative score predicting complications after liver resection in noncirrhotic patients. *Ann Surg* 2010; 252: 726-34.
15. Coelho JC, Claus CM, Machuca TN, et al. Liver resection: 10-year experience from a single institution. *Arq Gastroenterol* 2004; 41: 229-33.
16. Tanabe KK. The past 60 years in liver surgery. *Cancer* 2008; 113: 1888-96.
17. Lau WY, Lai EC, Lau SH. Methods of vascular control technique during liver resection: a comprehensive review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010; 9: 473-81.
18. Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12: 351-5.
19. Belghiti J, Clavien P, Gadzijev E. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HPB* 2000; 2: 333-9.
20. Azagra JS, Goergen M, Gilbert E, Jacobs D. Laparoscopic anatomical (hepatic) left lateral segmentectomy-technical aspects. *Surg Endosc* 1996; 10: 758-61.
21. Koffron AJ, Auffenberg G, Kung R, Abecassis M. Evaluation of 300 minimally invasive liver resections at a single institution: less is more. *Ann Surg* 2007; 246: 385-94.
22. Simons JP, Hill JS, Ng SC, et al. Perioperative mortality for management of hepatic neoplasm: a simple risk score. *Ann Surg* 2009; 250: 929-34.
23. Kanematsu T, Furui J, Yanaga K, et al. A 16-year experience in performing hepatic resection in 303 patients with hepatocellular carcinoma: 1985-2000. *Surgery* 2002; 131: S153-8.
24. Matsumata T, Kanematsu T, Yoshida Y, et al. The indocyanine green test enables prediction of postoperative complications after hepatic resection. *World J Surg* 1987; 11: 678-81.
25. Belghiti J, Di Carlo I, Sauvanet A, et al. A ten-year experience with hepatic resection in 338 patients: evolutions in indications and of operative mortality. *Eur J Surg* 1994; 160: 277-82.
26. Lau H, Man K, Fan ST, et al. Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Br J Surg* 1997; 84: 1255-9.
27. Lv XH, Liu HB, Wang Y, et al. Validation of model for end-stage liver disease score to serum sodium ratio index as a prognostic predictor in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1547-53.
28. Child CG. Surgery and portal hypertension. In: Child CG, ed. *The Liver and Portal Hypertension*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1964. p. 50-8.

29. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-9.
30. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-70.
31. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31: 864-71.
32. Huo TI, Wang YW, Yang YY, et al. Model for end-stage liver disease score to serum sodium ratio index as a prognostic predictor and its correlation with portal pressure in patients with liver cirrhosis. *Liver Int* 2007; 27: 498-506.
33. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56: 918-28.
34. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998; 28: 751-5.
35. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-38.
36. Buell JF, Thomas MT, Rudich S, et al. Experience with more than 500 minimally invasive hepatic procedures. *Ann Surg* 2008; 248: 475-86.
37. Martin RC, 2nd, Brennan MF, Jaques DP. Quality of complication reporting in the surgical literature. *Ann Surg* 2002; 235: 803-13.
38. Charny CK, Jarnagin WR, Schwartz LH, et al. Management of 155 patients with benign liver tumours. *Br J Surg* 2001; 88: 808-13.
39. Kusano T, Sasaki A, Kai S, et al. Predictors and prognostic significance of operative complications in patients with hepatocellular carcinoma who underwent hepatic resection. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 1179-85.
40. Balzan S, Belghiti J, Farges O, et al. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg* 2005; 242: 824-8.
41. Dahm F, Georgiev P, Clavien PA. Small-for-size syndrome after partial liver transplantation: definition, mechanisms of disease and clinical implications. *Am J Transplant* 2005; 5: 2605-10.
42. Clavien PA, Camargo CA, Jr., Croxford R, et al. Definition and classification of negative outcomes in solid organ transplantation. Application in liver transplantation. *Ann Surg* 1994; 220: 109-20.

43. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009; 250: 187-96.
44. Bachellier P, Rosso E, Pessaux P, et al. Risk factors for liver failure and mortality after hepatectomy associated with portal vein resection. *Ann Surg* 2011; 253: 173-9.
45. Fernandes R, Pacheco-Moreira LF, Enne M, et al. Surgical complications in 100 donor hepatectomies for living donor liver transplantation in a single Brazilian center. *Transplant Proc* 2010; 42: 421-3.
46. Schneider PD. Preoperative assessment of liver function. *Surg Clin North Am* 2004; 84: 355-73.
47. Capussotti L, Muratore A, Amisano M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: analysis of mortality, morbidity and survival--a European single center experience. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 986-93.
48. Benzoni E, Molaro R, Cedolini C, et al. Liver resection for HCC: analysis of causes and risk factors linked to postoperative complications. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 186-9.
49. Oussoultzoglou E, Jaeck D, Addeo P, et al. Prediction of mortality rate after major hepatectomy in patients without cirrhosis. *Arch Surg* 2010; 145: 1075-81.
50. Andres A, Toso C, Moldovan B, et al. Complications of elective liver resections in a center with low mortality: a simple score to predict morbidity. *Arch Surg* 2011; 146: 1246-52.
51. American Society of Anesthesiologists. ASA Physical Status Classification System. Disponível em: www.asahq.org
52. Steyerberg EW, Borsboom GJ, van Houwelingen HC, et al. Validation and updating of predictive logistic regression models: a study on sample size and shrinkage. *Stat Med* 2004; 23: 2567-86.
53. Beyene J, Atenafu EG, Hamid JS, et al. Determining relative importance of variables in developing and validating predictive models. *BMC Med Res Methodol* 2009; 9: 64.

4. OBJETIVOS

4.1 PRIMÁRIO

Validar externamente o escore de risco pré-operatório de Breitenstein para a predição de complicações após hepatectomia em pacientes não cirróticos.

4.2 SECUNDÁRIO

Descrever e classificar as complicações pós-operatórias conforme a classificação de Clavien-Dindo.

5. ARTIGO ORIGINAL

PREDIÇÃO DE MORBIDADE APÓS HEPATECTOMIA: VALIDAÇÃO EXTERNA DO ESCORE DE BREITENSTEIN

Versão em Português

Autores:

Flávia Heinz Feier

Maria Lúcia Zanotelli

André Gorgen Nunes

Brunna de Bem Jaeger

Local de Realização:

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviços de Cirurgia Geral e de Patologia

Rua Ramiro Barcelos, 2350 – CEP 90035-003, Bairro Rio Branco – Porto Alegre – RS – Brasil

Fone: (51) 2101.8000

Endereço para Correspondência:

Av Juca Batista 2705/41, CEP 91755-000

Porto Alegre, RS, Brasil

Fone: +55 (51) 32484036, fax: +55 (51) 32148211

E-mail: flafeier@hotmail.com

RESUMO

Objetivo: Validar externamente o escore de risco pré-operatório para a predição de complicações após hepatectomia em pacientes não cirróticos.

Revisão: Escores não restritos a parâmetros pré-operatórios foram desenvolvidos para prever a mortalidade após hepatectomia. Com a redução da mortalidade nas últimas décadas, a morbidade do procedimento tornou-se uma preocupação maior para o cirurgião e o paciente. Um escore pré-operatório para a predição de complicações pós-operatórias foi recentemente desenvolvido para pacientes não cirróticos. O modelo foi validado internamente, mas não houve validação externa.

Métodos: Análise retrospectiva de 129 hepatectomias em pacientes não cirróticos realizadas em um hospital universitário terciário (Hospital de Clínicas de Porto Alegre) pela mesma equipe cirúrgica em um período de 10 anos. As complicações foram classificadas segundo Clavien-Dindo. Para fins de validação do escore, foram avaliadas a calibração (graficamente) e a discriminação (estatística c).

Resultados: A mortalidade observada foi de 7,8%, e a morbidade geral, de 56,5%, sendo 28% das complicações de graus III-V; 42,63% das hepatectomias apresentaram pelo menos uma complicação pós-operatória. O escore foi validado em 124 pacientes. A calibração do escore não se mostrou adequada nesta amostra. O poder de discriminação foi levemente melhor que uma classificação aleatória, com estatística c de 0,6 (intervalo de confiança de 95%: 0,49-0,71).

Conclusão: O modelo de predição de complicações após hepatectomia em pacientes não cirróticos não se mostrou bem ajustado para essa validação externa, apresentando um poder discriminatório baixo e calibração inadequada. A atualização do modelo em uma amostra maior talvez pudesse adequá-lo.

Palavras-chave: Escores de risco, hepatectomia, complicações, validação.

INTRODUÇÃO

Devido à evolução da cirurgia hepática nas últimas duas décadas, houve redução importante da mortalidade (de 20% para 5%) em centros especializados^{1,2}. No entanto, a morbidade permanece alta, com complicações como sangramento, fístula biliar e insuficiência hepática (IH), que podem determinar internação prolongada e necessidade de reoperações²⁻⁴.

A classificação dessas complicações conforme a gravidade é bastante heterogênea, e a publicação dos resultados pelos diversos centros não permite uma mensuração acurada da morbidade⁵. Para padronizar o relato dessas complicações, Clavien et al. desenvolveram, em 1992⁶, uma classificação de complicações pós-operatórias, estratificando-a conforme a gravidade e a necessidade de intervenção clínica ou cirúrgica. Em 2004, uma revisão dessa publicação atualizou a classificação, retirando o tempo de internação como critério de gravidade e incluindo o sufixo “d” para identificar pacientes com sequelas do procedimento que necessitassem acompanhamento prolongado. Essa nova classificação foi denominada de complicações pós-operatórias de Clavien-Dindo^{7,8} e é amplamente utilizada para a avaliação de morbidade e mortalidade de cirurgias⁹⁻¹², incluindo hepatectomia¹⁰.

Com o intuito de prever o risco de desenvolvimento de complicações na cirurgia hepática em pacientes não cirróticos, Breitenstein et al. desenvolveram um escore pré-operatório validado internamente em 246 pacientes¹³. Esse escore visa estratificar os pacientes em baixo, médio e alto risco de desenvolvimento de complicações pós-operatórias com necessidade de intervenção cirúrgica ou radiológica (graus III-V da classificação Clavien-Dindo)⁷. As variáveis analisadas foram: extensão da hepatectomia, classificação de acordo com a *American Society of Anesthesiologists* (ASA)¹⁴, nível de aspartato aminotransferase (AST) e associação de procedimentos extra-hepáticos. Este é o primeiro escore publicado com ênfase na morbidade, e não somente na mortalidade cirúrgica, em pacientes não cirróticos. Entretanto, até o momento, não houve validação externa do mesmo.

O objetivo deste estudo é realizar a validação externa do escore de Breitenstein.

PACIENTES E MÉTODOS

População em estudo

No período de agosto/2000 a outubro/2010, 143 hepatectomias foram realizadas em 139 pacientes pela mesma equipe cirúrgica no Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil. Todos os dados foram obtidos através de prontuário

eletrônico ou de papel (dados prévios a 2004), após aprovação pelo Comitê de Ética da instituição. A amostra constituiu-se de 129 hepatectomias/126 pacientes. A avaliação das complicações foi realizada para cada hepatectomia, sendo 129 o número total da amostra. Destas, 124 apresentavam dados completos em prontuário, possibilitando o cálculo do escore de risco pré-operatório. Parâmetros pré, intra e pós-operatórios precoces e desfechos pós-operatórios tardios (até 3 meses após a cirurgia) foram analisados.

As variáveis pré-operatórias analisadas foram: idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), comorbidades (índice de Charlson¹⁵), diagnóstico, quimioterapia (Qtx) pré-operatória e parâmetros laboratoriais (bilirrubina total, alanina aminotransferase, AST, tempo de protrombina e creatinina).

As variáveis intraoperatórias foram: tempo operatório, oclusão vascular intermitente (manobra de Pringle), sangramento e transfusão sanguínea. As ressecções hepáticas foram classificadas em maior (≥ 3 segmentos) ou menor (< 3 segmentos) e de acordo com a classificação de Brisbane¹⁶. O tempo de internação foi avaliado a partir da data da cirurgia até a alta hospitalar (tempo de internação total) e da data da cirurgia até a alta da unidade de tratamento intensivo (UTI) (tempo de internação em UTI).

Critérios de exclusão

Não foram incluídos nesta amostra procedimentos menores, tais como drenagem de cisto hepático, nodulectomias e biópsias hepáticas. Pacientes com diagnóstico histológico de cirrose hepática foram excluídos da análise (14 hepatectomias/13 pacientes).

Classificação das complicações pós-operatórias

As complicações pós-operatórias foram classificadas conforme Clavien-Dindo⁷. De acordo com a ocorrência das complicações, as hepatectomias foram divididas em dois grupos, da mesma maneira que no estudo de Breitenstein et al.¹³, para a avaliação do escore de risco: grupo A (sem complicações ou com complicações graus I e II), e grupo B (complicações graus III-V). Esses grupos foram comparados apenas para fins de observação de diferenças entre eles.

Validação do escore de risco pré-operatório

Os dados coletados do prontuário foram utilizados para o cálculo do escore de risco de acordo com os seguintes preditores: classificação ASA, AST, extensão da hepatectomia e realização de procedimentos extra-hepáticos¹³. Os preditores foram combinados em um modelo de

probabilidade logística, fornecendo o escore e a probabilidade de ocorrência do desfecho (complicações graus III-V) para cada hepatectomia.

A validação foi baseada nas medidas de calibração e discriminação. A calibração foi avaliada graficamente, através das probabilidades previstas *versus* as frequências observadas. A discriminação foi avaliada através do cálculo da estatística *c*, equivalente à área sob a curva ROC.

De acordo com o escore e a ocorrência das complicações, a amostra foi dividida em três grupos para fins de comparação com as probabilidades previstas: escores 0-2, 3-5 e 6-10.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada através do *software* SPSS (Versão 17, SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA). A análise descritiva foi realizada para variáveis contínuas com distribuição normal [média e desvio padrão (DP)], para variáveis contínuas com distribuição não normal (mediana e IQR) e para variáveis categóricas (percentual).

A comparação entre os grupos A (sem complicações-grau II) e B (graus III-V) foi realizada para variáveis contínuas com distribuição normal (teste *t* de Student), para variáveis contínuas com distribuição não normal (teste U de Mann-Whitney) e para variáveis categóricas [qui-quadrado (χ^2)]. Foi considerado significativo um valor de alfa < 0.05 .

RESULTADOS

Características da amostra

Pelos critérios estabelecidos, um total de 129 hepatectomias/126 pacientes foram incluídos no estudo. As Tabelas 1 e 2 demonstram as características pré e intraoperatórias.

A idade média foi de $44 \pm 19,3$ anos, sendo a maioria do sexo feminino (66%), com IMC médio de $25,5 \pm 5$ kg/m². O tempo médio de duração da cirurgia foi de 270 ± 100 minutos. Ressecções maiores foram realizadas em 55 casos (42,6%). Os procedimentos associados foram ressecção intestinal (1 caso), ooforectomia (2 casos), nefrectomia (1 caso), ligadura tubária (1 caso), drenagem de via biliar (1 caso), ressecção de cisto de colédoco (1 caso) e marsupialização de cisto hepático (1 caso), totalizando 8 casos. O diagnóstico anatomopatológico e a distribuição das ressecções hepáticas estão demonstrados nas Figuras 1 e 2.

Tabela 1. Características pré-operatórias

Características pré-operatórias	Todos, n = 129	Sem complicações-grau II, n = 98	Graus III-V, n = 31	p
Idade, anos, média ± DP	44,2 ± 19,3	42,0 ± 18,8	51,6 ± 19,5	0,016*
Sexo feminino, n (%)	85 (65,9)	66 (67,3)	19 (61,3)	0,687
	n = 124	n = 95	n = 29	
IMC (kg/m ²), média ± DP	25,5 ± 5,0	25,3 ± 4,7	26,2 ± 5,8	0,413
	n = 129	n = 98	n = 31	
Doença cardiovascular, n (%)	4 (3,1)	3 (3,1)	1 (3,2)	0,999
DPOC, n (%)	3 (2,3)	1 (1,0)	2 (6,5)	0,143
DM, n (%)	10 (7,8)	7 (7,1)	3 (9,7)	0,702
Charlson, mediana (IQR)	2 (0-6)	1 (0-6)	2 (0-6)	0,080
ASA graus (III +IV), n (%)	11 (8,5)	4 (4,1)	7 (22,6)	0,004*
Doença maligna, n (%)	61 (47,3)	44 (44,9)	17 (54,8)	0,334
Tumor secundário, n (%)	44 (34,1)	31 (31,6)	13 (41,9)	0,570
Qtx pré-operatória, n (%)	27 (20,9)	19 (19,4)	8 (25,8)	0,444
	n = 126	n = 95	n = 31	
Bilirrubina (mg/dL), mediana (IQR)	0,5 (0,37-0,7)	0,5 (0,3-0,7)	0,5 (0,4-0,7)	0,667
	n = 119	n = 88	n = 31	
TP (%), média ± DP	95,2 ± 12,9	94,67 ± 12,63	96,78 ± 13,85	0,437
	n = 125	n = 95	n = 30	
AST (U/L), mediana (IQR)	22 (18,5-35)	22 (18-36)	22 (19-34,2)	0,961
ALT (U/L), mediana (IQR)	22 (14,5-32)	22 (14-32)	21 (15,5-38,2)	0,804
Creatinina (mg/dL), média ± DP	0,8 ± 0,25	0,79 ± 0,26	0,82 ± 0,23	0,605

* Valor de p estatisticamente significativo.

ALT = alanina aminotransferase; ASA = *American Society of Anesthesiologists*; AST = aspartato aminotransferase; DM = diabetes mellitus; DP = desvio padrão; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; IMC = índice de massa corporal; IQR = intervalo interquartil; Qtx = quimioterapia; TP = tempo de protrombina.

Tabela 2. Parâmetros intraoperatórios

Parâmetros intraoperatórios	Todos, n = 129	Sem complicações-grau II, n = 98	Graus III-V, n = 31	p
Tempo operatório (minutos), média ± DP	269,4 ± 101,5	262,01 ± 97,97	293,06 ± 110,32	0,138
Ressecção hepática maior, n (%)	55 (42,6)	37 (37,8)	18 (58,1)	0,046*
Manobra de Pringle, n (%)	14 (10,8)	8 (8)	6 (19,3)	0,081
Manobra de Pringle (minutos), média ± DP	20,7 ± 9,4	18,13 ± 8,0	24,17 ± 10,7	0,248
	n = 128	n = 97	n = 31	
Sangramento (mL), mediana (IQR)	1.058,5 (422,5- 1.984,5)	860 (333,5-1.676)	1.730 (930-3.200)	0,001*
	n = 127		n = 30	
Transusão (CHAD), mediana (IQR)	0 (0-2)	0 (0-2)	2 (0-4)	0,002*

* Valor de p estatisticamente significativo.

CH = concentrado de hemácias; DP = desvio padrão; IQR = intervalo interquartil.

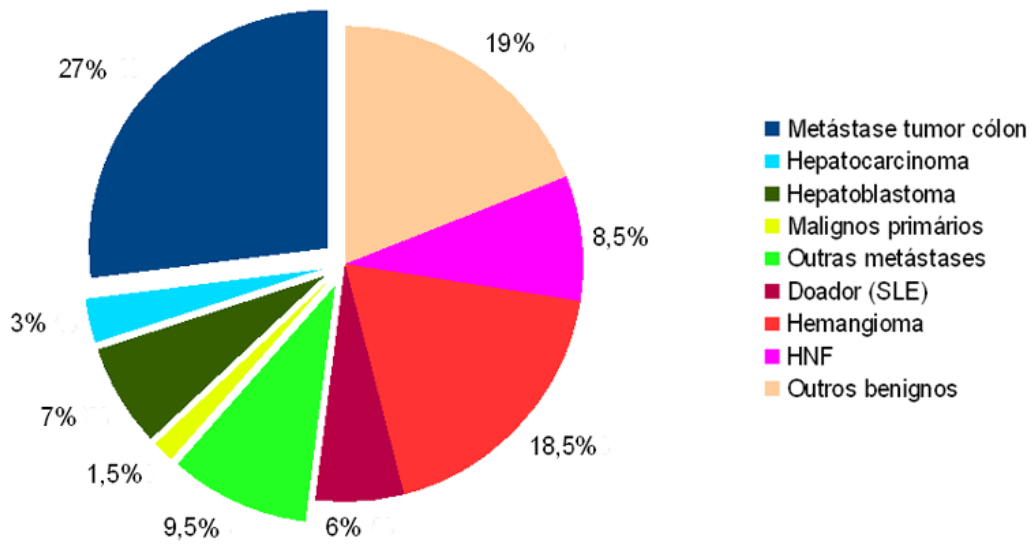


Figura 1. Diagnósticos por anatomopatológico.

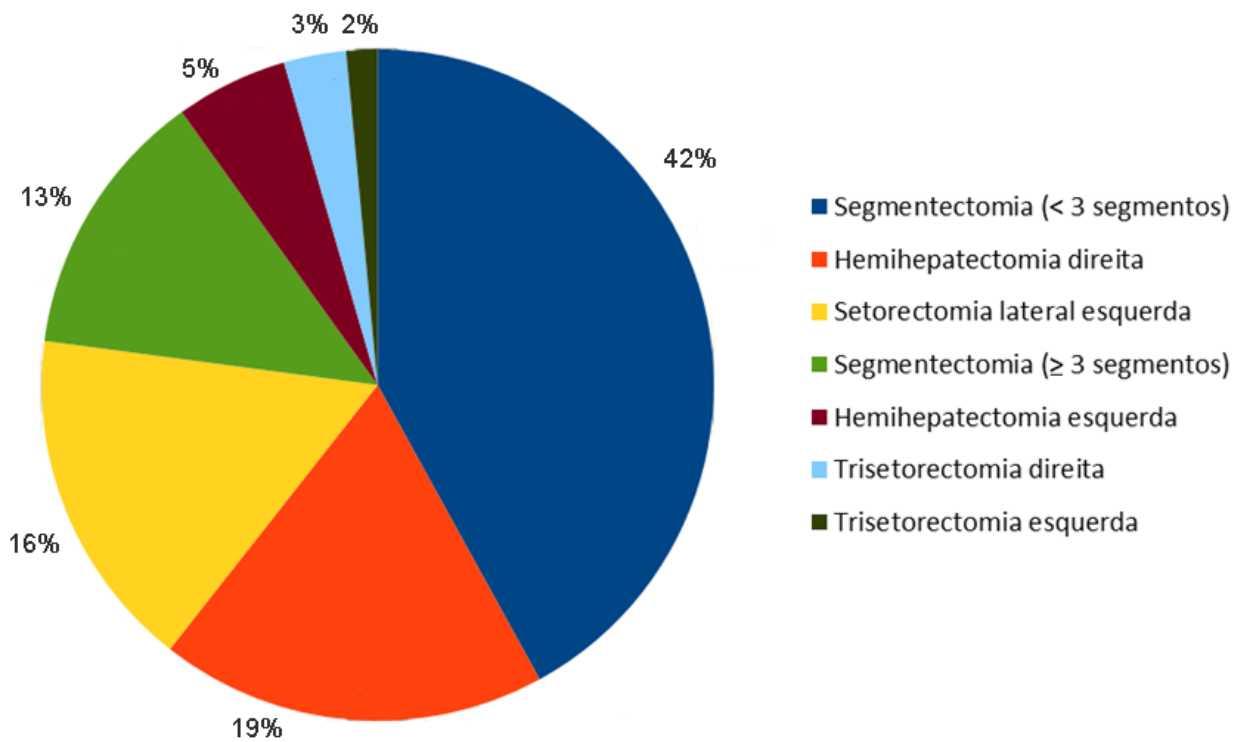


Figura 2. Ressecções hepáticas.

Complicações pós-operatórias

A mortalidade observada foi de 7,8% (10/129). A morbidade geral observada foi de 56,5% (73/129), sendo 28% de complicações graus III-V (Tabela 5). Pelo menos uma complicação pós-operatória ocorreu em 42,63% (55/129) das hepatectomias.

Tabela 3. Descrição da complicação – classificação Clavien-Dindo⁷

Complicação	n (%)	Grau I	Grau II	Grau III a	Grau III b	Grau IV a	Grau IV b	Grau V
Pneumonia	11 (15)	0	9	0	0	2	0	0
Derrame pleural	10 (13,6)	4	0	5	1	0	0	0
Coleção abdominal	10 (13,6)	2	0	6	1	0	0	1
Fístula biliar	10 (13,6)	2	6	2	0	0	0	0
Sepse	4 (5,4)	0	1	0	0	0	0	3
IH	3 (4)	0	0	0	0	1	0	2
ITU	3 (4)	0	3	0	0	0	0	0
Infecção FO	3 (4)	3	0	0	0	0	0	0
Atelectasia	3 (4)	3	0	0	0	0	0	0
Pneumotórax	3 (4)	0	0	3	0	0	0	0
Sangramento abdominal	2 (2,7)	0	0	0	0	0	0	2
HP	1 (1,3)	1	0	0	0	0	0	0
Empiema	1 (1,3)	0	0	0	1	0	0	0
PCR	1 (1,3)	0	0	0	0	0	0	1
Endocardite	1 (1,3)	0	1	0	0	0	0	0
TEP	1 (1,3)	0	1	0	0	0	0	0
IRA	1 (1,3)	0	0	0	0	1	0	0
AVC hemorrágico	1 (1,3)	0	0	0	0	0	0	1
EAP	1 (1,3)	0	0	0	0	1	0	0
Fístula pancreática	1 (1,3)	0	0	0	1	0	0	0
Celulite	1 (1,3)	0	1	0	0	0	0	0
Deiscência aponeurose	1 (1,3)	0	0	0	1	0	0	0
Total, n (%)	73 (73/129)	15 (20,5)	22 (30,13)	16 (21,9)	5 (6,8)	5 (6,8)	0	10 (13,7)

AVC = acidente vascular cerebral; EAP = edema agudo pulmonar; FO = ferida operatória; HP = hipertensão porta; IH = insuficiência hepática; IRA = insuficiência renal aguda; ITU = infecção do trato urinário; PCR = parada cardiorespiratória intraoperatória; TEP = tromboembolismo pulmonar.

As complicações mais comuns foram: pulmonares (29/129; 22,5%), incluindo pneumonia, derrame pleural, atelectasia, embolia pulmonar, pneumotórax e empiema; infecciosas (21/129;

16,3%), como coleção intra-abdominal infectada, infecção de ferida operatória, celulite, infecção urinária e sepse; e biliares (10/129; 7,8%), referentes a fístula biliar. IH foi diagnosticada em 2,3% (3/129). As complicações estão discriminadas na Tabela 3. As causas de mortalidade (complicações grau V) foram: coleção intra-abdominal (1 caso), sepse (3 casos), IH (2 casos), sangramento intra-abdominal (2 casos), parada cardiorrespiratória (PCR) intraoperatória (1 caso) e acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico (1 caso). As complicações foram agrupadas conforme exemplificado na Tabela 4 e na Figura 3.

Tabela 4. Tipos de complicações* – classificação Clavien-Dindo⁷

Grau	n (%)	Pulmonar	Infecção	Biliar	Outros	Cardíaca	IH	Sangramento
I	15 (20,5)	7	5	2	1	0	0	0
II	22 (30,13)	10	5	6	0	1	0	0
III a	16 (21,8)	8	6	2	0	0	0	0
III b	5 (6,8)	2	1	0	2	0	0	0
IV a	5 (6,8)	2	0	0	1	1	1	0
IV b	0	0	0	0	0	0	0	0
V	10 (13,7)	0	4	0	1	1	2	2
Total	73 (73/129)	29 (39,7)	21 (28,7)	10 (13,7)	5 (6,8)	3 (4)	3 (4)	2 (2,7)

* **Biliar:** fístula biliar; **Cardíaca:** PCR, endocardite, edema pulmonar; **Sangramento:** sangramento intra-abdominal;

Infecção: coleção intra-abdominal, sepse, infecção urinária, infecção de FO, celulite; **Neurológica:** AVC hemorrágico;

Outros: HP, deiscência da aponeurose, fístula pancreática; **Pulmonar:** pneumonia, pneumotórax, derrame pleural, atelectasia, empiema, embolia pulmonar; **Renal:** IRA.

AVC = acidente vascular cerebral; FO = ferida operatória; IH = insuficiência hepática; IRA = insuficiência renal aguda; HP = hipertensão porta; PCR = parada cardiorrespiratória.

A coorte foi dividida em dois grupos, segundo o desenvolvimento de complicações pós-operatórias. O grupo A incluiu 98 hepatectomias (76%) sem complicações-grau II, e o grupo B, 31 hepatectomias (24%) com complicações graus III-V (Tabelas 1, 2 e 5).

Tabela 5. Desfechos pós-operatórios

Desfechos pós-operatórios	Todos, n = 129 (%)	Sem complicações-grau II, n = 98 (%)	Graus III-V, n = 31 (%)	p
Tempo de internação UTI (dias), mediana (IQR)	0 (0-2) n = 128	0 (0-1)	1 (0-4) n = 30	0,004*
Tempo de internação hospitalar total (dias), mediana (IQR)	9 (6-16) n = 129	8 (6-12)	20 (6,75-30) n = 31	0,001*
Maior complicação apresentada				
Sem complicações	74 (57,4)	74 (57,4)	-	-
Grau I	10 (7,8)	10 (7,8)	-	-
Grau II	14 (10,9)	14 (10,9)	-	-
Grau III a	12 (9,3)		12 (9,3)	-
Grau III b	4 (3,1)		4 (3,1)	-
Grau IV a	5 (3,9)		5 (3,9)	-
Grau IV b	0		0	-
Grau V – mortalidade	10 (7,8)		10 (7,8)	-

* Valor de p estatisticamente significativo.

IQR = intervalo interquartil; UTI = unidade de tratamento intensivo.

Na comparação entre os grupos A e B, observamos diferença estatística nas variáveis idade ($p = 0,016$), ASA III-IV ($p = 0,004$), ressecção hepática maior ($p = 0,046$), sangramento intraoperatório ($p = 0,001$) e necessidade de transfusão [concentrado de hemácias (CH)] ($p = 0,002$). O tempo de internação em UTI ($p = 0,004$) e o tempo de internação hospitalar total também diferiram entre os grupos ($p = 0,001$) (Tabelas 1, 2 e 5).

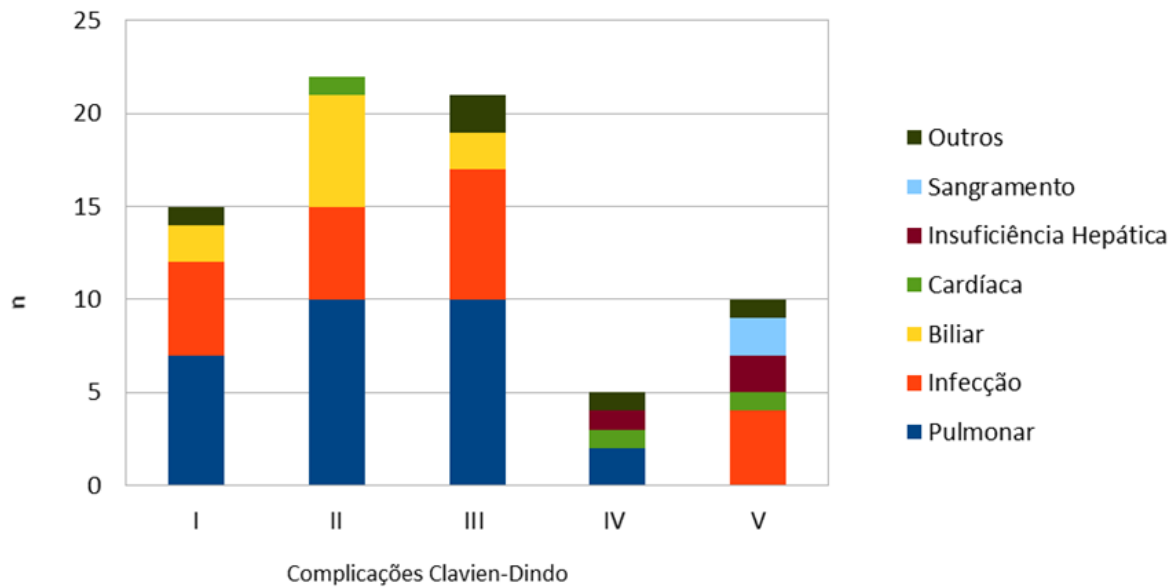


Figura 3. Complicações pós-operatórias estratificadas conforme a classificação de Clavien-Dindo.

Validação do escore de risco pré-operatório

O escore de risco pré-operatório foi validado em 124 hepatectomias. O escore foi calculado para cada paciente conforme os preditores previamente citados (Anexo C). Foi aplicado o modelo de probabilidade logística para cada paciente. O intercepto foi estimado em -2,01.

Na Figura 4 está ilustrado o gráfico de calibração, o qual não se mostrou adequado ao modelo do escore aplicado, visto que os pontos distanciam-se da linha que representa a calibração perfeita. O risco na maioria dos decis foi subestimado, podendo-se inferir que o modelo não apresenta desempenho adequado.

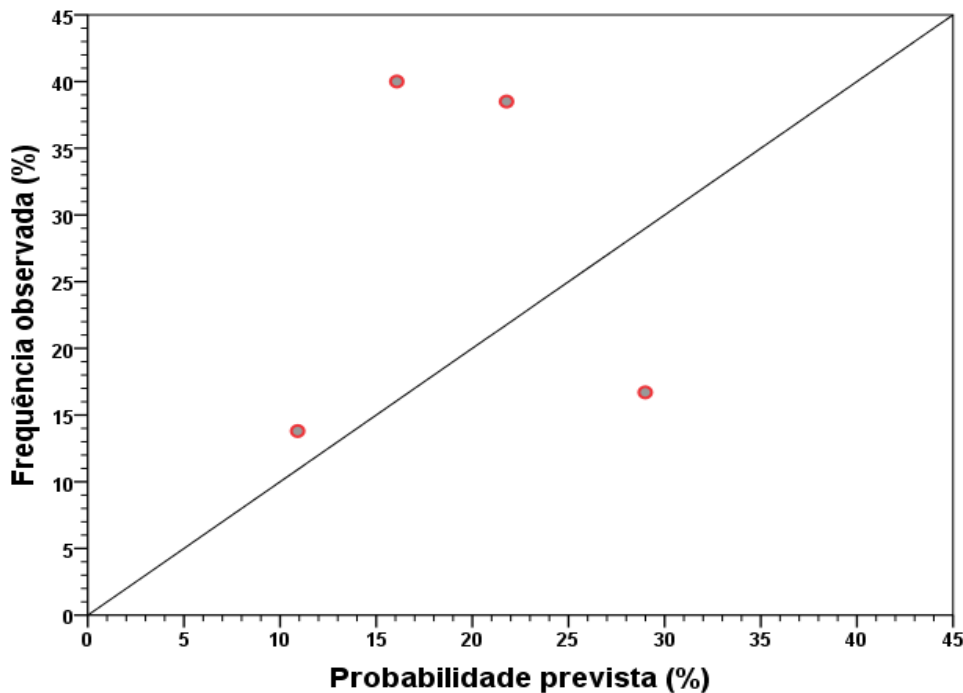


Figura 4. Frequência observada *versus* esperada do desenvolvimento de complicações na população de validação por decis.

A discriminação calculada pela estatística *c* foi de 0,6 (intervalo de confiança de 95%: 0,49-0,71), a qual indica uma capacidade discriminativa um pouco melhor do que a prevista pelo acaso. Seguindo o artigo original, os casos foram divididos em escores de 0-2, 3-5 e 6-10 pelas frequências observadas de complicações. Podemos ver que não existem pacientes nesta amostra com escores acima de 6 que desenvolveram complicações (Figura 5), sendo que o previsto pelo escore original era que este grupo estaria mais propenso a desenvolver complicações.

Na comparação dos grupos A e B, não observamos diferença estatística significativa entre os níveis de AST. Outro achado na nossa amostra foram poucos casos (2 casos) com procedimentos associados à hepatectomia (ressecção de via biliar extra-hepática e/ou ressecção intestinal), variável do escore de Breitenstein que apresenta maior *odds ratio* (OR).

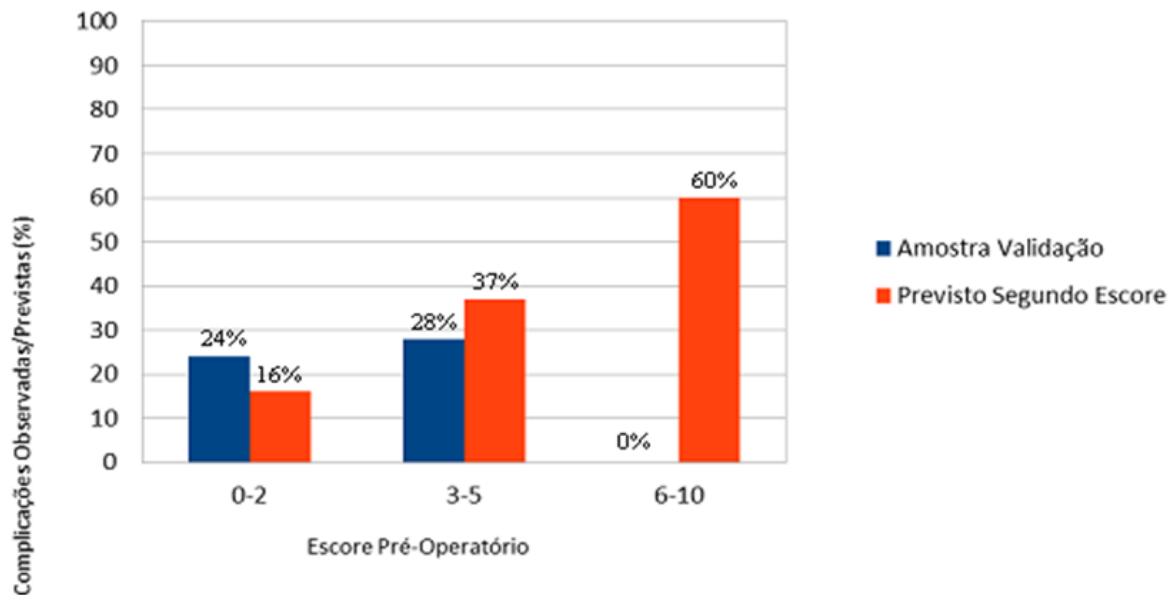


Figura 5. Frequência de complicações observadas e previstas segundo o escore pré-operatório de acordo com os grupos de baixo, médio e alto risco.

DISCUSSÃO

Mesmo após décadas de evolução da cirurgia hepática, não está definido um método adequado para a seleção dos pacientes que leve em consideração os riscos da ressecção para que o procedimento se justifique. A maioria dos estudos tem seu foco nos pacientes portadores de cirrose, nos quais a avaliação da reserva hepática é de extrema importância¹⁷. No entanto, os pacientes não cirróticos, incluindo aqueles com doenças benignas com indicação cirúrgica, carecem de ferramentas adequadas para a estimativa do risco. Diversos grupos dedicaram-se a estudar esses pacientes, tentando desenvolver escores de riscos. Alguns incluíam parâmetros intra e pós-operatórios^{18, 19}, e outros focavam-se apenas na mortalidade do procedimento^{4, 20}.

Uma publicação com dados populacionais norte-americanos²¹ demonstrou que hospitais de menor volume (< 10 hepatectomias por ano) têm uma mortalidade pós-operatória maior em relação aos de maior volume (8,9 *versus* 5,8%). Nossa casuística apresentou uma mortalidade global de 7,8%, sendo que os procedimentos foram supervisionados pela mesma equipe cirúrgica; trata-se, no entanto, de um hospital-escola, com cirurgiões, anestesiológicos e intensivistas em formação. Mesmo com a exclusão de pacientes cirróticos da amostra, outros fatores de risco poderiam contribuir para essa mortalidade um pouco maior que a de centros com grande volume, como pacientes com cirurgias prévias, inclusive hepatectomias, e com doença maligna submetidos a

tratamento prévio com quimioterapia. Outra questão que deve ser abordada é em relação ao corte temporal da amostra, que compreende 10 anos do serviço, com inerente curva de aprendizagem.

A classificação das complicações pós-operatórias segundo Clavien-Dindo⁷ foi satisfatória, possibilitando comparações com outros centros^{4, 13, 17, 22} com morbidade comparável^{17, 23}. A maioria das complicações desta amostra foi pulmonar, enquanto em outros centros são descritas como mais frequentes as complicações infecciosas¹⁷ e biliares^{13, 23}. A incidência de IH é comparável a outros relatos, variando de 2¹⁷ a 4%¹³. É importante ressaltar que os relatos da morbidade e da mortalidade das hepatectomias devem ser avaliados com cuidado na literatura, pois muitos estudos misturam pacientes submetidos a procedimentos menores (biópsias e radiofrequência)⁴ ou não relatam adequadamente as complicações⁵.

O grupo de pacientes que desenvolveu complicações mais graves (grupo B) apresentou maior tempo operatório, maior sangramento intraoperatório e maior necessidade de transfusão de concentrado de hemácias, fatores previamente descritos na literatura como de risco para mortalidade pós-operatória^{18, 20, 24, 25}. Como esperado, o desenvolvimento dessas complicações culminou com maior tempo de internação hospitalar, inclusive de UTI. Portanto, ferramentas que possibilitassem prever com acurácia o risco de desenvolvimento de complicações pós-operatórias auxiliariam no manejo mais intensivo desses pacientes, visando inclusive à redução de custos com internação hospitalar prolongada.

Escores para a predição de morbidade após hepatectomia usando variáveis disponíveis no pré-operatório foram descritos por Breitenstein et al.¹³ e por Andres et al.²², sendo que o último incluiu pacientes com cirrose.

O escore pré-operatório desenvolvido por Breitenstein et al.¹³ tem a peculiaridade de não incluir pacientes com cirrose na avaliação da morbidade¹⁷, baseando-se em uma classificação bem consolidada para graduar as complicações pós-operatórias⁷. A inclusão de parâmetros pré-operatórios e a objetividade das variáveis tornam esse escore atrativo para utilização em outros centros que visem à avaliação de risco pré-operatório da hepatectomia.

A validação externa, no entanto, torna-se essencial para a generalização do escore, devido à diversidade entre os pacientes e ao manejo da doença por outros profissionais²³. Utilizamos métodos bem difundidos para realizar essa validação, a discriminação (estatística c)^{4, 26} e a calibração^{23, 27, 28}. A estatística c equivale à probabilidade de que o risco previsto seja maior nos pacientes que apresentaram o desfecho do que nos que não o apresentaram²⁶, e o valor de 0,6 representa uma classificação um pouco melhor do que a realizada pelo acaso. O modelo também

apresentou problemas de calibração nesta coorte de validação. O risco na maioria dos decis foi subestimado, podendo-se inferir que o modelo não está bem calibrado, apesar de ter sido clinicamente satisfatório na validação interna²⁸.

Excluindo-se a existência de problemas metodológicos no desenvolvimento do modelo, uma explicação para a falta de calibração do mesmo poderia estar na grande diferença entre as populações estudadas²⁸, um problema de transportabilidade. A variável responsável pelo maior OR, a saber, procedimentos extra-hepáticos associados, foi pouco prevalente em nossa amostra, o que talvez possa explicar as diferenças de resultados. Por isso, foram poucos os pacientes classificados como de alto risco (pontuação 6-10). Ao avaliar os parâmetros laboratoriais pré-operatórios, não se observou diferença nos níveis de AST entre o grupo que desenvolveu e o que não desenvolveu o desfecho, variável também presente no escore de Breitenstein. Essas diferenças entre as populações podem explicar o inadequado funcionamento do escore nesta população. O tamanho da amostra de validação também poderia estar implicado, mesmo já tendo sido demonstrado que a validação externa fosse possível em amostras pequenas²³.

Concluimos que o escore pré-operatório de Breitenstein não apresentou calibração adequada ao ser validado nesta amostra. Uma alternativa para adequar o modelo ao nosso centro inclui a redefinição dos parâmetros originais e a recalibração do escore com um número maior de pacientes. A perspectiva é de, futuramente, desenvolver um escore mais adequado para o perfil dos pacientes submetidos a hepatectomia em nosso meio.

REFERÊNCIAS DO ARTIGO

1. Coelho JC, Claus CM, Machuca TN, et al. Liver resection: 10-year experience from a single institution. *Arq Gastroenterol* 2004; 41: 229-33.
2. Virani S, Michaelson JS, Hutter MM, et al. Morbidity and mortality after liver resection: results of the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 1284-92.
3. Finch MD, Crosbie JL, Currie E, et al. An 8-year experience of hepatic resection: indications and outcome. *Br J Surg* 1998; 85: 315-9.
4. Simons JP, Hill JS, Ng SC, et al. Perioperative mortality for management of hepatic neoplasm: a simple risk score. *Ann Surg* 2009; 250: 929-34.
5. Martin RC, 2nd, Brennan MF, Jaques DP. Quality of complication reporting in the surgical literature. *Ann Surg* 2002; 235: 803-13.
6. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery* 1992; 111: 518-26.
7. 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: 205-13.
8. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009; 250: 187-96.
9. Casadei R, Ricci C, Pezzilli R, et al. Assessment of complications according to the Clavien-Dindo classification after distal pancreatectomy. *JOP* 2011; 12: 126-30.
10. Fernandes R, Pacheco-Moreira LF, Enne M, et al. Surgical complications in 100 donor hepatectomies for living donor liver transplantation in a single Brazilian center. *Transplant Proc* 2010; 42: 421-3.
11. Elshal AM, Barakat TS, Mosbah A, et al. Complications of radical cysto-urethrectomy using modified Clavien grading system: prepubic versus perineal urethrectomy. *BJU Int* 2011; 108: 1297-300.
12. Perisanidis C, Herberger B, Papadogeorgakis N, et al. Complications after free flap surgery: do we need a standardized classification of surgical complications? *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012; 50: 113-8.

13. Breitenstein S, DeOliveira ML, Raptis DA, et al. Novel and simple preoperative score predicting complications after liver resection in noncirrhotic patients. *Ann Surg* 2010; 252: 726-34.
14. American Society of Anesthesiologists. ASA Physical Status Classification System. Disponível em: www.asahq.org.
15. Quan H, Li B, Couris CM, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol* 2011; 173: 676-82.
16. Belghiti J, Clavien P, Gadzijev E. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HPB* 2000; 2: 333-9.
17. Itoh S, Shirabe K, Taketomi A, et al. Zero mortality in more than 300 hepatic resections: validity of preoperative volumetric analysis. *Surg Today* 2012; 42: 435-40.
18. Bachellier P, Rosso E, Pessaux P, et al. Risk factors for liver failure and mortality after hepatectomy associated with portal vein resection. *Ann Surg* 2011; 253: 173-9.
19. Kusano T, Sasaki A, Kai S, et al. Predictors and prognostic significance of operative complications in patients with hepatocellular carcinoma who underwent hepatic resection. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 1179-85.
20. Oussoultzoglou E, Jaeck D, Addeo P, et al. Prediction of mortality rate after major hepatectomy in patients without cirrhosis. *Arch Surg* 2010; 145: 1075-81.
21. Dimick JB, Wainess RM, Cowan JA, et al. National trends in the use and outcomes of hepatic resection. *J Am Coll Surg* 2004; 199: 31-8.
22. Andres A, Toso C, Moldovan B, et al. Complications of elective liver resections in a center with low mortality: a simple score to predict morbidity. *Arch Surg* 2011; 146: 1246-52.
23. Steyerberg EW, Borsboom GJ, van Houwelingen HC, et al. Validation and updating of predictive logistic regression models: a study on sample size and shrinkage. *Stat Med* 2004; 23: 2567-86.
24. Yang T, Zhang J, Lu JH, Yang GS, Wu MC, Yu WF. Risk factors influencing postoperative outcomes of major hepatic resection of hepatocellular carcinoma for patients with underlying liver diseases. *World J Surg* 2011; 35: 2073-82.
25. Pathak S, Tang JM, Terlizzo M, Poston GJ, Malik HZ. Hepatic steatosis, body mass index and long term outcome in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 52-7.

26. Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation* 2007; 115: 928-35.
27. Nguyen CT, Yu C, Moussa A, et al. Performance of prostate cancer prevention trial risk calculator in a contemporary cohort screened for prostate cancer and diagnosed by extended prostate biopsy. *J Urol* 2010; 183: 529-33.
28. Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med* 2000; 19: 453-73.

PREDICTION OF MORBIDITY AFTER LIVER RESECTION: EXTERNAL VALIDATION OF BREITENSTEIN'S RISK SCORE

Formatado e submetido ao *Annals of Surgery* (ver comprovante de submissão no Anexo D)

Flávia H. Feier¹, MD; Maria L. Zanotelli², PhD; André G. Nunes³; Brunna de B. Jaeger³

¹ Digestive Surgeon, Postgraduate student, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

² Digestive Surgeon, Chief of the pediatric liver transplantation program of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Postgraduate program teacher, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

³ Medical student, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

Institution: Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author

Flávia Heinz Feier

Av Juca Batista 2705, 41, Aberta dos Morros, Porto Alegre, RS, Brazil.

91755-000

Tel.: +55 (51) 32484036

Fax: +55 (51) 32148211

E-mail: flafeier@hotmail.com

Reprints to:

Flávia Heinz Feier

Av Juca Batista 2705, 41, Aberta dos Morros, Porto Alegre, RS, Brazil.

91755-000

Tel.: +55 (51) 32484036

Fax: +55 (51) 32148211

E-mail: flafeier@hotmail.com

Sources of support: None

Running head: Morbidity Risk Score for Liver Resection

Conflict of interest and Source of Funding: None

MINI-ABSTRACT

A preoperative risk score for the prediction of morbidity after liver resection has been developed, but not externally validated. We attempted to validate this proposed model in an external dataset, but the model performed poorly, with lack of calibration. An update of the model could fit it for our center.

ABSTRACT

Objective: To externally validate the preoperative risk score for the prediction of complications after liver resection in non cirrhotic patients.

Summary: Several scores have been developed to predict mortality after liver resection, not restricted to preoperative parameters. As the mortality reduced over decades, the procedures morbidity has become a concern. A preoperative risk score for the prediction of complications after liver resection has been developed to be used in non cirrhotic patients. This model has only been validated internally, without external validation so far.

Methods: Retrospective analysis of 129 liver resections in non cirrhotic patients at a tertiary hospital (Hospital de Clínicas de Porto Alegre), by the same surgical staff in a 10-year period. All the complications were classified according to Clavien-Dindo. For validation purposes the calibration was assessed graphically and the discrimination was assessed through the c-statistics.

Results: Mortality was of 7.8% and overall morbidity of 56.5%, of those 28% of the complications were graded III-V. 42.63% of liver resections had at least one complication. The score was validated on 124 patients. The model performed poorly in our data, with inadequate calibration and a low discriminative power. The calculated c-statistic of 0.6 (CI 95%, 0.49-0.71) is slightly better than random classification.

Conclusion: The model for prediction of complications after liver resection in non cirrhotic patients was not well adjusted in this external validation, with low discriminatory power and poor calibration. An update of this model in a larger dataset could adjust it to be used in our patients.

INTRODUCTION

Due to the great development of the field of liver surgery in the last decades there was an important reduction in mortality (from 20% to 5%) in reference centers.^{1,2} However, morbidity remains high, with complications as bleeding, biliary fistula and liver failure, which may represent prolonged hospital stay and reoperations.²⁻⁴

The classification of such complications diverges in the literature and the publication of the results does not allow for an accurate measurement of the procedures morbidity.⁵ In order to standardize the report of these complications, Clavien et al. created in 1992⁶ a classification of the postoperative complications graded by severity and the need for an intervention. In 2004, a revision of this publication updated the classification by removing the hospital stay as a gravity criterion and including the suffix “d” to identify patients with disability and named as the Clavien-Dindo classification of postoperative complications,^{7,8} which is widely applied to evaluate morbidity and mortality after a surgical procedure,⁹⁻¹² including liver resection.¹⁰

To predict the development of these complications in liver surgery, in non cirrhotic patients, Breitenstein and coworkers created a preoperative risk score, and validated internally in 246 patients.¹³ This score stratifies patients in low, medium and high risk to develop complications that needs an intervention (Clavien-Dindo's grades III-V).⁷ The variables analyzed were: extension of liver resection, classification of the American Society of Anesthesiologists (ASA),¹⁴ aspartate aminotransferase (AST) level and the presence of associated extrahepatic procedures, named additional hepaticojejunostomy or bowel resection. This is the first score published that predicts morbidity and not only the mortality of the procedure in non cirrhotic patients. However, until now, there was no external validation of this score.

The aim of this study is to externally validate the Breitenstein's score.

PATIENTS AND METHODS

Population in study

Between August/2000 and October/2010, 143 liver resections were performed in 139 patients by the same surgical team, at the Digestive Surgery Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. All data were obtained through the electronic database or patient file (before 2004), after the approval by the institution's Ethical Committee.

The sample was constituted by 129 liver resections/126 patients. The evaluation of the complications was made for each of the 129 procedures. Of these, 124 had complete data that allowed the calculation of the preoperative risk score.

Preoperative, intraoperative and early postoperative parameters (until 30 days after surgery) and late postoperative outcomes (until 3 months after surgery) were analyzed.

Preoperative variables were: age, sex, body mass index (BMI), comorbidities (Charlson's index¹⁵), diagnosis, preoperative chemotherapy and measurement of: total bilirubin, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), prothrombin time (PT index), creatinine.

Intraoperative variables were: operative time, intermittent vascular occlusion time (Pringle's maneuver), bleeding, blood transfusion. Liver resections were classified as major (≥ 3 segments) or minor (< 3 segments) and according to the Brisbane system.¹⁶ Hospital stay was evaluated from the day of surgery until hospital discharge (total hospital stay) and from the day of surgery until intensive care (ICU) discharge (ICU stay).

Surgical procedures

All procedures were performed or supervised by a senior hepatobiliary surgeon. The majority of the patients had a subcostal transversal laparotomy; except for one patient that underwent laparoscopic liver resection of the left lateral segment. Intraoperatively, there was a systematic monitoring of the central venous pressure, aiming to remain between 5 and 8 mmHg. Special attention was given to minimize blood loss and to avoid transfusion, whenever possible (benign disease) blood loss was transfused into the patient through the Cell-Saver. The Pringle maneuver was used only on demand and for 15 minutes, intermittently. Liver resection was performed using an ultrasonic dissector (ultracision) and argon-beam coagulation. Intraoperative ultrasonography was frequently used to guide the resection when margins were macroscopically unclear or when there was doubt about the presence of other nodules.

Exclusion criteria

Liver cyst drainage, nodulectomies and liver biopsies were excluded from the sample. Patients with histological proven cirrhosis were also excluded (14 liver resections/13 patients).

Classification of the postoperative complications

All postoperative complications were classified according to the Clavien-Dindo system.⁷ The procedures were divided in two groups, depending on the development of complications: group A (no complications through complications grade II), and group B (complications grades III-V). These groups were compared only for observation purposes.

Validation of the preoperative risk score

The data collected were used to calculate the risk score according to the predictors: ASA classification, AST levels, extension of liver resection and the association of extrahepatic procedures (hepaticojejunostomy or bowel resection).¹³ The predictors were combined into a logistic probabilities model to generate the score and the probability to develop the outcome (complications grades III-V) for each procedure.

Validation was assessed by calibration and discrimination. Calibration was assessed graphically, through predicted probabilities versus observed frequencies. Discrimination was assessed by c-statistics, which is equal to the area under the *receiver operating characteristic* (ROC) curve.

According to the score and the development of complications, the sample was split in 3 groups for comparison with the predicted probabilities: scores 0-2, 3-5 and 6-10.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed by SPSS (Version 17, SPSS Inc, Chicago, Illinois). Descriptive analysis was performed for continuous variables with normal distribution (mean and standard deviation), for continuous variables with nonparametric distribution (median and IQR) and for categorical variables (percentage).

The comparison between groups A (no complications through grade II) and B (grades III-V) was assessed using Student's t-test or Mann-Whitney U test for continuous variables and for categorical variables (qui-square – χ^2). An alpha <0.05 was considered significant.

RESULTS

Sample characteristics

According to the criteria established, a total of 129 liver resections/126 patients were included. Tables 1 and 2 show pre and intraoperative characteristics. Mean age was of 44 ± 19.3

years, most women (66%) and mean BMI of 25.5 ± 5 kg/m². Mean operative time was of 270 ± 100 minutes. Major resections were performed in 55 cases (42.6%). Associated procedures: small bowel resections (1 case), oophorectomy (2 cases), nefrectomy (1 case), tubal ligation (1 case), biliary drainage (1 case), choledocal cyst resection (1 case) and liver cyst marsupialization (1 case), totalizing 8 cases. Pathological analysis of the specimen resected and the distribution of the liver resections are shown in Figures 1 and 2.

Postoperative complications

The mortality was of 7.8% (10/129). Overall morbidity was of 56.5% (73/129), being 28% of the complications grades III-V (Table 3). 42.63% (55/129) of the procedures had at least one postoperative complication.

The most frequent complications were: pulmonary (29/129; 22,5%) including pneumonia, pleural effusion, pulmonary atelectasis, pulmonary embolism, pneumothorax and empyema; infectious (21/129; 16,3%) as intraabdominal abscess, wound infection, celulitis, urinary tract infection and sepsis; and biliary (10/129; 7,8%) referring to biliary fistula. Liver failure (LF) was diagnosed in 2,3% (3/129). The complications are discriminated in Tables 4 and Figure 3. Mortality causes (complications grade V) were: intraabdominal abscess (1 case), sepsis (3 cases), LF (2 cases), intraabdominal bleeding (2 cases), intraoperative cardiac arrest (1 case) and hemorrhagic cerebrovascular accident (1 case).

The cohort was split in two groups according to the development of postoperative complications. Group A included 98 liver resections (76%) with no complications to complications grade II and group B with 31 liver resections (24%) with complications grades III to V (Tables 1, 2 and 3).

Comparing the groups we could see a statistical difference in the variables age ($p=0.016$), ASA III-IV ($p=0.004$), major liver resection ($p=0.046$), intraoperative bleeding ($p=0.001$) and blood transfusion (RBC) ($p=0.002$). ICU stay ($p=0.004$) and total hospital stay was also different ($p=0.001$). (Tables 1, 2 and 3).

External validation of the preoperative risk score

The preoperative risk score was validated in 124 liver resections. The score was calculated for each patient according to the pre-specified predictors. The logistic probabilities model was applied for each procedure. The estimated intercept was -2.01.

Figure 4 illustrates the calibration graph, which was not fit for the model, as we can see the dispersive dots, far away from the line that represents a perfect calibration. The risk was mostly underestimated, and we can infer that the model does not work properly in this data.

The discrimination calculated by the c-statistics was of 0.6 (CI 95%, 0.49-0.71), which indicates a discriminative capacity slightly better than a random prediction. Following the original article, the cases were stratified in three groups according to the calculated score: 0-2, 3-5 and 6-10, and the observed frequencies of complications. We can notice that there are no patients, in this sample, with scores above 6 that developed complications (Figure 5), as the predicted according the original score was that this group would be more prone to develop complications.

Comparing the two groups, there was no statistical difference in AST levels, another component of the risk score. Another finding in our sample was the little occurrence of associated procedures during liver resection, variable from the score with the greatest odds ratio.

DISCUSSION

Even after decades of improvement on the liver surgery field there is no standard method for patient selection taking into account the risks of the procedure. Most of the studies are focused in patients with cirrhosis, in whom the evaluation of the remaining liver is crucial.¹⁷ However, non cirrhotic patients, including those with benign diseases with surgical indication, lack proper tools for risk prediction. Other groups have dedicated into the study of these patients, trying to develop risk scores. Some included intraoperative and postoperative variables^{18,19} while others focused only on the mortality.^{4,20}

A publication based on North-American population database²¹ showed that low volume hospitals have higher postoperative mortality than high volume hospitals (≥ 10 liver resections/year) (8.9% versus 5.8%). Our study reported a global mortality of 7.8% and all the procedures were monitored by the same surgical team, however, ours is a teaching hospital, with training surgeons, anesthesiologists and intensive care doctors. Even though cirrhotic patients were excluded, other risk factors could contribute for the higher mortality rates, as patients with previous abdominal surgeries, including prior liver resections, and patients with malignant tumors that were previously submitted to chemotherapy. Another important question is the large period of time of the cohort, including ten years of surgical experience, comprehending technical advances and surgical skills improvement.

The classification of the postoperative complications according to the Clavien-Dindo system⁷ was very appropriate allowing for comparisons with other centers,^{4,13,17,22} with similar morbidity.^{17,23} The majority of complications in our sample was pulmonary, while in other centers infectious¹⁷ and biliary complications were more frequent.^{13, 23} The prevalence of liver failure is comparable to other studies, from 2¹⁷ to 4%.¹³ We must interpret carefully the report of morbidity and mortality in the surgical literature, because many studies include patients submitted to minor procedures as biopsies and radiofrequency ablation⁴ or do not report properly the complications.⁵

Scores for the prediction of morbidity after liver resection with only preoperative variables were developed by Breitenstein et al.¹³ and Andres et al.,²² but the last included patients with cirrhosis.

The preoperative score developed by Breitenstein et al.¹³ has the singularity of not including patients with cirrhosis in the evaluation of the morbidity,¹⁷ being based on a very consolidated classification to graduate postoperative complications.⁷ The inclusion of preoperative variables and their objectivity make this score attractive for other centers that wish to evaluate the preoperative risk of liver resection.

External validation, however, is essential for the generalization due to the difference between patients and the way doctors manage the disease between centers.²³ We used popular methods to make this validation, by the discrimination (c-statistics)^{4,24} and calibration.^{23,25,26} The c-statistics corresponds to the probability that the predicted risk is higher in patients who had the outcome than those who didn't,²⁴ and the value of 0.6 represents a classification slightly better than that obtained by random. The model also presented with calibration problems in our validation. The risk was mostly underestimated, meaning that the model is not well calibrated, although it was clinically satisfactory in the internal validation.²⁶

Excluding any methodological problems in the development of the original model, an explanation for the lack of calibration could be on the great difference between the populations studied,²⁶ called a transportability problem. The variable responsible for the higher odds-ratio, the associated extrahepatic procedures, was not prevalent in our sample, what may explain the difference in the results. Because of that very few patients were classified as high risk (scores 6-10). Preoperative laboratory measurements did not differ between the groups that developed or not the outcome, including AST values, also a predictive variable from the Breitenstein score. These differences between the original and validation populations could be responsible for the low

performance of the score. The size of the validation sample could also be implicated, though it was already demonstrated that external validation is also possible with small samples.²³

In conclusion, the Breitenstein's preoperative risk score had lack of calibration in our validation sample with borderline discriminative ability. An alternative to fit the model into our center could be to update the model by the redefinition of the original variables and recalibration in a larger sample size. Future aims include the development of a new predictive score based on the characteristics of our patients.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Dr Mario Wagner for the statistical analysis support.

REFERENCES

1. Coelho JC, Claus CM, Machuca TN, et al. Liver resection: 10-year experience from a single institution. *Arq Gastroenterol* 2004; 41:229-233.
2. Virani S, Michaelson JS, Hutter MM, et al. Morbidity and mortality after liver resection: results of the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg* 2007; 204:1284-1292.
3. Finch MD, Crosbie JL, Currie E, et al. An 8-year experience of hepatic resection: indications and outcome. *Br J Surg* 1998; 85:315-319.
4. Simons JP, Hill JS, Ng SC, et al. Perioperative mortality for management of hepatic neoplasm: a simple risk score. *Ann Surg* 2009; 250:929-934.
5. Martin RC, 2nd, Brennan MF, Jaques DP. Quality of complication reporting in the surgical literature. *Ann Surg* 2002; 235:803-813.
6. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery* 1992; 111:518-526.
7. 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; 240:205-213.
8. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009; 250: 187-196.
9. Casadei R, Ricci C, Pezzilli R, et al. Assessment of complications according to the Clavien-Dindo classification after distal pancreatectomy. *JOP* 2011; 12: 126-130.
10. Fernandes R, Pacheco-Moreira LF, Enne M, et al. Surgical complications in 100 donor hepatectomies for living donor liver transplantation in a single Brazilian center. *Transplant Proc* 2010; 42:421-423.
11. Elshal AM, Barakat TS, Mosbah A, et al. Complications of radical cysto-urethrectomy using modified Clavien grading system: prepubic versus perineal urethrectomy. *BJU Int* 2011; 108:1297-1300.
12. Perisanidis C, Herberger B, Papadogeorgakis N, et al. Complications after free flap surgery: do we need a standardized classification of surgical complications? *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012; 50:113-118.
13. Breitenstein S, DeOliveira ML, Raptis DA, et al. Novel and simple preoperative score predicting complications after liver resection in noncirrhotic patients. *Ann Surg* 2010; 252: 726-734.

14. American Society of Anesthesiologists. ASA Physical Status Classification System. Available at: www.asahq.org.
15. Quan H, Li B, Couris CM, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol* 2011; 173: 676-682.
16. Belghiti J, Clavien P, Gadzijev E. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HPB* 2000; 2: 333-339.
17. Itoh S, Shirabe K, Taketomi A, et al. Zero mortality in more than 300 hepatic resections: validity of preoperative volumetric analysis. *Surg Today* 2012; 42: 435-40.
18. Bachellier P, Rosso E, Pessaux P, et al. Risk factors for liver failure and mortality after hepatectomy associated with portal vein resection. *Ann Surg* 2011; 253:173-179.
19. Kusano T, Sasaki A, Kai S, et al. Predictors and prognostic significance of operative complications in patients with hepatocellular carcinoma who underwent hepatic resection. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35:1179-1185.
20. Oussoultzoglou E, Jaeck D, Addeo P, et al. Prediction of mortality rate after major hepatectomy in patients without cirrhosis. *Arch Surg* 2010; 145:1075-1081.
21. Dimick JB, Wainess RM, Cowan JA, et al. National trends in the use and outcomes of hepatic resection. *J Am Coll Surg* 2004; 199:31-38.
22. Andres A, Toso C, Moldovan B, et al. Complications of elective liver resections in a center with low mortality: a simple score to predict morbidity. *Arch Surg* 2011; 146:1246-1252.
23. Steyerberg EW, Borsboom GJ, van Houwelingen HC, et al. Validation and updating of predictive logistic regression models: a study on sample size and shrinkage. *Stat Med* 2004; 23:2567-2586.
24. Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation* 2007; 115:928-935.
25. Nguyen CT, Yu C, Moussa A, et al. Performance of prostate cancer prevention trial risk calculator in a contemporary cohort screened for prostate cancer and diagnosed by extended prostate biopsy. *J Urol* 2010; 183:529-533.
26. Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med* 2000; 19:453-473.

TABLE LEGENDS**Table 1.** Preoperative characteristics**Table 2.** Intraoperative parameters**Table 3.** Postoperative outcomes**Table 4.** Complications (Clavien-Dindo system)

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Diagnosis by pathology.

FNH – focal nodular hyperplasia; LLS – left lateral sectorectomy

Figure 2. Liver resections.

Figure 3. Postoperative complications according to the Clavien-Dindo system.

Figure 4. Observed frequencies versus predicted probability of the development of complications in the validation sample by deciles. The x axis represents the predicted probability and the y axis the observed percentage of complications. The line represents a perfect prediction.

Figure 5. Frequency of observed and predicted complications according to the preoperative risk score and the groups of low, medium and high risk.

FIGURES

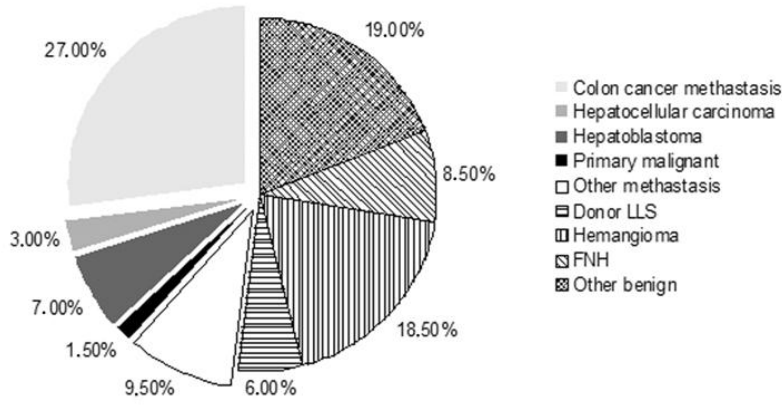


Figure 1

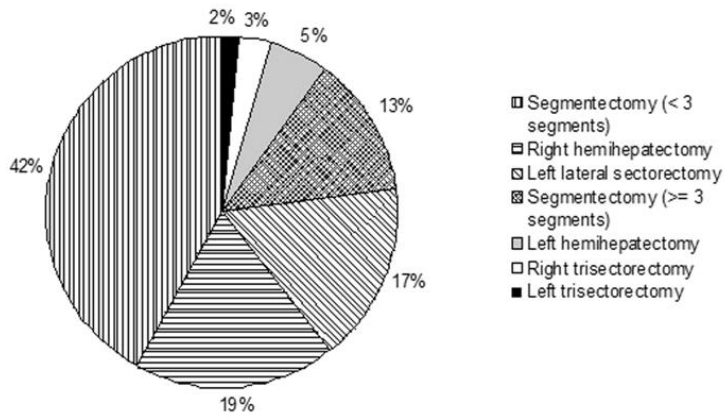


Figure 2

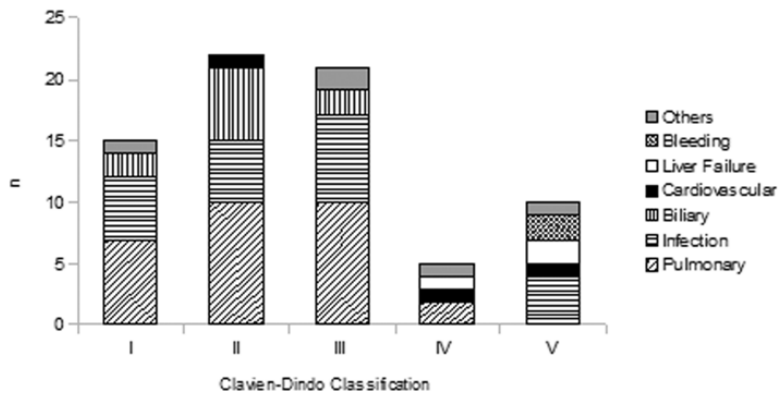


Figure 3

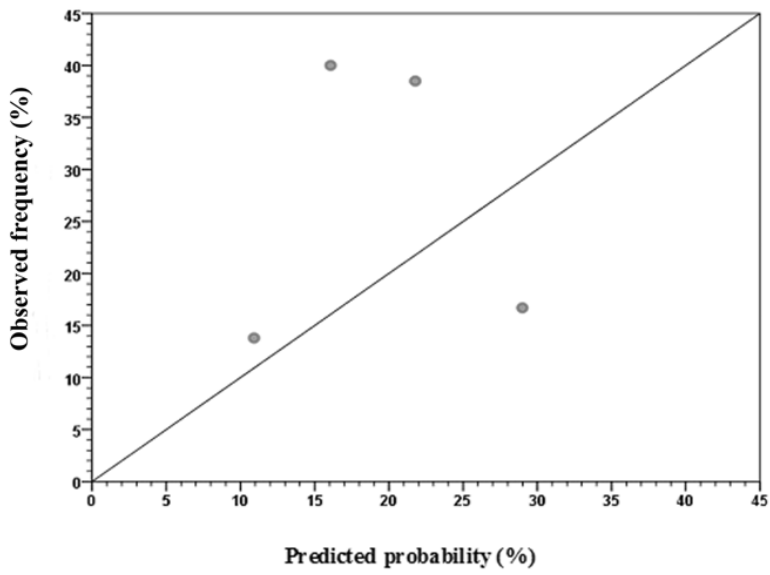


Figure 4

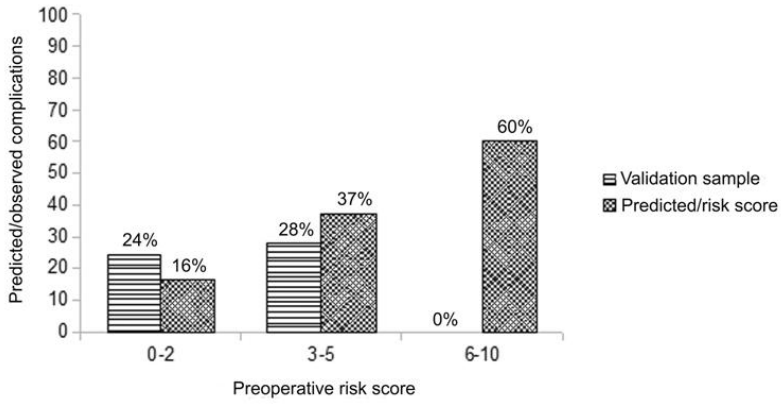


Figure 5

TABLES

Table 1. Preoperative characteristics

Preoperative characteristics	No complications-			p
	All n=129	Grade II n=98	Grades III-V n=31	
Age, y, mean \pm SD	44.2 \pm 19.3	42.0 \pm 18.8	51.6 \pm 19.5	0.016*
Sex, fem, n (%)	85 (65.9)	66 (67.3)	19 (61.3)	0.687
BMI (kg/m ²), mean \pm SD	25.5 \pm 5.0 n=129	25.3 \pm 4.7 n=98	26.2 \pm 5.8 n=29	0.413
Cardiovascular disease, n (%)	4 (3.1)	3 (3.1)	1 (3.2)	0.999
COPD, n (%)	3 (2.3)	1 (1.0)	2 (6.5)	0.143
DM, n (%)	10 (7.8)	7 (7.1)	3 (9.7)	0.702
Charlson's index, median (IQR)	2 (0-6)	1 (0-6)	2 (0-6)	0.080
ASA grades (III +IV), n (%)	11 (8.5)	4 (4.1)	7 (22.6)	0.004*
Malignant disease, n (%)	61 (47.3)	44 (44.9)	17 (54.8)	0.334
Secondary tumor, n (%)	44 (34.1)	31 (31.6)	13 (41.9)	0.570
Preoperative Qtx, n (%)	27 (20.9) n=126	19 (19.4) n=95	8 (25.8) n=31	0.444
Bilirubin (mg/dL), median (IQR)	0.5 (0.37-0.7) n=119	0.5 (0.3-0.7) n=88	0.5 (0.4-0.7) n=31	0.667
PT (%), mean \pm SD	95.2 \pm 12.9 n=125	94.67 \pm 12.63 n=95	96.78 \pm 13.85 n=30	0.437
AST (U/L), median (IQR)	22 (18.5-35)	22 (18-36)	22 (19-34.2)	0.961
ALT (U/L), median (IQR)	22 (14.5-32)	22 (14-32)	21 (15.5-38.2)	0.804
Creatinine (mg/dL), mean \pm SD	0.8 \pm 0.25	0.79 \pm 0.26	0.82 \pm 0.23	0.605

* p value statistically significant.

ALT – alanine aminotransferase; ASA – American Society of Anesthesiologists; AST – aspartate aminotransferase; BMI – body mass index; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; DM – diabetes mellitus; IQR – interquartile range; PT – prothrombin time; Qtx – chemotherapy; SD – standard deviation.

Table 2. Intraoperative parameters

Intraoperative parameters	No complications-			p
	All n=129	Grade II n=98	Grades III-V n=31	
Operative time (min), mean \pm SD	269.4 \pm 101.5	262.01 \pm 97.97	293.06 \pm 110.32	0.138
Major resection, n (%)	55 (42.6)	37 (37.8)	18 (58.1)	0.046*
Pringle, n (%)	14 (10.8)	8 (8)	6 (19.3)	0.080
Pringle (min), mean \pm SD	20.7 \pm 9.4	18.13 \pm 8.0	24.17 \pm 10.7	0.248
	n=128	n=97	n=31	
Bleeding (mL), mean (IQR)	1058.5 (422.5-1984.5)	860 (333.5-1676)	1730 (930-3200)	0.001*
	n=127		n=30	
Blood transfusion (PRBC), median (IQR)	0 (0-2)	0 (0-2)	2 (0-4)	0.002*

* p value statistically significant.

IQR – interquartile range; PRBC – packed red blood cells; SD – standard deviation.

Table 3. Postoperative outcomes

Postoperative outcomes	No complications-			p
	All n=129	Grade II n=98	Grades III-V n=31	
ICU stay (days), median (IQR)	0 (0-2) n=128	0 (0-1)	1 (0-4) n=30	0.004*
Total hospital stay (days), median (IQR)	9 (6-16) n=129	8 (6-12)	20 (6.75-30) n=31	0.001*
Major complication developed				
No complications	74 (57.4)	74 (57.4)	-	-
Grade I	10 (7.8)	10 (7.8)	-	-
Grade II	14 (10.9)	14 (10.9)	-	-
Grade III a	12 (9.3)		12 (9.3)	-
Grade III b	4 (3.1)		4 (3.1)	-
Grade IV a	5 (3.9)		5 (3.9)	-
Grade IV b	0		0	-
Grade V – mortality	10 (7.8)		10 (7.8)	-

* p value statistically significant.

ICU – intensive care unit; IQR – interquartile range.

Table 4. Complications (Clavien-Dindo system)

Grade	n (%)	Pulmonary	Infection	Biliary	Others	Cardiovascular	LF	Bleeding
I	15 (20.5)	7	5	2	1	0	0	0
II	22 (30.13)	10	5	6	0	1	0	0
III a	16 (21.8)	8	6	2	0	0	0	0
III b	5 (6.8)	2	1	0	2	0	0	0
IV a	5 (6.8)	2	0	0	1	1	1	0
IV b	0	0	0	0	0	0	0	0
V	10 (13.7)	0	4	0	1	1	2	2
Total	73 (73/129)	29 (39.7)	21 (28.7)	10 (13.7)	5 (6.8)	3 (4)	3 (4)	2 (2.7)

Biliary: biliary fistula; Bleeding: intraabdominal bleeding; Cardiovascular: cardiac arrest,

endocarditis, pulmonary edema; Infection: intraabdominal abscess, sepsis, urinary infection, wound



infection, cellulitis; LF: liver failure; Others: hemorrhagic cerebrovascular accident, renal failure,

portal hypertension, fascial dehiscence, pancreatic fistula; Pulmonary: pneumonia, pneumothorax,

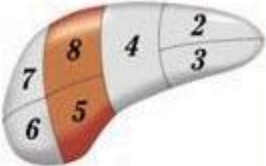



pleural effusion, pulmonary atelectasis, empyema, pulmonary embolism.

ANEXOS

ANEXO A – Sistema de Brisbane para Ressecção Hepática



1 <i>First-order division</i>			
Anatomical Term	Couinaud segments referred to	Term for surgical resection	Diagram (pertinent area is shaded)
<i>Right Hemiliver</i> OR <i>Right Liver</i>	<i>Sg 5-8 (+/-Sg1)</i>	<i>Right Hepatectomy</i> OR <i>Right Hemihepatectomy</i> (stipulate +/-segment 1)	
<i>Left Hemiliver</i> OR <i>Left Liver</i>	<i>Sg 2-4 (+/-Sg1)</i>	<i>Left Hepatectomy</i> OR <i>Left Hemihepatectomy</i> (stipulate +/-segment 1)	

Border or watershed: The border or watershed of the first order division which separates the two hemilivers is a plane which intersects the gallbladder fossa and the fossa for the IVC and is called the midplane of the liver.

2 <i>Second-order division</i> (second-order division based on bile ducts and hepatic artery)			
Anatomical Term	Couinaud segments referred to	Term for surgical resection	Diagram (pertinent area is shaded)
<i>Right Anterior Section</i>	<i>Sg 5,8</i>	Add (-ectomy) to any of the anatomical terms as in <i>Right anterior sectionectomy</i>	
<i>Right Posterior Section</i>	<i>Sg 6,7</i>	<i>Right posterior sectionectomy</i>	
<i>Left Medial Section</i>	<i>Sg 4</i>	<i>Left medial sectionectomy</i> OR <i>Resection segment 4</i> (also see Third order) OR <i>Segmentectomy 4</i> (also see Third order)	
<i>Left Lateral Section</i>	<i>Sg 2,3</i>	<i>Left lateral sectionectomy</i> OR <i>Bisegmentectomy 2,3</i> (also see Third order)	

3

Third-order division

Anatomical Term	Couinaud segments referred to	Term for surgical resection	Diagram (pertinent area is shaded)
Segments 1-9	Any one of Sg 1 to 9	Segmentectomy (e.g. segmentectomy 6)	
2 contiguous segments	Any two of Sg 1 to Sg 9 in continuity	Bisegmentectomy (e.g. bisegmentectomy 5,6)	

For clarity Sg. 1 and 9 are not shown. It is also acceptable to refer to ANY resection by its third-order segments, eg. right hemihepatectomy can also be called resection sg 5-8.

Border or watersheds: The borders or watersheds of the segments are planes referred to as intersegmental planes.

4 Addendum. <i>Alternative second-order division</i> (second-order division based on portal vein)			
Anatomical Term	Couinaud segments referred to	Term for surgical resection	Diagram (pertinent area is shaded)
<i>Right Anterior Sector</i> OR <i>Right paramedian Sector</i>	Sg 5,8	Add (-ectomy) to any of the anatomical terms as in <i>Right anterior sectorectomy</i> OR <i>Right paramedian sectorectomy</i>	
<i>Right Posterior Sector</i> OR <i>Right Lateral Sector</i>	Sg 6,7	<i>Right posterior sectorectomy</i> OR <i>Right lateral sectorectomy</i>	
<i>Left Medial Sector</i> OR <i>Left Paramedian Sector</i>	Sg 3,4	<i>Left medial sectorectomy</i> OR <i>Left paramedian sectorectomy</i> OR <i>Bisegmentectomy 3,4</i>	
<i>Left Lateral Sector</i> OR <i>Left Posterior Sector</i>	Sg 2	<i>Left lateral sectorectomy</i> OR <i>Left posterior sectorectomy</i> OR <i>Segmentectomy 2</i>	

Right anterior sector and Right anterior section are synonyms. Right posterior sector and Right posterior section are synonyms. Left medial sector and Left medial section are NOT synonyms and are NOT exchangeable terms. They do not describe the same anatomic areas. Left lateral sector and Left lateral section are also NOT synonyms and are NOT exchangeable terms.

Border or watersheds: The border or watersheds of second-order division based on PV are called right and left intesectional planes. These have no surface markings.

ANEXO B – Classificação da *American Society of Anesthesiologists* (ASA)

ASA	Definição
I	Paciente normal e saudável
II	Paciente com doença sistêmica leve
III	Paciente com doença sistêmica grave
IV	Paciente com doença sistêmica grave com risco de vida
V	Paciente moribundo
VI	Paciente com morte encefálica – doador de órgãos

ANEXO C – Escore Pré-Operatório de Breitenstein

Preditor	Categoria	Coeficiente de			Escore de
		regressão	OR	p	
ASA	I e II				0
	III e IV	0,428	1,535	0,043	1
AST	< 40 UI/L				0
	≥ 40 UI/L	0,693	1,997	0,002	3
Ressecção hepática	Menor				0
	Maior	0,449	1,566	< 0,001	2
Procedimentos extra-hepáticos	Não				0
	Sim	1,302	3,676	0,001	4

Idade e IMC foram utilizados para ajustar os preditores no modelo multivariado de regressão logística.

ASA = *American Society of Anesthesiologists*; AST = aspartato aminotransferase; IMC = índice de massa corporal; OR = *odds ratio*.

Ressecção hepática maior = pelo menos 3 segmentos hepáticos de Couinaud.

Procedimentos extra-hepáticos = hepaticojejunostomia ou ressecção intestinal.

ANEXO D – Comprovante de submissão do artigo em inglês à revista Annals of Surgery

----- Forwarded message -----

From: **Annals of Surgery** <nevar@surgery.wisc.edu>

Date: 2012/5/8

Subject: A manuscript number has been assigned to Prediction of morbidity after liver resection: external validation of Breitenstein's risk score

To: Flávia Heinz Feier <artigos@scientific.com.br>

Dear Dr. Heinz Feier,

Your submission entitled "Prediction of morbidity after liver resection: external validation of Breitenstein's risk score" has been assigned the following manuscript number: ANNSURG-D-12-00693.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author.

The URL is <http://annsurg.edmgr.com/>.

Thank you for submitting your work to Annals of Surgery.

Kind regards,

Pamela Nevar, MS, RD
Managing Editor
Annals of Surgery