

**FABIO AUGUSTO DE CARVALHO**

**ANÁLISE DA VOLUMETRIA HEPÁTICA ATRAVÉS DE PROGRAMA  
COMPUTADORIZADO DE AQUISIÇÃO E PROCESSAMENTO SEMI-  
AUTOMÁTICO DE IMAGENS DIGITALIZADAS, COMO PARÂMETRO DE  
REGENERAÇÃO APÓS HEPATECTOMIA PARCIAL EM SUÍNOS.**

**CURITIBA  
2008**

**FABIO AUGUSTO DE CARVALHO**

**ANÁLISE DA VOLUMETRIA HEPÁTICA ATRAVÉS DE PROGRAMA  
COMPUTADORIZADO DE AQUISIÇÃO E PROCESSAMENTO SEMI-  
AUTOMÁTICO DE IMAGENS DIGITALIZADAS, COMO PARÂMETRO DE  
REGENERAÇÃO APÓS HEPATECTOMIA PARCIAL EM SUÍNOS.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica, do Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau acadêmico de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Eduardo Fouto Matias

Co-orientador: Prof. Dr. Henry Joyeux

Coordenador: Prof.Dr. Jorge Eduardo Fouto Matias

**CURITIBA  
2008**

Dedico esta dissertação as pessoas que se tornaram imprescindíveis em minha vida.

A minha esposa, Franciellen, pessoa ímpar que acrescenta a minha história o que eu nem sabia faltar e hoje não me imagino mais sem.

Ao meu filho Thiago, razão de ser da minha vida.

A meus pais, Carlos e Maria Inês, inspiração e suporte essenciais ao sucesso em cada desafio, e responsáveis pela minha formação pessoal e intelectual.

Aos meus irmãos, Daniel e Marcos, amigos dedicados e sempre presentes.

## AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Jorge Eduardo Fouto Matias, coordenador do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná e orientador deste estudo, sempre presente e pronto a colaborar com minha formação acadêmica, pela dedicação na orientação deste trabalho.

A todos os professores do serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo, do departamento de Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná, pela participação fundamental na minha formação cirúrgica.

Ao Professor Doutor Bernard Saint-Aubert, professor titular do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina de Montpellier, França, pelo apoio incondicional a realização deste estudo e pelos ensinamentos compartilhados durante a minha formação cirúrgica.

Ao Professor Doutor Philippe Rouanet, professor titular do Departamento de Cirurgia chefe do laboratório de cirurgia experimental da Faculdade de Medicina de Montpellier, França; que permitiu e viabilizou a realização deste estudo.

Ao Doutor Henry Joyeux, cirurgião do serviço de Cirurgia II do Centre de lutte contre le Câncer Val D'Aurelle, em Montpellier, França; pela amizade, incentivo e apoio total e irrestrito a realização deste estudo.

Ao Doutor François Quenet, cirurgião do serviço de Cirurgia II do Centre de lutte contre le Câncer Val D'Aurelle, em Montpellier; pela participação e dedicação na minha formação cirúrgica, principalmente no aprimoramento dos conhecimentos técnicos em cirurgia hepato-biliar.

Ao Doutor David Kere, cirurgião do serviço de Cirurgia II do Centre de lutte contre le Câncer Val D'Aurelle, em Montpellier; pelo apoio nos momentos difíceis e decisivos para a conclusão do estudo.

Ao Doutor Bruno Masson, chefe do serviço de Radiologia do Centre de lutte contre le Câncer Val D'Aurelle, em Montpellier; pelo auxílio prestado na interpretação dos exames tomográficos realizados neste trabalho.

Ao Doutor em informática , Stephan Chemouny, pela disposição ao ensinar o manuseio do software HEPATO<sup>®</sup>, programa fundamental para realização deste estudo.

Aos médicos residentes do serviço de Cirurgia II do Centre de lutte contre le Câncer Val D'Aurelle, em Montpellier; pela amizade e ajuda durante todas as fases deste trabalho.

Ao técnico em radiologia Jean Jaques Santini, pelo importante auxílio dado na realização dos exames tomográficos.

Aos funcionários do laboratório de Cirurgia Experimental da Faculdade de Medicina de Montpellier, pelo auxílio fundamental na realização deste estudo.

Ao Dr. Ítalo Domingos Fioravanti Junior, urologista e Mestre em Clínica Cirúrgica pela Universidade Federal do Paraná, pela amizade, companheirismo e auxílio na realização deste trabalho.

A CAPES pela oportunidade de realizar este estudo e pelo respeito com que trata a pesquisa e os pesquisadores no Brasil.

*Preferir a derrota prévia à dúvida da vitória é  
desperdiçar a oportunidade de merecer.*

*Desconfie do destino e acredite em você.*

*Gaste mais horas realizando do que sonhando...*

*Fazendo que planejando...*

*Vivendo que esperando...*

*Porque, embora quem quase morre esteja vivo,  
quem quase vive já morreu.*

*Luiz Fernando Veríssimo*

## SUMÁRIO

<b>RESUMO.....</b>	<b>9</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>10</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>11</b>
<b>LISTA DE GRÁFICOS .....</b>	<b>13</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>14</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS .....</b>	<b>15</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>16</b>
1.1 OBJETIVO .....	19
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>20</b>
2.1 ACURÁCIA DA TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADORIZADA NA AVALIAÇÃO DO VOLUME HEPÁTICO.....	21
2.2 ANÁLISE DA VOLUMETRIA PARA AVALIAÇÃO DA REGENERAÇÃO HEPÁTICA .....	25
2.3 MÉTODOS AUTOMÁTICOS E SEMI-AUTOMÁTICOS PARA AFERIÇÃO DA VOLUMETRIA HEPÁTICA POR TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADORIZADA.....	28
2.4 MODELOS DE HEPATECTOMIA EM SUÍNOS PARA ESTUDO DA REGENERAÇÃO HEPÁTICA.....	31
<b>3 MATERIAL E MÉTODO .....</b>	<b>33</b>
3.1 MATERIAL .....	33
3.1.1 Local da Realização do Estudo.....	33
3.1.2 Animais.....	33
3.1.3 Software para aferição da volumetria hepática.....	34
3.1.4 Demonstração do software HEPATO.....	365
3.2 MÉTODO .....	398
3.2.1 Grupos de Estudo .....	398
3.2.2 Procedimento Cirúrgico.....	39
3.2.2.1 Pré-operatório: .....	39
3.2.2.2 Intra-operatório:.....	39
3.2.2.3 Pós-operatório: .....	41
3.2.3 Sacrifício dos animais.....	42
3.2.4 Exame de tomografia helicoidal computadorizada.....	43
3.2.5 Aplicação do software HEPATO .....	43
3.3 DADOS AVALIADOS .....	44
3.3.1 Evolução clínica pós-operatória .....	44
3.3.2 Peso dos animais .....	44
3.3.3 Peso do fígado .....	45
3.3.4 Regeneração hepática a partir do peso do fígado.....	45
3.3.5 Peso da peça cirúrgica de hepatectomia parcial do lobo direito (PHPLD).....	45
3.3.6 Volume da peça cirúrgica de hepatectomia parcial do lobo direito (PHPLD) ..	46
3.3.7 Porcentagem da PHPLD .....	46
3.3.8 Volume do fígado.....	46
3.3.8.1 Volume total do fígado no pré-operatório .....	46
3.3.8.2 Volume total do fígado após a regeneração hepática .....	47
3.3.9 Regeneração hepática a partir do volume do fígado.....	47
3.3.10 Regeneração a partir do peso versus regeneração a partir do volume .....	47
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	48

<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>49</b>
4.1	EVOLUÇÃO CLÍNICA PÓS-OPERATÓRIA.....	49
4.2	PESO DOS ANIMAIS .....	49
4.3	PESO DO FÍGADO .....	49
4.4	PESO E VOLUME DA PEÇA DE HEPATECTOMIA PARCIAL DO LOBO DIREITO (PHPLD).....	52
4.5	VOLUME DO FÍGADO .....	53
4.6	REGENERAÇÃO A PARTIR DO PESO VERSUS REGENERAÇÃO A PARTIR DO VOLUME .....	55
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>56</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>65</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>66</b>
	<b>ANEXO 1 – FIGURAS 7 A 13</b> .....	<b>69</b>
	<b>ANEXO 2 – FIGURAS 14 A 18</b> .....	<b>76</b>

## RESUMO

A avaliação do volume hepático pré e pós-transplante intervivos é fundamental para o planejamento e resultados deste procedimento. A tomografia axial computadorizada é o método mais utilizado para a avaliação volumétrica e pode ser utilizada para selecionar os doadores para o transplante intervivos, bem como para acompanhar a regeneração hepática no receptor e no doador, no período pós-transplante. No entanto, a análise da volumetria hepática ainda é realizada utilizando-se métodos de pouca praticidade para o uso clínico rotineiro. Programas informatizados de aquisição e processamento de imagens, acoplados à tomografia axial computadorizada, foram desenvolvidos para que se pudesse realizar uma abordagem mais rápida e precisa da volumetria hepática. O objetivo do presente estudo foi analisar a volumetria hepática por tomografia axial computadorizada, através de um programa informatizado semi-automático de aquisição e processamento de imagens digitalizadas, como parâmetro de acompanhamento da regeneração hepática em suínos, após uma hepatectomia parcial. **Materiais e Método:** Foram utilizados 12 suínos fêmeas, da raça Landrace, jovens, com idade entre 4 e 6 meses. Após randomização, os animais foram divididos em 3 grupos distintos, conforme o dia previsto para o sacrifício após o procedimento cirúrgico. Os grupos foram divididos em: G5 (5°PO /n=4), G10 (10° PO/n=4) e G15 (15°PO/n=4). O peso dos animais foi aferido momentos antes do procedimento cirúrgico. Todos os animais foram submetidos a uma hepatectomia parcial do lobo direito (HPLD) e, posteriormente, acompanhados até a data do sacrifício. De acordo com os grupos, os animais foram sacrificados, procedendo-se a retirada do fígado regenerado para avaliação. A peça cirúrgica da HPLD e o fígado regenerado foram pesados em uma balança calibrada e, em seguida, levados ao setor de radiologia para realização da tomografia e aferição do volume hepático. A volumetria hepática foi realizada a partir do software HEPATO<sup>®</sup>, realizando-se aquisição e análise das imagens tomográficas de forma semi-automática. Para análise estatística foram utilizados o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis e o teste não-paramétrico de Wilcoxon. Valores de  $p < 0,05$  indicaram significância estatística. **Resultados:** Todos os animais foram submetidos a retirada de mesma quantidade do parênquima hepático: G5=31,04%, G10=31% e G15=33,25 ( $p=0,697$ ). O valor médio do peso do fígado regenerado foi de: G5=434,5 g, G10=449,25g e G15=486,5 g),  $p=0,592$ . A regeneração hepática a partir do peso do fígado regenerado foi de 83,58% (G5), 94,95% (G10) e 101,63% (G15),  $p=0,197$ . O valor médio do volume no fígado regenerado foi de 403,58 cm<sup>3</sup> (G5), 450,88 cm<sup>3</sup> (G10) e 458,93 cm<sup>3</sup> (G15),  $p=0,941$ . A regeneração hepática a partir do volume do fígado regenerado foi de 74,25% (G5), 88% (G10) e 100% (G15),  $p=0,326$ . Comparando-se a regeneração a partir do peso em relação ao volume do fígado regenerado, não se determinou diferença estatística significativa entre os parâmetros. **Conclusão:** O presente estudo permite concluir que a avaliação volumétrica por tomografia computadorizada, utilizando um programa informatizado semi-automático de aquisição e processamento de imagens digitalizadas, é um método fidedigno para avaliação e acompanhamento da regeneração hepática em suínos, após hepatectomia parcial.

**PALAVRAS-CHAVE:** Regeneração hepática. Tomografia. Suínos. Hepatectomia.

## ABSTRACT

To analyze the hepatic volume by computerized tomography using a semiautomatic computerized program of acquisition and processing digitalized images, to follow the hepatic regeneration in swine after partial hepatectomy. Twelve female young Landrace swine were separated in three groups according to the observation time between hepatectomy and sacrifice: G5 (5 days), G10 (10 days) and G15 (15 days). All animals were submitted to partial hepatectomy of the right lobe and followed until sacrifice, when regenerated liver was resected. The surgical piece and the regenerated liver were weighted and submitted to tomographic volume evaluation by the software HEPATO®, taking place acquisition and analysis of the tomography images in a semiautomatic way. Statistical analysis used the non-parametric Kruskal-Wallis and Wilcoxon tests. Medium weigh of regenerated liver was G5=434,5 g, G10=449,25g and G15=486,5 g (p=0,592). The regeneration index obtained using liver weight was 83,58% (G5), 94,95% (G10) and 101,63% (G15) (p=0,197). Medium volume of regenerated liver was G5=403,58 cm<sup>2</sup>, G10=450,88 cm<sup>2</sup> and G15=458,93 cm<sup>2</sup> (p=0,941). Liver regeneration index obtained using liver volume was 74,25% (G5), 88% (G10) and 100% (G15) (p=0,326). Liver regeneration index was not different when assessed using liver weigh or liver volume. The liver volumetric evaluation by computerized tomography using a computerized semiautomatic program of digitalized images acquisition and processing is a trustworthy method for evaluation and following the liver regeneration in swine after partial hepatectomy.

**KEY-WORDS:** hepatic regeneration, tomography, swine, hepatectomy.

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1 - AQUISIÇÃO DAS IMAGENS BIDIMENSIONAIS EM FORMATO DICOM E FILTRAGEM DAS IMAGENS .....</b>	<b>36</b>
<b>FIGURA 2 - MARCAÇÃO DO TECIDO HEPÁTICO SADIO .....</b>	<b>36</b>
<b>FIGURA 3 - MARCAÇÃO DO TECIDO PATOLÓGICO .....</b>	<b>36</b>
<b>FIGURA 4 - SELEÇÃO AUTOMÁTICA DO TECIDO HEPÁTICO SADIO NOS DEMAIS CORTES BIDIMENSIONAIS .....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>FIGURA 5 - SUPERPOSIÇÃO AUTOMÁTICA DAS IMAGENS BIDIMENSIONAIS .....</b>	<b>37</b>
<b>FIGURA 6 - RECONSTRUÇÃO TRIDIMENSIONAL.....</b>	<b>38</b>
<b>FIGURA 7 - ANATOMIA HEPÁTICA SUÍNA - VEIA PORTA E RAMIFICAÇÕES.</b>	<b>71</b>
<b>FIGURA 8 - VEIA PORTA .....</b>	<b>71</b>
<b>FIGURA 9 - ISQUEMIA DO PARÊNQUIMA HEPÁTICO .....</b>	<b>72</b>
<b>FIGURA 10 - ANATOMIA HEPÁTICA SUÍNA - VEIAS SUPRA- HEPÁTICAS .....</b>	<b>72</b>
<b>FIGURA 11 - IMAGEM DO FÍGADO APÓS A RESSECÇÃO PARCIAL DO LOBO DIREITO.....</b>	<b>73</b>

<b>FIGURA 12 - PEÇA CIRÚRGICA DA HEPATECTOMIA PARCIAL DO LOBO DIREITO (PHPLD).....</b>	<b>73</b>
<b>FIGURA 13 - FÍGADO REGENERADO GRUPO G5.....</b>	<b>75</b>
<b>FIGURA 14 - IMAGEM TOMOGRÁFICA PHPLD .....</b>	<b>76</b>
<b>FIGURA 15 - IMAGEM TOMOGRÁFICA DO FÍGADO REGENERADO .....</b>	<b>76</b>
<b>FIGURA 16 - TELA DE TRABALHO DO SOFTWARE HEPATO.....</b>	<b>77</b>
<b>FIGURA 17 - APLICAÇÃO DO SOFTWARE HEPATO – PHPLD .....</b>	<b>78</b>
<b>FIGURA 18 - APLICAÇÃO DO SOFTWARE HEPATO – FÍGADO REGENERADO.....</b>	<b>79</b>

## **LISTA DE GRÁFICOS**

<b>GRÁFICO 1 - REGENERAÇÃO HEPÁTICA INTERGRUPOS A PARTIR DO PESO DO FÍGADO REGENERADO .....</b>	<b>52</b>
<b>GRÁFICO 2 - REGENERAÇÃO HEPÁTICA INTERGRUPOS A PARTIR DO VOLUME DO FÍGADO REGENERADO. ....</b>	<b>55</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1 - MÉDIAS DE PESO DOS ANIMAIS NO PRÉ-OPERATÓRIO, NO DIA DO SACRIFÍCIO E RELAÇÃO PERCENTUAL ENTRE ELES NOS GRUPOS DE ESTUDO.</b>	<b>49</b>
<b>TABELA 2 - COMPARAÇÃO DO PESO DO FÍGADO NO PRÉ-OPERATÓRIO</b>	<b>51</b>
<b>TABELA 3 - COMPARAÇÃO DO PESO DO FÍGADO REGENERADO</b>	<b>51</b>
<b>TABELA 4 - COMPARAÇÃO DO PESO DA PHPLD</b>	<b>52</b>
<b>TABELA 5 - COMPARAÇÃO DO VOLUME DA PHPLD</b>	<b>53</b>
<b>TABELA 6 - COMPARAÇÃO DA QUANTIDADE DE PARÊNQUIMA HEPÁTICO RETIRADO DURANTE HEPATECTOMIA</b>	<b>53</b>
<b>TABELA 7 - COMPARAÇÃO DO VOLUME TOTAL DO FÍGADO NO PRÉ- OPERATÓRIO</b>	<b>54</b>
<b>TABELA 8 - COMPARAÇÃO DO VOLUME TOTAL DO FÍGADO APÓS A REGENERAÇÃO HEPÁTICA</b>	<b>54</b>
<b>TABELA 9 - COMPARAÇÃO ENTRE A REGENERAÇÃO HEPÁTICA A PARTIR DO PESO E A PARTIR DO VOLUME</b>	<b>55</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AST	- aspartato aminotransferase
ALT	- alanino aminotransferase
BT	- bilirrubinas totais e frações
C.R.L.C	- Centre régional de lutte contre le cancer
cm <sup>3</sup>	- centímetro(s) cúbicos
g	- grama(s)
G5	- grupo de animais sacrificados no 5º pós operatório
G10	- grupo de animais sacrificados no 10º pós-operatório
G15	- grupo de animais sacrificados no 15º pós-operatório
HPLD	- hepatectomia parcial do lobo direito
Kg	- kilograma(s)
p	- nível de significância
PO	- pós-operatório
PHPLD	- peça cirúrgica de hepatectomia parcial do lobo direito
TAC	- tomografia axial computadorizada
TCEM	- tomografia computadorizada espiral multislice
RNM	- ressonância nuclear magnética
%	- porcentagem
=	- igual a
±	- mais ou menos
®	- marca registrada

## 1 INTRODUÇÃO

O transplante hepático de doadores vivos representa uma das inovações cirúrgicas mais importantes das últimas décadas e vem sendo realizado por um número cada vez maior de centros de transplante.

Alguns estudos prévios são imprescindíveis ao sucesso do transplante hepático intervivos, entre eles: aferição do volume hepático e avaliação da anatomia vascular e biliar. Assim, inúmeros métodos de avaliação destas variáveis foram desenvolvidos, porém poucos podem ser considerados confiáveis para o planejamento do transplante.

Entre os citados estudos pré-transplante, o volume hepático tem uma importância especial, pois com base neste dado pode-se estimar o peso total do fígado no doador, bem como o peso do enxerto a ser implantado no receptor (LEMKE *et al.*; 2003).

Essa informação é de fundamental importância, pois os bons resultados dos transplantes hepáticos dependem de dois fatores: a) o volume do enxerto deve superar 1% do peso do receptor; b) a ressecção deve preservar ao menos 20 a 25% do parênquima hepático residual no doador, caso contrário, aumenta o risco de desencadear insuficiência hepática (KALIL; COELHO E STRAUSS, 2001).

O desconhecimento e a ausência de avaliação pré-operatória desses critérios podem acarretar complicações importantes, como: insuficiência hepática, tamanho do enxerto pequeno para o receptor (*small to size syndrome*), retardo no restabelecimento da função hepática e, principalmente, óbito do doador e do receptor (DAHM; GEORGIEV E

CLAVIEN, 2005).

Os atuais métodos de avaliação do volume hepático utilizados na prática clínica são, em sua maioria, imprecisos e incompletos. Algumas fórmulas foram desenvolvidas para mensurar o volume do fígado a partir de dados rapidamente acessíveis, como idade e peso. Estas equações matemáticas, apesar de práticas, permitem apenas calcular o volume total aproximado do fígado, sem possibilitar a distinção volumétrica entre os lobos hepáticos (CHAN *et al.*, 2006) .

Com o desenvolvimento dos equipamentos tecnológicos de imagem com alta resolução – como a tomografia axial computadorizada (TAC) e a ressonância nuclear magnética (RNM) – a aferição da volumetria hepática por métodos de imagem tornou-se cada vez mais rotineira, principalmente no transplante hepático intervivos (SCHIANO *et al.*, 2000). No entanto, na prática diária, ainda há uma subutilização dos dados fornecidos pelos exames de imagens.

A mensuração precisa do volume hepático é possível, mas raramente realizada. As imagens utilizadas para esta aferição são sempre cortes bidimensionais assumindo, que a forma volumétrica do objeto a ser medido é uma esfera; o que pode alterar os dados volumétricos. Além disso, o trabalho de aferição volumétrica exige um tempo excessivo por parte do radiologista que, de posse das imagens no computador, deve selecionar cada corte bidimensional, contornando as imagens a serem medidas. A seleção do parênquima hepático sadio, por exemplo, leva, em média, trinta minutos de trabalho. O mesmo problema é enfrentado na geração das imagens tridimensionais, que devem passar pelo mesmo processo (JOYEUX *et al.*, 2003).

Na tentativa de otimizar o uso da TAC e RNM, protocolos de estudos foram desenvolvidos para a pesquisa de programas informatizados de avaliação volumétrica computadorizada, semi-automáticas ou automáticas (SOLER *et al.*, 2001; JOYEUX *et al.*, 2003; MEIER *et al.*, 2004). Estes programas computadorizados permitem a avaliação do volume hepático em poucos minutos, facilitando o trabalho da equipe médica na aferição volumétrica do fígado.

A utilização de modelos animais para o desenvolvimento desses programas informatizados foram de fundamental importância e proporcionaram o desenvolvimento de novas tecnologias. Após a fase experimental, os ensaios clínicos se multiplicaram e atualmente os métodos automáticos para aferição da volumetria hepática são utilizados em protocolos de estudo de transplante hepático intervivos, bem como em oncologia.

Modelos experimentais de regeneração hepática foram idealizados para que se pudessem desenvolver protocolos de avaliação volumétrica do fígado. A regeneração hepática do enxerto e do parênquima residual no doador são fatores importantes de avaliação para que se possa acompanhar a evolução da função hepática pós-transplante. Os estudos em suínos são os mais utilizados, por diversos motivos, entre eles: a anatomia hepática muito similar a dos seres humanos, maior facilidade para se coletar amostras sanguíneas seriadas para avaliação das funções hepáticas e a possibilidade da indução de modelos patológicos, para estudos específicos, como o de suínos com insuficiência hepática fulminante (KHAN *et al.*; 1977).

## 1.1 OBJETIVO

O presente estudo tem por objetivo analisar a tomografia axial computadorizada como parâmetro fidedigno de avaliação e acompanhamento da regeneração hepática em suínos, após uma hepatectomia parcial, por meio de um programa computadorizado semi-automático de aquisição e processamento de imagens digitalizadas, para aferição da volumetria hepática.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 ACURÁCIA DA TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADORIZADA NA AVALIAÇÃO DO VOLUME HEPÁTICO

VAN THIEL *et al.*, 1985, utilizaram o ultra-som e a TAC para determinar o volume hepático *in vivo*, pré-transplante hepático. Os dados foram correlacionados com volume e peso medidos após a remoção cirúrgica do explante hepático. Os resultados entre volume e peso foram lineares e demonstraram a viabilidade de se utilizar o ultra-som e a TAC como métodos de análise volumétrica no pré-operatório do transplante hepático ortotópico.

EVARD *et al.*, 1992, realizaram um estudo comparando o volume hepático medido pela TAC tridimensional em relação ao método tradicional de aferição do volume, por deslocamento de água. Foram realizados cortes diferenciados do fígado (5/5 mm, 10/10 mm e 5/10 mm) para avaliação tomográfica. Não houve diferença entre as medidas volumétricas da TAC e do método tradicional. Apesar das imagens tomográficas *in vivo* serem diferentes das *in vitro*, os autores concluíram que a TAC tridimensional é um método viável para aferir o volume hepático.

KAWASAKI *et al.*, 1993, estudaram o volume hepático do lobo lateral esquerdo (segmento II e III) e lobo esquerdo (segmento II, II e IV) dos doadores para transplante intervivos. A volumetria hepática foi estimada pelo método manual após aquisição de imagens tomográficas em um grupo de 9 doadores. Outro grupo, formado por 3 doadores, tiveram o volume dos seus enxertos estimados a partir da superfície corporal. Quando da

comparação da média do volume entre os 2 grupos, houve uma diferença significativa de valores. Porém, após a aferição do volume do enxerto durante o transplante, notou-se uma discrepância importante entre o volume hepático aferido pela TAC e o volume estimado pela superfície corporal. Assim os autores concluíram que no transplante a aferição do volume hepático é mais precisa por tomografia computadorizada, e não pela superfície corporal ou peso; o que diminui a chance de insuficiência hepática devido à síndrome do enxerto pequeno para o tamanho (*small to size syndrome*).

CHARI *et. al.*, 1996, descreveram, o acompanhamento da regeneração hepática pós-lobectomia direita. O caso descrito é de uma paciente submetida a transplante hepático ortotópico por hepatite auto-imune, que evoluiu com isquemia do lobo hepático direito, sendo submetida à lobectomia direita. A volumetria por TAC pré-operatória demonstrava um volume de 1.961 ml, sendo aferido 1.820ml após 6 semanas da hepatectomia. Este estudo demonstrou, pela primeira vez, a capacidade regenerativa do fígado humano medido através da volumetria hepática por tomografia.

NODA *et. al.*, 1997, analisaram o volume hepático por tomografia computadorizada em 54 pacientes, crianças e adultos jovens, entre 10 dias e 22 anos. O método utilizado foi manual para circundar cada corte bidimensional adquirido pela TAC, sendo posteriormente calculada a soma das áreas pelo computador. A conclusão dos autores revelou uma importante diferença entre volume hepático e o peso com relação à idade. Há um aumento elevado na infância, moderado na pré-adolescência e pouco intenso na adolescência. A volumetria hepática tem suma importância na avaliação pré-operatória do transplante hepático para a mensuração do tamanho do fígado.

LEMKE, em 1997, propôs em seu estudo a comparação entre o volume hepático medido pela tomografia computadorizada e o volume do explante após o transplante aferido por deslocamento de água, bem como o peso do fígado extirpado. Foram analisados 52 pacientes retrospectivamente submetidos a transplante hepático. A conclusão do autor é de que a tomografia computadorizada é um método confiável e fidedigno para estimativa pré-operatória do volume hepático nos pacientes que serão submetidos a transplante hepático.

GONZALEZ-CHAMORRO, em 1998, descreveu a compatibilidade entre a estimativa do volume do enxerto a ser retirado dos doadores do transplante hepático intervivos e o volume real do enxerto mensurado após a hepatectomia no doador. A acurácia da aferição pré-operatória do volume do enxerto demonstrada no estudo, através da tomografia computadorizada, serve como instrumento de confirmação dos demais estudos realizados e sugere a utilização rotineira deste método de avaliação no pré-operatório do transplante hepático intervivos.

SCHIANO *et. al*, 2000, testaram acurácia e a significância da volumetria hepática por TAC correlacionando com os explantes hepáticos. Os pacientes submetiam-se à tomografia computadorizada no pré-operatório, sendo realizada a aferição do volume hepático através do método manual. O peso do explante foi medido após liberação de todos os ligamentos, estruturas portais e dissecação da vesícula biliar. Analisando-se os resultados, os autores concluíram que a estimativa do volume hepático pré-operatória por tomografia computadorizada dos pacientes a serem submetidos a transplante hepático correlaciona-se estreitamente com o peso do explante independente da etiologia da doença hepática crônica de base.

KAMEL *et al.*, 2001, estudaram o impacto da TAC na seleção e no planejamento cirúrgico dos pacientes potenciais doadores para o transplante hepático intervivos adulto. Foram incluídos no estudo 40 pacientes potenciais doadores, que foram submetidos à avaliação tomográfica do fígado; avaliando-se grau de esteatose hepática, anatomia vascular e determinação do volume hepático total, bem como dos lobos direito e esquerdo. Destes pacientes, 15 (37,5%) foram excluídos com base nos achados tomográficos – anomalias vasculares e esteatose hepática de alto grau foram os principais motivos de exclusão – e 3 pacientes (7,5%) foram excluídos pela volumetria hepática revelar fígado pequeno para transplante hepático intervivos, o que colocaria em risco o doador e o receptor. Os autores concluíram que a tomografia pré-transplante hepático intervivos pode modificar a seleção de pacientes para este procedimento.

FRAIOLI *et al.*, 2003, avaliaram a tomografia computadorizada espiral multislice (TCEM) como único exame de imagem para avaliação pré-operatória do transplante hepático intervivos em adultos. Foram analisados 15 pacientes submetidos ao exame no pré-operatório, sendo utilizadas as imagens tridimensionais pós-contraste para avaliação da vasculatura, volume hepático total e lobar, bem como anatomia da árvore biliar dos doadores. Uma diferença de 4% foi observada na análise do volume hepático do lobo direito por TCEM em comparação ao volume encontrado durante o ato cirúrgico, porém, sem ter significância estatística. A conclusão do estudo revela que a TCEM pode ser utilizada para avaliação dos parâmetros estudados, como avaliação pré-operatória do transplante intervivos adulto mesmo havendo uma pequena diferença entre a aferição volumétrica do fígado a partir da tomografia.

LEMKE *et al.*, 2003, postulou que o peso estimado do enxerto (lobo direito)

é um dos fatores determinantes para a seleção de doadores para o transplante intervivos. Neste estudo os autores utilizaram a TAC para estimar o peso do enxerto a partir do volume, sendo comparado posteriormente com o peso real do explante durante o transplante intervivos. Assumiu-se que o peso estimado era dado pelo volume em ml multiplicado por 1 g/ml (densidade aproximada do parênquima hepático). Prospectivamente, foram analisados 33 pacientes antes do transplante hepático intervivos. A conclusão do estudo foi que a estimativa pré-operatória do peso do lobo direito tem boa acurácia e pode ser utilizado para comparar peso e volume assumindo a densidade do parênquima hepático como sendo igual a 1g/ml.

YONEMURA, em 2005, utilizou os métodos de análise volumétrica por tomografia computadorizada com imagens tridimensionais para analisar o volume de congestão hepática nos doadores e receptores após preservação, ou não, da veia supra-hepática média. O estudo revelou a possibilidade e fidedignidade da aferição do volume de congestão hepática do território drenado pela veia supra-hepática média sendo esta avaliação obrigatória (na visão do autor) no pré-operatório do transplante hepático intervivos.

## 2.2 ANÁLISE DA VOLUMETRIA PARA AVALIAÇÃO DA REGENERAÇÃO HEPÁTICA

KAMEL *et al.*, 2003, descreveram a regeneração hepática em pacientes submetidos ao transplante hepático intervivos adulto utilizando a tomografia axial computadorizada. Foram incluídos no estudo 10 doadores e 8 receptores.

Exames seriados foram realizados para acompanhamento da regeneração

através da TAC até 14 meses após o transplante. O método utilizado para estudo da volumetria foi o método manual, traçando-se contornos ao redor do órgão e posteriormente somando-se os volumes encontrados em cada corte bidimensional.

Ambos, doadores e receptores, tiveram um imediato aumento do volume hepático após o transplante, porém, notou-se uma taxa de regeneração mais rápida nos receptores. Assim, a restauração do volume hepático pós-transplante se inicia rapidamente, mas os receptores têm uma taxa regenerativa mais rápida que os doadores.

MAETANI, em 2003, demonstrou a importância da divisão das tributárias da veia supra-hepática média na regeneração hepática dos enxertos. O estudo incluiu 100 pacientes adultos receptores submetidos a transplante hepático intervivos adulto recebendo o lobo direito dos doadores, sendo que, após 6 meses, 30 destes pacientes foram submetidos ao controle tomográfico para avaliação volumétrica. A predominância da veia supra-hepática direita sobre as veias tributárias da supra-hepática média na drenagem do segmento anterior do lobo direito foi mensurada antes do transplante pela angiotomografia. Os resultados demonstraram que a regeneração hepática do segmento posterior do lobo direito foi, significativamente, maior que o segmento anterior quando a drenagem deste segmento era predominantemente realizado pelas tributárias da veia supra-hepática média, as quais foram seccionadas durante o transplante. Mesmo assim, os parâmetros séricos de função hepática não tiveram diferença entre os grupos. Desta forma, os autores concluíram que a tomografia é um importante método de avaliação pré-operatória bem como de fundamental importância para a avaliação da regeneração hepática pós-transplante.

KWON *et. al*, 2003, avaliaram a recuperação dos doadores do transplante

hepático intervivos em adultos, analisando prospectivamente 41 pacientes. A volumetria hepática aferida por tomografia seriada foi realizada no pré-operatório, 7º e 30º dias de pós-operatório (PO). Os níveis séricos de aspartato aminotransferase (AST), alanino aminotransferase (ALT) e bilirrubinas totais (BT) foram monitorados.

Foram estudados 43 pacientes no total. Observou-se um aumento progressivo do volume hepático regenerado, chegando a 88,5% do volume pré-operatório no 30º PO. AST, ALT e BT tiveram diminuição progressiva retornando para os níveis pré-operatórios no 30º PO. Os autores concluíram que os doadores do transplante hepático intervivos adulto tem uma regeneração hepática próxima dos 90% por volta do 30º PO. A tomografia computadorizada permite um acompanhamento satisfatório da regeneração hepática nos doadores.

YOKOY *et al.*, 2005, acompanharam a evolução pós-operatória de 27 doadores para transplante intervivos adulto, para estudo da regeneração hepática neste grupo de pacientes. O tempo médio de acompanhamento deste grupo foi de 337 dias. Os parâmetros avaliados foram: volume hepático total pré-operatório, volume do enxerto e regeneração pós-operatória do fígado do doador através do volume. Todos estes parâmetros foram analisados por tomografia axial computadorizada helicoidal. Os resultados analisados por tomografia foram comparados com os dados obtidos durante o ato operatório, não sendo observado diferença estatística significativa. Após seis meses da hepatectomia realizada nos doadores, foram observadas taxas de regeneração de 79,8% ( $\pm 12\%$ ); após doze meses, esta taxa subiu para 97,2% ( $\pm 10,8$ ). A conclusão do estudo revela que a regeneração hepática do doador do transplante intervivos adulto é quase completa após um ano do procedimento. Esta avaliação foi possível devido à análise hepática volumétrica, através da tomografia axial

computadorizada.

AKAMATSU *et al.*, 2006, compararam a regeneração hepática medida pelo volume tomográfico e função hepática dos enxertos dos doadores do transplante hepático intervivos. Foram analisados enxertos do lobo esquerdo e do lobo direito para examinar a possibilidade de se utilizar o lobo esquerdo do doador no transplante hepático intervivos adulto. A utilização do lobo esquerdo como enxerto é possível quando o mesmo medir 40% do volume do fígado, sendo possível analisar este dado no pré-operatório, através da volumetria hepática. Assim, o volume hepático do enxerto bem como as provas de função hepáticas, foram estudadas no 1º, 3º e 12º mês pós-transplante, foram comparados entre receptores do lobo esquerdo (76 pacientes) e do lobo direito (83 pacientes). A regeneração do grupo com enxerto do lobo esquerdo foi maior que o outro grupo (88% versus 87%) após 1 ano e pós- transplante, porém, não foi diferente estatisticamente. As funções hepáticas foram semelhantes nos dois grupos após 1 ano de transplante. A conclusão do estudo relata a possibilidade da utilização do lobo esquerdo do fígado como enxerto nos transplantes intervivos de adultos após a confirmação pré operatória do volume apropriado do enxerto, que deve ser aferido por tomografia computadorizada.

### 2.3 MÉTODOS AUTOMÁTICOS E SEMI-AUTOMÁTICOS PARA AFERIÇÃO DA VOLUMETRIA HEPÁTICA POR TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADORIZADA

FARJO *et al.*, 1992, utilizaram um algoritmo computadorizado semi-automático para calcular o volume hepático por TAC, comparando sua performance com a aferição manual do radiologista. Este algoritmo foi desenvolvido a partir de estudos da NASA para processar imagens automáticas de satélite. Foram estudados 27 pacientes e a diferença

absoluta do volume hepático entre a aferição semi-automática e o método manual foi de 3,6% . Além disso, apesar de semi-automático, o tempo para realização do trabalho foi semelhante ao método manual. A conclusão do trabalho foi de que o algoritmo computadorizado semi-automático pudesse ser utilizado como método de avaliação da volumetria hepática, apesar de não se notar benefício com relação ao tempo de trabalho gasto quando comparado com o método manual.

UNE *et al.*, 1993, desenvolveram um programa informatizado e um computador pessoal para analisar o volume hepático de pacientes com carcinoma hepatocelular que seriam submetidos à ressecção hepática. As imagens adquiridas por TAC eram impressas e posteriormente utilizadas para aplicação do programa. 35 pacientes participaram do estudo sendo estimado o volume hepático antes da cirurgia e 4 a 6 semanas após a mesma. O volume hepático residual pós-cirúrgico era presumido através da diferença entre o volume aferido por TAC e o peso da peça cirúrgica. Os resultados deste estudo demonstraram que o aumento do volume hepático residual pós-operatório era relacionado ao tamanho da ressecção hepática e a severidade da cirrose instalada no fígado. Os autores concluíram que este método computadorizado podia auxiliar na quantificação da reserva hepática, no pré-operatório de ressecções hepáticas.

CHEMOUNY, JOYEUX & MASSON, 1999, validaram o uso do *software* HEPATO para aferição da volumetria hepática no estudo que comparou o volume aferido pelo programa, através de imagens tomográficas, no pré-operatório e o volume da peça cirúrgica de hepatectomia. A margem de erro foi de 5 % neste estudo. Os autores demonstraram que a aferição do volume hepático pode ser realizada a partir de cortes tomográficos no pré-operatório com uma margem de erro pequena.

MEIER *et al.*, 2004, analisaram 16 pacientes com hepatocarcinoma submetidos à quimioembolização da artéria hepática, comparando os volumes tumorais detectados por tomografia computadorizada. Dois métodos foram utilizados: o método manual de análise volumétrica – realizada por dois observadores diferentes – e a utilização de um programa informatizado para detecção automática do volume (HepaVision<sup>R</sup>). Os resultados demonstraram uma correlação de 96% entre os dados volumétricos analisados manual e automaticamente. No entanto, a análise do volume das lesões, em cada corte tomográfico, foi significativamente menor pelo método automático (30 segundos) que pelo método manual (2,5 minutos). Os autores concluíram que este estudo preliminar demonstra a correlação entre o cálculo do volume tumoral pelo método manual e automático, porém, há uma importante diminuição do tempo dispendido para análise das lesões a favor do método informatizado.

SOLER *et al.*, 2001, desenvolveram um programa informatizado automático para detecção da segmentação anatômica e patológica do fígado. Através de análises geométricas e histogramas, a partir de modelos experimentais tridimensionais, obtiveram delineações automáticas da vasculatura e parênquima hepático. Os autores validaram este programa informatizado após utilizarem o mesmo em 30 pacientes submetidos à tomografia computadorizada. A conclusão dos autores reforça a importância dos métodos automáticos e computadorizados de análise volumétrica e aponta para futuras inovações como cirurgias assistidas por computador e cirurgias virtuais pré-operatórias.

ZANCHET *et al.*, 2005, formularam um programa informatizado para geração de imagens das veias e do parênquima hepático. Após cateterização das veias

hepática e portais de 6 suínos da raça Landrace, produziu-se moldes por meio de injeção de uma solução de metil metacrílico. A partir destes moldes, desenvolveu-se um programa informatizado tridimensional que permite a mensuração do tamanho e extensão dos ramos portais e veias hepáticas, bem como, do volume do parênquima hepático. A diferença entre o volume calculado pelo programa computadorizado e o método tradicional para medida do volume (aferição por deslocamento de água), foi de 1,2%. Os autores concluem que a utilização dos modelos informatizados de aferição volumétrica em suínos são eficientes e não diferem dos métodos tradicionais.

#### 2.4 MODELOS DE HEPATECTOMIA EM SUÍNOS PARA ESTUDO DA REGENERAÇÃO HEPÁTICA

GALLOT *et al.* 1976, descreveram minuciosamente um modelo experimental de hepatectomia em suínos. Este procedimento consistia em realizar uma secção de 60-75% do parênquima hepático após clampeamento vascular completo dos vasos hepáticos. Os autores demonstraram uma boa tolerância e segurança deste procedimento.

KAHN *et al.*, 1980, estudaram a regeneração hepática em suínos, após hepatectomia de 50% ,através da atividade mitocondrial da enzima *timidina kinase*. Foram realizadas biópsias hepáticas seriadas até o 7º dia de pós-operatório, para amostras de parênquima hepático e mensuração da enzima. Os resultados demonstraram um modelo experimental seguro e, em média no 3º dia de pós-operatório, a atividade enzimática era máxima, indicando o pico da regeneração.

KAHN *et al.*, 1988, descreveram um modelo de experimental em suínos

para estudo da regeneração hepática, realizando hepatectomia de 65%, usando como marcador de regeneração a enzima *timidina kinase*. O autor concluiu que o pico de regeneração hepática em suínos, neste modelo, era máximo no 3º dia de pós-operatório.

KAHN *et al.*, 1998, apresentaram 4 modelos experimentais de regeneração hepática. Foram realizadas hepatectomias de 15, 50, 65 e 70% em suínos. A regeneração hepática foi mensurada a partir da atividade da *timidina kinase*. A conclusão dos autores revelou que em todos os grupos o grau de atividade regenerativa do fígado foi a mesma.

COURT *et al.*, 2004, realizaram um estudo comparando a regeneração hepática em 2 grupos diferentes de hepatectomia. No primeiro grupo, 11 suínos foram submetidos a uma ressecção de 70-80% do parênquima hepático; e, no segundo grupo, ressecção de 80-90%. Os resultados demonstraram uma restauração do volume hepático inicial após 3 semanas de pós-operatório em ambos os grupos porém, o grupo submetido a ressecção de 80-90% teve uma maior mortalidade.

Os autores concluíram que, após ressecções hepáticas extensas em suínos, a regeneração total do fígado se dá, em média, 3 semanas após o procedimento.

### **3 MATERIAL E MÉTODO**

#### **3.1 MATERIAL**

##### **3.1.1 Local da Realização do Estudo**

O presente estudo foi realizado no laboratório de Cirurgia Experimental, do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina de Montpellier, França, como parte integrante da plataforma de pesquisa médica do *Centre régional de lutte contre le Câncer* (C.R.L.C.), de Montpellier; objetivando o desenvolvimento de programas informatizados, automáticos, para aferição do volume hepático por tomografia axial computadorizada.

##### **3.1.2 Animais**

Foram utilizados 12 suínos fêmeas, da raça Landrace, jovens, com idade entre 4 e 6 meses. Os animais foram acomodados em lugar específico no laboratório de Cirurgia da Faculdade de Medicina de Montpellier, França, para posteriormente serem preparados para cirurgia. Os animais receberam alimentação e água *ad libitum* durante o período de aclimação.

### 3.1.3 Software para aferição da volumetria hepática

O software utilizado para a aferição da volumetria hepática é um programa de aquisição e processamento de imagens digitalizadas, desenvolvido pelo C.R.L.C de Montpellier, França, no intuito de auxiliar os protocolos de estudo em hepatologia clínica e cirúrgica. O programa é um software (HEPATO) multiplataforma (Windows, Unix, Machintosh) específico para tratamento das imagens tomográficas do fígado, de forma semi-automática. Como foi demonstrado pelo estudo de CHEMOUNY, JOYEUX & MASSON, 1999, o HEPATO é um software de boa confiabilidade para aferição da volumetria hepática, com margem de erro menor do que 5%. Seu uso em modelos experimentais é de grande valia, tendo em vista sua praticidade e rapidez.

O HEPATO permite aperfeiçoar a qualidade das imagens obtidas, fazer a reconstrução tridimensional das estruturas, bem como medir, de uma forma simples e rápida, o volume de qualquer ponto dentro dos cortes obtidos tomograficamente.

Na primeira etapa, as imagens bidimensionais são agrupadas sob forma de cortes seriados no formato numérico DICOM, para constituir um conjunto de imagens tridimensionais, passíveis de serem analisadas pelo software HEPATO.

Em uma segunda etapa, há uma melhora na qualidade das imagens obtidas, através de filtros de imagem, para que se tenham contornos mais claros e nítidos das imagens.

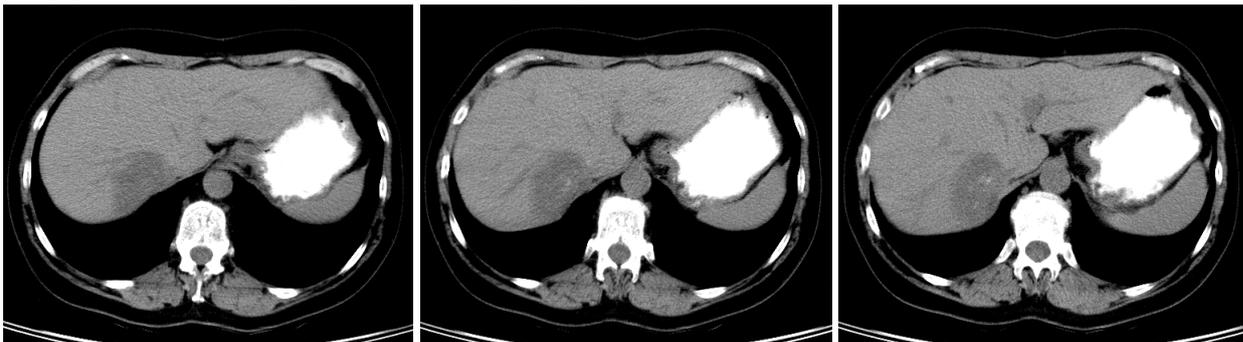
Na terceira etapa, o operador do sistema distingue o tecido sadio do patológico (com o mouse) dentro de um único corte bidimensional, através de contornos coloridos. Uma vez os tecidos identificados, a região 3D correspondente a esta área é automaticamente selecionada sobre todos os outros cortes.

Na quarta etapa, realiza-se a reconstrução tridimensional, com a volumetria do tecido hepático sadio e patológico, simultaneamente. Nesta fase, as imagens podem ainda ser trabalhadas para se obter detalhes como, por exemplo, deixá-las mais transparentes para se visualizar lesões metastáticas ou vasos supra-hepáticos dentro do parênquima hepático.

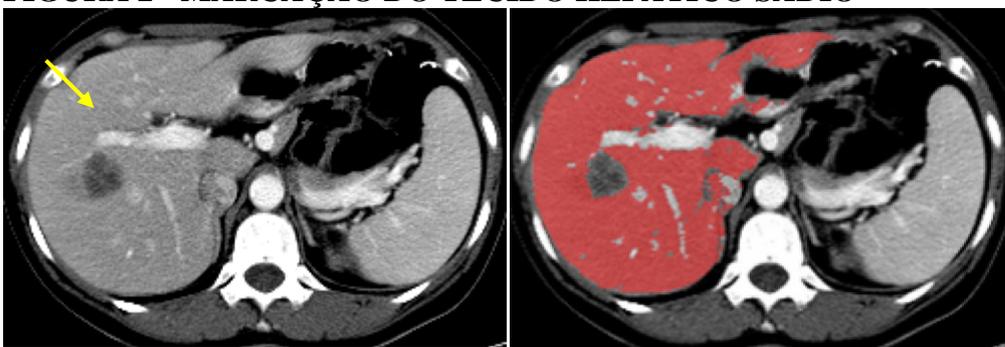
O tempo médio para a realização de todas as etapas é de aproximadamente 5 minutos. A aferição volumétrica da região a ser estudada aparece automaticamente na tela, permitindo a utilização dos dados obtidos de forma rápida e precisa. Além da praticidade do programa, o mesmo pode ser instalado a partir de um CD em qualquer computador com no mínimo 256 Mb de memória RAM e um processador de 500Mhz.

### 3.1.4 Demonstração do software HEPATO

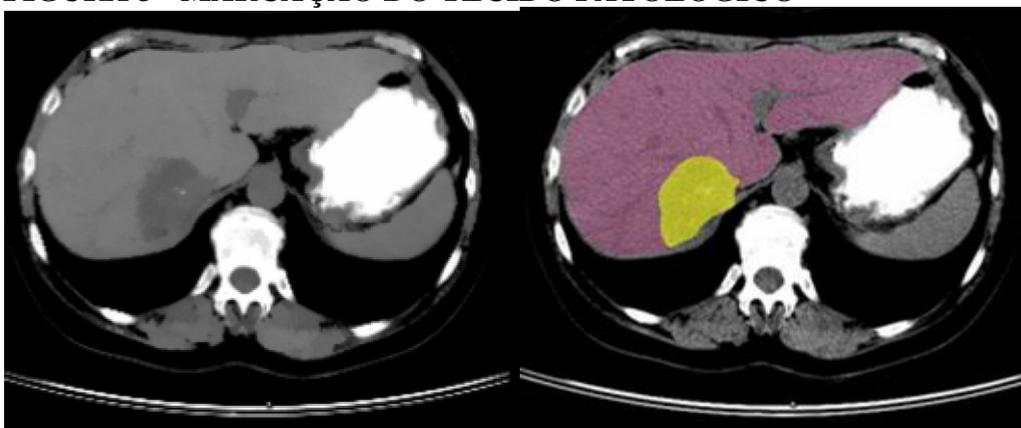
**FIGURA 1 - AQUISIÇÃO DAS IMAGENS BIDIMENSIONAIS EM FORMATO DICOM E FILTRAGEM DAS IMAGENS**



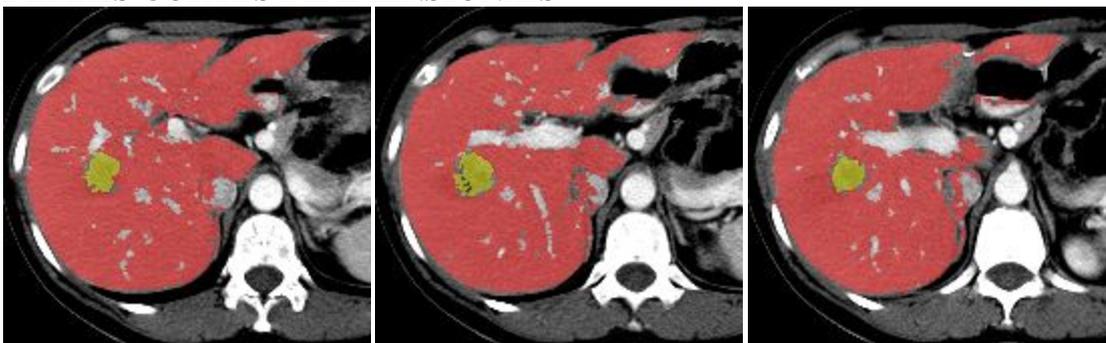
**FIGURA 2 - MARCAÇÃO DO TECIDO HEPÁTICO SADIO**



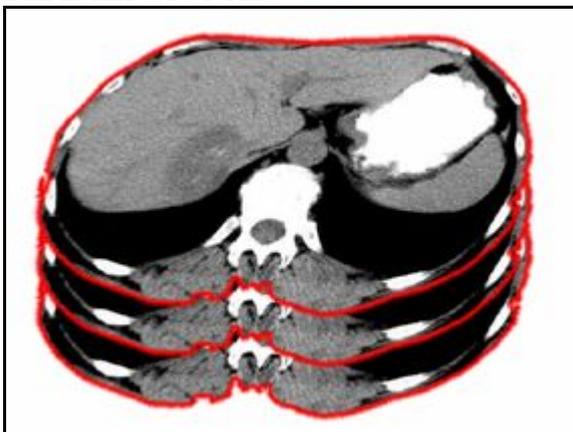
**FIGURA 3 - MARCAÇÃO DO TECIDO PATOLÓGICO**



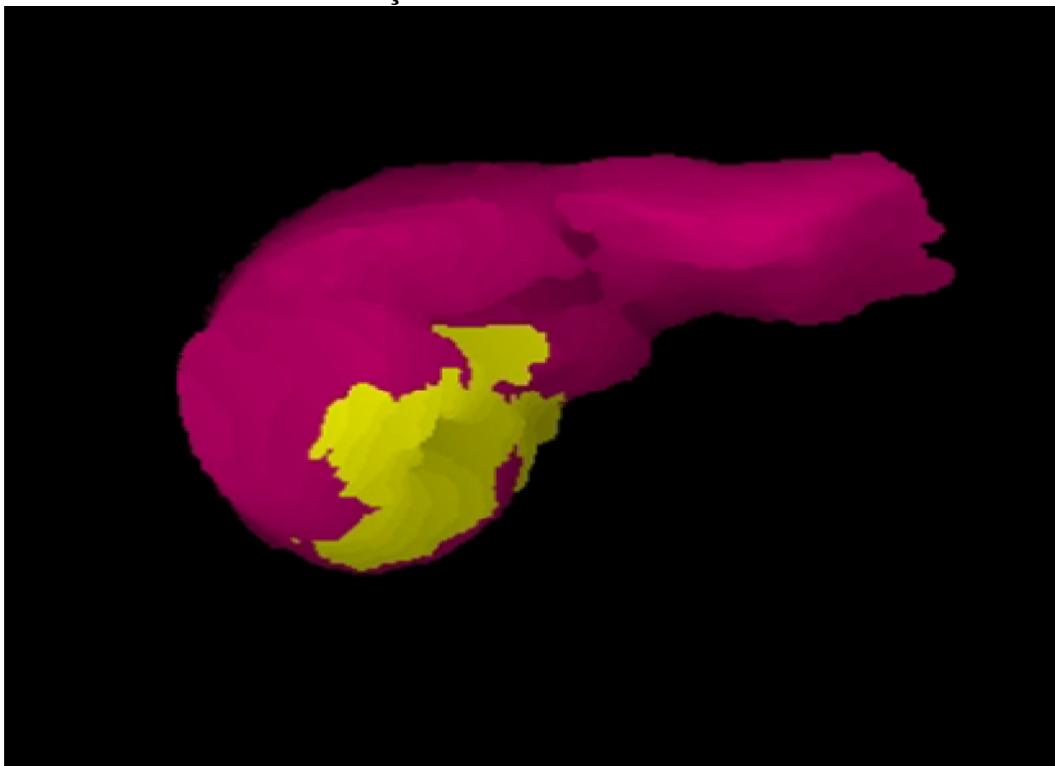
**FIGURA 4 - SELEÇÃO AUTOMÁTICA DO TECIDO PATOLÓGICO NOS  
DEMAIS CORTES BIDIMENSIONAIS**



**FIGURA 5 - SUPERPOSIÇÃO AUTOMÁTICA DAS IMAGENS  
BIDIMENSIONAIS**



**FIGURA 6 - RECONSTRUÇÃO TRIDIMENSIONAL**



## 3.2 MÉTODO

### 3.2.1 Grupos de Estudo

Os 12 suínos fêmeas foram submetidos à aferição de peso por intermédio de uma balança calibrada previamente. Os animais foram separados aleatoriamente em 3 grupos, de 4 animais cada, denominados G5, G10 e G15. Neste primeiro momento, a identificação dos grupos se deu através da separação dos animais, dentro do laboratório, tendo cada grupo um espaço reservado para a preparação pré-operatória, bem como, para o seguimento pós-operatório.

Os animais foram submetidos à intervenção cirúrgica aleatoriamente ao seu grupo, não sabendo o cirurgião a qual grupo o animal pertencia.

O G5 (n=4) foi constituído por suínos submetidos a hepatectomia parcial do lobo direito, sendo sacrificados no 5º pós-operatório, explantando-se o fígado remanescente no intuito de aferir sua regeneração hepática.

O G10 (n=4) foi constituído por suínos submetidos a hepatectomia parcial do lobo direito, sendo sacrificados no 10º pós-operatório, explantando-se o fígado remanescente.

O G15 (n=4) foi constituído por suínos submetidos a hepatectomia parcial do lobo direito, sendo sacrificados no 15º pós-operatório, explantando-se o

fígado remanescente.

Os animais foram identificados por grupos, após o ato operatório, sendo gravado na orelha esquerda de cada animal o número do seu grupo.

### **3.2.2 Procedimento Cirúrgico**

#### **3.2.2.1 Pré-operatório:**

Todos os animais foram submetidos a jejum de 12 horas. A medicação pré-anestésica era composta por: 5 ml de quetamina 50mg/ml, 1 ml de midazolan 5mg/ml e 1 ml de atropina 1mg/ml. A solução foi injetada de forma intramuscular, na região do pescoço do animal.

#### **3.2.2.2 Intra-operatório:**

Anestesia: após a medicação pré-anestésica, um acesso venoso na orelha do animal era instituído para realização da indução anestésica, com 5mg/kg de fenobarbital. Em seguida, entubação orotraqueal foi realizada com cânula nº 8.0, seguido por administração de forane inalatório a 1% e ventilação mecânica para a manutenção na anestesia.

Ato Cirúrgico: Todos os animais foram submetidos ao mesmo

procedimento cirúrgico, a hepatectomia parcial do lobo direito. Após anestesia, o suíno, posicionado em decúbito dorsal, tinha suas patas amarradas à mesa cirúrgica. Após antiseptia e colocação de campos cirúrgicos estéreis procedeu-se a laparotomia mediana xifopúbica, seguida da liberação dos ligamentos hepáticos.

A abordagem e controle vascular do pedículo hepático, isolando-se os ramos da veia porta para o segmento VI e VII (figuras 1 e 2, anexo 1), permitiu a delimitação da extensão isquêmica do parênquima hepático, após ligadura dos mesmos com fio de vycril® 3.0 (figura 3, anexo 1). Conforme a técnica preconizada por VÃN MINH T. et al., 1996, o controle vascular intraparenquimatoso dos ramos da veia supra-hepática direita que drenam os segmentos VI e VII foi realizado por meio de ligaduras de vycril® 3.0, após a dissecação cuidadosa do parênquima hepático (figuras 4 e 5, anexo1). A seguir, realizou-se a retirada da peça contendo os segmentos VI e VII do lobo direito, seguido do fechamento da laparotomia por planos, com fio de vycril® 1 para aponeurose e nylon® 3.0 para pele (figura 6, anexo 1).

Após a retirada da peça cirúrgica de hepatectomia parcial do lobo direito (PHPLD), a mesma era imediatamente pesada em uma balança calibrada, dentro de um recipiente com peso pré-determinado. A peça então era recoberta com gelo picado e mantida acondicionada no mesmo recipiente para ser levada à sala de tomografia, onde eram realizados os exames de imagem das peças cirúrgicas.

### 3.2.2.3 Pós-operatório:

Após a recuperação anestésica, cada animal foi colocado em um local específico do laboratório para pós-operatório, sendo mantido em jejum por 24 horas, recebendo perfusão de soro glicosado 10% . No 1º pós-operatório foi liberado água *ad libitum* e ração específica para suínos. O fornecimento de dieta foi feito 3 vezes, ao dia a partir de 24 horas de pós-operatório, até 12 horas antes do sacrifício.

### 3.2.3 Sacrifício dos animais

Os animais foram sacrificados de acordo com a divisão dos grupos. O G5 teve o sacrifício no 5º PO, o G10 no 10º PO e o G15 no 15º PO.

O mesmo procedimento realizado para anestesia dos animais foi realizado para o sacrifício. Em seguida, realizou-se a abertura da incisão xifopúbica e liberação de aderências. Neste momento, procedeu-se a morte do animal após instilação endovenosa de 10 ml de cloreto de potássio 19,1%, para ocasionar parada cardíaca. Posteriormente, a abordagem do pedículo hepático foi realizada clampeando-se e seccionando-se, em conjunto, o colédoco, a veia e a artéria hepática, bem como, a veia cava inferior e superior.

Em seguida, realizou-se o explante do fígado remanescente (figura 7, anexo 1) e colocação da peça em recipiente de plástico, com peso pré-determinado, sendo realizado a pesagem na balança previamente calibrada. Após a pesagem, a peça era acondicionada e mantida com gelo picado no mesmo recipiente, sendo transportada para a sala de tomografia, para realização do exame de imagem.

### **3.2.4 Exame de tomografia helicoidal computadorizada**

Todos os exames de tomografia helicoidal computadorizado foram realizados no setor de radiologia do C.R.L.C., Montpellier, França. O tomógrafo utilizado para a realização dos exames foi o PICKER® PQ2000, de 4º geração. Após acondicionamento das peças em um recipiente de poliestireno recoberto por gelo picado, para melhorar os contornos das imagens adquiridas, realizou-se então a aquisição dos cortes tomográfico de 5 mm de espessura, sem injeção de contraste. Após a aquisição das imagens, as mesmas foram transferidas para um computador através do formato digital DICOM, para a aplicação do software HEPATO para avaliação da volumetria das peças cirúrgicas (anexo 2).

### **3.2.5 Aplicação do software HEPATO**

Conforme descrito anteriormente, a aplicação do HEPATO segue 4 etapas, nas qual há um tratamento das imagens tomográficas adquiridas, com aferição da volumetria da peça a ser estuda de forma semi-automática (anexo 2).

### 3.3 DADOS AVALIADOS

#### 3.3.1 Evolução clínica pós-operatória

Os animais foram seguidos diariamente no pós-operatório para observação de possíveis complicações clínicas, infecções de ferida operatória e óbitos.

Considerou-se infecção de ferida cirúrgica a presença de secreção purulenta na incisão abdominal e deiscência, abertura espontânea da incisão e exposição do tecido subcutâneo e aponeurótico.

#### 3.3.2 Peso dos animais

A variável peso foi analisada para todos os grupos e subdividida em 2 itens:

- **Peso pré-operatório:** Peso dos animais em kilogramas (grupos G5, G10 e G15) aferido no dia do procedimento cirúrgico (hepatectomia parcial do lobo direito). Para pesagem, os animais foram colocados em um recipiente de plástico com peso pré-determinado e pesados em uma balança calibrada.

- **Peso no dia do sacrifício:** Peso dos animais em kilogramas (grupos G5, G10 e G15) aferido no dia do sacrifício.

### **3.3.3 Peso do fígado**

- **Peso total do fígado:** Peso estimado do fígado, em gramas, a partir do peso do suíno, calculado pela fórmula: peso do fígado (g) = Peso do suíno (Kg) x 27,178. O peso estimado foi mensurado para cada grupo de animais (G5, G10 e G15).

- **Peso do fígado regenerado:** Peso do fígado remanescente, em gramas, após explante da peça no dia do sacrifício, separado por grupos (G5, G10 e G15). Para pesagem, o fígado regenerado foi colocado em um recipiente de plástico com peso pré-determinado e pesado em balança calibrada.

### **3.3.4 Regeneração hepática a partir do peso do fígado**

A regeneração hepática, em porcentagem, foi avaliada a partir da comparação do peso estimado do fígado no pré-operatório e do peso do fígado regenerado, subdividido por grupos, conforme a data do sacrifício (G5, G10 e G15).

### **3.3.5 Peso da peça cirúrgica de hepatectomia parcial do lobo direito (PHPLD)**

O peso, em gramas, PHPLD foi mensurado logo após a cirurgia, colocando-se a peça cirúrgica em um recipiente com peso pré-determinado, pesando-se

em uma balança calibrada.

### **3.3.6 Volume da peça cirúrgica de hepatectomia parcial do lobo direito (PHPLD)**

O volume, em cm<sup>3</sup>, PHPLD foi aferido pelo software HEPATO, conforme a técnica de aquisição de imagens tomográficas, descrito no item 3.2.4. Foram calculados os valores para cada grupo de estudo (G5, G10 e G15).

### **3.3.7 Porcentagem da PHPLD**

A porcentagem da PHPLD foi calculada para se estabelecer objetivamente a quantidade de tecido hepático retirado cirurgicamente e analisar se o procedimento foi equânime entre os grupos. O cálculo foi baseado no volume da PHPLD e no volume total do fígado no pré-operatório.

### **3.3.8 Volume do fígado**

#### **3.3.8.1 Volume total do fígado no pré-operatório**

O volume total do fígado no pré-operatório, em cm<sup>3</sup>, foi estimado a partir do volume e da porcentagem da PHPLD aferido pelo software HEPATO, segundo a fórmula:

$$\text{Volume total do fígado (cm}^3\text{)} = \frac{\text{volume PHPLD (cm}^3\text{)} \times 100}{\text{Porcentagem PHLPD}}$$

### 3.3.8.2 Volume total do fígado após a regeneração hepática

O volume do fígado regenerado, em cm<sup>3</sup>, foi aferido pelo software HEPATO, conforme a técnica de aquisição de imagens tomográficas, descrito no item 3.2.4. Foram calculados os valores para cada grupo de estudo (G5, G10 e G15).

### **3.3.9 Regeneração hepática a partir do volume do fígado**

A regeneração hepática, em porcentagem, foi avaliada a partir da comparação do volume estimado do fígado no pré-operatório e do volume do fígado regenerado, subdividido por grupos, conforme a data do sacrifício (G5, G10 e G15).

### **3.3.10 Regeneração a partir do peso versus regeneração a partir do volume**

Analisou-se por fim, a comparação entre a regeneração a partir do peso do fígado versus volume do fígado, dentro de cada grupo de animais (G5, G10 e G15).

### 3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Procedeu-se a tratamento estatístico, de acordo com a natureza dos dados estudados. Para a comparação dos grupos em relação às variáveis do estudo, considerou-se o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis. Para a comparação dos momentos inicial e final, considerou-se o teste não-paramétrico de Wilcoxon. Valores de  $p < 0,05$  indicaram significância estatística.

Inicialmente, para cada uma das variáveis do estudo, testou-se a hipótese nula de resultados iguais nos três grupos de suínos (sacrifício no 5o dia, sacrifício no 10o dia e sacrifício no 15o dia), versus a hipótese alternativa de resultados diferentes.

Em seguida, em cada um dos grupos, para peso do animal, peso do fígado e volume da peça, testou-se a hipótese nula de resultados iguais no momento inicial e no momento do sacrifício, versus a hipótese alternativa de resultados diferentes.

## 4 RESULTADOS

Todos os doze animais foram incluídos na análise estatística, subdivididos em G5 (n=4), G10 (n=4) e G15 (n=4).

### 4.1 EVOLUÇÃO CLÍNICA PÓS-OPERATÓRIA

Dois animais (G10 e G15) tiveram infecção da ferida operatória no sétimo dia de pós-operatório, sendo diagnosticado devido à drenagem de secreção purulenta no terço médio da incisão cirúrgica, sendo tratado com abertura dos pontos e drenagem do abscesso, associado a curativos diários. Ambos os animais evoluíram com melhora progressiva da infecção do sítio cirúrgico até o dia do sacrifício.

Não se observou deiscência de ferida cirúrgica, óbito, ou outra complicação pós-operatória em nenhum dos grupos.

### 4.2 PESO DOS ANIMAIS

O peso inicial dos animais avaliados variou de 14,5 a 21,7 kg, sendo o peso médio  $18,1 \text{ kg} \pm 2,07$ . As médias do peso pré-operatório e no dia do sacrifício, dividido por grupos, bem como sua relação percentual são apresentadas na tabela 1.

TABELA 1 – MÉDIAS DE PESO DOS ANIMAIS NO PRÉ-OPERATÓRIO, NO DIA DO SACRIFÍCIO E RELAÇÃO PERCENTUAL ENTRE ELES NOS GRUPOS DE ESTUDO.

<b>Grupo</b>	<b>Peso pré-operatório (Kg)</b>	<b>Peso no dia do sacrifício (Kg)</b>	<b>p</b>	<b>%</b>
G5	19,25 ± 2,56	18,23 ± 1,63	0,250	95,16 ± 6,07
G10	17,30 ± 2,23	18,05 ± 2,30	0,250	104,46 ± 5,35
G15	17,50 ± 1,41	18,33 ± 1,94	0,125	104,56 ± 2,65
p	0,458	0,968		0,086

Não foi evidenciado diferença estatisticamente significativa entre os grupos. No grupo G5 houve uma perda de peso ponderal entre o pré-operatório e o dia do sacrifício, porém, nos grupos G10 e G15 houve um aumento do peso ponderal. Para nenhum dos grupos estes resultados teve significado estatístico.

Considerando-se a relação entre o peso dos animais no dia do sacrifício e o peso pré-operatório intergrupos, observa-se que nos grupos G10 (104,46%) e G15 (104,56%) houve um aumento percentual maior, quando comparado com o grupo G5 (95,16%). Porém, não se constatou diferença estatística significativa entre os grupos.

#### 4.3 PESO DO FÍGADO

A média estimada do peso do fígado no pré-operatório, em gramas, no grupo G5 (523,25 g) foi comparativamente maior que nos grupos G10 (470,00 g) e G15 (475,25 g). Porém, não se constatou diferença estatística significativa intergrupos, conforme a tabela 2.

A média de peso do fígado regenerado, em gramas, teve uma pequena variação entre os grupos, não havendo diferença estatística significativa (tabela 3).

**TABELA 2 - COMPARAÇÃO DO PESO DO FÍGADO NO PRÉ-OPERATÓRIO**

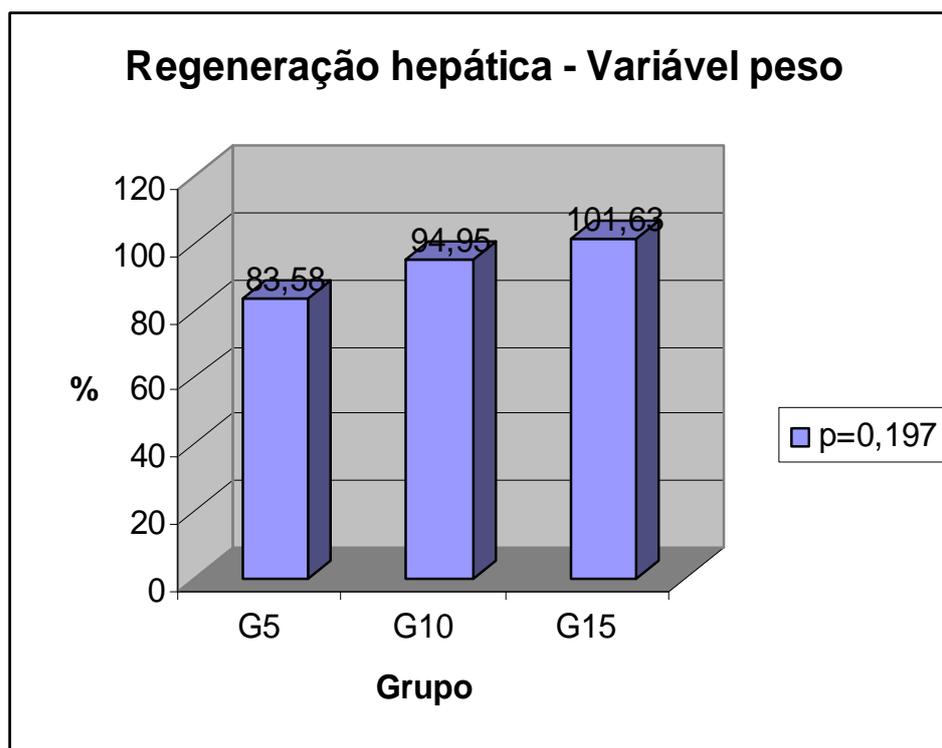
<b>Peso do fígado pré-operatório (gramas)</b>		
<b>Grupo</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio padrão</b>
G5	523,25	±69,66
G10	470,00	±60,51
G15	475,25	±38,66
<b>p=0,458</b>		

**TABELA 3 - COMPARAÇÃO DO PESO DO FÍGADO REGENERADO**

<b>Peso do fígado regenerado (gramas)</b>		
<b>Grupo</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio padrão</b>
G5	434,50	±51,53
G10	449,25	±123,36
G15	486,50	±98,46
<b>p=0,592</b>		

A regeneração hepática a partir do peso do fígado (relação entre o peso do fígado no pré-operatório e peso do fígado regenerado), subdividida por grupos, revelou um aumento progressivo na porcentagem da regeneração hepática entre os grupos G5 (83,58%), G10 (94,95%) e G15 (101,63%), conforme visualizado no gráfico 1. No entanto, não houve diferença estatística significativa entre as porcentagens de regeneração entre os 3 grupos ( p=0,197).

GRÁFICO 1 - REGENERAÇÃO HEPÁTICA INTERGRUPOS A PARTIR DO PESO DO FÍGADO REGENERADO AVALIADO POR FÓRMULA



#### 4.4 PESO E VOLUME DA PEÇA DE HEPATECTOMIA PARCIAL DO LOBO DIREITO (PHPLD)

A média de peso, em gramas, e do volume, em cm<sup>3</sup>, da PHPLD foram analisados entre os grupos, não havendo diferença estatística significativa, conforme tabelas 4 e 5.

TABELA 4 - COMPARAÇÃO DO PESO DA PHPLD

Peso PHPLD (gramas)		
Grupo	Média	Desvio padrão
G5	162,75	±27,72
G10	150,25	±59,96
G15	157,50	±19,12
<b>p=0,632</b>		

TABELA 5 - COMPARAÇÃO DO VOLUME DA PHPLD

Volume PHPLD (cm <sup>3</sup> )		
Grupo	Média	Desvio padrão
G5	169,43	±11,40
G10	161,40	±51,10
G15	151,15	±18,73
<b>p=0,535</b>		

O valor médio da porcentagem da PHPLD foi analisada entre os grupos quanto à similaridade do procedimento cirúrgico realizado. Os dados revelam não haver diferença estatística entre os grupos, confirmando que a hepatectomia parcial do lobo direito realizada foi equânime nos grupos G5, G10 e G15, conforme a tabela 6.

TABELA 6 - COMPARAÇÃO DA QUANTIDADE DE PARÊNQUIMA HEPÁTICO RETIRADO DURANTE HEPATECTOMIA

Hepatectomia (%)		
Grupo	Média	Desvio padrão
G5	31,04	±2,37
G10	31,00	±8,68
G15	33,25	±6,24
<b>p=0,697</b>		

#### 4.5 VOLUME DO FÍGADO

Observando-se os valores do volume estimado do fígado no pré-operatório, aferido em cm<sup>3</sup>, nota-se que o grupo G15 teve um volume total menor (G15 = 459,55 cm<sup>3</sup>) que os demais grupos (G5 = 547,12 cm<sup>3</sup> e G10 = 519,11 cm<sup>3</sup>). No entanto, a análise estatística não demonstrou diferenças significativas entre esses valores, conforme se visualiza na tabela 7.

Com relação ao volume total do fígado após a regeneração hepática, houve um aumento progressivo dos valores encontrados nos grupos G5 (403,58 cm<sup>3</sup>), G10 (450,88 cm<sup>3</sup>) e G15 (458,93 cm<sup>3</sup>), respectivamente. Esta diferença progressiva, não obteve significância estatística, segundo demonstrada na tabela 8.

TABELA 7 - COMPARAÇÃO DO VOLUME TOTAL DO FÍGADO NO PRÉ-OPERATÓRIO

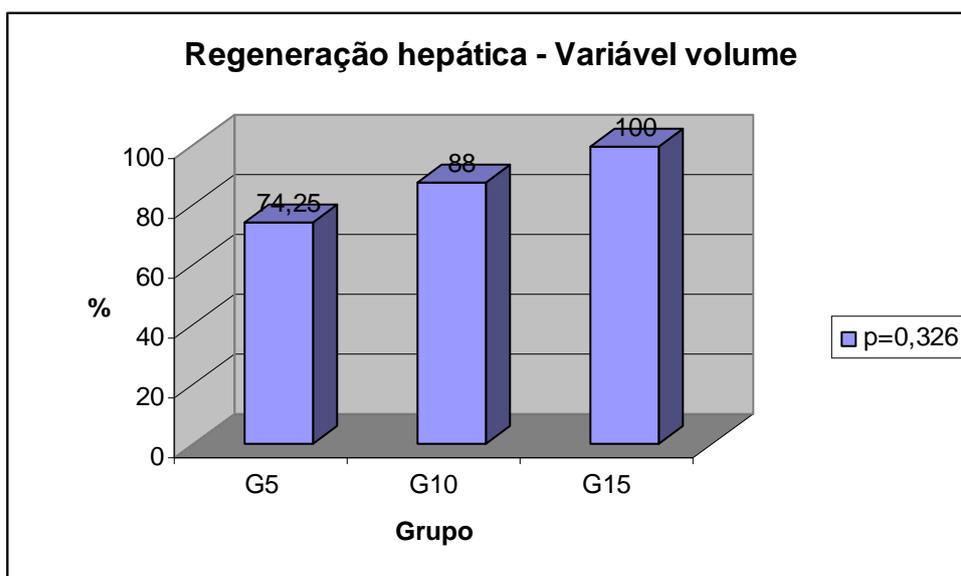
<b>Volume do fígado pré-operatório (cm<sup>3</sup>)</b>		
<b>Grupo</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio padrão</b>
G5	547,12	±38,28
G10	519,11	±72,87
G15	459,55	±40,55
<b>p=0,063</b>		

TABELA 8 - COMPARAÇÃO DO VOLUME TOTAL DO FÍGADO APÓS A REGENERAÇÃO HEPÁTICA

<b>Volume total do fígado pós-regeneração (cm<sup>3</sup>)</b>		
<b>Grupo</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio padrão</b>
G5	403,58	±43,63
G10	450,88	±104,61
G15	458,93	±100,12
<b>p=0,941</b>		

A regeneração hepática a partir do volume do fígado (relação entre o peso do fígado no pré-operatório e peso do fígado regenerado), subdividida por grupos, revelou um aumento progressivo na porcentagem da regeneração hepática entre os grupos G5 (74,25%), G10 (88%) e G15 (100%), conforme visualizado no gráfico 2. No entanto, não houve diferença estatística significativa entre as porcentagens de regeneração entre os 3 grupos ( p=0,7)

GRÁFICO 2 - REGENERAÇÃO HEPÁTICA INTERGRUPOS A PARTIR DO VOLUME DO FÍGADO REGENERADO AVALIADO POR TAC.



#### 4.6 REGENERAÇÃO A PARTIR DO PESO VERSUS REGENERAÇÃO A PARTIR DO VOLUME

A comparação dos resultados da regeneração, tomando como base o peso do fígado em relação à regeneração aferida pelo volume hepático demonstrou que não há diferença estatística significativa entre os métodos. Os dados estão plotados na tabela 9.

TABELA 9 - COMPARAÇÃO ENTRE A REGENERAÇÃO HEPÁTICA A PARTIR DO PESO E A PARTIR DO VOLUME.

Regeneração peso X volume	
Grupos	p
G5	0,465
G10	0,144
G15	0,855

## 5 DISCUSSÃO

A necessidade de estudos da anatomia hepática anteriormente ao transplante hepático intervivos é notória e indispensável ao planejamento cirúrgico, implicando diretamente nos resultados desse procedimento.

A análise do volume do fígado tem um significado especial no momento pré-transplante, levando-se em consideração que a função hepática é também dependente da morfologia fisiológica desse órgão. A relação entre o volume do enxerto e o peso do receptor, bem como o volume do parênquima hepático residual no doador, são critérios maiores a serem observados e estudados no período pré-operatório, para a análise da viabilidade da realização do transplante hepático intervivos com segurança (RADOMSKI et al. 1995).

Segundo KWON et al., 2003, os doadores selecionados para o transplante intervivos, adulto ou pediátrico, são submetidos a um procedimento cirúrgico que podem trazer diversas complicações, sendo, a mais temida, a insuficiência hepática, seguida de óbito do doador. Assim, a necessidade de conhecer o comportamento regenerativo do fígado após um procedimento cirúrgico de grande porte, como a lobectomia direita, é imprescindível para se garantir a segurança, a saúde e o bem estar do doador do transplante hepático intervivos.

A tomografia axial computadorizada tornou-se o método mais utilizado na avaliação pré-operatória dos candidatos ao transplante hepático intervivos, pois a sua acurácia permite estudar com profundidade a anatomia hepática.

O desenvolvimento de técnicas para aferição do volume do fígado foi uma consequência da evolução dos aparelhos de tomografia axial computadorizada e do aumento na qualidade da aquisição de imagens, o que possibilitou as reconstruções tridimensionais das mesmas. Esta evolução permitiu um avanço nas indicações de transplante hepático intervivos e, ainda, propiciou um desenvolvimento de técnicas cada vez mais precisas e detalhadas, influenciando progressivamente nos resultados obtidos em diversos serviços que realizam esse tipo de procedimento.

As fórmulas matemáticas para o cálculo do volume hepático como as descritas por foram utilizadas na fase inicial dos transplantes hepáticos, porém, foram rapidamente suplantadas pela aferição tomográfica, que é mais fidedigna e permite uma individualização dos lobos hepáticos. Desta forma, o estudo do volume hepático pré-transplante intervivos se tornou uma rotina em todos os serviços que realizam esse procedimento (SCHIANO et al., 2000).

O método manual foi inicialmente desenvolvido para aferição volumétrica através das imagens tomográficas. Este método consiste em selecionar a área a ser avaliada através de contornos realizados pelo *mouse* e posteriormente medir o maior diâmetro da imagem aferindo-se o volume a partir deste dado.

Conforme CHEMOUNY, JOYEUX, MASSON, 1999, apesar de prático para o uso clínico diário, existem alguns dilemas ao se aplicar este método:

a) o tempo gasto para se calcular o volume hepático através das imagens tomográficas, pelo método manual, era demasiadamente longo. O tempo médio

de 30 minutos, despendido para contornar as imagens inviabilizava a utilização do método na prática diária. Esse retardo na obtenção dos dados volumétricos deve-se ao fato do método manual exigir do radiologista o contorno dos bordos do parênquima hepático, em todas as imagens tomográficas adquiridas, para, só então, calcular o volume.

b) o volume hepático calculado a partir de imagens tomográficas bidimensionais pode ser interpretado de forma errônea por considerar apenas duas dimensões para o cálculo, sendo que, o volume é determinado a partir de formas geométricas tridimensionais. KAWASAKI et al., 1992 propuseram a utilização de apenas uma imagem tomográfica para se calcular o volume hepático, diminuindo assim o tempo gasto para a aquisição dos dados. No entanto, este método tornou-se inviável justamente devido ao fato citado acima e pela percepção de que a aferição do volume a partir de um só corte tomográfico bidimensional implica em assumir que o fígado tem uma conformação idêntica em todos os outros cortes adquiridos o que deturpa a medida exata do volume hepático.

c) A utilização do diâmetro da área a ser submetida à aferição do volume faz com que se considere o órgão ou estrutura a ser avaliado adquira uma forma geométrica de esfera o que, absolutamente não corresponde à realidade.

Com as desvantagens do método manual de cálculo do volume hepático, passaram a destacar-se os métodos computadorizados semi-automáticos de aferição volumétrica, a partir de imagens tomográficas, como apresentado nos estudos de SOLER et al., 2001; MEIER et al., 2004, ZANCHET et al., 2005). Estes métodos

utilizam-se de programas informatizados multiplataforma para tratar e selecionar as imagens tomográficas adquiridas e, posteriormente, calcular semi-automaticamente o volume, facilitando a prática clínica diária com o uso destas informações (CHEMOUNY, 2001).

No presente estudo utilizou-se um programa informatizado denominado HEPATO<sup>®</sup>, desenvolvido pelo C.R.L.C., Montpellier, França. Este *software* foi escolhido para ser utilizado no estudo pela facilidade de manuseio e acurácia na aferição do volume hepático, já validado nos estudos de JOYEUX H, JAEGER M, BRIAND D, et al. 1996; CHEMOUNY et al. 1999 e JOYEUX et. al. 2003.

Conforme ZIMMERMANN, 2002, a regeneração hepática é um dos fatores principais para o bom resultado dos transplantes intervivos, pois o restabelecimento do volume hepático pós-transplante influencia a função hepática. Os mistérios da regeneração hepática são motivos de discussão em todo o mundo, pois inúmeros são os fatores responsáveis por este fenômeno e ainda há muito o que se estudar a respeito. O estudo da regeneração hepática sofreu influencia direta do desenvolvimento progressivo dos métodos de cálculo da volumetria hepática por tomografia axial computadorizada. Os trabalhos clínicos e experimentais sobre regeneração hepática foram de fundamental importância para a descoberta de fatores que influenciam a regeneração. Com o desenvolvimento de técnicas cirúrgicas inovadoras como o transplante intervivos e *split liver*, avança-se cada vez mais nessas descobertas.

Vários estudos demonstraram a importância do acompanhamento da regeneração hepática, tendo em vista a necessidade de analisar a resposta fisiológica, pós-transplante hepático intervivos, no doador e no receptor. O desenvolvimento de métodos de estudo da volumetria hepática aferida por tomografia axial computadorizada permitiu um extenso aprimoramento dos conhecimentos sobre a evolução da regeneração do parênquima hepático (CHARI, BAKER et al., 1996; GONDOLESI et al., 2004; YOKOI et al., 2005).

Os modelos experimentais em animais tiveram um papel singular no desenvolvimento dos estudos sobre a regeneração hepática permitindo, a adequação de técnicas de mensuração da regeneração que, posteriormente, foram utilizadas nos ensaios clínicos. Além disso, o avanço no desenvolvimento das técnicas cirúrgicas de diversos tipos de hepatectomia, inclusive para o transplante hepático, foram possíveis a partir desses modelos, sendo os suínos, os mais utilizados.

CAMPODON, SOLSONA, GUERRERO et al.1977, descreveram as bases das hepatectomia parciais em suínos. Os autores diferenciam as hepatectomias realizadas em suínos em: hepatectomia subtotal, quando aproximadamente 70-80% do parênquima hepático é retirado e hepatectomias parciais, quando se resseca um ou mais segmentos hepáticos isoladamente. No presente estudo utilizou-se a técnica de hepatectomia parcial do lobo direito, com exérese dos segmentos VI e VII, o que correspondeu a média de 31,7% do parênquima hepático. A hepatectomia realizada teve uniformidade entre os grupos conforme os resultados apresentados. Este procedimento pôde ser realizado com segurança, sem maiores complicações intra ou pós-operatórias, havendo apenas 2 casos de infecção de ferida operatória.

Os primeiros estudos sobre a regeneração hepática realizados em suínos, utilizavam métodos experimentais (KAHN et al., 1980; BARUCH et al., 1991; CHOW et al., 1997) onde avaliava-se a resposta a atividade da timidina kinase, uma enzima responsável pela síntese de DNA nas células hepáticas, para avaliar a regeneração hepática. O estudo de SUN, 1999; analisou a taxa de regeneração dos hepatócitos em suínos pela citometria de fluxo a partir da incorporação do bromodeoxyuridine (marcador nuclear de regeneração hepática) nos hepatócitos em regeneração, após hepatectomia parcial.

Apesar de serem métodos fidedignos para o acompanhamento da regeneração hepática, os marcadores como a timidina quinase e a citometria de fluxo não tinham a praticidade operacional necessária para a utilização na prática diária o que dificultava o seu uso em estudos com seres humanos. Desta forma, os estudos realizados a partir do desenvolvimento da tomografia axial computadorizada vislumbraram a possibilidade real de surgimento de um método capaz de ser prático e eficaz para aferição da regeneração em estudos experimentais e clínicos.

Os estudos experimentais em suínos utilizando imagens tomográficas foram publicados como o descrito por LEE FT et al., 1999, onde se avaliou a efetividade da crioblação de lesões hepáticas em suínos através das imagens tomográficas. O estudo de FRERICKS et al., 2004, analisou a volumetria hepática em suínos comparando a o deslocamento de água provocado pelo fígado suíno e os dados adquiridos por tomografia axial computadorizada. A conclusão do estudo não revelou diferença estatística entre os 2 métodos.

O uso da tomografia axial computadorizada para avaliação da regeneração hepática em suínos após hepatectomia de 70% do parênquima hepático revelou um restabelecimento do volume hepático inicial após 3 semanas de pós-operatório (COURT et al., 2004).

No presente estudo, a regeneração hepática após a hepatectomia realizada (PHPLD), foi progressiva em relação ao dia de pós-operatório analisado. Para se analisar esta progressão utilizou-se dois critérios: peso e volume do fígado regenerado. Os valores absolutos obtidos evidenciam que o grupo G15 teve o peso do fígado regenerado (486,50 gramas) maior que os outros dois grupos ( G5 = 434,50 e G10 = 449,25). Se analisarmos os resultados da variável volume do fígado regenerado observamos que, da mesma forma, o grupo G15 teve uma volume aferido maior que os demais grupos ( G5 = 403,58 cm<sup>3</sup>, G10 = 450,88cm<sup>3</sup> e G15 = 458,93cm<sup>3</sup>). O resultado confirma uma similaridade na evolução da regeneração hepática em todos os grupos, considerando-se as duas variáveis analisadas. O estudo demonstra também, que em valores percentuais, o grupo G15 teve uma regeneração hepática praticamente de 100%, analisando-se variável peso e volume. Desta forma, após 15 dias de pós-operatório a regeneração hepática foi completa. No entanto, os outros 2 grupos tiveram uma taxa de regeneração hepática alta, variando de 74 a 83% no G5 e 88 a 94% no G10. Esta variação dependeu da variável analisada – volume e peso, respectivamente.

Em seres humanos a taxa de regeneração hepática é mais lenta que nos modelos experimentais. A regeneração hepática após o transplante hepático intervivos se dá de forma diferente no receptor e no doador (KAWASAKI et al., 1992). Diversos

estudos demonstram que a regeneração hepática do doador é mais rápida que a do receptor. JIN et al. 2004, demonstrou que após 2 semanas a regeneração hepática nos doadores do transplante hepático intervivos adulto foi de 65% (doadores do lobo direito) e 80% (doadores do lobo esquerdo). O trabalho de AKAMATSU, 2006, demonstrou que nos doadores do transplante hepático intervivos adulto após 1 ano da cirurgia da regeneração hepática foi de 85%, independentemente do lobo doado. MARCOS et al., 2000, compararam a regeneração hepática entre os receptores e os doadores do transplante hepático intervivos adulto. A taxa de regeneração após 30 dias foi maior nos doadores (144%) do que nos receptores (94%), em relação ao volume do fígado logo após o transplante.

No presente estudo realizou-se a comparação das taxas de regeneração hepática, em porcentagem, entre as duas variáveis utilizadas para como parâmetro de regeneração: o peso e o volume do fígado regenerado. Conforme LEMKE, 1997 e 2003, o peso só pode ser comparado ao volume quando utilizamos a densidade da água como fator comparativo. Isto é possível através, da aferição do deslocamento de água causado pela colocação de um objeto em um recipiente cheio de água e com volume conhecido. Desta forma, pode-se considerar o peso igual ao volume (densidade da água = 1g/ml). A maioria dos estudos utiliza-se destes elementos para comparar peso e volume do fígado regenerado. No estudo que foi realizado demonstra-se a possibilidade de se comparar as porcentagens de regeneração hepática, a partir das variáveis peso e volume, através de estudo estatístico, para se confirmar a fidedignidade dos resultados achados pela volumetria hepática por tomografia axial computadorizada e o peso do fígado regenerado. Desta forma, o estudo revelou que não houve diferença estatística significativa entre os resultados das 2 variáveis, independentemente dos grupos de

animais estudados.

Por fim, a aplicabilidade prática da volumetria hepática a partir de imagens tomográficas, através de um programa informatizado semi-automático de aferição volumétrica, seria:

a. Avaliação pré-operatória dos potenciais doadores para o transplante hepático intervivos, como forma de se avaliar o volume hepático pré-operatório total do fígado bem como, individualização dos lobos hepáticos e de seus volumes para assegurar a segurança do procedimento a ser realizado, evitando-se complicações fatais.

b. Acompanhamento da regeneração hepática dos pacientes doadores e receptores do transplante hepático intervivos, no intuito de se avaliar o ritmo de regeneração, o qual se correlaciona com a função hepática.

c. Utilização do método descrito em estudos clínicos de regeneração hepática, tendo em vista a sua aplicabilidade e praticidade.

## **6 CONCLUSÃO**

Os resultados do presente estudo permitiram concluir que:

A utilização da tomografia axial computadorizada para análise da volumetria hepática, a partir, de um programa de aquisição e processamento semi-automático de imagens digitalizadas, é um parâmetro fidedigno para acompanhamento e avaliação da regeneração hepática em suínos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKAMATSU N, SUGAWARA Y, TAMURA S, IMAMURA H, KOKUDO N, MAKUUCHI M. **Regeneration and function of hemiliver graft: right versus left.** Surgery. 2006 Jun;139(6):765-72.

BARUCH Y, FRITH LO, KIRSCH RE. **Twenty-one percent partial hepatectomy. In vivo rat model for the study of liver regeneration.** J Hepatol. 1991 May; 12(3):316-20.

CAMPRODON R, SOLSONA J, GUERRERO JA, MENDOZA CG, SEGURA J, FABREGAT JM. **Intrahepatic vascular division in the pig: basis for partial hepatectomies.** Arch Surg. 1977 Jan; 112(1):38-40.

CHAN SC, LIU CL, LO CM, LAM BK, LEE EW, WONG Y, FAN ST. **Estimating liver weight of adults by body weight and gender.** World J Gastroenterol. 2006 Apr 14; 12(14):2217-22.

CHARI RS, BAKER ME, SUE SR, MEYERS WC. **Regeneration of a transplanted liver after right hepatic lobectomy.** Liver Transpl Surg. 1996 May;2(3):233-4.

CHEMOUNY S, JOYEUX H, MASSON B, et al. **Advanced 3D image processing techniques for liver and hepatic tumours location and volumetry.** Medical Imaging. 1999 Mar;121(3):234-36.

CHEMOUNY S. **Filtrage et segmentation d'images tridimensionnelles: application à la détection et à la caractérisation des structures anatomiques et pathologiques du foie.** 2001, Thèse – Faculté Médecine – Montpellier.

CHOW PK, JEYARAJ P, TAN SY, CHEONG SF, SOO KC. **Serial ultrasound-guided percutaneous liver biopsy in a partial hepatectomy porcine model: a new technique in the study of liver regeneration.** J Surg Res. 1997 Jul 1;70(2):134-7.

COURT FG, LAWS PE, MORRISON CP, TEAQUE BD, METCALFE MS, WEMYSS-HOLDEN SA, GENNISON AR, MADDERN GJ. **Subtotal hepatectomy: a porcine model for the study of liver regeneration.** J Surg Res. 2004 Jan;116(1):181-6.

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 Nov; 5(11):2605-10

EVARD S, MOYSES B, GHASSIA JP, VIX M, MUTTER D, METHELIN G, MARESCAUX J. **Validation of the measurement of hepatic volume by three-dimensional computed tomography.** Ann Chir. 1992; 46(7):601-4.

FARJO LA, WILLIAMS DM, BLAND PH, FRANCIS IR, MEYER CR. **Determination of liver volume from CT scans using histogram cluster analysis.** J Comput Assist Tomogr. 1992 Sep-Oct; 16(5):674-83.

FRAIOLI F, FRANCONI M, CATALANO C, NAPOLI A, DANTI M, ROSSI M, PEDICONI F, RASSARIELLO R. **Multislice computed tomography in the preoperative assessment of adult-to-adult living donor liver transplantation: personal results.** Radiol Med . 2003 May-Jun;105(5-6):436-44.

FRERICKS BB, KIENE T, STAMM G, SHIN H, GALANSKI M. **CT-based liver volumetry in a porcine model: impact on clinical volumetry prior to living donated liver transplantation.** Rofo. 2004 Feb;176(2):252-7.

GALLOT D, GOUET O, BIDALLIER M, COLOIGNER M, OPOLON P, HUGUET C. **A simplified bloodless procedure for extensive hepatectomy. Experimental study in the pig.** Eur Surg Res. 1976;8(3):236-42.

GONDOLESI GE, YOSHIZUMI T, BODIAN C, KIM SCHLUGER L, SCHIANO T, FISHBEIN T, SCHWARTZ M, MILLER C, EMRE S. **Accurate method for clinical assessment of right lobe liver weight in adult living-related liver transplant.** Transplant Proc. 2004 Jun;36(5):1429-33.

JIN MB, SHIMAMURA T, TANIGUCHI M, NAGASAKO Y, SUZUKI T, KAMIYAMA T, MATSUSHITA M, FURUKAWA H, TODO S. **Liver regeneration in living-donor liver transplantation.** Nippon Geka Gakkai Zasshi. 2004 Oct;105(10):674-9.

JOYEUX H, BERTICELLI J, CHEMOUNY S, MASSON B, BORIANNE P. **Semi-automatic measurements of hepatic lobes. Application to study of liver volumes. Analysis of 50 computed tomography of normal liver** Ann Chir. 2003 May; 128(4):251-5.

JOYEUX H, JAEGER M, BRIAND D, SERVOIS V, MASSON B, BORIANNE P, DE REFFYE P. **Application of three-dimensional computer graphics in oncology.** Bull Acad Natl Med. 1996 Jun-Jul; 180(6):1455-65; discussion 1465-6.

KAHN D, HICKMAN R, TERBLANCHE J. **A porcine model for the study of liver regeneration.** J Invest Surg. 1988;1(2):139-42.

KAHN D, HICKMAN R, TERBLANCHE J, VON SOMMOGGY S. **Partial hepatectomy and liver regeneration in pigs – the response to different resection.** J Surg Res. 1998 Aug;48(2):176-80.

KAHN D, STADLER J, TERBLANCHE J, VON HOORN-HICKMAN R. **Thymidine kinase: an inexpensive index of liver regeneration in a large animal model.** Gastroenterology. 1980 Nov;79(5 Pt 1):907-11.

KALIL A, COELHO JC, STRAUSS E. **Fígado e Vias Biliares.** Ed. Revinter, 2001: 479-520

KAMEL IR, ERBAY N, WARMBRAND G, KRUSKAL JB, POMFRET EA, RAPTOPOULOS V. **Liver regeneration after living adult right lobe transplantation.** Abdom Imaging. 2003 Jan-Feb;28(1):53-7.

KAMEL IR, KRUSKAL JB, POMFRET EA, KEOGAN MT, WARMBRAND G, RAPTOPOULOS V. **Impact of multidetector CT on donor selection and surgical planning before living adult right lobe liver transplantation.** AJR Am J Roentgenol. 2001 Jan;176(1):193-200.

KAWASAKI S, MAKUUCHI M, ISHIZONE S, MATSUNAMI H, TERADA M, KAWARAZAKI H. **Liver regeneration in recipients and donors after transplantation.** Lancet. 1992 Mar 7;339(8793):580-1.

KAWASAKI S, MAKUUCHI M, MATSUNAMI H, HASHIKURA Y, IKEGAMI T, CHISUWA H, IKENO T, NOIKE T, TAKAYAMA T, KAWARAZAKI H. **Preoperative measurement of segmental liver volume of donors for living related liver transplantation.** Hepatology. 1993 Nov;18(5):1115-20.

KWON KH, KIM YW, KIM SI, KIM KS, LEE WJ, CHOI JS. **Postoperative liver regeneration and complication in live liver donor after partial hepatectomy for living donor liver transplantation.** Ionsei Med J. 2003 Dec 30;44(6):1069-77.

LEE FT Jr, CHOSY SG, LITTRUP PJ, WARNER TF, KUHLMAN JE, MAHVI DM. **CT-monitored percutaneous cryoablation in a pig liver model: pilot study.** Radiology. 1999 Jun;211(3):687-92.

LEMKE AJ, BRINKMANN MJ, PASCHER A, STEINMULLER T, SETTMACHER U, NEUHAUS P, FELIX R. **Accuracy of the CT-estimated weight of the right hepatic lobe prior to living related liver donation (LRLD) for predicting the intraoperatively measured weight of the graft.** ROFO. 2003 Sep; 175(9):1232-8.

LEMKE AJ, BRINKMANN MJ, SCHOTT T, NIEHUES SM, SETTMACHER U, NEUHAUS P, FELIX R. **Living donor right liver lobes: preoperative CT volumetric measurement for calculation of intraoperative weight and volume.** Radiology. 2006 Sep; 240(3):736-42.

LEMKE AJ, HOSTEN N, NEUMANN K, MULLER B, NEUHAUS P, FELIX R, LANGER R. **CT volumetry of the liver before transplantation.** ROFO. 1997 Jan;166(1):18-23.

MAETANI Y, ITOH K, EGAWA H, SHIBATA T, AMETANI F, KUBO T, KIUCHI T, TANAKA K, KONISHI J. **Factors influencing liver regeneration following living-donor liver transplantation of right hepatic lobe.** Transplantation. 2003 Jan 15;75(1):97-102.

MARCOS A, FISHER RA, HAM JM, SHIFFMAN ML, SANYAL AJ, LUKETIC VA, STERLING RK, FULCHER AS, POSNER MP. **Liver regeneration and function in donor and recipient after right lobe adult to adult living donor liver transplantation.** Transplantation. 2000 Apr 15;69(7):1375-9.

MEIER S, SCHENK A, MILDENBERGER P, BOURQUAIN H, PITTON M, THELEN M. **Evaluation of a new software tool for the automatic volume calculation of hepatic tumors. First results.** ROFO. 2004 Feb;176(2):234-8.

NODA Y, FUJITA N, KOBAYASHI G, KIMURA K, YAGO A, YUKI T, MATSUNAGA A, TOMINAGA G, NOMURA M, ISHIDA K, KIKUCHI T, MISHIMA T, SUGATA H, UKITA T. **Comparison of echograms by a microscanner and histological findings of the common bile duct, in vitro study.** Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi. 1997 Mar; 94(3):172-9.

SCHIANO TD, BODIAN C, SCHWARTZ ME, GLAJCHEN N, MIN AD. **Accuracy and significance of computed tomographic scan assessment of hepatic volume in patients undergoing liver transplantation.** Transplantation. 2000 Feb 27;69(4):545-50.

SOLER L, DELLINGETTE H, MALANDAIN G, MONTAGNAT J, AYACHE N, KOEHL C, DOURTHE O, MALASSAGNE B, SMITH M, MUTTER D, MARESCAUX J. **Fully automatic anatomical, pathological, and functional segmentation from CT scans for hepatic surgery.** Comput Aided Surg. 2001;6(3):131-42.

SUN L, CHOW PK, FOOK-CHONG SM, CHEW M, AW SE, SOO KC. **Liver regeneration after partial hepatectomy is non-uniform: flow cytometric bromodeoxyuridine incorporation and cell cycle studies in a porcine model.** Res Exp Med (Berl). 1999 Mar; 198(5):229-36.

TROTTER JF, ADAM R, LO CM, KENISON J. **Documented deaths of hepatic lobe donors for living donor liver transplantation.** Liver Transpl. 2006 Oct;12(10):1485-8.

UNE Y, OGASAWARA K, KAMIYAMA T, MISAWA K, MATSUOKA S, NAKAJIMA Y, UCHINO J. **A simple method for estimation of liver volume using CT-scan after major hepatic resection.** Nippon Geka Gakkai Zasshi. 1993 Jul; 94(7):702-6.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ. Sistema de bibliotecas. **Normas para apresentação de trabalhos científicos.** Curitiba: ed. UFPR, 2000. 2, 6, 7 e 8 v.

VÃN MINH T. **Anatomic basis of pig liver partition for experimental transplantation e perspective in xenotransplantation.** Transplantation Proceedings. 1996.28(1):61-2.

VAN THIEL DH, HAGLER NG, SCHADE RR, SKOLNICK ML, HEYL AP, ROSENBLUM E, GAVALER JS, PENKROT RJ. **In vivo hepatic volume determination using sonography and computed tomography. Validation and a comparison of the two techniques.** Gastroenterology. 1985 Jun; 88(6):1812-7.

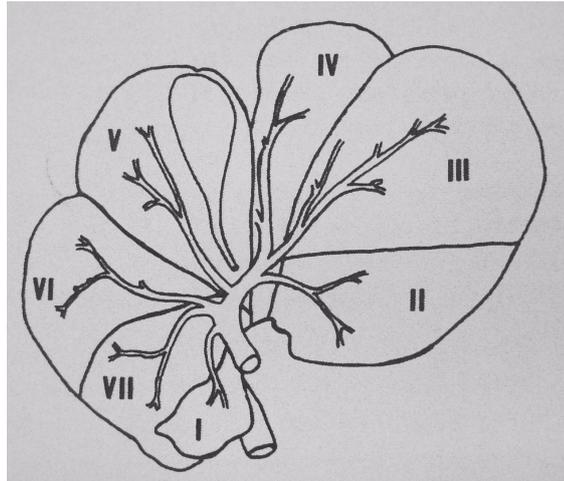
YOKOY H, ISAJI S, YAMAGIWA K, TABATA M, SAKURAI H, USUI M, MIZUNO S, UEMOTO S. **Donor outcome and liver regeneration after right-lobe graft donation.** Transpl Int. 2005 Aug;18(8):915-22.

YONEMURA Y, TAKETOMI A, SOEJIMA Y, YOSHIZUMI T, UCHIYAMA H, GION T, HARADA N, IJICHI H, YOSHIMITSU K, MAEHARA Y. **Validity of preoperative volumetric analysis of congestion volume in living donor liver transplantation using three dimensional computed tomography.** Liver Transpl. 2005 Dec;11(12):1556-62.

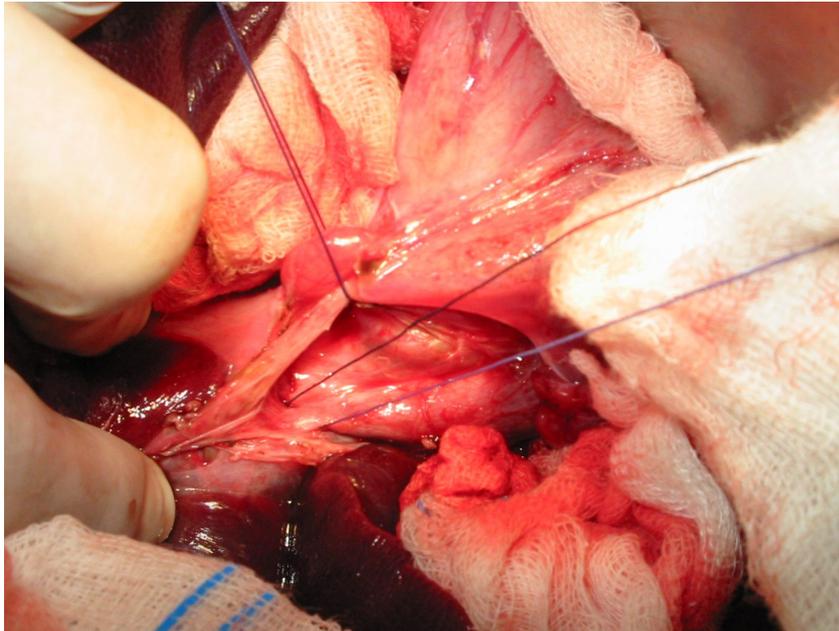
ZANCHET DJ, MONTERO EF, MARQUES AM, DIETRICH CA, NEDEL LP. **Personal computer software evaluation intreractive generation of pig liver three-dimensional anatomical images.** Transpl Proc. 2005 Jan-Feb;37(1):198-200.

**ANEXO 1**

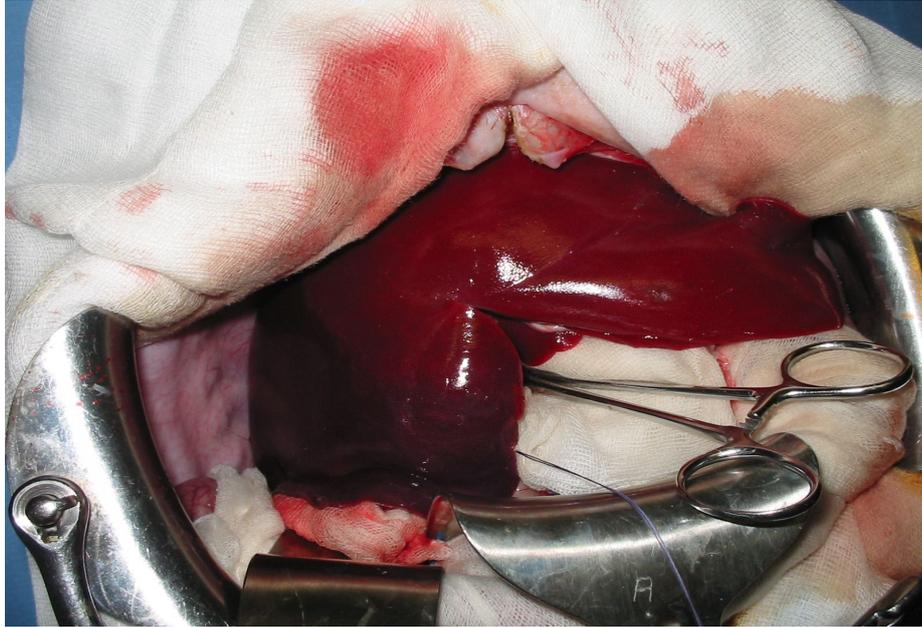
**FIGURA 7 - ANATOMIA HEPÁTICA SUÍNA - VEIA PORTA E RAMIFICAÇÕES**



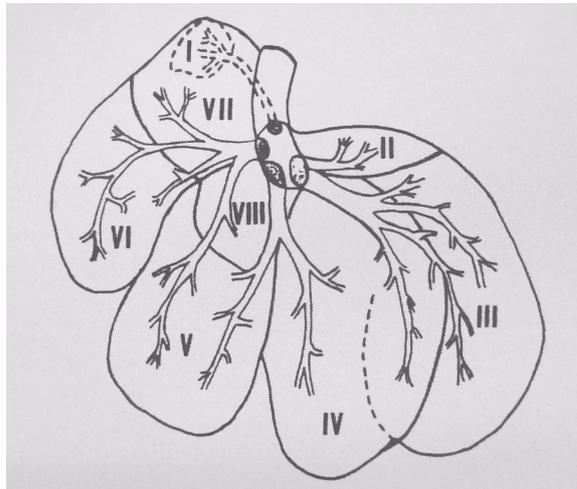
**FIGURA 8 - VEIA PORTA**



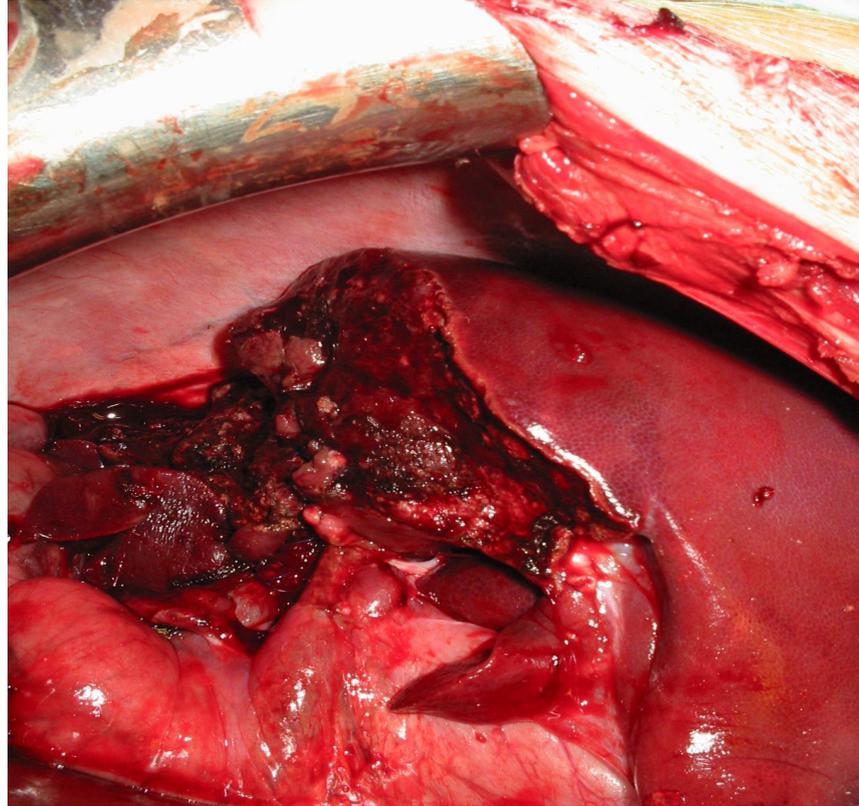
**FIGURA 9 - ISQUEMIA DO PARÊNQUIMA HEPÁTICO**



**FIGURA 10 - ANATOMIA HEPÁTICA SUÍNA - VEIAS SUPRA-HEPÁTICAS**

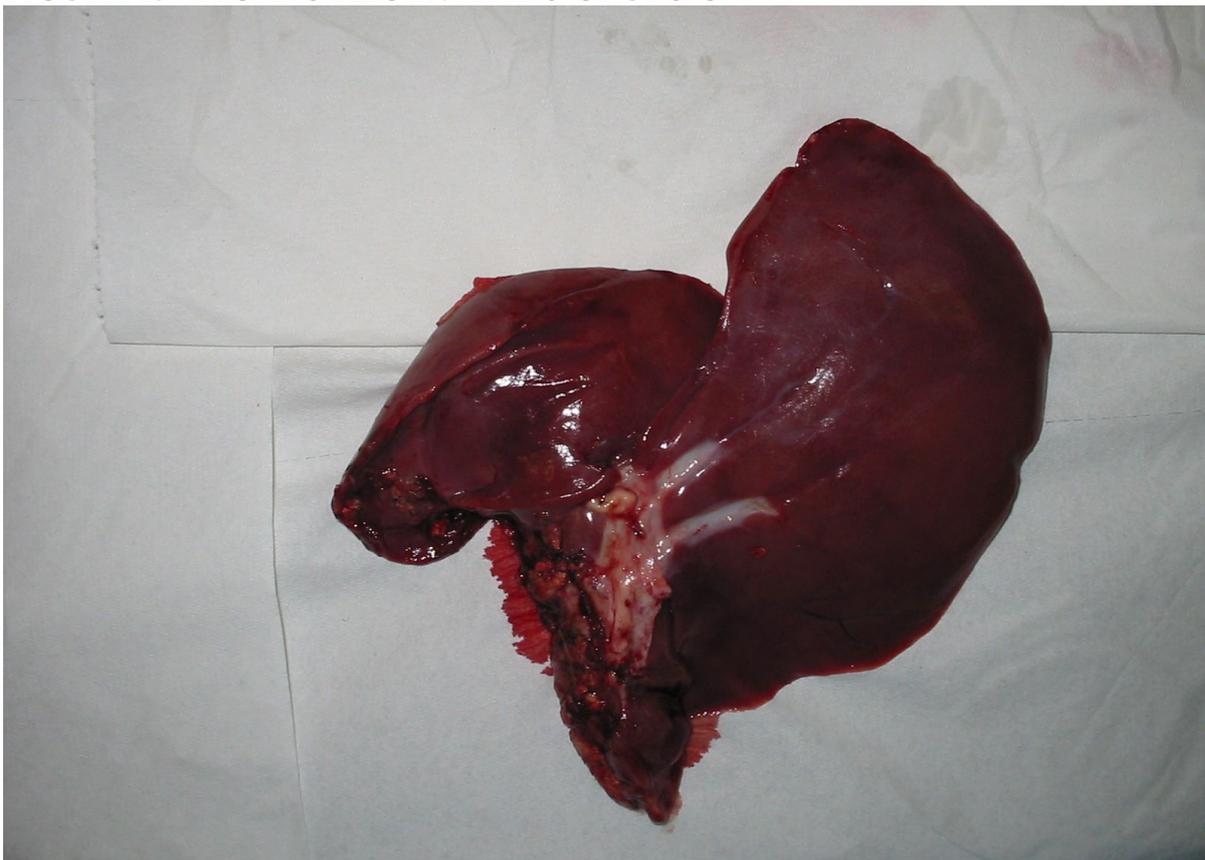


**FIGURA 11 - IMAGEM DO FÍGADO APÓS A RESSECÇÃO PARCIAL DO LOBO DIREITO**



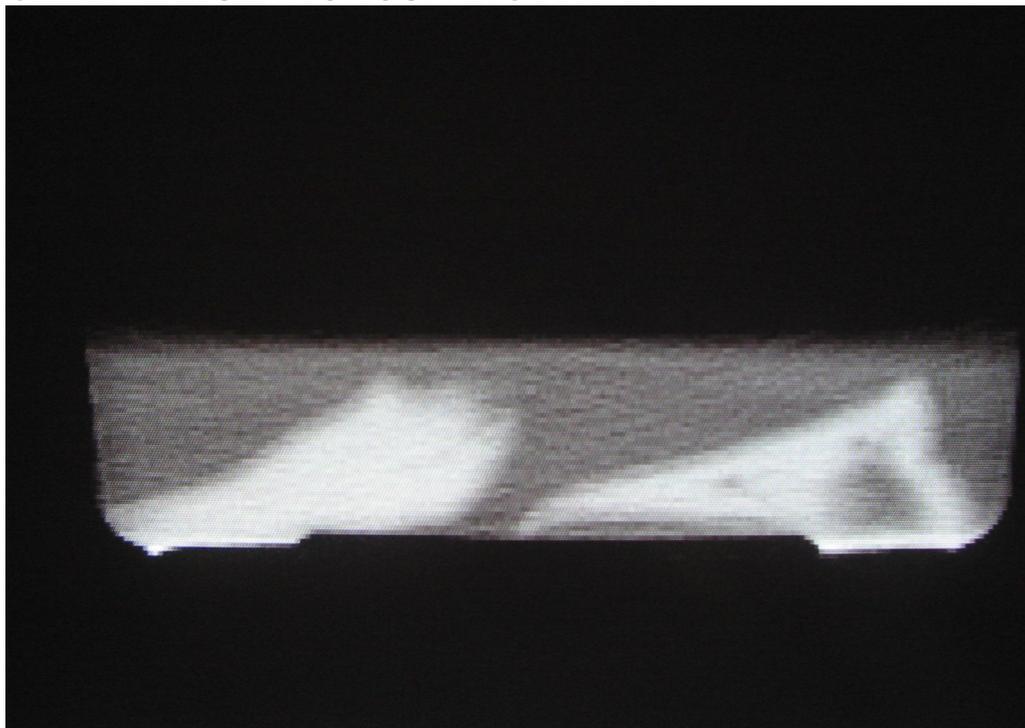
**FIGURA 12 - PEÇA CIRÚRGICA DA HEPATECTOMIA PARCIAL DO LOBO DIREITO (PHPLD)**



**FIGURA 13 - FÍGADO REGENERADO GRUPO G5**

**ANEXO 2**

**FIGURA 14 - IMAGEM TOMOGRÁFICA PHPLD**



**FIGURA 15 - IMAGEM TOMOGRÁFICA DO FÍGADO REGENERADO**

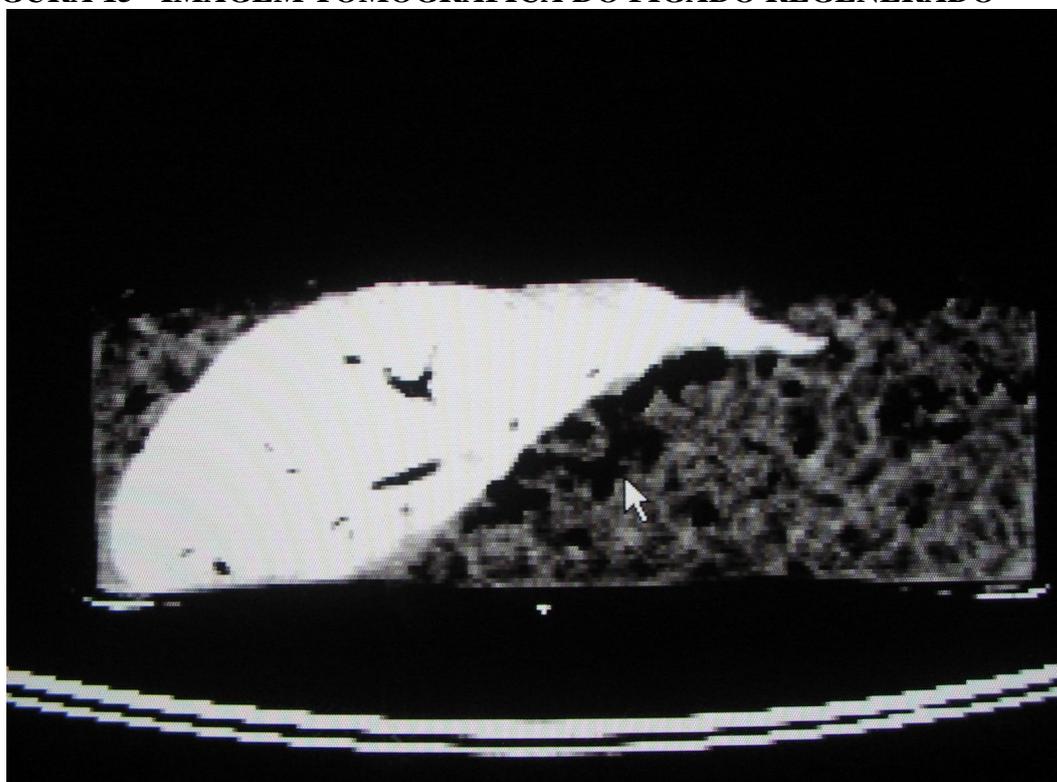
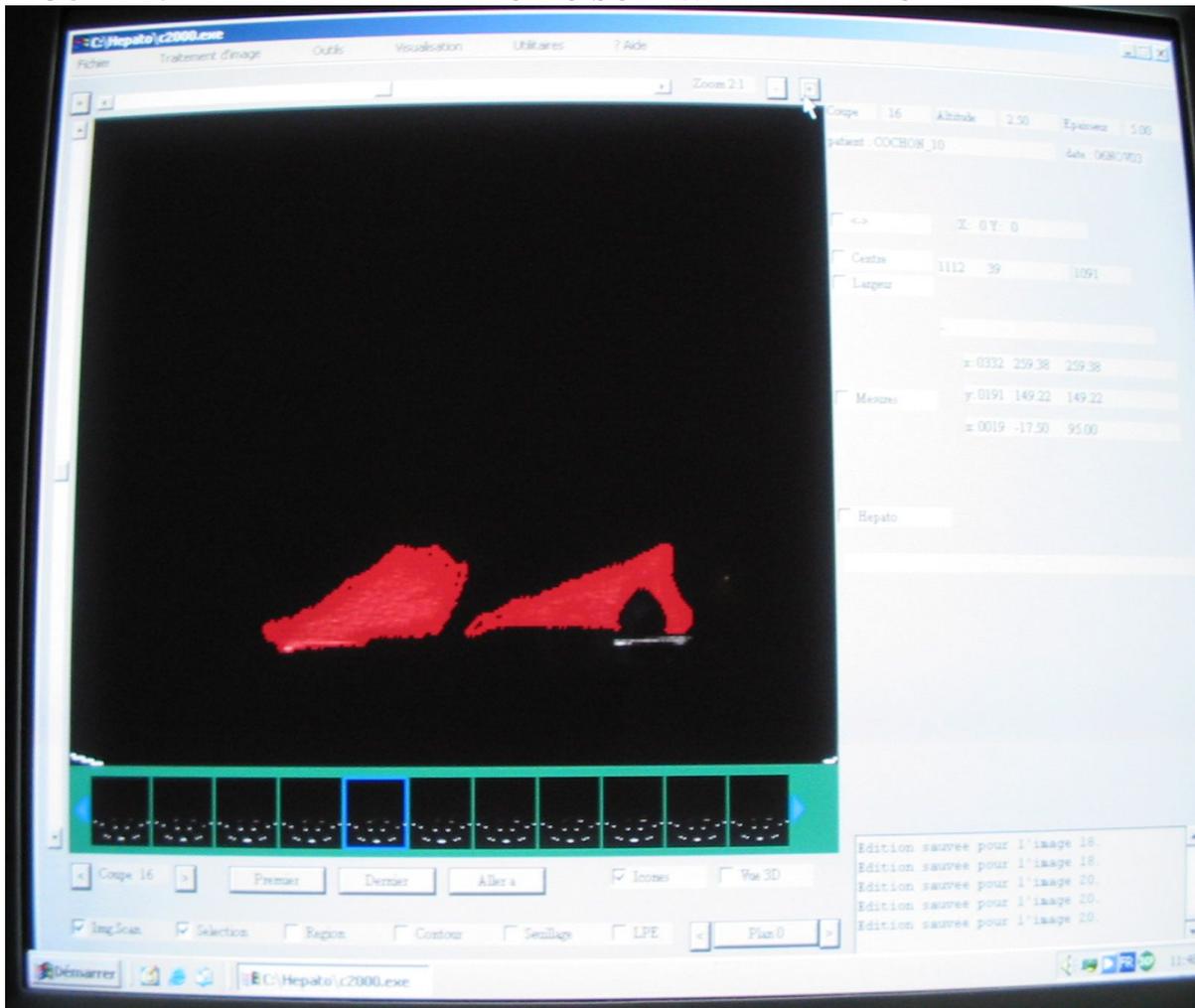
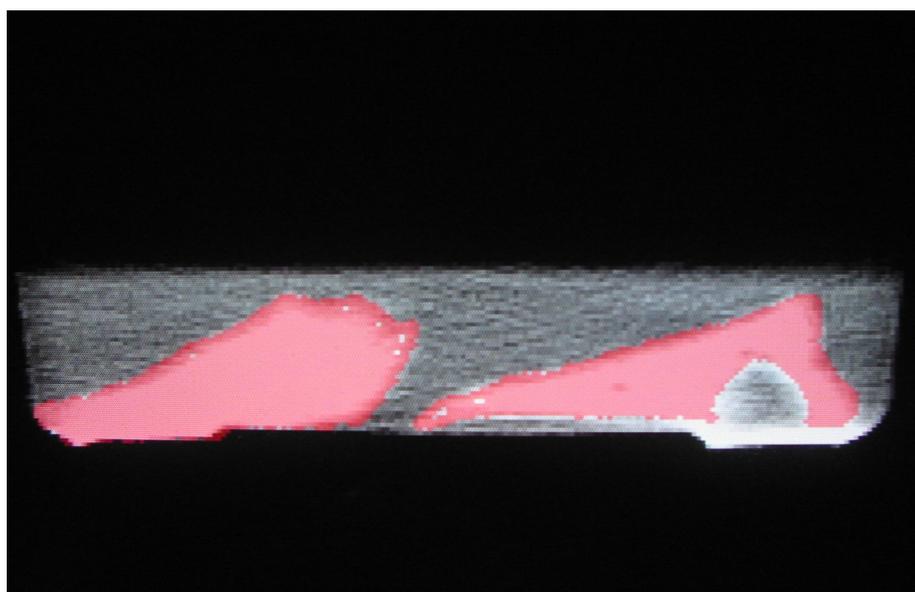
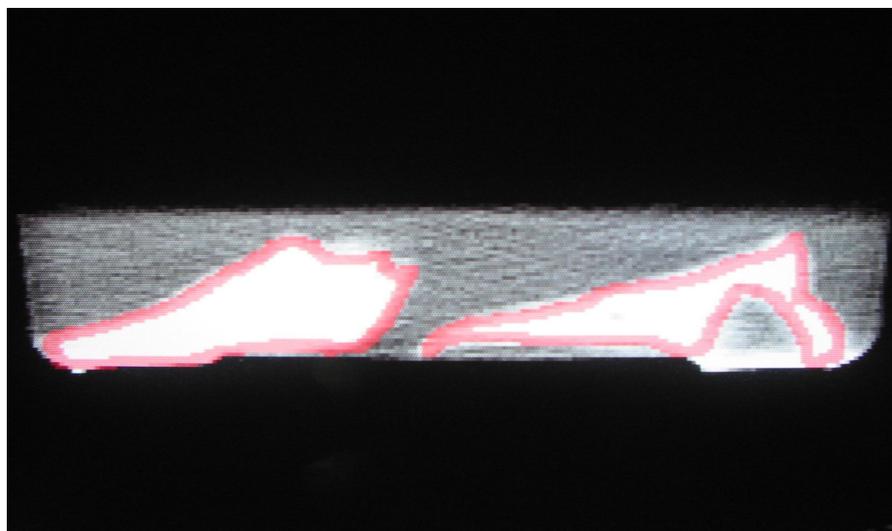
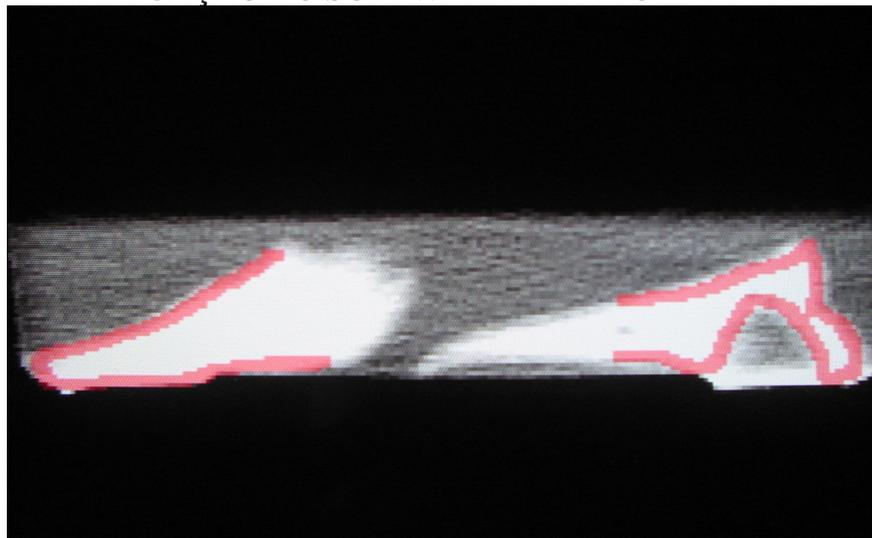


FIGURA 16 - TELA DE TRABALHO DO SOFTWARE HEPATO



**FIGURA 17 - APLICAÇÃO DO SOFTWARE HEPATO – PHPLD**

**FIGURA 18 - APLICAÇÃO DO SOFTWARE HEPATO - FÍGADO REGENERADO**

