

Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA

CURSO DE MEDICINA

**IMPACTO DA MANOBRA DE PRINGLE NAS HEPATECTOMIAS, UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

CLARA RORIZ DE AMORIM

GISELE DE OLIVEIRA PARREIRA

JULIANE CARNEIRO CAMARGO

TAISA NAVES

ANÁPOLIS – GO

2021

Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA

CURSO DE MEDICINA

**IMPACTO DA MANOBRA DE PRINGLE NAS HEPATECTOMIAS, UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Curso apresentado à disciplina de Iniciação Científica do curso de medicina do Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA, sob orientação do Prof. Dr. Edmond Raymond Le Champion.

ANÁPOLIS – GO
2021

RESUMO

As ressecções hepáticas são utilizadas de forma abrangente no tratamento de diversas doenças hepáticas. Devido à rica vascularização do fígado, as hepatectomias podem resultar em maior perda sanguínea, trazendo aumento na morbimortalidade operatória. Assim, foi criada uma técnica de oclusão vascular, chamada de Manobra de Pringle (MP), para promover a redução do influxo sanguíneo hepático, no intuito de reduzir a incidência do sangramento. Por outro lado, esta manobra pode estar associada a complicações perioperatórias e, portanto, sua utilização na prática clínica é controversa. Diante disso, o presente estudo tem por objetivo avaliar a eficácia da MP na redução do sangramento durante as hepatectomias, em comparação a não utilização da técnica. Trata-se de uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, utilizando a metodologia Cochrane, para a seleção e análise de dados, em que dois revisores selecionaram os artigos e quatro revisores extraíram os dados, de maneira independente, para posterior avaliação da qualidade dos estudos. Foram elegidos ensaios clínicos randomizados, cuja intervenção é a MP. Os resultados são bastante variáveis, visto que em quatro estudos o volume de perda sanguínea foi semelhante entre os grupos e seis estudos evidenciaram uma redução da hemorragia no grupo que realizou a MP. Nem todos os estudos identificaram alterações consideráveis de marcadores de lesão hepatocelular, entretanto, no geral, foi observado uma redução da bilirrubina total (BT) e do aumento de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e lactato em pacientes do grupo MP. Em relação às repercussões clínicas, foram relatados poucos casos de infecção, ascite, fístula e trombose. Conclui-se que há estudos controlados de moderado a alto risco de viés que tendenciam o resultado para um benefício da Manobra de Pringle.

Palavras-chave: Manobra de Pringle; Hepatectomia; Sangramento; Oclusão Vascular Intermitente.

ABSTRACT

Liver resections are used extensively in the treatment for several liver cancers. Due to the rich hepatic vascularization, hepatectomies can result in greater blood loss, leading to increased operative morbidity and mortality. Thus, a vascular occlusion technique, called the Pringle Maneuver (PM), was created to promote the reduction of hepatic blood influx, in order to reduce the incidence of bleeding. On the other hand, this maneuver may be associated with perioperative complications and, therefore, its use in clinical practice is controversial. Therefore, the present study aims to evaluate the efficiency of PM in reducing bleeding during hepatectomy, compared to not using the technique. This is a Systematic Review of randomized clinical trials, using the Cochrane methodology, for the selection and analysis of data, in which two reviewers selected the articles and four reviewers independently extracted the data for later evaluation of the quality of the studies. Randomized clinical trials were chosen, whose intervention is the PM. The results are quite variable, since in four studies the volume of blood loss was similar between the groups and six studies showed a reduction in bleeding in the group that underwent PM. Not all studies identify changes considered in hepatocellular lesion markers, however, in general, a reduction in total bilirubin (TB) and an increase in aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and lactate was observed in patients in the PM group. Regarding the clinical repercussions, few cases of infection, ascites, fistula, and thrombosis have been reported. It is concluded that there are controlled studies of moderate to high risk of bias that then the result for a benefit of the Pringle Maneuver.

Key words: Pringle Maneuver; Hepatectomy; Bleeding; Intermittent Vascular Occlusion.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma

Figura 2. Análise gráfica do risco de viés dos estudos incluídos

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Relação entre a quantidade de estudos excluídos e seus respectivos critérios de exclusão.

Tabela 2. Resultados em relação à quantidade de sangramento.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Descritores e resultados em cada base de dados

Quadro 2. Qualidade metodológica dos estudos incluídos

Quadro 3. Caracterização dos estudos incluídos na pesquisa

Quadro 4. Detalhamento dos estudos incluídos na pesquisa

LISTA DE SIGLAS

AKBR = acetoacetato/3-hidroxiacetato

ALT = alanina aminotransferase

AST = aspartato aminotransferase

BT = bilirrubina total

TB = total bilirubin

CHC = Carcinoma Hepatocelular

CUSA = Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator (Aspirador Cirúrgico Ultrassônico Cavitron)

DPO = dia pós-operatório

HPC = hepatectomia com clampeamento do pedículo

INR = Índice Normalizado Internacional

IPC = Ischaemic Preconditioning (Pré-condicionamento Isquêmico)

IPM = Intermittent Pringle Maneuver (Manobra de Pringle Intermitente)

MP = Manobra de Pringle

NHPC = hepatectomia sem clampeamento do pedículo

NPM = No Pringle Manoeuvre (sem Manobra de Pringle)

NPR = grupo sem controle vascular

PR = grupo com Manobra de Pringle

PM = Pringle Maneuver

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVOS	10
2.1 Objetivo Geral	10
2.2 Objetivos Específicos	10
3. MÉTODOS	11
3.1 Desenho do Estudo	11
3.2 Pergunta da Pesquisa	11
3.3 Estratégia de Busca	11
3.3.1 Fonte	11
3.3.2 Método para localização dos estudos	11
3.4 Critérios de Elegibilidade	12
3.5 Tipos de Desfechos a Serem Analisados	12
3.6 Seleção dos Estudos	13
3.7 Extração de Dados	15
3.8 Qualidade Metodológica dos Estudos	15
4. RESULTADOS	17
4.1 Análise do risco de viés	17
4.2 Caracterização dos estudos incluídos.	18
4.3 Quantificação do sangramento	21
4.4 Análise dos marcadores hepáticos e complicações pós-operatórias	23
5. DISCUSSÃO	26
5.1 Quantidade de Sangramento	26
5.2 Descompensação Hepática Pós-Cirúrgica.	29
5.3 Infecção	32
5.4 Ascite	33
5.5 Fístulas	33
5.6 Tromboses Vasculares do Sistema Porta	33
5.7 Encefalopatia Hepática	33
6. CONCLUSÃO	34
7. APÊNDICES	35
8. REFERÊNCIAS	36

1. INTRODUÇÃO

As ressecções hepáticas são utilizadas de forma abrangente no tratamento de diversas neoplasias hepáticas (benignas e malignas). Logo, é importante destacar que o fígado é um órgão extremamente vascularizado, recebendo cerca de 20% do débito cardíaco, além de ser o único órgão duplamente irrigado (JARNAGIN et al., 2017). Cerca de 70% desse fluxo vem da veia porta, que flui pelos sinusóides hepáticos para as veias hepáticas e, finalmente, drenam para a veia cava inferior. O resto da irrigação é proveniente da artéria hepática (ramo do tronco celíaco) (MOORE; AGUR; DALLEY II, 2017). Por esse motivo, as hepatectomias podem estar associadas a perdas sanguíneas intensas, especialmente quando o fígado é afetado por cirrose ou hepatite crônica (MAN et al., 1997).

Observando esses aspectos, James Hogarth Pringle descreveu, em 1908, uma técnica de compressão vascular portal, com o objetivo de reduzir esse influxo sanguíneo hepático e causar uma estase venosa, por períodos de 1 hora ou mais (JARNAGIN et al., 2017). Entretanto, a técnica gerou maior morbimortalidade, um resultado contraintuitivo devido ao benefício homeostático esperado. Por isso, ela foi adaptada e, hoje, é empregada de forma intermitente e com intervalos de tempo menores (10 a 15 minutos de clampeamento, intercalados por 5 minutos de reperfusão), gerando uma maior eficácia no controle do sangramento intra-operatório (LEE et al., 2018).

Ainda assim, a Manobra de Pringle (MP) pode gerar alguns danos. Ela pode acarretar isquemia intermitente do parênquima hepático, congestão venosa dos vasos esplâncnicos e lesões de reperfusão, que culminam com a formação de trombozes vasculares do sistema porta, isquemia intestinal, fístula biliar, infecções e descompensação hepática pós-cirúrgica (CHOUKÈR et al., 2004).

Alguns cirurgiões realizam a hepatectomia sem o uso de qualquer manobra de controle vascular, também tendo resultados eficazes (FERRERO et al., 2010). Logo, caberá a esse estudo analisar os resultados encontrados em ensaios clínicos randomizados, buscando reduzir o nível de incerteza desta técnica, sumarizando a eficácia da Manobra de Pringle na diminuição do sangramento durante as hepatectomias.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a eficácia da Manobra de Pringle em reduzir o sangramento durante as hepatectomias, em comparação a não utilização da técnica.

2.2 Objetivos Específicos

Avaliar a quantidade de sangramento (volume em mL).

Avaliar as complicações da Manobra de Pringle (ascite, trombose, fístula e infecção).

3. MÉTODOS

3.1 Desenho do Estudo

Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados.

3.2 Pergunta da pesquisa

A Manobra de Pringle reduz a incidência de sangramentos nas hepatectomias?

3.3 Estratégia de Busca

3.3.1 Fontes

Os estudos foram obtidos através das seguintes bases de dados informatizadas: PubMed, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e Science Direct, para a identificação de ensaios clínicos randomizados. Para cada base de dados, foi usada uma estratégia de busca específica, combinando os principais descritores, de forma a sempre combinar um descritor sobre a intervenção e um descritor sobre o desfecho.

3.3.2 Método para localização dos estudos

As buscas foram realizadas por meio das plataformas digitais e seus respectivos descritores, conforme o Quadro 1.

Quadro 1. Descritores e resultados em cada base de dados

BASE DE DADOS	DESCRITORES	TOTAL
Science Direct	<i>("Pringle Maneuver" OR "Vascular Clamping" OR Intermittent Pringle Maneuver" OR "Intermittent Hepatic Inflow Occlusion" OR "Pringle Intervention") AND ("Bleeding" OR "Hemorrhage" OR "Effect" OR "Thrombosis" OR "Infection" OR "Biliary Fistula" OR "Fistula" OR "Ascites" OR "Encephalopathy" OR "Clinical Outcome")</i>	199
BVS	<i>("Pringle Maneuver" OR "Vascular Clamping" OR Intermittent Pringle Maneuver" OR "Intermittent Hepatic Inflow Occlusion" OR "Pringle Intervention") AND ("Bleeding" OR "Hemorrhage" OR "Effect" OR "Thrombosis" OR "Infection" OR "Biliary Fistula" OR "Fistula" OR "Ascites" OR "Encephalopathy" OR "Clinical Outcome")</i>	361

PubMed	("Pringle Maneuver" OR "Vascular Clamping" OR Intermittent Pringle Maneuver" OR "Intermittent Hepatic Inflow Occlusion" OR "Pringle Intervention") AND ("Bleeding" OR "Hemorrhage" OR "Effect" OR "Thrombosis" OR "Infection" OR "Biliary Fistula" OR "Fistula" OR "Ascites" OR "Encephalopathy" OR "Clinical Outcome")	149
TOTAL		709

Fonte: Elaborada pelos autores. Anápolis, 2020. **Legenda:** BVS: Biblioteca Virtual em Saúde.

3.4 Critérios de Elegibilidade

Critérios de Inclusão

Foram considerados elegíveis todos os ensaios clínicos randomizados que contemplam a utilização da Manobra de Pringle, em pacientes submetidos à cirurgia hepática.

Critérios de Exclusão

- Estudos em animais;
- Publicados antes de 1990;
- Estudos observacionais (caso controle e coorte) e revisões;
- Pacientes submetidos a transplante hepático;
- Ausência de grupo controle (sem Manobra de Pringle);
- Estudos que não contemplem o sangramento como desfecho;
- Indisponibilidade do trabalho, somente resumo ou pré-projeto.

3.5 Tipos de desfechos a serem analisados

Desfecho Primário:

- Quantidade de sangramento.

Desfechos Secundários:

- Enzimas hepáticas;
- Infecção;
- Ascite;
- Fístula biliar;
- Tromboses vasculares do sistema porta;

3.6 Seleção dos estudos

Os estudos foram selecionados por 2 revisores, de forma independente, segundo a metodologia Cochrane, no período entre 6 e 17 de outubro de 2020. Foram reunidos todos os ensaios clínicos randomizados, de acordo com os descritores combinados, na língua inglesa, nos últimos 30 anos.

Todos os artigos encontrados foram anexados na plataforma Mendeley desktop e uma revisora avaliou e excluiu todas as duplicatas. Após essa primeira exclusão, foi feita uma análise secundária, por 4 revisores, avaliando os títulos, resumos e palavras-chaves de todos esses ensaios, para classificar como “inelegíveis” todos os estudos que não se enquadraram nos critérios de inclusão (já citados), ou que possuíam algum dos critérios de exclusão.

Para guiar esta etapa, foi usada uma ficha clínica padronizada pela Cochrane Handbook (Apêndice 1: Formulário de Elegibilidade), contendo as seguintes informações: 1- Nome do Revisor; 2- Identificação do artigo; 3- Critérios de elegibilidade; 4- Confirmação da elegibilidade.

Após a seleção e classificação dos estudos encontrados como “elegíveis”, foi solicitada uma cópia de cada artigo na íntegra, para aprofundamento da análise.

No total, foram encontrados 709 artigos, de acordo com a combinação de descritores usados em cada base de dados. Além desses, foram incluídos outros 16 artigos, enviados pelo orientador do projeto, para complementar o processo de análise. Logo, foram excluídos 454 artigos, que se encontravam duplicados, sobrando 271. Desses, foi feita uma segunda exclusão de 256 artigos, de acordo com os critérios de exclusão previamente estabelecidos. Então, sobraram 15 artigos, que foram lidos de forma completa e minuciosa na íntegra, de forma a preencher a Ficha Clínica de Elegibilidade. A partir daí, foram excluídos mais 5 artigos, com base em uma reunião de consenso. Logo, restaram 10 artigos, que foram incluídos na nossa análise de Revisão Sistemática, como evidenciado na Figura 1.

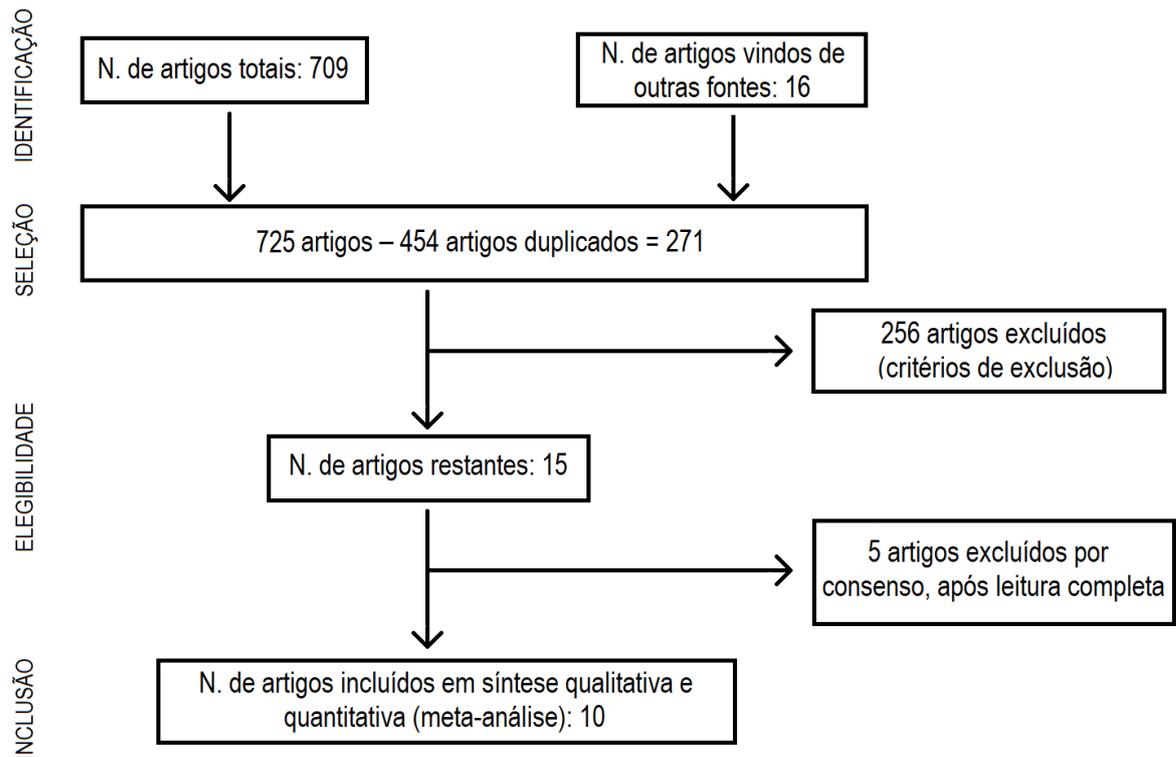


Figura 1: Fluxograma do passo a passo seguido, de acordo com a metodologia, para a seleção e validação dos artigos da Revisão Sistemática. **Fonte:** Elaborado pelos autores. Anápolis, 2020.

Posteriormente, foi feita uma reunião com todos os pesquisadores, para que as diferenças fossem resolvidas por consenso.

A relação da exclusão dos artigos pode ser observada na Tabela 1.

Tabela 1. Relação entre a quantidade de estudos excluídos e seus respectivos critérios de exclusão.

Quantidade de Estudos	Motivo da exclusão
454	Ensaio clínico duplicado nas diferentes bases de dados e com diferentes descritores.
199	Estudos que não abordavam o tema “manobra de Pringle”.
19	Revisões Sistemáticas / Metanálises.
3	Estudos observacionais (caso controle ou coorte).
1	Pacientes submetidos a transplante hepático.
33	Estudos com ausência de grupo controle (sem Manobra de Pringle).
2	Os resultados sobre o sangramento não eram relevantes para o objeto de pesquisa.
1	O sangramento não foi comparado com o grupo controle.
3	Indisponibilidade do trabalho, somente resumo ou pré-projeto.

Fonte: Elaborado pelos autores. Anápolis, 2020.

3.7 Extração de dados

Os dados foram coletados por 4 revisores, também de forma independente, para que fosse preenchida uma tabela com características pré-estabelecidas de cada estudo que foi elegido.

As informações extraídas foram incorporadas a uma planilha computadorizada, de acesso geral, de maneira sucinta e precisa. As discordâncias foram resolvidas por consenso.

3.8 Qualidade metodológica dos estudos

Após a coleta e tabulação dos dados, foi feita uma comparação dos estudos, a fim de verificar suas semelhanças e diferenças. O processo de avaliação da qualidade dos estudos foi complementado pelo uso de uma escala de qualidade (análise estatística - Cochrane), mas que não foi usada para excluir os trabalhos da revisão sistemática. Esta etapa tem como função explicar motivos que possam estar causando heterogeneidade entre os estudos, para uma posterior interpretação desses dados.

Essa análise foi feita por 4 revisores, de maneira independente, seguida de uma reunião para consenso.

Para avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados, foi utilizado um quadro composto por sete critérios, de acordo com a metodologia Cochrane. Essa ferramenta funciona como suporte para avaliar os diversos tipos de vieses que podem estar presentes nos trabalhos selecionados, visando minimizar os julgamentos dependentes de conhecimento prévio do avaliador. Nesse intuito, foram atribuídas as letras A = alto risco de viés, B = baixo risco de viés ou I = risco de viés incerto, para cada critério avaliado, sendo eles:

- Critério 1: Geração de sequência aleatória;
- Critério 2: Ocultação de alocação;
- Critério 3: Cegamento de participantes e profissionais;
- Critério 4: Cegamento de avaliadores do desfecho;
- Critério 5: Desfechos incompletos;

- Critério 6: Relato de desfecho seletivo;
- Critério 7: Outras fontes de viés.

A relação da qualidade de cada artigo pode ser observada no Quadro 2.

Quadro 2. Qualidade metodológica dos estudos incluídos

Artigos (autor, ano)	Critérios						
	1	2	3	4	5	6	7
<i>Prospective Evaluation of Pringle Maneuver in Hepatectomy for Liver Tumors by a Randomized Study</i> (Man, 1997)	I	I	I	I	B	B	I
<i>Tolerance of the liver to intermittent pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors</i> (Man, 1999)	I	I	I	I	I	B	A
<i>Effects of the intermittent Pringle manoeuvre on hepatic gene expression and ultrastructure in a randomized clinical study</i> (Man, 2003)	I	I	I	I	B	B	B
<i>Effects of Pringle manoeuvre and ischaemic preconditioning on haemodynamic stability in patients undergoing elective hepatectomy: a randomized trial</i> (Choukèr, 2004)	I	I	A	I	B	B	A
<i>Evaluation of Effect of Hemihepatic Vascular Occlusion and the Pringle Maneuver during Hepatic Resection for Patients with Hepatocellular Carcinoma and Impaired Liver Function</i> (Chau, 2005)	I	I	I	I	B	A	B
<i>How should transection of the liver be performed?: a prospective randomized study in 100 consecutive patients: comparing four different transection strategies</i> (Lesurtel, 2005)	B	B	B	I	B	B	A
<i>Blood lactate and pyruvate levels in the perioperative period of liver resection with pringle maneuver</i> (Pietsch, 2010)	I	A	A	I	A	I	A
<i>Does Pringle Maneuver Affect Survival in Patients with Colorectal Liver Metastases?</i> (Ferrero, 2010)	I	I	I	I	B	I	B
<i>Randomized clinical trial of open hepatectomy with or without intermittent Pringle manoeuvre</i> (Lee, 2012)	B	B	A	I	B	B	B
<i>Does Intermittent Pringle Maneuver Increase Postoperative Complications After Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma? A Randomized Controlled Trial</i> (Lee, 2018)	B	B	B	I	B	B	B

Legenda: A: alto risco de viés. B: baixo risco de viés. I: risco de viés incerto. **Fonte:** Elaborado pelos autores. Anápolis, 2020.

4. RESULTADOS

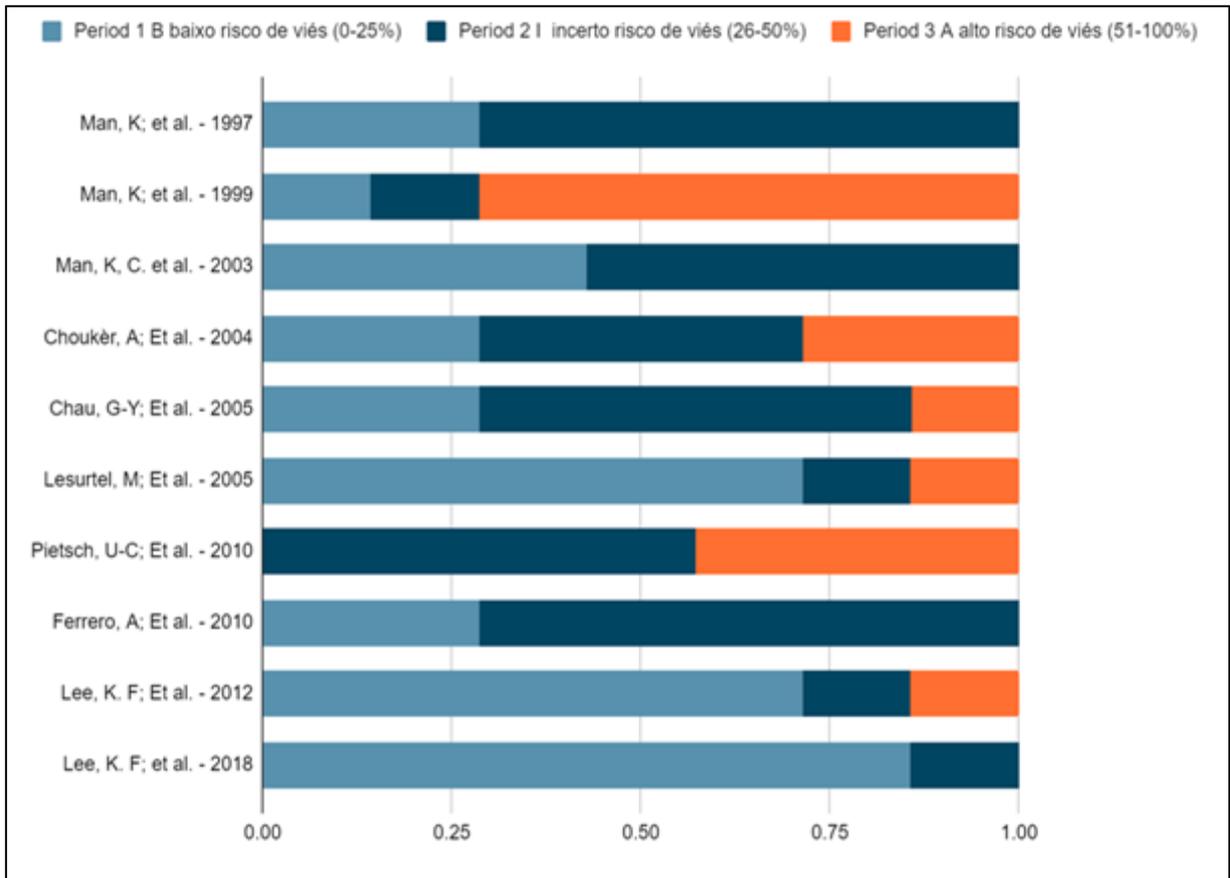
4.1 Análise do risco de viés

Na avaliação da qualidade metodológica, não foi identificado nenhum estudo que contemplasse um baixo risco de viés em todos os critérios. Pode-se observar que os estudos mais antigos estão sujeitos a um risco maior de incerteza, visto que na descrição de suas metodologias havia omissão de informações importantes, como se houve duplo-cegamento, ou como foi feita a randomização. De uma forma mais analítica, apenas 1 estudo apresenta 6 critérios B (LEE et al, 2018), 2 estudos (20%) apresentam 5 critérios B (LESURTEL et al, 2005; LEE et al, 2012), enquanto outros 6 (60%) apresentam de 1 a 4 critérios B (MAN et al, 1997; MAN et al, 1999; MAN et al, 2003; CHOUKÈR et al, 2004; CHAU et al, 2005; FERRERO et al, 2010). Inclusive, um único trabalho não contemplou nenhum critério B (PIETSCH et al, 2010).

Diante disso, sentiu-se a necessidade de visualizar a variabilidade desses estudos, por meio da Figura 2. Assim, foi realizada a quantificação de heterogeneidade dos artigos em A: alto risco de viés (>50% - heterogeneidade alta); B: baixo risco de viés (0% a 25% - heterogeneidade leve, aceitável); e I: risco de viés incerto (heterogeneidade moderada).

Os resultados obtidos demonstraram que o estudo com maior risco de viés é o de Man et al. (1999), com 71,43%. Seis dos dez artigos tiveram a maior porcentagem na homogeneidade moderada, aceitável com médio risco de viés, sendo eles: Man et al. (1997) e Ferrero et al. (2010), com 71,42%; Man et al. (2003), Chau et al. (2005), Pietsch et al. (2010), e Choukèr et al. (2004), com 42,85%. Com os menores riscos de viés, estão os artigos de Lee et al. (2018), com 85,71%; Lee et al. (2012), com 71,42%; e Lesurtel et al. (2005), com 71,42%.

Figura 2: Análise gráfica do risco de viés dos estudos incluídos.



Fonte: Elaborado pelos autores. Anápolis, 2020.

Além disso, foram encontradas outras limitações nos estudos, como as diferenças na quantificação da perda sanguínea, a utilização de técnicas associadas que poderiam interferir nos resultados (viés de cointervenção), a heterogeneidade das doenças de base e das indicações cirúrgicas da população especificada e o uso de técnicas cirúrgicas distintas. Isso reforça a necessidade de uma maior produção literária acerca do tema, com uma tentativa de padronização dos materiais e métodos.

4.2 Caracterização dos estudos incluídos

As características dos estudos foram divididas em duas partes e detalhadas para possibilitar uma melhor visualização dos dados. No Quadro 3, foram relatados os autores, a revista e o ano de publicação, a quantidade de pacientes da amostra, a relação dos grupos caso/controle e os objetivos dos estudos.

Quadro 3: Caracterização dos estudos incluídos, contendo dados relativos a Autores, Revista, Ano de Publicação, Número da Amostra, divisão de grupos analisados (caso e controle) e Objetivos.

Autores	Revista / Ano	Amostra	Grupo caso / controle	Objetivos
Man, K; et al.	<i>Annals of surgery</i> / 1997	100	50 no grupo Pringle 50 no grupo Controle	Avaliar se a oclusão do influxo vascular pela Manobra de Pringle durante a hepatectomia pode ser segura e eficaz na redução da perda sanguínea
Man, K; et al.	<i>Journal ARCH SURG</i> / 1999	112	50 no grupo Pringle 1 12 no grupo Pringle 2 50 no grupo controle	Avaliar a tolerância do fígado em pacientes com tumores hepáticos submetidos à hepatectomia
Man, K, C. et al.	<i>British Journal of Surgery</i> / 2003	40	20 no grupo Pringle 20 no grupo Controle	Investigar a expressão gênica hepática relacionada à modulação microcirculatória e alterações ultraestruturais em pacientes submetidos à Manobra de Pringle intermitente
Choukèr, A; Et al.	<i>Br J Anaesth</i> / 2004	48	19 no grupo PR 14 no grupo IPC 15 no grupo NPR	Relatar os efeitos hemodinâmicos intraoperatórios
Chau, G-Y; Et al.	<i>World J Surg</i> / 2005	120	30 no Grupo 1 (sem oclusão) 49 no grupo 2 (hemi-oclusão) 41 no grupo 3 (oclusão total - MP)	Avaliar o efeito e a segurança da oclusão vascular hemi-hepática e da Manobra de Pringle na redução da perda de sangue durante a hepatectomia
Lesurtel, M; Et al.	<i>Journal Ann Surg</i> / 2005	100	25 com MP 25 com CUSA 25 com Hydrojet 25 com Selante Dissecante	Identificar a técnica de transecção de parênquima mais eficiente para ressecção hepática por meio de um protocolo prospectivo randomizado
Pietsch, U-C; Et al.	<i>Clinical Hemorheol and Microcirc</i> / 2010	25	14 no grupo Pringle 11 no grupo Controle	Investigar uma possível influência da Manobra de Pringle na hipóxia tecidual durante a ressecção hepática
Ferrero, A; Et al.	<i>World J Surg</i> / 2010	80	39 no grupo HPC 41 no grupo NHPC	Avaliar o impacto da Manobra de Pringle na sobrevida de pacientes com metástases hepáticas colorretais
Lee, K. F; Et al	<i>British J Surg</i> / 2012	126	63 no grupo IPM 63 no grupo NPM	Redução da perda sanguínea pela Manobra de Pringle

Lee, K. F; et al.	<i>World Journal of Surgery / 2018</i>	100	50 no grupo IPM 50 no grupo NPM	Testar a hipótese de que a aplicação de IPM durante a hepatectomia para carcinoma hepatocelular (CHC) poderia aumentar as complicações pós-operatórias.
-------------------	--	-----	------------------------------------	---

Legenda: CUSA: Aspirador Cirúrgico Ultrassônico Cavitron. HPC: hepatectomia com clampeamento do pedículo. IPC: Manobra de Pringle precedida por pré-condicionamento isquêmico. IPM: Manobra de Pringle Intermitente. MP: Manobra de Pringle. NHPC: hepatectomia sem clampeamento do pedículo. NPM: sem Manobra de Pringle. NPR: grupo sem controle vascular. PR: grupo com Manobra de Pringle. **Fonte:** Elaborado pelos autores. Anápolis, 2020.

No Quadro 4, detalhou-se os títulos, com os desfechos primários e secundários dos estudos selecionados.

Quadro 4: Detalhamento dos estudos incluídos, contendo dados relativos a Autores, Título, Desfechos Primários e Desfechos Secundários.

Autores	Título	Desfechos Primários	Desfechos Secundários
Man, K; Et al.	<i>Prospective Evaluation of Pringle Maneuver in Hepatectomy for Liver Tumors by a Randomized Study</i>	Medida da área de superfície de transecção hepática e perda de sangue por cm ² da área de transecção	Bioquímica hepática de rotina, proporção de corpos cetônicos arteriais (AKBR) e teste de eliminação do verde de indocianina (ICG)
Man, K; Et al.	<i>Tolerance of the liver to intermittent Pringle Maneuver in hepatectomy for liver tumors</i>	Perda de sangue por transecção do fígado (por centímetro quadrado da área) e proporção de corpos cetônicos arterial (AKBR).	Exames bioquímicos hepáticos de rotina, níveis plasmáticos de citocina e taxas de morbidade e mortalidade hospitalar
Man, K, C. Et al.	<i>Effects of the intermittent Pringle Manoeuvre on hepatic gene expression and ultrastructure in a randomized clinical study</i>	Perda de sangue e tempo de transecção por cm ² de área durante a secção do fígado.	Bioquímica hepática, transfusão de sangue e incidência de complicações pós-operatórias.
Choukèr, A.; Et al.	<i>Effects of Pringle Manoeuvre and ischaemic preconditioning on haemodynamic stability in patients undergoing elective hepatectomy: a randomized trial</i>	Pressão arterial após a MP, estabilidade cardiovascular, lesão de tecido induzida por reperfusão	Perda sanguínea, efeitos hemodinâmicos associados à isquemia de reperfusão
Chau, G-Y; Et al.	<i>Evaluation of Effect of Hemihepatic Vascular Occlusion and the Pringle Maneuver during Hepatic Resection for Patients with Hepatocellular Carcinoma and Impaired Liver Function</i>	Perda de sangue e os fatores de risco relacionados à perda sanguínea;	Níveis de albumina sérica, alanina aminotransferase sérica, bilirrubina total e aspartato aminotransferase.

Lesurtel, M; Et al.	<i>How should transection of the liver be performed?: a prospective randomized study in 100 consecutive patients: comparing four different transection strategies.</i>	Perda de sangue intra-operatória, tempo de ressecção e lesão hepática pós-operatória	Uso de oclusão de influxo, complicações pós-operatórias e custos
Pietsch, U-C; Et al.	<i>Blood lactate and pyruvate levels in the perioperative period of liver resection with Pringle Maneuver</i>	Tempo de ressecção, perda de sangue intra-operatória e duração da cirurgia	Níveis de lactato sanguíneo, níveis de piruvato e saturação de oxigênio da veia hepática foram monitorados no perioperatório
Ferrero, A; Et al.	<i>Does Pringle Maneuver Affect Survival in Patients with Colorectal Liver Metastases?</i>	Taxa de sobrevida e recorrência dos tumores.	Morbidade pós-operatória, transfusões sanguíneas, perda de sangue e insuficiência hepática.
Lee, K. F; Et al..	<i>Randomized clinical trial of open hepatectomy with or without Intermittent Pringle Manoeuvre</i>	Perda sanguínea, taxa de transfusão sanguínea e duração total da cirurgia	Alanina sérica, níveis de aminotransferase pós-operatória e complicações pós-operatórias.
Lee, K. F; Et al.	<i>Does Intermittent Pringle Maneuver Increase Postoperative Complications After Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma? A Randomized Controlled Trial</i>	Complicações pós-operatórias (ascite, derrame pleural, infecção da ferida e coleção intra-abdominal)	Perda sanguínea intra-operatória, duração da cirurgia e tempo de internação

Fonte: Elaborado pelos autores. Anápolis, 2020.

4.3 Quantificação do sangramento

Esses dez estudos controlados avaliaram 851 pacientes, em que 397 foram randomizados para receber a intervenção e 454 se alocaram nos grupos controle. As medidas utilizadas para a quantificação do sangramento foram perda de sangue total (em mL ou L) e perda de sangue por área de transecção (mL/cm²). Na Tabela 2 estão explícitos todos os valores, já convertidos para a mesma medida (perda de sangue total em mL).

Tabela 2. Resultados em relação à quantidade de sangramento

Quantidade de sangramento (mL)			
Autor (ano)	Grupo com a intervenção (MP)	Grupos controle (sem MP)	P
Man et al. (1997)	1.280 mL (330.0-9420.0)	1.990 mL (260.0-13900.0)	0.006
Man et al. (1999)	Pringle 1 = 1.010 mL (230.0-9020.0) Pringle 2 = 2.030 mL (560.0-942.0)	1.990 mL (260.0-13900.0)	Pringle 1: <0.001 e Pringle 2: 0.74 x grupo controle; Pringle 1 x Pringle 2 = 0.06
Man et al. (2003)	436.1 mL (150.0-448.0)	520.8 mL (390.0-711.0)	0.034
Choukèr et al. (2004)	PR = 550 mL (448-600) IPC = 400 mL (341-550)	1.020 mL (710-1380) ^a	<0.05
Chau et al. (2005)	2.250 mL ± 1630 mL	Grupo 1 (controle) = 1.488 mL ± 1506 mL Grupo 2 (hemi-oclusão) = 1.569 mL ± 1496 mL	I:II = 0.043 ^a I:III = 0.030 ^a II:III = 0.791
Lesurtel et al. (2005) *	186 mL (150.0-300.0) ^a	CUSA = 436 mL (400-700) Hydrojet = 437,5 mL (350.0-500.0) Selante = 347 mL (340.0-400.0)	0.003
Pietsch et al. (2010)	155.0 ml ± 650.0 mL	320.31 ± 671.36 mL	n.s.
Ferrero et al. (2010)	210,6 mL ± 281,3 ml	175,8 mL ± 180,7 ml	0.51 ^a
Lee et al. (2012)	370 mL (50-3600)	335 mL (40-3160)	0.100
Lee et al. (2018)	310 mL (50-1500,0)	300 mL (50 - 2176,0)	0.931

Legenda: CUSA: Aspirador Cirúrgico Ultrassônico Cavitron. IPC: Manobra de Pringle precedida por pré-condicionamento isquêmico. IPM: Manobra de Pringle Intermitente. PR: grupo sem Manobra de Pringle. MP: Manobra de Pringle. Pringle 1: pacientes com tempo de isquemia acumulado < 120 minutos. Pringle 2: pacientes com tempo de isquemia acumulado > 120 minutos. *Neste estudo, alguns pacientes dos grupos controles foram submetidos ao uso associado da Manobra de Pringle, quando a perda de sangue foi considerada excessiva. ^a Estatisticamente significativa. n.s. Estatisticamente não significativo. **Fonte:** Elaborado pelos autores. Anápolis, 2021.

Uma menor incidência de sangramento foi associada à Manobra de Pringle (MP) em 60% dos estudos e em 40% dos grupos controle. Entretanto, nos estudos de Ferrero et al. (2010), Lee et al. (2018) e Lee et al. (2012), houve um índice mais alto de perda sanguínea associada à MP, mas com diferenças mínimas entre os grupos (34,8 mL, 10 mL e 35 mL)

Maiores desvantagens foram encontradas no estudo de Chau et al. (2005), em que o grupo MP teve uma perda de sangue adicional de 681 mL (1,43%) e 762 mL (1,51%) em relação aos controles, Grupo 1 e Grupo 2, respectivamente.

A incidência de sangramento no estudo de Man et al. (1999) foi maior em um dos grupos alocados para receber a intervenção. Neste ensaio clínico, o grupo MP foi subdividido em “Pringle 1” (tempo de isquemia total < 120 min) e “Pringle 2” (tempo de isquemia total > 120 min), cuja perda sanguínea total foi de 1.010 mL e 2.030 mL, respectivamente. Já no grupo controle, a perda foi de 1.990 mL. Logo, o resultado encontrado foi divergente, em que houve uma redução de 980 mL (1,97%) no grupo Pringle 1 e um aumento de 40 mL (1,02%) no grupo Pringle 2, ambos em relação ao controle.

Dentre os resultados significativos, Man et al. (1997), Choukèr et al. (2004) e Lesurtel et al. (2005) demonstraram uma perda sanguínea mais importante nos grupos que não sofreram intervenção. A vantagem na restrição do sangramento foi encontrada nos grupos MP, com uma diminuição de 710 mL (1,55%) em Man et al. (1997), 670 mL (2,91%) e 620 mL (2,55%) nos grupos PR e IPC de Choukèr et al. (2004) e 250 mL (2,34%), 251,5 mL (2,35%) e 161 mL (1,86%) nos grupos CUSA, Hydrojet e Selante Dissecante de Lesurtel et al. (2005).

4.4 Análise dos marcadores hepáticos e complicações pós-operatórias

Os desfechos relacionados à descompensação clínica pós-cirúrgica e às alterações laboratoriais de marcadores de dano hepatocelular não foram abordados de forma homogênea entre os dez estudos.

Nos ensaios clínicos randomizados de Man et al. (1997) e Ferrero et al. (2010) as diferenças entre as repercussões clínicas pós-operatórias entre os grupos não

foram consideráveis, incidindo em 26% e 30% do grupo Pringle e controle (MAN et al., 1997) e em 30,7% e 24,3% do grupo HPC e NHPC (FERRERO et al., 2010). Também não foram identificadas essas disparidades no estudo de Man et al. (2003), entre os grupos Pringle e controle, e no estudo de Lesurtel et al. (2005), entre o grupo MP e todos os outros grupos (24% no grupo Hydrojet *versus* 32% no grupo Selante Dissecante *versus* 36% no grupo CUSA *versus* 32% no grupo MP).

Uma maior disparidade entre os grupos foi relatada no estudo de Lee et al. (2018), em que as complicações pós-cirúrgicas foram mais incidentes em pacientes submetidos à MP (37% no grupo IPM *versus* 13% no grupo NPM), principalmente em relação à ascite (42% no grupo IPM *versus* 11% no grupo NPM). Um maior grau de morbidade pós-operatória também foi encontrado no estudo de Lee et al. (2012), em pacientes submetidos à manobra, com incidência de 41% no grupo IPM *versus* 24% no grupo NPM. Já no estudo de Chau et al. (2005), houve uma maior incidência de complicações nos pacientes submetidos à oclusão parcial, quando comparados aos outros grupos (45% no grupo hemi-occlusão *versus* 37% no grupo controle *versus* 29% no grupo MP).

No ensaio clínico de Man et al. (1999), os grupos foram avaliados utilizando diferentes tempos de isquemia (Pringle 1: tempo < 120 minutos; Pringle 2: tempo > 120 minutos; e controle), sendo os pacientes do grupo Pringle 2 associados a maiores complicações pós-operatórias (50% no Pringle 2 *versus* 26% no Pringle 1 *versus* 30% no grupo controle).

Em relação à avaliação bioquímica do estudo de Lee et al. (2012), foi referida uma maior assimetria entre os valores de ALT no primeiro dia pós operatório (DPO), quando utilizada a MP, em comparação ao controle (473 unidades/l no grupo IPM *versus* 313 unidades/l no grupo NPM). Do segundo ao quinto DPO, essa diferença regrediu. Quanto aos valores de bilirrubina (BT), albumina e índice normatizado internacional (INR), não houve diferenças expressivas entre os pacientes. Já no ensaio clínico de Man et al. (2003), os níveis séricos de BT no segundo DPO foram menores no grupo Pringle, em detrimento do grupo controle (26 micromol/l no grupo Pringle *versus* 35 micromol/l no grupo controle). Em consonância, o estudo de Lesurtel et al. (2005) evidenciou uma alteração menos expressiva da BT no grupo

MP, em comparação aos grupos controle (56 micromol/L no grupo Hydrojet *versus* 43 micromol/L no grupo Selante Dissecante *versus* 38 micromol/L no grupo CUSA *versus* 43 micromol/L no grupo MP).

Chau et al. (2005) avaliou os níveis dos marcadores hepáticos em três grupos (Grupo 1: sem oclusão; Grupo 2: hemi-oclusão; Grupo 3: MP). No primeiro DPO, as alterações nos níveis séricos de BT e albumina não foram tão significativas entre os grupos (1,8 mg/dl de BT no grupo 1 *versus* 2,0 mg/dl de BT grupo 2 *versus* 1,7 mg/dl de BT grupo 3; 3 g/dl de albumina no grupo 1 *versus* 3,1 g/dl de albumina grupo 2 *versus* 3,2 g/dl de albumina grupo 3). Com relação aos níveis séricos de AST no primeiro DPO, as diferenças foram mais expressivas (247 U/l no grupo 1 *versus* 322 U/l grupo 2 *versus* 338 U/l grupo 3).

Na avaliação dos níveis séricos de lactato de Choukèr et al. (2004), os pacientes submetidos à MP isolada (grupo PR) tiveram maiores alterações hepáticas, quando comparados aos pacientes que realizaram o pré-condicionamento isquêmico (IPC) e ao grupo NPR (2,50 mmol/l no grupo PR *versus* 1,83 mmol/l no grupo IPC *versus* 1,23 mmol/l no grupo NPR). Outro parâmetro avaliado foram os níveis de aminotransferases no segundo DPO, que permaneceram elevadas, principalmente no grupo PR (560,8 UI de ALT no grupo PR *versus* 205,3 UI de ALT no grupo IPC *versus* 176,7 UI de ALT no grupo NPR; 258,6 UI de AST no grupo PR *versus* 141,3 UI de AST no grupo IPC *versus* 78,1 UI de AST no grupo NPR). Da mesma forma, o estudo de Pietsch et al. (2010) encontrou valores séricos de transaminases menores no grupo controle (5,12 micromol/l de AST no grupo controle *versus* 7,27 micromol/l de AST no grupo Pringle; 6,13 micromol/l de ALT no grupo controle *versus* 7,65 micromol/l de ALT no grupo Pringle). Este estudo também demonstrou que os níveis séricos de piruvato arterial e de lactato venoso e arterial foram maiores no grupo controle, quando comparados ao grupo Pringle (92,2 micromol/l de piruvato arterial no grupo controle *versus* 82,5 micromol/l de piruvato arterial no grupo MP; 2,3 mmol/l de lactato arterial no grupo controle *versus* 1,9 mmol/l de lactato arterial no grupo MP; 1,5 mmol/l de lactato venoso no grupo controle *versus* 1,3 mmol/l de lactato venosos no grupo MP) (PIETSCH et al., 2010).

5. DISCUSSÃO

Este estudo, no formato em que foi concebido, não esgota a totalidade de subtemas existentes sobre a Manobra de Pringle, visto que houve delimitação do tema, focando em responder questões sobre os impactos do sangramento na saúde da população especificada. Além disso, é importante ressaltar que o tema ainda é pouco retratado na literatura, existem vários estudos ainda em desenvolvimento, outros com vieses e doenças de base distintas, o que culmina em um obstáculo científico.

Para uma melhor compreensão, decidimos abordar cada tópico de forma individual.

5.1 Quantidade de Sangramento

A hemostasia durante as ressecções hepáticas para tratamento das doenças do fígado é de difícil manejo, sendo a descompensação hemodinâmica a principal causa de morbimortalidade nestas cirurgias (CHAU et al., 2005). Por isso, a técnica de oclusão do influxo hepático (Manobra de Pringle - MP) vem sendo testada como forma de minimizar essa perda sanguínea maciça. Porém, há risco eventual de danos colaterais devido a esta manobra. Esse desafio foi posto em avaliação nestes vários ensaios clínicos.

Os resultados foram bastante variáveis, visto que em quatro estudos o volume de perda sanguínea foi semelhante entre os grupos controle e MP (LEE et al., 2018; LEE et al., 2012; FERRERO et al., 2010; PIETSCH et al., 2010) e cinco estudos evidenciaram uma redução da hemorragia intra-operatória nos grupos com a intervenção (MAN et al., 1997; MAN et al., 1999; MAN et al., 2003; CHOUKÈR et al., 2004; LESURTEL et al., 2005). Apenas um estudo associou o uso da MP a uma maior perda sanguínea (CHAU et al., 2005).

Essas disparidades podem ser decorrentes de alguns fatores, como o tempo de clampeamento do pedículo, o condicionamento isquêmico pré-operatório, o uso de dispositivos e outras técnicas associadas.

Nos estudos de Man et al. (1999) e Ferrero et al. (2010), o tempo de clampeamento se mostrou decisivo para o resultado final. Segundo Man et al.

(1999), os benefícios esperados com o uso da MP só foram vistos nos pacientes alocados ao grupo “Pringle 1”, cujo tempo de isquemia total foi menor que 120 minutos, acarretando em redução da perda de sangue por área de transecção e menor necessidade de transfusão sanguínea. Um tempo de isquemia total maior que 120 minutos (grupo “Pringle 2”) foi relacionado a maiores riscos, inclusive em comparação à não utilização de nenhuma técnica de controle vascular. Já o desfecho encontrado no outro estudo concluiu que o clampeamento da tríade portal pode ser usado com segurança em casos de sangramento, mas somente na sua forma intermitente, pois o clampeamento contínuo resultou em quatro casos de falência hepática (FERRERO et al., 2010).

Segundo Choukèr et al. (2004), a redução da perda sanguínea pelo uso da MP ocorre às custas de hipotensão arterial pós-reperusão, como resultado da vasodilatação. Logo, foi utilizada uma técnica de pré-condicionamento isquêmico (IPC), para potencializar a economia de sangue e proteger o fígado da lesão isquêmica pós-reperusão. Acredita-se que o período de pinçamento portal primário favorecido por meio da IPC, forneça à MP uma preparação ao insulto isquêmico cirúrgico subsequente, alegando que a resposta inflamatória seria amenizada e o fígado, por consequência, seria protegido de agressões isquêmicas (MAN et al., 2003). Ainda assim, o uso isolado da Manobra de Pringle também mostrou benefícios em relação à redução cumulativa da perda de sangue (em até cerca de 65%), além da diminuição da necessidade de transfusões sanguíneas e terapia de volume intravascular com cristaloides e coloides (CHOUKÈR et al., 2004).

Outra técnica auxiliar que pode ser usada em associação é a ligadura extra-hepática da artéria hepática e veia porta, no hemi-fígado que será transecionado. Porém, isso também pode ser um fator que limita o efeito benéfico da MP e diminui sua eficácia. Se concluiu que a oclusão do influxo nem sempre ajuda no controle do sangramento, visto que a hemorragia geralmente se origina das principais veias hepáticas (LEE et al., 2012). Entretanto, um resultado oposto foi considerado no estudo de Chau et al. (2005). Nele, houve uma melhor resposta à oclusão vascular hemi-hepática em pacientes com Carcinoma Hepatocelular (CHC), em relação àqueles submetidos à Manobra de Pringle. Todavia, ambas as técnicas foram consideradas seguras e eficazes na redução da perda de sangue.

A hemorragia se mostrou intimamente relacionada à necessidade e à quantidade de transfusões sanguíneas. Sabe-se que elas são fatores negativos para o prognóstico pós-operatório, a sobrevida e a recorrência das alterações hepáticas em longo prazo (FERRERO et al., 2010).

Essa relação pode ser exemplificada pelo ensaio clínico de Lee et al. (2012), cuja perda cirúrgica de sangue foi semelhante entre os grupos NPM e IPM, assim como não houve diferenças nas taxas de transfusão de sangue. Já na grande maioria dos estudos, a MP gerou um menor tempo de ressecção e perda sanguínea, assim como uma menor frequência de transfusões de sangue e um menor estresse operatório e distúrbios hemodinâmicos (LESURTEL et al., 2005; MAN et al., 2003). A divergência em relação à necessidade de transfusão foi encontrada em apenas um estudo, em que as taxas foram maiores no grupo com clampeamento do pedículo ($p = 0,010$) do que no grupo controle, mas isso não se deveu ao sangramento durante a transecção hepática (FERRERO et al., 2010). Esse ensaio clínico foi o único a concluir que a MP não diminui as taxas de transfusão perioperatória.

Ainda assim, alguns estudos se mostraram contra a utilização da técnica, ao afirmarem que ela trouxe mais desvantagens, em relação à descompensação hepática pós-operatória, isquemia de reperfusão e outras complicações, do que o benefício próprio do controle hemorrágico e de suas maiores consequências (PIETSCH et al., 2010).

Os ensaios clínicos de Man et al. (1997) e Lee et al. (2012) concordaram que há uma desvantagem em relação ao clampeamento, pois no período de intervalo sem pinça há sangramento da superfície de transecção, o qual necessita de controle por rafia. Ainda assim, Man et al. (1997) defende o uso da manobra, pois afirma que esse fator não muda o resultado final, em que há significativa redução da perda sanguínea. Já o segundo autor, Lee et al. (2012), afirma que foi necessário um maior tempo para estancar o sangramento, além de não identificar vantagens significativas em relação à perda de sangue entre os grupos IPM e NPM.

Outro estudo, de Lesurtel et al. (2005), também analisou o aspecto do sangramento, inclusive nesse intervalo de pinçamento, mas comparando a MP com o uso de outras técnicas e aparelhos de oclusão, como Aspirador Cirúrgico Ultrassônico Cavitron (CUSA), Hydrojet e selante dissecante. Observou que a MP

gerou uma perda de sangue cerca de três a cinco vezes menor, em relação a qualquer uma das outras técnicas, além de também apresentar hemorragia mínima após a liberação da oclusão do fluxo. Logo, em consonância com outros estudos, pode-se inferir que a vantagem da oclusão vascular diminui com o uso de dispositivos hemostáticos de dissecação (LEE et al., 2012).

Embora os resultados encontrados sejam positivos em relação ao controle do sangramento, Pietsch et al. (2010) desencorajou a utilização da técnica, pois afirmou que a oclusão hilar afetou intensamente o metabolismo hepático e a oxigenação dos tecidos. Ou seja, o benefício encontrado na redução da taxa de transfusão sanguínea em até 5% não superou o malefício causado pela descompensação metabólica pós-operatória.

5.2 Descompensação Hepática Pós-Cirúrgica

De acordo com os ensaios clínicos analisados, vários exames laboratoriais foram avaliados na busca de comprovação de alterações hepáticas, tais como níveis séricos de albumina, bilirrubina total (BT), lactato, alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) e, em menor escala, corpos cetônicos de acetoacetato/3-hidroxiacetato (AKBR), piruvato, tempo de protrombina (TP) e Índice Normalizado Internacional (INR).

Nem todos os estudos identificaram alterações significativas de alguns desses parâmetros entre os grupos MP e controle. Tais como, Man et al. (1999) e Lee et al. (2012) em relação aos níveis séricos de albumina, e Man et al. (1997), Lesurtel et al. (2005) e Lee et al. (2012) em relação aos fatores de coagulação (TP e INR). No que tange aos níveis de transferrina sérica, Man et al. (1997) alegou que somente houve aumento no grupo IPM em pacientes com doenças hepáticas crônicas subjacentes, no primeiro e oitavo dia pós-operatório (DPO).

Os autores Man et al. (1997), Man et al. (1999) e Man et al. (2003) ao avaliarem os níveis séricos de BT, encontraram diferentes resultados. Segundo Man et al. (1997), a BT total no dia da cirurgia e no 1º dia pós-operatório (DPO) foi menor em pacientes submetidos à técnica IPM do que aqueles do grupo NPM. Quanto ao estudo de Man et al. (1999), o nível sérico de BT demonstrou valores menores nos

grupos MP (principalmente no grupo “Pringle 1”), quando comparados ao grupo controle (NPM), ou seja, tempos menores de oclusão se associaram a melhores resultados. Em concordância, o estudo de Man et al. (2003) relata que o nível de BT sérica no 2º DPO também foi menor no grupo MP (26 vs 35 $\mu\text{mol} / \text{l}$; $P = 0,04$). Ademais, durante a primeira semana após a operação, não foi observado diferença significativa na função hepática entre os dois grupos.

Em contrapartida, o estudo de Lesurtel et al. (2005) também avaliou os níveis de BT sérica, mas em comparação a quatro técnicas de transecção hepática (MP, CUSA, *Hydrojet* e selante dissecante), não encontrando alterações destoantes entre elas. Além disso, Lee et al. (2012) também não encontrou essas disparidades entre os grupos MP e NPM.

Outro importante marcador da função hepática são as transaminases (ALT e AST). Tanto os estudos experimentais quanto os clínicos, demonstraram que, mesmo com o tempo de pinçamento curto (aproximadamente 15 minutos), há algum grau de lesão de isquemia-reperfusão, resultando em dano hepatocelular e disfunção hepática pós-operatória, que culmina na elevação destes marcadores (FERRERO et al., 2010).

Os estudos de Man et al. (1999) e Lee et al. (2012) concordaram sobre o aumento dos níveis séricos de ALT, mas em diferentes circunstâncias. De acordo com Lee et al. (2012), a descompensação hepática com o uso da MP foi mais evidente do que o esperado, demonstrando que os níveis séricos de ALT foram maiores nos primeiros dias pós-operatórias. Já para Man et al. (1999), que alocou os pacientes em subgrupos com tempos de isquemia distintos, nos pacientes do grupo “Pringle 2” houve um maior aumento nos 6 primeiros DPO, em relação aos grupos “Pringle 1” e NPM. Isso reforça que um maior tempo de isquemia resulta em uma maior disfunção hepática. Apesar dessas evidências, os autores Man et al. (1997) e Lesurtel et al. (2005) não identificaram essas disparidades.

Quanto aos níveis séricos de AST, Man et al. (1999) relatou que os valores foram comparáveis nos 3 grupos estudados (Pringle 1, Pringle 2 e NPM). Contraoendo esse estudo, Pietsch et al. (2010) demonstrou um aumento significativo das transaminases apenas durante o período de avaliação (diferença encontrada

entre o pré-cirúrgico e o 1º DPO), cujo aumento foi maior no grupo MP, mas sem gerar repercussões clínicas.

Alguns elementos interferem na análise da MP, dentre eles destacam-se o tempo e os tipos de oclusão. Assim como na avaliação da quantidade de sangramento, um maior tempo de isquemia é proporcional à gravidade da descompensação hepática (FERRERO et al., 2010). Isso é evidenciado pelo estudo de Chau et al. (2005), em que mostra uma estabilização dos níveis séricos de BT e AST nos grupos NPM e IPM, em relação ao grupo MP total, cujo tempo de clampeamento excedeu 45 minutos e, conseqüentemente, gerou uma alteração comprovadamente maior dessas transaminases.

Outro fator analisado por Man et al. (1997) e Man et al. (1999) foi o corpo cetônico AKBR. No trabalho realizado em 1997, foi observado que nas primeiras duas horas após a transecção hepática, os valores foram menores no grupo IPM do que no grupo NPM. Em pacientes com hepatite crônica, esse resultado foi ainda mais acentuado. Já na pesquisa realizada em 1999, a função hepática foi mais preservada no grupo "Pringle 1" do que no grupo NPM, inclusive em indivíduos cirróticos. Entretanto, no grupo "Pringle 2" foi observada uma recuperação hepática atrasada, ou seja, o fígado precisou de mais tempo para se reparar do estresse agudo.

Em relação à descompensação hepática, é importante ressaltar que a concentração de lactato plasmático arterial foi considerada preditora do resultado da ressecção hepática, uma vez que níveis acima de 4 a 5 mmol/L são considerados críticos e estão relacionados a um aumento da incidência de insuficiência hepática no pós-operatório (PIETSCH et al., 2010).

Dessa forma, foi observado um aumento de lactato venoso no grupo MP, quando comparados ao grupo NPM, no momento da ressecção hepática. Outrossim, as limitações pré-existentes da função hepática, como hepatite e cirrose, podem contribuir para a sua elevação. Ademais, em relação ao lactato arterial, também houve um aumento lento e contínuo no grupo controle. Entretanto, esses valores não se mantiveram elevados por longos períodos, já que no primeiro DPO de ambos os grupos, eles retornaram ao seu nível basal (PIETSCH et al., 2010).

Quanto à análise dos valores de piruvato, Pietsch et al. (2010) afirmou que não houve diferenças significativas, arteriais ou venosas, entre os pacientes MP e NPM, indicando, assim, nenhuma influência da MP sobre esse índice metabólico.

Como já citado, o pré-condicionamento isquêmico (IPC) foi usado como uma estratégia para proteção hepática às agressões isquêmicas. Foi relatada diretamente por Man et al. (2003), Choukèr et al. (2004) e Chau et al. (2005), em que gerou influência direta nos marcadores de descompensação hepática pós-operatória. No estudo de Choukèr et al. (2004), o uso da IPC associada à MP evitou um aumento dos níveis séricos de transaminases e das concentrações de lactato.

5.3 Infecção

A abordagem da ocorrência de infecção é muito variada entre os autores. Em quatro estudos (CHOUKÈR et al., 2004; CHAU et al., 2005; LESURTEL et al., 2005; PIETSCH et al., 2010) esse desfecho não é avaliado, uma vez que não é o foco da análise dos artigos. Já os estudos de Man et al. (1997) e Man et al. (1999) mostraram que um paciente com fígado normal do grupo Pringle desenvolveu abscesso subfrênico e morreu de septicemia. Apesar disso, Man et al. (1997) constatou que no grupo MP houve uma menor incidência de sepse pulmonar e infecção da ferida operatória, e uma maior incidência de colite pseudomembranosa e celulite de membro. Ferrero et al. (2010) comparou as taxas de morbidade infecciosa entre os grupos controle e com manobra de pringle, os quais apresentaram resultados similares.

Lee et al. (2012) reconheceu a MP como um fator predisponente para translocação bacteriana, o que explicaria um aumento de complicações sépticas pós-operatórias com maiores taxas de infecção da ferida operatória, coleção intra-abdominal, ascite e derrame pleural. Em estudo posterior, Lee et al. (2018) relata que não houve diferença entre os grupos em nenhuma dessas abordagens e definiu a incidência de coleções intra-abdominais em 8% nos dois grupos.

5.4 Ascite

O único estudo que tratou especificamente sobre esse desfecho, concluiu que houve significativamente mais ascite no grupo IPM (42%) do que no grupo NPM (11%). Já em relação à ascite clínica, houve uma menor diferença na incidência, cujos grupos apresentaram 10% e 6%, respectivamente. Essa complicação foi observada principalmente nos pacientes com cirrose histológica comprovada. Além disso, a ascite foi mais relacionada à ocorrência de derrame pleural nesses pacientes, com incidência de 66% no grupo IPM e 38% no NPM. Apesar dessas constatações, houve limitações neste trabalho, devido ao fato da maioria dos pacientes com CHC serem portadoras de hepatite B. Logo, não se pode atribuir as complicações pós-operatórias somente ao uso da MP (LEE et al., 2018).

5.5 Fístulas

Nenhum artigo analisado relatou o desfecho de fístula de forma específica. O desfecho fístula foi retratado de modo geral entre as complicações pós-operatórias dos estudos de Man et al. (1997) e Man et al. (1999), em que houve 1 caso no grupo MP e 1 caso no grupo controle, em ambos.

5.6 Tromboses Vasculares do Sistema Porta

O artigo Man et al. (1997), menciona diretamente um óbito por trombose venosa mesentérica superior e infarto hepático, que apresentou uma deterioração súbita no sétimo DPO. No entanto, o fato ocorreu em um paciente do grupo NPM e não no grupo MP. Os demais artigos não relataram casos de trombose nos seus desfechos.

5.7 Encefalopatia Hepática

Infelizmente, apesar de ser um desfecho importante em relação à descompensação pós-cirúrgica, nenhum dos 10 artigos retratou exclusivamente sobre o tema, o que gera uma limitação para o aprofundamento da análise.

6. CONCLUSÃO

Essa revisão sistemática encontrou estudos com moderado a alto risco de viés. Em suma, recomendou-se o uso da MP, visto que 90% dos estudos observaram seus benefícios na redução do sangramento, mas que não permitem chegar a uma conclusão factual. Em contrapartida, houve complicações em relação a ascite, fístulas, trombozes e infecção. Diante deste nível de incerteza, serão necessários melhores estudos controlados para avaliar o risco-benefício da MP.

7. APÊNDICE

7.1 Apêndice 1: Formulário de Elegibilidade

FORMULÁRIO DE ELEGIBILIDADE	
1. REVISOR:	
Edmond Raymond Le Campion	Juliane Carneiro Camargo
Clara Roriz de Amorim	Taisa Naves
Gisele de Oliveira Parreira	
2. IDENTIFICAÇÃO DO ARTIGO	
Sobrenome do autor: _____	
Veículo de publicação: _____	
Ano de publicação: ____ Volume: ____ N° da página: _____	
Título: _____	
DOI: _____	
3. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	
a) Trata-se de um Ensaio Clínico Randomizado?	
<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
b) O estudo contempla a utilização da Manobra de Pringle em pacientes submetidos à cirurgia hepática?	
<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
c) Trata-se de um estudo em animais?	
<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
d) O estudo foi publicado antes de 1990?	
<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
e) Trata-se de pacientes submetidos a transplante hepático?	
<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
f) Há ausência de grupo controle (sem Manobra de Pringle)?	
<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
g) O estudo avalia sangramentos?	
<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
4. CONFIRMAÇÃO DA ELEGIBILIDADE	
Considerando o desenho de estudo, a intervenção e a população envolvida, o estudo pode ser incluído?	
<input type="checkbox"/> SIM	
<input type="checkbox"/> NÃO	
<input type="checkbox"/> NÃO ESTÁ CLARO	

Fonte: Ficha clínica padronizada pela Cochrane Handbook e modificada pelos autores. Anápolis, 2020.

8. REFERÊNCIAS

CARVALHO, A. P. V; SILVA, V; GRANDE, A. J. *Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane*. Diagn Tratamento, São Paulo, v. 18, n. 1, p. 38-44, jan-mar, 2013.

CHAU, G.-Y. et al. *Evaluation of effect of hemihepatic vascular occlusion and the Pringle maneuver during hepatic resection for patients with hepatocellular carcinoma and impaired liver function*. World J Surg, vol. 29, n. 11, p. 1374–1383, 2005.

CHOUKÈR, A. et al. *Effects of Pringle manoeuvre and ischaemic preconditioning on haemodynamic stability in patients undergoing elective hepatectomy: a randomized trial*. Br J Anaesth, vol. 93, n. 2, p.204–211, 2004.

EPIDEMIOL. SERV. SAÚDE. *Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA*. Brasília, v. 24, n. 2, p. 335-342, June 2015.

FERRERO, A. et al. *Does Pringle Maneuver Affect Survival in Patients with Colorectal Liver Metastases?* World J Surg, vol. 34, n. 2, p.:2418–2425, 2010.

JARNAGIN, W. R; *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas*; 6. Ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2017.

LEE, K. F. et al. *Randomized clinical trial of open hepatectomy with or without intermittent Pringle manoeuvre*. British Journal of Surgery, vol. 99, ed. 9, p. 1203–1209, set. 2012.

LEE, K. F. et al. *Does Intermittent Pringle Maneuver Increase Postoperative Complications After Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma? A Randomized Controlled Trial*. World J Surg, vol. 42, p. 3302-3311, abril 2018.

LESURTEL, M. et al. *How should transection of the liver be performed?: a prospective randomized study in 100 consecutive patients: comparing four different transection strategies*. *Ann Surg*, vol. 242, no. 6, p. 814–823, 2005.

MAN, K. C. et al. *Effects of the intermittent Pringle manoeuvre on hepatic gene expression and ultrastructure in a randomized clinical study*. *British Journal of Surgery John Wiley and Sons Ltd*, vol. 90; p. 183-189, 2003.

MAN, K. et al. *Prospective evaluation of pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors by a randomized study*. *Annals of Surgery*, vol. 226, no. 6, p. 704–713, 1997.

MAN, K. et al. *Tolerance of the liver to intermittent pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors*. *Arch Surg*, vol. 134, no. 5, p. 533–539, maio 1999.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Revisão Sistemática e Metanálise de Ensaaios Clínicos Randomizados*. Brasília, 2012.

MOORE, K. L.; AGUR, A. M. R; DALLEY II, A. F. *Abdome*. In: *Fundamentos de anatomia clínica*. 4. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 116-202, 2017.

PIETSCH, U.-C. et al. *Blood lactate and pyruvate levels in the perioperative period of liver resection with Pringle maneuver*. *Clin Hemorheol Microcirc*, vol. 44, no. 4, p. 269–281, 2010.