

Artigo Original / Original Article

ALTERAÇÕES PRECOSES DOS ENZIMAS HEPÁTICOS APÓS COLECISTECTOMIA - ESTUDO PROSPECTIVO INCLUINDO CINTIGRAFIA HEPATOBILIAR QUANTIFICADA

A. MILHEIRO⁽¹⁾, C. DIOGO⁽¹⁾, P. LAPA⁽¹⁾, M. J. CUNHA⁽¹⁾, E. MANSO⁽¹⁾, L. MARTINS⁽¹⁾, E. MÁRTIRES⁽²⁾, J. PEDROSO LIMA⁽³⁾, F. CASTRO SOUSA⁽¹⁾

≥Resumo

Objectivo: Avaliar o significado clínico das elevações precoces dos enzimas hepáticos após colecistectomia efectuada quer por via laparoscópica quer por laparotomia, em pacientes sem doença hepática.

Pacientes e Métodos: Estudaram-se, de forma prospectiva, 131 pacientes consecutivos (99 mulheres; 32 homens) com a idade média de 54,8±15, e divididos em dois Grupos: Grupo 1, (colecistectomia laparoscópica, n=95) e Grupo 2 (colecistectomia clássica, n=36). Os critérios de exclusão foram: doença hepática prévia, CPRE antes da operação; exploração instrumental per-operatória da via biliar principal, litíase da via biliar principal, complicações biliares no pós-operatório. No pós-operatório, 24 horas após a intervenção e no 30º dia de pós-operatório foram colhidas amostras de sangue para doseamento dos seguintes parâmetros da função hepática: bilirrubina total, bilirrubina directa, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, gama glutamil-transpeptidase, proteína C reactiva. Quarenta e seis pacientes consecutivos do conjunto dos 131 doentes (32 operados por laparoscopia e 14 pelo método clássico) foram avaliados, no pré-operatório e 24 horas após a cirurgia, com um cintigrama com ^{99m}Tc-BRIDA (mebrofenina), tendo-se determinado os parâmetros quantitativos de esvaziamento biliar: Tmax (tempo que decorre até à actividade máxima) e T1/2 (metade do tempo de esvaziamento).

Resultados: Vinte e quatro horas após a colecistectomia o nível de bilirrubina total estava significativamente acima do valor normal (p<0,0001); a aspartato aminotransferase aumentou três vezes acima do normal (p<0,0001); a alanina aminotransferase elevou-se quatro vezes (p<0,0001), bem como a proteína C reactiva (p<0,0001). O perfil de esvaziamento biliar não registou alterações significativas: o Tmax e o T1/2 foram semelhantes antes e 24 h após colecistectomia. Todos os parâmetros hepáticos estudados apresentavam valores normais 30 dias após a operação. Comparando o método laparoscópico com o clássico não se encontraram diferenças, estatisticamente significativas, no que diz respeito aos valores analíticos e aos parâmetros cintigráficos de esvaziamento biliar.

Conclusão: Existe um aumento transitório e significativo da aspartato aminotransferase e da alanina aminotransferase após a colecistectomia (por ambos os métodos de abordagem) que permanece clinicamente silencioso. Neste estudo foi possível demonstrar, com a cintigrafia hepatobiliar quantificada, que estes aumentos não se devem, aparentemente, a atrasos de esvaziamento biliar.

Summary

Aim: To evaluate the clinical significance of early elevation of liver enzymes after laparoscopic and open cholecystectomy in patients without liver disease.

Patients and Methods: We studied, prospectively, 131 consecutive patients (99 w/32 m) with a mean age of 54.8±15 years submitted to laparoscopic cholecystectomy (n=95) and open cholecystectomy (n=36). Patients with liver disease, ERCP before operation, common bile duct exploration and/or stones and postoperative bile duct complications were excluded. Liver function tests and C reactive protein were obtained preoperatively and on days 1 and 30; 45 consecutive patients (14 OC, 32 LC) were evaluated before and one day after cholecystectomy with a ^{99m}Tc-Mebrofenin scintigraphy; quantitative parameters of bile emptying (Tmax: time to peak activity, T1/2: half-emptying time) were evaluated.

Results: 24 hours after operation, total bilirubin level was slightly above the upper normal limit (p<0.0001); aspartate aminotransferase increased three times (p<0.0001); alanine aminotransferase and C-reactive protein increased four times (p=0.0001). The general profile of bile outflow displayed no significant variations: Tmax and T1/2 were not significantly different before and 24 h after the operation. All liver function tests were normal at the 30th day control. Comparing laparoscopic cholecystectomy with open cholecystectomy, we found no statistical differences from liver function tests and quantitative parameters of bile emptying. C-reactive protein was four times higher after open cholecystectomy than after laparoscopic cholecystectomy (p<0.0001).

Conclusion: A transient and significant increase in aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase were observed after cholecystectomy (both methods of approach); this increase remained clinically silent; quantitative hepatobiliary scintigraphy showed that those analytic alterations were not caused by delayed bile emptying.

GE - J Port Gastroenterol 2004, 11: 19-24.

(1) Serviço de Cirurgia III, HUC, Coimbra, Portugal.

Portugal.

(2) Serviço de Medicina Nuclear, HUC, Coimbra,

(3) Serviço de Anestesia, HUC, Coimbra, Portugal.

Recebido para publicação: 12/05/2003

Aceite para publicação: 08/10/2003

INTRODUÇÃO

É frequente observarem-se, em indivíduos saudáveis, após colecistectomia efectuada quer pelo método clássico quer por laparoscopia, alterações nos valores dos testes hepáticos (1,2,3,4). O mesmo facto não está habitualmente associado a outras intervenções cirúrgicas abdominais. Está também descrito que, meses após a colecistectomia, existe uma aceleração no ritmo de esvaziamento biliar evidenciado por estudos com cintigrafia quantitativa hepatobiliar (5,6,7). O objectivo deste estudo é tentar avaliar prospectivamente o significado clínico da elevação precoce dos valores dos enzimas hepáticos, em doentes sem doença hepática, após colecistectomia laparoscópica ou clássica; concomitantemente efectua-se um estudo da velocidade de eliminação da bilis 24 horas após a colecistectomia. Procurou-se, igualmente, comparar os resultados dessas variáveis após aquela intervenção cirúrgica quando efectuada pelos dois métodos de abordagem: laparoscópico e clássico.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram estudados, de forma prospectiva, 131 pacientes consecutivos (99 mulheres; 32 homens) com idade média de $54,8 \pm 15$ anos, submetidos, a colecistectomia electiva: por via laparoscópica ($n=95$) ou clássica ($n=36$). Foram definidos os seguintes critérios de exclusão: doença hepática prévia, CPRE antes da operação; exploração instrumental per-operatória da via biliar principal, litíase da via biliar principal, e a existência de complicações biliares no pós-operatório. Todos os pacientes que não apresentassem estes critérios de exclusão foram, de forma consecutiva, considerados aptos a entrar no estudo. Os pacientes operados por via clássica foram, geralmente, por apresentarem já cicatrizes de laparotomia supraumbilical, sendo, portanto seleccionados de forma aleatória. Nas intervenções por laparoscopia, o pneumoperitoneu foi criado com CO₂ a uma pressão máxima de 12 mm Hg. Colheu-se sangue a todos os doentes para doseamentos de bilirrubina total (BT), bilirrubina directa (BD), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), gama glutamil-transpeptidase (GGT) e proteína C reactiva (PCR), antes da intervenção, 24 horas após a colecistectomia e no 30º dia do pós-operatório. Os doentes admitidos no estudo foram divididos em dois grupos: Grupo 1 ($n=95$), incluindo 79 mulheres e 16 homens operados, por via laparoscópica, com a idade média de 54 ± 15 (22-78) anos; e o Grupo 2 ($n=36$), integrado por 20 mulheres e 15 homens, com a idade média de

Quadro I - Valores dos parâmetros hepáticos antes da colecistectomia (compara-se laparoscopia com método clássico)

	Global	GRUPO 1 (n=95) Laparoscopia	GRUPO 2 (n=36) Método Clássico	P
BT mg/dl (N- 0,3-1,0)	0,74±0,25	0,7±0,47	0,76±0,5	n.s.
BD mg/dl (N-0,0-0,3)	0,15±0,1	0,14±0,09	0,16±0,09	n.s.
AST U/l (N-10-42)	24,3±6,9	23,9±6,6	25,4±7,8	n.s.
ALT U/l (N-10-40)	21±6,5	20,9±6,6	21,5±6,4	n.s.
(FA U/l) N-36-101	78±54	72±51	93,9±60,8	n.s.
(gGT U/l) N15-37	18±8,6	17,7±9	17,6±7,7	n.s.
(PCR mg/dl) N-0,0-1,0	0,5±0,5	0,54±0,54	0,55±0,45	n.s.

Na primeira coluna mostram-se os valores normais no Laboratório dos HUC

$62,7 \pm 13$ (28-84) anos, operados pelo método clássico. A média e desvio padrão dos parâmetros hepáticos, no pré-operatório, nos dois grupos, apresentam-se no Quadro I. Um conjunto controlo de 33 doentes consecutivos, submetidos a vários tipos de operações na cavidade abdominal, foi igualmente estudado no que respeita aos mesmos parâmetros da função hepática. Este conjunto foi, também, dividido em dois grupos: Grupo A (laparoscopia), Grupo B (método clássico). As intervenções realizadas são discriminadas no Quadro II. Quarenta e seis pacientes consecutivos (Quadro III) do conjunto dos 131 operados de colecistectomia, foram avaliados, no pré-operatório e 24 horas após a colecistectomia, com um cintigrama com ^{99m}Tc-BrIDA (mebrofenina). O complexo BrIDA-Tc^{99m} (mebrofenina) é obtido após

Quadro II - Grupo controlo: tipo de cirurgia

Grupo A - Laparoscopia (n=19)	
Nissen/Toupet por DRGE	11
Sigmoidectomia por cancro	7
Hemicolectomia direita por cancro	1
Grupo B - Método clássico (n=14)	
Ressecção anterior do recto por cancro	5
Colectomia total (polipose + cancro e colite ulcerosa)	3
Gastrectomia subtotal por cancro	2
Hemicolectomia direita por cancro	1
Hemicolectomia esquerda por cancro	1
Sigmoidectomia por cancro	1
Colectomia do transversal por cancro	1

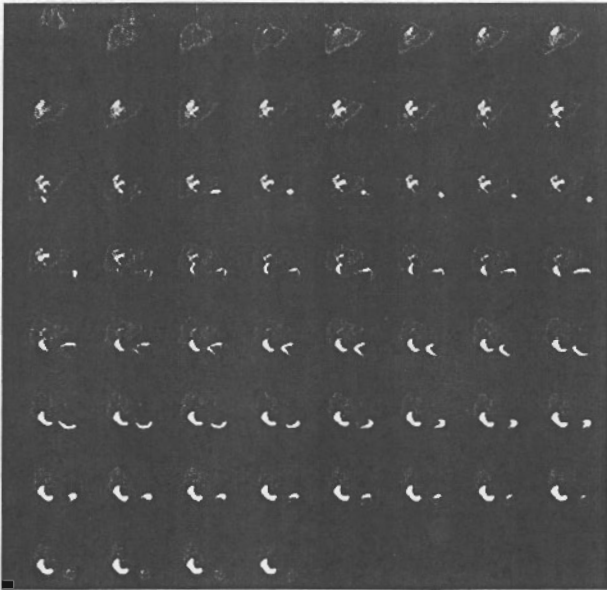


Figura 1 - Cintigrama com $^{99m}\text{TcBrIDA}$: imagens durante os primeiros 60 minutos.

adicionar pertecnetato e permanece estável durante seis horas. Este estudo dinâmico permite obter imagens (Figura 1) imediatamente após a injeção e durante 60 minutos (segundo a segundo durante o primeiro minuto e minuto a minuto depois), e determinar parâmetros quantitativos da função hepática (fracção de extracção hepa-

Quadro III - Cintigrafia hepatobiliar: características dos grupos

	Grupo A Laparoscopia (n=32)	Grupo B Método clássico (n=14)	P
Mulheres	29	7	$p < 0,05$
Homens	3	7	n.s.
Idade	53 ± 16	$63 \pm 12,4$	$p = 0,055$
Tmax (seg)	$11,2 \pm 2,5$	$12 \pm 3,3$	n.s.
T1/2 (seg)	41 ± 18	$36 \pm 6,5$	n.s.

toxicária) e esvaziamento biliar: o Tmax representa o tempo até à actividade máxima; o T1/2, o tempo de semi esvaziamento (Figura 2). Estes pacientes foram também divididos num Grupo 1 (laparoscopia, n=32) e num Grupo 2 (método clássico, n=14). No Quadro III mostram-se as características dos dois grupos.

O protocolo anestésico utilizado foi semelhante em todas as intervenções tanto nas realizadas por laparoscopia como naquelas em que se utilizou a abordagem clássica e tanto na colecistectomia como nas outras cirurgias abdominais. No dia da intervenção foi administrada uma medicação pré-anestésica: Hidroxizina (50 mg) ou Midazolam (5 mg) i.m., cerca de duas horas antes da indução anestésica. A anestesia geral foi induzida, na

generalidade, com Tiopental sódico (3-4 mg/Kg) e poucos casos com Propofol (2 mg/Kg). A manutenção da anestesia foi efectuada com Sevoflurano (anestésico halogenado volátil) numa concentração alveolar mínima (MAC) entre 1 e 0,8. Para intubação orotraqueal e para manter um bom relaxamento muscular abdominal, utilizou-se um relaxante muscular não despolarizante, o Cisatracurium IV, em bólus e, como analgésico, o Fentanil (15-30 $\mu\text{g/Kg}$). Após a intubação orotraqueal, foi instituída ventilação mecânica (Servo 900c-Siemens®), no modo ventilação com pressão positiva intermitente (IPPV), com ventilação por minuto inicial de 100 ml/Kg/min e frequência respiratória de 14 ciclos/min, cujos parâmetros foram ajustados durante o pré-operatório de modo a manter um PetCO₂ entre os 30-40 mmHg. A monitorização incluiu: ECG, TA automática não invasiva, oximetria de pulso, capnografia e capnometria, bem

Quadro IV - Valores dos parâmetros hepáticos antes e após a colecistectomia em 131 doentes

	Grupo A Laparoscopia (n=32)	Grupo B Método clássico (n=14)	P
BT mg/dl (N-0,3-1,0)	$0,74 \pm 0,25$	$0,97 \pm 0,39$	$p < 0,0001$
BD mg/dl (N0,0-0,3)	$0,15 \pm 0,1$	$0,23 \pm 0,21$	n.s.
AST U/l (N-10-42)	$24,3 \pm 6,9$	$85,4 \pm 82,8$	$p < 0,0001$
ALT U/l (N-10-40)	$21 \pm 6,5$	$91,8 \pm 181,5$	$p < 0,0001$
FA U/l (N-36-101)	78 ± 54	$69,5 \pm 41,7$	n.s.
Gama gt U/l (N-15-37)	$18 \pm 8,6$	$23,5 \pm 20,9$	n.s.
PCR mg/dl (N-0,0-1,0)	$0,5 \pm 0,5$	$4,5 \pm 4,1$	$p < 0,0001$

como avaliação da mecânica ventilatória ("compliance" torácica, pressão inspiratória de pico e "plateau", ventilação/minuto e volume corrente (8,9). Em quase todos os doentes foi feita monitorização do bloqueio neuromuscular. Nos casos em que, no fim da intervenção, se verificou um bloqueio neuromuscular residual, foi revertido com administração I.V. da associação farmacológica: Neostigmina (1 mg) e sulfato de atropina (0,5 mg). A analgesia da dor do pós-operatório imediato (10) foi realizada com Tramadol diluído (100 mg/100 cc S1), tendo sido acautelada a prevenção de náuseas e vômitos, administrando Metoclopramida (10 mg) no fim da intervenção e nas 24 horas seguintes.

Na análise estatística utilizou-se o teste-t de Student para

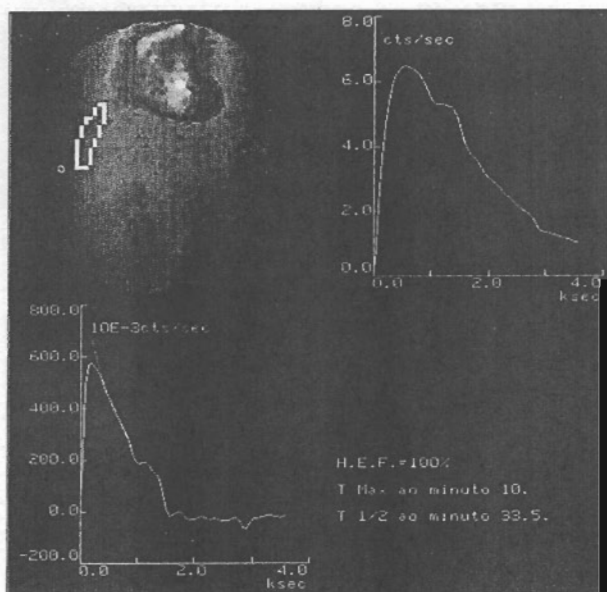


Figura 2 – Cintigrama com ^{99m}TcBrIDA: parâmetros quantitativos da função hepática e esvaziamento biliar após colecistectomia clássica.

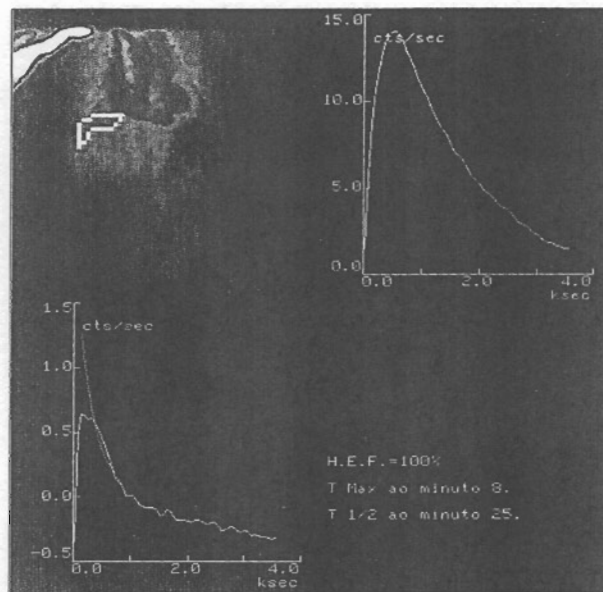


Figura 3 – Cintigrama com ^{99m}TcBrIDA: parâmetros quantitativos da função hepática e esvaziamento biliar após colecistectomia laparoscópica.

comparar variáveis de expressão contínua e o teste qui-quadrado, com a correção de Yates, na análise das diferenças na frequência das variáveis categoriais. Considerou-se com significado estatístico o valor de $p < 0,05$. As análises estatísticas foram processadas com o programa StatView 5.0® (Abacus Concepts, Inc., 1998).

RESULTADOS

Não se verificou mortalidade nem morbidade durante o

Quadro V - Valores dos parâmetros hepáticos após a colecistectomia: método laparoscópico versus método clássico

	Grupo 1 (n=95)	Grupo 2 (n=36)	P
BT mg/dl (N-0,3-1,0)	0,9±0,12	1,09±0,22	$p < 0,05$
BD mg/dl (N-0,0-0,3)	0,23±0,22	0,26±0,16	n.s.
AST U/l (N-10-42)	80,6±35	101,6±155,8	n.s.
ALT U/l (N-10-40)	79,7±38,7	124,6±346,4	n.s.
FA U/l (N-36-103)	57,8±17,5	65,3±18,8	n.s.
Gama GT U/l (N-15-37)	23,16±17,65	24,45±29,36	n.s.
PCR mg/dl (N-0,0-1,0)	2,9±2,9	8±4,5	$p < 0,05$

Quadro VI - Grupo controle: valores dos parâmetros hepáticos antes e após intervenção em 33 doentes

	Pré-operatório	Pós-operatório	P
BT mg/dl (N-0,3-1,0)	0,64±0,23	0,87±0,38	$p < 0,05$
BD mg/dl (N-0,0-0,3)	0,1±0,07	0,17±0,08	$p < 0,05$
AST U/l (N-10-42)	22,8±5,3	56±101	n.s.
ALT U/l (N-10-40)	22,4±9,3	69,5±159	n.s.
FA U/l (N-36-103)	69,8±31,7	55±20	n.s.
Gama GT U/l (N-15-37)	19,4±11,5	18±12	n.s.

estudo. Nenhum dos doentes foi submetido a exploração intra-operatória da via biliar e a colangiografia per-operatória não foi utilizada em nenhum caso. Como se mostra no Quadro IV, houve uma elevação significativa na BT, AST, ALT e na PCR, 24 horas após a colecistectomia. A BT elevou-se acima do valor normal (39%) em 38,4% dos doentes; a AST em 89,8% e a ALT em 86,5%. A AST aumentou 3,5 vezes acima do valor normal e a ALT quatro vezes (Quadro IV). Se compararmos os dois Grupos (laparoscopia e método clássico), como se pode observar no Quadro V, não se puseram em evidência diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros estudados; com exceção da bilirrubina total,

Quadro VII – Parâmetros de esvaziamento biliar: Tmax antes e após a colecistectomia (método laparoscópico versus clássico)

Tmax (min)	Global (N=46)	Grupo 1 (N=32)	Grupo 2 (N=14)	P
Antes	11,37±2,6	11,37±2,6	11,37±2,6	n.s.
Após	10,8±4,3	10,8±4,3	10,8±4,3	n.s.
p	n.s.	n.s.	n.s.	

superior no Grupo 2 e da PCR, quatro vezes mais elevada após colecistectomia por via clássica.

Os resultados das colheitas, efectuadas antes e após cirurgia no grupo controlo, podem observar-se no Quadro VI. Apenas se registou um aumento estatisticamente significativo da bilirrubina total e da bilirrubina directa. Nos Quadros VII e VIII mostram-se os parâmetros cintigráficos do fluxo biliar antes e após a colecistectomia. Não

Quadro VIII – Parâmetros de esvaziamento biliar: T1/2 antes e após a colecistectomia (método laparoscópico versus clássico)

T1/2 (min)	Global (n=46)	Grupo 1 (N=32)	Grupo 2 (N=14)	P
Antes	40,3±16,7	41,1±18	36±6,5	n.s.
Após	40,3±17,3	39,7±19,5	41,6±12,3	n.s.
p	n.s.	n.s.	n.s.	

se verificaram diferenças, com significado estatístico, entre os Grupos. A fracção de extracção hepatocitária permaneceu sempre dentro dos valores normais (100%) em todos os pacientes avaliados (Figuras 2 e 3). A grande maioria dos pacientes tiveram alta hospitalar antes das 48 horas; o controlo dos valores da função hepática foi efectuado no 30º dia de pós-operatório, quando os doentes tiveram a primeira consulta de revisão. Todos os valores previamente elevados se encontravam nos níveis de base.

DISCUSSÃO

Pudemos confirmar com este estudo o facto, já observado por vários investigadores (1,2,11), que a AST e a ALT aumentam significativamente após a colecistectomia. Não só após utilização do método laparoscópico mas, também, após colecistectomia clássica. Baseados (4,12,13,14) nas consequências do pneumoperitoneu sobre a circulação hepatopeda, alguns autores afirmaram que, na laparoscopia, a pressão intra-abdominal (12-14 mm Hg de CO₂) elevada acima dos valores da pressão normal no sistema porta (7-10 mm Hg), poderia induzir alterações fisiopatológicas na função hepática. Contudo, no presente estudo, pôde demonstrar-se que as elevações

da AST e ALT se verificaram após utilização de ambos os métodos de abordagem e que não se encontraram diferenças significativas quando se compararam os valores obtidos com os dois métodos. Quando analisámos o comportamento dos enzimas após outro tipo de intervenções abdominais e comparámos os dois métodos de abordagem também não encontramos diferenças estatisticamente significativas após a cirurgia. Parece por isso poder inferir-se que um pneumoperitoneu, a uma pressão não superior a 12 mm Hg, não poderá ser considerado responsável por tais elevações num indivíduo sem doença hepática prévia. O protocolo anestésico utilizado (15) foi oferecido de igual modo aos doentes do grupo controlo e aos pacientes operados de colecistectomia. Os estudos farmacocinéticos do Tiopental e do Propofol revelam pouca influência sobre o fluxo sanguíneo hepático (16,17). O Sevoflurano é um agente anestésico halogenado com vantagem clínica sobre outros halogenados, na anestesia para cirurgia hepato-biliar, porque mantém ou quase não interfere no fluxo sanguíneo hepático e mesentérico, para concentrações alveolares mínimas inferiores a dois (MAC<2) e não é hepatotóxico (18,19,20,21,22). Os opióides também não apresentam um efeito directo sobre o fluxo sanguíneo hepático e o aumento do tónus do esfíncter de Oddi é dose-dependente (23). Apesar destes factos não podemos afirmar, peremptoriamente, que, as elevações dos enzimas hepáticos, não sejam condicionadas por hipoperfusão hepática induzida pela anestesia já que seriam necessários estudos específicos para o comprovar. No entanto estamos inclinados a aceitar os dados da literatura que apontam para o contrário.

Foi também referido por outros que a tracção na vesícula biliar, o efeito local da electrocoagulação utilizada para dissecar o órgão do leito hepático, e a área de cauterização aí criada para aperfeiçoar a hemostase poderiam ser responsáveis pela elevação da ALT e da AST. No entanto, para comprovar estas afirmações, seriam necessários outros estudos. Numa tentativa de explicar estas alterações nas "provas hepáticas" tentou-se verificar se seriam devidas a atrasos no esvaziamento biliar após a colecistectomia. Num estudo (5), utilizando a cintigrafia quantitativa hepatobiliar, os autores concluíram que, após a colecistectomia, o ritmo do esvaziamento biliar se acelerava. No estudo por nós efectuado dos parâmetros quantitativos da função hepática e do esvaziamento biliar observámos que os valores do Tmax e do T1/2 não apresentaram diferenças estatisticamente significativas após a cirurgia. Sand e col. concluíram (7) que, na ausência de obstrução, o intervalo de tempo entre a colecistectomia e a realização do estudo cintigráfico seria par-

tualmente importante na interpretação de possíveis alterações do fluxo biliar. As avaliações precoces do fluxo biliar, na ausência de lesões ou cálculos na via biliar principal, não permitiram todavia confirmar tais conclusões, já que não encontramos atrasos de esvaziamento biliar, com valor estatisticamente significativo, imediatamente após a colecistectomia; o mesmo se dirá em relação à fracção de extracção hepatocitária que permaneceu sempre normal nos nossos doentes após a colecistectomia.

A conclusão mais significativa talvez seja a de que as alterações nos enzimas hepáticos foram clinicamente silenciosas e que o facto de existirem tais elevações não constitui um factor de risco que deva condicionar a indicação cirúrgica quando os candidatos a cirurgia apresentam uma função hepática normal.

Correspondência:

António Manuel Rodrigues Milheiro
Quinta da Romeira, Lote 13 - 1º dto
3030-116 Coimbra
Telefone: 239 781 165;
Telemovel: 919 464 079
E-mail: amrm@netcabo.pt

BIBLIOGRAFIA

- Clarke RS, Doggart JR, Lavery T. Changes in liver function after different types of surgery. *Br J Anaesth.* 1976; 48: 119-28.
- Halevy A, Gold-Deutch R, Negri M, Lin G, Shlamkovich N, Evans S, et al. Are elevated liver enzymes and bilirubin levels significant after laparoscopic cholecystectomy in the absence of bile duct injury?. *Ann Surg* 1994; 219: 362-4.
- Saber AA, Laraja RD, Nalbandian HI, Pablos-Mendez A, Hanna K. Changes in liver function tests after laparoscopic cholecystectomy: not so rare, not always ominous. *Am Surg* 2000; 66: 699-702.
- Morino M, Giraudo G, Festa V. Alterations in hepatic function during laparoscopic surgery. An experimental clinical study. *Surg Endosc* 1998; 12: 968-72.
- Madaacsy L, Toftdahl DB, Middelfart HV, Hojgaard L, Funch-Jensen P. Comparison of the dynamics of bile emptying by quantitative hepatobiliary scintigraphy before and after cholecystectomy in patients with uncomplicated gallstone disease *Clin Nucl Med* 1999; 24: 649-54.
- van der Linden J Jr, Kempf V, van der Linden W. Bile flow before and after cholecystectomy: a study with ^{99m}Tc-HIDA. *Acta Chir Scand* 1985; 151: 461-4.
- Sand JA, Turjanmaa VM, Koskinen MO, Makinen AM, Nordback IH. Variables affecting quantitative biliary scintigraphy in asymptomatic cholecystectomized volunteers. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 130-5.
- Bardoczky GI, Engelman E, Levarlet M, Simon P. Ventilatory effects of pneumoperitoneum monitored with continuous spirometry. *Anaesthesia* 1993; 48: 309-11.
- Oikkinen M, Tallgren M. Changes in respiratory compliance at laparoscopy: measurements using side stream spirometry. *Can J Anaesth.* 1995; 42: 495-7.
- Miller RD. Anesthesia and the Liver. In: Miller RD. *Anaesthesia* (Vol. 2). 3rd ed. 1990. p.1809-24.
- Evans C, Evans M, Pollock AV. The incidence and causes of post-operative jaundice. A prospective study. *Br J Anaesth* 1974 Jul; 46: 520-5.
- Eleftheriadis E, Kotzampassi K, Botsios D, Tzartinoglou E, Farmakis H, Dadoukis J. Splanchnic ischemia during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1996; 10: 324-6.
- Hashikura Y, Kawasaki S, Munakata Y, Hashimoto S, Hayashi K, Makuuchi M. Effects of peritoneal insufflation on hepatic and renal blood flow. *Surg Endosc* 1994; 8: 759-61.
- Jakimowicz J, Stultiens G, Smulders F. Laparoscopic insufflation of the abdomen reduces portal venous flow. *Surg Endosc* 1998; 12: 129-32.
- Bazin JE, Schoeffler P. Anesthésie pour chirurgie par voie laparoscopique. In: *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 36-569-A-10.
- Miller RD. Intravenous Anesthetics. In: Miller RD. *Anesthesia* (Vol. 1). 3rd ed. 1990. p. 234.
- Vivian X. Propofol. In: *Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Anesthésie-Réanimation)*, 36-305-A-10. P. 3.
- Suttner SW, Schmidt CC, Boldt J, Huttner I, Kumle B, Piper SN. Low-flow desflurane and sevoflurane anesthesia minimally affect hepatic integrity and function in elderly patients. *Anesth Analg* 2000; 91: 206-12.
- Nathan-Denizot N, Tecoult E, Sadoune LO. Anesthésiques Halogénés - Sevoflurane. In: *Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Anesthésie-Réanimation, 2e Fiche additive)* 36-285-A-10. p 3.
- Nishiyama T, Yokoyama T, Hanaoka K. Liver function after sevoflurane or isoflurane anaesthesia in neurosurgical patients. *Can J Anaesth.* 1998 45: 753-6.
- Obata R, Bito H, Ohmura M, Moriwaki G, Ikeuchi Y, Katoh T, et al. The effects of prolonged low-flow sevoflurane anesthesia on renal and hepatic function. *Anesth Analg* 2000 91: 1262-8.
- Nishiyama T, Yokoyama T, Hanaoka K. Liver and renal function after repeated sevoflurane or isoflurane anaesthesia. *Can J Anaesth* 1998; 45: 789-93.
- Miller RD. Narcotic Intravenous anaesthesia. In: Miller RD. *Anesthesia* (Vol 1). 3rd ed. 1990. p. 315-335.