RODRIGO LUIZ MACACARI

**Comparação dos resultados da setorectomia lateral esquerda pela
técnica convencional e minimamente invasiva: revisão
sistemática e metanálise**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para a
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Fabricio Ferreira Coelho

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Macacari, Rodrigo Luiz
Comparação dos resultados da setorectomia lateral
esquerda pela técnica convencional e minimamente
invasiva : revisão sistemática e metanálise /
Rodrigo Luiz Macacari. -- São Paulo, 2018.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Fabricio Ferreira Coelho.

Descritores: 1.Hepatectomia 2.Laparoscopia
3.Neoplasias hepáticas/cirurgia 4.Estudo
comparativo 5.Revisão 6.Metanálise

USP/FM/DBD-441/18

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Creusa e José Luiz, pelo carinho, dedicação e incentivo
durante toda minha formação.

À minha irmã Nádia, pelo companheirismo e apoio em todos os momentos .

À minha noiva Aline, pelo amor, amizade e compreensão que mudaram o
rumo da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Fabricio Ferreira Coelho, meu orientador, pelos ensinamentos, entusiasmo e principal incentivador para elaboração e condução desta tese.

Aos Professores Ivan Ceconello e Luiz Augusto Carneiro de D’Albuquerque, que incentivam a formação de jovens cirurgiões e conduzem com excelência as Disciplinas de Cirurgia do Aparelho Digestivo, Coloproctologia e Transplante do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Ao Professor Paulo Herman, exemplo de liderança, coleguismo e grande entusiasta do avanço da cirurgia hepática minimamente invasiva, que fez com que o Serviço de Cirurgia do Fígado e Hipertensão Portal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo se tornasse referência mundial em sua área de atuação.

Ao Professor Wanderley Marques Bernardo, pelos ensinamentos e orientação na elaboração e condução deste trabalho.

Aos amigos do Serviço de Cirurgia do Fígado e Hipertensão Portal, Jaime Arthur Pirola Kruger, Gilton Marques Fonseca, Vagner Birk Jeismann e Fábio Ferrari Makdissi, que fazem desse grupo um exemplo de trabalho em equipe.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Nos demais aspectos formais, procurou-se seguir o *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*, editado pela Divisão de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo¹. No entanto, essa publicação foi utilizada de forma crítica, como fonte de referência, sem entendê-la como uma norma a ser obedecida rigidamente. Desta forma, foram realizadas adaptações para adequar o formato final do trabalho às preferências e convicções do autor.

¹Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVO	11
3. MÉTODO	13
3.1 Busca na literatura.....	14
3.2 Seleção dos estudos	16
3.3 Extração dos dados.....	17
3.4 Nível de evidência e avaliação de qualidade	18
3.5 Análise estatística.....	19
4. RESULTADOS	21
4.1 Taxa de conversão	25
4.2 Tempo cirúrgico.....	25
4.3 Perda sanguínea	26
4.4 Taxa de transfusão.....	29
4.5 Complicações perioperatórias	32
4.6 Fístula biliar	35
4.7 Complicações pulmonares	36
4.8 Complicações cardíacas	37
4.9 Complicações relacionadas à ferida operatória	37

4.10 Reoperação	38
4.11 Tempo de internação.....	39
4.12 Mortalidade perioperatória.....	42
4.13 SLE totalmente laparoscópica.....	43
4.13.1 Taxa de conversão.....	44
4.13.2 Tempo cirúrgico	44
4.13.3 Perda sanguínea.....	45
4.13.4 Taxa de transfusão	46
4.13.5 Complicações perioperatórias.....	47
4.13.6 Fístula biliar.....	48
4.13.7 Complicações pulmonares.....	48
4.13.8 Complicações cardíacas	49
4.13.9 Complicações relacionadas à ferida operatória	49
4.13.10 Reoperação.....	50
4.13.11 Tempo de internação	51
4.13.12 Mortalidade perioperatória	52
5. DISCUSSÃO	54
6. CONCLUSÃO	63
7. ANEXOS	65
8. REFERÊNCIAS	67

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CO₂	Dióxido de carbono
CRBT-RCT	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials</i>
DM	Diferença de médias (em inglês, MD: <i>mean difference</i>)
DR	Diferença de risco (em inglês, RD: <i>risk difference</i>)
EMBASE	<i>Excerpta Medica dataBASE</i>
ECR	Ensaio clínico randomizado
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC95%	Intervalo de confiança que inclui 95% dos resultados (em inglês, 95%CI)
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
Medline	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Review</i>
RevMan	<i>Software Review Manager</i>
SLE	Setorectomia lateral esquerda
VHE	Veia hepática esquerda

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Imagens de tomografia computadorizada de abdome em cortes axial (A) e coronal (B) evidenciando a anatomia do setor lateral esquerdo..	6
Figura 2 - (A) Posicionamento do paciente e equipe durante a setorectomia lateral esquerda videolaparoscópica, (B) Posicionamento dos trocateres.	7
Figura 3 - Aspectos técnicos da setorectomia lateral esquerda.	8
Figura 4 - Aspecto final da peça cirúrgica na bissegmentectomia 2-3..	8
Figura 5 - Fluxograma de seleção e inclusão de estudos	23
Figura 6 - <i>Forest plot</i> dos estudos que avaliaram o tempo cirúrgico	26
Figura 7 - <i>Forest plot</i> dos estudos que avaliaram a perda sanguínea.	27
Figura 8 - <i>Funnel plot</i> do desfecho perda sanguínea	27
Figura 9 - <i>Forest plot</i> da perda sanguínea após exclusão dos <i>outliers</i>	28
Figura 10 - <i>Funnel plot</i> da perda sanguínea após exclusão dos <i>outliers</i>	29
Figura 11 - <i>Forest plot</i> dos estudos que avaliaram taxa da transfusão	30
Figura 12 - <i>Funnel plot</i> da transfusão evidenciando potencial viés de publicação.	30
Figura 13 - <i>Funnel plot</i> da transfusão após retirada dos estudos <i>outliers</i>	31
Figura 14 - <i>Forest plot</i> do desfecho transfusão após exclusão dos <i>outliers</i> .	32
Figura 15 - <i>Forest plot</i> do desfecho morbidade perioperatória	33
Figura 16 - <i>Funnel plot</i> das complicações perioperatórias evidenciando potencial viés de publicação	33
Figura 17 - <i>Funnel plot</i> das complicações perioperatórias após exclusão do estudo <i>outlier</i> .	34
Figura 18 - <i>Forest Plot</i> das complicações perioperatórias após exclusão do estudo <i>outlier</i> .	35
Figura 19 - <i>Forest plot</i> dos estudos que avaliaram fístula biliar	36
Figura 20 - <i>Forest plot</i> dos estudos que avaliaram complicação pulmonar..	36
Figura 21 - <i>Forest plot</i> dos estudos que avaliaram complicação cardíaca...	37
Figura 22 - <i>Forest plot</i> das complicações relacionadas à ferida operatória.	38
Figura 23 - <i>Forest plot</i> dos estudos que avaliaram reoperação	38

Figura 24 - <i>Forest Plot</i> dos estudos que avaliaram o tempo de internação .	39
Figura 25 - <i>Funnel plot</i> do tempo de internação	40
Figura 26 - <i>Funnel plot</i> do tempo de internação após exclusão dos outliers	41
Figura 27 - <i>Forest plot</i> do tempo de internação após exclusão dos outliers	42
Figura 28 - <i>Forest plot</i> do desfecho mortalidade perioperatória	43
Figura 29 - <i>Forest plot</i> dos estudos que avaliaram o tempo cirúrgico (SLE puramente laparoscópica vs. convencional)	44
Figura 30 - <i>Funnel plot</i> do desfecho perda sanguínea após exclusão dos outliers (SLE puramente laparoscópica vs. convencional).	45
Figura 31 - <i>Forest plot</i> do desfecho transfusão após exclusão do outlier (SLE puramente laparoscópica vs. convencional).	46
Figura 32 - <i>Forest plot</i> das complicações perioperatórias após exclusão do outlier (SLE puramente laparoscópica vs. convencional).	47
Figura 33 - <i>Forest plot</i> dos estudos que analisaram a incidência de fístula biliar (SLE puramente laparoscópica vs. convencional).	48
Figura 34 - <i>Forest plot</i> dos estudos que analisaram a incidência de complicações pulmonares (SLE puramente laparoscópica vs. convencional).	49
Figura 35 - <i>Forest plot</i> dos estudos que analisaram a incidência de complicações relacionadas à ferida operatória após exclusão dos outliers (SLE puramente laparoscópica vs. convencional).	50
Figura 36 - <i>Forest plot</i> dos estudos que analisaram a taxa de reoperação (SLE puramente laparoscópica vs. convencional).	51
Figura 37 - <i>Forest plot</i> dos estudos que analisaram o tempo de internação após exclusão dos outliers (SLE puramente laparoscópica vs. convencional).	52
Figura 38 - <i>Forest plot</i> dos estudos que analisaram o tempo de internação após exclusão dos outliers (SLE puramente laparoscópica vs. convencional).	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estudos incluídos na metanálise 25

RESUMO

Macacari RL. *Comparação dos resultados da setorectomia lateral esquerda pela técnica convencional e minimamente invasiva: revisão sistemática e metanálise* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: A setorectomia lateral esquerda (SLE) é uma das ressecções hepáticas em que a cirurgia minimamente invasiva tem maior aplicabilidade, sendo considerada um procedimento exequível e passível de padronização técnica. Apesar da crescente aceitação da SLE laparoscópica, o corpo de evidência que suporta a segurança do método, bem como os potenciais benefícios em relação à abordagem convencional são, na sua maioria, provenientes de estudos retrospectivos com número limitado de pacientes. Apenas recentemente, estudos populacionais com grande número de pacientes e estudos randomizados foram publicados acerca do tema. No entanto, estes novos dados não foram avaliados adequadamente por meio de revisão sistemática e metanálise. Desta forma, ainda há carência de evidência de melhor qualidade que possa comprovar os reais benefícios do método. **Método:** Foi realizada revisão sistemática da literatura nas bases de dados Medline, EMBASE, *Cochrane Library Central* e LILACS. A data limite de busca foi 31 de dezembro de 2017. Foram incluídos estudos comparativos (retrospectivos e prospectivos) que comparassem os resultados perioperatórios de pacientes submetidos à SLE minimamente invasiva e convencional. Foram excluídos estudos com pacientes submetidos à SLE para doação de fígado. Os desfechos estudados foram taxa de conversão, tempo operatório, perda sanguínea, taxa de transfusão, tempo de internação, morbidade e mortalidade perioperatória (até 90 dias). **Resultados:** Foram

avaliados inicialmente 2.838 artigos, sendo 23 estudos incluídos na metanálise (21 observacionais e 2 randomizados), totalizando 3.415 pacientes. A taxa de conversão foi de 7,4%. Os pacientes submetidos à SLE laparoscópica apresentaram menor perda sanguínea (diferença de médias [DM]=-119,81ml; IC95% -127,90 a -111,72; $p<0,00001$; $I^2=32\%$; $n=618$), menor taxa de transfusão (4,1% vs. 10,1%; diferença de risco [DR]=-0,06; IC95% -0,08 a -0,05; $p<0,00001$; $I^2=13\%$; $n=2.968$) e menor tempo de internação (DM=-2,02 dias; IC95% -2,15 a -1,89; $p<0,00001$; $I^2=77\%$; $n=3.160$). Observou-se ainda diminuição marginal na frequência de complicações (21,4% vs. 27,5%; DR=-0,03; IC95% -0,06 a 0,00; $p=0,05$; $I^2=0\%$; $n=3.268$) e mortalidade perioperatória (0,3% vs. 1,5%; DR=-0,01; IC95% -0,02 a 0,00; $p=0,01$; $I^2=0\%$, $n=3.332$) nos pacientes submetidos à cirurgia minimamente invasiva. Não houve diferença quanto ao tempo operatório, complicações biliares, cardíacas e pulmonares entre os grupos.

Conclusão: As evidências atuais suportam a abordagem minimamente invasiva como via de acesso padrão para SLE, sendo um procedimento exequível, seguro e associado à redução da perda sanguínea, menor taxa de transfusão e menor tempo de internação hospitalar.

Descritores: hepatectomia; laparoscopia; neoplasias hepáticas/cirurgia; estudo comparativo; revisão; metanálise.

ABSTRACT

Macacari RL. *Laparoscopic vs. open left lateral sectionectomy: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled trials* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

Introduction: Left lateral sectionectomy (LLS) is considered a safe and straightforward procedure that can be standardized. Despite increasingly performed, studies comparing laparoscopic and open LLS are mostly retrospective with underpowered sample size. Recently, population-based studies and prospective trials brought new data, however this new evidence was not evaluated in a systematic review and meta-analysis. Therefore, a high quality evidence of the actual benefits of minimally invasive LLS is still lacking. **Methods:** A systematic review until 31st December 2017 was performed in Medline, EMBASE, Cochrane Library Central and LILACS. Randomized and observational studies comparing perioperative results between laparoscopic and open LLS were included. Studies with patients submitted to LLS for living donation were excluded. Treatment outcomes, including conversion rate, estimated blood loss, transfusion rate, operative time, hospital stay, morbidity and mortality (up to 90th day) were evaluated. **Results:** A total of 2,838 articles were initially evaluated, and 23 studies (21 observational and 2 randomized trials) were included in the meta-analysis (3,415 patients). The conversion rate was 7.4%. Patients submitted to laparoscopic LLS showed lower blood loss (mean difference [MD]=-119.81ml, 95%CI -127.90 to -111.72, P<0.00001, I²=32%, N=618), lower transfusion

rate (4.1% vs. 10.1%; risk difference [RD]=-0.06, 95%CI -0.08 to -0.05, $P<0.00001$, $I^2=13\%$, $N=2,968$), and shorter hospital stay (MD=-2.02 days, 95% CI -2.15 to -1.89, $P<0.00001$, $I^2=77\%$, $N=3,160$). Additionally, marginal decrease in overall complications (21.4% vs. 27.5%; RD=-0.03, 95%CI -0.06 to 0.00, $P=0.05$, $I^2=0\%$, $N=3,268$) and perioperative mortality (0.3% vs. 1.5%; RD=-0.01, 95%CI -0.02 to 0.00, $P=0.01$, $I^2=0\%$; $N=3,332$) were observed. There was no difference regarding operative time, biliary, cardiac and pulmonary complications between groups. **Conclusion:** Current evidence supports that laparoscopic LLS is a safe and feasible procedure associated with reduced blood loss, lower transfusion rate and shorter hospital stay. Laparoscopic should be recommended as the gold-standard approach for LLS.

Descriptors: hepatectomy; laparoscopy; liver neoplasms/surgery; comparative study; review; meta-analysis.

1. INTRODUÇÃO

As ressecções hepáticas são consideradas procedimentos de alta complexidade, carregando intrinsecamente alto risco de complicações e óbito tanto no período intraoperatório quanto no pós-operatório.¹ Por estas razões, o desenvolvimento da cirurgia hepática só foi possível a partir do conhecimento da anatomia cirúrgica do fígado, em especial após a introdução dos conceitos da segmentação hepática funcional por Couinaud, na década de 50 do século passado.²

Juntamente com o conhecimento anatômico, o desenvolvimento de técnicas de transecção do parênquima e controle vascular, permitiram a realização de hepatectomias com maior segurança.^{1, 3-5} O domínio desses preceitos técnicos, associado ao desenvolvimento do cuidado anestésico e da terapia intensiva, levaram a uma sensível melhora nos resultados das ressecções hepáticas nas últimas décadas.⁶⁻⁹ Atualmente, em centros de excelência, a morbidade associada ao procedimento varia de 20% a 50%, com taxas de transfusão de hemoderivados menores que 20% e mortalidade abaixo de 5%.^{7, 10-13}

Durante a evolução da cirurgia hepática, a utilização de modalidades minimamente invasivas enfrentou grande resistência inicial, sendo necessária a quebra de diversas barreiras para seu desenvolvimento.^{14, 15} A primeira foi a própria complexidade técnica das hepatectomias, com a necessidade de transposição para a laparoscopia de passos técnicos fundamentais da cirurgia convencional, tais como a mobilização hepática, controle vascular, além da própria transecção do parênquima hepático.^{8, 14, 16} Adicionalmente,

outros paradigmas necessitaram ser quebrados, como o risco teórico de embolia gasosa pelo pneumoperitônio, o potencial de sangramento intraoperatório não controlável, incertezas quanto aos resultados oncológicos proporcionados pela ressecções minimamente invasivas, além de questionamentos quanto à longa curva de aprendizado relacionada com a técnica.

Em relação à embolia gasosa, estudos experimentais demonstraram, por exames de imagem, que existe a ocorrência de embolia gasosa em até 2/3 dos casos submetidos a hepatectomias laparoscópicas.¹⁷ Porém sua repercussão clínica é mínima, já que o dióxido de carbono (CO₂) é um gás altamente difusível.¹⁷⁻¹⁹ Mirnezami et al.²⁰ em revisão sistemática da literatura, relataram repercussões clínicas de embolia gasosa em apenas 0,1% dos casos publicados. Da mesma forma, o temor de maior sangramento durante a transecção do parênquima na laparoscopia não foi confirmado, com diversas séries e metanálises mostrando, inclusive, menor perda sanguínea quando comparada com a cirurgia convencional.^{21, 22} As incertezas iniciais quanto aos resultados oncológicos proporcionados pelas ressecções minimamente invasivas também não foram comprovadas. Diversos estudos mostraram que as ressecções hepáticas laparoscópicas não cursam com risco aumentado de margens comprometidas ou de disseminação peritoneal da doença, sendo os resultados oncológicos a longo prazo comparáveis aos de pacientes operados pela via aberta.^{20, 23-25}

As primeiras hepatectomias laparoscópicas foram descritas no início da década de 90 por Reich et al.²⁶ e Gagner et al.²⁷ constituindo-se basicamente em ressecções não regradas de lesões benignas periféricas.

Ulteriormente, ressecções regradas, como a setorectomia lateral esquerda (SLE) foram relatadas por Azagra et al.²⁸ e Kaneko et al.²⁹ em 1996. No ano seguinte, Huscher et al.³⁰ publicaram a primeira série com ressecções hepáticas maiores (ressecção de 3 ou mais segmentos hepáticos contíguos). Os bons resultados destas experiências iniciais e das primeiras séries bem estruturadas, no início dos anos 2000, mostraram que as ressecções hepáticas minimamente invasivas eram exequíveis e seguras.^{9, 31}

No início da experiência, a maioria dos centros utilizava critérios restritivos para utilização da laparoscopia, sendo o método empregado basicamente no tratamento de lesões benignas pequenas (< 5 cm) e periféricas, localizadas nos segmentos anterolaterais do fígado (segmentos 2, 3, 4b, 5 e 6), também chamados de “segmentos laparoscópicos”.^{16, 32, 33} No entanto, com o aumento da experiência e o advento de novas tecnologias as dificuldades técnicas inerentes a essas ressecções puderam ser suplantadas, possibilitando a realização com sucesso de ressecções hepáticas maiores,^{34, 35} inclusive para a retirada de enxertos parciais de fígado de doadores vivos.^{36, 37}

Em 2008, foi realizada a primeira reunião internacional de consenso sobre as ressecções hepáticas minimamente invasivas, a qual ficou conhecida como “Consenso de Louisville” e produziu o primeiro documento com o intuito de padronizar as indicações, aspectos técnicos e perspectivas de estudo acerca do tema.³³ Neste consenso foi padronizada a nomenclatura das modalidades mais comumente empregadas dentro da cirurgia hepática minimamente invasiva: a puramente (ou totalmente) laparoscópica, a cirurgia com auxílio da mão (*hand-assisted*) e a cirurgia videoassistida (híbrida).³³ A

via puramente laparoscópica é a preferencial na maioria dos serviços, nesta modalidade todo procedimento é realizado por laparoscopia sendo aberta uma incisão apenas no final do procedimento para retirada da peça cirúrgica. A cirurgia *hand-assisted* é definida como a colocação eletiva de um dispositivo de mão para auxiliar o procedimento. A hepatectomia híbrida (ou videoassistida) é definida, por sua vez, como o procedimento iniciado pela via totalmente laparoscópica ou *hand-assisted*, realizando-se uma minilaparotomia eletiva para o término do procedimento (em geral a transecção do parênquima hepático). Estudos recentes desenvolvidos em nosso grupo demonstraram que a modalidade híbrida tem resultados perioperatórios semelhantes aos da técnica puramente laparoscópica, mantendo os mesmos benefícios quando comparada com a cirurgia convencional.^{38, 39}

A partir da experiência acumulada até aquele momento, o primeiro consenso internacional considerou as ressecções menores de lesões localizadas nos segmentos anterolaterais e a SLE (bissegmentectomia 2-3) como procedimentos que poderiam ser realizados rotineiramente por videolaparoscopia em centros com experiência em cirurgia hepática minimamente invasiva.³³

O setor lateral esquerdo hepático tem características anatômicas favoráveis que tornam a sua ressecção um dos procedimentos ideais para o emprego da cirurgia minimamente invasiva. Os segmentos 2 e 3 têm localização central no andar superior do abdome, com volume relativamente pequeno de parênquima, podendo ser seccionado com facilidade por meio do uso de fontes de energia (Figura 1). Além disso, não é necessária a

dissecção ou isolamento dos pedículos dos segmentos 2 e 3, possibilitando o seu controle por meio de grampeadores junto à fissura umbilical.^{33, 40-42}

Figura 1 - Imagens de tomografia computadorizada de abdome em cortes axial (A) e coronal (B) evidenciando a anatomia do setor lateral esquerdo. Observe a situação central no abdome superior e a pequena quantidade de parênquima junto à fissura umbilical.

Diversos centros especializados publicaram modelos de padronização técnica da SLE com relação ao posicionamento do paciente, colocação dos trocateres e tempos cirúrgicos. No Serviço de Cirurgia do Fígado e Hipertensão Portal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), padronizamos a colocação do paciente em posição francesa, com o cirurgião posicionado entre as pernas do mesmo (Figura 2A), utilizando habitualmente três trocateres: um de 10mm na região da cicatriz umbilical, pelo qual é introduzida a câmera do auxiliar, e dois trocateres nos hipocôndrios direito e esquerdo, sendo um de 12mm no lado direito do paciente para a introdução do grampeador linear (Figura 2B). Portal adicional pode ser introduzido na região epigástrica para auxiliar na retração hepática, em casos com maior dificuldade técnica. A peça cirúrgica habitualmente é retirada por incisão auxiliar supra-púbica (Pfannenstiel).

Figura 2 - (A) Posicionamento do paciente e equipe durante a setorectomia lateral esquerda videolaparoscópica, (B) Posicionamento dos trocateres: a câmera é introduzida na região umbilical, o portal para entrada dos grampeador linear fica no hipocôndrio direito, o que facilita o acesso aos pedículos dos segmentos 2 e 3 e veia hepática esquerda.

Apesar de algumas variações entre os autores, os tempos fundamentais da bissegmentectomia 2-3 são realizados de forma semelhante, consistindo em: 1- liberação dos ligamento triangular esquerdo; 2- abertura da ponte entre os segmentos 4b e 3 (quando existente) para exposição da fissura umbilical e pedículos dos segmentos 2, 3 e 4; 3- secção do parênquima hepático em sentido caudal-cranial; 4- controle dos pedículos dos segmentos 2 e 3 com grampeador vascular; 5- controle da veia hepática esquerda (VHE), em geral com grampeador vascular. A dissecação e isolamento prévios da VHE não são necessários para a realização do procedimento (Figuras 3 e 4).

Figura 3 – Aspectos técnicos da setorectomia lateral esquerda: (A) Paciente com lesão localizada no setor lateral esquerdo. Note na fissura umbilical os pedículos dos segmentos 4b e 3, (B) Liberação do ligamento triangular esquerdo até exposição da veia hepática esquerda (VHE), (C) Demarcação da linha de secção 0,5-1cm a esquerda do ligamento falciforme e secção do parênquima com fonte de energia, (D) Controle do pedículo do segmento 3 com grampeador linear.

Figura 4 - Aspecto final da peça cirúrgica na bissegmentectomia 2-3. A porção mais periférica do parênquima é seccionada com fontes de energia e o aspecto central (pedículos e veia hepática esquerda) são controlados habitualmente por meio de grampeadores lineares.

A possibilidade de padronização técnica da SLE laparoscópica, permite que este procedimento seja reproduzível e exequível mesmo por cirurgiões menos experientes, servindo inclusive como “plataforma de treinamento” para procedimentos mais complexos, além de necessitar de menor curva de aprendizado.⁴³ Como demonstrado por Vigano et al.⁴⁴ são necessários cerca de 60 casos para atingir resultados consistentes com as ressecções hepáticas minimamente invasivas, ao passo, que os dados atuais mostram que a curva de aprendizado da SLE pode ser vencida após 15 a 25 casos.^{45, 46}

Todos esses aspectos anatômicos e técnicos favoráveis fizeram com que a via de acesso laparoscópica fosse progressivamente aceita e proposta como técnica padrão-ouro para a SLE.^{43, 47} Em revisão francesa recente, Goumard et al.⁴⁸ mostraram que esta é uma das únicas ressecções hepáticas laparoscópicas com aumento significativo em sua porcentagem quando comparada à cirurgia convencional. Levantamento recente em 27 centros especializados mostrou que 32,1% das hepatectomias foram realizadas por laparoscopia, sendo que nas SLE essa porcentagem chegou a 61,8%.⁴⁹

Apesar da crescente aceitação da SLE laparoscópica, o corpo de evidência que suporta a segurança do método e os potenciais benefícios em relação à abordagem convencional são, na sua maioria, provenientes de estudos unicêntricos retrospectivos com número limitado de pacientes. Revisões sistemáticas previamente publicadas destes estudos, apontaram potenciais benefícios da cirurgia minimamente invasiva, no entanto, incluíram pequeno número de pacientes, analisando conjuntamente pacientes

submetidos a ressecções por nódulos hepáticos focais e doadores vivos de fígado.^{40, 50}

Recentemente, estudos multicêntricos e populacionais com grande número de pacientes,^{51, 52} além de dois estudos prospectivos randomizados foram publicados acerca do tema.^{53, 54} No entanto, não existem revisões sistemáticas recentes que tenham avaliado adequadamente estes novos dados disponíveis. Desta forma, ainda há carência de evidência de melhor qualidade que possa comprovar os reais benefícios do método. Por esta razão, justifica-se a realização de revisão sistemática e metanálise dos estudos existentes na literatura que comparem os resultados perioperatórios de pacientes submetidos à bissegmentectomia 2-3 minimamente invasiva e convencional.

2. OBJETIVO

Comparar, por meio de revisão sistemática da literatura e metanálise de trabalhos comparativos, os resultados perioperatórios de pacientes submetidos à SLE por doenças benignas ou malignas, pelas técnicas minimamente invasiva e convencional.

3. MÉTODO

O protocolo de pesquisa desta revisão sistemática e metanálise foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HC-FMUSP (Anexo A) e registrado no *International Prospective Register of Systematic Review* (<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>) com o número: CRD42017056062. Para condução e organização da metanálise foi utilizado o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).⁵⁵

3.1 Busca na literatura

A revisão sistemática da literatura foi realizada de forma independente por dois pesquisadores nas seguintes bases de dados: Medline (via PubMed), *Excerpta Medica dataBASE* (EMBASE), *Cochrane Library Central* e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). A estratégia de busca foi desenhada em cada base procurando-se encontrar estudos comparativos (prospectivos ou retrospectivos) em humanos que comparassem técnicas minimamente invasivas (totalmente laparoscópica, *hand-assisted* e híbrida) com a convencional em pacientes submetidos à SLE. Não houve restrição com relação ao idioma ou *status* da publicação (trabalho publicado ou não), sendo realizada procura ativa de trabalhos na literatura cinzenta. Adicionalmente, realizou-se busca manual das referências bibliográficas dos artigos pré-selecionados e de revisões publicadas sobre o tema no intuito de recuperar artigos eventualmente não encontrados nas

buscas primárias. Para todas as bases de dados a data limite da pesquisa foi 31 de dezembro de 2017.

A estratégia de busca foi baseada em diferentes combinações de palavras-chave e descritores (*Medical Subject Headings* [MeSH]). Na base de dados Pubmed foi utilizada a seguinte estratégia de busca: (((((hepatectomy OR liver resection OR sectionectomy OR segmentectomy))) AND ((laparoscop*) OR (minimally invasive) OR (Hand Assisted OR Hand-Assisted) OR (video) OR (hybrid) OR (laparoscopic-assisted) OR (laparoscopy-assisted))) AND ((THERAPY/BROAD[FILTER] OR COMPARATIVE STUDY OR EPIDEMIOLOGIC METHODS))). A inclusão do filtro (THERAPY/BROAD[FILTER] OR COMPARATIVE STUDY OR EPIDEMIOLOGIC METHODS) é uma ferramenta conhecida nessa base para aumentar a sensibilidade na busca de estudos comparativos, em suas diversas modalidades.

Na base de dados EMBASE a seguinte estratégia foi utilizada: hepatectomy OR liver AND resection OR sectionectomy OR segmentectomy AND (laparoscop* OR hand AND assisted OR 'hand assisted' OR video OR hybrid) AND 'left lateral sectionectomy' OR 'left lateral segmentectomy' OR 'left hepatectomy'. Nas demais bases (Cochrane e LILACS) foram apenas utilizados apenas os descritores, sem filtros adicionais, visando recuperar o maior número de artigos possível.

3.2 Seleção dos estudos

A seleção dos artigos de interesse foi realizada de forma independente por dois pesquisadores. Inicialmente, os artigos foram avaliados pelo seu título e resumo. Os artigos duplicados ou com conteúdo irrelevante ao tema proposto foram excluídos, sendo então analisados os textos completos dos estudos com potencial elegibilidade para análise. Os critérios de inclusão dos estudos na metanálise foram:

- Estudos clínicos comparativos prospectivos ou retrospectivos, independente do número de pacientes em cada braço que comparassem técnicas minimamente invasivas vs. convencional.
- No grupo da cirurgia hepática minimamente invasiva foram consideradas as técnicas totalmente laparoscópica, *hand-assisted* e videoassistida.
- Estudos que contemplassem pelos menos um dos desfechos perioperatórios de interesse.
- Quando mais de um estudo da mesma instituição reportou resultado para algum dos desfechos de interesse, apenas o mais recente ou o estudo com melhor nível de evidência foi considerado para análise.

Os critérios de exclusão utilizados foram:

- Séries de casos, cartas ao editor, relatos de caso ou descrições técnicas e estudos não comparativos.

- Estudos que, embora comparativos, não possuísem os subgrupos de interesse. Foram excluídos estudos que tivessem em seus braços de comparação cirurgia robótica, cirurgia por portal único ou hepatectomias para doadores vivos de fígado.
- Estudos que não possuísem os desfechos de interesse.
- Estudos sem textos completos.

Nos casos em que não houve concordância sobre a inclusão de determinado estudo, reunião de consenso foi realizada para decidir sobre sua elegibilidade.

3.3 Extração dos dados

Os dados dos estudos incluídos foram extraídos por dois pesquisadores independentes. Foram coletados os seguintes dados de cada artigo:

- Nome de primeiro autor, data de publicação e tipo de estudo.
- Tipo de comparação: totalmente laparoscópica vs. convencional e/ou híbrida vs. convencional e/ou *hand-assisted* vs. convencional.
- Número de pacientes incluídos em cada braço.
- Desfechos de interesse (resultados perioperatórios).

Os desfechos perioperatórios de interesse foram: taxa de conversão, tempo de cirurgia, perda sanguínea estimada, taxa de transfusão, tempo de internação, taxa de reoperação, frequência de complicações perioperatórias totais e específicas (complicações relacionadas à incisão, biliares, pulmonares e cardíacas), além da mortalidade perioperatória (considerada até 90 dias de pós-operatório).

Os desfechos foram estudados na casuística global (incluindo todos os estudos existentes) e, quando possível, em subgrupos compostos por ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais. Adicionalmente, foi realizada análise específica dos estudos que compararam a modalidade totalmente laparoscópica (a mais utilizada para SLE laparoscópica) e convencional.

3.4 Nível de evidência e avaliação de qualidade

O nível de evidência dos estudos selecionados foi avaliado pela Escala de Oxford de 2011.⁵⁶ O *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* (CRBT-RCT)⁵⁷ foi utilizado para avaliar o risco de viés nos ECR. As variáveis avaliadas por esta escala são a alocação de sequência aleatória, ocultação de alocação, cegamento de participantes, cegamento de avaliação de desfecho, dados sobre resultados incompletos, relatórios seletivos e outros vieses.

Para avaliar a qualidade dos estudos observacionais, utilizou-se a escala de Newcastle-Ottawa (NOS).⁵⁸ De acordo com esta escala, o estudo

avaliado pode ser classificado com até nove estrelas, sendo definido como critério mínimo de qualidade para inclusão na análise quantitativa, estudos graduados com seis estrelas ou mais.

3.5 Análise estatística

As análises metanalíticas foram realizadas com o *software Review Manager (RevMan) versão 5.3. (Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014).*

Foram consideradas a média e o desvio padrão para os desfechos com variáveis contínuas. Para os dados dicotômicos foram considerados os valores absolutos de cada desfecho. Para a análise das variáveis contínuas foi utilizada a diferença de médias (DM) entre os grupos, já as medidas expressas em números absolutos foram analisadas através da diferença de risco absoluto (DR). Em ambos os casos foi adotado o intervalo de confiança de 95% (IC95%). No caso de dados contínuos apresentados como mediana e intervalo mínimo e máximo, a média e o desvio padrão foram calculados conforme descrito por Hozo et al.⁵⁹

A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada pelo teste Qui-quadrado e pelo método de *Higgins* (estatística I^2). Valores entre 0-25% foram considerados como indicativos de homogeneidade entre os estudos. Entre 26-50% considerou-se heterogeneidade moderada, e para valores maiores que 50%, a heterogeneidade foi considerada elevada. O modelo de efeito fixo foi utilizado quando a heterogeneidade entre os estudos foi menor

do que 50% e o modelo de efeito randômico quando houve heterogeneidade elevada.

O risco de viés de publicação foi avaliado pelo gráfico em funil (*Funnel plot*). Em desfechos em que houve risco de viés de publicação, foi realizada análise de sensibilidade, retirando-se os estudos *outliers* pelo gráfico em funil. Foi considerado um nível de significância de 5%.

4. RESULTADOS

Após a busca nas bases de dados, foram recuperados 2.838 artigos. Destes, após a leitura dos títulos e resumos foram excluídos 2.637 por não contemplarem os critérios de inclusão ou por duplicação de dados. O número de artigos rastreados foi de 201, sendo excluídos 174 pelos motivos elencados na Figura 5. Foram analisados os textos completos de 27 artigos, sendo selecionados 23 para análise qualitativa (Figura 5). Todos os artigos avaliados qualitativamente foram utilizados na análise quantitativa, totalizando 3.415 pacientes (Tabela 1). Dentre os artigos selecionados, o estudo de Wong-Lun-Hing et al.⁵⁴ (*ORANGE II trial*) realizou a análise dos dados em dois subgrupos: pacientes randomizados entre grupos cirurgia minimamente invasiva vs. convencional e pacientes incluídos em um registro não randomizado por preferência do cirurgião ou do próprio paciente. Sendo assim, optou-se por dividi-lo em dois estudos independentes para a análise quantitativa (metanálise).

Figura 5 - Fluxograma de seleção e inclusão de estudos

Tabela 1 – Estudos incluídos na metanálise

Autor	País	Ano	Tipo de Estudo	Nível de Evidência*	CRBT - RCT	NOS	Comparação	Número de pacientes	
								Aberta	Laparoscopia
Lesurtel M ²²	França	2003	Observacional	3	-	9	Lap vs. Aberta	20	18
Tang CN ⁶⁰	China	2005	Observacional	4	-	8	Hand-assit vs. Aberta	7	10
Aldrighetti L ⁶¹	Itália	2007	Observacional	4	-	9	Lap vs. Aberta	20	20
Campos RR ⁶²	Espanha	2008	Observacional	3	-	8	Lap vs. Aberta	10	10
Cai XJ ⁶³	China	2008	Observacional	3	-	9	Lap vs. Aberta	3	3
Vanounou T ⁶⁴	EUA	2009	Observacional	3	-	8	Lap + Hand-assit vs. Aberta	29	44
Endo Y ⁶⁵	Japão	2009	Observacional	4	-	8	Híbrida vs. Aberta	11	10
Carswell KA ⁶⁶	Reino Unido	2009	Observacional	4	-	8	Lap vs. Aberta	10	10
Nanashima A ⁶⁷	Japão	2009	Observacional	4	-	7	Híbrida vs. Aberta	5	3
Lee KF ⁶⁸	China	2011	Observacional	4	-	8	Lap vs. Aberta	10	18
Stoot JH ⁵¹	Países Baixos	2012	Observacional	3	-	8	Lap + Hand-assit vs. Aberta	90	30
Dokmak S ⁶⁹	França	2013	Observacional	4	-	8	Lap + Hand-assit vs. Aberta	31	31
Hilal MA ⁷⁰	Reino Unido	2013	Observacional	4	-	8	Lap vs. Aberta	19	46
Hirokawa F ⁷¹	Japão	2014	Observacional	3	-	8	Lap vs. Aberta	34	24
Bell R ⁷²	Reino Unido	2014	Observacional	3	-	8	Lap vs. Aberta	43	43
Zhang Y ⁷³	China	2015	Observacional	3	-	8	Lap vs. Aberta	20	30
Cheung TT ⁷⁴	China	2015	Observacional	3	-	9	Lap vs. Aberta	29	24
Shin YC ⁷⁵	Coréia do Sul	2015	Observacional	3	-	8	Lap vs. Aberta	30	33

Goh BKP ⁷⁶	Singapura	2016	Observacional	4	-	8	Lap vs. Aberta	114	42
Goutte N ⁵²	França	2016	Observacional	3	-	9	Lap vs. Aberta	1572	626
Ding G ⁵³	China	2015	ECR	1	Baix o Risco	-	Lap vs. Aberta	49	49
Wong-Lun-Hing EM ^{54**}	Países Baixos	2017	ECR	1	Baix o Risco	-	Lap vs. Aberta	11	13
Wong-Lun-Hing EM ^{54**}	Países Baixos	2017	Observacional	3	-	9	Lap vs. Aberta	13	54
Peng L ⁷⁷	China	2017	Observational	4	-	9	Lap vs. Aberta	23	21

CRBT-RCT: *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials*; ECR: ensaio clínico randomizado; NOS: *Newcastle-Ottawa Scale*

*De acordo com o *Oxford Level of Evidence* 2011

**O estudo de Wong-Lun-Hing et al.⁵⁴ (*ORANGE II trial*) foi dividido em ECR e estudo observacional para as análises pretendidas

4.1 Taxa de conversão

A taxa de conversão para cirurgia convencional foi de 7,4%, sendo 8,6% nos estudos observacionais e 4% nos ECR.

4.2 Tempo cirúrgico

Foram incluídos 21 estudos, totalizando 1.138 pacientes. Não houve diferença entre o grupo submetido à cirurgia minimamente invasiva e convencional (DM=5,43 minutos; IC95% -13,06 a 23,91; p=0,57; I²=97%). A avaliação isolada dos estudos observacionais e ECR mostrou comportamento semelhante (Figura 6).

Figura 6 - Forest plot dos estudos que avaliaram o tempo cirúrgico

4.3 Perda sanguínea

Foram incluídos os dados de 19 estudos (1.032 pacientes), evidenciando menor volume de sangramento na laparoscopia em comparação à cirurgia convencional quando feita avaliação global dos estudos (DM=-109,09ml; IC95% -116,00 a -102,19; $p < 0,00001$; $I^2 = 92\%$; Figura 7). Esse resultado se repetiu tanto na avaliação dos estudos observacionais (DM=-96,34ml; IC95% -106,84 a -85,84; $p < 0,00001$), quanto na análise dos ECR (DM=-118,82ml; IC95% -127,99 a -109,65; $p < 0,00001$).

Figura 7 - Forest plot dos estudos que avaliaram a perda sanguínea

No entanto, quando analisamos o *Funnel plot* deste desfecho observamos potencial viés de publicação (Figura 8).

Figura 8 - Funnel plot do desfecho perda sanguínea

Excluindo os *outliers* (Aldrighetti 2007, Campos 2008, Stoot 2012, Hilal 2013, Hirokawa 2013, Peng 2017 e Wong-Lun-Hing 2017 - estudo observacional) observa-se manutenção do benefício da cirurgia laparoscópica (DM=-119,81ml; IC95% -127,90 a -111,72; $p < 0,00001$, $n=618$; $I^2 = 32\%$), como mostrado nas Figuras 9 e 10.

Figura 9 - Forest plot da perda sanguínea após exclusão dos *outliers*

Figura 10 - *Funnel plot* da perda sanguínea após exclusão dos *outliers*

4.4 Taxa de transfusão

Foram incluídos 17 estudos, todos observacionais, totalizando 3.174 pacientes, evidenciando menor taxa de transfusão nos paciente submetidos à cirurgia minimamente invasiva (DR=-0,07; IC95% -0,09 a -0,05; $p < 0,00001$; Figura 11), com heterogeneidade entre os estudos avaliados ($I^2 = 58\%$).

Figura 11 – Forest plot dos estudos que avaliaram taxa da transfusão

A avaliação pelo *Funnel plot* deste desfecho identificou 2 outliers (Figura 12).

Figura 12 - Funnel plot da transfusão evidenciando potencial viés de publicação com 2 outliers

Com a exclusão destes estudos (Stoot 2012 e Bell 2014) obtivemos amostra sem viés de publicação (Figura 13), o que não afetou o achado de menor taxa de transfusão de hemoderivados no grupo laparoscopia (Figura 14).

Figura 13 - *Funnel plot* da transfusão após retirada dos estudos *outliers*

Nesta nova análise permanece menor necessidade de transfusão no grupo submetido à laparoscopia (4,1% vs. 10,1%, DR=-0,06; IC95% -0,08 a -0,05; $p < 0,00001$; $n = 2.968$; Figura 14), com baixa heterogeneidade entre os estudos avaliados ($I^2 = 13\%$).

Figura 14 - Forest plot da transfusão após exclusão dos outliers

4.5 Complicações perioperatórias

As complicações perioperatórias foram reportadas em 20 estudos. A análise dos dados de 3.331 pacientes, evidenciou menor morbidade no grupo laparoscopia (DR=-0,04; IC95% -0,07 a -0,01; $p=0,02$; $I^2=26\%$). A análise dos trabalhos observacionais mostrou tendência para a ocorrência de menos complicações no grupo submetido à cirurgia minimamente invasiva (RD=-0,04; IC95% -0,07 a 0,00; $p=0,02$). Já entre os estudos randomizados, não houve diferença entre os grupos (Figura 15).

Figura 15 - Forest plot do desfecho morbidade perioperatória

A avaliação pelo *Funnel plot* evidenciou potencial viés de publicação (Figura 16).

Figura 16 - Funnel plot das complicações perioperatórias, evidenciando potencial viés de publicação

Excluindo o estudo *outlier* (Shin 2015), eliminamos o viés de publicação (Figura 17). Nesta nova avaliação, incluindo 19 estudos (3.268 pacientes), encontramos tendência a menor número de complicações nos paciente submetidos à laparoscopia (21,4% vs. 27,5%; DR=-0,03; IC95% - 0,06 a 0,00; $p=0,05$; $I^2=0\%$; Figura 18).

Figura 17 - *Funnel plot* das complicações perioperatórias após exclusão do estudo *outlier*

Figura 18 - Forest Plot das complicações perioperatórias após exclusão do estudo outlier

4.6 Fístula biliar

Para a análise da ocorrência de fistula biliar após a SLE foram incluídos 9 estudos (528 pacientes). Não houve diferença entre as técnicas (DR=-0,02; IC95% -0,05 a 0,01; $p=0,17$; $I^2=0\%$; Figura 19).

Figura 19 - Forest plot dos estudos que avaliaram fístula biliar

4.7 Complicações pulmonares

Para a análise das complicações pulmonares, foram incluídos os dados de 12 estudos (2.791 pacientes) não sendo observada diferença entre os grupos (DR=-0,00; IC95% -0,04 a 0,03; p=0,76; I²=0%; Figura 20).

Figura 20 - Forest plot dos estudos que avaliaram complicação pulmonar

4.8 Complicações cardíacas

A análise específica das complicações cardíacas, foi realizada com os dados de 8 estudos, incluindo 418 pacientes. Não houve diferença entre as técnicas convencional e minimamente invasiva (DR=-0,02; IC95% -0,06 a 0,02; $p=0,28$; $I^2=0\%$; Figura 21).

Figura 21 - Forest plot dos estudos que avaliaram complicação cardíaca

4.9 Complicações relacionadas à ferida operatória

Não foi observada diferença com relação às complicações relacionadas à ferida operatória entre a cirurgia laparoscópica e convencional (DR=-0,01; IC95% -0,01 a 0,00; $p=0,22$; $I^2= 36\%$; 10 estudos, $n=2.696$; Figura 22).

Figura 22 - Forest plot das complicações relacionadas à ferida operatória

4.10 Reoperação

Foram incluídos os dados de 7 estudos, todos observacionais, totalizando 437 pacientes. Não houve diferença entre o grupo submetido à cirurgia laparoscópica ou convencional (DR=0,00; IC95% -0,04 a 0,03; $p=0,76$; Figura 23), com homogeneidade entre os estudos avaliados ($I^2 = 0\%$).

Figura 23 - Forest plot dos estudos que avaliaram reoperação

4.11 Tempo de internação

Foram incluídos os dados de 22 estudos, totalizando 3.336 pacientes, evidenciando menor tempo de internação hospitalar nos pacientes submetidos a SLE laparoscópica (DM=-1,95 dias; IC95% -2,08 a -1,83; $p < 0,00001$, $I^2 = 87\%$). Este resultado se mantém quando analisamos os estudos observacionais isoladamente (DM=-2,11 dias; IC95% -2,24 a -1,98; $p < 0,00001$), e também nos ECR (DM=-0,56; IC95% -0,95 a -0,18; $p = 0,004$; Figura 24).

Figura 24 - Forest Plot dos estudos que avaliaram o tempo de internação

A avaliação deste desfecho pelo *Funnel plot* evidenciou potencial viés de publicação (Figura 25).

Figura 25 - Funnel plot do tempo de internação

Com a exclusão dos estudos *outliers* observacionais (Campos 2008, Endo 2009, Dokmak 2013, Zhang 2015) e randomizado (Wong-Lun-Hing 2017), obtemos análise sem viés de publicação (Figura 26).

Figura 26 - *Funnel plot* do tempo de internação após exclusão dos outliers

A avaliação de 17 estudos, totalizando 3.160 pacientes, evidenciou menor tempo de internação nos pacientes submetidos à SLE laparoscópica (DM=-2,02 dias; IC95% -2,15 a -1,89; $p<0,00001$; Figura 27). Da mesma forma, observamos menor tempo de internação analisando os estudos observacionais (DM=-2,05 dias; IC95% -2,18 a -1,91; $p<0,00001$) e randomizados (DM=-1,30 dias; IC95% -2,00 a -0,60; $p=0,0003$) isoladamente.

Figura 27 - Forest plot do tempo de internação após exclusão dos outliers

4.12 Mortalidade perioperatória

Foram incluídos 21 estudos, totalizando 3.332 pacientes. A mortalidade perioperatória foi de 0,3% nos paciente submetidos à cirurgia minimamente invasiva e de 1,5% nos pacientes submetidos à cirurgia convencional. A análise dos dados mostrou tendência de menor taxa de mortalidade nos paciente submetidos à cirurgia hepática minimamente invasiva (DR=-0,01; IC95% -0,02 a -0,00; p=0,01; I²=0%), o que também foi observado nos estudos observacionais (DR=-0,01; IC95% -0,02 a -0,00; p=0,01; I²=0%). Já a análise dos estudos randomizados, não evidenciou diferença entre as técnicas (Figura 28).

Figura 28 - Forest plot do desfecho mortalidade perioperatória

4.13 SLE totalmente laparoscópica

A modalidade totalmente laparoscópica é a técnica minimamente invasiva mais utilizada para a SLE. Por esta razão, foi realizada a análise dos estudos que compararam isoladamente esta modalidade com a cirurgia convencional. Dos 23 estudos previamente selecionados foram excluídos seis artigos que incluíram as modalidades híbrida e *hand-assisted* no grupo cirurgia minimamente invasiva (Tang 2005, Vanounou 2009, Endo 2009, Nanashima 2009, Stoot 2012 e Dokmak 2013), totalizando 3.114 pacientes.

Resumidamente, os resultados perioperatórios foram semelhantes aos obtidos quando incluídas todas as modalidades minimamente invasivas.

4.13.1 Taxa de conversão

A taxa de conversão geral foi de 6,9%, sendo de 4% nos ECR e 7,7% nos observacionais.

4.13.2 Tempo cirúrgico

Foram incluídos 16 estudos, totalizando 910 pacientes. Não houve diferença entre o grupo submetido à cirurgia totalmente laparoscópica e convencional (DM=6,52 minutos; IC95% -11,34 a 24,39; $p=0,47$; $I^2=95\%$). A avaliação dos estudos observacionais e ECR mostrou comportamento semelhante (Figura 29).

Figura 29 - Forest plot dos estudos que avaliaram o tempo cirúrgico (SLE puramente laparoscópica vs. convencional)

4.13.3 Perda sanguínea

Foram incluídos inicialmente os dados de 14 estudos (804 pacientes), evidenciando menor volume de sangramento no grupo laparoscopia (DM=-103,14ml; IC95% -110,16 a -96,12; $p<0,00001$; $I^2=88\%$). Após exclusão dos *outliers* pelo *Funnel plot* (Campos 2008, Aldrighetti 2007, Hirokawa 2014, Peng 2017 e Wong-Lun-Hing 2017) observou-se manutenção do benefício da cirurgia laparoscópica (DM=-120,74ml; IC95% -128,85 a -112,63; $p<0,00001$, $n=575$), como mostrado na Figura 30.

Figura 30 - Funnel plot do desfecho perda sanguínea após exclusão dos *outliers* (SLE puramente laparoscópica vs. convencional)

4.13.4 Taxa de transfusão

Foram incluídos 14 estudos, todos observacionais, totalizando 2.919 pacientes, evidenciando menor taxa de transfusão nos paciente submetidos à cirurgia laparoscópica (DR=-0,06; IC95% -0,08 a -0,05; p=0,03; $I^2= 45\%$). No entanto, o *Funnel plot* deste desfecho identificou um estudo *outlier* (Bell 2014). Após, a exclusão deste, permaneceu menor necessidade de transfusão no grupo submetido à laparoscopia (3,6% vs. 10,0%, DR=-0,07; IC95% -0,09 a -0,05; p<0,00001; n=2.833; Figura 31), com baixa heterogeneidade entre os estudos avaliados ($I^2= 25\%$).

Figura 31 - *Forest plot* do desfecho transfusão após exclusão do *outlier* (SLE puramente laparoscópica vs. convencional)

4.13.5 Complicações perioperatórias

As complicações perioperatórias foram reportadas em 15 estudos, evidenciando menor morbidade no grupo laparoscopia (DR=-0,04; IC95% -0,07 a -0,01; $p=0,08$; $I^2=36\%$). A avaliação pelo *Funnel plot* evidenciou potencial viés de publicação em um estudo (Shin 2015). Excluindo este estudo, os dados de 2.975 pacientes mostraram tendência a menor número de complicações nos paciente submetidos à laparoscopia (21,7% vs. 27,9%; DR=-0,03; IC95% -0,06 a 0,00; $p=0,08$; $I^2=4\%$; Figura 32).

Figura 32 - Forest plot das complicações perioperatórias após exclusão do outlier (SLE puramente laparoscópica vs. convencional)

4.13.6 Fístula biliar

Para a análise da ocorrência de fístula biliar após a SLE puramente laparoscópica foram incluídos 8 estudos (507 pacientes). Não houve diferença significativa entre as técnicas (DR=-0,02; IC95% -0,05 a 0,01; $p=0,23$; $I^2=0\%$; Figura 33).

Figura 33 - Forest plot dos estudos que analisaram a incidência de fístula biliar (SLE puramente laparoscópica vs. convencional)

4.13.7 Complicações pulmonares

As complicações pulmonares foram avaliadas em 11 estudos (2.779 pacientes) não sendo observada diferença entre os grupos (DR=0,00; IC95% -0,04 a 0,03; $p=0,80$; $I^2=0\%$; Figura 34).

Figura 34 - Forest plot dos estudos que analisaram a incidência de complicações pulmonares (SLE puramente laparoscópica vs. convencional).

4.13.8 Complicações cardíacas

A análise das complicações cardíacas, foi realizada com os mesmos dados dos 8 estudos incluídos nos item 4.8, incluindo 418 pacientes. Não houve diferença entre as técnicas convencional e puramente laparoscópica (DR=-0,02; IC95% -0,06 a 0,02; $p=0,96$; $I^2=0\%$; Figura 21).

4.13.9 Complicações relacionadas à ferida operatória

A análise inicial deste desfecho foi obtida através da inclusão de 11 estudos (2.796 pacientes). Observando-se tendência a menor taxa de

complicações relacionadas à ferida operatória nos paciente submetidos à via laparoscópica (DR=-0,01; IC95% -0,02 a -0,00; p=0,006; $I^2=83\%$). A análise de sensibilidade do *funnel plot* identificou a presença de 2 *outliers* (Shin 2015 e Cheung 2015). Com a exclusão destes estudos, foram analisados 2.680 pacientes, mantendo-se a tendência de menor incidência de complicações relacionadas à ferida operatória no grupo submetido à cirurgia minimamente invasiva (Figura 35).

Figura 35 - Forest plot dos estudos que analisaram a incidência de complicações relacionadas à ferida operatória após exclusão dos *outliers* (SLE puramente laparoscópica vs. convencional).

4.13.10 Reoperação

Foram incluídos 5 estudos, todos observacionais, totalizando 244 pacientes. Não houve diferença entre o grupo submetido à cirurgia totalmente

laparoscópica e convencional (DR=-0,01; IC95% -0,05 a 0,03; p=0,70; Figura 36), com homogeneidade entre os estudos avaliados ($I^2 = 0\%$).

Figura 36 - *Forest plot* dos estudos que analisaram a taxa de reoperação (SLE puramente laparoscópica vs. convencional)

4.13.11 Tempo de internação

Foram incluídos os dados de 16 estudos (3.088 pacientes), evidenciando menor tempo de internação hospitalar nos pacientes submetidos a SLE totalmente laparoscópica (DM=-1,71 dias; IC95% -1,89 a -1,53; $p < 0,00001$, $I^2 = 88\%$). O *funnel plot* identificou a presença de 3 *outliers* (Wong-Lun-Hing 2017 - ECR, Campos 2008 e Zhang 2015). Com a exclusão destes, a nova análise incluiu 13 estudos (2.994 pacientes) e evidenciou menor tempo de internação nos pacientes submetidos à SLE laparoscópica (DM=-1,86 dias; IC95% -2,08 a -1,65; $p < 0,00001$; Figura 37). Da mesma forma, observamos menor tempo de internação analisando os estudos

observacionais (DM=-1,92 dias; IC95% -2,15 a -1,7; $p<0,00001$) e randomizados (DM=-1,30 dias; IC95% -2,00 a -0,60; $p=0,0003$) isoladamente.

Figura 37 - Forest plot dos estudos que analisaram o tempo de internação após exclusão dos outliers (SLE puramente laparoscópica vs. convencional)

4.13.12 Mortalidade perioperatória

Foram incluídos 17 estudos, totalizando 3.056 pacientes. A análise dos dados mostrou tendência de menor taxa de mortalidade nos paciente submetidos à cirurgia hepática minimamente invasiva (0,28% vs. 1,6%; DR=-0,01; IC95% -0,02 a -0,00; $p=0,009$; $I^2=0\%$), o que também foi encontrado nos estudos observacionais (DR=-0,01; IC95% -0,02 a -0,00; $p=0,01$; $I^2=0\%$). Já nos ECR não foi observada diferença entre as técnicas (Figura 38).

Figura 38 - Forest plot dos estudos que analisaram o mortalidade perioperatória após exclusão dos outliers (SLE puramente laparoscópica vs. convencional)

5. DISCUSSÃO

A SLE foi a primeira ressecção hepática regrada realizada por acesso minimamente invasivo. Desde os primeiros relatos em 1996,^{28, 29} este procedimento tornou-se opção técnica aceita e, muitos autores demonstraram sua exequibilidade e segurança.^{31, 78, 79} Atualmente, a SLE laparoscópica é considerada em diversos centros especializados o procedimento padrão-ouro para a ressecção de lesões localizadas nos segmentos 2 e 3.^{31, 43}

A SLE laparoscópica é considerada uma excelente plataforma de treinamento para a realização de ressecções hepáticas mais complexas, pois além dos aspectos anatômicos favoráveis, envolve elementos fundamentais para o ganho de experiência com as ressecções hepáticas laparoscópicas, tais como o treinamento com a visão caudal do fígado imposta pela laparoscopia, mobilização hepática, transecção do parênquima, tratamento dos pedículos glissonianos e controle de vasos calibrosos (VHE).^{79, 80}

A SLE laparoscópica é considerada um procedimento de nível de dificuldade intermediário de acordo com o escore proposto por Ban et al.,⁸¹ logo acima das ressecções não regradas nos segmentos anterolaterais do fígado. Como é um procedimento que pode ser padronizado, permite curva de aprendizado mais curta quando comparada às hepatectomias mais complexas, como as ressecções hepáticas maiores, em que os tempos e dificuldades técnicas são menos previsíveis. Nestes procedimentos, a proficiência técnica e maturidade dos resultados só é obtida após 45 a 75 casos.^{45, 82} Hasegawa et al.⁴³ avaliaram retrospectivamente 24 SLE

laparoscópicas, dividindo-as em três grupos: (A) procedimentos realizados por cirurgiões sêniores antes da padronização técnica, (B) procedimentos realizados após padronização técnica e (C) procedimentos realizados por cirurgiões juniores, mas auxiliados por colegas que já venceram a curva de aprendizado, e demonstraram que os resultados dos dois últimos grupos são semelhantes em termos de tempo operatório e conversão, e melhores do que aqueles realizados por cirurgiões experientes no início da sua curva de aprendizado. Ratti et al.⁴⁶ demonstraram em estudo multicêntrico que a curva de aprendizado da SLE laparoscópica pode ser vencida por cirurgiões experientados após 15 casos. Seguindo esse raciocínio, atualmente as ressecções menores em localização favorável e a SLE são procedimentos utilizados para treinamento dos cirurgiões mais jovens e residentes no Serviço de Cirurgia do Fígado e Hipertensão Portal do HC-FMUSP.⁸

É notório que nas últimas duas décadas as ressecções hepáticas laparoscópicas têm sido cada vez mais aceitas e difundidas para o tratamento de lesões hepáticas benignas e malignas.^{47, 49} Metanálises recentes, com grande número de estudos tem demonstrado os bons resultados da cirurgia hepática minimamente invasiva quando comparada com a abordagem convencional.^{83, 84} No entanto, apesar do avanço das ressecções hepáticas laparoscópicas este tipo de procedimento ainda está restrito a centros de excelência. Estudos recentes, baseados em dados populacionais, mostram que menos de 15% das ressecções hepáticas em países como França e Estados Unidos são realizadas por técnicas minimamente invasivas.^{85, 86}

Atualmente, na maioria dos centros especializados em tratamento de doenças hepatobiliares, 30 a 40% das ressecções hepáticas são realizadas por meio de técnicas minimamente invasivas.^{8, 48} Inquérito recente em centros especializados de diversos continentes, com 11.712 ressecções hepáticas, mostrou que 32,1% destas foram realizadas por laparoscopia. No entanto, observa-se grande variabilidade nessa frequência dependendo do tipo e complexidade de procedimento. Quando analisadas as hepatectomias maiores, apenas 24,8% foram realizadas por cirurgia minimamente invasiva, ao passo que a SLE foi o procedimento mais comumente realizado por laparoscopia (61,8%).⁴⁹ Revisão recente da experiência de centros franceses demonstrou que a SLE laparoscópica foi o único procedimento que apresentou aumento real em sua realização quando comparado com a via convencional, passando de 22% em 2007 para 32% em 2011.⁴⁸

Apesar de atualmente a SLE laparoscópica ser considerada em diversos centros como procedimento padrão para a ressecção de lesões localizadas nos segmentos 2 e 3,^{31, 43} posição reafirmada no 2º consenso internacional realizado no ano de 2014 em Morioka, no Japão,⁴⁷ as evidências que sustentam esse procedimento vêm, em grande parte, de estudos retrospectivos com pequeno número de pacientes.^{22, 60, 61, 66, 71}

Em 2011, Rao et al.⁴⁰ publicaram a primeira metanálise de estudos comparativos entre SLE laparoscópica e convencional. Nesta revisão sistemática, o grupo submetido à laparoscopia apresentou menor índice de complicações perioperatórias, menor tempo de internação, cursando, porém, com maior tempo operatório. Apesar de compilar a literatura existente até a aquele momento, as principais críticas ao trabalho referem-se ao pequeno

número de estudos avaliados, apenas sete entre 2005 e 2009 (totalizando 245 pacientes), a maioria com casuísticas ainda iniciais. Ademais, foram incluídos na mesma análise estudos com pacientes submetidos à SLE para doação de fígado intervivos.

Após isto, mais de 15 novos artigos foram publicados sobre o tema, destacando-se estudos com base populacional^{51, 52} e dois ECR.^{53, 54} Apesar de muito aguardados, os ECR não conseguiram dirimir as dúvidas existentes com relação aos resultados da SLE laparoscópica. O primeiro ECR, publicado por Ding et al.⁵³ foi um estudo unicêntrico incluindo apenas pacientes operados por litíase intra-hepática. Já o segundo (*ORANGE II trial*)⁵⁴ não conseguiu randomizar pacientes suficientes em um período de 4 anos, sendo interrompido com um pequeno número de participantes. Grande parte dos pacientes deste estudo foram incluídos em uma coorte prospectiva, já que não foi possível sua alocação aleatória, por escolha do paciente ou do próprio cirurgião. Isso demonstra que, embora seja a melhor evidência científica, os ECR para a avaliação dos resultados das ressecções hepáticas laparoscópicas são na prática de difícil realização. Nesse contexto, a revisão sistemática e metanálise dos estudos comparativos existentes, coloca-se como ferramenta útil e necessária para a avaliação das evidências atuais.

Recentemente, uma nova metanálise foi publicada, incluindo 14 artigos entre 2003 e maio de 2016 (685 pacientes).⁵⁰ No entanto, mais uma vez foram incluídos na mesma análise estudos com doadores vivos de fígado, o que pode alterar os resultados perioperatórios, já que a ressecção de enxertos hepáticos requer cuidados específicos, tais como a ressecção de parte do segmento 4 e dissecação minuciosa do pedículo hepático esquerdo, o

que pode aumentar o tempo cirúrgico.³⁷ Chama a atenção, ainda, a não inclusão de estudos relevantes encontrados em nossa busca.^{54, 60, 62-65}

Nossos resultados demonstraram tempo operatório similar entre as abordagens minimamente invasiva e aberta. Esse achado é diferente da metanálise publicada por Rao et al.⁴⁰ que encontrou menor tempo operatório na SLE convencional. Essa discrepância pode ser explicada pelo pequeno número de pacientes incluídos neste estudo prévio, os quais vieram em sua maioria de experiências iniciais. Estudos observacionais recentes e ECR demonstraram não haver diferença ou encontraram menor tempo cirúrgico no grupo sometido à cirurgia laparoscópica.^{53, 68, 69, 71, 74} De fato, o tempo operatório diminui quando a curva de aprendizado é superada, refletindo em grande parte a padronização técnica dos tempos cirúrgicos.^{8, 87}

Em nossa metanálise encontramos menor perda sanguínea no grupo submetido à SLE laparoscópica. Este achado também é diferente do encontrado por Rao et al.⁴⁰ que não observou diferença entre os métodos, mas reflete o achado de estudos observacionais recentes^{22, 70, 71} e dos ECR disponíveis na literatura.^{53, 54} O desenvolvimento de novas formas de secção do parênquima hepático, a magnificação da imagem proporcionada pela laparoscopia, bem como o próprio pneumoperitônio e uso disseminado de grampeadores lineares para controle dos pedículos glissonianos e vasos de grosso calibre, como a VHE, podem explicar esse resultado.^{15, 88, 89} Fato relevante é que em nossa metanálise, a menor perda sanguínea se refletiu em diminuição de 6% no risco absoluto de transfusão de hemoderivados (4,1% vs. 10,1%).

Os resultados concernentes à morbidade perioperatória são controversos. Os dados da metanálise de Liu et al.⁵⁰ apontaram diminuição significativa das complicações na SLE laparoscópica (OR=0,37; IC95% 0,24-0,56, n=663). No entanto, analisando 3.268 pacientes, observamos uma diminuição marginal favorecendo a abordagem minimamente invasiva, com redução absoluta de 3% no risco de complicações. A tendência de menor frequência de complicações também é observada quando analisamos os estudos observacionais isoladamente, não havendo diferença nos ECR, embora o número de pacientes randomizado seja pequeno (122 pacientes).

A redução no tempo de internação é um desfecho frequentemente relacionado com a cirurgia minimamente invasiva, sendo relatada na maioria dos estudos existentes.^{53, 64, 69, 71} Consistentemente, observamos redução de 2 dias no grupo submetido à cirurgia laparoscópica. Esse achado deve ser interpretado como consequência dos ganhos diretos e indiretos relacionados à cirurgia minimamente invasiva, tais como menor perda sanguínea, menos complicações e menos dor pós-operatória.^{65, 67, 90}

Por sua vez, a mortalidade perioperatória reportada é baixa (0,3% no grupo laparoscopia vs. 1,5% no grupo cirurgia convencional). Curiosamente, observamos uma tendência de menor mortalidade no grupo laparoscopia, com diminuição no risco absoluto de 1%. Esse achado deve ser interpretado com cautela, uma vez que sua relevância clínica é questionável. De fato, a maioria dos estudos individuais não encontrou diferença entre as técnicas.^{22, 54, 61} No entanto, estudo populacional recente observou mortalidade significativamente menor até o 90º dia pós-operatório em pacientes portadores de neoplasias hepáticas primárias submetidos à SLE

laparoscópica, após ajuste para fatores de confusão (1,3% vs. 5,8% para SLE aberta, $p=0,006$).⁵²

Apesar da busca minuciosa na literatura e do cuidado metodológico, os resultados obtidos em nossa metanálise devem ser interpretados com cautela devido a várias limitações. Em primeiro lugar, a maioria dos estudos incluídos foi retrospectivo, e por esta razão, sujeitos aos vieses inerentes a esse desenho, em especial, o viés de seleção. Em segundo lugar, embora a SLE laparoscópica tenha curva de aprendizado mais curta e seja passível de padronização, os estudos incluídos abrangeram centros com diferente *expertise* cirúrgica, em momentos diversos de sua experiência com as ressecções hepáticas laparoscópicas. Em terceiro lugar, apesar da inclusão de ECR, que teoricamente tem baixo risco de viés e proporcionam análise mais fidedigna, o número de pacientes incluídos em cada braço foi pequeno. Outra potencial crítica seria a inclusão de artigos em que foram utilizadas as modalidades *hand-assisted* e híbrida. Por esta razão, realizamos a análise de subgrupo incluindo apenas estudos que compararam a técnica puramente laparoscópica, modalidade de eleição na maioria dos centros especializados em cirurgia hepática. Com isso demonstramos que os seus resultados são semelhantes aos obtidos quando incluídas as outras modalidades de cirurgia minimamente invasiva. Algo corroborado em estudos recentes publicados pelo nosso grupo, os quais mostraram que as ressecções híbridas oferecem benefícios semelhantes à abordagem totalmente laparoscópica quando comparada com a cirurgia convencional.^{38, 39}

Apesar das potenciais limitações, a presente revisão sistemática e metanálise é a maior existente, com 23 estudos totalizando 3.415 pacientes,

sendo a melhor evidência com relação a SLE laparoscópica. Visando homogeneizar a amostra e diminuir o risco de viés, optamos por incluir apenas artigos em que foram estudados pacientes submetidos à SLE por lesões hepáticas focais. Optamos ainda em fazer a análise global dos desfechos incluindo todos os artigos e separadamente dividindo as análises por tipo de estudo (nível de evidência): observacionais e ECR. Com esses cuidados metodológicos acreditamos ter encontrado resultados fidedignos e que demonstram a segurança e benefícios da SLE minimamente invasiva.

6. CONCLUSÃO

Em conclusão, a evidência atual suporta a abordagem minimamente invasiva como via de acesso padrão para SLE, sendo um procedimento seguro e associado à redução da perda sanguínea, menor taxa de transfusão de hemoderivados e menor tempo de internação hospitalar. Estudos adicionais são necessários para determinar os reais benefícios da via minimamente invasiva em relação à morbidade e mortalidade perioperatória.

7. ANEXOS

ANEXO A - Aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Ciência

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, tomou Ciência em 09/02/2017, do Protocolo de Pesquisa nº 0028/17 intitulado: “COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DA SETORECTOMIA LATERAL ESQUERDA PELA TÉCNICA CONVENCIONAL E MINIMANTE INVASIVA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE” apresentado pelo Departamento de GASTROENTEROLOGIA

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Fabricio Ferreira Coelho

Pesquisador (a) Executante: Rodrigo Luiz Macacari

CEP-FMUSP, 09 de Fevereiro de 2017.

Profa. Dra. Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

8. REFERÊNCIAS

1. Bismuth H, Eshkenazy R, Arish A. Milestones in the evolution of hepatic surgery. *Rambam Maimonides Med J*. 2011;2(1):e0021.
2. COUINAUD C. [Contribution of anatomical research to liver surgery]. *Fr Med*. 1956;19(5):5-12.
3. Hardy KJ. Liver surgery: the past 2000 years. *Aust N Z J Surg*. 1990;60(10):811-7.
4. Gurusamy KS, Sheth H, Kumar Y, Sharma D, Davidson BR. Methods of vascular occlusion for elective liver resections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD007632.
5. Simillis C, Li T, Vaughan J, Becker LA, Davidson BR, Gurusamy KS. Methods to decrease blood loss during liver resection: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(4):CD010683.
6. Fan ST, Mau Lo C, Poon RT, Yeung C, Leung Liu C, Yuen WK, et al. Continuous improvement of survival outcomes of resection of hepatocellular carcinoma: a 20-year experience. *Ann Surg*. 2011;253(4):745-58.
7. Day RW, Brudvik KW, Vauthey JN, Conrad C, Gottumukkala V, Chun YS, et al. Advances in hepatectomy technique: Toward zero transfusions in the modern era of liver surgery. *Surgery*. 2016;159(3):793-801.
8. Coelho FF, Kruger JA, Fonseca GM, Araújo RL, Jeismann VB, Perini MV, et al. Laparoscopic liver resection: Experience based guidelines. *World J Gastrointest Surg*. 2016;8(1):5-26.
9. Vibert E, Perniceni T, Levard H, Denet C, Shahri NK, Gayet B. Laparoscopic liver resection. *Br J Surg*. 2006;93(1):67-72.

10. Sutton JM, Hoehn RS, Ertel AE, Wilson GC, Hanseman DJ, Wima K, et al. Cost-Effectiveness in Hepatic Lobectomy: the Effect of Case Volume on Mortality, Readmission, and Cost of Care. *J Gastrointest Surg.* 2016;20(2):253-61.
11. Yamashita Y, Tsuijita E, Takeishi K, Ishida T, Ikegami T, Ezaki T, et al. Trends in surgical results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma: 1,000 consecutive cases over 20 years in a single institution. *Am J Surg.* 2014;207(6):890-6.
12. Richardson AJ, Pang TC, Johnston E, Hollands MJ, Lam VW, Pleass HC. The volume effect in liver surgery--a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(11):1984-96.
13. Asiyanbola B, Chang D, Gleisner AL, Nathan H, Choti MA, Schulick RD, et al. Operative mortality after hepatic resection: are literature-based rates broadly applicable? *J Gastrointest Surg.* 2008;12(5):842-51.
14. D'Albuquerque LA, Herman P. Laparoscopic hepatectomy: is it a reality?. *Arq Gastroenterol.* 2006;43(3):243-6.
15. Herman P, Coelho FF, Lupinacci RM, Perini MV, Machado MAC, Cecconello I. Current status of laparoscopic liver resections. *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo).* 2009;22(4):226-32.
16. Viganò L, Tayar C, Laurent A, Cherqui D. Laparoscopic liver resection: a systematic review. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009;16(4):410-21.
17. Fors D, Eiriksson K, Arvidsson D, Rubertsson S. Gas embolism during laparoscopic liver resection in a pig model: frequency and severity. *Br J Anaesth.* 2010;105(3):282-8.

18. Schmandra TC, Mierdl S, Hollander D, Hanisch E, Gutt C. Risk of gas embolism in hand-assisted versus total laparoscopic hepatic resection. *Surg Technol Int*. 2004;12:137-43.
19. Schmandra TC, Mierdl S, Bauer H, Gutt C, Hanisch E. Transoesophageal echocardiography shows high risk of gas embolism during laparoscopic hepatic resection under carbon dioxide pneumoperitoneum. *Br J Surg*. 2002;89(7):870-6.
20. Mirnezami R, Mirnezami AH, Chandrakumaran K, Abu Hilal M, Pearce NW, Primrose JN, et al. Short- and long-term outcomes after laparoscopic and open hepatic resection: systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2011;13(5):295-308.
21. Morino M, Morra I, Rosso E, Miglietta C, Garrone C. Laparoscopic vs open hepatic resection: a comparative study. *Surg Endosc*. 2003;17(12):1914-8.
22. Lesurtel M, Cherqui D, Laurent A, Tayar C, Fagniez PL. Laparoscopic versus open left lateral hepatic lobectomy: a case-control study. *J Am Coll Surg*. 2003;196(2):236-42.
23. Fancellu A, Rosman AS, Sanna V, Nigri GR, Zorcolo L, Pisano M, et al. Meta-analysis of trials comparing minimally-invasive and open liver resections for hepatocellular carcinoma. *J Surg Res*. 2011;171(1):33-45.
24. Zhou Y, Xiao Y, Wu L, Li B, Li H. Laparoscopic liver resection as a safe and efficacious alternative to open resection for colorectal liver metastasis: a meta-analysis. *BMC Surg*. 2013;13:44.
25. Twaij A, Pucher PH, Sodergren MH, Gall T, Darzi A, Jiao LR. Laparoscopic vs open approach to resection of hepatocellular carcinoma in patients with known cirrhosis: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(25):8274-81.

26. Reich H, McGlynn F, DeCaprio J, Budin R. Laparoscopic excision of benign liver lesions. *Obstet Gynecol.* 1991;78(5 Pt 2):956-8.
27. Gagner M. Laparoscopic partial hepatectomy for liver tumor. *Surg Endosc.* 1993;6:99.
28. Azagra JS, Goergen M, Gilbert E, Jacobs D. Laparoscopic anatomical (hepatic) left lateral segmentectomy-technical aspects. *Surg Endosc.* 1996;10(7):758-61.
29. Kaneko H, Takagi S, Shiba T. Laparoscopic partial hepatectomy and left lateral segmentectomy: technique and results of a clinical series. *Surgery.* 1996;120(3):468-75.
30. Huscher CG, Lirici MM, Chiodini S, Recher A. Current position of advanced laparoscopic surgery of the liver. *J R Coll Surg Edinb.* 1997;42(4):219-25.
31. Chang S, Laurent A, Tayar C, Karoui M, Cherqui D. Laparoscopy as a routine approach for left lateral sectionectomy. *Br J Surg.* 2007;94(1):58-63.
32. Nguyen KT, Geller DA. Laparoscopic liver resection--current update. *Surg Clin North Am.* 2010;90(4):749-60.
33. Buell JF, Cherqui D, Geller DA, O'Rourke N, Iannitti D, Dagher I, et al. The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008. *Ann Surg.* 2009;250(5):825-30.
34. Dagher I, Di Giuro G, Dubrez J, Lainas P, Smadja C, Franco D. Laparoscopic versus open right hepatectomy: a comparative study. *Am J Surg.* 2009;198(2):173-7.

35. Lin NC, Nitta H, Wakabayashi G. Laparoscopic major hepatectomy: a systematic literature review and comparison of 3 techniques. *Ann Surg.* 2013;257(2):205-13.
36. Koffron AJ, Kung R, Baker T, Fryer J, Clark L, Abecassis M. Laparoscopic-assisted right lobe donor hepatectomy. *Am J Transplant.* 2006;6(10):2522-5.
37. Soubrane O, Cherqui D, Scatton O, Stenard F, Bernard D, Branchereau S, et al. Laparoscopic left lateral sectionectomy in living donors: safety and reproducibility of the technique in a single center. *Ann Surg.* 2006;244(5):815-20.
38. Coelho FF, Kruger JAP, Jeismann VB, Fonseca GM, Makdissi FF, Ferreira LA, et al. Are Hybrid Liver Resections Truly Minimally Invasive? A Propensity Score Matching Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2017;27(12):1236-44.
39. Coelho FF, Bernardo WM, Kruger JAP, Jeismann VB, Fonseca GM, Macacari RL, et al. Laparoscopy-assisted versus open and pure laparoscopic approach for liver resection and living donor hepatectomy: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford).* 2018.
40. Rao A, Rao G, Ahmed I. Laparoscopic left lateral liver resection should be a standard operation. *Surg Endosc.* 2011;25(5):1603-10.
41. Coelho FF, Perini MV, Kruger JA, Lupinacci RM, Makdissi FF, D'Albuquerque LA, et al. Video assisted resections. Increasing access to minimally invasive liver surgery? *Rev Col Bras Cir.* 2015;42(5):318-24.
42. Yamamoto M, Ariizumi SI. Glissonean pedicle approach in liver surgery. *Ann Gastroenterol Surg.* 2018;2(2):124-8.

43. Hasegawa Y, Nitta H, Sasaki A, Takahara T, Ito N, Fujita T, et al. Laparoscopic left lateral sectionectomy as a training procedure for surgeons learning laparoscopic hepatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20(5):525-30.
44. Vigano L, Laurent A, Tayar C, Tomatis M, Ponti A, Cherqui D. The learning curve in laparoscopic liver resection: improved feasibility and reproducibility. *Ann Surg.* 2009;250(5):772-82.
45. Lee W, Woo JW, Lee JK, Park JH, Kim JY, Kwag SJ, et al. Comparison of Learning Curves for Major and Minor Laparoscopic Liver Resection. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2016;26(6):457-64.
46. Ratti F, Barkhatov LI, Tomassini F, Cipriani F, Kazaryan AM, Edwin B, et al. Learning curve of self-taught laparoscopic liver surgeons in left lateral sectionectomy: results from an international multi-institutional analysis on 245 cases. *Surg Endosc.* 2015.
47. Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Buell JF, Kaneko H, Han HS, et al. Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka. *Ann Surg.* 2015;261(4):619-29.
48. Goumard C, Farges O, Laurent A, Cherqui D, Soubrane O, Gayet B, et al. An update on laparoscopic liver resection: The French Hepato-Bilio-Pancreatic Surgery Association statement. *J Visc Surg.* 2015;152(2):107-12.
49. Kawaguchi Y, Hasegawa K, Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Buell JF, et al. Survey results on daily practice in open and laparoscopic liver resections from 27 centers participating in the second International Consensus Conference. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2016;23(5):283-8.
50. Liu Z, Ding H, Xiong X, Huang Y. Laparoscopic left lateral hepatic sectionectomy was expected to be the standard for the treatment of left

hepatic lobe lesions: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(7):e9835.

51. Stoot JH, Wong-Lun-Hing EM, Limantoro I, Visschers R, Busch OR, Van Hillegersberg R, et al. Laparoscopic liver resection in the Netherlands: how far are we? *Digestive surgery*. 2012;29(1):70-8.

52. Goutte N, Bendersky N, Barbier L, Falissard B, Farges O. Laparoscopic left lateral sectionectomy: a population-based study. *HPB (Oxford)*. 2017;19(2):118-25.

53. Ding G, Cai W, Qin M. Pure Laparoscopic Versus Open Liver Resection in Treatment of Hepatolithiasis Within the Left Lobes: A Randomized Trial Study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2015;25(5):392-4.

54. Wong-Lun-Hing EM, van Dam RM, van Breukelen GJ, Tanis PJ, Ratti F, van Hillegersberg R, et al. Randomized clinical trial of open versus laparoscopic left lateral hepatic sectionectomy within an enhanced recovery after surgery programme (ORANGE II study). *Br J Surg*. 2017;104(5):525-35.

55. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.

56. Group OLoEW. "The Oxford 2011 Levels of Evidence." Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.

57. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.

58. Wells G, Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of

nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa (ON): Ottawa Hospital Research Institute; 2009. Available in March. 2016.

59. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 2005;5:13.

60. Tang CN, Tai CK, Ha JP, Siu WT, Tsui KK, Li MK. Laparoscopy versus open left lateral segmentectomy for recurrent pyogenic cholangitis. *Surg Endosc*. 2005;19(9):1232-6.

61. Aldrighetti L, Pulitanò C, Catena M, Arru M, Guzzetti E, Casati M, et al. A prospective evaluation of laparoscopic versus open left lateral hepatic sectionectomy. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(3):457-62.

62. Robles RC, Marín CH, López AC, Abellán B, Pastor PP, Parrilla PP. Laparoscopic resection of the left segments of the liver: the "ideal technique" in experienced centres? *Cirugia espanola*. 2009;85(4):214-21.

63. Cai XJ, Yang J, Yu H, Liang X, Wang YF, Zhu ZY, et al. Clinical study of laparoscopic versus open hepatectomy for malignant liver tumors. *Surg Endosc*. 2008;22(11):2350-6.

64. Vanounou T, Steel JL, Nguyen KT, Tsung A, Marsh JW, Geller DA, et al. Comparing the clinical and economic impact of laparoscopic versus open liver resection. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(4):998-1009.

65. Endo Y, Ohta M, Sasaki A, Kai S, Eguchi H, Iwaki K, et al. A comparative study of the long-term outcomes after laparoscopy-assisted and open left lateral hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2009;19(5):e171-4.

66. Carswell KA, Sagias FG, Murgatroyd B, Rela M, Heaton N, Patel AG. Laparoscopic versus open left lateral segmentectomy. *BMC Surg*. 2009;9:14.

67. Nanashima A, Sumida Y, Oikawa M, Nonaka T, Abo T, Takeshita H, et al. Usefulness and limitation of laparoscopic assisted hepatic resections: a preliminary report. *Hepatogastroenterology*. 2009;56(90):447-51.
68. Lee KF, Chong CN, Wong J, Cheung YS, Lai P. Long-term results of laparoscopic hepatectomy versus open hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a case-matched analysis. *World J Surg*. 2011;35(10):2268-74.
69. Dokmak S, Raut V, Aussilhou B, Ftériche FS, Farges O, Sauvanet A, et al. Laparoscopic left lateral resection is the gold standard for benign liver lesions: a case-control study. *HPB*. 2014;16(2):183-7.
70. Abu Hilal M, Di Fabio F, Syed S, Wiltshire R, Dimovska E, Turner D, et al. Assessment of the financial implications for laparoscopic liver surgery: a single-centre UK cost analysis for minor and major hepatectomy. *Surg Endosc*. 2013;27(7):2542-50.
71. Hirokawa F, Hayashi M, Miyamoto Y, Asakuma M, Shimizu T, Komeda K, et al. Short- and long-term outcomes of laparoscopic versus open hepatectomy for small malignant liver tumors: a single-center experience. *Surg Endosc*. 2015;29(2):458-65.
72. Bell R, Pandanaboyana S, Hanif F, Shah N, Hidalgo E, Lodge JP, et al. A cost effective analysis of a laparoscopic versus an open left lateral sectionectomy in a liver transplant unit. *HPB (Oxford)*. 2015;17(4):332-6.
73. Zhang Y, Chen XM, Sun DL. Comparison of laparoscopic versus open left lateral segmentectomy. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(1):904-9.
74. Cheung TT, Poon RT, Dai WC, Chok KS, Chan SC, Lo CM. Pure Laparoscopic Versus Open Left Lateral Sectionectomy for Hepatocellular Carcinoma: A Single-Center Experience. *World J Surg*. 2016;40(1):198-205.

75. Shin YC, Jang JY, Kang MJ, Jung W, Chang J, Chang YR, et al. Comparison of laparoscopic versus open left-sided hepatectomy for intrahepatic duct stones. *Surg Endosc*. 2016;30(1):259-65.
76. Goh BK, Chan CY, Lee SY, Lee VT, Cheow PC, Chow PK, et al. Laparoscopic Liver Resection for Tumors in the Left Lateral Liver Section. *JSLs*. 2016;20(1).
77. Peng L, Xiao J, Liu Z, Zhu J, Wan R, Xiao W, et al. Laparoscopic left-sided hepatectomy for the treatment of hepatolithiasis: A comparative study with open approach. *Int J Surg*. 2017;40:117-23.
78. Abu Hilal M, Pearce NW. Laparoscopic left lateral liver sectionectomy: a safe, efficient, reproducible technique. *Dig Surg*. 2008;25(4):305-8.
79. Khan AZ, Prasad KR, Lodge JP, Toogood GJ. Laparoscopic left lateral sectionectomy: surgical technique and our results from Leeds. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2009;19(1):29-32.
80. Lee BH, Yun SS, Kim MK, Jung HK, Lee DS, Kim HJ. Rationale and surgical technique of laparoscopic left lateral sectionectomy using endoscopic staples. *Ann Surg Treat Res*. 2014;87(2):66-71.
81. Ban D, Tanabe M, Ito H, Otsuka Y, Nitta H, Abe Y, et al. A novel difficulty scoring system for laparoscopic liver resection. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2014;21(10):745-53.
82. Nomi T, Fuks D, Kawaguchi Y, Mal F, Nakajima Y, Gayet B. Learning curve for laparoscopic major hepatectomy. *Br J Surg*. 2015;102(7):796-804.
83. Ciria R, Cherqui D, Geller DA, Briceno J, Wakabayashi G. Comparative Short-term Benefits of Laparoscopic Liver Resection: 9000 Cases and Climbing. *Ann Surg*. 2016;263(4):761-77.

84. Morise Z, Ciria R, Cherqui D, Chen KH, Belli G, Wakabayashi G. Can we expand the indications for laparoscopic liver resection? A systematic review and meta-analysis of laparoscopic liver resection for patients with hepatocellular carcinoma and chronic liver disease. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015;22(5):342-52.
85. Farges O, Goutte N, Dokmak S, Bendersky N, Falissard B, Group AFHS. How surgical technology translates into practice: the model of laparoscopic liver resections performed in France. *Ann Surg.* 2014;260(5):916-21; discussion 21-2.
86. Kim Y, Amini N, He J, Margonis GA, Weiss M, Wolfgang CL, et al. National trends in the use of surgery for benign hepatic tumors in the United States. *Surgery.* 2015;157(6):1055-64.
87. Buell JF, Gayet B, Han HS, Wakabayashi G, Kim KH, Belli G, et al. Evaluation of stapler hepatectomy during a laparoscopic liver resection. *HPB (Oxford).* 2013;15(11):845-50.
88. Otsuka Y, Kaneko H, Cleary SP, Buell JF, Cai X, Wakabayashi G. What is the best technique in parenchymal transection in laparoscopic liver resection? Comprehensive review for the clinical question on the 2nd International Consensus Conference on Laparoscopic Liver Resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015;22(5):363-70.
89. Tranchart H, O'Rourke N, Van Dam R, Gaillard M, Lainas P, Sugioka A, et al. Bleeding control during laparoscopic liver resection: a review of literature. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015;22(5):371-8.
90. Kobayashi S, Nagano H, Marubashi S, Kawamoto K, Wada H, Eguchi H, et al. Hepatectomy based on the tumor hemodynamics for hepatocellular carcinoma: a comparison among the hybrid and pure laparoscopic procedures and open surgery. *Surgical endoscopy.* 2013;27(2):610-7.